T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	1,2－アゾールの直接的官能基化を基盤とした合成法開発と光応答性分子としての利用
Title(English)	
著者(和文)	盛田大輝
Author(English)	Taiki Morita
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11070号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:布施 新一郎,中村 浩之,占部 弘和,金原 数,小林 雄一
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11070号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

平成 30 年度　学位論文

1,2－アゾールの直接的官能基化を基盤とした合成法開発と光応答性分子としての利用

東京工業大学　生命理工学院

生命理工学系　生命理工学コース

盛田　大輝

目次

Abbreviations

第 1 章「序論」

1－1　はじめに　2
1－2　多官能基化された複素環化合物の合成戦略　2
1－2－1　母骨格形成を伴う合成戦略　2
1－2－2　母骨格の官能基化による合成戦略　4
1－3　（ヘテロ）芳香族化合物の修飾法　5
1－3－1　カルボアニオンと求電子剤との反応　6
1－3－2　芳香族求電子置換反応　8
1－3－3　遷移金属触媒を用いるクロスカップリング　9
1－3－4　C-H 結合直接官能基化　11
1－4　1,2－アゾ―ル　15
1－4－1　1,2－アゾールの性質　15
1－4－2　多置換ピラゾールの合成法　23
1－4－3　置換イソオキサゾールの合成法　30
1－5　縮環イソオキサゾールの合成法　35
1－6 本論文の概要　36
References　40

第 2 章「3－ヨードピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発」

2－1　はじめに　46
2－2　合成計画　46
2－3　3－ヨードピラゾールの合成　48
2－4　芳香族求核置換反応による 1 位窒素へのアリール基の導入　48
2－5　3 位ヨウ素を足掛かりとしたパラジウム触媒を用いるカップリング反応　49
2－6　5 位 C-H アリール化による 1,3,5－トリアリールピラゾールの合成　51
2－7　4 位 C-H アリール化によるテトラアリールピラゾールの合成　54
2－8　まとめ　58
References　60
Experimental sections　61

第 3 章「ピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発と機能評価」

3－1　はじめに　96

3－2　合成計画　96
3－3　ピラゾールの N－アリール化　97
3－4　C-H アリール化による 1,5－ジアリールピラゾールの合成　99
3－5　C-H アリール化による 1,4,5－トリアリールピラゾールの合成　103
3－6　3 位の C-H アリール化によるテトラアリールピラゾールの合成　106
3－7　3 置換および 4 置換ピラゾールの機能評価　110
3－8　まとめ　116
References　118
Experimental sections　119

第 4 章「イソオキサゾリルアニオンを利用する置換イソオキサゾールの合成法開発」
4－1　はじめに　182
4－2　研究計画　182
4－3　脱プロトン化による 5－イソオキサゾリルアニオンの調製　185
4－4　芳香族求電子置換反応による 4 位のヨウ素化　186
4－5　4－ヨードイソオキサゾールの官能基変換　187
4－5－1　パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応　187
4－5－2　ヨウ素－金属交換によるイソオキサゾリルアニオンの調製　188
4－6　4－イソオキサゾリルアニオンを用いる置換イソオキサゾールの合成　190
4－7　まとめ　198
References　200
Experimental sections　201

第 5 章「金(I)触媒を用いるイソオキサゾールの芳香族求電子置換型分子内環化反応」
5－1　はじめに　246
5－2　研究計画　246
5－3　プロパルギルエーテルのヒドロアリール化反応　247
5－3－1　反応条件の検討　247
5－3－2　基質適用範囲の検討　250
5－4　プロパルギルアミンの分子内環化反応　254
5－4－1　反応条件の検討　254
5－4－2　基質適用範囲の検討　259
5－5　連続的環化反応　261
5－6　反応機構　263
5－7　プロパルギルクライゼン転位反応　266
5－8　まとめ　268
References　270
Experimental sections　271

第 6 章「イソオキサゾールの光分解を利用した 5−イミダゾリンの合成とタンパク質ラベル化への展開」

6−1　はじめに 348
6−2　研究計画 348
6−3　イソオキサゾールの光分解を利用した 5−ヒドロキシイミダゾリンの合成 349
6−3−1　初期検討および生成物の構造決定 349
6−3−2　反応条件の検討 353
6−3−3　基質適用範囲の検討 354
6−3−4　5−ヒドロキシイミダゾリンの変換 358
6−3−5　推定反応機構 360
6−4　イソオキサゾールの光分解反応を用いるタンパク質のラベル化 362
6−5　まとめ 366
References 367
Experimental sections 369

第 7 章「結論」 420

付章「可視光照射下パラジウム触媒を用いるシリルエーテルの遠隔位 Csp^3-H アルケニル化反応の開発」

A−1　はじめに 426
A−2　研究計画 428
A−3　シリルエーテルのγ位における C-H アルケニル化反応の条件検討 429
A−3−1　アクリロニトリルとのカップリング反応 429
A−3−2　スチレンとのカップリング反応 433
A−4　基質適用範囲の検討 434
A−4−1　電子不足アルケンの適用範囲 434
A−4−2　アクリロニトリルとのカップリング反応における基質適用範囲 438
A−4−3　スチレン誘導体を用いたアルケニル化反応の基質適用範囲 440
A−5　生成物の官能基変換 443
A−6　まとめ 444
References 445
Experimental sections 447

謝辞

Abbreviations

Abs	absorbance
abs	absorbance
Ac	acetyl
Ala	alanine
aq.	aqueous
Ar	aryl
a. u.	arbitrary unit
Bn	benzyl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	tertiary-butoxycarobonyl
bpy	2,2'-bipyridyl
br	broad
BRSM	based on recovered starting material
BSA	bovine serum albumin
Bu	butyl
c	centi-
˚C	degrees celsius
CA	bovine carbonic anhydrase II
Calcd	calculated
CAN	ammonium hexanitratocerate (IV)
CB	cannabinoid receptor
CBB	coomassie brilliant blue
CMD	concerted metalation-deprotonation
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentration
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
CSA	(+)-10-camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
Cy3	cyanine dye 3
d	doublet
D	debye
δ	chemical shift in parts per million
Δ	heat, delta
Davephos	2-Dicyclohexylphosphino-2′-(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl
dba	dibenzylideneacetone
DBCO	dibenzocyclooctyne
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
DFT	density functional theory
DHP	dihydropyran
DIEA	*N*,*N*-diisopropylethylamine
DIH	1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin
DMA	*N*,*N*-dimethylacetamide
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMPU	*N*,*N'*-dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
DNBS	2,4-dinitrobenzenesulfonyl
DPEphos	2,2'-Bis(diphenylphosphino)diphenyl Ether
dppBz	1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene
dppf	1,1'- bis(diphenylphosphanyl) ferrocene
E	electrophile
ε	molar absorption coefficient
emis	emission
eq.	equivalent
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
fac-	facial
g	gram(s)
G	Gibbs energy
GC	gas chromatography
GPC	gel permeation chromatography
Glu	glutamic acid
h	hour(s)
Hal	halide
HAT	hydrogen atom transfer
HPLC	high performance liquid chromategramphy
HRMS	high-resolution mass spectrometry
Hz	hertz

i-	iso
IC_{50}	half inhibiting concentration
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium Chloride
IR	infrared
J	coupling constant
Johnphos	2-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl
L	liter(s), ligand
LC	liquid chromatography
LED	light emitting diode
LDA	lithium diisopropylamide
Lys	lysine
M	moles per liter, metal
m	meter(s), milli, multiplet
m-	meta
μ	micro, dipole moment
max	maximum
*m*CPBA	*meta*-chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MES	2-(*N*-morpholino)ethanesulfonic acid
MHz	megahertz
min	minute(s)
mol	mole(s)
MS	mass spectrometry, molecular sieves
MW	microwave
n	nano
n-	normal
NBS	*N*-bromosuccinimide
NHC	*N*-heterocyclic carbene
NIS	*N*-iodosuccinimide
NISac	*N*-iodosaccharin
NMO	*N*-methylmorpholine *N*-oxide
NMP	*N*-methylpyrroridone
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
ν	frequency
OVA	ovalbumin
p-	para
Pent	pentyl
Ph	phenyl
phen	1,10-phenanthroline
Pin	pinacol
Piv	pivaloyl
ppm	parts per million
ppy	2-phenylpyridinato
Pr	propyl
PTLC	preparative thin layer chromatography
Py	pyridine
Pz	pyrazole
q	quartet
quant.	quantitative
R	functional group
λ	wavelength
RET	rearranged during transfection
r.t.	room temperature
s	singlet
S_EAr	electrophilic aromatic substitution
S_NAr	nucleophilic aromatic substitution
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl group
t	triplet
t-	tertiary
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBS	*tert*-buthyldimethylsilyl
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TLC	thin layer chromatography
TM	transition metal
TMS	trimethylsilyl
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
Ts	*p*-toluenesulfonyl
Tyr	tyrosine

SAv	streptavidin
S_NAr	nucleophilic aromatic substitution
S_EAr	electrophilic aromatic substitution
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxy methyl
SET	single electron transfer
UV	ultra violet
W	watt(s)
X	halide, leaving group
Y	leaving group

第 1 章

序論

1－1　はじめに

「Heterocyclic Chemistry（複素環化学）」は複素環化合物の合成、反応、および機能を対象とする学問領域である。複素環化学の歴史は、有機化学の黎明期にあたる 1818 年、Brugnatelli がアロキサンを単離したことに端を発する [1]。それ以降、新たな複素環化合物の単離・合成および反応性等について基礎的な知見が積み重ねられて複素環化学は発展してきた。そして、とくに 20 世紀半ば以降、人の手で創られた化合物が医農薬品として積極的に活用されるようになり、複素環化学は医農薬品や材料開発の根幹をなしている。このことから、複素環化学のさらなる発展は有機化学者の使命の 1 つと考える。

1,2－アゾールは、1883 年に Knorr がピラゾールの合成を報告 [2]して以来、今日に至るまで 130 年余りの長い歴史をもつヘテロ芳香族化合物である。1,2－アゾールは、環内に熱力学的に不安定な窒素－ヘテロ原子結合をもち、生合成過程におけるこの結合形成が困難であるため、その構造が天然に見られることは稀である。この特異な構造は有機化学者の興味を惹きつけ、芳香族化合物としての反応性の調査と、環構築法の開発がなされ、1,2－アゾールの化学の基礎が築かれた。

医薬品開発においては天然に存在する生理活性物質を基盤とすることが多かったため、天然にほとんど存在しない 1,2－アゾールが医農薬品開発に用いられることは稀であった。しかしながら、コンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニングといった新技術が導入されて以降、1,2－アゾールを基盤とした医農薬品や材料分子が盛んに開発されるようになった。これは、窒素－ヘテロ原子結合に由来する特異な性質や多くの置換基を集積できる特徴のためである。そのため、多様な多置換 1,2－アゾールを迅速に供給できれば、さらに多くの有用化合物の創出につながると期待できるが、従来の合成法は置換基導入時の位置選択性や原料の入手容易性に問題を残しており、さらには供給困難な誘導体も依然として多く、新しい合成アプローチが求められている。また、光照射下で 1,2－アゾールが特異な応答を示すことも報告されているが、系統的な知見に乏しく、この性質が有効利用されることもほとんどなかった。このような背景の下、本論文ではアゾール環の化学修飾を基盤とした 1,2－アゾールの新規合成法の開発と、光応答性分子としての利用を検討した。

1－2　多官能基化された複素環化合物の合成戦略

上述の通り、多官能基化された複素環化合物は機能性分子として利用されるが、中心骨格に集積された官能基がその機能に重要であると同時に、複素環自体もまた機能発現に大きく寄与している。複素環化合物を基盤とした新規有用化合物を創出する上で、1) 供給可能な化合物の構造が多様であり、2) 短工程で類縁体群を構築できる手法は有用性が高い。以下に、多官能基化された複素環化合物の合成戦略を述べる。

1－2－1 母骨格形成を伴う合成戦略

本戦略では、複数の鎖状化合物を原料として、それらを連結することで複素環骨格を形成する（Figure 1-1）。本戦略においては、ビルディングブロックの供給が容易であることや、多様な置換基を有するビルディングブロックを高収率で連結できる信頼性の高い手法が求められる。

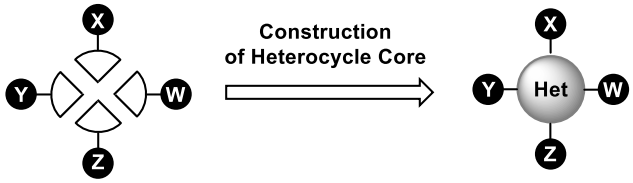
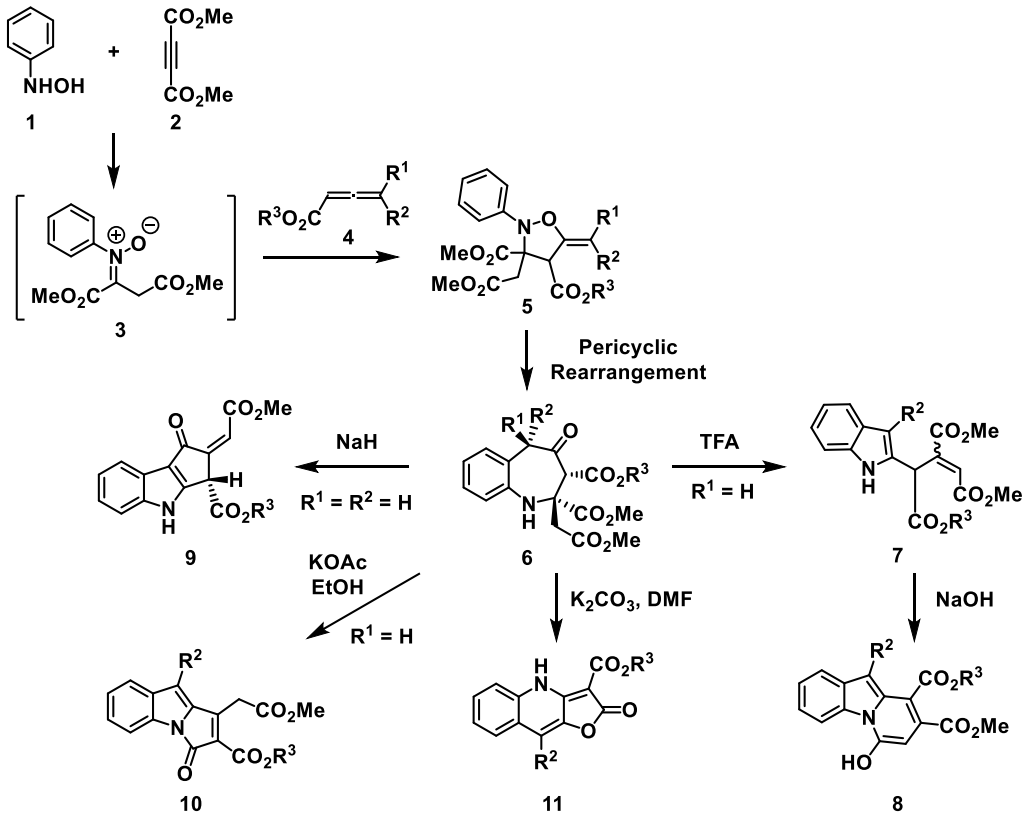


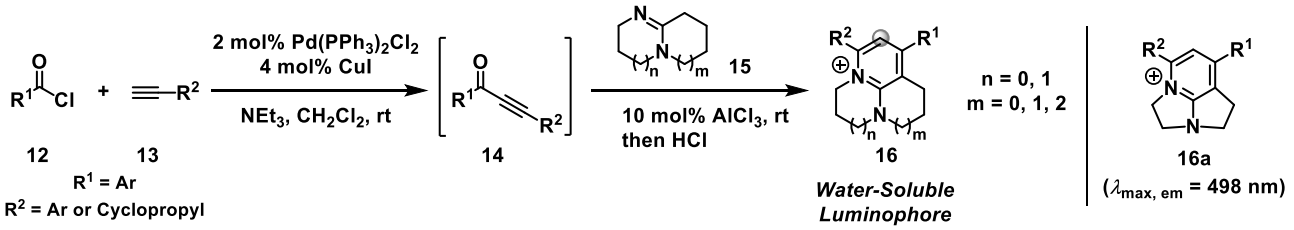
Figure 1-1. Construction of Heterocycle Core from Multicomponents

本合成戦略の特徴として、多様な複素環骨格を構築できる点が挙げられる [3]。Kumar らは、フェニルヒドロキシアミン**(1)**とアセチレンジカルボン酸ジメチル**(2)**からニトロン **3** を調製したのち、これとアレン **4** との環化付加によりオキサゾリン **5** とし、続くペリ環状反応により、2 環性複素環化合物 **6** を得ている。さらにこの化合物を共通中間体として、種々の条件下でさらなる骨格変換を行い、それぞれ異なる骨格をもつ 3 環性化合物 **8-11** へと導いている（Scheme 1-1）[4]。



Scheme 1-1. Synthesis of Structurally Diverse Heterocycles via Three Component Coupling

本合成戦略は、得られる化合物の骨格が多様であるため、望む機能を有する新規骨格の創出に適している。これを実現した一例として、Müller らは 3 成分カップリングにより、新規 3 環性ピリジニウム塩 **16** の合成に成功している（Scheme 1-2）[5]。すなわち、アシルクロリド **12** と末端アルキン **13** を薗頭カップリング反応により連結してイノン **14** としたのち、塩化アルミニウム存在下で環状アミジン **15** と反応させることで、3 環性ピリジニウム塩 **16** を合成している。さらに、得られた化合物から、所望の青色の蛍光発光を示し、かつ水に可溶な新規骨格をもつ色素 **16a** を見出している。



Scheme 1-2. Synthesis of Tricyclic Pyridinium Salt 16 via One-Pot, Three-Component Coupling

上に挙げた例では、機能性複素環化合物が 2 工程で合成されている反面、さらなる誘導体化を行う際には次の点が問題となる。すなわち、中心骨格に多様な官能基を集積させたい場合、3 つの成分のいずれについても入手容易性が問題となる。さらに重要な点として、色素としての機能にピリジン環上の置換基が影響をおよぼすと予想されるが、中間体としてイノンを用いるため、生成物のピリジン環中の印をつけた位置に置換基を導入できない。このように、本戦略に基づく合成法では、複素環上の置換基の位置や種類がしばしば制限される。

1－2－2 母骨格の官能基化による合成戦略

本戦略では、あらかじめ骨格が構築された複素環化合物に対して、各反応点を位置選択的に官能基化する（Figure 1-2）。本戦略では、中心骨格は固定されるものの、置換基 W-Z に相当する原料の入手が比較的容易であることが多く、連続的に置換基を集積できれば短工程での類縁体創出が可能になる。また、用いる反応によっては多様な官能基を導入できる。下図では、中心骨格の全反応点に対して置換基 W-Z が直接的かつ連続的に導入されており、後述する通りこれを実現した合成法も報告されているが、その成否は中心の複素環化合物に依存する。すなわち、本戦略においては複素環化合物を直接修飾する反応が必須となるが、その開発の難易度は複素環化合物に依存する。

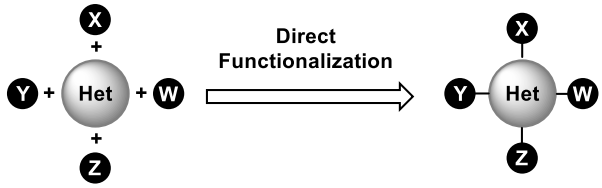
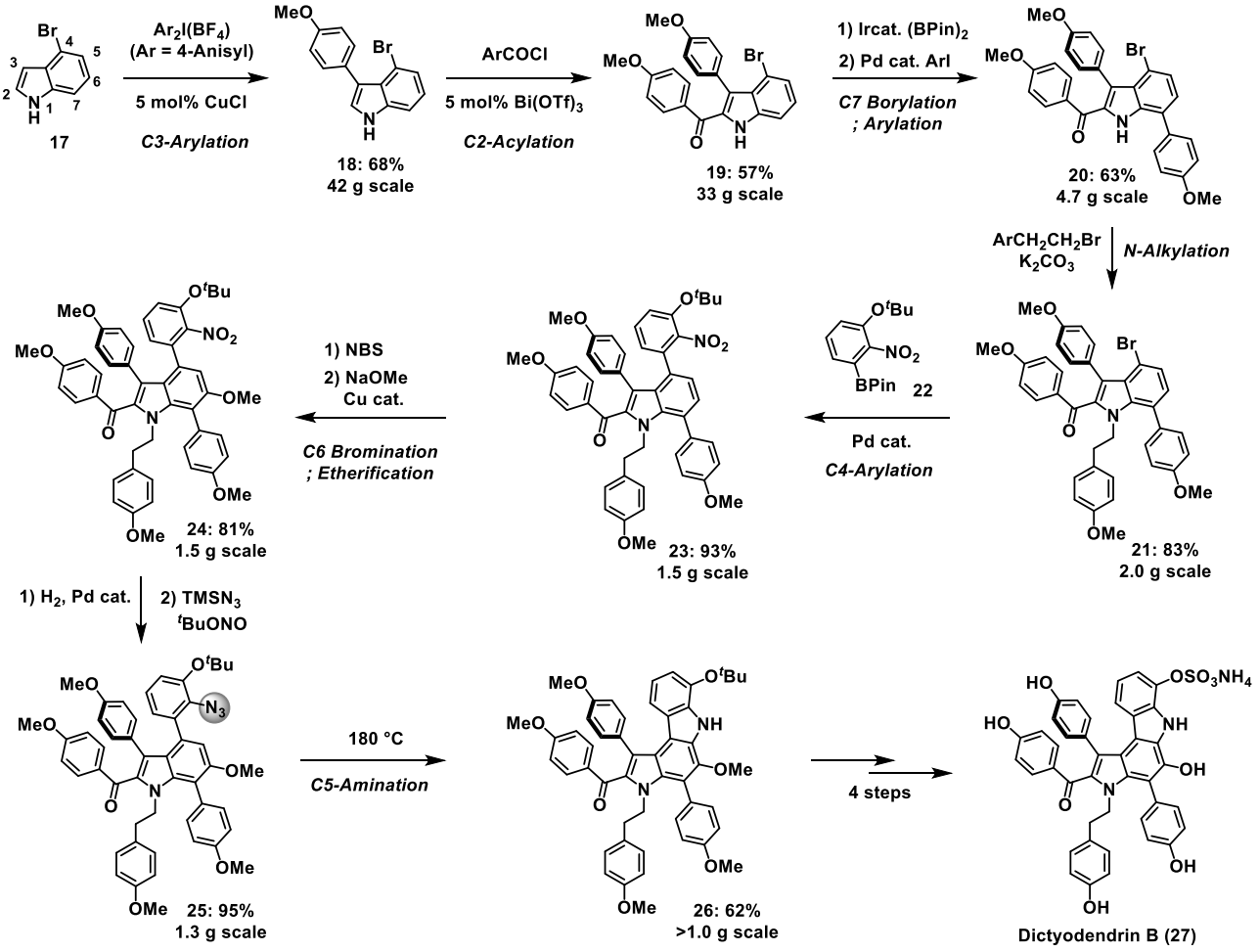


Figure 1-2. Sequential Direct Functionalization

本戦略は天然物に代表される多官能基化されたヘテロ芳香族化合物の合成においても有用である[6]。一例として、Gaunt らはインドールの各反応点を官能基化することでディクチオデンドリン B(**27**)の全合成を達成している（Scheme 1-3）[7]。すなわち、入手容易な 4－ブロモインドール(**17**)を出発原料として、彼らが独自に開発した銅触媒による 3 位のアリール化[8]と、$Bi(OTf)_3$ を触媒[9]とする 2 位のアシル化により **19** を大量合成した。続いて、イリジウム触媒を用いて 7 位をボリル化したのち、鈴木－宮浦カップリング反応により 7 位に 4－アニシル基を導入した。得られた **20** に対し、N－アルキル化と、4 位の臭素を足掛かりとする鈴木－宮浦カップリングを行い、1 位と 4 位に置換基を導入して **23** とした。これに対し、6 位選択的なブロモ化と、続く銅触媒によるメトキシ基の導入をワンポットにて行うことで **24** を得た。さらに、**24** 中のニトロ基をアジド基に変換したのち、高温加熱条件下でアジド基の分解によって生じるナイトレンの、分子内 C-H 挿入反応により 5 位をアミノ化

して **26** とした。最後に、4 段階の官能基変換を経てディクチオデンドリン B (**27**)の全合成を達成した。本合成法の特徴として、使用された原料のほとんどが入手容易であることや、中間体 **26** までの各工程がグラムスケールで実施されていること、類縁体創出が容易であることが挙げられる。

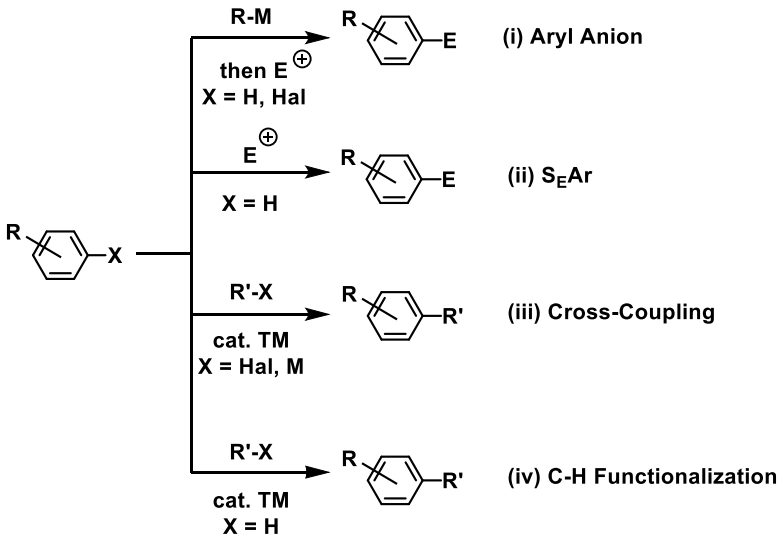


Scheme 1-3. Total Synthesis of Dictyodendrin B by Gaunt

以上述べた通り、多官能基化された複素環化合物の合成戦略として、母骨格の官能基化を基盤とする手法は有効である。次節ではその詳細について説明する。

1−3　（ヘテロ）芳香族化合物の修飾法

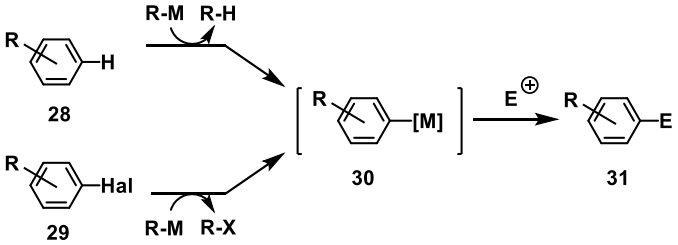
前節で述べた通り、重要な機能をもつ複素環化合物の類縁体創出にあたって、母骨格の官能基化は有効な合成戦略である。その母骨格として（ヘテロ）芳香族化合物を想定すると、芳香環への置換基導入法として以下の反応が主に用いられる（Scheme 1-4）。すなわち、(i)　カルボアニオンと求電子剤との反応、(ii) 芳香族求電子置換反応（S_EAr 反応）、(iii)　遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応である。最近では、(iv)　遷移金属触媒を用いる C-H 結合の直接官能基化法が盛んに開発されている。以下、それぞれの形式の反応について述べる。



Scheme 1-4. Functionalization of Aromatic Compounds

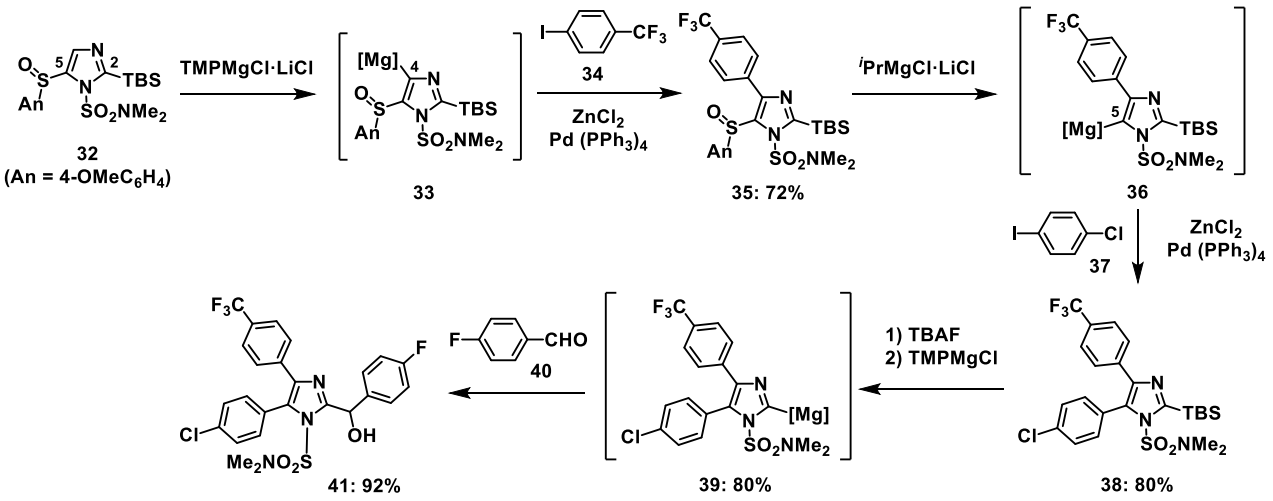
1−3−1　カルボアニオンと求電子剤との反応

（ヘテロ）芳香環上の炭素原子上に、形式的に負電荷が局在したカルボアニオン種 **30** は、強塩基による脱プロトン化やハロゲン－金属交換反応によって位置選択的に調製できる。本活性種の高い求核性を利用し、様々な求電子剤と反応させることで芳香環に対して多種多様な置換基が導入できるため、本手法は芳香族化合物の修飾法として広く利用されている（Scheme 1-5）。



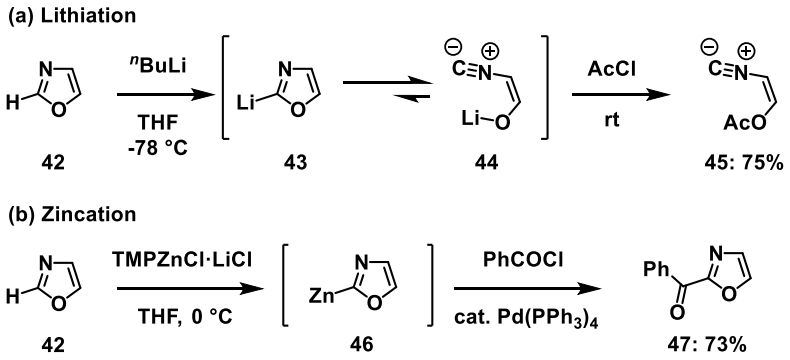
Scheme 1-5. Functionalization of Arenes via Arylanion Species

古典的な手法では強塩基を用いて反応を実施するため、低い官能基許容性が問題となっていた。この問題を解決すべく、近年ではより温和な条件で反応できる試薬の開発が進み、本手法の基質適用範囲は劇的に拡大した[10]。本手法による多置換ヘテロ芳香族化合物の合成例を示す。Knochel らは 2 位にシリル基、5 位にスルフィニル基を有するイミダゾール **32** を鍵中間体として、位置選択的なイミダゾリルマグネシウムの調製と求電子剤との反応を逐次的に行うことで、イミダゾールの各炭素上に置換基を導入している（Scheme 1-6）[11]。すなわち、まず基質 **32** に対して、塩基として TMPMgCl·LiCl[12]を作用させて 4 位の炭素上にカルボアニオンを発生させたのち、アリールハライド **34** との根岸クロスカップリング反応によりビアリール体 **35** を得ている。続いて、これに対して turbo Grignard 試薬（^{i}PrMgCl·LiCl）[13]を作用させ、スルホキシドーマグネシウム交換[14]によりカルボアニオン **36** を調製したのち、根岸クロスカップリング反応を用いて 5 位にアリール基をもつ **38** としている。最後に、TBAF によるシリル基の除去と TMPMgCl·LiCl を用いた脱プロトン化により、カルボアニオン **39** を調製し、アルデヒド **40** に付加させることで全置換イミダゾール **41** を合成している。



Scheme 1-6. Full Functionalization of Imidazole via Imidazolyl Magnesium Species

このように、カルボアニオン種と求電子剤との反応は多置換ヘテロ芳香族化合物の合成において強力な手法である。しかしながら、ヘテロ芳香族化合物からカルボアニオン種を調製する際、メタル化による開環がしばしば問題となる。例として、オキサゾール(**42**)の開環について述べる（Scheme 1-7a）。オキサゾールに ^{n}BuLi を作用させると、2 位での脱プロトン化により、2－オキサゾリルリチウム **43** が生じるが、このカルボアニオンはその開環体であるエノラート **44** との平衡状態にある [15]。なお、Mongin らはこの混合物の ^{1}H NMR を測定し、エノラート **44** のみを観測している [15b]。これに対して、Pirrung らはアシルクロリドを作用させたところ、エノラートのみがアシルクロリドと反応してアセタート **45** が得られたことを報告している [15a]。

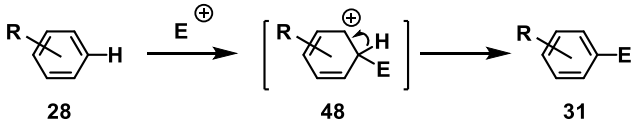


Scheme 1-7. Deprotonative Metalation of Oxazole (42)

開環を制御する手法として、Knochel らは亜鉛アミドを用いる手法を報告している（Scheme 1-7b）[16]。すなわち、彼らが独自に開発した TMPZnCl·LiCl を塩基として用いることにより、オキサゾールの開環が抑制され、続く根岸カップリングにより、望む 2－アシルオキサゾール **47** の合成に成功している。この例で示した通り、これまでカルボアニオンの調製が困難とされてきたヘテロ芳香族化合物でも、カウンターカチオンをよりソフトな金属とすることで、母骨格の分解を抑制しつつ、求電子剤との反応が実現できる場合がある。

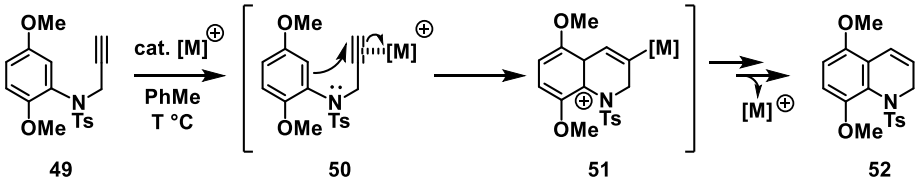
1－3－2　芳香族求電子置換反応

芳香族求電子置換反応は、芳香族化合物の官能基化法として古くから用いられている手法であり、基質の電子的要因に基づいて高位置選択的に置換基を導入できる（Scheme 1-8）。本反応は求電子剤に対して、芳香族化合物が求核攻撃を起こすことで進行する。したがって、求核性の低い芳香族化合物の官能基化に際しては、本手法の適用はしばしば困難となる。また、Lewis 酸により求電子剤を活性化する場合、Lewis 塩基性の官能基や、Lewis 酸により損なわれる官能基の共存も困難となる。



Scheme 1-8. General Mechanism of S_EAr Reaction

なお、本反応では基質と求電子剤とが反応して、カチオン性のアレニウムイオン **48** が中間体として生じたのち、芳香族性の回復を駆動力としてプロトンが脱離して最終生成物が得られる。これと同様の形式の反応として、π酸性金属を Lewis 酸とするヒドロアリール化反応が開発されている [17]。一例として、Nevado、 Echavarren はプロパルギルアニリン **49** のヒドロアリール化反応を報告している（Scheme 1-9）[18]。すなわち、遷移金属触媒により求電子的に活性化されたアルキンに対し、芳香環部位が求核攻撃することで二環性の中間体 **51** が生じる。その後、芳香族性の回復と触媒の再生を伴いながら、ジヒドロキノリン **52** が得られる。反応条件の検討結果から、ヒドロアリール化反応における触媒として、カチオン性金(I)触媒が高い活性をもつことが示されている。金(I)触媒によるアルキンの求電子的活性化を起点とした有機合成反応は、2000 年代初頭より急速な発展を遂げ、近年では天然物合成においても複雑な骨格構築の際に用いられている [19]。なお、Scheme 1-9 中では、アルキニル基が求電子部位、芳香環が求核部位として反応し、カチオン性の中間体 **51** を経て芳香族化合物が修飾されており、本論文ではこの形式の反応を芳香族求電子置換型反応とよぶ。

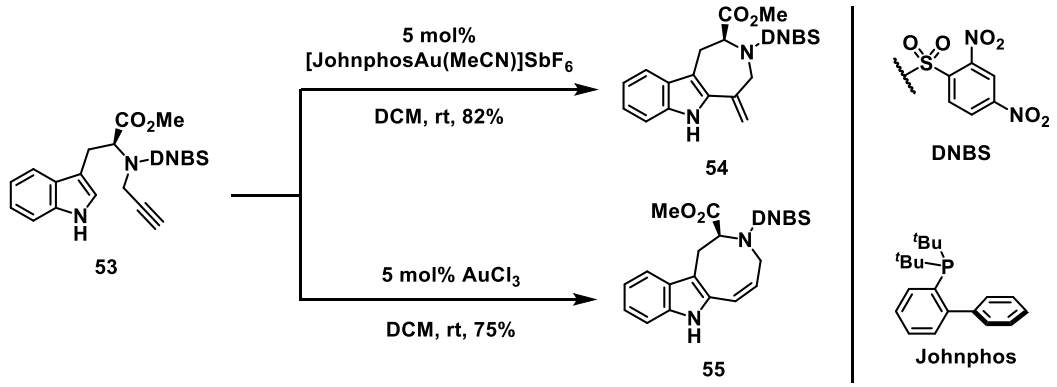


cat.	T (°C)	Yield (%)
5 mol% $PtCl_2$	reflux	17
3 mol% $[Au(PPh_3)Me]$ 6 mol% HBF_4	rt	71

Scheme 1-9. Hydroarylation of Propargylaniline 49

芳香族求電子置換型反応は多環性複素環化合物の合成においても有用である。Echavarren らは、分子内にアルキニル基を有するインドール **53** に対し、金触媒を作用させることで 3 環性骨格を構築している（Scheme 1-10）[20]。この際、Johnphos を配位子とする金(I)触媒を用いると、7-*exo-dig* 環化が進行して **54** が得られるのに対し、塩化金(III)を触媒とすると 8-*endo-dig* 環化が進行して **55** が選択的

に得られている。原因は定かでないが、触媒によって環化位置が制御される点は興味深い。

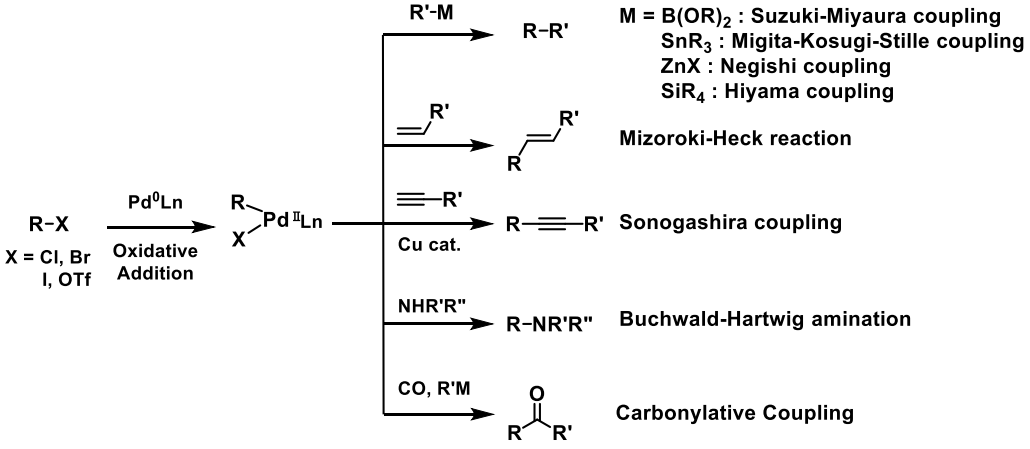


Scheme 1-10. Gold-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Indole 53

1−3−3　遷移金属触媒を用いるクロスカップリング

遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応は、今日の有機合成に欠かせない分子連結の手法である。触媒としてはとくにパラジウムが多く用いられている。2010年、スウェーデン王立科学アカデミーはRichard F. Heck、鈴木章、根岸英一の3 氏に「有機合成におけるパラジウム触媒クロスカップリング反応」の創出に大きく貢献したとして、ノーベル化学賞を授与した。パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応の特徴は、比較的温和な条件下で多様な官能基を導入できる点である。また本反応は、官能基許容性が高く、かつ分子量の大きな分子の連結にも用いることができるため、天然物合成や医薬品、π共役分子の合成など幅広い場面で利用される。

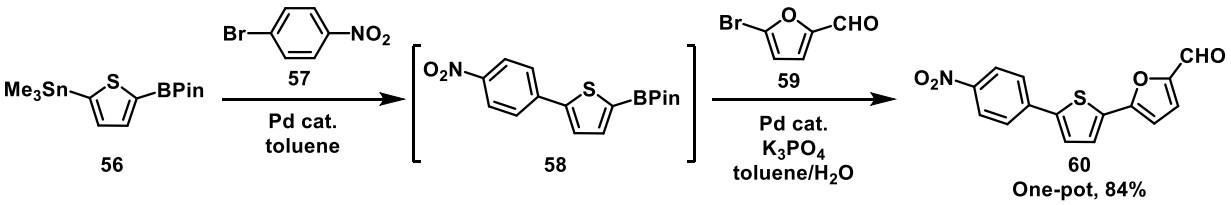
パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応では、多様な官能基が導入できるが、反応の基本形式は共通している（Scheme 1-11）。すなわち、有機（擬）ハロゲン化物がパラジウム触媒に酸化的付加したのち、有機金属試薬とのトランスメタル化、続く還元的脱離を経て、カップリング体が得られる。有機金属試薬の中心金属として、マグネシウム、亜鉛、ホウ素、スズ、ケイ素など様々な種類が使用可能である。有機金属試薬だけではなく、アルケンやアミンも反応に利用でき、また一酸化炭素雰囲気下で反応を実施することで、カルボニル基の導入も可能である。



Scheme 1-11. Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

クロスカップリング反応を複数回行うことで、置換基を系統的に変化させながら多くの類縁体を創出できる。しかしながら、クロスカップリング反応を実施するためには前もってハロゲン等の活性化基を基質に導入しておかなければならない。活性化基の導入とクロスカップリング反応を繰り返すことで、位置選択的に複数の置換基を導入できるが、この合成法ではライブラリー構築の際に多大な労力を要する[a]。また、中間体に対する位置選択的な活性化基の導入はしばしば困難である。これに対し、複数の活性化基をもつプラットフォームを用いて連続的にクロスカップリング反応を行うことで、効率的な類縁体合成が可能となる。

連続的なクロスカップリング反応による、多置換ヘテロ芳香族化合物の合成例を挙げる。Staubitz らは、スズとホウ素の 2 つの金属を有するチオフェン **56** に対して、右田－小杉－Stille カップリング反応と鈴木－宮浦カップリング反応を用いて 3 成分をワンポットにて連結する手法を報告している [21]。右田－小杉－Stille カップリング反応は中性条件下で、鈴木－宮浦カップリングは塩基性条件下、有機溶媒と水の混合溶媒で行うのが一般的である。本反応においては、各段階で用いる反応条件を変えることで化学選択的に 3 成分の連結に成功している（Scheme 1-12）。しかしながら、プラットフォーム **56** の調製は多工程を要し、かつ不安定で取り扱いに注意を要する。



Scheme 1-12. One-Pot, Sequential Cross-Coupling Using Thiophene Platform 56

このように、母骨格上の官能基を足掛かりとした、パラジウム触媒を用いる連続的かつ位置選択的なカップリング反応は迅速な類縁体群の創出に有効であるが、分子内に複数の異なる活性化基を

[a]実際に 2 つの手法を比較する。置換基 A-F を、2 つずつ母骨格に集積させて 3 つの化合物を合成すると仮定する。活性化基導入とカップリング反応を繰り返す場合の総工程数は 10 である（Figure 1-3a）。一方、あらかじめ 2 つの活性化基を導入したプラットフォームに対してカップリング反応を行うと、総工程数は 8 に減少する。さらに、ワンポットにて連続的にカップリング反応を行えれば、精製操作は 5 回に減少する（Figure 1-3b）。以上の比較から、ライブラリー構築にあたってはプラットフォームに対する連続的カップリングが有効なアプローチである。

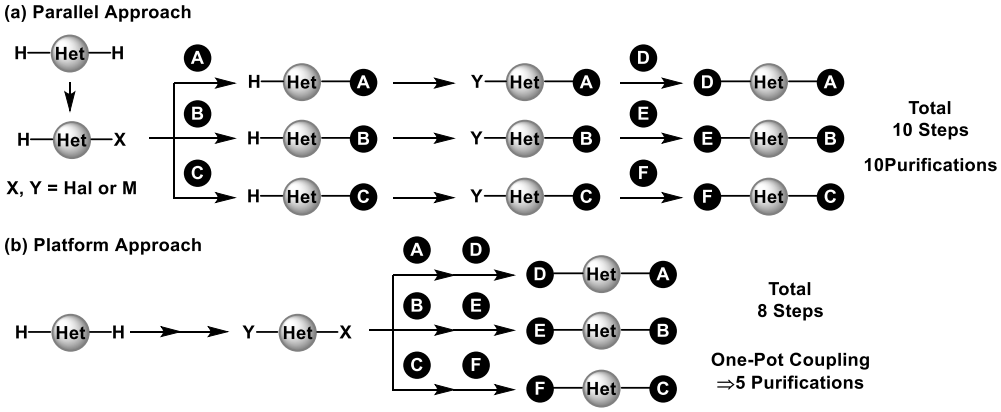
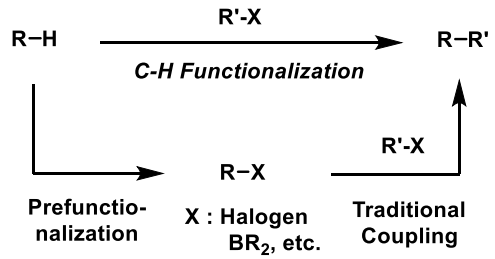


Figure 1-3. Parallel Approach vs. Platform Approach

有するプラットフォームの合成はしばしば困難であり、かつプラットフォームが不安定な場合がある点に問題を残している。

1－3－4　C-H 結合直接官能基化

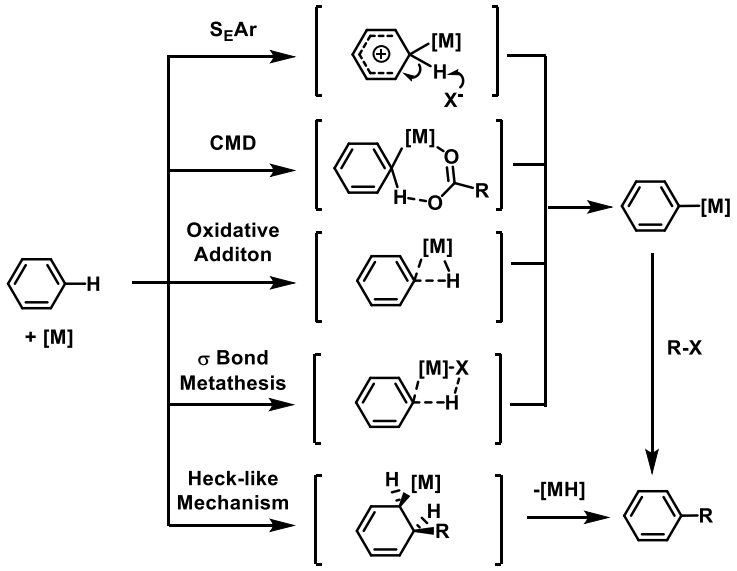
前節で述べた通り、古典的なクロスカップリング反応ではあらかじめ活性化基を導入しておく必要があった。より短工程での合成を可能にする手法として、遷移金属触媒を用いる C-H 結合の直接官能基化反応が近年盛んに研究されている。本反応を利用すれば、活性化基を用いずとも置換基を導入できる（Scheme 1-13）。



Scheme 1-13. C-H Functionalization vs. Traditional Cross-Coupling

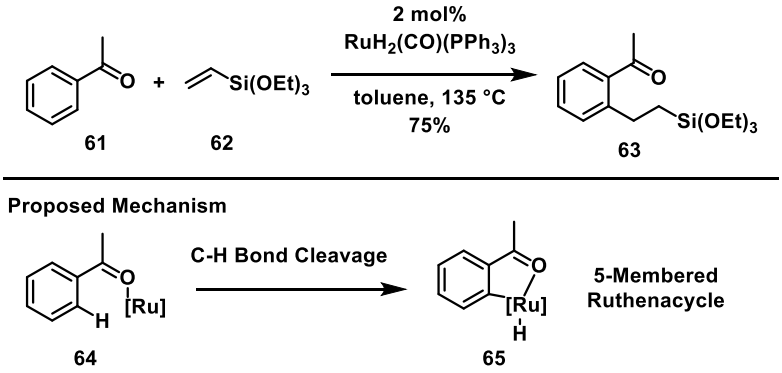
C-H 結合直接官能基化反応の利点として、Scheme 1-13 から明らかなように、活性化基を用いずに望む官能基を直接導入できるため、原子効率に優れ、より短段階の合成となることが挙げられる。また、後述する通り、炭素－金属結合の形成は C-H 結合の切断前、あるいはそれと協奏的に起こる。そのため、強塩基などによる C-H 結合の切断とともに開環するようなヘテロ芳香族化合物の官能基化にも有効である。

芳香族化合物の C-H 結合の切断機構として、いくつかの反応機構が提唱されている（Scheme 1-14）[22]。ベンゼンを基質として提唱反応機構を示す。S_EAr 機構と Heck－like 機構では、C-H 結合の切断前に炭素―金属結合が形成され、CMD（Concerted Metalation－Deprotonation）機構、酸化的付加機構、σ 結合メタセシス機構では、C-H 結合の切断と炭素―金属結合の形成が協奏的に起こる。どの機構によって反応が進行するかは基質や触媒に大きく依存するため予想が困難であるが、高原子価で d 電子の少ない遷移金属錯体では S_EAr 機構や CMD 機構、σ 結合メタセシス機構が優先し、低原子価で d 電子の豊富な遷移金属錯体では酸化的付加機構が優先する傾向にある。



Scheme 1-14. Mechanism of C-H Activation

触媒的 C-H 結合直接官能基化反応は、1993 年、村井らがアセトフェノン(**61**)とアルケン **62** とのヒドロアリール化反応を達成したこと（Scheme 1-15）[23]を皮切りに、今日に至るまで膨大な数の報告がなされてきた。

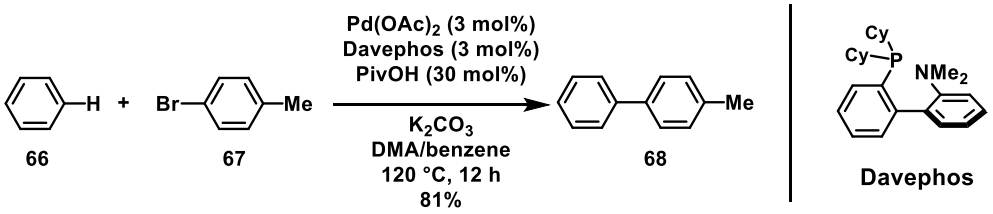


Scheme 1-15. Ruthenium-Catalyzed C-H Activation of Acetophenone (61)

本例では、ケトンの酸素原子のルテニウムへの配位が C-H 結合切断のトリガーとなっており、熱力学的に安定な 5 員環のルテナサイクル **65** を形成することにより、ケトンのオルト位で位置選択的に反応が進行している。このケトンのような配向性官能基を配向基とよび、現在までに様々な種類の配向基が C-H 結合官能基化反応に用いられている [24]。配向基の利用は反応の促進や位置選択性の制御に有効であるが、のちにさらなる官能基変換に利用できない場合は、有機合成上の実用性が低下する。一方で、（ヘテロ）芳香族化合物の C-H 結合官能基化においては、配向基を用いない反応例も多く報告されている。

Fagnou らはベンゼンを基質とした C-H アリール化反応を報告した [25]。すなわち、触媒として酢酸パラジウム、配位子として Davephos、塩基として炭酸カリウムを用い、触媒量のピラバル酸を添加し、DMA 中で 120 ℃に加熱することで、ベンゼン(**66**)と 4ーブロモトルエン(**67**)とのカップリングに成功した（Scheme 1-16）。本反応は CMD 機構で進行すると提唱されており、脱プロトン化を担う

塩基としてピバラートアニオンが有効であったと報告されている。なお、ピバラートアニオンは、触媒量のピバル酸と炭酸カリウムの混合により反応系中で生成している。



Scheme 1-16. C-H Arylation of Benzene via CMD Pathway

Fagnou らによって提唱された CMD 機構について、Gorelsky は DFT 計算による反応機構の詳細な解析をしている [26]。1,2－アゾール類については *N*－メチルピラゾールのみ計算結果が示されており（Figure 1-4）、それによれば、本機構における C-H 結合切断過程の活性化エネルギーは 5 位、4 位、3 位の順に低下すること、および C-H 結合の酸性度の増大にともない反応性が向上することが示唆されている。構造の似た 1,3－アゾール類であるチアゾールやイミダゾールと比較すると、ピラゾールの場合は活性化エネルギーの値が大きいことがわかる。また、同一分子内で 2 つの値の差をとると、ピラゾールはチアゾールやイミダゾールと比べてその差が小さいことがわかる。このことから、チアゾールやイミダゾールを基質とする場合よりも、ピラゾールの位置選択的な C-H 結合の官能基化は困難な課題であることが窺える。

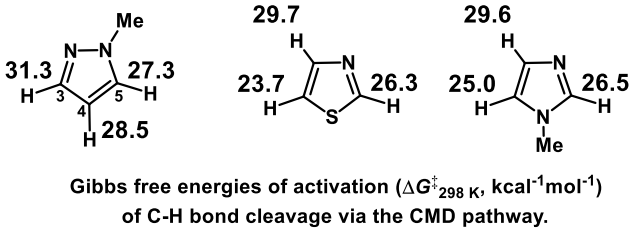
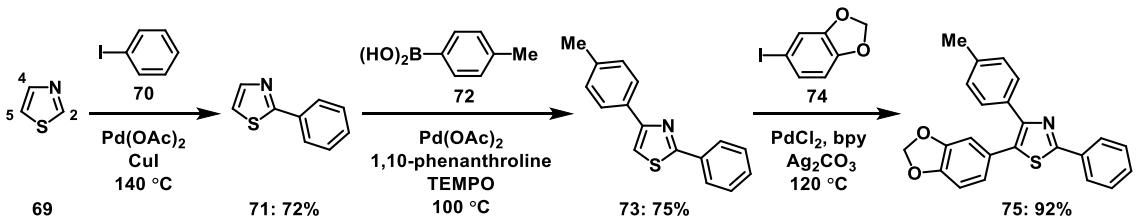


Figure 1-4. Reactivies of C-H Bonds in Heteroaromatic Compounds

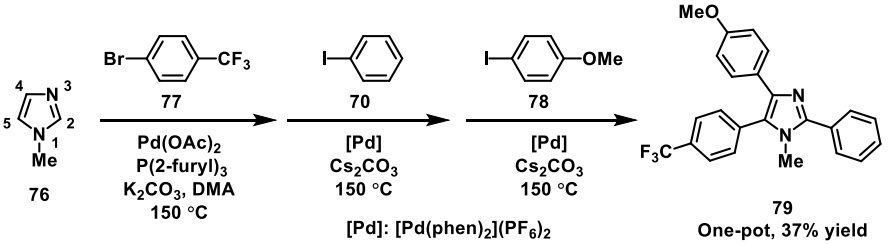
Figure 1-4 で示されている通り、非対称なヘテロ芳香族化合物の各 C-H 結合は互いに異なる反応性を有する。この違いを認識し、ヘテロ芳香族化合物に対して、活性化基を導入することなく、連続的かつ位置選択的な C-H 結合直接官能基化を行えれば、最短工程での類縁体創出が可能となる。

伊丹、山口らは、無置換チアゾール(**69**)を出発原料とし、3 連続の位置選択的な C-H アリール化反応により、アリール 3 置換チアゾール **75** の合成に成功した（Scheme 1-17）[27]。Figure 1-4 で示されている通り、チアゾールの 4 位の C-H 結合を CMD 機構によって活性化することは困難である。伊丹、山口らは独自に開発した触媒系 [28]を用い、Heck-like 機構の反応によってチアゾール 4 位の C-H アリール化を達成している。



Scheme 1-17. Sequential C-H Arylations of Unsubstituted Thiazole (69)

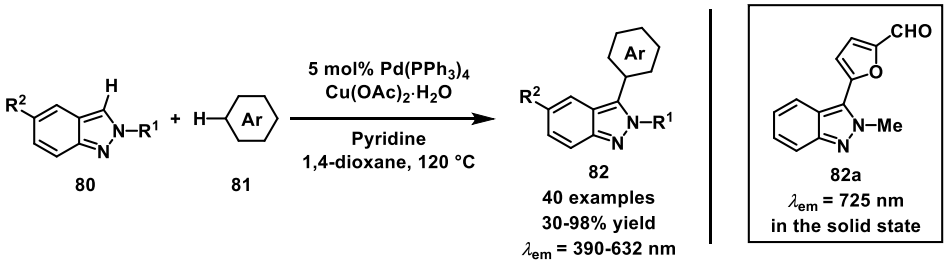
村井、芝原らは、*N*－メチルイミダゾール(**76**)を出発原料とし、3 連続の位置選択的な C-H アリール化反応をワンポットにて行い、アリール 3 置換イミダゾール **79** の合成に成功した（Scheme 1-18）[29]。本合成法では精製操作も 1 回のみで済むため、理想的な手法といえる。なお、2 位と 4 位のアリール化反応の詳細な反応機構は未解明であるが、全く同じ触媒と塩基、溶媒を用いても、2 位と 4 位では異なる機構で反応が進行していることを示唆する結果が報告されている [30]。



Scheme 1-18. Sequential C-H Arylations of *N*-Methylimidzole (76)

以上述べた通り、1,3－アゾール類では、連続的な C-H アリール化反応によって全反応点の位置選択的な修飾が可能であることが示されているが、1,2－アゾール類についてはこのような合成例はない。これは前述の通り、1,2－アゾールは 1,3－アゾールに比べて C-H 結合の活性化自体が困難であり、かつ位置選択的な活性化が困難であることに起因すると考えられる。

最近では機能性分子の創出にあたって、ヘテロ芳香族化合物の C-H 結合直接官能基化による類縁体の創出が有効なアプローチとして示されている [31]。一例として、You らは 2*H*-インダゾール **80** に対し、脱水素カップリングにより様々なアリール基を導入し、色素ライブラリーを構築した（Scheme 1-19）[32]。得られた色素の機能を評価し、置換基によって発光波長が制御されることを明らかにし、さらに固体状態で近赤外光（725 nm）を発する蛍光色素 **82a** を見出した。これは、発光波長が 720 nm 以上である色素としては最も分子量が小さい色素である。



Scheme 1-19. C-H Arylation of 2*H*-Indazole 80 and Discovery of Dye 82a

以上の通り、C-H 結合直接官能基化を駆使することで効率的に多置換ヘテロ芳香族化合物を合成できること、および本合成アプローチが新規有用物質の創出に有効であることを述べた。しかしながら、反応の進行に 100 ℃ 以上の高温加熱や、化学量論量の塩基または酸化剤を要することが多く、それらの条件下で不安定なヘテロ芳香族化合物の官能基化は困難である。

1－4　1,2－アゾール

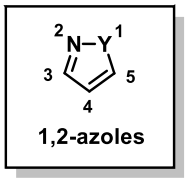
本節では、ヘテロ芳香族化合物のうち 1,2－アゾール類に焦点をあて、まずその一般的な性質を述べたのち、ピラゾールとイソオキサゾールのそれぞれについて、従来の合成法とこれまで報告された直接官能基化反応について述べる。

1－4－1　1,2－アゾールの性質

1,2－アゾールは、5 員環の中に 1 つの π 過剰系[b]母核のヘテロ原子（Y）と、1 つの π 不足系 [z]母核の窒素原子が隣り合った骨格をもつヘテロ芳香族化合物の総称である。具体的にはピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールの 3 つの化合物がこれに属する（Figure 1-5）。なお、ピラゾールは 1883 年に Knorr によって [1]、イソチアゾールは 1956 年に Slack らによって [33]、イソオキサゾールは 1888 年に Claisen によって [34]、それぞれ初めて合成された。なお、これらの 1,2－アゾールは後年、天然から発見されている [35]。1,2－アゾールは、ヘテロ原子 Y の孤立電子対が π 電子系に寄与するため芳香族性をもつ。6 つの π 電子を 5 つの原子が有しているため π 過剰系化合物であると考えられるが、実際はヘテロ原子 Y の電子供与効果と 2 位のピリジン型窒素の電子求引効果が競合するため、π 過剰系と π 不足系との中間の化学的性質をもつ [36]。Figure 1-5 に記載した各パラメーターによると、1,2－アゾールの 3 つの化合物間には、ヘテロ原子 Y に由来する性質の違いが存在する [37]。すなわち、芳香族性を評価する指標である Bird Index[38]によれば、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールの順に芳香族性は減少する。1,2－アゾール類の 2 位窒素の塩基性は、隣接するヘテロ原子 Y の誘起効果のためにピリジン（共役酸の pK_a 値は 5.2）よりも低い。すなわち、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールの共役酸の pK_a 値はそれぞれ 2.3、-0.51、-2.3 と報告されており、イソオキサゾールは極めて弱い塩基であることがわかる。また、ピラゾールの双極子モーメントは 1.92（μ, D）であるのに対し、イソチアゾールは 2.63（μ, D）イソオキサゾールは 2.96（μ, D）と大きな値をもつ [37, 39]。N－Y 結合の π 結合次数も見積もられており [37, 40]、Bird Index[38]と対応して芳香族性

[b]ヘテロ芳香族化合物は、環上の炭素原子の π 電子密度が、ベンゼン環の炭素原子と比較して大きい場合に π 過剰系化合物、小さければ π 欠如系化合物と分類される。ベンゼン環の場合は 6 個の π 電子を 6 個の炭素原子が共有しているので、1 原子あたり 1 個の π 電子を有していることになる。ピロールやチオフェンなどは 6 個の π 電子を 4 個の炭素原子および 1 個のヘテロ原子が共有しているので、1 原子あたり 1.2 個の π 電子を有していることになり（ヘテロ原子の電気陰性度が炭素原子よりも大きいため、炭素原子上の π 電子密度は 1.00～1.20 となる）、炭素原子がベンゼン環よりも電子豊富であるので、これらのヘテロ芳香族化合物は π 過剰系である。一方、ピリジンは 6 個の π 電子を 5 個の炭素原子および 1 個のヘテロ原子が共有しているので、1 原子あたり 1 個の π 電子を有していることになるが、電気陰性度を考慮するとヘテロ原子がより多くの π 電子を有しているため、炭素原子 1 原子あたりは 1 個以下の π 電子を有していることになり、炭素原子がベンゼン環よりも電子不足であるので、ピリジンは π 欠如系である。

の減少とともにπ結合次数の値も減少する。これらの物理化学的なパラメーターは後述する 1,2－アゾールの反応性や安定性を理解または推測する上で重要な指標である。



	N–NH	N–S	N–O
	pyrazole	isothiazole	isoxazole
Bird Index	73	59	47
pK_aH	2.3	-0.51	-2.3
Dipole Moment (μ, D)	1.92[a]	2.63[b]	2.96[b]
π Bond Order of N-Y Bonds	0.479[c]	-	0.404[c]
	-	0.502[d]	0.285[d]

[a] Calculated in benzene solution. [b] Calculations method; B3LYP/6-31G**.
[c] Calculations method; PPP-SCF-CI. [d] Calculations method; HMO.

Figure 1-5. Physical Parameters of 1,2-Azoles

1,2－アゾールの各炭素原子の性質について述べる。3 位、4 位、5 位の 3 点が 1,2－アゾールに共通する反応点となるが、いずれの化合物においても 3 点の性質は明確に区別でき、共通の傾向をもつ（Figure 1-6）。求核性は 4 位がほかの 2 点よりも高いため、芳香族求電子置換反応は 4 位において優先して起こり、3 位や 5 位で起こることは稀である。一方で、3 位と 5 位は求電子性が高いために芳香族求核置換反応が起こるが、反応性は 3 位よりも 5 位の方が高い。また 3 点のプロトンの酸性度は、5 位が最も高く、3 位、4 位の順で低下することが DFT 計算によって示されている [41]。なお、3 種類の 1,2－アゾールは全て、^{n}BuLi などの強塩基を用いた 3 位の脱プロトン化によって、N－Y 結合の開裂を伴って開環することが知られている。

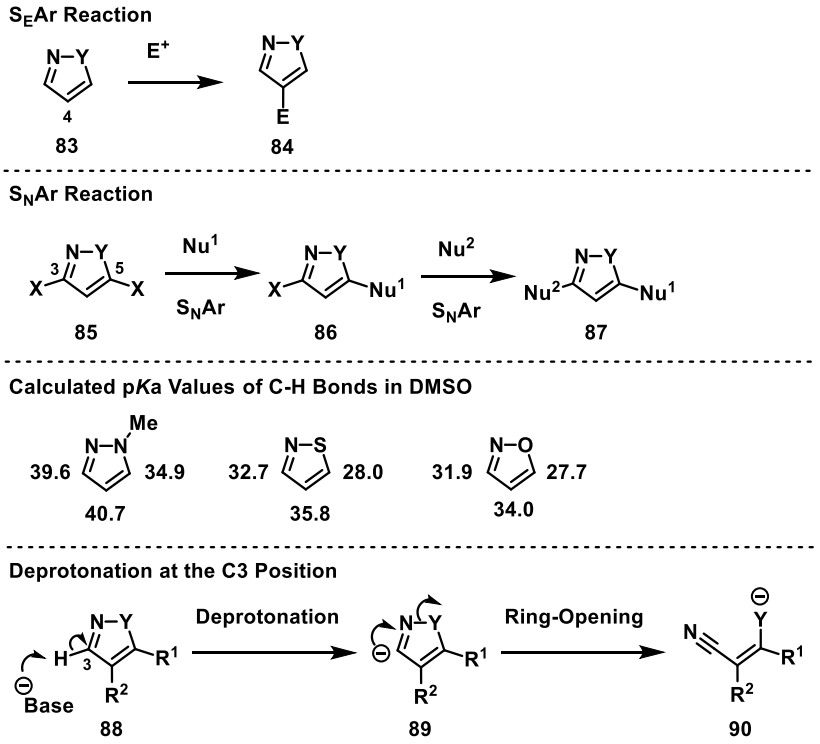


Figure 1-6. General Reactivies of 1,2-Azoles

先述の通り、1,2－アゾールの骨格を含む天然物の数はごくわずかである [35]。しかしながら、母骨格に対して多くの置換基を集積でき、それらの置換基の空間的配置を固定できることに加え、母骨格自体がヘテロ原子同士の隣接に由来する特異な性質をもつことから、1,2－アゾールは医農薬品としてよく利用されている。実際にピラゾールとイソオキサゾールは、上市されている医薬品が含む環構造のうち上位 50 位以内に入る重要な構造である（ピラゾール：44 位、イソオキサゾール：33 位）[42]。以下に、実際に使用されている医薬品を含む生物活性物質の例を挙げる（Figure 1-7）。

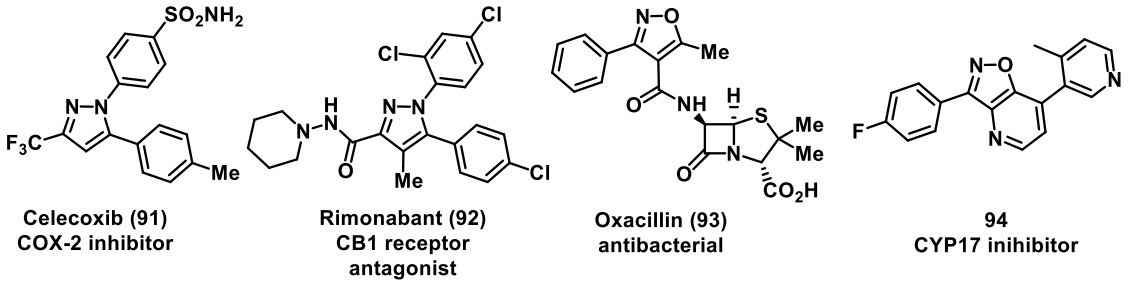


Figure 1-7. Examples of 1,2-Azoles Based Bioactive Molecules

これらの医薬品は、活性発現に大きく寄与する置換基が 1,2－アゾール骨格に集積された生物活性分子であるが、イソオキサゾール環自体が活性発現に寄与すると考えられる生物活性分子も報告されている。Sim らは、多置換イソオキサゾール **95** が RET キナーゼに対する阻害活性をもつことを見出している [43]。また **95** と RET キナーゼとのドッキング解析により、イソオキサゾールの 1 位の酸素と、RET キナーゼの 758 残基目のリジン間での水素結合の形成が示唆された（Figure 1-8）。本報告

は、イソオキサゾール 2 位のピリジン型窒素ではなく、酸素が水素結合に関与すると予測している点で興味深い。これはイソオキサゾールがもつ双極子モーメントに由来すると推測される。

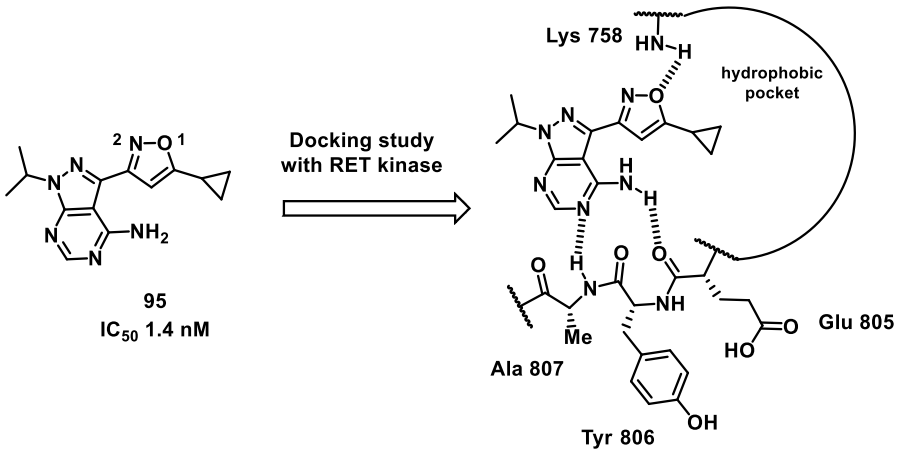
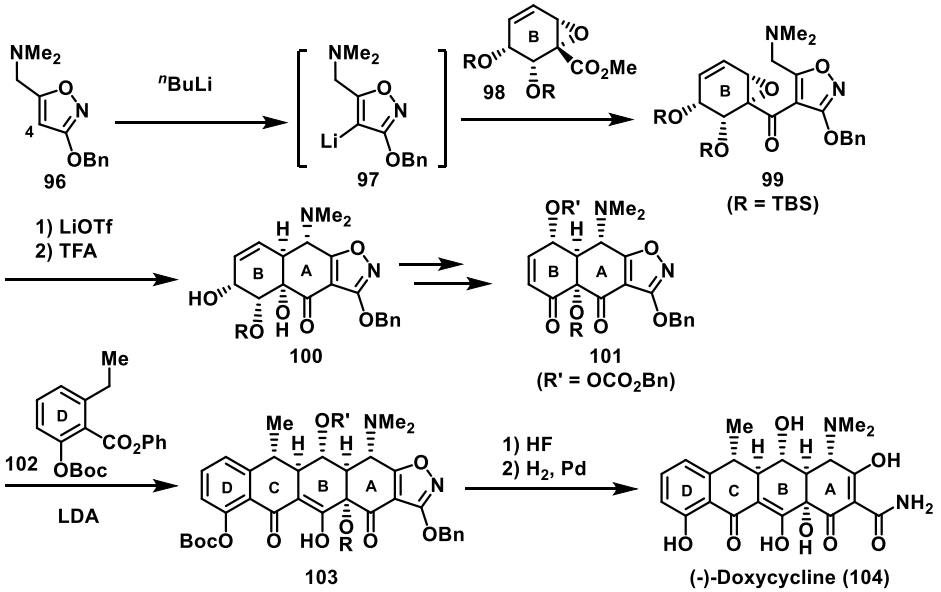


Figure 1-8. Docking Study of RET Kinase Inhibitor 95

1,2－アゾールがもつ窒素―ヘテロ原子結合は、化学反応により開裂させられる。とくにイソオキサゾールは、温和な条件下で還元的に開環し、マスクされた 1,3－ジカルボニル化合物等価体として機能するため有機合成上有用な合成中間体である。この手法は天然物合成において広く用いられてきた[44]。一例として、Myers らは、イソオキサゾールを 1,3－ジカルボニル化合物等価体として用いたテトラサイクリンおよびその類縁体の合成を報告している[45]。Scheme 1-20 に類縁体の 1 つである、ドキシサイクリン(**104**)の合成スキームを示した。すなわち、イソオキサゾール **96** の 4 位を ^{n}BuLi によりリチオ化し、これとエポキシエステル **98** を反応させて **99** としたのち、触媒量の LiOTf を用いて A 環を構築し、**100** としている。さらに **101** へと変換し、D 環部位との連結および C 環の構築後、最後にパラジウムを用いた水素添加反応によってイソオキサゾールの窒素－酸素結合を還元的に開裂させ、(－)－ドキシサイクリン(**104**)の合成を達成している。



Scheme 1-20. Total Synthesis of (-)-Doxycycline by Myers

1,2－アゾールは光照射下で特異な応答を示すことが知られており、ピラゾールは電子材料として利用されている[46]。なかでも、アリール基で置換されたピラゾールは大きな Stokes shift[c]を示す、興味深い発光特性をもつ化合物群である。化合物の構造と Stokes shift の値を Figure 1-9 に示す[47, 48]。

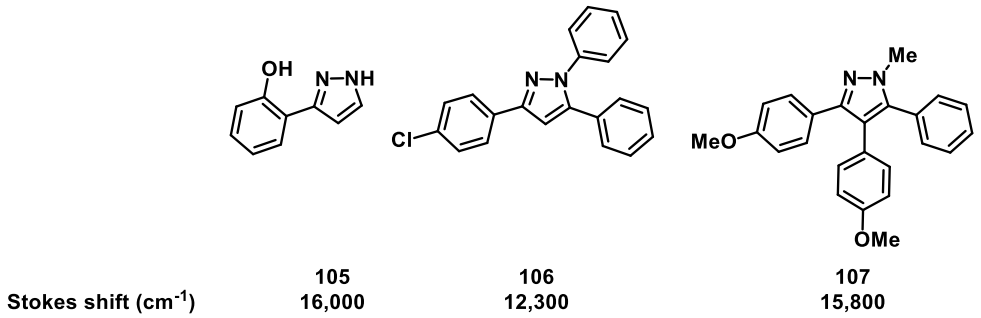


Figure 1-9. Structure of Arylated Pyrazoles with Large Stokes Shift

このような大きな Stokes shift を示す理由として、励起状態のピラゾールが、カイト機構あるいはバタフライ機構に基づく形式の分子運動をすることが提案されている（Figure 1-10）[49]。この分子運動は、熱力学的に不安定な窒素－窒素結合に由来したピラゾールに特有の性質であると考えられる。なお、カイト機構ではピラゾール環がその平面内で伸縮し、バタフライ機構ではピラゾール環が平面性を失って折れ曲がる。これらの分子運動により励起状態のピラゾールから多くのエネルギーが熱として放出されるために、大きな Stokes Shift を示すと考えられている。

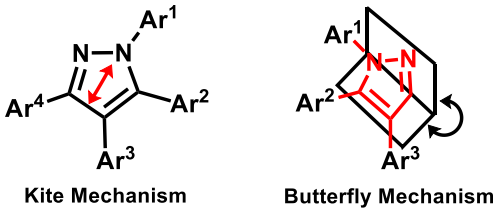


Figure 1-10. Mechanism for Large Stokes Shift of Pyrazole Dye

しかしながら、両機構ともに実験等による証明はされておらず、ピラゾール系色素の示す大きな Stokes Shift の原因は解明されていない。置換基と Stokes Shift の関係について、Müller らは次の通り報告している（Figure 1-11）[48, 50]。すなわち、1) ピラゾール環上の隣接した位置に芳香環がある場合、Stokes Shift が大きくなること、2) ピラゾール環上に電子豊富な芳香環がある場合、Stokes Shift が大きくなることの 2 点である。たとえば、3,5－ジアリールピラゾール **108** の Stokes Shift は 8,400 cm^{-1} であるが、この **108** の 4 位にアリール基が導入された **109** の Stokes Shift は 15,200 cm^{-1} に増大している。このことから、隣接した炭素上へのアリール基の導入が Stokes Shift の増大を引き起こしている

[c]蛍光色素が光照射によって励起されると、獲得したエネルギーの一部を熱として放出し、残りのエネルギーを光として放出するため、吸収波長よりも発光波長は長波長側にシフトする。このときの励起光と発光のエネルギー差を Stokes shift という。Stokes shift は蛍光色素の最大吸収波長を$\lambda_{max,\,abs}$、最大発光波長を$\lambda_{max,\,emis}$ として、次式によって算出される。

$$\text{Stokes shift (cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda_{max,\,abs}} - \frac{1}{\lambda_{max,\,emis}}$$

と考えられる。また、4 位の芳香環上の置換基がホルミル基である **110** とメトキシ基である **109** の Stokes shift を比較すると、**109** の方が 2,700 cm^{-1} 大きい。このことから、4 位への電子豊富な芳香環の導入は、Stokes shift の増大につながることが示唆されている。

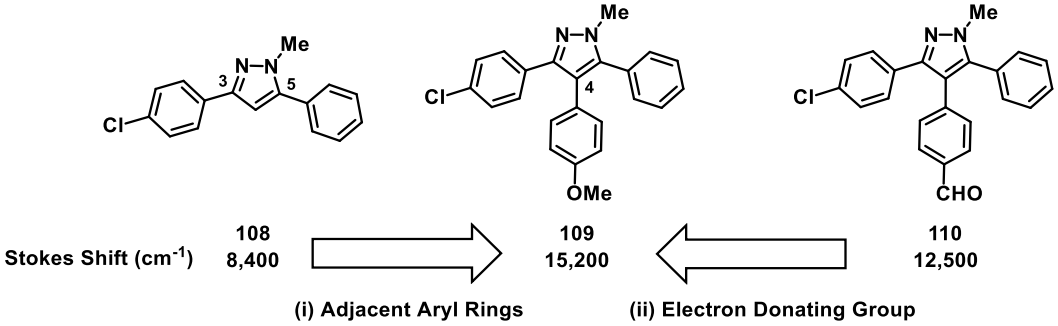
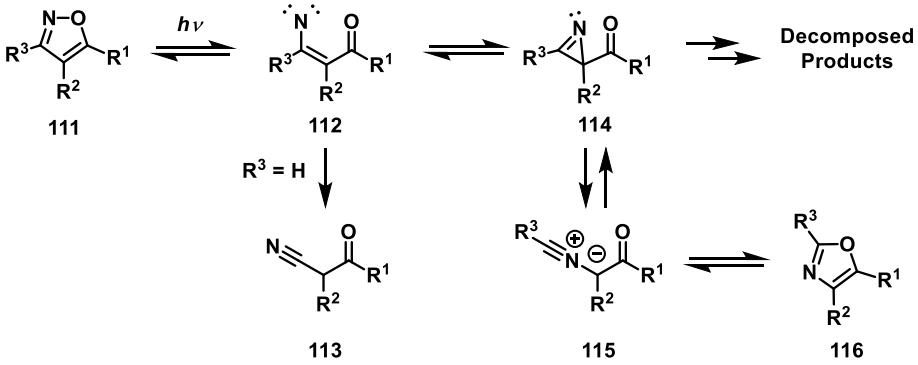


Figure 1-11. Structure-Stokes Shift Relationship

以上の 2 点について、これまで明確な言及や原因の解明はなされていない。また、類縁体合成が容易でないため、1,3,4－トリアリールピラゾールやテトラアリールピラゾールの発光特性は報告されていない。構造と機能の関係についての理解を深める上で、これら多置換ピラゾールの機能評価は重要な意義をもつ。

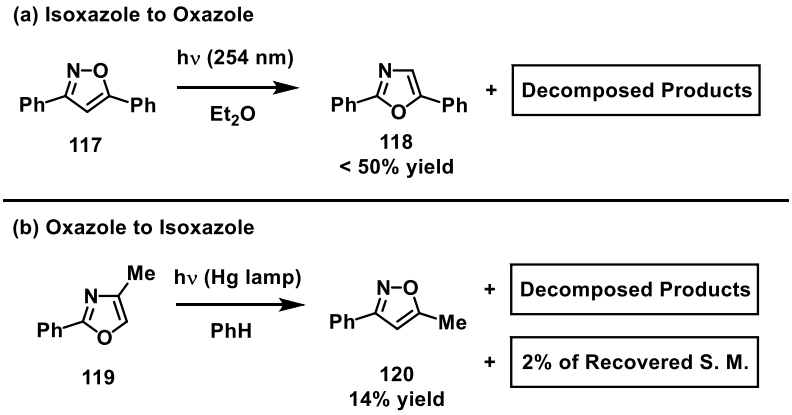
上述の通り、ピラゾールは励起状態において激しい分子運動により、獲得したエネルギーの多くを失うため、大きな Stokes shift を示す。これと対照的に、励起されたイソオキサゾールは直ちに環開裂を起こすことが知られている。このイソオキサゾールの光分解反応は、1966 年、Singh と Ullman により初めて報告された [51]。本光分解反応 [52]の機構を下に記す（Scheme 1-21）。



Scheme 1-21. Mechanism of Isoxazole Photolysis

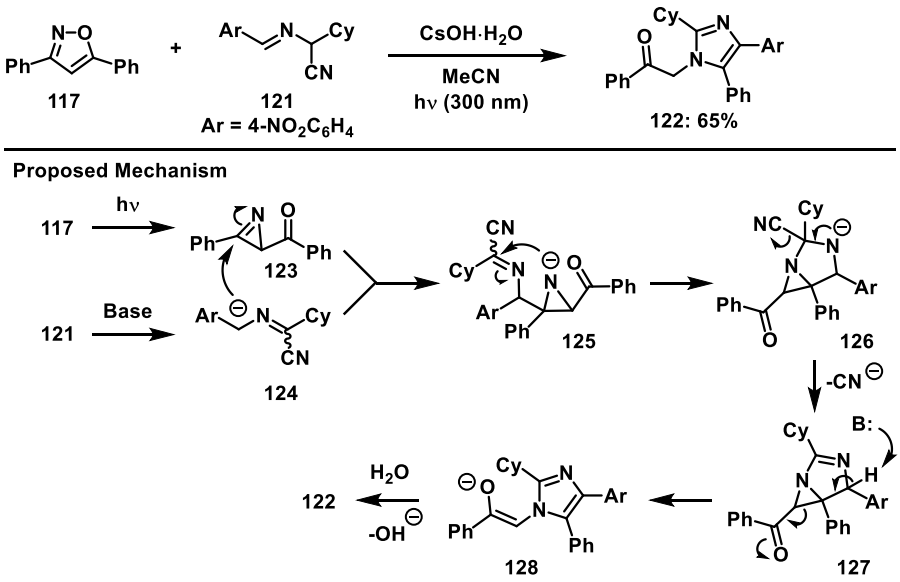
本機構において、光照射条件下でイソオキサゾール **111** はまずアルケニルニトレン **112** に異性化する。このニトレンの生成は、Gudmundsdottir らにより観測されている [53]。ニトレン **112** は、置換基 R^3 が水素の場合、さらに異性化してα－シアノカルボニル化合物 **113** となる。置換基 R^3 が水素以外の場合、ニトレンはアシルアジリン **114** に異性化する。このアジリンは、これ自体が単離可能な場合もあるが [51]、光照射下でさらなる異性化を起こしうる。構造が決定されている生成物としては、オキサゾール **116** が知られている。このオキサゾール **116** は、アジリン **114** が 3 員環の開裂によりニトリリウムイオン **115** となったのち、閉環反応が進行することにより得られる。なお、ニトリリ

ウムイオン **115** の生成は Fausto らにより観測されている[54]。しかしながら、アシルアジリン **114** は構造未同定な複雑な分解物にも変換されてしまう上、この分解反応の制御は困難である。一例として、Singh と Ullman は、3,5－ジフェニルイソオキサゾール(**117**)に紫外光（254 nm）を照射すると、オキサゾール **118** が 50%以下の収率で得られると同時に、構造未同定の分解物が副生することを報告している（Scheme 1-22 a）[51]。また、光照射下でオキサゾール **119** からイソオキサゾール **120** への異性化も報告されているが、この場合も副生成物が多く生成している（Scheme 1-22 b）[55]。



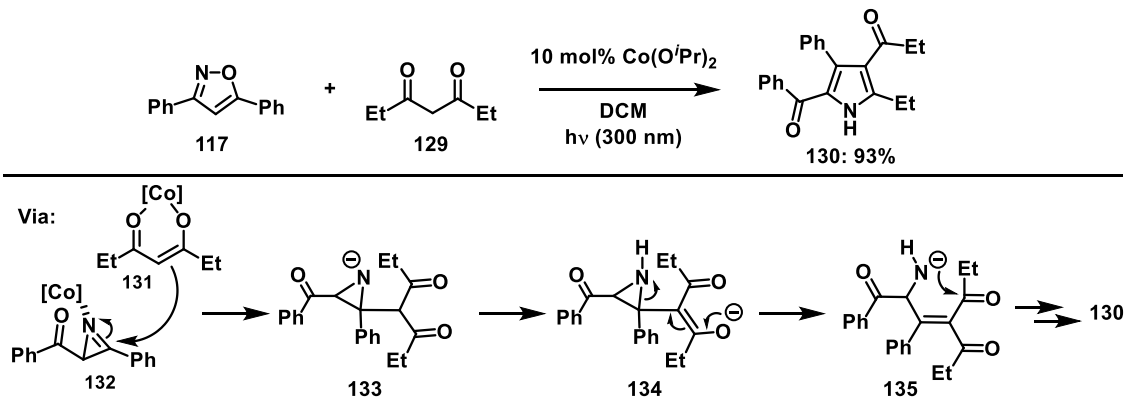
Scheme 1-22. Photodecomposition of Isoxazole and Oxazole

このように、イソオキサゾールの光分解により高反応性中間体が生成するが、光反応の制御が困難であるため、これらの高反応性化学種を有機合成に利用した例はわずかしかない。Opatz らはイソオキサゾールの光照射により生じたアシルアジリンに対する炭素求核剤の付加反応を報告している（Scheme 1-23）[56]。すなわち、光照射下でイソオキサゾール **117** から生じたアジリン **123** の C=N 二重結合に対する、イミノニトリル **121** から調製されたカルボアニオン **124** の付加反応を報告している。本反応ではその後、閉環反応により 2 環性の中間体 **126** が生成したのち、シアノ基の脱離と塩基によるプロトンの捕捉によりイミダゾール **122** が生成する。なお、本反応では、基質 **121** のイミン部位に 4－ニトロフェニル基のような電子不足な芳香環を導入しておく必要がある。



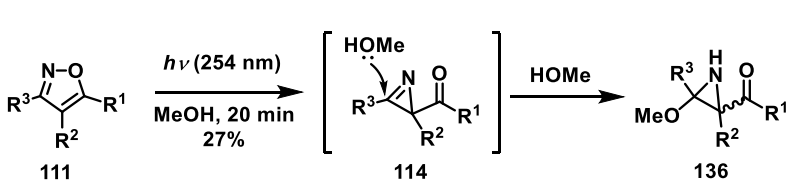
Scheme 1-23. Nucleophilic Addition of Iminonitrile 121 to the Azirine 123

Opatz らはまた、コバルト触媒存在下における、1,3－ジカルボニル化合物のアジリンへの付加反応も報告している（Scheme 1-24）[57]。本反応では、反応系中で生じたコバルトエノラート **131** が、コバルトに配位したアジリン **132** の C=N 二重結合に対して求核付加するものと提唱されている。この付加反応ののち、プロトン移動と続く 3 員環の開環により、中間体 **135** が生じ、最後に閉環と芳香族性の獲得によりピロール **130** が得られている。なお、コバルト錯体に対して Lewis 塩基が過剰量存在していると複雑な混合物が生成することも併せて報告されている。



Scheme 1-24. Nucleophilic Additon of 1,3-Dicarbonyl Compound 129 to the Azirine

また、Pavlik らはメタノール溶媒中でイソオキサゾール **111** の光反応を実施したところ、アジリン **114** の C=N 二重結合にメタノールが付加してアジリジン **136** が得られたことを報告している（Scheme 1-25）[58]。なお、イソオキサゾール 3 位の置換基 R^3 がトリフルオロメチル基の場合のみ、付加反応の進行が確認されており、かつその収率は 27%と低収率である。



R^1	R^2	R^3	yield (%)
Ph	H	CF_3	27
Ph	Me	H	0
Ph	H	H	0

Scheme 1-25. Nucleophilic Additon of Methanol to the Azirine

以上に述べたイソオキサゾールの光反応においては、いずれもアジリンの C=N 二重結合に対する求核剤の付加が鍵となっている。アシルアジリンの調製は他の手法では困難であることから、イソオキサゾールの光反応を有効に利用できれば新規有機反応の開拓につながると期待できるが、現段階では活性メチレン化合物やメタノール以外の反応剤でアシルアジリンを捕捉した報告はない。

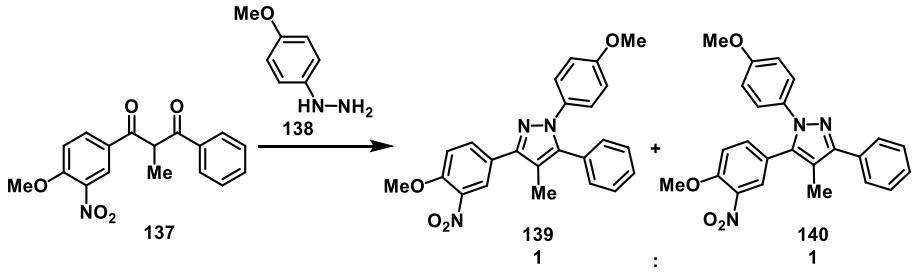
本項で述べた通り、多置換 1,2－アゾールは医農薬品や合成中間体に利用され、かつ光照射下で特異な応答を示す有用な化合物群である。そのため、1,2－アゾールの新規誘導体の創出ならびに効率的合成法を開発できれば、新規有用化合物の創出につながると期待される。次節以降では、置換ピラゾールおよびイソオキサゾールの合成法について述べる。

1－4－2　多置換ピラゾールの合成法

多置換ピラゾールの合成方法[59]としては主に次の 2 つが報告されている。すなわち、①あらかじめ置換基をもったフラグメントを連結し、ピラゾール環を構築する手法、②ピラゾール母核に対する連続的カップリングの 2 つである。以下、それぞれについて詳細を述べる。

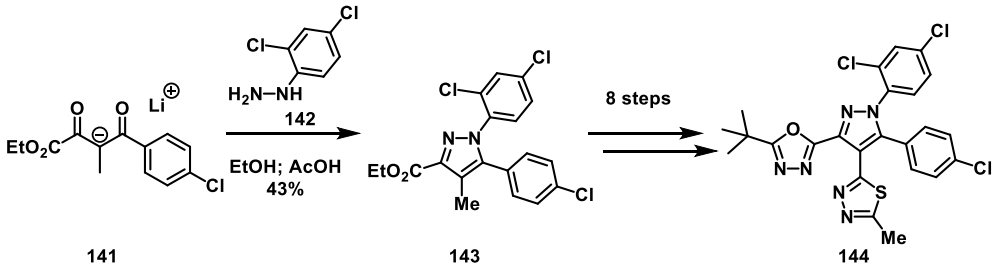
①あらかじめ置換基をもったフラグメントを連結し、母骨格を構築する手法

本分類に属する最も古典的な手法として、1,3－ジカルボニル化合物とヒドラジンとの環化―脱水縮合反応が挙げられる。この際、2 つのカルボニル基の炭素間に、電子密度あるいは立体障害の差がない場合、生成物は位置異性体の混合物となる。Haroutounian らは、1,3－ジカルボニル化合物 **137** とヒドラジン **138** との反応によって、4 置換ピラゾール **139** とその位置異性体 **140** が、1 : 1 の比で生成することを報告している（Scheme 1-26）[60]。このような低い位置選択性は多置換ピラゾール合成上の問題点として広く認識されている。



Scheme 1-26. Condensation of 1,3-Dicarbonyl Compound with Hydrazine

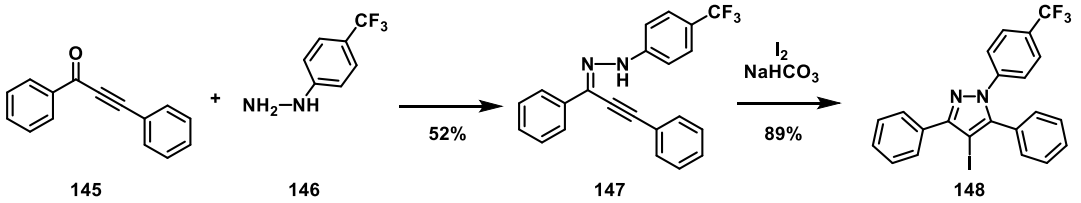
なお、1,3－ジカルボニル化合物の 2 つのカルボニル基に電子的に明確な差があれば位置異性体は生じない（Scheme 1-27）。Makriyannis らは、3 位にエトキシカルボニル基をもつ 4 置換ピラゾール **143** の合成を報告している[61]。本合成では、エトキシカルボニル基の電子求引効果により、片方のカルボニル基の炭素が他方よりも電子不足となっており、ヒドラジン **142** の求核攻撃が位置選択的に進行するため、生成物が単一の異性体として得られる。Lee らは **143** を中間体として、さらに 8 工程の官能基変換を行うことでアリール 4 置換ピラゾール **144** を合成した[62]。なお、異なる 4 つのアリール基で置換されたピラゾールの合成例はこの 1 例のみである。しかしながら、本合成は、官能基変換や保護/脱保護などにより多くの工程数を要しており、様々な異なるアリール基をもつ類縁体群の創出には適さない。



Scheme 1-27. Synthesis of Tetraaryl Pyrazole 144 by Lee

1,3－ジカルボニル化合物の等価体として、エノンやイノンといったα,β－不飽和カルボニル化合物を用いた合成法も報告されている。とくにイノンは調製容易であり、有用なビルディングブロックである。Yazici らは、イノン **145** とヒドラジン **146** を反応させてヒドラゾン **147** としたのち、ヨウ素

を用いてアルキン部位を活性化して環化させることで、4 位にヨウ素をもった多置換ピラゾール **148** の合成法を開発した（Scheme 1-28）[63]。この手法ではヒドラゾンを一度単離しているが、*E* 体、*Z* 体のいずれを基質に用いても環化反応が進行し、ピラゾールが得られる。なお、合成された 4 置換ピラゾールは 3 位と 5 位に同一のアリール基をもつため、位置異性体の生成は問題とならない。



Scheme 1-28. Synthesis of Pyrazole Using Ynone 145

1,3－双極子とアルキンもしくはアルケンとの[3+2]環化付加反応もピラゾール環の構築に有効である（Figure 1-12）。1,3－双極子としては、ジアゾメタン、ニトリルイミン、アゾメチンイミンの 3 種が利用されている。なお、非対称なアルケンあるいはアルキンを用いた際には、1,3－ジカルボニル化合物とヒドラジンの環化―脱水縮合反応による合成と同様、生成物が位置異性体の混合物となることが問題である。

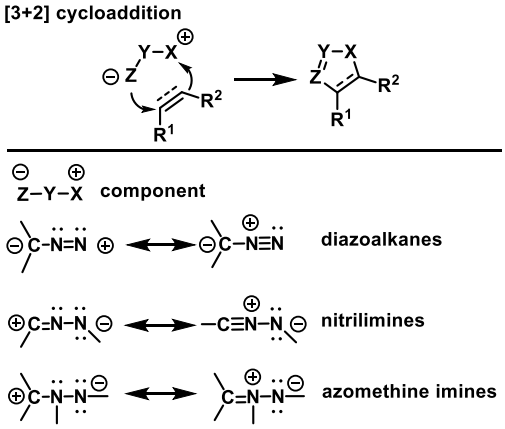
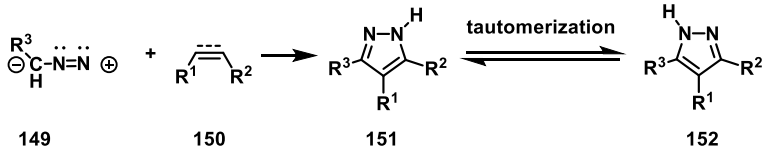


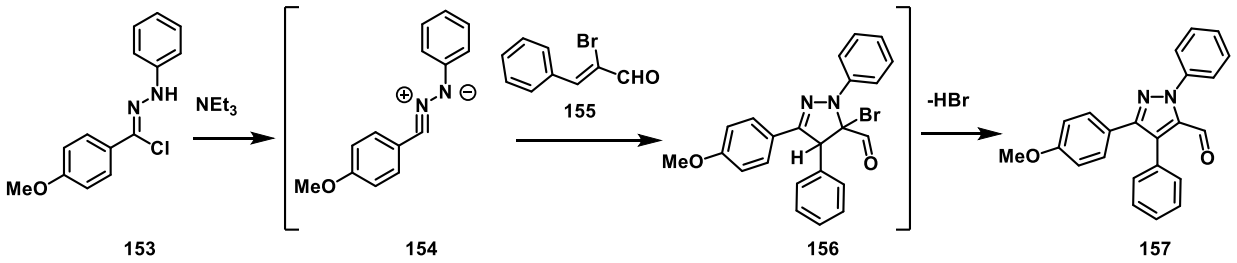
Figure 1-12. Synthesis of Pyrazole via 1,3-Dipolar Cycloaddition

ジアゾアルカン **149** を利用した場合、窒素原子上に置換基をもたないピラゾール **151** が生成するが（Scheme 1-29）、これは互変異性を起こすために 3 位と 5 位の置換基の区別ができない[64]。従って、ここではほか 2 つの活性種を利用した場合について述べる。



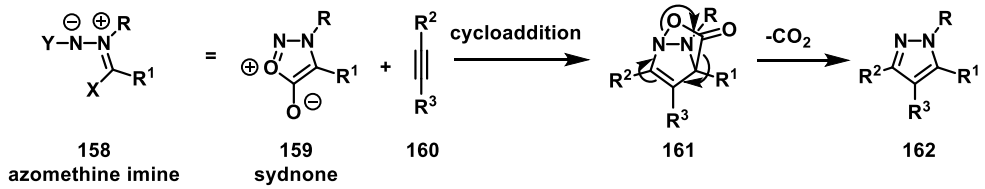
Scheme 1-29. The Use of Diazoalkane for Pyrazole Synthesis

ニトリルイミンを用いた例として、Hamme Ⅱらは反応系中でニトリルイミン **154** を発生させ、α－ブロモ－アクリルアルデヒド**(155)**と反応させることで、4 置換ピラゾール **157** を合成している[65]。この際、中間体 **156** の臭素原子が脱離基として機能することで、ピラゾリン **156** がピラゾールに変換されている（Scheme 1-30）。ホルミル基によって、アルケン **155** の 2 つの炭素上の反応性に明確な違いがあるため、高位置選択的な合成が可能となっている。



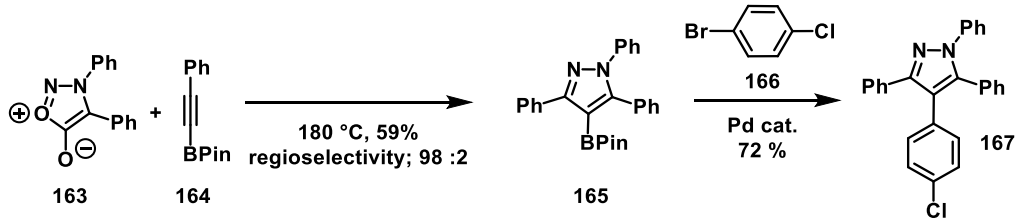
Scheme 1-30. Synthesis of Fully Substituted Pyrazole via Nitrileimine 155

アゾメチンイミンを駆使する手法としてシドノンを用いた合成法について述べる。すなわち、シドノン **159** とアルキン **160** を基質として、 [3+2]環化付加反応と続く二酸化炭素の放出を伴う逆環化付加によってピラゾールを合成できる（Scheme 1-31）。この際シドノンは、アゾメチンイミン等価体と見なすことができる。



Scheme 1-31. Pyrazole Synthesis Using Sydnone 159

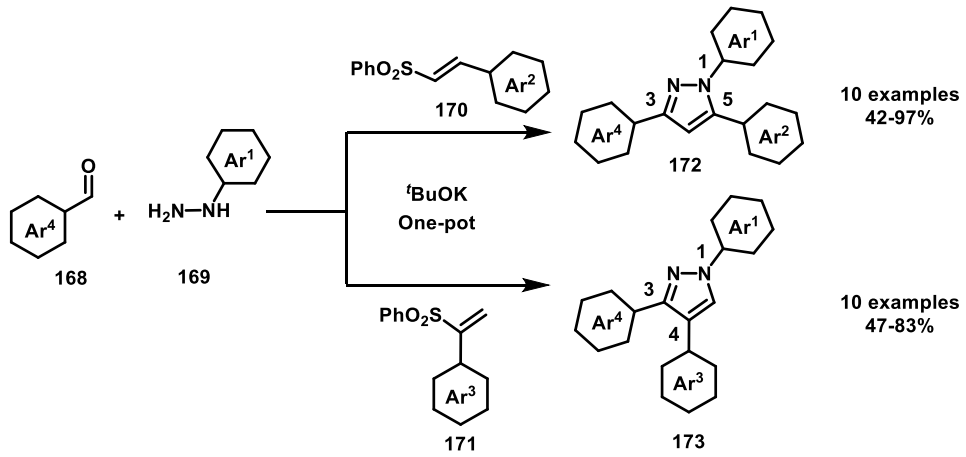
Harrity らは、シドノン **163** とアルキニルボロン酸ピナコールエステル **164** を反応させ、4 位にボリル基を有するピラゾール **165** を高位置選択的に合成している（Scheme 1-32）。さらに、このホウ素を足掛かりとする鈴木－宮浦カップリング反応により 4 位にアリール基を導入し、アリール 4 置換ピラゾール **167** を合成している[66]。



Scheme 1-32. Synthesis of Tetraaryl Pyrazole XX Using Sydnone 162

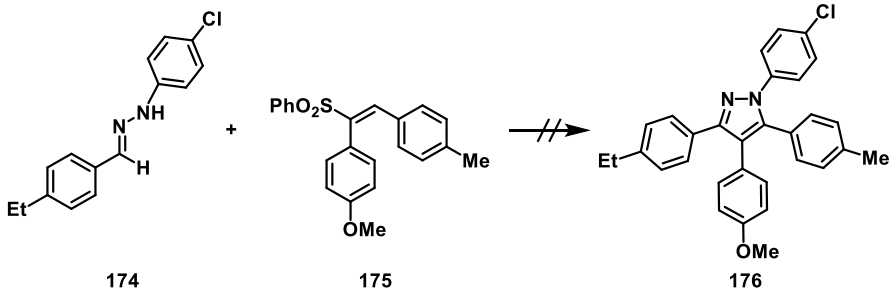
Hamme Ⅱらや Harrity らの合成法では、それぞれヒドラゾン **153** およびシドノン **163** を事前に調製する必要がある。これに対し、各鎖状化合物の連結をワンポットで行えればより効率的な合成法となる。所属研究室杉山・小林は、アリールアルデヒド **168**、アリールヒドラジン **169** から反応系中でヒドラゾンを調製し、これをスルホニルアルケン **170** または **171** と連結する反応をワンポット

で行うことにより、多種多様なアリール 3 置換ピラゾールを合成している[67]。本手法では、スルホニルアルケンの構造を変えることで、1,3,5－3 置換体 **172** と 1,3,4－3 置換体 **173** をつくりわけることが可能である（Scheme 1-33）。



Scheme 1-33. One-Pot, Three Component Coupling

なお、所属研究室の小林は、本反応を用いてアリール 4 置換ピラゾールの合成を試みている（Scheme 1-34）。すなわち、ヒドラゾン **174** と 3 置換スルホニルアルケン **175** との環化付加反応を検討したが、望む 4 置換体 **176** は得られなかったことを報告している[68]。



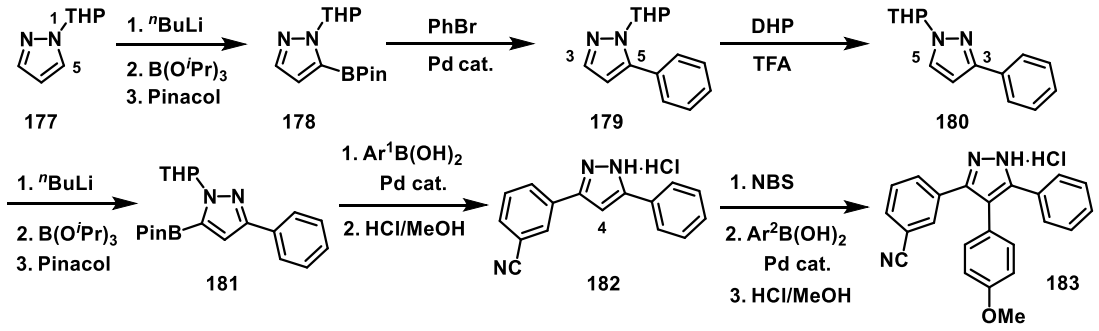
Scheme 1-34. Previous Attempt to Synthesize Tetraaryl Pyrazole

以上の通り、あらかじめ置換基をもった鎖状化合物を連結してピラゾールを合成した報告は数多くあり、4 置換体の合成例もあるが、異なる 4 つのアリール基で置換されたピラゾールを合成した報告は 1 例のみであり、その合成法は迅速な類縁体創出に適さない。高位置選択的な合成法も報告されているが、基質の調製が別途必要であるなど、原料の入手容易性に問題を残している。

②母骨格に対する連続的カップリング

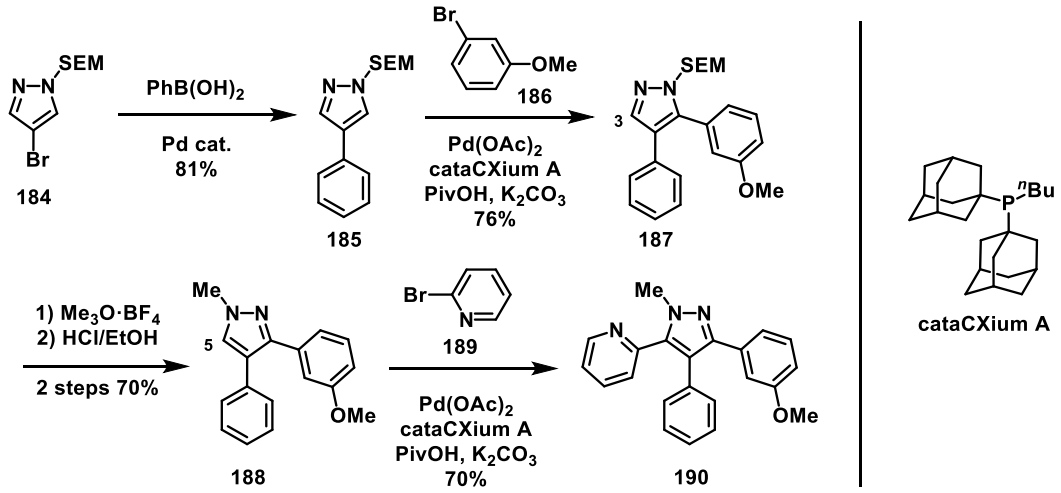
本手法は①の手法とは対照的に、すでに構築されたピラゾール環に対して置換基を導入することで多置換体を合成するものである。ピラゾールの場合、4 位に対しては芳香族求電子置換反応による置換基導入が、5 位に対しては脱プロトン化を経る置換基導入が可能である。一方、3 位は求核性が低く、またアルキルリチウムなどの強塩基を用いた脱プロトン化によって開環反応が進行するため、3 位に対する直接的な置換基の導入はより困難である。そこで、1 位窒素上の置換基を転位させることで、もともと 3 位であった位置を、修飾の容易な 5 位とすることで置換基を導入する戦略が採られてきた。

McLaughlin らは、ピラゾールに対する活性化基の導入とカップリング反応を繰り返すことで 3 置換ピラゾールの合成を報告している（Scheme 1-35）[69]。すなわち、THP 基で 1 位窒素を保護したピラゾール **177** を出発物質として、^{n}BuLi を用いた脱プロトン化とホウ素化剤との反応、導入したホウ素を足掛かりとした鈴木－宮浦カップリング反応によって 5 位にアリール基を導入して **179** を得た。続いて DHP を用いて保護基を転位させ **180** とし、同様の手順で 2 つ目のアリール基を導入して **182** とした。残る 4 位に対しては、NBS を用いた芳香族求電子置換反応による臭素化と、この臭素を足掛かりとした鈴木－宮浦カップリング反応によってアリール基を導入し、目的のアリール 3 置換ピラゾール **183** を合成した。本合成では、THP 基の転位によってもともと 5 位であった位置を 3 位として置換基の導入を可能としているが、最終生成物の 3 置換ピラゾールは窒素上に置換基をもたず、互変異性のために 3 位と 5 位の置換基の区別ができない。



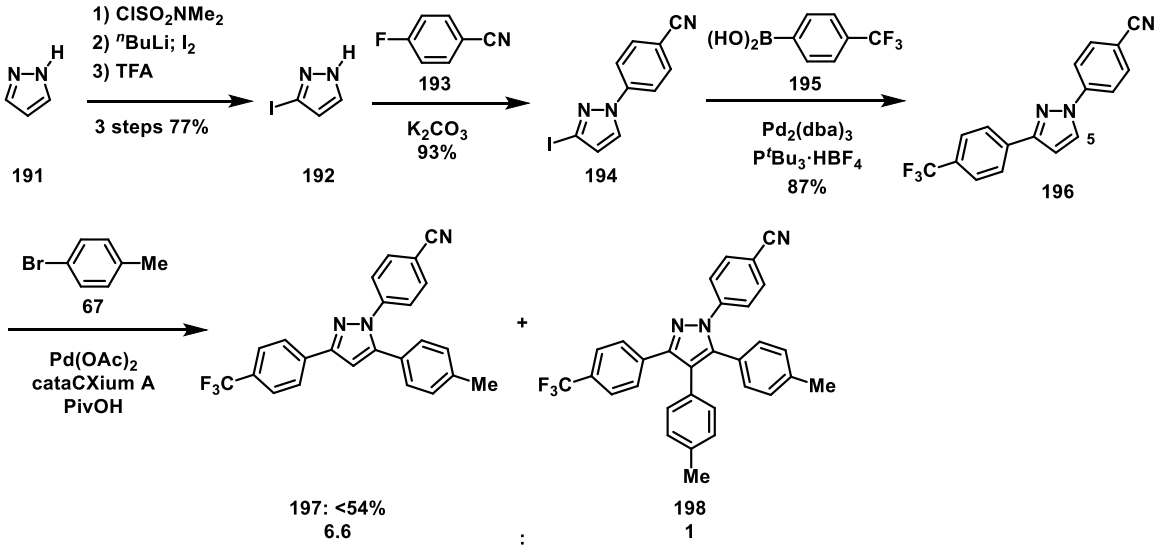
Scheme 1-35. Synthesis of Triaryl Pyrazole by McLaughlin

Sames らは、SEM 基で保護されたピラゾール **184** を分子集積プラットフォームとした 4 置換ピラゾールの合成を報告している（Scheme 1-36）[70]。すなわち、4 位臭素を足掛かりとした鈴木－宮浦カップリング反応ののち、5 位に対して C-H アリール化反応によりアリール基を導入した。この 3 置換ピラゾール **187** に対して Meerwein 試薬（$Me_3O\cdot BF_4$）を作用させて 2 位をメチル化したのち、塩酸で処理することで SEM 基を除去し、再度 C-H アリール化反応によってピリジル基を導入して 4 置換ピラゾール **190** を合成した。本合成法の特徴は、ピラゾールの 3 位の C-H 結合の活性化が困難であるため、2 つの窒素上の置換基の変換により、**187** の 3 位を高い反応性を有する 5 位へと変換し、C-H アリール化反応を可能としたことである。しかしながら、3 位から 5 位への変換のために工程数が増大していることに加え、1 位窒素上に導入できる置換基は限定されている。



Scheme 1-36. Synthesis of Tetrasubstituted Pyrazole by Sames

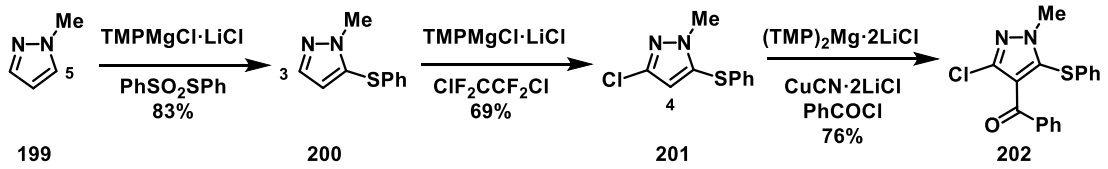
所属研究室小林は、3－ヨードピラゾール(**192**)を分子集積プラットフォームとして、これに対する 4 連続のカップリング反応によるアリール 4 置換ピラゾールの合成を試みている（Scheme 1-37）[68]。すなわち、ピラゾールから 3 工程で 3－ヨードピラゾール(**192**)を調製し、これに対する芳香族求核置換反応と鈴木－宮浦カップリング反応により、1,3－ジアリールピラゾール **196** とした。なお、芳香族求核置換反応では完全な位置選択性で **194** が生成することを報告している。続いて、**196** の 5 位選択的な C-H アリール化反応を試みたところ、目的物 **197** に加えて、**197** の 4 位が過剰反応した **198** が副生成物として生じ、**197** と **198** の選択性が最高で 6.6:1 であったと報告している。すなわち本手法では、高選択的な 1,3,5－トリアリールピラゾールの合成が課題として残されている。



Scheme 1-37. Previous Attempt to Synthesis Triaryl Pyrazole 196 from 3-Iodopyrazole

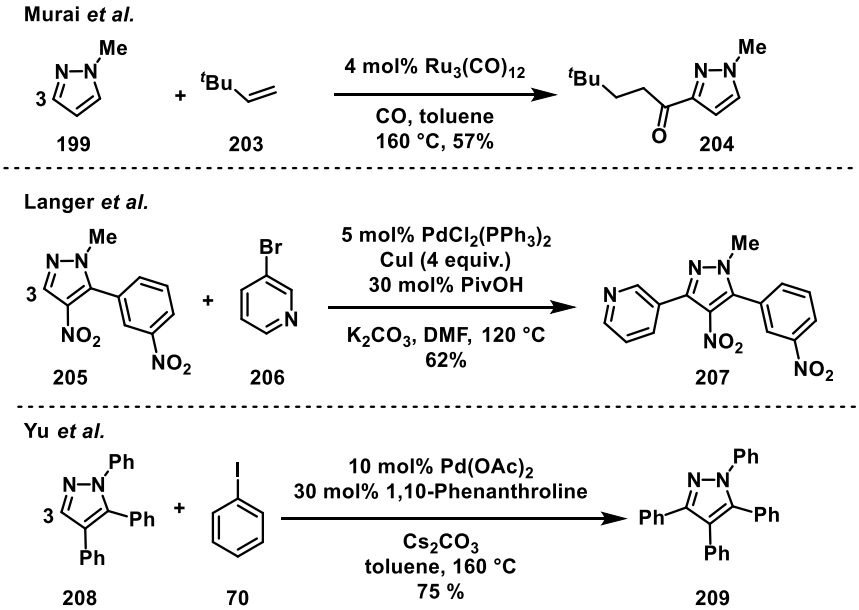
以上の 3 例で示した通り、これまで 3 位選択的な官能基化法は未確立であった。しかしながら近年、3 位を直接修飾する方法が報告された。Knochel らは、独自に開発した TMP を基軸とするマグネシウムアミドを塩基として用い、各反応点についてカルボアニオンの調製と求電子剤との反応を順次行うことで 4 置換ピラゾール **202** を合成している（Scheme 1-38）[71]。マグネシウムアミドはリ

チウムアミドと比較して、メタル化された中間体の炭素－金属結合の分極が小さいため、本合成では Figure 1-6 で示したピラゾールの開環が抑制されている。また、5 位のフェニルチオ基が配向基として機能することで、酸性度の低い 4 位の脱プロトン化が可能となっている。Knochel らの合成法では高位置選択的に 3 つの反応点に対して置換基を導入しているが、化学両論量の金属を必要としている点や、用いる塩基が高価であるといった点に改善の余地を残している。



Scheme 1-38. Synthesis of Fully Substituted Pyrazole via Deprotonative Metalation

1－3－4 で述べた通り、C-H 結合の活性化において、炭素―金属結合の形成が、C-H 結合の切断の前、あるいは C-H 結合の切断と同時に起こるため、脱プロトン化によって開環しやすい化合物も、これを抑制しつつ官能基化が可能である。また、触媒反応を用いれば原子効率に優れた合成法となる。ピラゾール 3 位の C-H 結合官能基化反応の報告例は、村井らによって報告されたルテニウム触媒を用いたカルボニル化反応 [72]、Langer らによって報告された 4－ニトロピラゾール **205** のアリール化反応 [73]、Yu らによって報告されたアリール化反応 [74]の 3 例が報告されている（Scheme 1-39）。なおカルボニル化反応においては、ピラゾール 2 位の窒素が三核ルテニウム錯体に配位することで 3 位選択的な官能基化が可能となっている。



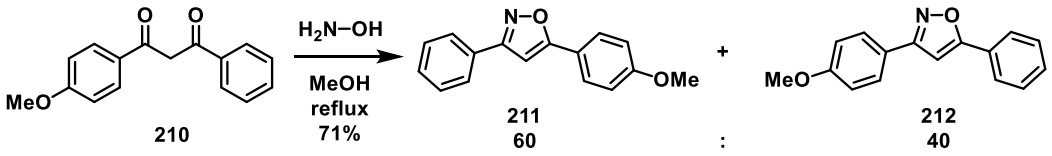
Scheme 1-39. C-H Activation at the C3 Position of Pyrazoles

このように、最近 3 位の触媒的かつ直接的官能基化が可能であることが示された。しかしながら、この反応を考慮したプラットフォームの設計と、それに対する連続的な置換基導入による 4 置換ピラゾール合成を実証した報告はない。すでに述べた通り、ピラゾール環形成を伴う合成法には多く

の例があるが、原料の入手容易性や原子効率の点で改善の余地を残している。一方、分子集積プラットフォームに対する 4 連続のカップリング反応による 4 置換ピラゾールの合成法は未確立であるが、もしこれを開発できれば、ピラゾールを基盤とした多様な類縁体の迅速な供給が可能となり、生物活性物質や電子材料などの有用な化合物の創出につながると期待できる。

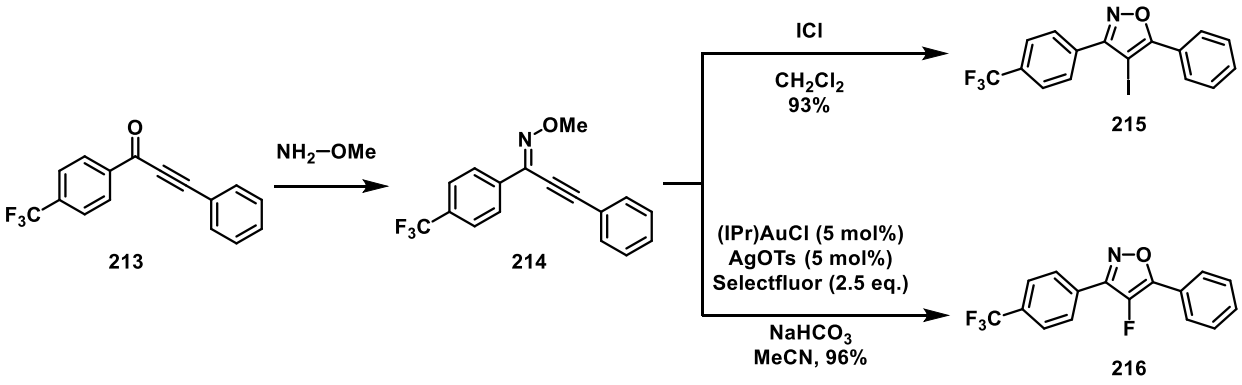
1−4−3　置換イソオキサゾールの合成法 [75]

1−4−2 で置換ピラゾールの合成法として 2 つの手法を挙げたが、置換イソオキサゾールの合成では、①複数の鎖状化合物からイソオキサゾール環を構築する手法が主に用いられており、②イソオキサゾールへの置換基導入による手法はほとんど用いられない。①の合成法には、ピラゾール合成と同様の鎖状化合物が利用されている。すなわち、古典的な合成法として、1,3−ジカルボニル化合物 **210** とヒドロキシルアミンとの環化―脱水縮合反応が挙げられる（Scheme 1-40）。しかしながら、ピラゾール合成と同様に、2 つのカルボニル炭素に電子密度あるいは立体障害の明確な差がなければ十分な位置選択性は発現しない [76]。



Scheme 1-40. Condensation of 1,3-Dicarbonyl Compound and Hydroxylamine

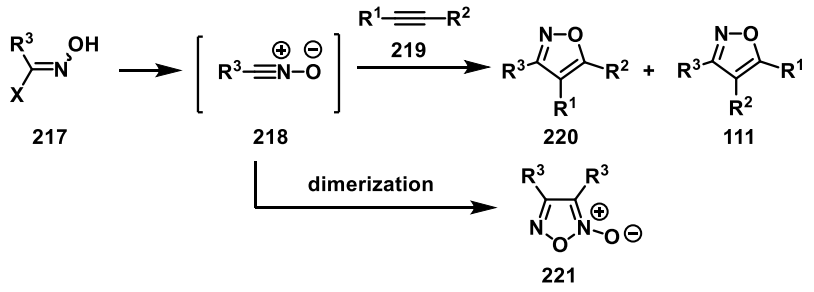
また、ピラゾール合成と同様に、1,3−ジケトンの等価体としてのイノンの利用は位置選択性を制御する手法として有用である（Scheme 1-41）。Larock らはイノンとメトキシアミンを反応させてオキシム **214** としたのち、求電子剤によるアルキン部位の活性化を経て 3 置換イソオキサゾール **215** を合成している（Scheme 1-41 上）[77]。また、Ryu らは金触媒存在下、求電子剤として Selectfluor を用いることで、4−フルオロイソオキサゾール **216** を得ている（Scheme 1-41 下）[78]。



Scheme 1-41. Cycloisomerization of *O*-Methyl Oxime 214

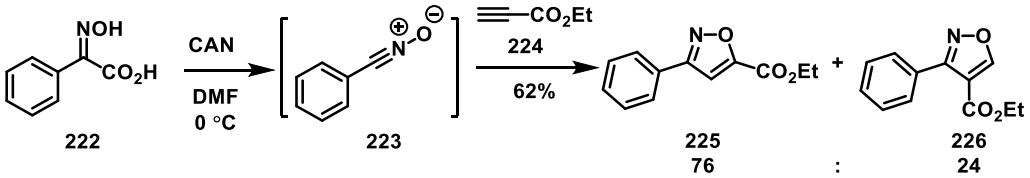
これらの報告では位置選択的に 3 置換イソオキサゾールを合成しているが、基質として *Z* 体のオキシムを用いる必要があり、*E* 体を同様の条件に付してもイソオキサゾールは得られないことが報告されている [77]。しかしながら、*Z* 体選択的なオキシムの合成は容易でない点に問題を残している。

また、イソオキサゾールの古典的な合成法として、1,3－双極子付加反応による合成法がある（Scheme 1-42）。すなわち、ニトリルオキシド **218** とアルキン **219** との 1,3－双極子付加反応によってイソオキサゾールを合成できる。本反応では、生成物が位置異性体の混合物となることに加えて、ニトリルオキシドの二量体 **221** が生成することが問題である。



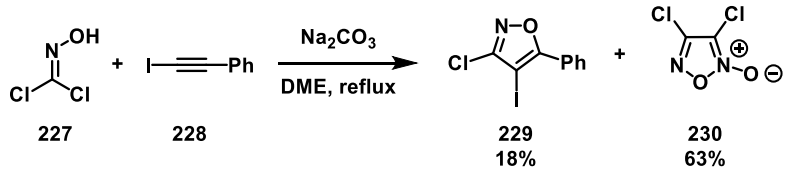
Scheme 1-42. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxide

一例として、奈良坂らは、ニトリルオキシド **223** とプロピオール酸エチル(**224**)との環化付加反応によって、イソオキサゾールが 76 : 24 の異性体比で得られることを報告している（Scheme 1-43）[79]。プロピオール酸エチルはエトキシカルボニル基を有するため、アルキンの 2 つの反応点の電子的な違いは大きいと考えられるが、十分な位置選択性は得られていない。



Scheme 1-43. 1,3-Dipolar Reaction Using Ethyl Propiolate

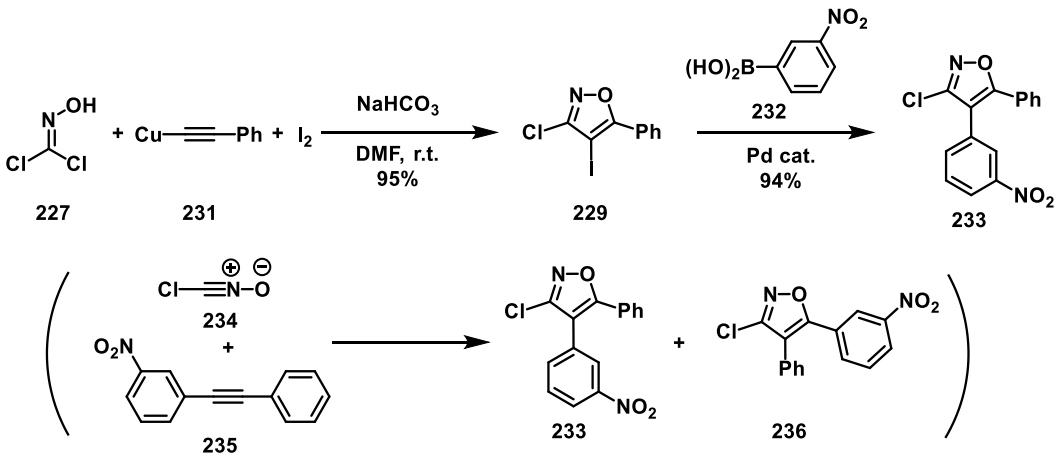
また Hu らは、2－ヨードエチニルベンゼン(**228**)を用いる 1,3－双極子付加反応によってイソオキサゾール **229** の合成を試みたところ、ニトリルオキシドの二量化体 **230** が主生成物として得られたことを報告している（Scheme 1-44）[80]。



Scheme 1-44. 1,3-Dipolar Reaction Using 2-Iodoethynylbenzene

このように、典型的な 1,3－双極子付加反応の生成物やその位置選択性は基質に強く依存する。これに対して、遷移金属を用いた環化付加反応によるイソキサゾールの合成法が開発されている。Hu らは前述の反応において、2－ヨードエチニルベンゼン(**228**)の代わりに銅アセチリド **231** を用い、ヨウ素存在下で 1,3－双極子付加反応を行うと、二量化を抑制しつつ高位置選択的に、高収率にて望むイソオキサゾール **229** が得られることを見出している（Scheme 1-45）[80]。また **229** のヨウ素を足がかりとした鈴木－宮浦カップリング反応により、化学選択的に 4 位にアリール基を導入し、4,5－

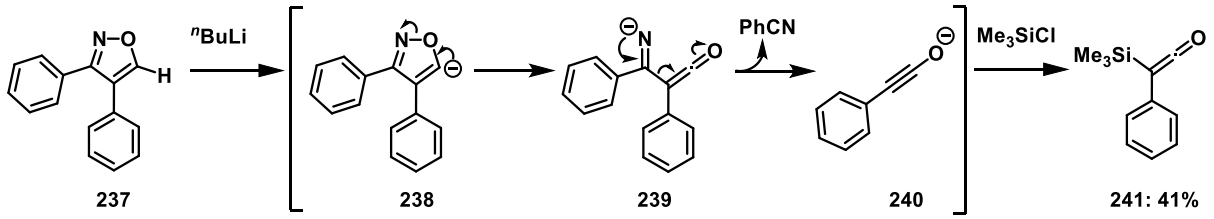
ジアリールイソオキサゾール **233** を得ている。なお、図中括弧で示す通り、ニトリルオキシド **234** とジアリールアセチレン **235** との 1,3－双極子付加反応では位置異性体 **236** が生じる。一方、上段の手法では、銅アセチリドの利用により位置の制御に成功しているが、化学量論量の銅を用いることや、取り扱いの容易でないジクロロメタノンオキシム **227** や銅アセチリド **231** の調製を要する点に問題を残している。また、後述する通り、イソオキサゾールの 3 位でのクロスカップリング反応は困難であるため、塩素原子を足掛かりとする 3 位への官能基導入は報告されていない。



Scheme 1-45. 1,3-Dipolar Cycloaddition Using Copper Acetylide

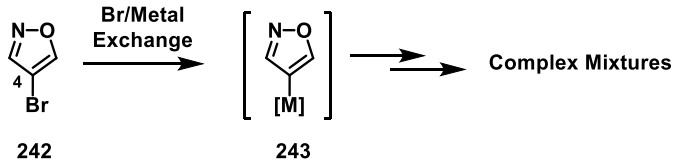
前述の通り、置換イソオキサゾールの合成において②の母骨格に対する置換基導入を基盤とするアプローチはほとんど採られない。これは、イソオキサゾール環に対する置換基導入が困難なためである。

まずカルボアニオンを用いる際の問題点を述べる。Figure 1-6 にて、1,2－アゾールに共通する性質として 3 位の脱プロトン化による開環について述べたが、イソオキサゾールは 5 位の脱プロトン化によっても開環することが知られている。たとえば、Hoppe らは 3,4－ジフェニルイソオキサゾールの 5 位脱プロトン化による、イソオキサゾール環の開環を報告している（Scheme 1-46）[81]。すなわち、**237** に対して強塩基である ^{n}BuLi を作用させると、脱プロトン化につづく開環、さらに炭素―炭素結合の開裂を伴った分解によりエチノラート **240** が生じる。Hoppe らはこれをトリメチルシリルクロリドを用いて捕捉し、ケテン **241** を収率 41%で得ている。脱プロトン化と開環は段階的に進行するものと考えられているが [82]、開環を抑制して 5－イソオキサゾリルアニオン **238** と求電子剤を反応させた報告はない。



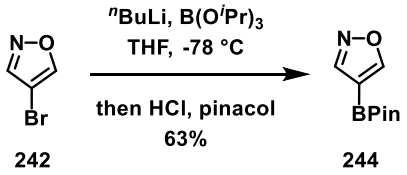
Scheme 1-46. Ring-Opening by Metalation at the C5 Position

さらに、3 位または 5 位に置換基をもたない場合、4－イソオキサゾリルアニオンの調製も困難である。中西、楠見らは 4－ブロモイソオキサゾール(**242**)の臭素－金属交換反応を試みており、検討の詳細は不明であるものの、イソオキサゾールが分解して複雑な混合物が得られたと報告している（Scheme 1-47）[83]。



Scheme 1-47. Br/Metal Exchange by Nakanishi and Coworkers

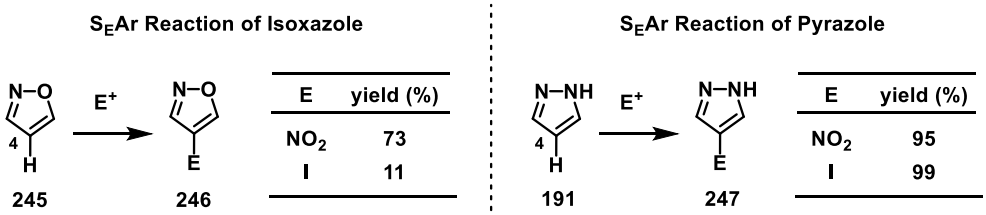
Schmaltz らもまた、4－ブロモイソオキサゾール(**242**)を基質とし、臭素－リチウム交換反応を試みている（Scheme 1-48）[84]。すなわち、基質 **242** に対して ^{n}BuLi を作用させて 4－イソオキサゾリルリチウムとしたのち、ほう酸トリイソプロピルを用いてこれを捕捉することで、イソオキサゾールの 4 位にボリル基を導入している。本反応では、基質 **242** と求電子剤であるほう酸トリイソプロピルが共存した溶液に ^{n}BuLi が加えられており、反応系中で生じた 4－イソオキサゾリルリチウムは副反応を起こす前に求電子剤によって捕捉されている。しかしながら、この手法では使用可能な求電子剤は著しく限定され、多様な置換基の導入はできない [85]。



Scheme 1-48. Borylation via 4-Isoxazolyl Lithium

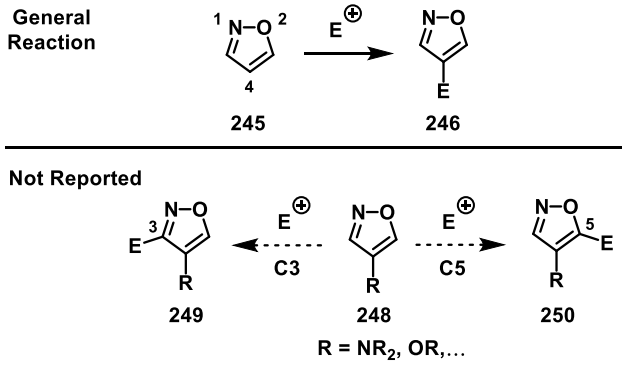
以上述べた通り、5－イソオキサゾリルアニオンや、4－イソオキサゾリルアニオンの調製、およびこれらのカルボアニオン種と求電子剤との反応は実現されていない。

続いて、芳香族求電子置換反応によるイソオキサゾールの官能基化について述べる。ピラゾールの場合は、芳香族求電子置換反応によって 4 位に対して容易に置換基を導入できるのに対し、イソオキサゾールの場合は求核性の低さが問題となる。実際に無置換イソオキサゾール(**245**)を基質とした芳香族求電子置換反応では、ニトロ化反応 [86]は良好な収率（73%）で進行するものの、ヨウ素化反応 [87] の最高収率はわずか 11%である（Scheme 1-49）。なお、ピラゾール(**191**)を基質に用いた場合は、ニトロ化反応の収率は 95%[88]、ヨウ素化反応の収率は 99%[89]と報告されており、ピラゾールと比較した際のイソオキサゾールの求核性の低さが示されている。



Scheme 1-49. Comparison of Nucleophilicity of Isoxazole and Pyrazole

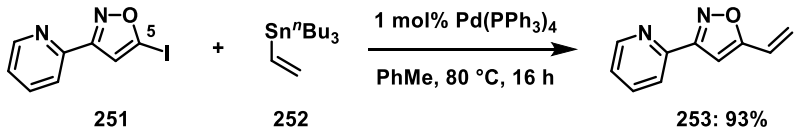
また、ピラゾールは各炭素上で芳香族求電子置換反応が進行しうるが [90]、イソオキサゾールの場合、4 位以外の炭素上での反応は報告されていない（Scheme 1-50）。



Scheme 1-50. Reactivity of Isoxazole in S_EAr Reaction

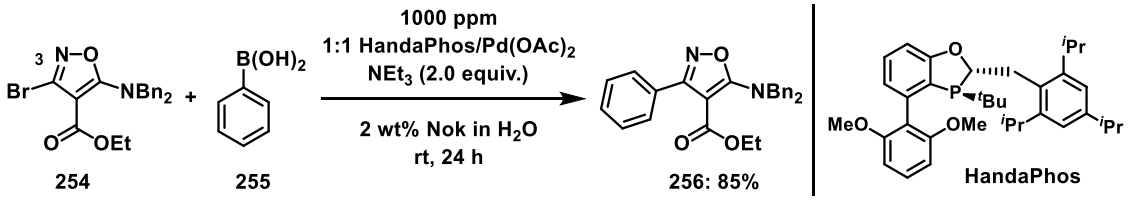
以上の通り、芳香族化合物の修飾法として最も一般的な、アリールアニオンと求電子剤との反応や芳香族求電子置換反応による、イソオキサゾールへの置換基導入は困難とされている。

一方で、遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応は、イソオキサゾールのどの反応点に対しても利用可能である。例えば、5－ハロゲノイソオキサゾールをパラジウム触媒によるクロスカップリング反応に用いることができる。Ku らは 5－ヨードイソオキサゾール **251** とビニルスズ **252** を用いた右田－小杉－Stille クロスカップリング反応により、5－ビニルイソオキサゾール **253** を収率 93%で得ている（Scheme 1-51）[91]。



Scheme 1-51. Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 5-Iodoisoxazole 251

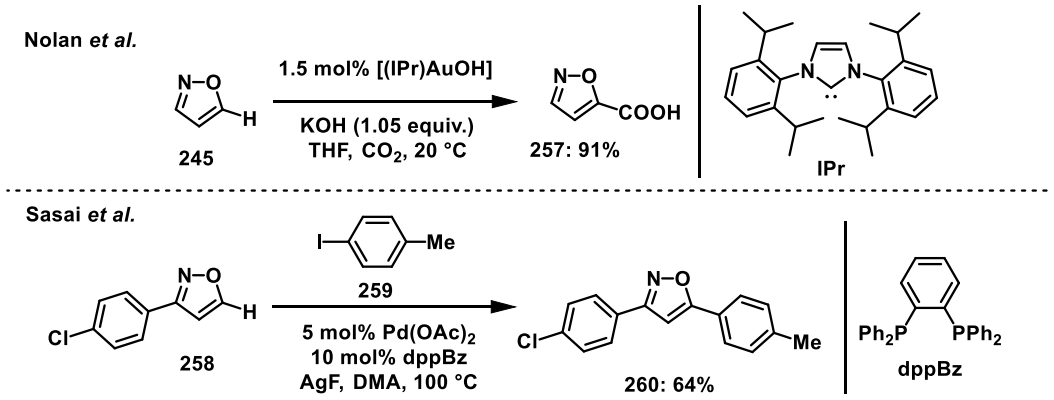
とくに 3 位でのクロスカップリング反応は、炭素－金属結合をもつ中間体が生じるとイソオキサゾールが開環する恐れがあるため困難が予想されるが、2016 年、Lipshutz らによりパラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応が達成された（Scheme 1-52）[92]。すなわち、Lipshutz らは 3－ブロモイソオキサゾール **254** とフェニルボロン酸**(255)**との鈴木－宮浦クロスカップリング反応において、イソオキサゾールを開環させることなく、望むカップリング体 **256** を収率 85%で得ている。



Scheme 1-52. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction at the C3 Position of Isoxazole

このようにイソオキサゾールをクロスカップリング反応に用いることは可能であるが、ハロゲンやホウ素等の活性化基を望みの位置にもつ原料の調製は容易でない。

1−3−4 で述べた通り、上記の問題はイソオキサゾールの C-H 結合を直接官能基化することで解決しうる。しかしながら、イソオキサゾールを基質とした C-H 結合官能基化反応の例は、ピラゾールと比較して遥かに少ない。とくに、3 位と 5 位の両方に置換基を有する基質に対する 4 位官能基化の報告は多い[75]が、3 位の官能基化は達成されておらず、5 位を官能基化した報告は次の 2 例に限られる（Scheme 1-53）。すなわち、Nolan らによって報告された、金−NHC 錯体を触媒とするカルボキシル化反応[93]と、笹井らによって報告された、パラジウム触媒を用いるアリール化反応[94]のみである。Nolan らの報告では最小量の塩基を用いることでイソオキサゾールの開環が抑制されている。笹井らの報告した反応では、3 位に置換基を有する基質でのみ検討されているが、高温条件下で塩基を用いているため、3 位に置換基をもたない基質ではイソオキサゾールの開環が懸念される。



Scheme 1-53. C-H Functionalization at the C5 Position of Isoxazoles

以上述べた通り、母骨格の形成を伴う多置換イソオキサゾールの合成法が報告されているが、それらは原料の入手容易性や、原子効率、原料調製段階での選択性に問題を残している。これに対し、イソオキサゾール環に対する置換基の導入法は、1−3 で述べた 4 つの手法のいずれについても未確立であり、それゆえにイソオキサゾール環に対して逐次的な置換基導入を実現した報告はない。もしイソオキサゾール環に対する置換基導入法を開発できれば、従来法が抱える問題を回避しつつ、これまで供給困難とされてきた誘導体の合成も可能になると期待できる。

1−5　縮環イソオキサゾールの合成法

本節では、縮環イソオキサゾールの合成法について述べる。Figure 1-7 に示した通り、縮環イソオキサゾールは生物活性物質として利用されており、新規骨格を創出することで新たな生物活性物質の創製につながると期待できる。イソオキサゾールの 4,5 位で縮環した二環性化合物 **261** の合成アプローチとして、**A**〜**D** の 4 つが考えられる（Figure 1-13）。あらかじめ官能基化されたヘテロ環化合物からイソオキサゾール環を構築する手法（アプローチ **A**）[95]では、すでに述べた多置換イソオキサゾールの合成法と同様の反応が用いられる。また、イソオキサゾールの 4 位と 5 位に導入しておいた 2 つの官能基間での反応（アプローチ **B**）[96]や、イソオキサゾールの 4 位上で芳香族求電子置換反応を利用する（アプローチ **C**）[97]ことで、もう 1 つの環を構築できる。これまで縮環イソオキサゾ

ール **261** は、これら 3 つのアプローチで合成されてきたが、調製可能な原料 **262-264** は限られているため、合成可能な縮環イソオキサゾールの構造多様性もまた制限されていた。

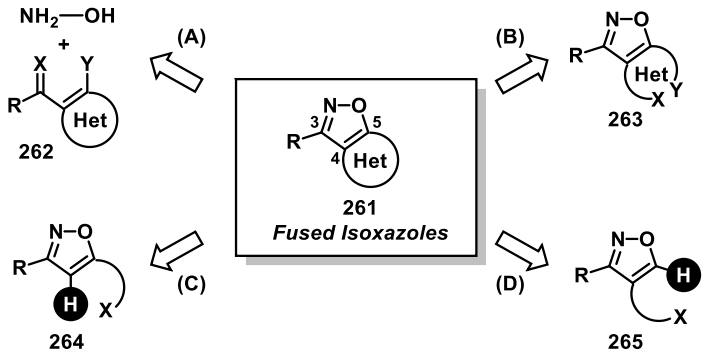
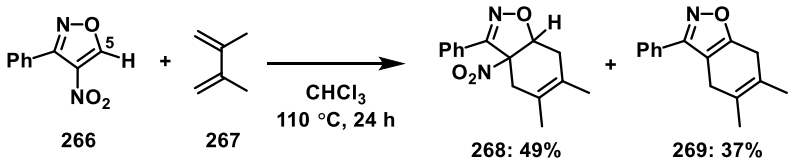


Figure 1-13. Synthetic Approaches toward Fused Isoxazoles

一方、上図のアプローチ **D** に基づく合成法、すなわちイソオキサゾール 5 位の直接官能基化を伴う縮環骨格の構築法は未確立である。これは前節で述べた通り、5 位の直接官能基化が困難なためである。なお、5 位無置換体を基質として 2 環性骨格を構築した唯一の例として、Paoli らは 4－ニトロイソオキサゾール **266** とジエン **267** との環化付加反応を報告している（Scheme 1-54）[98]。本手法では芳香族性の回復を駆動力としたニトロ基の脱離により、形式的にイソオキサゾール 5 位の直接官能基化がなされている。しかしながら、本手法は 4 位に強力な電子求引性基をもつイソオキサゾールのみに基質適用範囲が限定されている。



Scheme 1-54. Cycloaddition of 4-Nitroisoxazole 266 and Diene 267

以上述べた通り、従来の縮環イソオキサゾールの合成法は基質適用範囲が狭いため、供給可能な複素環化合物の構造多様性が制限されている。新規骨格の構築にあたっては、未開拓なアプローチ **D** に基づく合成法開発が有効であると期待できる。

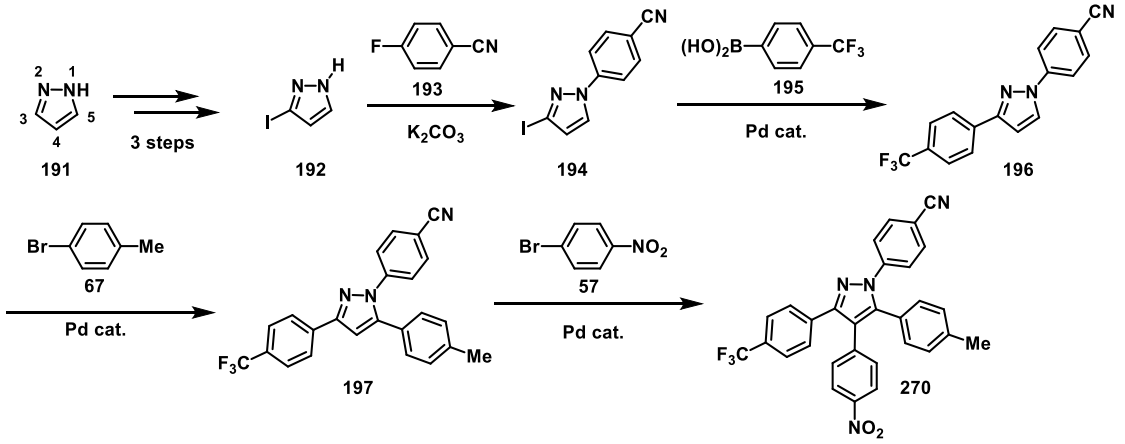
1－6 本論文の概要

本論文は「1,2－アゾールの直接的官能基化法の開発と光応答性分子としての利用」と題し、以下 7 章および付章から構成される。

第 1 章「序論」では、1,2－アゾール類のうちとくにピラゾールとイソオキサゾールに着目し、その性質および機能性分子としての重要性、とくに光照射下での特異な性質について述べた。また、多官能基化された複素環化合物の合成戦略について説明し、本戦略に立脚した観点から多置換ピラ

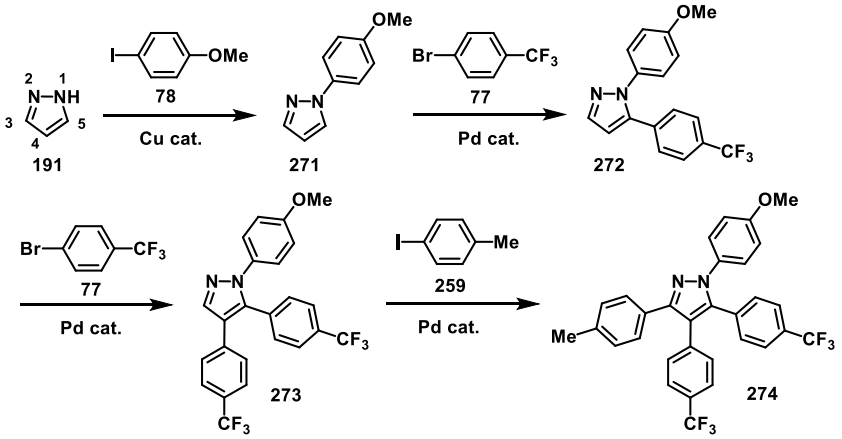
ゾール、およびイソオキサゾールの従来の合成法の問題点を指摘し、母骨格の官能基化を基盤とした 1,2－アゾール類の合成法開発の必要性について述べ、本研究の目的と意義を明らかにした。

第 2 章「3－ヨードピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発」では、プラットフォームとして 3－ヨードピラゾール**(192)**を用い、これに対する位置選択的な 4 連続のカップリング反応による、アリール 4 置換ピラゾールの合成法開発を目指した（Scheme 1-55）。Scheme 1-37 で示した通り、所属研究室小林の検討の結果、ジアリールピラゾール **196** の 5 位選択的な C-H アリール化による 3 置換ピラゾール **197** の合成が課題として残されていた。筆者はこの問題解決に取り組み、さらに **197** の 4 位における C-H アリール化反応による 4 置換ピラゾール **270** の合成を検討した。また、多様な構造のピラゾールを合成するべく、ヨウ素を足掛かりとした官能基化についても検討したので、その結果も併せて述べる。



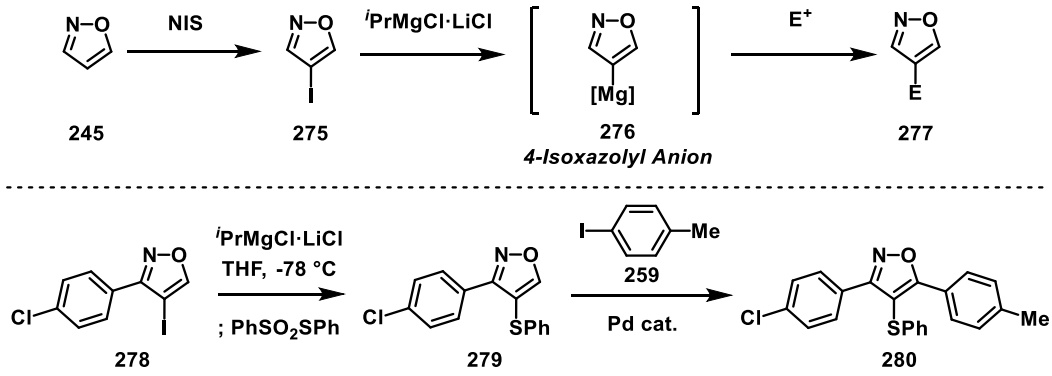
Scheme 1-55. Sequential Coupling Using 3-Iodopyrazole as a Platform

第 3 章「ピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発と機能評価」では、第 2 章で確立した合成法の改善点を指摘した上で、無置換のピラゾール**(191)**に対する 4 連続の直接的アリール化反応による 4 置換ピラゾールの合成法の確立を目指した（Scheme 1-56）。また、これまでに機能評価がされていない 3、4 置換ピラゾールについて、合成したサンプルの吸収・発光スペクトル測定を行い、大きな Stokes Shift を示すピラゾール色素の設計指針を与えることを目指した。



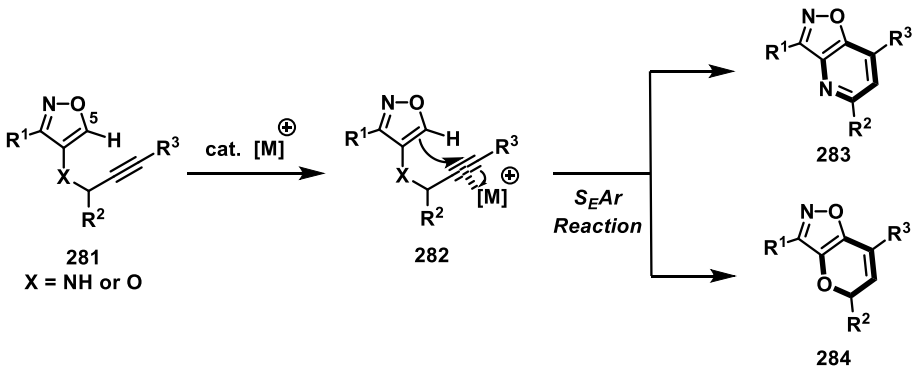
Scheme 1-56. Synthesis of Tetraaryl Pyrazole via C-H/N-H Direct Arylations

第 4 章「4−イソオキサゾリルアニオンを利用する置換イソオキサゾール合成法の開発」では、これまでに成功例のない、イソオキサゾリルアニオンの調製と続く求電子剤との反応の実現を目指した（Scheme 1-57）。まず、無置換イソオキサゾールに対する置換基の導入について検討し、芳香族求電子置換反応による 4 位のヨウ素化法を確立した。つぎに、このヨウ素−金属交換反応による 4−イソオキサゾリルアニオン **276** の調製を検討し、これを用いる置換基導入法の確立を目指した。さらに、本手法を基盤とした多置換イソオキサゾールの合成を検討した。



Scheme 1-57. Generation of 4-Isoxazolyl Anion Species

第 5 章「金(I)触媒を用いるイソオキサゾールの芳香族求電子置換型分子内環化反応」では、合成ターゲットを縮環イソオキサゾールとし、これまで報告のないイソオキサゾール 5 位での芳香族求電子置換型反応の実現と、縮環イソオキサゾールの新たな合成アプローチの提示を目指した（Scheme 1-58）。すなわち、第 4 章で開発した手法を基に、分子内にアルキンを有する基質 **281** を設計・合成し、遷移金属触媒を用いた分子内での芳香族求電子置換型反応による、縮環イソオキサゾール **283**、および **284** の合成を検討した。



Scheme 1-58. Intramolecular S_EAr type Reaction at the C5 Position of Isoxazoles

第 6 章「イソオキサゾールの光分解を利用した 5−ヒドロキシイミダゾリンの合成とタンパク質ラベル化への展開」では、イソオキサゾールの光分解反応に新たな利用価値を付与することを目指し、本光分解反応を有機合成反応やタンパク質ラベル化への利用を検討した（Figure 1-14）。すなわち、求核剤存在下でイソオキサゾールに紫外光を照射し、求核剤による光分解物の捕捉を検討した。また、求核剤としてタンパク質を構成するアミノ酸を用いることで、開発した光反応をタンパク質

のラベル化に応用した。

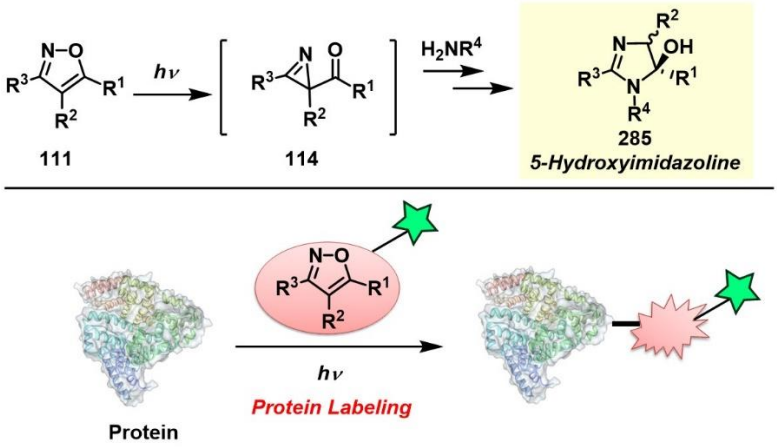
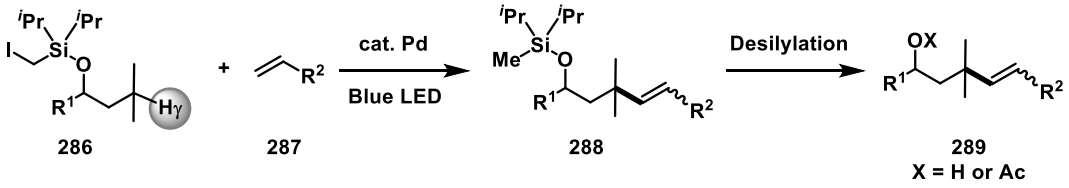


Figure 1-14. Utilization of Isoxazole Photolysis for Organic Reactions and Protein Labeling

第 7 章「結論」では、本論文を総括している。

付章「可視光照射下パラジウム触媒を用いるシリルエーテルの遠隔位 Csp^3-H アルケニル化反応の開発」では、直接官能基化を施す対象化合物を脂肪族アルコールとし、対応する（ヨードメチル）シリルエーテル **286** を基質として用い、シロキシ基の遠隔位におけるアルケニル化反応の開発を目指した（Scheme 1-59）。すなわち、可視光照射下でパラジウム触媒を用い、1 電子移動と続く水素移動を経る、シリルエーテルのγ位おけるアルケニル化反応の開発を目指した。さらに、γ位だけでなく、β位やδ位におけるアルケニル化反応も検討した。



Scheme 1-59. Visible Light-Induced Remote Csp^3-H Alkenylation via Radical Relay

References

1) Brugnatelli G. *G. Fis. Chim*. **1818**, 117.
2) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **1883**, *16*, 2597.
3) (a) Garcia-Castro, M.; Zimmermann, S.; Sankar, M. G.; Kumar, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7586. (b) Levi, L.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2825.
4) Garcia-Castro, M.; Kremer, L.; Reinkemeier, C. D.; Unkelbach, C.; Strohmann, C.; Ziegler, S.; C. Ostermann, C.; Kumar, K. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6516.
5) Bakulina, O.; Merkt, F. K.; Knedel, T. –O.; Janiak, C.; Müller, T. J. J. *A*ngew. *Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17240.
6) Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925.
7) Pitts, A. K.; O'Hara, F.; Snell, R. H.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5451.
8) Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
9) I. Komoto, J. Matsuo, S. Kobayashi, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 43.
10) (a) Bao, R. L. –Y.; Zhao, R.; Shi, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884. (b) Ziegler, D. S.; Wei, B.; Knochel, P. *Chem. Eur. J*. 10.1002/chem.201803904. (c) Neufeld, R.; Teuteberg, T. L.; Herbst-Irmer, R.; Mata, R. A.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2016**, *138*, 4796.
11) Sämann, C.; Coya, E.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1430.
12) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.
13) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
14) Satoh, T.; Takano, K.; Someya, H.; Matsuda, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7097.
15) (a) Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772. (b) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blamco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R.; *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 5190.
16) Haas, D.; Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6162.
17) Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1575.
18) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155.
19) (a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028. (b) Pflasterer, D.; Hashmi, S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331. (c) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
20) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.
21) Linshoeft, J.; Heinrich, A. C. J.; Segler, S. A. W.; Gates, P. J.; Staubitz, A. *Org, Lett*. **2012**, *14*, 5644.
22) (a) Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 749. (b) Tang, S. –Y.; Guo, Q. –X.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.
23) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature*, **1993**, *366*, 529.
24) (a) Zhang, F.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev*. **2014**, *43*, 6906. (b) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, W.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107. (c) Zhang, F. -L.; Hong, K.; Li, T. -J.; Park, H.; Yu, J. -Q. *Science* **2016**, *351*, 252.
25) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 16496.

26) Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153.

27) Tani, S.; Uehara, T. N.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 123.

28) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387.

29) Shibahara, F.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8815.

30) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680.

31) de Moliner, F.; Kielland, N.; Lavilla, R.; Vendrell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3758.

32) Y. Cheng, G. Li, Y. Liu, Y. Shi, G. Gao, D. Wu, J. Lan, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4730.

33) Adams, A.; Slack, R. *Chem. and Ind*. **1956**, 1232.

34) Claisen, L.; Lowman, O. *Chemische Berichte*, **1888**, *21*, 1149.

35) (a) Noe, F. F.; Fowden, L. *Nature*, **1959**, *184*, B. A. 69. (b) Kumar, V.; Kaur, K.; Dupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur*. *J. Med. Chem*. **2013**, *69*, 735. (c) Bowden, K.; Dryadale, A. C. *Tetrahedron Lett*. **1965**, *12*, 727. (d) Eugster, C. H. *Fortschr, Chem. Org. Naturstoffe*, **1969**, *27*, 261. (e) Murai, Y.; Nakagawa, T.; Okumura, K.; Uno, T. *Chem. Pharm. Bull*. **1984**, *32*, 3227.

36) 山中宏、日野亨、中川昌子、坂本尚夫 著、新編 ヘテロ環化合物 応用編、講談社、**2004**.

37) (a) Eluguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; PERGAMON: Oxford, 1996; Volume 3, pp 1-54. (b) Sutharchanadevi, M.; Murugan, R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; PERGAMON: Oxford, 1996; Volume 3, pp 221-260. (c) Chapman, R. F.; Peart, B. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; PERGAMON: Oxford, 1996; Volume 3, pp 319-352. (d) Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tome, A. C. *Modern Heterocyclic Chemistry*; VCH: Weinheim, 2011; Volume 2, pp 635-725. (e) Silva, A. M. S.; Tome, A. C.; Melo, T. M. V. D. P.; Elguero, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*; VCH: Weinheim, 2011; Volume 2, pp 727-808.

38) Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9945.

39) Azhary, A. A. E.; Suter, H. U. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 12751.

40) Kamiya, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1970**, *43*, 3344.

41) Shen, K.; Fu, Y.; Li, J. –N.; Liu, L.; Guo, Q. -X. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1568.

42) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.

43) Yoon, H.; Kwak, Y.; Choi, S.; Cho, H.; Kim, N. D.; Sim, T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 358.

44) (a) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Simon, D. *Synthesis* **1987**, 857. (b) Heasley, B. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8474. (c) Li, L.; Tan, T. –D.; Zhang, Y. –Q.; Liu, X.; Ye, L. –W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8483.

45) Charest, M. G.; Lerner, C. D.; Brubaker, J. D.; Siegel, D. R.; Myers, A. G. *Science*, **2005**, *308*, 395.

46) Suzuki, K.; Ueno, K.; Senoo, A. JP 109765A, **2003**.

47) Catalan, J.; Fabero, F.; Claramunt, R. M.; Maria, M. D. S.; Foces, M. C. F.; Cano, F. H.; Ripoll, M. M.; Elguero, J.; Sastre, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 5039.

48) (a) Willy, B.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4157. (b) Willy, B.; Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082.

49) Vollmer, F.; Rettig, R.; Birckner, E. *J. Fluoresc*. **1994**, *4*, 65.

50) Götzinger, A. C.; Theßeling, F. A.; Hoppe, C.; Müller, T. J. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4157.
51) (a) Ullman, E. F.; Singh, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1844. (b) Singh, B.; Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6911.
52) (a) Galenko, E. E.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 637. (b) Ferris, J. P.; Trimmer, R. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 13. (c) Sauers, R. R.; Hadel, L. M.; Scimone, A. A.; Stevenson, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4011.
53) Gemage, D. W.; Li, Q.; Ranaweera, R. A. A. U.; Sarkar, S. K.; Weragoda, G. K.; Carr, P. L.; Gudmundsdottir, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11349-11356.
54) Nunes, C. M.; Reva, I.; Fausto, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10657.
55) (a) Maeda, M.; Kojima, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 239. (b) Nunes, C. M.; Reva, I.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Fausto, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8723.
56) Pusch, S.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5430.
57) Pusch, S.; Kowalczvk, D.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4170.
58) Pavlik, J. W.; Martin, H.; Lambert, K. A.; Lowell, J. A.; Tsefrikas, V. M.; C. K. Eddins, C. K.; Kebede, N. *J. Heterocyclic. Chem.* **2005**, *42*, 273.
59) Fustero, S.; Roselló, M. S.; Barrio, P.; Fuentes, A. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
60) Naoum, F.; Kasiotis, K. M.; Magiatis, P.; Haroutounian, S. A. *Molecules* **2007**, *12*, 1259.
61) Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S. R.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 769.
62) Lee, S. H.; Seo, H. J.; Kim, M. J.; Kang, S. Y.; Lee, S. –H.; Ahn, K.; Lee, M.; Han, H. -K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6632.
63) Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726.
64) Lévai, A., Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekő, J. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 2825.
65) Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme II, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1341.
66) Browne, D. L.; Vivat, J. F.; Plant, A.; Bengoa, E. G.; Harrity, J. P. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 7762.
67) Fuse, S.; Sugiyama, H.; Kobayashi, D.; Iijima, Y.; Matsumura, K.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 4756.
68) 小林大輔、東京工業大学、修士論文　**2012**.
69) McLaughlin, M.; Marcantonio, K.; Chen, C.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4309.
70) Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.
71) Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3326.
72) Chatani, N.; Fukuyama, T.; Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4039.
73) Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2906.
74) Ye, M. C.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y. J.; Yu, J. –Q. *Chem. Sci*. **2013**, *4*, 2374.
75) (a) Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catl*. **2015**, *357*, 2583. (b) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159.

76) Bandiera, T.; Grünanger, P.; Albini, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 1423.
77) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643.
78) Jeong, Y.; Kim, B. –I.; Lee, J. K.; Ryu, J. –S. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 6444.
79) Arai, N.; Iwakoshi, M.; Tanabe, K.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2277.
80) Chen, W.; Zhang, J.; Wang, B.; Zhao, Z.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 2413.
81) Schollkopf, I.; Hoppe, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 765.
82) Nunno, L. D.; Scilimati, A.; Vitale, P. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2623.
83) Kusumi, T.; Chang, C. C.; Wheeler, M.; Kubo, I.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett*, **1981**, *22*, 3451.
84) Velcicky, J.; Soicke, A.; Steiner, R.; Schmalz, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6948.
85) Fokin, S. V.; Tolstikov, S. E.; Tretyakov, E. V.; Romanenko, G. V.; Bogomyakov, A. S.; Veber, S. L.; Sagdeev, R. Z.; Ovcharenko, V. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2011**, *60*, 2470.
86) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedov, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *ARKIVOC*, **2005**, *3*, 179.
87) Cui, J. J.; Funk, L. A.; Jia, L.; Kung, P. P.; Meng, J. J.; Nambu, M. D.; Pairish, M. A.; Shen, H.; Tran-Dube M. B. (Pfizer Inc.), WO 2006021886, **2005**.
88) Ek, S.; Latypov, N. V. *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, *51*, 1621.
89) Lyalin, B. V.; Petrosyan, V. A. *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, **2013**, 62, 1044.
90) Iddo, B.; Tønder, J. E.; Hosseini, M.; Begtrup, M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 56.
91) Ku, Y. –Y.; Grieme, T.; Sharma, P.; Pu, Y. –M.; Raje, P.; Morton, H.; King, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4185.
92) Handa, S.; Andersson M. P.; Gallou F.; Reilly J.; Lipshutz B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4914.
93) Boogaert, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858.
94) Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 9572.
95) (a) Butler, J. D.; Coffman, K. C.; Ziebart, K. T.; Toney, M. D.; Kurth, M. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9002. (b) Morales, P.; Gómez-Cañas, M.; Navarro, G.; Hurst, D. P.; Carrillo- Salinas, F. J.; Lagartera, L.; Pazos, R.; Goya, P.; Reggio, P. H.; Guaza, C.; Franco, R.; Fernández-Ruiz, J.; Jagerovic, N. *J. Med. Chem*. **2016**, *59*, 6753.
96) (a) Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2594. (b) Iwai, K.; Asahara, H.; Nishiwaki, N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5409.
97) (a) Castillo, J.-C.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3374. (b) Ma, N.; Jiang, B.; Zhang, G.; Tu, S.-J.; Wever, W.; Li, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1357.
98) Turchi, S.; Giomi, D.; Nesi, R.; Paoli, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7085.

第 2 章

3－ヨードピラゾールをプラットフォームとする

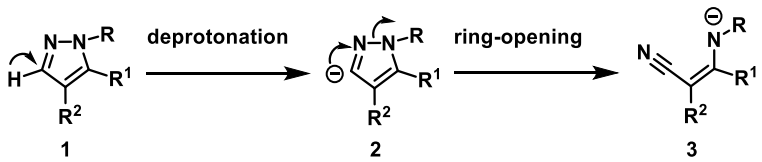
4 置換ピラゾールの合成法開発

2－1　はじめに

序論で述べた通り、複数のアリール基を有するピラゾールは大きな Stokes shift を示すため、発光材料としての利用が期待される。しかしながら、そのメカニズムや構造と機能の関係についての知見は乏しい。これらについての理解を深めるためには多様な構造をもつ類縁体の合成が求められるが、従来の合成法は位置選択性や原料の入手容易性に問題を残しており、より効率的な合成法が求められている。また、異なる 4 つのアリール基を有するピラゾールを合成した報告は Lee らの報告[1)]のみであり、その合成法は多段階かつ多様な類縁体創出に適さないものであった。そこで本章では、これらの課題を解決すべく、新規合成法の開発を目指すこととした。より具体的には、3－ヨードピラゾールを分子集積プラットフォームに設定し、連続的なカップリングによる合成法の開発に取り組んだ。所属研究室小林は、3－ヨードピラゾールの合成法および、これに対する 2 回のカップリング反応による 1,3－ジアリールピラゾールの合成法を確立したが、続く 5 位での C-H アリール化反応において位置選択性が不十分であったと報告している[2)]。そこで本章では、高位置選択的な 5 位に対するアリール基の導入と、続く 4 位での C-H アリール化反応によるアリール 4 置換ピラゾールの合成を目指した。また、多様な構造のピラゾールを合成すべく、3 位のヨウ素を足掛かりとしたアリール基以外の置換基の導入も検討した。

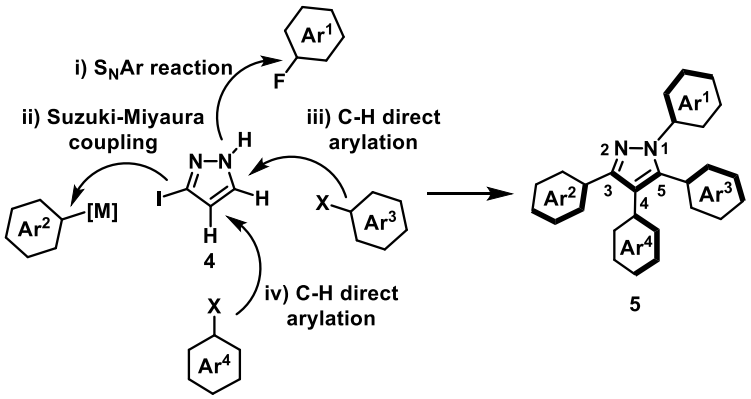
2－2　合成計画

序論で述べたように、プラットフォーム上の各反応点の反応性の差を区別し、高位置選択的に多様な置換基を連続的に導入する合成アプローチは、ヘテロ芳香族化合物の類縁体創出に有効である。また、C-H 結合の活性化を経る直接的アリール化反応を用いることで、活性化基の導入段階も省けるため、原子効率に優れ、プラットフォームの調製も簡便な魅力的な合成法となる。ピラゾールの 4 つの修飾点は本質的に異なる反応性を有しているが、3 位における脱プロトン化によって、容易に窒素－窒素結合の開裂を伴って開環することが知られており、3 位の直接アリール化は挑戦的な課題である（Scheme 2-1）。



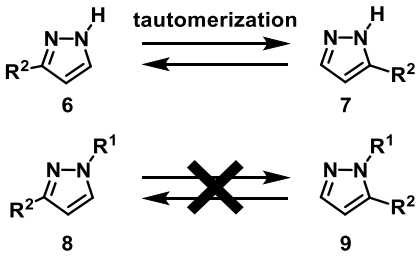
Scheme 2-1. Ring-Opening by Deprotonation at the C3 Position

よって、3 位へのアリール基の導入を確実にするべく、3－ヨードピラゾール**(4)**をプラットフォームとして設定し、1 位窒素、次に 3 位、残る 2 点は 5 位、4 位の順でアリール基を導入する手法の確立を目指すこととした（Scheme 2-2）。



Scheme 2-2. Synthetic Plan towards Tetraaryl Pyrazoles

上述の順序で置換基を導入する理由について、以下に述べる。まず 1 位窒素上に置換基をもたない場合、ピラゾールは互変異性により、3 位と 5 位の区別は困難となるが [3]、置換基を導入すれば互変異性の問題は生じない（Scheme 2-3）。

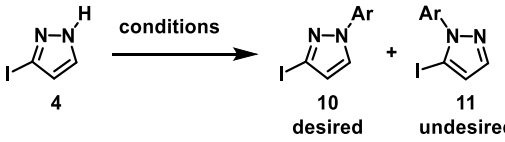


Scheme 2-3. Tautomerization of Pyrazoles

また、窒素上に置換基をもたない場合、後続の遷移金属触媒反応において副反応を引き起こすことも懸念された。従ってまず窒素上に置換基を導入することとした。なお、3－ヨードピラゾールはその互変異性体である 5－ヨードピラゾールと平衡にあると考えられるが、ヨウ素とアリールハライドとの立体障害を利用することで、所望の 3 位ヨウ素化体のみが得られると考えた[a]（Figure 2-1）。

[a]所属研究室小林は、3－ヨードピラゾールの 1 位へのアリール基の導入を検討し（Table 2-1）、銅触媒を用いたアリール化反応では 5 :1 の生成比で位置異性体が生じること（entry1）、および芳香族求電子置換反応では完全な位置選択性で目的物が得られること（entry 2）を報告している [2]。

Table 2-1. N-Arylation of 3-Iodopyrazole (4)



entry	conditions	result
1	$PhB(OH)_2$, $Cu(OAc)_2$, Py. MS4A, CH_2Cl_2, r.t.	68% 10 : 11 = 5 :1
2	4-FC_6H_4CN, K_2CO_3 DMA, 100 °C	93% 11 was not observed.

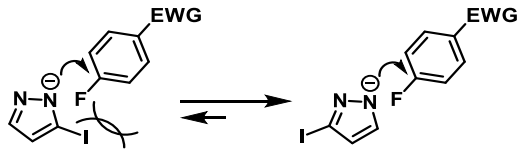
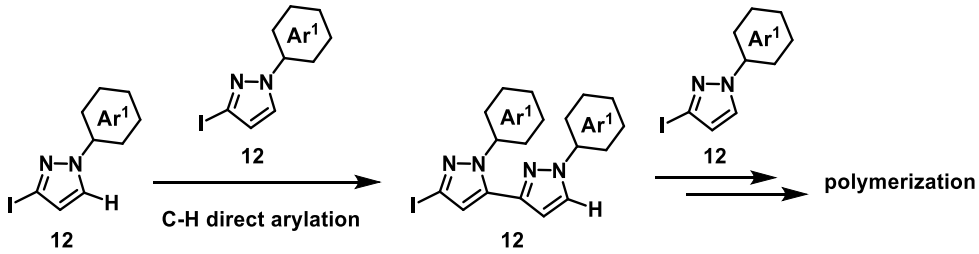


Figure 2-1. Regioselectivity in the S_NAr Reaction

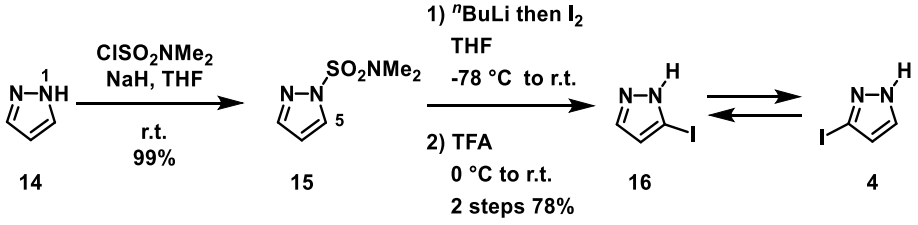
このヨウ素原子を有したまま C-H アリール化を実施した場合、ポリマー化が懸念されるため（Scheme 2-4）、さきに 3 位ヨウ素を足掛かりとするクロスカップリング反応を行うこととした。残る 2 点は、序論で述べた CMD 機構における反応性の序列 [4]に従い、5 位、4 位の順にアリール基を導入することとした。



Scheme 2-4. Polymerization of 3-Iodopyrazole 12

2－3　3－ヨードピラゾールの合成

所属研究室小林の報告 [2]を参考に、プラットフォームとして設定した 3－ヨードピラゾール**(4)**を以下の通り合成した（Scheme 2-5）。出発物質であるピラゾールに対し、*N*,*N*－ジメチルスルファモイルクロリドを作用させ、保護体 **15** を得た。続いて、*n*－ブチルリチウムを作用させて **15** の 5 位にてカルボアニオンを生成させたのち、ヨウ素と反応させることで 5 位にヨウ素を導入した。その後 TFA を用いてスルホンアミド部位を除去することで、3－ヨードピラゾールを 3 工程、総収率 77%にて得た。なお、さきに述べた通り 3－ヨードピラゾールはその互変異性体である、5－ヨードピラゾール**(16)**と平衡状態にある。

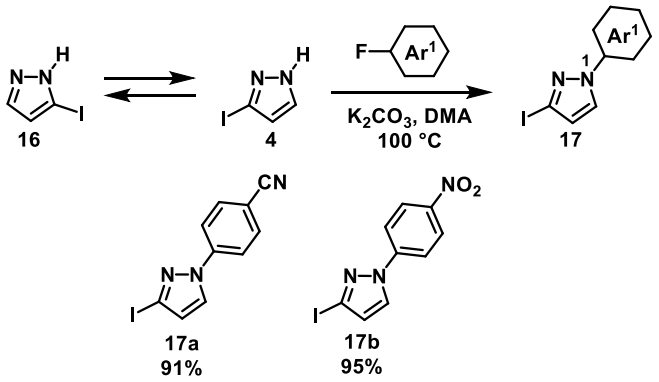


Scheme 2-5. Preparation of 3-Iodopyrazole (4)

2－4　芳香族求核置換反応による 1 位窒素へのアリール基の導入

2－3 にて調製した 3－ヨードピラゾール**(4)**の 1 位窒素に対し、芳香族求核置換反応によるアリール基の導入を試みた（Scheme 2-6）。すなわち、DMA 溶媒中、塩基として炭酸カリウムを用い、3－ヨードピラゾール**(4)**とフッ化アリールとを反応させた。その結果、シアノフェニル基およびニトロフェニル基をいずれも高収率にて 1 位窒素上に導入できた。5－ヨードピラゾールから反応が進行し

て生じる位置異性体の副生が懸念されたが、**17a** および **17b** はどちらも単一の位置異性体として得られた [5]。

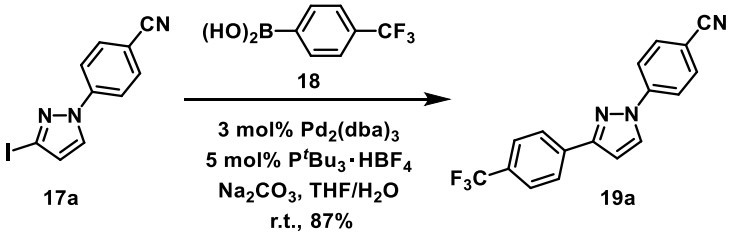


Scheme 2-6. S_NAr Reaction of 3-Iodopyrazole (4)

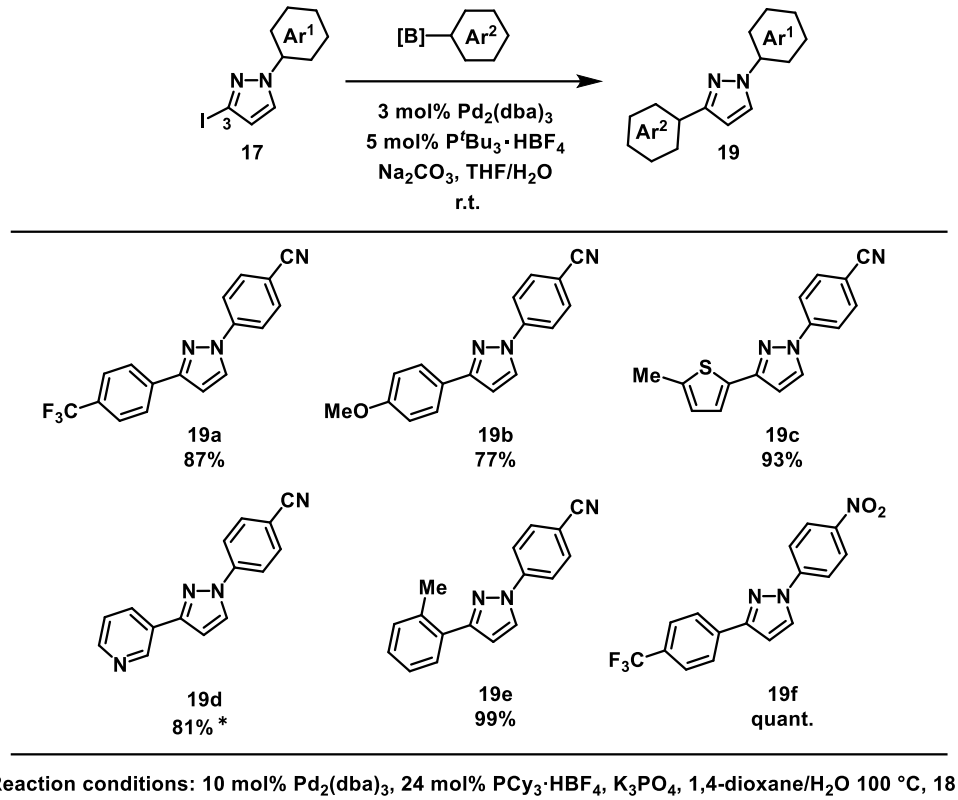
2−5　3 位ヨウ素を足掛かりとしたパラジウム触媒を用いるカップリング反応

2−4 で得た **17a** を基質として、3 位ヨウ素を足掛かりとした鈴木ー宮浦カップリング反応を検討した[b]。すなわち、求核剤として 4ートリフルオロメチルボロン酸、触媒として $Pd_2(dba)_3$、配位子として P^tBu_3･HBF_4、塩基として炭酸ナトリウムを用い、THF/水混合溶媒中 [6]、室温で 2 時間反応させたところ、収率 87%で対応する 2 置換体 **19a** が得られた（Scheme 2-8）。つぎに本条件をもって基質適用範囲を検討した。その結果、Ar^2 として電子供与性のメトキシフェニル基をもつ **19b**、ベンゼン環の代わりにチオフェン環をもつ **19c**、含窒素ヘテロ芳香環のピリジン環をもつ **19d**、立体障害の大きい 2ートリル基をもつ **19e** が、それぞれ良好な収率にて得られた（**19b**: 77%, **19c**: 93%, **19d**: 81%, **19e**: 99%）。なお 3ーピリジル基の導入の際は、さきの条件では痕跡量の目的物が得られるのみであったが、Fu らの報告 [7]を参考に、触媒として $Pd_2(dba)_3$、配位子として PCy_3･HBF_4、塩基としてリン酸カリウムを用い、1,4ージオキサン/水混合溶媒中、100 ℃で 18 時間反応させることで、良好な収率で目的物 **19d** を得た。また、ヨウ素体として **17b** を用いてカップリング反応を実施したところ、定量的にカップリング体 **19f** が得られた。

[b]所属研究室小林は、**17a** を基質とし、その 3 位のヨウ素を足掛かりとした鈴木ー宮浦カップリング反応を検討し、2 置換体 **19a** を高収率で合成している（Scheme 2-7）[2]。



Scheme 2-7. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of 17a

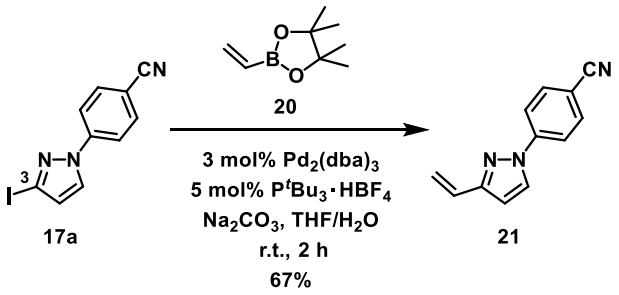


*Reaction conditions: 10 mol% $Pd_2(dba)_3$, 24 mol% $PCy_3 \cdot HBF_4$, K_3PO_4, 1,4-dioxane/H_2O 100 °C, 18 h.

Scheme 2-8. Synthesis of 1,3-Diaryl Pyrazoles 19

以上より、3 位のヨウ素を足掛かりとする鈴木ー宮浦カップリングにより、高収率にて 1,3ージアリールピラゾールを合成する手法を確立した。

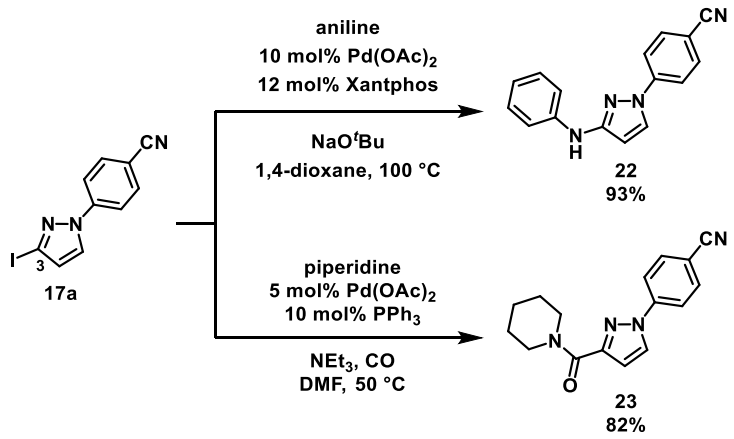
2ー2 で述べた通り、3 位ヨウ素を足掛かりとしたパラジウム触媒を用いる変換反応によって多様な官能基が導入できると期待された。そこでまず、単純なアルケンの導入を検討した（Scheme 2-9）。**17a** を基質とし、Scheme 2-8 で示した条件下、ビニルボロン酸ピナコールエステル**(20)**を用いたクロスカップリング反応を実施したところ、望むビニルピラゾール **21** が収率 67%で得られた。



Scheme 2-9. Synthesis of 3-Vinylpyrazole 21

つぎに Buchwald-Hartwig アミノ化反応を検討した。すなわち、**17a** とアニリンを基質とし、触媒として酢酸パラジウム、配位子として Xantphos、塩基として *t*ーブトキシナトリウムを用い、1,4ージオキサン中 100 ℃で反応させたところ、アミノ化体 **22** が収率 93%で得られた。さらに一酸化炭素

雰囲気下でのカルボニル化反応も検討した。アミンとしてピペリジン、触媒として酢酸パラジウム、配位子としてトリフェニルホスフィンを用い DMF 中一酸化炭素雰囲気下で、50 ℃に加熱したところ、対応するカルボキサミド **23** が収率 82%で得られた（Scheme 2-10）。



Scheme 2-10. Amination and Carbonylation of 3-Iodopyrazole 17a.

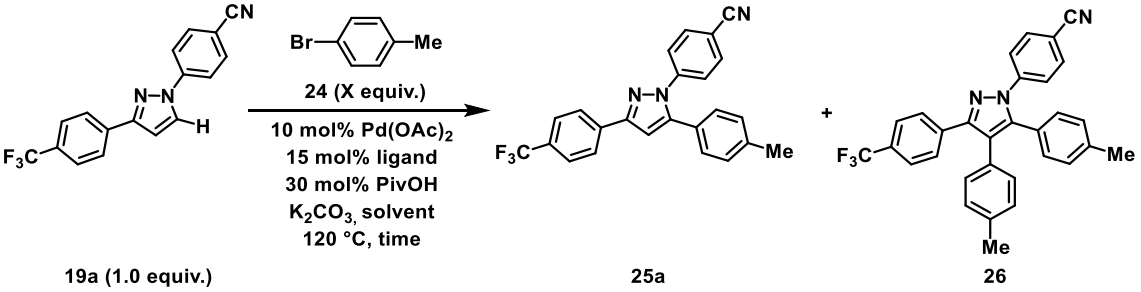
以上の結果から、3 位ヨウ素を足掛かりとしたクロスカップリング反応により、多様な置換基の導入が可能であることを明らかにした。

2－6　5 位 C-H アリール化による 1,3,5-トリアリールピラゾールの合成

本合成ルートにおける懸案課題とされていた、5 位における高位置選択的な C-H アリール化反応を検討した。ピラゾールの 5 位における C-H アリール化反応はいくつか報告されているが [8]、1,3－ジアリールピラゾールが基質に用いられた例はなかった。そこで、所属研究室小林の報告を参考に、反応条件を検討することとした。すなわち、1,3－ジアリールピラゾール **19a** を基質とし、触媒として酢酸パラジウム、塩基として炭酸カリウム、触媒量のピバル酸を添加し、配位子や溶媒、**19a** に対する 4－ブロモトルエン**(24)**の当量について検討した（Table 2-2）。

まず配位子として cataCXium A、溶媒として DMA、4－ブロモトルエンを 1.5 当量用いて反応を実施した。得られた粗生成物の ^{1}H NMR 解析により、目的物 **25a** と、過剰反応して 4 位もアリール化された **26** が、1:1 の比で生成したことを観測した（entry 2）[c]。なお、4 位のみがアリール化された化合物の生成は認められなかった。

Table 2-2. C-H Arylation at the C5 Position of 19a

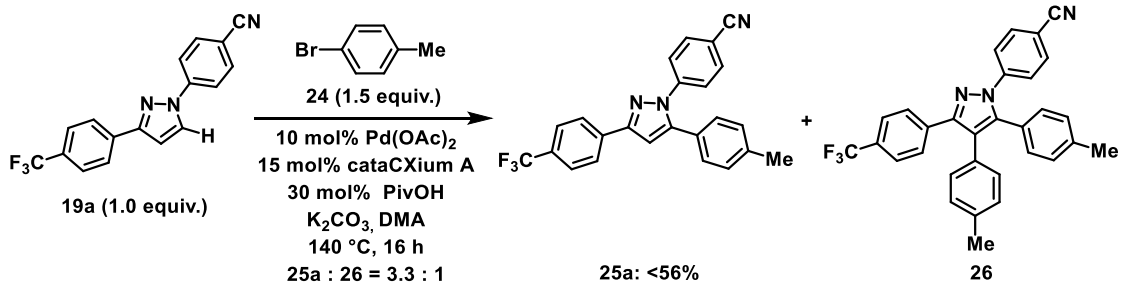


entry	ligand	X	solvent	time	25a:26 [a]	yield of 25a (%)	recovered substrate (%)
1	$PCy_3{\cdot}HBF_4$	1.2	1,4-dioxane	24 h	30:1	50	33
2	cataCXium A	1.5	DMA	36 h	1:1	-	
3	$P^tBu_3{\cdot}HBF_4$	1.5	DMA	42 h	7:5	-	
4	$PCy_3{\cdot}HBF_4$	1.5	DMA	42 h	6:1	-	
5	cataCXium A	1.2	DMA	42 h	3:1	-	
6	$PCy_3{\cdot}HBF_4$	1.2	DMA	72 h	19:1	33	37

[a] Determined by ^{1}H NMR.

そこで他の条件を固定して配位子について検討した。$P^tBu_3{\cdot}HBF_4$ を用いた場合、生成比は 7:5 となり多少の向上が見られるのみであった（entry 3）。一方で $PCy_3{\cdot}HBF_4$ を用いた場合、生成比は 6:1 と大幅な向上が見られた（entry 4）。また、entry 2 から 4－ブロモトルエンの当量を 1.2 に変更したところ、生成比は 3:1 に向上した（entry 5）。よって、配位子として $PCy_3{\cdot}HBF_4$ を用い、4－ブロモトルエンを 1.2 当量用いて、DMA 溶媒中で反応を実施したところ、生成比は 19:1 まで向上した。十分

[c]所属研究室小林は、**19a** を基質として C-H アリール化反応を検討した。その結果、望む 3 置換ピラゾール **25a** と過剰にアリール化された **26** の生成を観測し、生成比は 3.3 : 1 であったと報告している（Scheme 2-11）[2]。また、目的物 **25a** と **26** の分離が不十分であったため、正確な収率は算出されていなかった。

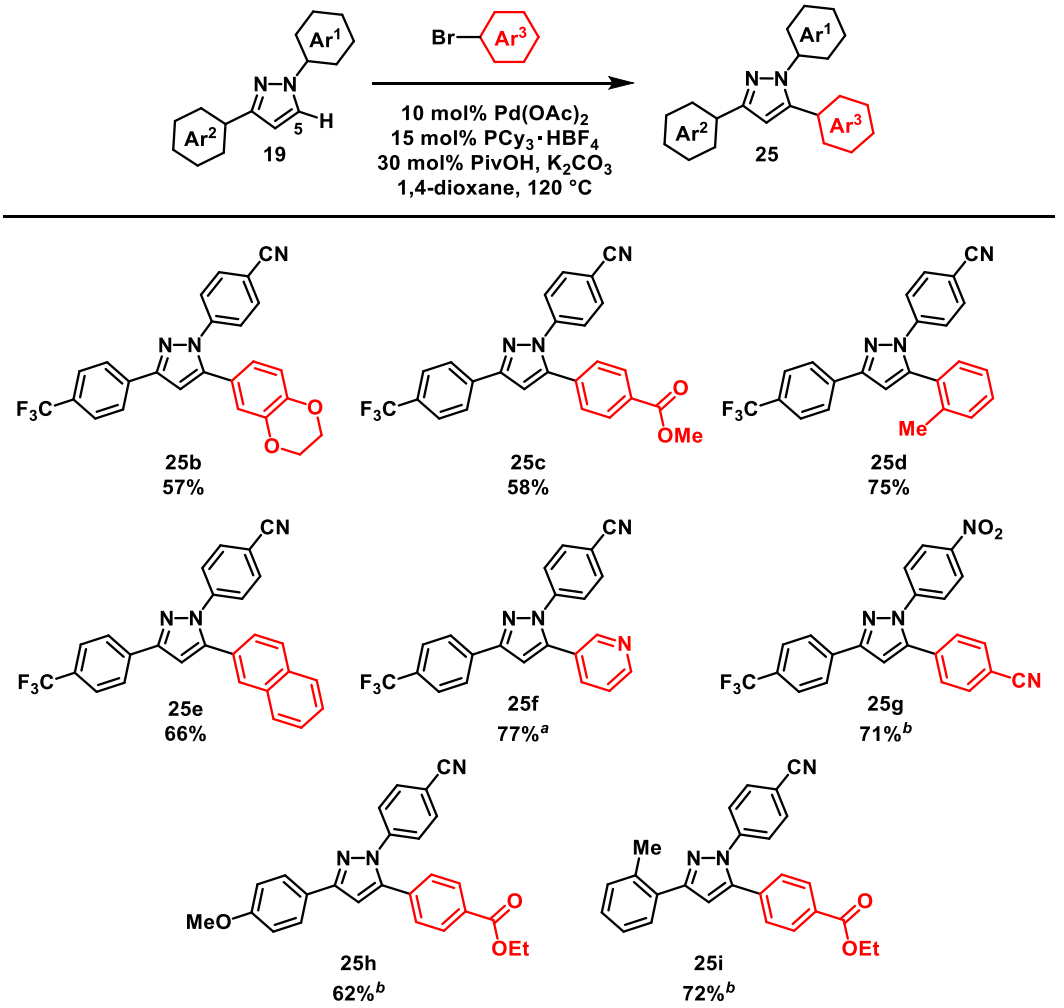


Scheme 2-11. Previous Report on C5-H Arylation of 19a

な選択性が発現したが、目的物の単離収率は 33%と低いものであったため、次に溶媒として 1,4－ジオキサンを用いたところ、収率が 50%に向上し、また生成比も 30:1 とさらに向上した（entry 1）。なお、この際に 33%の原料 **19a** を回収した。

以上の結果から、アリールハライドを 1.2 当量とし、触媒として酢酸パラジウム、配位子として PCy_3･HBF_4、塩基として炭酸カリウムを用い、触媒量のピバル酸を添加し、1,4－ジオキサン中 120 ℃にて加熱することで、懸案課題とされていた位置選択性の大幅な向上に成功した。

つぎに、本条件をもって基質適用範囲を検討した（Scheme 2-12）。まず、2 置換体 **19a** を基質として、電子供与性基や電子求引性基を有するベンゼン環、オルト位に置換基を有する立体障害の大きなベンゼン環、ベンゼン環と骨格の異なるナフタレン環、含窒素ヘテロ芳香環であるピリジン環の導入を検討したところ、それぞれ良好な収率にて目的とするカップリング体が得られた（**25b**: 57%, **25c**: 58%, **25d**: 75%, **25e**: 66%, **25f**: 77%）。なおピリジン環の導入の際に、酢酸パラジウム、PCy_3･HBF_4、ピバル酸の量を最適条件と同量とすると、反応は完結せず収率は 15%と低収率に留まった。これはピリジンがパラジウムに配位してしまうことが原因であると考え、酢酸パラジウムを 20 mol%、PCy_3･HBF_4 を 30 mol%、ピバル酸を 60 mol%用いたところ、収率は 77%に向上した。つぎに、基質を **19f** とし、4－ブロモベンゾニトリルとのカップリングを試みたところ、収率 71%でカップリング体 **25g** が得られた。また 3 位にアニシル基を有する **19b** を基質とし、4－ブロモ安息香酸エチルとのカップリングを試みたところ、収率 62%で望むカップリング体 **25h** が得られた。また 2－トリル基を有する **19e** を基質とし、同様に 4－ブロモ安息香酸エチルとのカップリングを試みたところ、収率 72%で目的物 **25i** が得られた。一般に、プロトンの酸性度が低下すると C-H 結合活性化段階の活性化エネルギーは増大する。このことから、電子供与性のアニシル基を有する **19a** や、オルト位メチル基の立体障害のため、ピラゾール環と 3 位ベンゼン環とが共役していないと考えられる **19e** は、電子求引性基を有する **19b** や **19f** よりも反応性が低下するものと懸念していた。しかしながら収率に顕著な差が見られなかったことから、1,3－ジアリールピラゾール **19** の 5 位 C-H アリール化反応について、基質一般性の高い反応条件を見出すことができたと考えている。



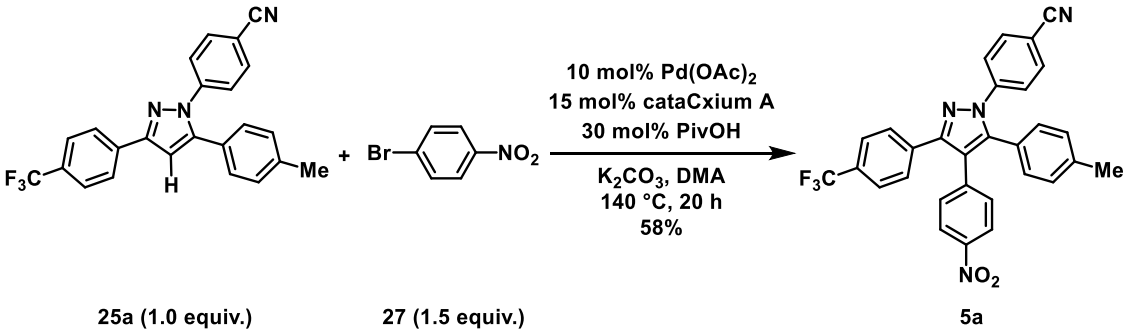
[a] Reaction conditions: 20 mol% $Pd(OAc)_2$, 30 mol% $PCy_3 \cdot HBF_4$, and 60 mol% PivOH.
[b] The ratio of substrate 6 to ArBr was 1.5 : 1. The yield was calculated based on the Ar-Br.

Scheme 2-12. Synthesis of 1,3,5-Triaryl Pyrazoles via C5-H Arylation

以上、1,3-ジアリールピラゾールの 5 位を高位置選択的に直接アリール化する条件を見出し、多様な 3 置換ピラゾールの合成に成功した。

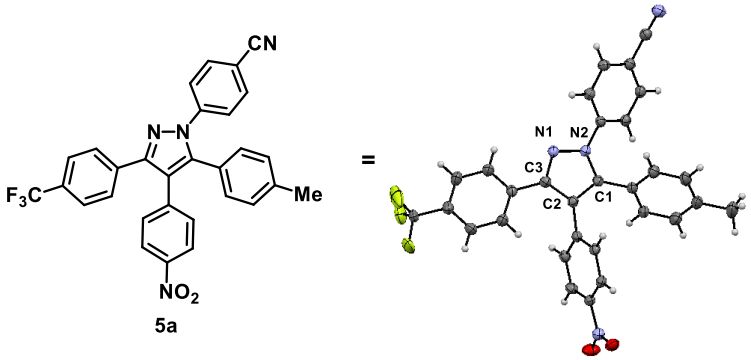
2－7　4 位 C-H アリール化によるテトラアリールピラゾールの合成

合成計画に従い、1,3,5－トリアリールピラゾールの 4 位における C-H アリール化を検討した。2－5 において、1,3－ジアリールピラゾールの 5 位 C-H アリール化の反応条件を検討した際、Table 2-2 の entry 2 の条件を用いた際には過剰反応が進行して 4 位もアリール化された化合物 **26** が生成した。本条件を参考に、基質を **25a** とし、触媒として酢酸パラジウム、配位子として cataCXium A、塩基として炭酸カリウムを用い、触媒量のピバル酸を添加し、DMA 中 140 ℃に加熱し、4－ブロモニトロベンゼン(**27**)とのカップリングを試みた（Scheme 2-13）。その結果、収率 58%にて目的とする 4 置換ピラゾール **5a** が得られた。この際の原料 **25a** の転化率は 63%であったことから、ほとんど副生成物を生じることなく、望む 4 置換ピラゾール **5a** の合成に成功した。



Scheme 2-13. C-H Arylation of Triaryl Pyrazole 25a.

単結晶 X 線構造解析により得られた 4 置換ピラゾール **5a** の構造を明らかにし、4 つのアリール基がそれぞれ望みの位置に導入されていることを確認した（Figure 2-2）。また、各アリール基は互いの立体障害のためピラゾール環に対してねじれた構造をとることがわかった。



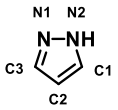
bonds	bond lengths (Å)
N(1)-N(2)	1.361(2)
N(2)-C(1)	1.374(3)
C(1)-C(2)	1.385(3)
C(2)-C(3)	1.424(3)
C(3)-N(1)	1.338(3)

atoms	bond angles (°)
N(1)-N(2)-C(1)	112.5(2)
N(2)-C(1)-C(2)	106.0(2)
C(1)-C(2)-C(3)	105.4(2)
C(2)-C(3)-N(1)	111.0(2)
C(3)-N(1)-N(2)	105.1(2)

Pz-Ar	二面角
Pz–CN	36.7 °
Pz–Me	47.2 °
Pz–NO_2	63.3 °
Pz–CF_3	22.1 °

Figure 2-2. X-ray Crystal Structure of 5a

比較のために、マイクロ波分光法と理論計算から求められた、無置換ピラゾール（**14**）の構造パラメーター[9]を示す（Figure 2-3）。

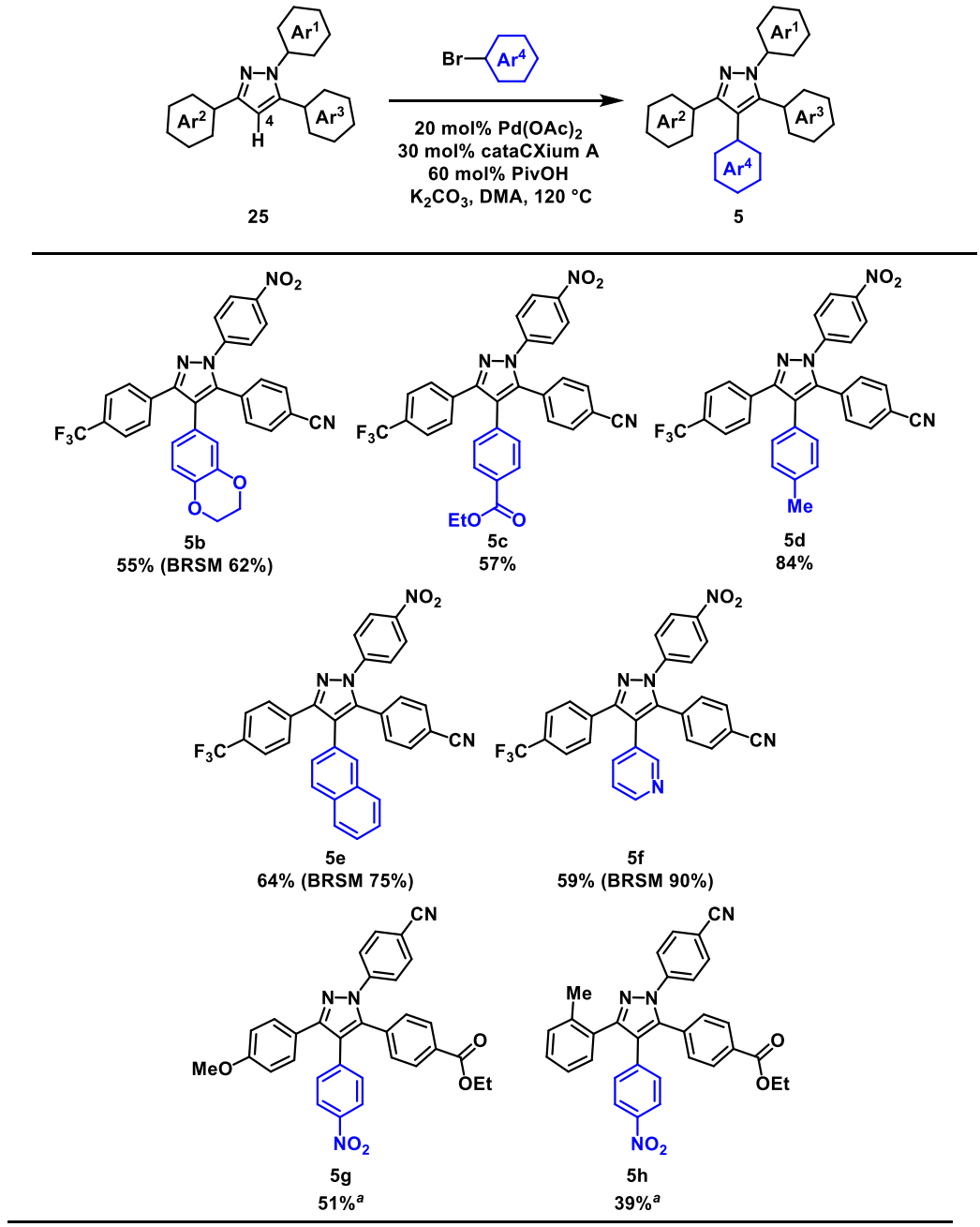


bonds	bond lengths (Å)	atoms	bond angles (°)
N(1)-N(2)	1.35	N(1)-N(2)-C(1)	113.1
N(2)-C(1)	1.36	N(2)-C(1)-C(2)	106.4
C(1)-C(2)	1.37	C(1)-C(2)-C(3)	104.5
C(2)-C(3)	1.42	C(2)-C(3)-N(1)	111.9
C(3)-N(1)	1.33	C(3)-N(1)-N(2)	104.1

Figure 2-3. Structural Parameter of Unsubstituted Pyrazole

5a と **14** の構造パラメーターを比較すると、ほぼ同一の値をとっており、置換基の導入によるピラゾール環内の結合長や結合角への影響は見られなかった。

つぎに、本条件をもって基質適用範囲を検討した（Scheme 2-14）。まず、3 置換体 **25g** を基質として、電子供与基や電子求引基を有するベンゼン環、ベンゼン環と骨格の異なるナフタレン環、含窒素ヘテロ芳香環であるピリジン環の導入を検討したところ、それぞれ良好な収率にて目的とするカップリング体が得られた（**5b**: 55%, **5c**: 57%, **5d**: 84%, **5e**: 64%, **5f**: 59%）。エチレンジオキシベンゼン、およびナフタレンの導入の際、原料 **25g** を回収し転化率を考慮した収率を算出したところ、それぞれ 62%、75%とさきの **5a** の合成の場合と比較して低収率であり、副反応の進行が示唆された。これはすでに導入されたアリール基が強力な電子求引性基を有するため反応性が高く、これらのベンゼン環上でもアリール化反応が進行したためと考えている。つぎに基質の 3 置換ピラゾールとして、アニシル基を有する **25h** と 2－トリル基を有する **25i** を用いて 4－ブロモニトロベンゼンとのカップリングを試みた。その結果、望むカップリング体 **5g**、および **5h** がそれぞれ 51%、39%の収率で得られた。さきの結果から、4－ブロモニトロベンゼンに対して基質 **25** を小過剰量用いることで、望まない副反応を防げると考えて検討したが、収率は向上しなかった。

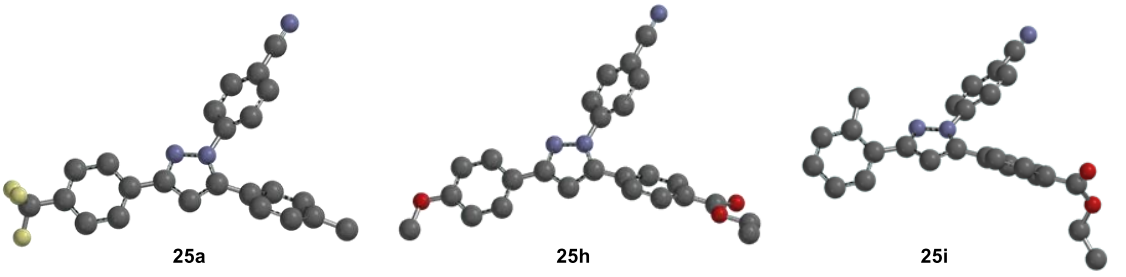


[a] The ratio of substrate 25 to ArBr was 1.5 : 1. The yield was calculated based on the Ar-Br.

Scheme 2-14. Synthesis of Tetraaryl Pyrazoles 5

この原因を次の通り考えた。1,3,5-トリアリールピラゾールの 1 位と 5 位の芳香環は互いの立体障害のためにピラゾール環に対してねじれた構造をとると考えられる。一方で、3 位の芳香環はピラゾールとほぼ同一平面にあり、共役している。よって、アリール基上の置換基が 4 位の C-H 結合の反応性におよぼす影響は 3 位が最も大きいことが予想される。このため、**25h** を基質とした場合は、3 位に電子供与性のメトキシフェニル基を有するため 4 位プロトンの酸性度が低下し、収率が低下したと考えた。また **25i** を基質とした場合、オルト位メチル基の立体障害のために 3 位の芳香環もピラゾール環に対してねじれているため、2-トリル基は電子供与性基としてはたらき、4 位プロトンの酸

性度が低下し、収率が低下したと考えた。この考察を検証するために、DFT 計算による各分子の構造解析を行った（Figure 2-4）。なお、本計算には Spartan ’08 Version 1.1.1 を用い、汎関数法として B3LYP、基底関数として 6-31G**を用いた。その結果、考察通り、**25a** と **25h** の場合はピラゾール環と 3 位のベンゼン環はほぼ同一平面上に存在し、また、**25i** の場合は、オルト位メチル基の立体障害のため、ピラゾール環と 3 位のベンゼン環はねじれた構造をとる（二面角: 22.1°）ことが示された。以上の考察から、4 位の C-H アリール化反応は、5 位のそれと比較して基質により強く依存することが示唆された。



Pz-Ar	二面角
Pz–CN	39.6 °
Pz–Me	47.9 °
Pz–CF_3	4.4 °

Pz-Ar	二面角
Pz–CN	36.6 °
Pz–CO_2Et	49.2 °
Pz–OMe	1.8 °

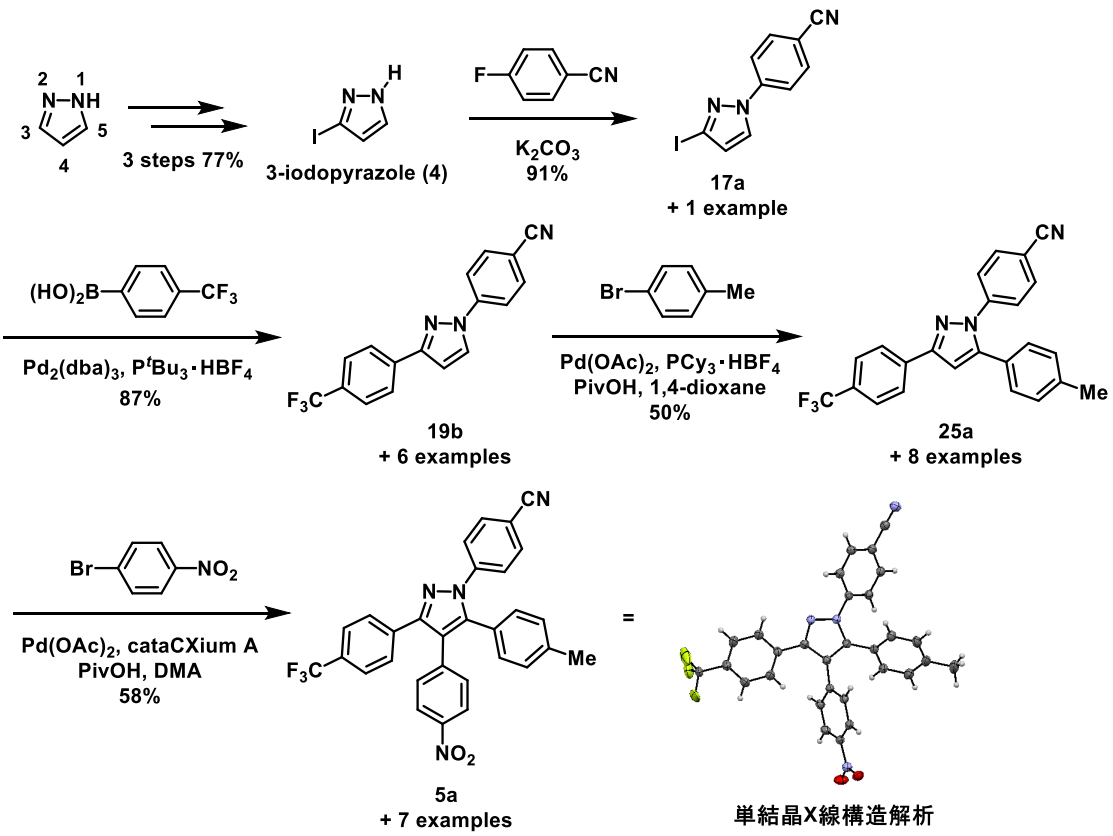
Pz-Ar	二面角
Pz–CN	36.7 °
Pz–CO_2Et	47.2 °
Me, Pz	22.1 °

Figure 2-4. DFT Calculation of 1,3,5-Triayl Pyrazoles

以上の結果から、4 位の C-H アリール化反応によって異なる 4 つのアリール基で置換されたピラゾールの合成法を確立し、様々な 4 置換体を合成できることを明らかにした。

2－8　まとめ

本章では、4 つのアリール基で置換された 4 置換ピラゾールの効率的合成法の開発を目指し、プラットフォームの設計および調製と、連続的カップリングの検討について述べた。すなわち、プラットフォームとして 3－ヨードピラゾール**(4)**を設計し、ピラゾールを出発物質として 3 工程、総収率 77%で調製した。3－ヨードピラゾールのプラットフォームに対し芳香族求核置換反応、鈴木－宮浦カップリング、続く 2 回の C-H アリール化反応によって、異なる 4 つのアリール基を位置選択的に導入しわけ、4 置換ピラゾールを合成した。また確立した手法により、多様な 4 置換ピラゾールが合成できることを実証した [10]。



Scheme 2-15. Synthesis of Tetraaryl Pyrazoles Using 3-Iodopyrazole (4) as a Platform

References

1) Lee, S. H.; Seo, H. J.; Kim, M. J.; Kang, S. Y.; Lee, S. –H.; Ahn, K.; Lee, M.; Han, H. -K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6632.
2) 小林大輔、東京工業大学、修士論文　**2012**.
3) Lévai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Jekő, J. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 2825.
4) Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153
5) (a) Gaulier, S. M.; Mckay, R.; Swain, N. A. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 6000; (b) Xu, Z. -L.; Li, H. -X.; Ren, Z. -G.; Du, W. -Y.; Xu, W. -C.; Lang, J. -P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5282.
6) Fuse, S.; Sugiyama, S.; Maitani, M. M.; Wada, Y.; Ogomi, Y.; Hayase, S.; Katoh, R.; Kaiho, T.; Takahashi, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10685.
7) Kudo, N.; Perseghini, M.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 1282.
8) a) Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 15185. b) Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 3042. c) René, O.; Fagnou, K.; *Adv. Synth. Catal*. **2010**, 352, 2116. c) Mateos, C.; Mendiola, J.; Carpintero, M.; Minguez, J. M. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 4924. d) Beladhria, A.; Beydoun, K.; Ammar, H. B.; Salem, R. B.; Doucet, H. *Synthesis* **2011**, 2553. e) Yang, Y.; Kuang, C.; Jin, H.; Yang, Q.; Zhang, Z. *Beilstein J. Org. Chem*. **2011**, *7*, 1656. f) Gaulier, S. M.; Mckay, R.; Swain, N. A. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 6000. g) Yao, T.; Chen, L.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7659. h) Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 5621. i) Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 2906. j) Smari, I.; Youssef, C.; Yuan, K.; Beladhria, A.; Ammar, H. B.; Hassine, B. B.; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 1778. k) Takfaoui, A.; Zhao, L.; Touzani, R.; Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1697.
9) Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tome, A. C. *Modern Heterocyclic Chemistry*; VCH: Weinheim, 2011; Volume 2, pp 638-640.
10) Morita, T.; Kobayashi, D.; Matsumura, K.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Fuse, S.; Takahashi, T. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 1626.

Experimental

1. General techniques

NMR spectra were recorded on either a JEOL Model EX-270 (270 MHz for ^{1}H, 67.8 MHz for ^{13}C) or a JEOL Model ECP-400 (400 MHz for ^{1}H, 100 MHz for ^{13}C) or a Bruker biospin AVANCE Ⅱ (400 MHz for ^{1}H, 100 MHz for ^{13}C) or a Bruker biospin AVANCE Ⅲ (500 MHz for ^{1}H, 125 MHz for ^{13}C) instrument in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in units parts per million (ppm) relative to the signal (0.00 ppm) for internal tetramethylsilane for solutions in $CDCl_3$ (7.26 ppm for ^{1}H, 77.0 ppm for ^{13}C) or CD_2Cl_2 (5.30 ppm for ^{1}H) or DMSO-d_6 (2.5 ppm for ^{1}H, 39.5 ppm for ^{13}C) or CD_3OD (3.31 ppm for ^{1}H, 49.5 ppm for ^{13}C). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s; singlet, d; doublet, dd; doublet of doublets, t; triplet, q; quartet, m; multiplet, br; broad, *J*; coupling constants in Hertz.

IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer or a JASCO FT/IR-4100. Only the strongest and/or structurally important peaks are reported as IR data given in cm^{-1}.

ESI-TOF Mass spectra were measured using a Waters LCT Premier^{TM} XE or Bruker micrOTOF II. HRMS (ESI-TOF) was calibrated as Leu-enkephalin or sodium formate. EI and FAB Mass spectra were measured using a JEOL JMS-700 Mstation. HRMS (EI, 70 eV) was calibrated as perfluorokerosene.

All reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.2 mm E. Merck silica gel plates (60F-254) with UV light (254 nm), and were visualized using a *p*-anisaldehyde solution or a $KMnO_4$ solution.

All the C-H direct arylation reactions were carried out under an atmosphere of inert gas using a personal synthesizer, Chemi Station® PPS-CTRL1 which was purchased from Tokyo Rikakikai (EYELA) co. ltd., Japan, and the seald tubes (EYELA, φ = 16 or 24 mm) for Chemi Station.

Gel permeation chromatography (GPC) for purification was performed on Japan Analytical Industry Model LC-9210 NEXT (recycling preparative HPLC) on a Japan Analytical Industry Model RI-700NEXT refractive index detector and a Japan Analytical Industry Model UV 254 Ⅱ NEXT ultra violet detector with a polystyrene gel column (JAIGEL-1H, 20 mm × 600 mm), using chloroform as solvent (3.0 mL/min). Preparative HPLC was carried on a Waters 515 HPLC Pump using a Senshu Pak PEGASIL Silica 60-5 (20 × 250 mm) with a SHISEIDO SI-2/3002 and Shodex RI-71, hexane : ethyl acetate = 90 : 10, flow rate; 3.0 mL/min. Column chromatography was performed on Silica Gel 60 N, purchased from Kanto Chemical Co.

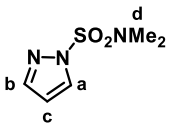
THF and CH_2Cl_2 were dried by a Glass Contour. 1,4-dioxane was dried by distillation from sodium benzophenone ketyl.

2. Preparation of 3-iodopyrazole

***N*,*N*-Dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide (15)**

To a stirred sodium hydride (1.46 g, 63% in mineral oil, 38.2 mmol, 1.3 equiv.) under an argon atmosphere, washed twice with dry hexane, a solution of pyrazole (**14**) (2.00 g, 29.4 mmol, 1.0 equiv.) in THF (60 mL) was added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, dimethylsulfamoyl chloride (3.8 mL, 35.3 mmol, 1.2 equiv.) in THF (30 mL) was added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 80 : 20 to give *N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide (**15**) (5.11 g, 29.2 mmol, 99%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, a), 7.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, b), 6.40 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H, c), 2.94 (s, 6H, d); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.3, 131.5, 106.8, 38.2; FT-IR (neat) 2935, 1519, 1419, 1388, 1286, 1176, 1161, 1060, 1032, 973, 728 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_5H_{10}N_3O_2S$, 176.0494: found 176.0502.

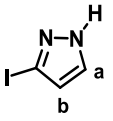


3-Iodo-1*H*-pyrazole (4)

To a stirred solution of *N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide (**15**) (8.00 g, 45.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (90 mL), 1.63 M solution of ^{n}BuLi in hexane (36.4 mL, 59.4 mmol, 1.3 equiv.) was added at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, iodine (13.9 g, 54.8 mmol, 1.2 equiv.) was added to the reaction mixture at -78 °C. After being stirred at room temperature for 30 min without being exposed to the light, the reaction mixture was poured into 10% aq. $Na_2S_2O_3$. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

The residue was dissolved in TFA (10 mL) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was poured into ethyl acetate, washed with saturated aq. $NaHCO_3$, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 70 : 30 to give 3-iodo-1*H*-pyrazole (**4**) (6.92 g, 35.7 mmol, 2 steps 78%) as a white solid.

Mp 70-72 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, a), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.3, 113.8; FT-IR (neat) 3141, 3025, 2895, 1382, 1329, 1047, 951, 823, 770, 759 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_3H_4N_2I$, 194.9419: found 194.9424.



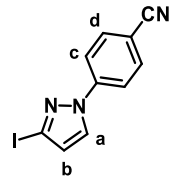
3. General procedure for S_NAr reaction

To a stirred solution of 3-iodo-1*H*-pyrazole (**4**) (1.0 equiv.) and arylfluoride (1.2 equiv.) in DMA (2.0 mL/mmol

based on **4**), potassium carbonate (1.5 equiv.) was added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at 100 °C for 6 h without being exposed to the light, the reaction mixture was poured into 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with saturated aq. $NaHCO_3$, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 80 : 20 to give a desired product.

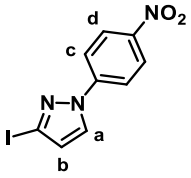
4-(3-Iodo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (17a)

According to the general procedure, **17a** was obtained as a white solid in 91% yield. Mp 158-160 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.79 (m, 3H, a, d), 7.76-7.73 (m, 2H, c), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.0, 133.7, 128.6, 118.8, 118.1, 118.0, 110.2, 99.2; FT-IR (neat) 2228, 1606, 1514, 1493, 1346, 1072, 1035, 947, 842, 760 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{10}H_7N_3I$, 295.9685: found 295.9677.



3-Iodo-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole (17b)

According to the general procedure, **17a** was obtained as a yellow solid in 95% yield. Mp 106-108 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, d), 7.87-7.84 (m, 3H, a, c), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.8, 143.4, 128.8, 125.4, 118.5, 118.3, 99.7; FT-IR (neat) 1596, 1510, 1327, 1112, 1067, 1033, 946, 854, 749 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_9H_6N_3O_2I$, 315.9583: found 315.9587.



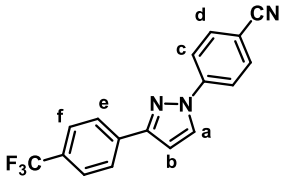
4. Cross-coupling reactions of 3-iodopyrazoles

General procedure for Suzuki-Miyaura coupling

To a stirred solution of Pd2(dba)3 (0.030 equiv.), $P^tBu_3 \cdot HBF_4$ (0.050 equiv.) and Na2CO3 (3.0 equiv.) in a mixture of THF (1.0 mL/mmol based on **17**) and H_2O (1.0 mL/mmol based on **5**), 3-iodo-1-aryl-1*H*-pyrazole (**17**) (1.0 equiv.) and boronic acid or pinacol ester (1.5 equiv.) was added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 2 h without being exposed to the light, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 85 : 15, and further purified by recrystallization or GPC to afford a desired product.

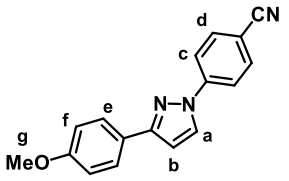
4-[3-{4-(Trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (19a)

4-(Trifluoromethyl)phenylboronic acid was used for the cross-coupling. Recrystallization from toluene afforded **19a** as a white solid in 87% yield. Mp 157-159 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, a), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, e), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, f), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 6.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.6, 142.7, 135.7, 133.7, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.3, 126.1, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.6 Hz), 118.8, 118.3, 109.8, 106.8; FT-IR (neat) 2233, 1607, 1519, 1323, 1113, 1066, 838, 764 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{11}N_3F_3$, 314.0905: found 314.0895.



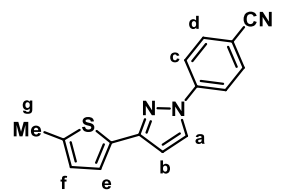
4-{3-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (19b)

4-Methoxyphenylboronic acid was used for the cross-coupling. Purification by GPC afforded **19b** as a white solid in 77% yield. Mp 149-150 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, a), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, e), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, c), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, f), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, b), 3.87 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0, 154.0, 142.9, 133.5, 127.9, 127.2, 125.0, 118.5, 118.4, 114.1, 108.9, 106.1, 55.3; FT-IR (neat) 2229, 1606, 1520, 1452, 1396, 1249, 1175, 1040, 953, 838 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{14}N_3O$, 276.1137: found 276.1143.



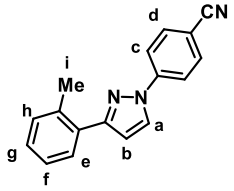
4-{3-(5-Methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (19c)

5-Methylthiophene-2-boronic acid pinacol ester was used for the cross-coupling. Purification by GPC afforded **19c** as a white solid in 93% yield. Mp 127-129 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, a), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, c), 7.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, e), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, f), 6.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, b), 2.53 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6, 142.6, 140.5, 133.5, 133.0, 127.8, 125.8, 125.0, 118.5, 109.1, 106.2, 15.4; FT-IR (neat) 3152, 2231, 1606, 1530, 1378, 1265, 1180, 1042, 943, 841 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{15}H_{12}N_3S$, 266.0752: found 266.0707.



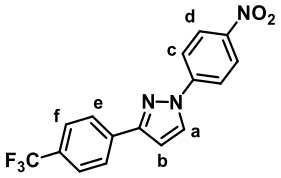
4-{3-(2-Tolyl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (19e)

2-Tolylboronic acid was used for the cross-coupling. Purification: by GPC afforded **19e** as a colorless oil in 99% yield. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, a), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, d), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, c), 7.62 (m, 1H, e), 7.29 (m, 3H, f-h), 6.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, b), 2.56 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7, 142.9, 136.3, 133.6, 132.0, 131.1, 129.2, 128.3, 127.0, 125.9, 118.5, 118.5, 109.4, 109.2, 21.4; FT-IR (neat) 3061, 2227, 1608, 1531, 1458, 1391, 1356, 1281, 1179, 1041, 954, 840, 753 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{14}N_3$, 260.1188: found 260.1189.



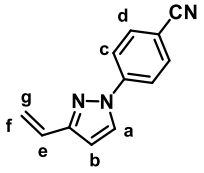
1-(4-Nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (19f)

4-(Trifluoromethyl)phenylboronic acid was used for the cross-coupling. Purification by column chromatography afforded **19f** as a yellow solid in quantitative yield. Mp 115-116 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, d), 8.05 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, a), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 6.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.8, 145.4, 144.0, 135.6, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.5, 126.1, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.3, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 118.3, 107.0; FT-IR (neat) 1598, 1516, 1420, 1338, 1324, 1270, 1164, 1112, 1065, 941, 852 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{10}N_3O_2F_3$, 334.0803: found 334.0806.



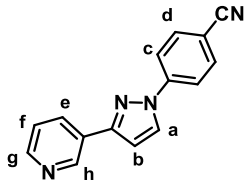
4-(3-Vinyl-1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (21)

Vinylboronic acid pinacol ester was used for the cross-coupling. Purification by GPC afforded **21** as a white solid in 67% yield. Mp 121-125 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, a), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, c), 6.75 (dd, *J* = 11.2, 17.4 Hz, 1H, e), 6.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, b), 5.86 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, g), 5.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, f); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7, 142.8, 136.0, 128.5, 127.7, 118.6, 118.4, 117.5, 109.3, 106.1; FT-IR (neat) 2226, 1608, 1523, 1391, 1261, 1183, 1049, 945, 837 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{12}H_{10}N_3$, 196.0875: found 196.0874.



4-{3-(Pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (19d)

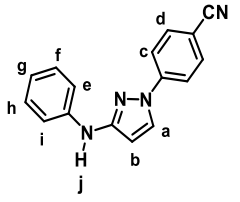
To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd_2(dba)_3$ (14.6 mg, 0.0169 mmol, 0.10 equiv.), $PCy_3 \cdot HBF_4$ (14.1 mg, 0.0407 mmol, 0.24 equiv.), K_3PO_4 (57.6 mg, 0.288 mmol, 1.70 equiv.), 4-(3-iodo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (**17a**) (50.0 mg, 0.169 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine 3-pyridylboronic acid (23.5 mg, 0.203 mmol, 1.2 equiv.), 1,4-dioxane (0.43 mL) and H_2O (0.21 mL) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 100 °C for 18 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with toluene : ethyl acetate = 50 : 50 to afford 4-{3-(pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (**19d**) (33.7 mg, 0.137 mmol, 81%) as a white solid. Mp 167-169 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H, h), 8.62 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, g), 8.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, e), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz. 1H, a), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.37 (m, 1H, f), 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.2, 149.5, 147.3, 142.6, 133.6, 133.1, 128.3, 123.6, 118.8, 118.3, 109.7, 106.5; FT-IR (neat) 2227, 1608, 1531, 1515, 1422, 1366, 1280, 1183, 1038, 956, 836, 753 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{15}H_{10}N_4$, 247.0984: found 247.0977.



Buchwald-Hartwig amination

4-{3-(Phenylamino)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (22)

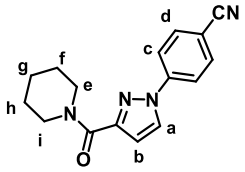
To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (3.8 mg, 0.0169 mmol, 0.10 equiv.), Xantphos (11.8 mg, 0.0203 mmol, 0.12 equiv.), NaO^{t}Bu (24.4 mg, 0.254 mmol, 1.5 equiv.), 4-(3-iodo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (**17a**) (50.0 mg, 0.169 mmol, 1.0 equiv.), aniline (23.2 μL, 0.254 mmol, 1.5 equiv.) and 1,4-dioxane (1.0 mL) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 100 °C for 12 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of Celite®, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 67 : 33 to afford 4-{3-(phenylamino)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (**22**) (41.2 mg, 0.158 mmol, 93%) as a white solid. Mp 213-216 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, a), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.33 (m, 4H, e, f , h, i), 6.96 (m, 1H, g), 6.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, b), 6.21 (s, 1H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 153.8, 142.7, 142.2, 133.8, 128.8, 128.6, 119.2, 118.9, 116.7, 115.7, 105.9, 99.4; FT-IR (neat) 3356, 2226, 1604, 1554, 1499, 1358, 1176, 933, 835 cm^{-1}: HRMS (ESI-TOF); $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{13}N_4$, 261.1140: found 261.1144.



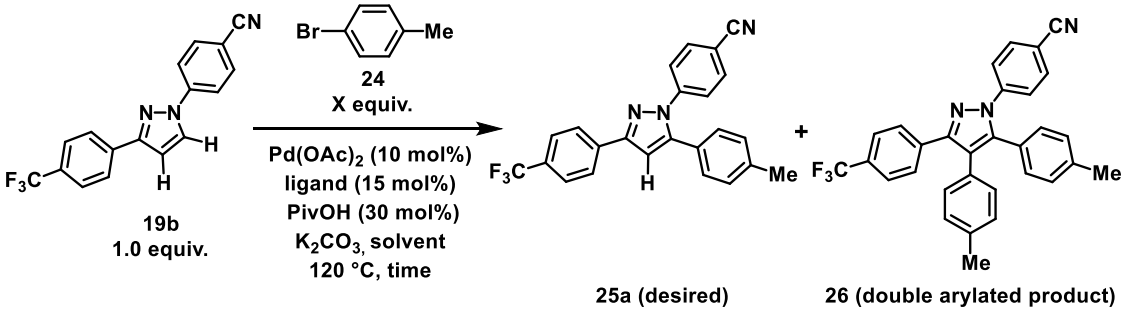
Palladium-catalyzed carbonylative amidation

4-{3-(Piperidine-1-carbonyl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (23)

To a stirred solution of Pd(OAc)2 (1.10 mg, 0.00508 mmol, 0.050 equiv.), PPh_3 (2.70 mg, 0.0102 mmol, 0.10 equiv.) in DMF (1.0 mL), 4-(3-iodo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile (**17a**) (30.0 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv.) and NEt_3 (56.7 μL, 0.407 mmol, 4.0 equiv.), piperidine (31.4 μL, 0.305 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature under CO atmosphere (balloon). After being stirred at 50 °C for 4 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with toluene : ethyl acetate = 67 : 33, and further purified by GPC to afford 4-{3-(piperidine-1-carbonyl)-1*H*-pyrazol-1-yl}benzonitrile (**23**) (23.4 mg, 0.0835 mmol, 82%) as a white solid. Mp 160-162 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, a), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.88 (d, *J* = 2.5 Hz. 1H, b), 3.87 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, e or i), 3.75 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, e or i), 1.75-1.66 (m, f-h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 161.9, 149.9, 142.6, 133.7, 127.3, 119.2, 118.2, 111.1, 110.1, 48.2, 43.7, 26.7, 25.7, 24.6; FT-IR (neat) 3115, 2938, 2857, 2228, 1608, 1528, 1510, 1483, 1365, 1269, 1199, 1135, 948, 842 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{16}N_4O$, 281.1402: found 281.1403.



5. C-H direct arylation at C5-position of 19b



entry	ligand	X	solvent	time	25a : 26	yield of 25a
1	$PCy_3 \cdot HBF_4$	1.2	1.4-dioxane	24 h	30 : 1	50%
2	cataCXium A	1.5	DMA	36 h	1 : 1	10%

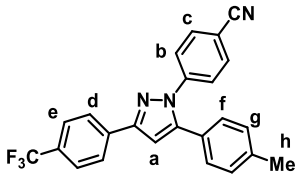
To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.10 equiv.), $PCy_3 \cdot HBF_4$ (0.15 equiv.), K_2CO_3 (30 equiv.), 4-[3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (**19b**) (1.0 equiv.), aryl bromide (X equiv.) and PivOH (0.30 equiv.) in solvent (1.0 mL/50 mg based on **6b**) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in*

vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, and further purified by recrystallization or GPC to afford 1,3,5-triaryl pyrazole **25a**. The ratio of **25a** and double arylated product **26** was determined by ^{1}H NMR analysis.

4-[5-(4-Tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (25a)

Purification: column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and recrystallization from hexane/CH_2Cl_2; white solid; yield 50% (BRSM 75%); Mp 170-172 °C.

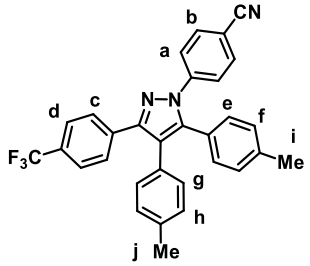
^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, e), 7.19 (m, 4H, f, g), 6.85 (s, 1H, a), 2.40 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.5, 145.2, 143.2, 139.3, 135.9, 132.8, 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 129.6, 128.6, 126.8, 126.0, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.9, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 118.2, 110.6, 106.7, 21.3; FT-IR (neat) 2230, 1621, 1607, 1511, 1444, 1355, 1325, 1165, 1125, 1074, 971, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{24}H_{17}N_3F_3$, 404.1375: found 404.1375.



4-[4,5-Di-4-tolyl-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (26)

Purification: column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and GPC; white amorphous solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, a), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.06 (m, 4H, e or f or g or h), 6.98 (m, 4H, e or f or g or h), 2.33 (s, 3H, i or j), 2.32 (s, 3H, i or j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.9, 143.2, 141.9, 138.9, 136.9, 136.3, 132.7, 130.3, 130.0, 129.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 129.4, 129.2, 128.9, 128.3, 126.3, 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 124.8, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 122.3, 118.2, 110.3, 21.3, 21.2; FT-IR (neat) 3023, 2230, 1621, 1606, 1511, 1444, 1416, 1324, 1216, 1127, 1071, 969, 850 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{23}N_3F_3$, 494.1844: found 494.1842.



6. General procedure for synthesis of 1,3,5-triaryl pyrazoles

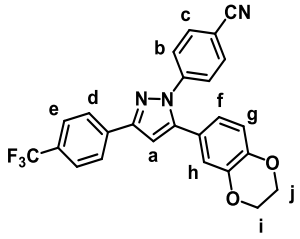
To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.10 equiv.), $PCy_3 \cdot HBF_4$ (0.15 equiv.), K_2CO_3 (3.0 equiv.), 1,3-diaryl pyrazole **19** (1.0 equiv.), aryl bromide (1.2 equiv.) and PivOH (0.30 equiv.) in 1,4-dioxane (1.0 mL/50 mg based on **19)** were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C for 24 h.

Work-up procedure A: After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, and further purified by recrystallization or GPC to afford 1,3,5-triaryl pyrazoles **25**.

Work-up procedure B: After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of activated alumina and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, and further purified by recrystallization or GPC to afford 1,3,5-triaryl pyrazoles **25**.

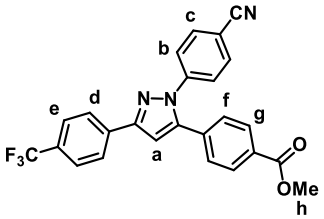
4-[5-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (25b)

Work–up procedure A; purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 70 : 30) and GPC afforded **25b** as a white amorphous solid in 57%. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.67 (m, 4H, c, d), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, e), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, h), 6.80 (s, 1H, a), 6.71 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, f), 4.29 (brs, 4H, i, j) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.5, 144.7, 144.5, 143.8, 143.2, 135.9, 132.9, 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 126.0, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 124.8, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.1 Hz), 122.8, 122.1, 118.2, 117.8, 117.7, 110.7, 106.7, 64.4, 64.3; FT-IR (neat) 2882, 2230, 1620, 1607, 1511, 1497, 1447, 1354, 1325, 1288, 1125, 1073, 957, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{25}H_{17}N_3F_3O_2$, 448.1273: found 448.1284.



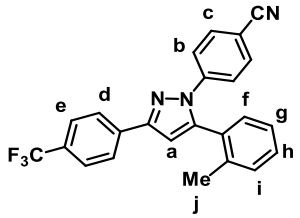
Methyl 4-[1-(4-cyanophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzoate (25c)

Work–up procedure A; purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 85 : 15) and GPC afforded **25c** as a white solid in 58% yield. Mp 188-189 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g or f), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g or f), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, c or e), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c or e), 6.95 (s, 1H, a), 3.95 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2, 151.8, 143.9, 142.8, 135.6, 133.9, 133.0, 130.7, 130.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.1, 128.7, 126.0, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.0, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 118.0, 111.2, 107.4, 52.3; FT-IR (neat) 2954, 2231, 1725, 1606, 1512, 1439, 1354, 1325, 1281, 1166, 1074, 971, 847 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{25}H_{17}N_3F_3O_2$, 448.1273: found 448.1288.



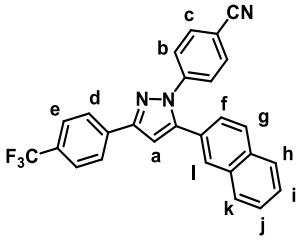
4-[5-(2-Tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (25d)

Work–up procedure A; purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and GPC afforded **25d** as a white amorphous solid in 75 % yield. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, e), 7.37 (m, 1H, f), 7.29 (m, 3H, g-i), 6.80 (s, 1H, a), 2.03 (s, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.3, 144.4, 143.3, 136.9, 135.9, 132.9, 130.8, 130.2, 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 129.9, 129.8, 126.4, 126.0, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 123.0, 118.2, 110.2, 107.6, 19.8; FT-IR (neat) 3064, 2230, 1607, 1512, 1440, 1355, 1325, 1166, 1124, 1074, 969, 844 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{24}H_{16}N_3F_3Na$, 426.1194: found 426.1157.



4-[5-(Naphthalen-2-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (25e)

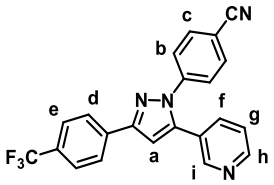
Work–up procedure A; purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and GPC afforded **25e** as a white solid in 66% yield. Mp 172-173 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.85 (m, 4H, c, d), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.53 (m, 6H, f-k), 7.24 (s, 1H, l), 6.97 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.7, 145.1, 143.2, 135.8, 133.1, 133.1, 132.9, 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 31.9 Hz), 128.7, 128.2, 128.2, 127.8, 127.2, 127.0, 127.0, 126.0, 125.8, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.8, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 118.1, 110.7, 107.3; FT-IR (neat) 3059, 2230, 1606, 1511, 1446, 1354, 1324, 1123, 1074, 957, 848 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{27}H_{17}N_3F_3$, 440.1375: found 440.1393.



4-[5-(Pyridin-3-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (25f)

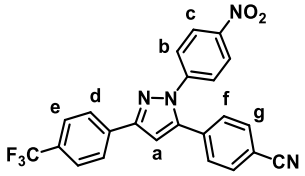
0.20 equiv. of $Pd(OAc)_2$, 0.30 equiv. of $PCy_3 \cdot HBF_4$, and 0.60 equiv. of PivOH was used for the coupling reaction. Work-up procedure A; purification by column chromatography (toluene : ethyl acetate = 60 : 40) and GPC afforded **25f** as a white amorphous solid in 77% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (brs, 1H, i), 8.65 (brs, 1H, h), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, f), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.35 (brm, 1H, g), 6.97 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.9, 150.2, 149.2, 142.6, 141.6, 135.8, 135.4, 133.2, 130.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 126.0, 125.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.0, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.5, 123.5, 117.9, 111.4, 107.5; FT-IR (neat) 3054, 2231, 1621, 1607, 1512, 1445, 1356, 1326, 1166, 1124, 1075, 970, 848 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{22}H_{14}N_4F_3$, 391.1171:

found 391.1180.



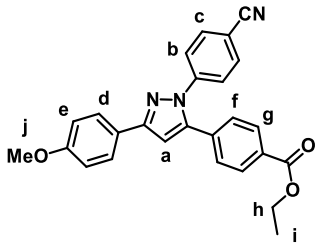
4-[1-(4-Nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (25g)

Work–up procedure B; substrate **19f** : aryl bromide = 1.5 equiv.: 1.0 equiv.; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **25g** as a yellow amorphous in 71% yield. Mp 212-214 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, f), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 6.99 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.1, 146.5, 144.1, 143.1, 135.2, 134.0, 132.7, 130.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.3, 126.1, 125.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 124.9, 124.7, 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 117.9, 113.0, 108.0; FT-IR (neat) 2230, 1596, 1523, 1500, 1443, 1342, 1327, 1165, 1112, 1074, 961, 853 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{23}H_{13}N_4F_3O_2$, 435.1069: found 435.1066.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (25h)

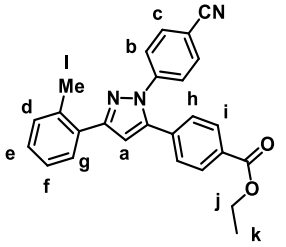
Work–up procedure B; substrate **19b** : aryl bromide = 1.5 equiv.: 1.0 equiv.; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and recrystallization from hexane/CH_2Cl_2 afforded **25 h** as a white solid in 62% yield. Mp 177-179 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, g), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, f), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, b), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, d), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 6.80 (s, 1H, a), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, h), 3.82 (s, 3H, j), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 159.9, 152.9, 143.4, 143.0, 134.1, 132.8, 130.6, 129.8, 128.5, 127.0, 124.7, 124.6, 118.0, 114.0, 110.4, 106.8, 61.1, 55.1, 14.1; FT-IR (neat) 2228, 1715, 1606, 1508, 1497, 1274, 1249, 1172, 1104, 1024, 969 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{26}H_{21}N_3O_3$, 446.1475: found 446.1474.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-3-(2-tolyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (25i)

Work–up procedure B; substrate **19e** : aryl bromide = 1.5 equiv.: 1.0 equiv.; Purification by column

chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and GPC afforded **25i** as a white solid in 72% yield. Mp 153-154 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, i), 7.67-7.65 (m, 1H, g), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, h), 7.31-7.27 (m, 3H, d-f), 6.77 (s, 1H, a), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, j), 2.60 (s, 3H, l), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 153.7, 143.0, 142.5, 136.1, 134.1, 132.8, 131.7, 131.0, 130.6, 129.9, 129.1, 128.6, 128.3, 125.9, 124.7, 118.0, 110.5, 110.1, 61.2, 21.3, 14.2; FT-IR (neat) 2980, 2228, 1715, 1605, 1508, 1354, 1274, 1103, 1021, 970, 844 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{26}H_{21}N_3O_2$, 430.1526: found 430.1521.



7. General procedure for synthesis of 1,3,4,5-tetraaryl pyrazoles

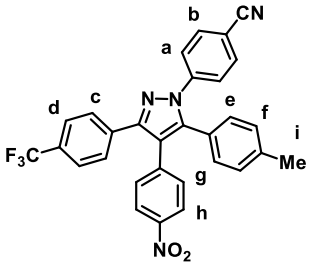
To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.20 equiv.), cataCXium A (6.67 mg, 0.0186 mmol, 0.30 equiv.), K_2CO_3 (3.0 equiv.), 1,3,5-triaryl pyrazole **25** (1.0 equiv.) and aryl bromide (X equiv.) and PivOH (0.60 equiv.) in DMA (1.0 mL/50 mg based on **25**) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C for 24 h.

Work-up procedure A: After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, and further purified by GPC to afford 1,3,4,5-tetraaryl pyrazoles **5**.

Work-up procedure B: After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of activated alumina and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, and further purified by GPC to afford 1,3,4,5-tetraaryl pyrazoles **5**.

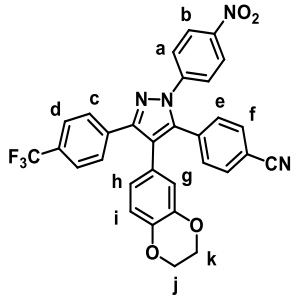
4-[4-(4-Nitrophenyl)-5-(4-tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (5a)

0.10 equiv. of $Pd(OAc)_2$, 0.15 equiv. of $PCy_3 \cdot HBF_4$, and 0.30 equiv. of PivOH was used for the coupling reaction. Work-up procedure A; X = 1.50; Purification by column chromatography (toluene 100%) afforded **5a** as a yellow solid in 58% yield. Mp 199-201 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, h), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.59-7.55 (m, 4H, g, a), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, e), 6.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, f), 2.37 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.9, 146.8, 142.7, 142.6, 139.8, 139.3, 135.5, 132.9, 131.1, 130.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.9, 129.9, 128.6, 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.3, 124.9, 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 264.1 Hz), 123.7, 120.0, 118.0, 111.0, 21.4; FT-IR (neat) 2925, 2230, 1601, 1516, 1441, 1344, 1325, 1167, 1126, 1071, 1018, 970, 852 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{30}H_{19}N_4O_2F_3$, 525.1538: found 525.1540.



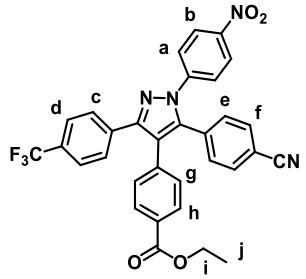
4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-(4-nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5b)

Work-up procedure B; X = 0.667; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) and GPC afforded **5b** as a yellow solid in 55% yield (BRSM 62%). Mp 181-183°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, a), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, d), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, i), 6.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, g), 6.55 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H, h), 4.25 (m, 4H, j, k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.5, 146.3, 144.0, 143.7, 143.5, 140.0, 135.5, 133.8, 132.5, 130.8, 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 128.2, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.8, 124.7, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 124.0, 123.6, 123.1, 119.0, 118.0, 117.7, 112.9, 64.3, 64.3; FT-IR (neat) 2934, 2231, 1596, 1519, 1493, 1344, 1325, 1283, 1166, 1125, 1070, 854 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{19}N_3O_4F_3$, 569.1437: found 569.1434.



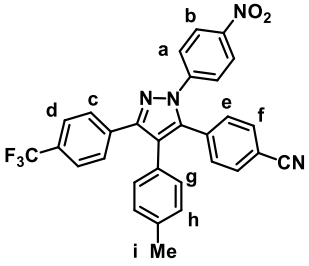
Ethyl 4-[5-(4-cyanophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl]benzoate (5c)

Work-up procedure B; X = 1.50; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) and GPC afforded **5c** as a yellow amorphous solid in 57% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, h), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, a), 7.58 (m, 4H, e, f), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 4.39 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, i), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 150.4, 146.5, 143.8, 140.1, 135.8, 135.1, 133.3, 132.7, 130.8, 130.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 130.3, 130.1, 130.0, 128.4, 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.0, 124.7, 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 122.5, 117.7, 113.3, 61.2, 14.3; FT-IR (neat) 2985, 2232, 1716, 1596, 1526, 1501, 1444, 1325, 1273, 1168, 1110, 1019, 970, 855 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{32}H_{21}N_4O_4F_3$, 583.1593: found 583.1591.



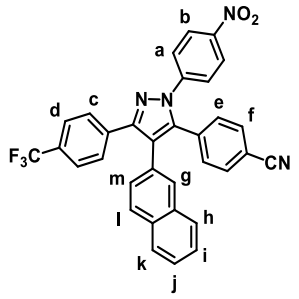
4-[1-(4-Nitrophenyl)-4-(4-tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5d)

Work-up procedure B; X = 0.667; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) and GPC afforded **5d** as a yellow solid in 84% yield. Mp 198-200 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, a), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, h), 6.95 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 2.36 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.5, 146.3, 144.0, 139.8, 137.8, 135.6, 133.9, 132.5, 130.8, 130.2, 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.6, 128.3, 127.9, 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.8, 124.7, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 123.6, 122.7, 117.9, 112.9, 21.3; FT-IR (neat) 2925, 2231, 1596, 1524, 1501, 1442, 1344, 1325, 1167, 1126, 1071, 969, 856 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{30}H_{19}N_4O_2F_3$, 525.1538: found 525.1542.



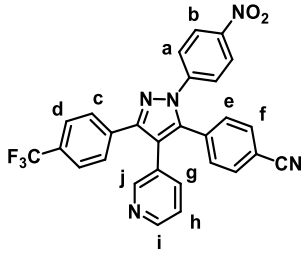
4-[4-(Naphthalen-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5e)

Work-up procedure B; X = 1.50; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) and GPC afforded **5e** as a yellow solid in 64% yield 64%. Mp 176-177 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, h or k or l), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, h or k or l), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, h or k or l), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, g or m), 7.53-7.46 (m, 9H, a, d, e, f. i. j), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, g or m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.5, 146.4, 144.0, 140.1, 135.4, 133.7, 133.2, 132.6, 132.6, 130.8, 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 129.5, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 126.6, 126.6, 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 124.9, 124.7, 124.3, 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 123.4, 117.8, 112.9; FT-IR (neat) 3058, 2231, 1596, 1525, 1501, 1442, 1325, 1167, 1125, 1071, 1018, 971, 856 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{33}H_{19}N_4O_2F_3$, 561.1538: found 561.1544.



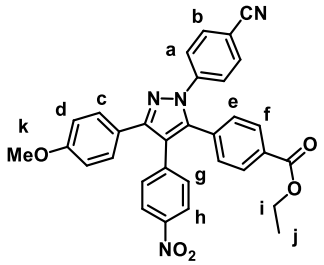
4-[1-(4-Nitrophenyl)-4-(pyridin-3-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5f)

Work-up procedure B; X = 1.50; Purification by column chromatography (toluene : ethyl acetate = 70 : 30) and GPC afforded **5f** as a yellow amorphous solid in 59% yield 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.52 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, i), 8.32 (s, 1H, j), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 7.59 (m, 6H, a, d or e, f), 7.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, e or d), 7.41 (m, 1H, h), 7.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, g), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.7, 149.0, 146.6, 143.6, 140.5, 137.7, 134.9, 133.1, 132.8, 131.1, 130.8, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 128.4, 125.9, 125.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.9, 124.7, 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.7, 119.6, 117.6, 113.5; FT-IR (neat) 3055, 2232, 1596, 1525, 1501, 1410, 1345, 1325, 1267, 1168, 1126, 1072, 1018, 970, 856 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{28}H_{16}N_5O_2F_3$, 512.1334: found 512.1331.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (5g)

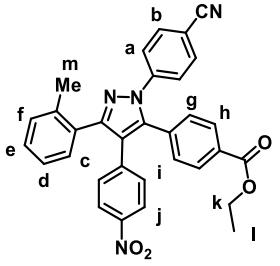
Work-up procedure B; X = 0.667; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 88 : 12) and GPC afforded **5g** as a yellow amorphous solid in 51% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, h), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, f), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, g), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, e), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, a), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, c), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, d), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, i), 3.82 (s, 3H, k), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 160.1, 151.6, 146.8, 142.6, 140.9, 139.4, 133.2, 133.0, 131.4, 131.1, 130.2, 130.1, 129.7, 124.9, 123.9, 123.7, 120.2, 118.0, 114.1, 111.1, 61.4, 55.3, 14.3; FT-IR (neat) 2837, 2229, 1716, 1600, 1514, 1488, 1345, 1274, 1251, 1107, 968, 865 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{32}H_{24}N_4O_5$, 567.1639: found 567.1639.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-3-(2-tolyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (5h)

Work-up procedure B; X = 0.667; Purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 88 : 12) and GPC afforded **5h** as a yellow amorphous solid in 39% yield.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, j), 7.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, h), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, i), 7.27 (m, 6H, a or g, c-f), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, a or g), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, k), 2.10 (s, 3H, m), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, l); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 152.7, 146.5, 142.6, 140.0, 139.0, 137.0, 133.3, 133.0, 131.6, 131.2, 130.6, 130.6, 130.4, 130.3, 130.0, 129.1, 126.0, 125.1, 123.6, 121.3, 117.9, 111.2, 61.5, 20.1, 14.3; FT-IR (neat) 2981, 2230, 1717, 1599, 1515, 1345, 1274, 1168, 1107, 969, 853 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+Na]^+$ calcd. for $C_{32}H_{24}N_4O_4$, 551.1690: found 551.1687.



8. Crystal data and structure refinement details for 5a.

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Identification code	**5a**	
Chemical formula	$C_{33.50}H_{23}F_3N_4O_2$	
Formula weight	570.56 g/mol	
Temperature	93(2) K	
Wavelength	0.71075 Å	
Crystal size	0.046 x 0.076 x 0.088 mm	
Crystal system	triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 10.5768(8) Å	α = 95.000(2)°
	b = 11.1183(10) Å	β = 109.9670(19)°
	c = 12.9373(10) Å	γ = 97.176(2)°
Volume	1404.9(2) $Å^3$	

Z	2	
Density (calculated)	1.349 g/cm^3	
Absorption coefficient	0.099 mm^{-1}	
F(000)	590	
Theta range for data collection	3.01 to 27.47°	
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -16<=l<=16	
Reflections collected	13613	
Independent reflections	6382 [R(int) = 0.0467]	
Max. and min. transmission	0.9950 and 0.9910	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Refinement program	SHELXL-2014/6 (Sheldrick, 2014)	
Function minimized	$\Sigma\, w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	6382 / 26 / 420	
Goodness-of-fit on F^2	1.045	
Final R indices	4082 data; I>2σ(I)	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1333
	all data	R1 = 0.0944, wR2 = 0.1585
Weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0712P)^2+0.3237P]$	
	where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
Largest diff. peak and hole	0.374 and -0.269 eÅ^{-3}	

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å^2) for 5a.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	**y/b**	**z/c**	**U(eq)**
C1	0.54963(19)	0.95694(18)	0.22310(16)	0.0243(4)
C2	0.6471(2)	0.03283(18)	0.19905(16)	0.0242(4)
C3	0.6459(2)	0.15294(19)	0.24665(15)	0.0245(4)
C4	0.40351(19)	0.99866(18)	0.33738(16)	0.0244(4)
C5	0.3130(2)	0.07641(19)	0.34564(16)	0.0265(4)
C6	0.2235(2)	0.0451(2)	0.40003(16)	0.0285(4)
C7	0.2253(2)	0.93597(19)	0.44581(16)	0.0274(4)
C8	0.3181(2)	0.85931(19)	0.43885(16)	0.0280(4)
C9	0.4086(2)	0.89158(19)	0.38593(16)	0.0265(4)
C11	0.1297(2)	0.9001(2)	0.50019(17)	0.0298(5)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C12	0.5032(2)	0.82425(18)	0.19011(16)	0.0268(4)
C13	0.3648(2)	0.7753(2)	0.14223(17)	0.0319(5)
C14	0.3236(3)	0.6506(2)	0.11065(19)	0.0393(6)
C15	0.4175(3)	0.5708(2)	0.1243(2)	0.0413(6)
C16	0.5552(3)	0.6205(2)	0.1707(2)	0.0407(6)
C17	0.5990(2)	0.74491(19)	0.20428(18)	0.0309(5)
C18	0.3728(4)	0.4346(2)	0.0926(3)	0.0631(9)
C19	0.72803(19)	0.98672(18)	0.13456(16)	0.0241(4)
C20	0.6601(2)	0.92763(18)	0.02589(16)	0.0252(4)
C21	0.7312(2)	0.87506(18)	0.96639(16)	0.0249(4)
C22	0.8700(2)	0.88001(18)	0.01800(16)	0.0256(4)
C23	0.9409(2)	0.9389(2)	0.12543(17)	0.0293(5)
C24	0.8689(2)	0.99371(19)	0.18242(17)	0.0282(4)
C25	0.7310(2)	0.27006(18)	0.25021(16)	0.0256(4)
C26	0.7959(2)	0.2854(2)	0.17393(18)	0.0323(5)
C27	0.8792(2)	0.3941(2)	0.1802(2)	0.0357(5)
C28	0.8980(2)	0.4897(2)	0.2630(2)	0.0357(5)
C29	0.8337(3)	0.4765(2)	0.3395(2)	0.0415(6)
C30	0.7505(2)	0.3675(2)	0.33273(19)	0.0346(5)
N1	0.55337(17)	0.15155(15)	0.29602(13)	0.0255(4)
N2	0.49644(17)	0.03175(15)	0.28201(13)	0.0243(4)
N3	0.94385(18)	0.81709(16)	0.95794(14)	0.0292(4)
N4	0.0545(2)	0.87016(18)	0.54272(16)	0.0372(5)
O1	0.88231(16)	0.77348(15)	0.86036(12)	0.0370(4)
O2	0.06406(16)	0.81111(17)	0.00822(14)	0.0434(4)
C31A	0.9900(6)	0.6078(4)	0.2761(6)	0.0381(10)
F1A	0.0566(4)	0.6058(2)	0.2058(3)	0.0753(14)
F2A	0.0889(2)	0.6358(2)	0.3780(3)	0.0657(10)
F3A	0.9233(6)	0.7016(5)	0.2642(5)	0.0825(17)
C31B	0.975(3)	0.608(3)	0.237(2)	0.068(9)
F1C	0.9551(16)	0.6341(9)	0.1426(9)	0.090(4)
F2C	0.1057(10)	0.6196(9)	0.3020(14)	0.083(4)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
F3C	0.944(2)	0.7066(15)	0.2902(12)	0.054(4)
C101	0.6020(8)	0.5382(7)	0.5356(5)	0.038(2)
C102	0.5209(9)	0.5731(7)	0.4372(6)	0.050(7)
C103	0.3853(9)	0.5176(8)	0.3865(5)	0.044(2)
C104	0.3309(8)	0.4271(8)	0.4343(6)	0.056(6)
C105	0.4121(9)	0.3921(6)	0.5327(6)	0.039(2)
C106	0.5476(9)	0.4476(7)	0.5833(5)	0.036(4)
C107	0.7536(13)	0.6008(17)	0.5920(13)	0.086(6)
C201	0.5387(9)	0.5149(8)	0.5161(6)	0.031(3)
C202	0.4879(10)	0.4293(7)	0.5704(5)	0.029(6)
C203	0.3551(11)	0.3667(8)	0.5211(7)	0.043(3)
C204	0.2729(9)	0.3897(9)	0.4177(7)	0.039(4)
C205	0.3237(10)	0.4753(10)	0.3635(6)	0.042(3)
C206	0.4566(10)	0.5379(9)	0.4127(7)	0.049(7)
C207	0.6871(14)	0.5784(15)	0.5746(13)	0.050(7)

Table 3. Bond lengths (Å) for 5a.

C1-N2	1.374(2)	C1-C2	1.385(3)
C1-C12	1.472(3)	C2-C3	1.424(3)
C2-C19	1.488(3)	C3-N1	1.338(2)
C3-C25	1.475(3)	C4-C5	1.391(3)
C4-C9	1.392(3)	C4-N2	1.432(2)
C5-C6	1.389(3)	C5-H5	0.95
C6-C7	1.396(3)	C6-H6	0.95
C7-C8	1.398(3)	C7-C11	1.453(3)
C8-C9	1.385(3)	C8-H8	0.95
C9-H9	0.95	C11-N4	1.145(3)
C12-C13	1.394(3)	C12-C17	1.401(3)
C13-C14	1.381(3)	C13-H13	0.95
C14-C15	1.390(4)	C14-H14	0.95
C15-C16	1.389(4)	C15-C18	1.506(3)
C16-C17	1.384(3)	C16-H16	0.95

C17-H17	0.95	C18-H18A	0.98
C18-H18B	0.98	C18-H18C	0.98
C19-C24	1.394(3)	C19-C20	1.398(3)
C20-C21	1.388(3)	C20-H20	0.95
C21-C22	1.381(3)	C21-H21	0.95
C22-C23	1.389(3)	C22-N3	1.470(2)
C23-C24	1.384(3)	C23-H23	0.95
C24-H24	0.95	C25-C26	1.392(3)
C25-C30	1.396(3)	C26-C27	1.383(3)
C26-H26	0.95	C27-C28	1.386(3)
C27-H27	0.95	C28-C29	1.387(3)
C28-C31A	1.493(4)	C28-C31B	1.58(3)
C29-C30	1.383(3)	C29-H29	0.95
C30-H30	0.95	N1-N2	1.361(2)
N3-O1	1.227(2)	N3-O2	1.228(2)
C31A-F3A	1.321(7)	C31A-F1A	1.328(6)
C31A-F2A	1.354(7)	C31B-F1C	1.23(2)
C31B-F2C	1.34(3)	C31B-F3C	1.37(3)
C101-C102	1.39	C101-C106	1.39
C101-C107	1.556(9)	C102-C103	1.39
C102-H102	0.95	C103-C104	1.39
C103-H103	0.95	C104-C105	1.39
C104-H104	0.95	C105-C106	1.39
C105-H105	0.95	C106-H106	0.95
C107-H10A	0.98	C107-H10B	0.98
C107-H10C	0.98	C201-C202	1.39
C201-C206	1.39	C201-C207	1.534(10)
C202-C203	1.39	C202-H202	0.95
C203-C204	1.39	C203-H203	0.95
C204-C205	1.39	C204-H204	0.95
C205-C206	1.39	C205-H205	0.95
C206-H206	0.95	C207-H20A	0.98
C207-H20B	0.98	C207-H20C	0.98

Table 4. Bond angles (°) for 5a.

N2-C1-C2	106.00(17)	N2-C1-C12	124.78(16)
C2-C1-C12	129.15(18)	C1-C2-C3	105.41(17)
C1-C2-C19	122.82(18)	C3-C2-C19	131.76(18)
N1-C3-C2	111.01(17)	N1-C3-C25	119.21(17)
C2-C3-C25	129.75(17)	C5-C4-C9	120.89(18)
C5-C4-N2	119.49(18)	C9-C4-N2	119.57(17)
C6-C5-C4	119.68(19)	C6-C5-H5	120.2
C4-C5-H5	120.2	C5-C6-C7	119.57(19)
C5-C6-H6	120.2	C7-C6-H6	120.2
C6-C7-C8	120.43(18)	C6-C7-C11	120.32(19)
C8-C7-C11	119.24(19)	C9-C8-C7	119.9(2)
C9-C8-H8	120.1	C7-C8-H8	120.1
C8-C9-C4	119.51(19)	C8-C9-H9	120.2
C4-C9-H9	120.2	N4-C11-C7	179.1(2)
C13-C12-C17	118.79(19)	C13-C12-C1	121.32(19)
C17-C12-C1	119.87(18)	C14-C13-C12	120.3(2)
C14-C13-H13	119.8	C12-C13-H13	119.8
C13-C14-C15	121.5(2)	C13-C14-H14	119.3
C15-C14-H14	119.3	C16-C15-C14	117.9(2)
C16-C15-C18	120.5(3)	C14-C15-C18	121.6(2)
C17-C16-C15	121.7(2)	C17-C16-H16	119.1
C15-C16-H16	119.1	C16-C17-C12	119.8(2)
C16-C17-H17	120.1	C12-C17-H17	120.1
C15-C18-H18A	109.5	C15-C18-H18B	109.5
H18A-C18-H18B	109.5	C15-C18-H18C	109.5
H18A-C18-H18C	109.5	H18B-C18-H18C	109.5
C24-C19-C20	119.20(18)	C24-C19-C2	121.49(18)
C20-C19-C2	119.17(17)	C21-C20-C19	120.71(18)
C21-C20-H20	119.6	C19-C20-H20	119.6
C22-C21-C20	118.40(18)	C22-C21-H21	120.8
C20-C21-H21	120.8	C21-C22-C23	122.37(18)

C21-C22-N3	118.50(17)	C23-C22-N3	119.11(18)
C24-C23-C22	118.41(19)	C24-C23-H23	120.8
C22-C23-H23	120.8	C23-C24-C19	120.83(19)
C23-C24-H24	119.6	C19-C24-H24	119.6
C26-C25-C30	118.54(19)	C26-C25-C3	121.31(18)
C30-C25-C3	120.13(18)	C27-C26-C25	120.94(19)
C27-C26-H26	119.5	C25-C26-H26	119.5
C26-C27-C28	119.74(19)	C26-C27-H27	120.1
C28-C27-H27	120.1	C27-C28-C29	120.2(2)
C27-C28-C31A	122.2(3)	C29-C28-C31A	117.5(3)
C27-C28-C31B	108.5(10)	C29-C28-C31B	130.3(11)
C30-C29-C28	119.7(2)	C30-C29-H29	120.1
C28-C29-H29	120.1	C29-C30-C25	120.8(2)
C29-C30-H30	119.6	C25-C30-H30	119.6
C3-N1-N2	105.11(15)	N1-N2-C1	112.47(15)
N1-N2-C4	118.32(15)	C1-N2-C4	128.87(16)
O1-N3-O2	123.52(17)	O1-N3-C22	118.35(17)
O2-N3-C22	118.14(17)	F3A-C31A-F1A	109.1(5)
F3A-C31A-F2A	105.2(4)	F1A-C31A-F2A	104.8(4)
F3A-C31A-C28	112.1(4)	F1A-C31A-C28	112.4(3)
F2A-C31A-C28	112.9(4)	F1C-C31B-F2C	115.(3)
F1C-C31B-F3C	104.(2)	F2C-C31B-F3C	97.6(19)
F1C-C31B-C28	124.(2)	F2C-C31B-C28	106.5(18)
F3C-C31B-C28	106.(2)	C102-C101-C106	120.0
C102-C101-C107	119.8(8)	C106-C101-C107	120.2(8)
C101-C102-C103	120.0	C101-C102-H102	120.0
C103-C102-H102	120.0	C104-C103-C102	120.0
C104-C103-H103	120.0	C102-C103-H103	120.0
C103-C104-C105	120.0	C103-C104-H104	120.0
C105-C104-H104	120.0	C106-C105-C104	120.0
C106-C105-H105	120.0	C104-C105-H105	120.0
C105-C106-C101	120.0	C105-C106-H106	120.0
C101-C106-H106	120.0	C101-C107-H10A	109.5

C101-C107-H10B	109.5	H10A-C107-H10B	109.5
C101-C107-H10C	109.5	H10A-C107-H10C	109.5
H10B-C107-H10C	109.5	C202-C201-C206	120.0
C202-C201-C207	117.0(8)	C206-C201-C207	123.0(8)
C203-C202-C201	120.0	C203-C202-H202	120.0
C201-C202-H202	120.0	C204-C203-C202	120.0
C204-C203-H203	120.0	C202-C203-H203	120.0
C203-C204-C205	120.0	C203-C204-H204	120.0
C205-C204-H204	120.0	C204-C205-C206	120.0
C204-C205-H205	120.0	C206-C205-H205	120.0
C205-C206-C201	120.0	C205-C206-H206	120.0
C201-C206-H206	120.0	C201-C207-H20A	109.5
C201-C207-H20B	109.5	H20A-C207-H20B	109.5
C201-C207-H20C	109.5	H20A-C207-H20C	109.5
H20B-C207-H20C	109.5		

Table 5. Torsion angles (°) for 5a.

N2-C1-C2-C3	-0.1(2)	C12-C1-C2-C3	177.05(19)
N2-C1-C2-C19	-179.39(17)	C12-C1-C2-C19	-2.2(3)
C1-C2-C3-N1	-0.4(2)	C19-C2-C3-N1	178.7(2)
C1-C2-C3-C25	178.0(2)	C19-C2-C3-C25	-2.9(4)
C9-C4-C5-C6	-2.0(3)	N2-C4-C5-C6	-179.50(17)
C4-C5-C6-C7	0.0(3)	C5-C6-C7-C8	1.1(3)
C5-C6-C7-C11	-178.21(18)	C6-C7-C8-C9	-0.2(3)
C11-C7-C8-C9	179.11(18)	C7-C8-C9-C4	-1.8(3)
C5-C4-C9-C8	2.9(3)	N2-C4-C9-C8	-179.61(17)
N2-C1-C12-C13	46.7(3)	C2-C1-C12-C13	-130.1(2)
N2-C1-C12-C17	-134.9(2)	C2-C1-C12-C17	48.4(3)
C17-C12-C13-C14	0.7(3)	C1-C12-C13-C14	179.20(18)
C12-C13-C14-C15	-0.6(3)	C13-C14-C15-C16	-0.2(3)
C13-C14-C15-C18	178.5(2)	C14-C15-C16-C17	1.1(3)
C18-C15-C16-C17	-177.7(2)	C15-C16-C17-C12	-1.0(3)
C13-C12-C17-C16	0.1(3)	C1-C12-C17-C16	-178.41(19)

C1-C2-C19-C24	-115.4(2)	C3-C2-C19-C24	65.6(3)
C1-C2-C19-C20	60.3(3)	C3-C2-C19-C20	-118.8(2)
C24-C19-C20-C21	0.8(3)	C2-C19-C20-C21	-174.93(18)
C19-C20-C21-C22	1.5(3)	C20-C21-C22-C23	-2.1(3)
C20-C21-C22-N3	175.84(17)	C21-C22-C23-C24	0.4(3)
N3-C22-C23-C24	-177.57(18)	C22-C23-C24-C19	2.0(3)
C20-C19-C24-C23	-2.6(3)	C2-C19-C24-C23	173.03(19)
N1-C3-C25-C26	-159.5(2)	C2-C3-C25-C26	22.2(3)
N1-C3-C25-C30	22.1(3)	C2-C3-C25-C30	-156.2(2)
C30-C25-C26-C27	0.7(3)	C3-C25-C26-C27	-177.8(2)
C25-C26-C27-C28	-0.3(4)	C26-C27-C28-C29	0.0(4)
C26-C27-C28-C31A	178.1(3)	C26-C27-C28-C31B	-169.9(12)
C27-C28-C29-C30	-0.1(4)	C31A-C28-C29-C30	-178.2(3)
C31B-C28-C29-C30	167.3(14)	C28-C29-C30-C25	0.4(4)
C26-C25-C30-C29	-0.7(3)	C3-C25-C30-C29	177.8(2)
C2-C3-N1-N2	0.8(2)	C25-C3-N1-N2	-177.76(17)
C3-N1-N2-C1	-0.9(2)	C3-N1-N2-C4	172.94(17)
C2-C1-N2-N1	0.7(2)	C12-C1-N2-N1	-176.68(18)
C2-C1-N2-C4	-172.39(18)	C12-C1-N2-C4	10.3(3)
C5-C4-N2-N1	38.1(3)	C9-C4-N2-N1	-139.43(19)
C5-C4-N2-C1	-149.2(2)	C9-C4-N2-C1	33.3(3)
C21-C22-N3-O1	7.4(3)	C23-C22-N3-O1	-174.56(19)
C21-C22-N3-O2	-172.67(19)	C23-C22-N3-O2	5.4(3)
C27-C28-C31A-F3A	118.7(5)	C29-C28-C31A-F3A	-63.2(7)
C27-C28-C31A-F1A	-4.6(7)	C29-C28-C31A-F1A	173.5(4)
C27-C28-C31A-F2A	-122.8(4)	C29-C28-C31A-F2A	55.3(5)
C27-C28-C31B-F1C	36.(3)	C29-C28-C31B-F1C	-132.(2)
C27-C28-C31B-F2C	-100.3(16)	C29-C28-C31B-F2C	91.(2)
C27-C28-C31B-F3C	156.3(14)	C29-C28-C31B-F3C	-12.(2)
C106-C101-C102-C103	0	C107-C101-C102-C103	-179.9(9)
C101-C102-C103-C104	0	C102-C103-C104-C105	0
C103-C104-C105-C106	0	C104-C105-C106-C101	0
C102-C101-C106-C105	0	C107-C101-C106-C105	179.9(9)

C206-C201-C202-C203	0	C207-C201-C202-C203	-178.8(10)
C201-C202-C203-C204	0	C202-C203-C204-C205	0
C203-C204-C205-C206	0	C204-C205-C206-C201	0
C202-C201-C206-C205	0	C207-C201-C206-C205	178.7(11)

Table 6. Anisotropic atomic displacement parameters (Å^2) for 5a.

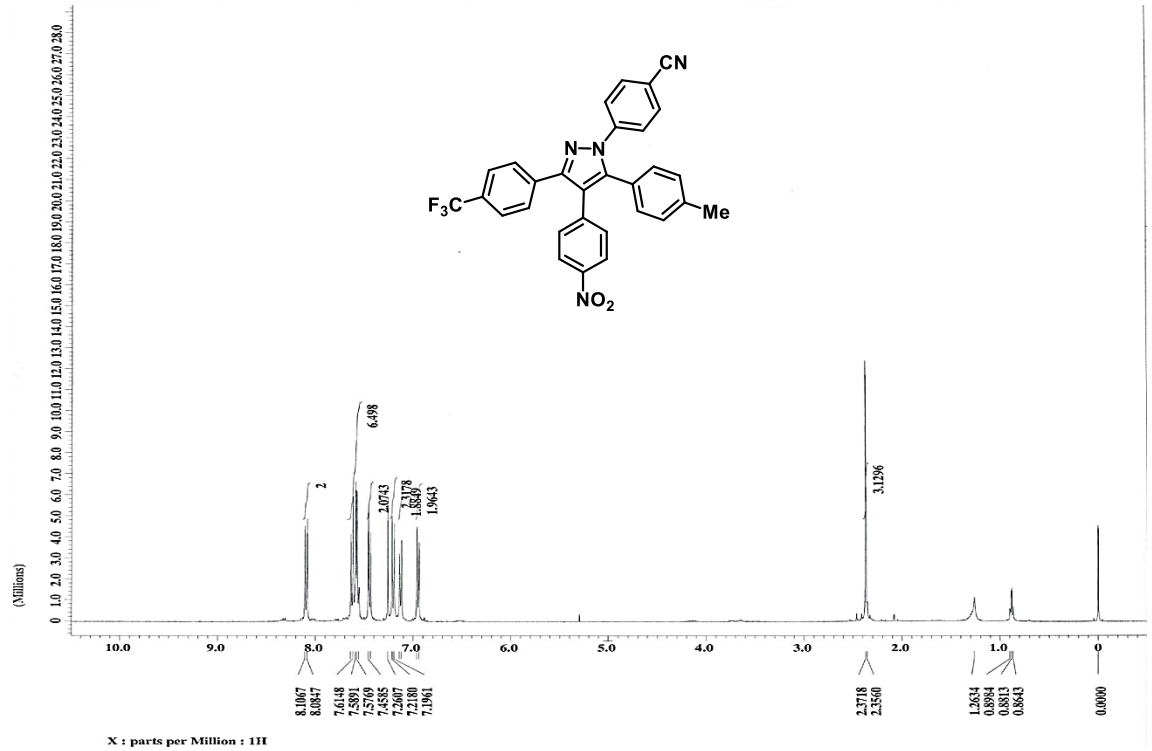
The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

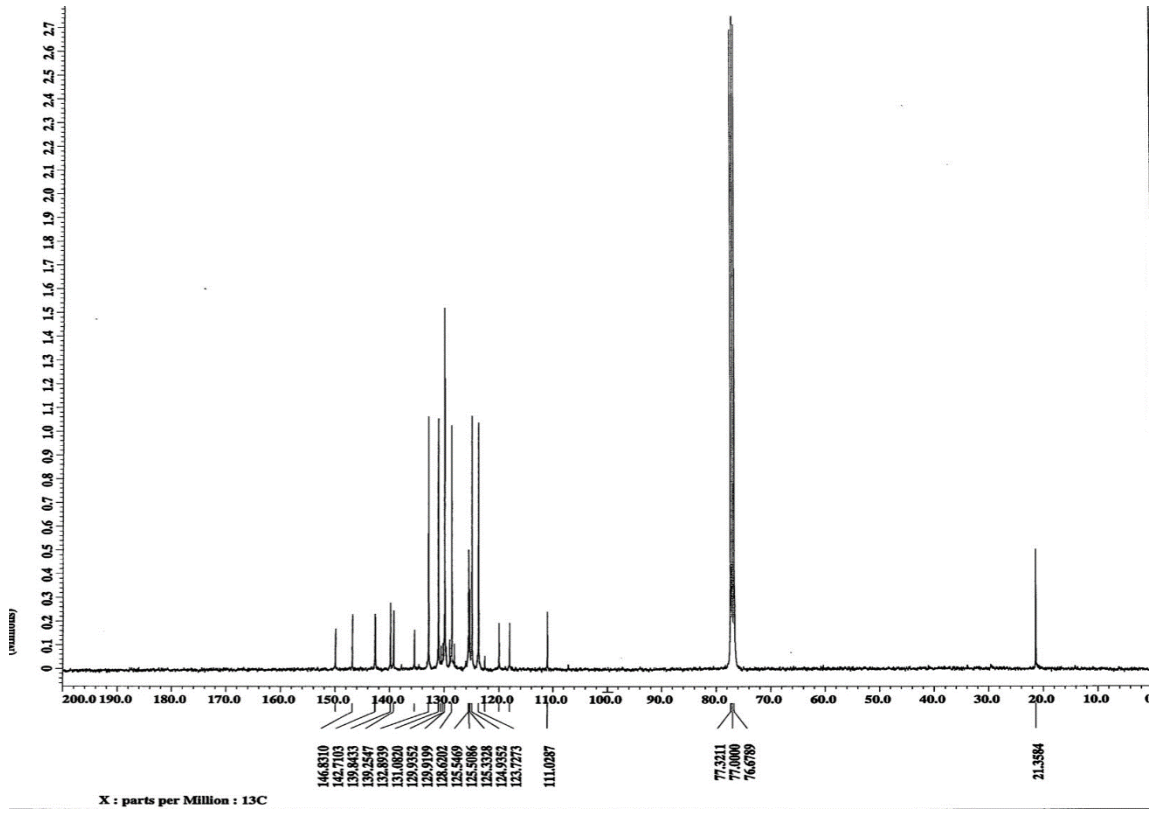
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1	0.0219(9)	0.0236(10)	0.0258(9)	0.0025(8)	0.0066(8)	0.0037(8)
C2	0.0234(10)	0.0239(11)	0.0243(9)	0.0021(8)	0.0076(8)	0.0038(8)
C3	0.0243(10)	0.0270(11)	0.0213(9)	0.0027(8)	0.0075(8)	0.0034(8)
C4	0.0211(9)	0.0256(11)	0.0248(9)	-0.0001(8)	0.0082(8)	0.0003(8)
C5	0.0279(10)	0.0243(11)	0.0273(10)	0.0029(8)	0.0098(9)	0.0045(8)
C6	0.0271(10)	0.0317(12)	0.0275(10)	0.0005(8)	0.0112(9)	0.0060(9)
C7	0.0263(10)	0.0289(11)	0.0252(9)	-0.0002(8)	0.0097(9)	-0.0003(8)
C8	0.0309(11)	0.0241(11)	0.0274(10)	0.0015(8)	0.0097(9)	0.0015(9)
C9	0.0254(10)	0.0251(11)	0.0267(9)	-0.0003(8)	0.0083(8)	0.0021(8)
C11	0.0304(11)	0.0309(12)	0.0276(10)	0.0019(9)	0.0111(9)	0.0030(9)
C12	0.0293(11)	0.0242(11)	0.0272(10)	0.0006(8)	0.0128(9)	0.0001(8)
C13	0.0308(11)	0.0315(12)	0.0295(10)	-0.0015(9)	0.0095(9)	-0.0008(9)
C14	0.0404(13)	0.0359(13)	0.0369(12)	-0.0072(10)	0.0168(11)	-0.0108(10)
C15	0.0582(16)	0.0265(12)	0.0437(13)	-0.0048(10)	0.0305(13)	-0.0049(11)
C16	0.0543(15)	0.0271(12)	0.0506(14)	0.0062(10)	0.0301(13)	0.0094(11)
C17	0.0332(11)	0.0234(11)	0.0400(11)	0.0048(9)	0.0181(10)	0.0036(9)
C18	0.089(2)	0.0301(15)	0.077(2)	-0.0101(13)	0.0502(19)	-0.0128(14)
C19	0.0240(10)	0.0209(10)	0.0281(10)	0.0042(8)	0.0105(8)	0.0024(8)
C20	0.0226(10)	0.0226(10)	0.0291(10)	0.0033(8)	0.0073(8)	0.0039(8)
C21	0.0283(10)	0.0195(10)	0.0263(9)	0.0025(8)	0.0092(9)	0.0033(8)
C22	0.0282(10)	0.0223(10)	0.0306(10)	0.0043(8)	0.0155(9)	0.0055(8)
C23	0.0217(10)	0.0340(12)	0.0320(10)	0.0044(9)	0.0098(9)	0.0036(9)
C24	0.0253(10)	0.0291(11)	0.0279(10)	0.0008(8)	0.0088(9)	0.0000(8)
C25	0.0229(10)	0.0224(10)	0.0302(10)	0.0047(8)	0.0079(9)	0.0032(8)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C26	0.0387(12)	0.0252(11)	0.0349(11)	0.0007(9)	0.0174(10)	0.0027(9)
C27	0.0380(12)	0.0308(12)	0.0468(13)	0.0071(10)	0.0263(11)	0.0036(10)
C28	0.0338(12)	0.0242(11)	0.0517(13)	0.0039(10)	0.0199(11)	0.0013(9)
C29	0.0492(15)	0.0251(12)	0.0493(14)	-0.0062(10)	0.0226(12)	-0.0034(10)
C30	0.0428(13)	0.0268(12)	0.0387(12)	0.0012(9)	0.0222(11)	0.0017(10)
N1	0.0265(9)	0.0215(9)	0.0280(8)	0.0034(7)	0.0096(7)	0.0021(7)
N2	0.0255(8)	0.0211(9)	0.0266(8)	0.0032(7)	0.0097(7)	0.0038(7)
N3	0.0286(9)	0.0287(10)	0.0321(9)	0.0040(7)	0.0129(8)	0.0053(7)
N4	0.0390(11)	0.0396(12)	0.0391(10)	0.0074(9)	0.0210(9)	0.0066(9)
O1	0.0379(9)	0.0394(10)	0.0344(8)	-0.0045(7)	0.0158(7)	0.0068(7)
O2	0.0299(9)	0.0610(12)	0.0415(9)	0.0038(8)	0.0130(8)	0.0171(8)
C31A	0.038(2)	0.0222(19)	0.059(3)	-0.0029(19)	0.029(2)	-0.0054(13)
F1A	0.097(3)	0.0485(15)	0.098(3)	-0.0137(15)	0.078(3)	-0.0302(15)
F2A	0.0568(15)	0.0444(14)	0.0776(19)	-0.0023(12)	0.0137(13)	-0.0218(11)
F3A	0.056(2)	0.034(2)	0.164(5)	0.043(3)	0.040(3)	0.0120(17)
F1C	0.125(8)	0.060(5)	0.074(6)	0.028(4)	0.032(6)	-0.027(5)
F2C	0.054(5)	0.068(6)	0.123(9)	0.010(6)	0.030(6)	0.000(4)
F3C	0.075(8)	0.031(6)	0.059(5)	-0.025(4)	0.046(5)	-0.016(5)

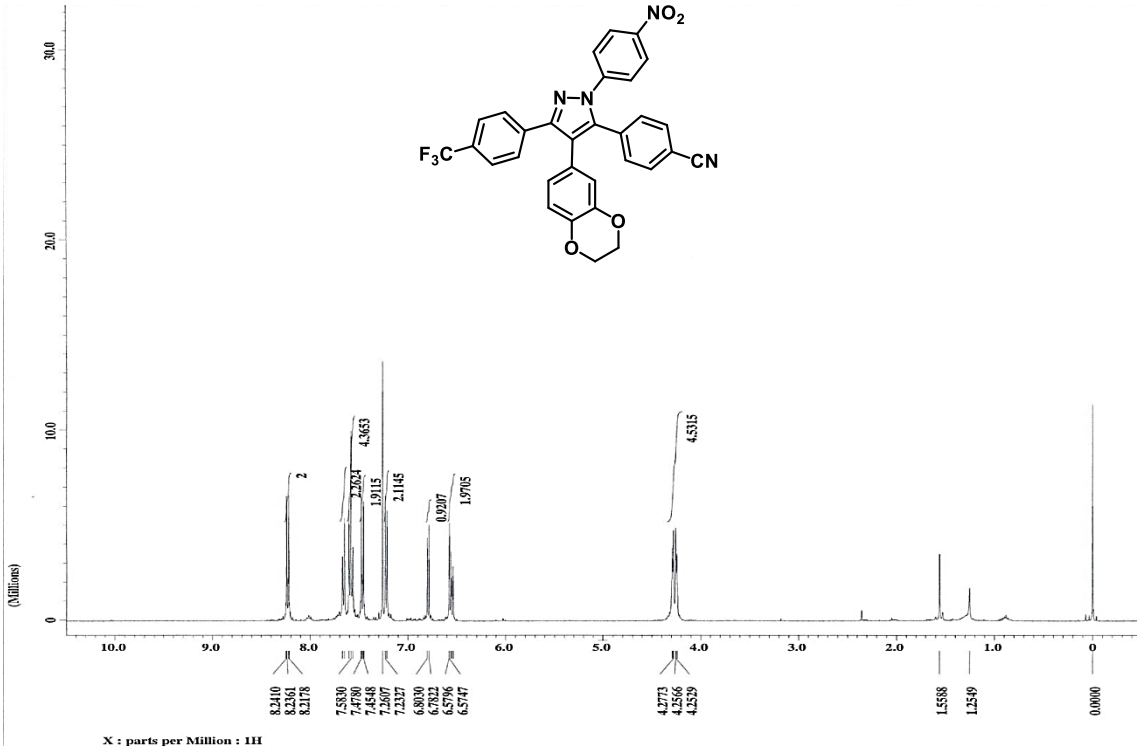
9. NMR Spectra

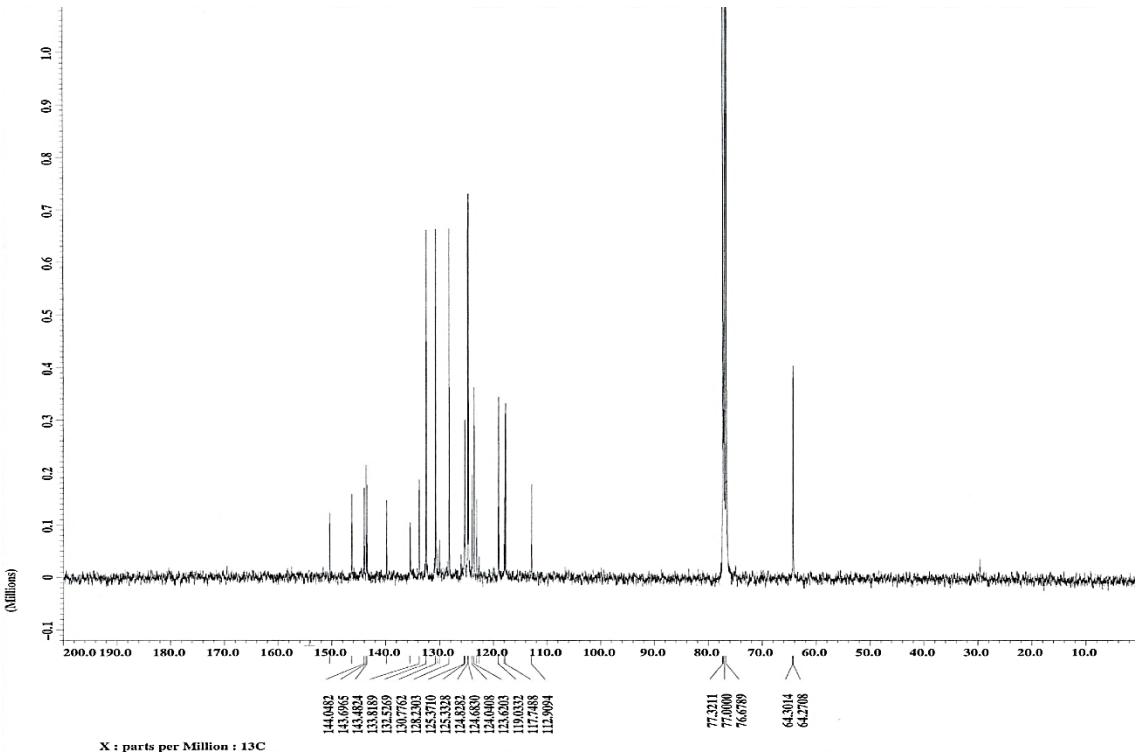
4-[4-(4-Nitrophenyl)-5-(4-tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl]benzonitrile (5a)



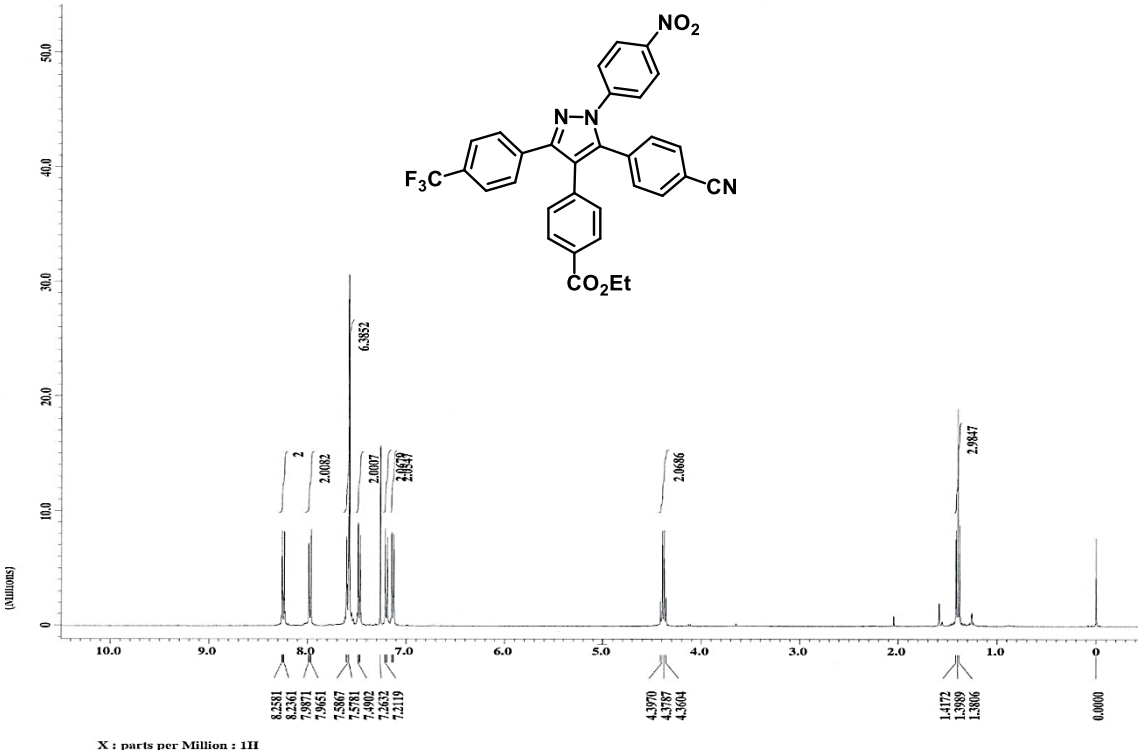


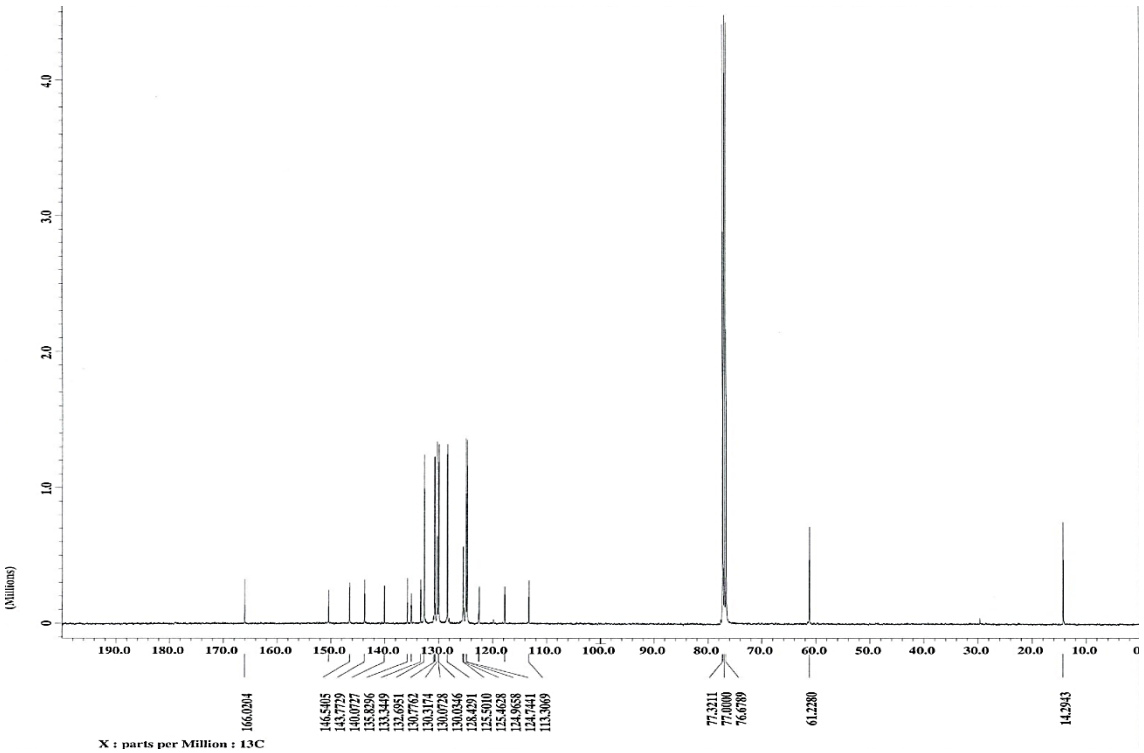
4-[4-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-(4-nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5b)



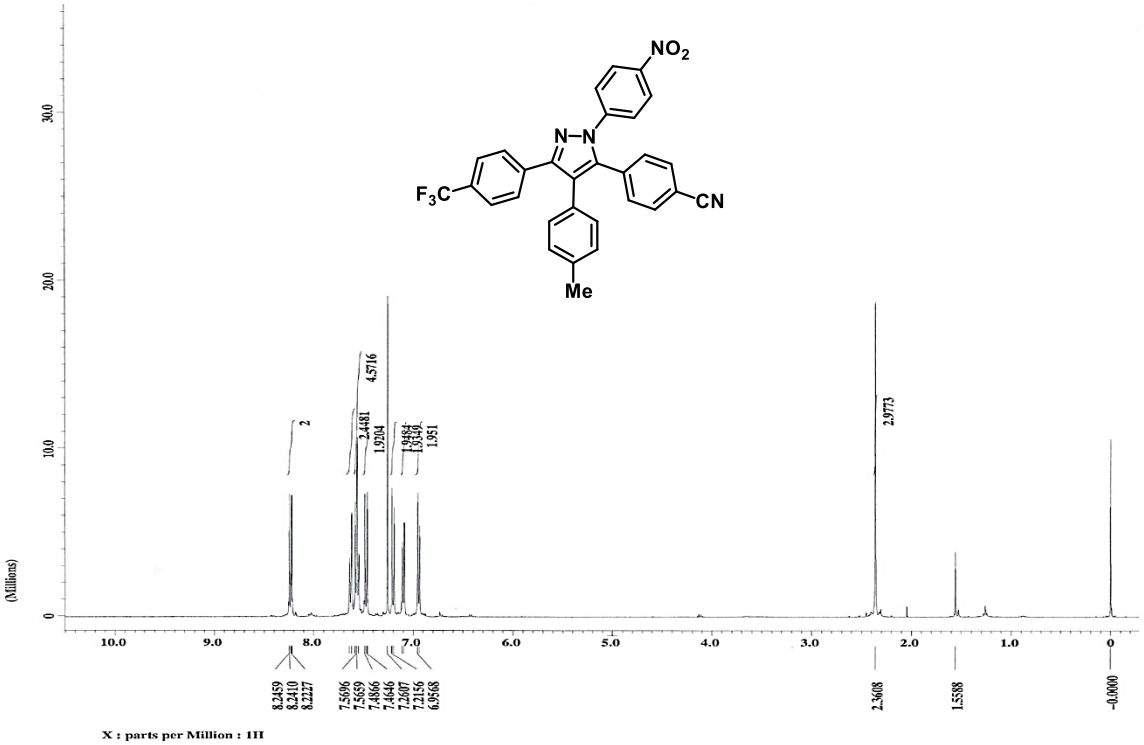


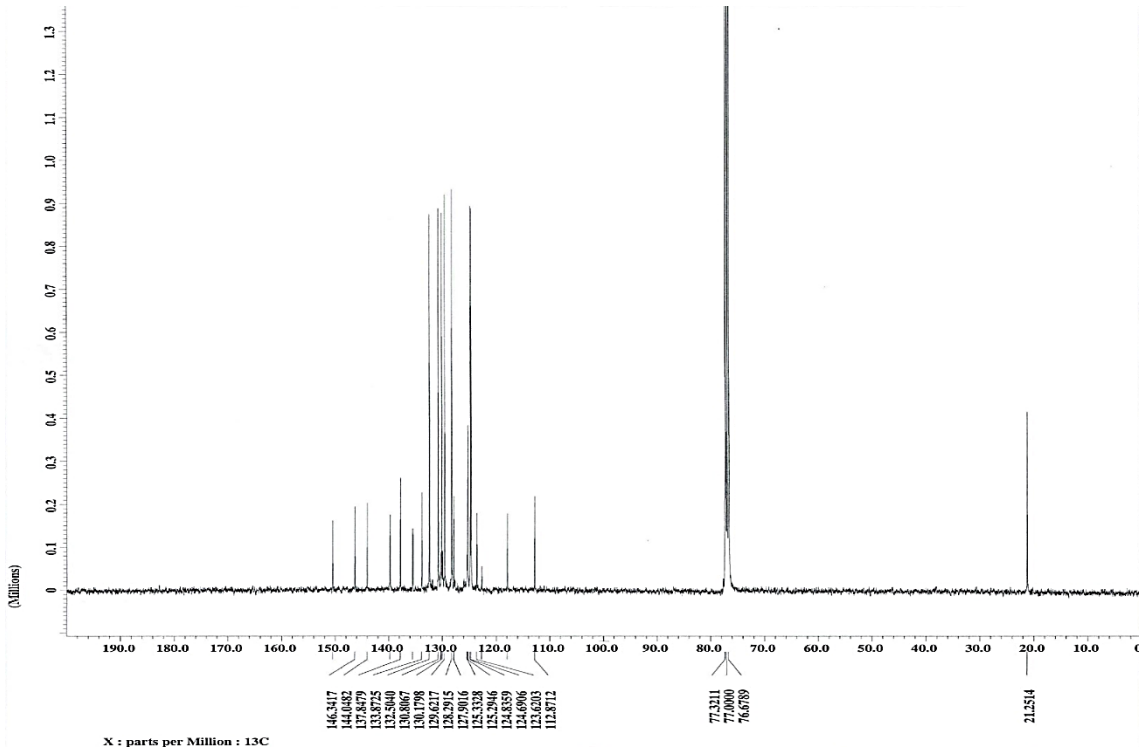
Ethyl 4-[5-(4-cyanophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-4-yl]benzoate (5c)



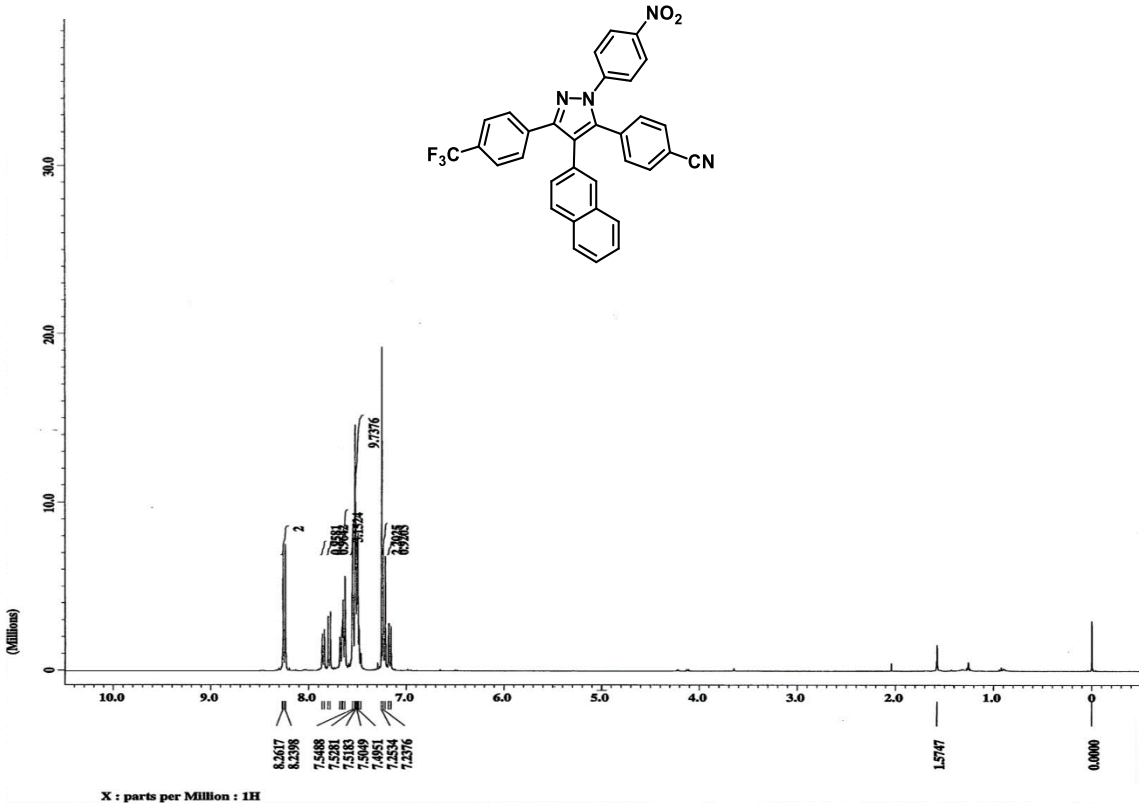


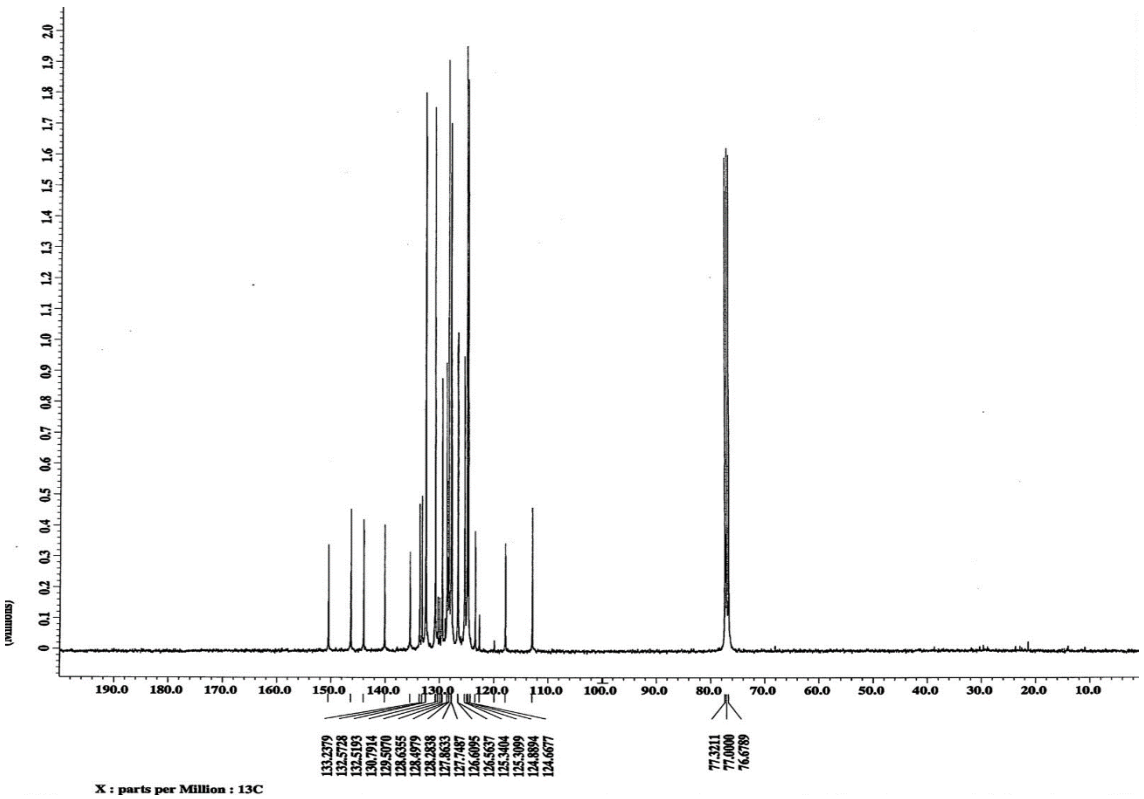
4-[1-(4-Nitrophenyl)-4-(4-tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5d)



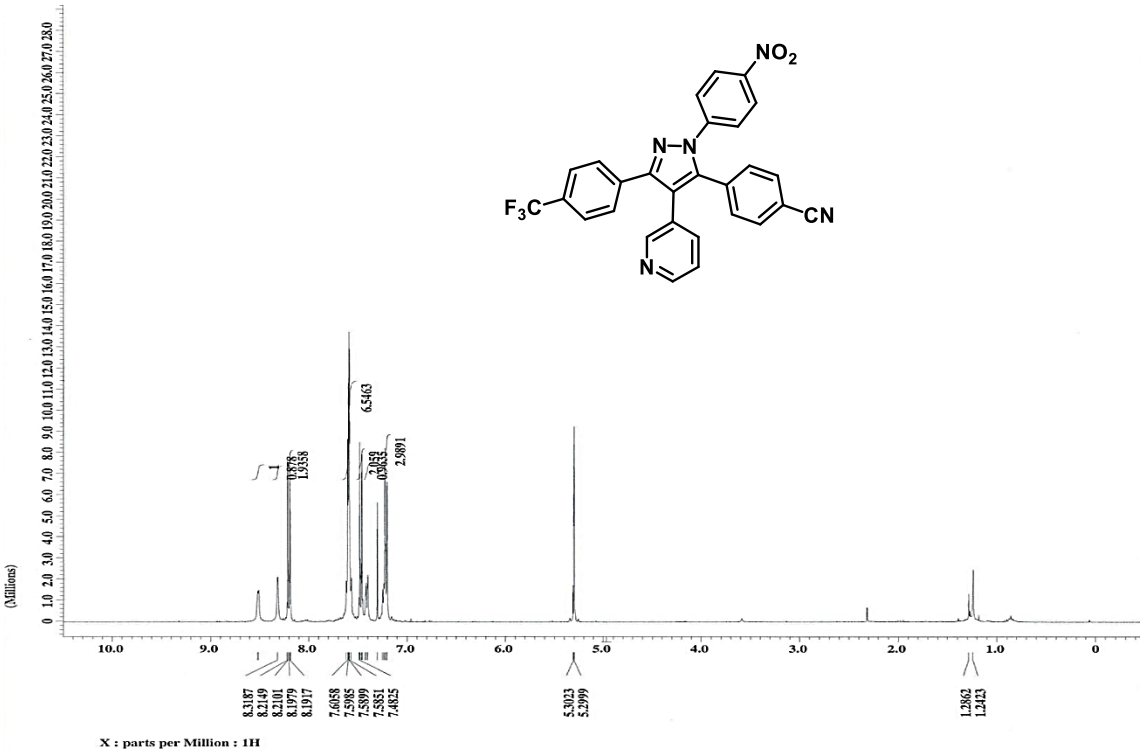


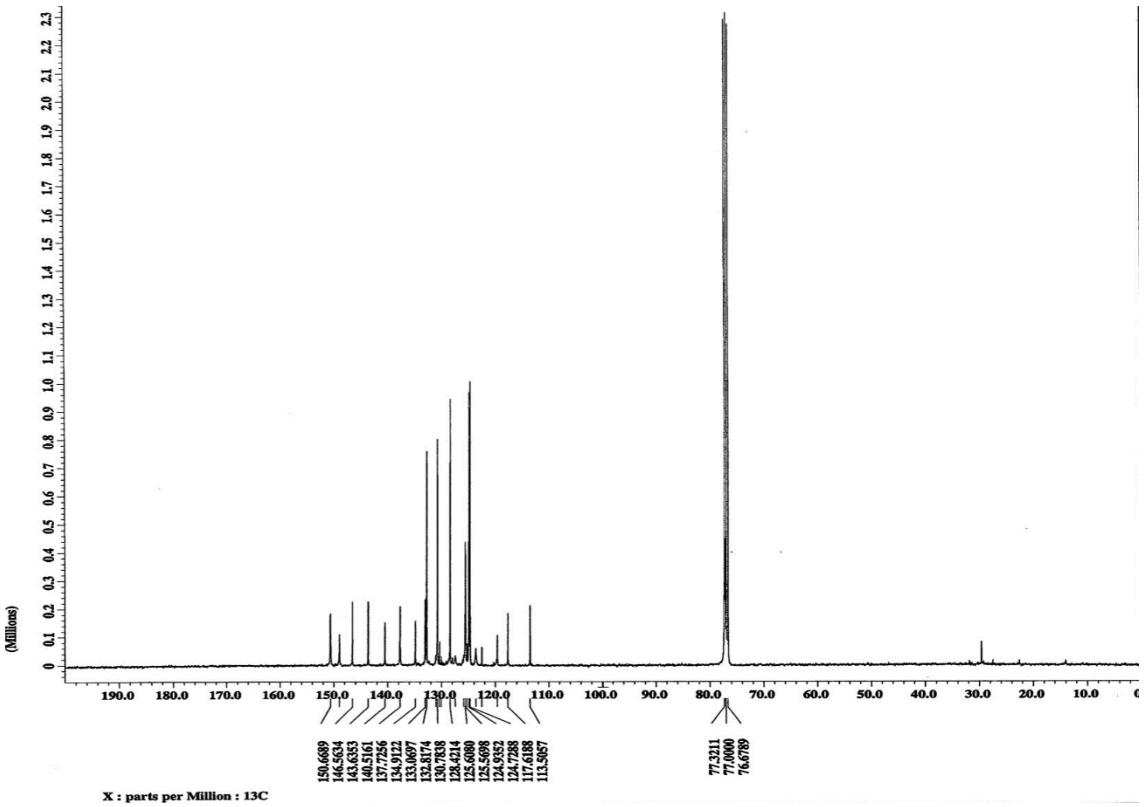
4-[4-(Naphthalen-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5e)



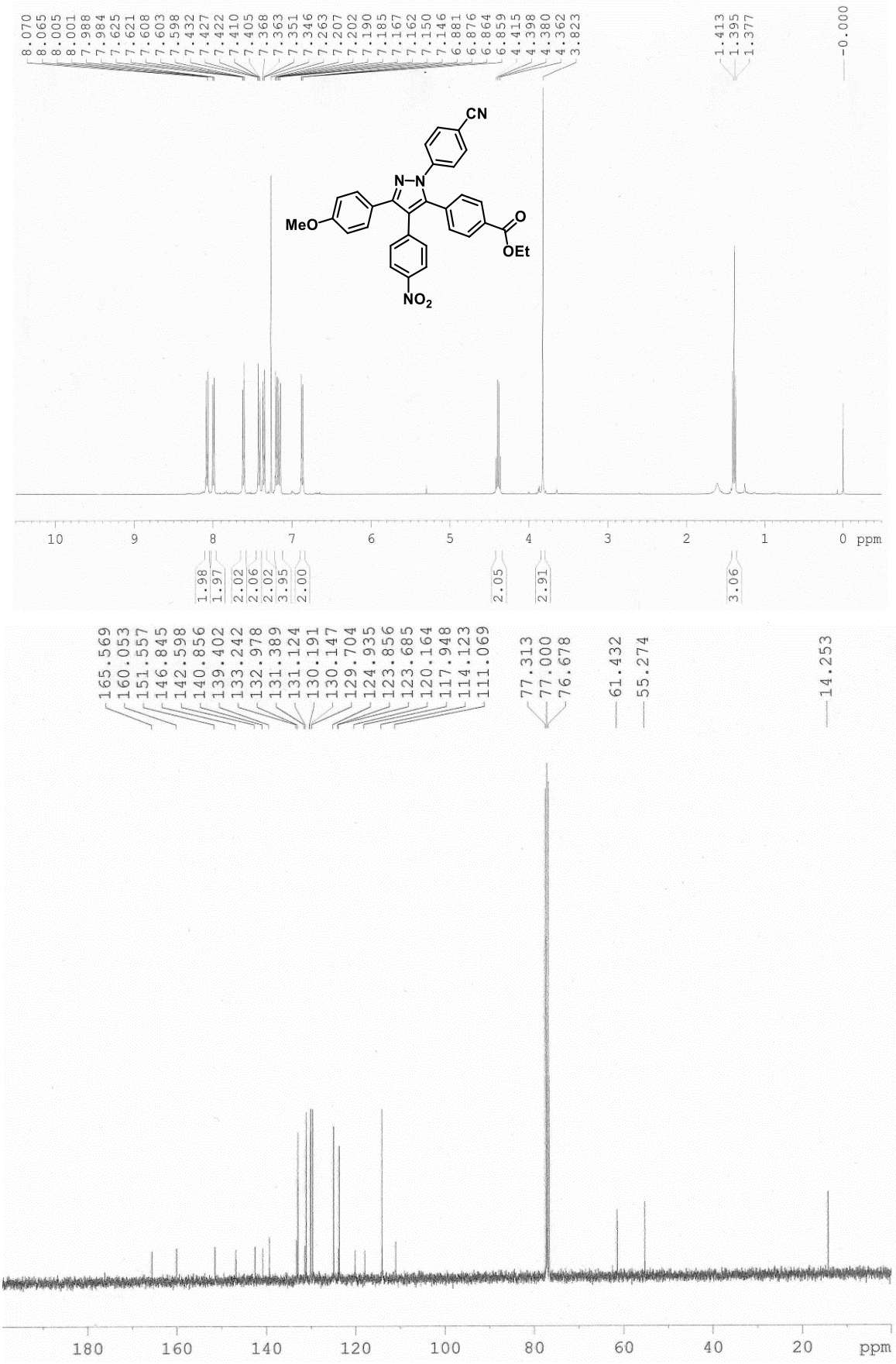


4-[1-(4-Nitrophenyl)-4-(pyridin-3-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5f)

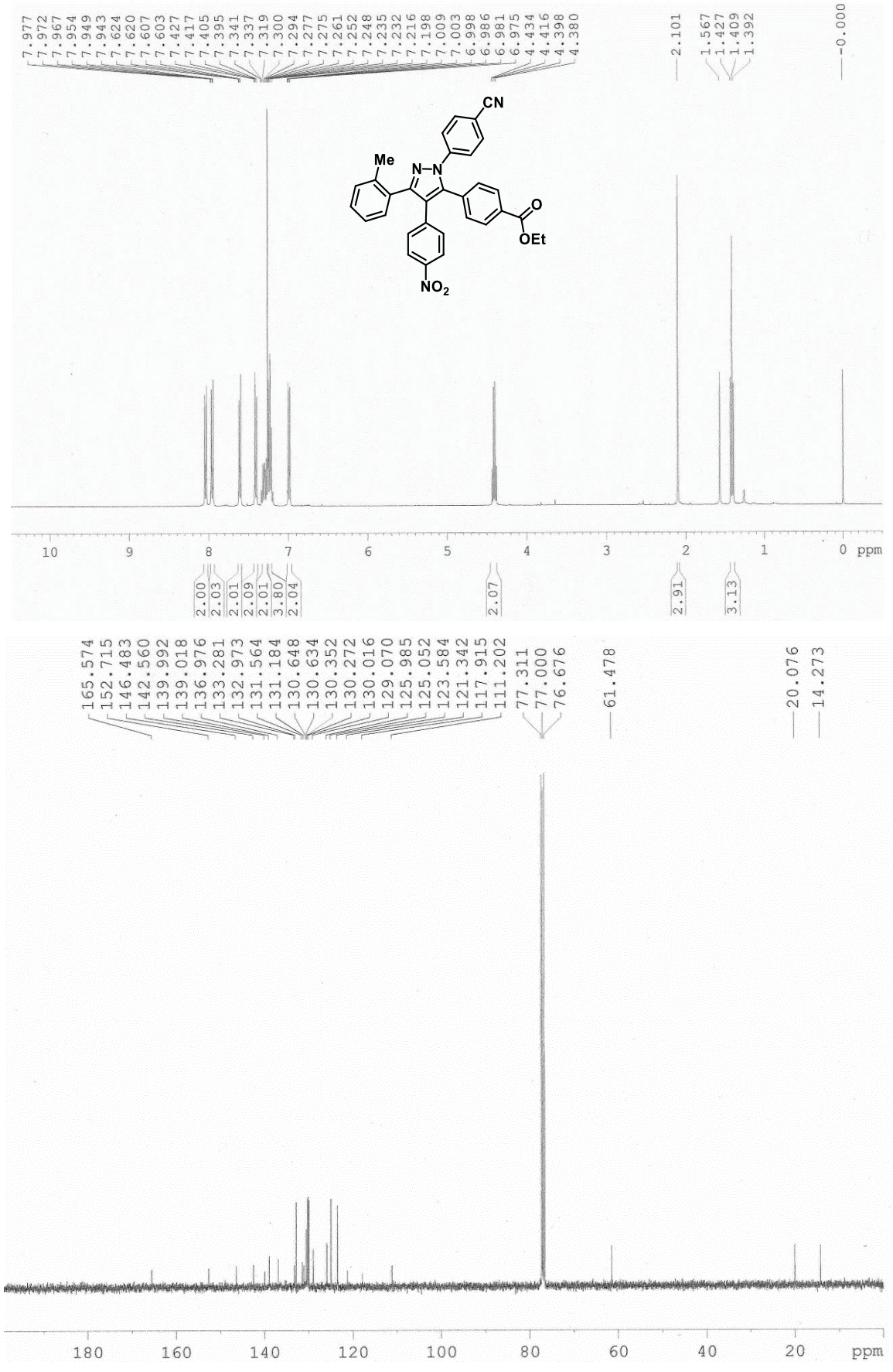




Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (5g)



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-3-(2-tolyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (5h)



第 3 章

ピラゾールをプラットフォームとする

4 置換ピラゾールの合成法開発と機能評価

3－1　はじめに

序論で述べた通り、保護基/活性化基/配向基を用いず、連続的な C-H 結合の直接官能基化により多置換芳香族化合物を合成する手法は、最短工程数で目的物を得ることができ、かつ原子効率にも優れるため理想的である。第 2 章において、3－ヨードピラゾールをプラットフォームとし、これに対する連続的なカップリング反応によりテトラアリールピラゾールを合成する手法を開発したが、その合成法にはいくつかの課題を残していた。まず、3 位に対するアリール基の導入の足掛かりとして、活性化基であるヨウ素を用いていた。このヨウ素により多様な置換基を導入できたものの、ピラゾールへのヨウ素の導入には 3 工程を要した。また、1 位窒素に対するアリール基の導入に際して芳香族求電子置換反応を用いたため、アリール基上に強力な電子求引性基を有する必要があった。すなわち、1 位窒素に対して導入可能なアリール基はごく限られたものとなっていた。そこで本章では、より多様なアリール基を導入可能な合成法の開発を目指すこととした。すなわち、無置換ピラゾールをプラットフォームとして、これに対する 4 回の N-H/C-H アリール化によるテトラアリールピラゾールの合成を目指した。また、これまで報告されていない 3 および 4 置換ピラゾールの吸収・発光特性を評価した。

3－2　合成計画

無置換ピラゾール**(1)**をプラットフォームとし、これに対する 4 連続の直接アリール化反応による 4 置換ピラゾールの合成にあたり、各アリール基の導入順序を次の通りに考えた（Figure 3-1）。

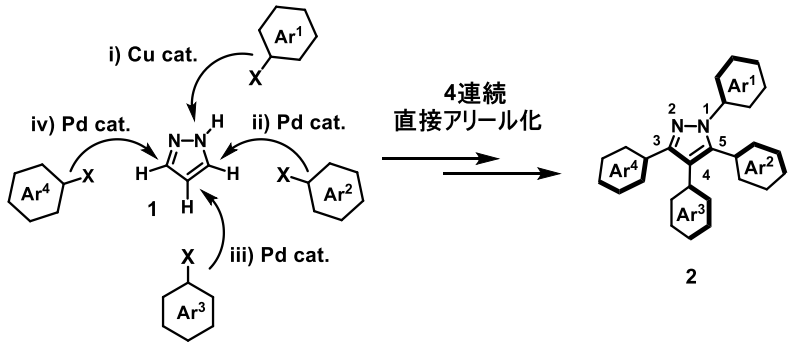


Figure 3-1. Synthetic Plan towards Tetraaryl Pyrazoles Using Pyrazole (1) as a Platform

まず 1 位窒素に対して銅触媒を用いてアリール基を導入する。残る 3 点は Gorelsky、および Sames らの報告 [1]を参考に CMD 機構における反応性の序列に従って 5 位、4 位、3 位の順にアリール基が導入できると考えた。第 2 章でも述べたように、1 位窒素上に置換基をもたない場合、ピラゾールは互変異性を起こすため 3 位と 5 位を区別できない。また窒素上に置換基をもたない基質では、C-H アリール化反応において副反応を引き起こす恐れがあるため、はじめに 1 位窒素にアリール基を導入することとした。また反応条件としても、銅触媒を用いるアリールハライドとのクロスカップリング反応を用いることで、Ar^1 上に置換基が電子供与性基、求引性基のいずれを有していてもアリール基を導入できると考えた。残る 3 つの反応点（3、4、5 位）は反応性に差があることが知られているものの、高位置選択的なアリール化手法は報告されておらず、これをいかに確立するかが本研究の課題である。5 位アリール化については、第二章において 1,3－ジアリールピラゾールの 5 位を高

位置選択的に直接アリール化する条件を見出したため、その条件をもとにして再度検討することとした。4 位についても同様に、第二章において見出した 1,3,5－トリアリールピラゾールの 4 位アリール化の条件をもとに検討することとした。3 位については、最も反応性が低く活性化しにくい反応点であるが、金属塩を添加してピラゾール 2 位の窒素をこれに配位させることで、ピラゾール環の電子密度を低下させ、3 位プロトンの酸性度を高めることで反応性を向上させられるのではないかと考えた（Figure 3-2）。

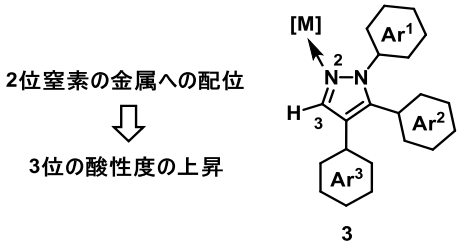
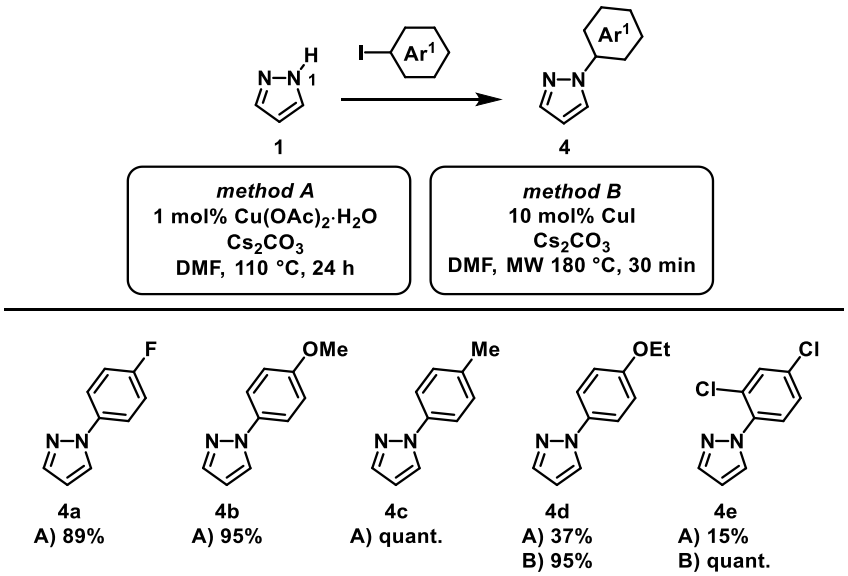


Figure 3-2. Enhancement of C-H Acidity by the Coordination to Lewis Acid

第 2 章の検討では、アリール基上の置換基に起因する電子的要因が反応成績に影響を与え、しかもその影響はアリール基の位置によって異なることが明らかになった。本章でも同様の置換基効果が見られる可能性が高いものと考え、多様な置換基の導入を検討することにより、置換基が反応成績に与える影響を解明しようと考えた。

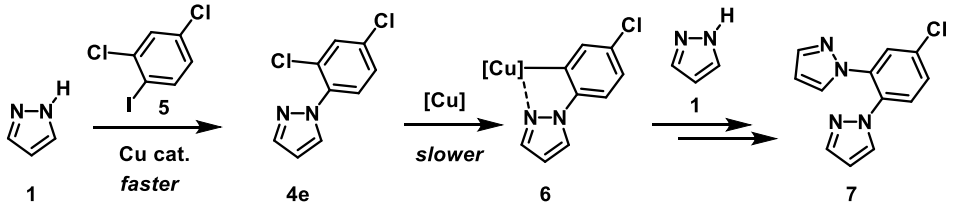
3－3　ピラゾールの N－アリール化

合成計画に従い、無置換ピラゾールを基質として 1 位窒素のアリール化反応を検討した（Scheme 3-1）。



Scheme 3-1. N-Arylation of Pyrazole (1)

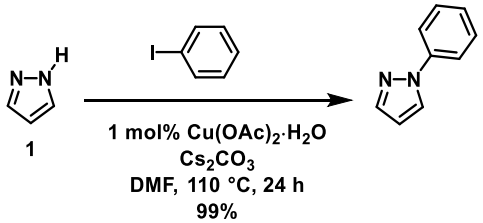
Lang らの報告を参考[a]に、触媒として $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$、塩基として炭酸セシウムを用い、DMF 中 110 ℃で加熱し、ピラゾール(**1**)と各ヨウ化アリールとのカップリングを試みた。以下、本条件を method A と記す。その結果、4－フルオロフェニル基、4－メトキシフェニル基、4－メチルフェニル基については高収率で導入できた（**4a**: 89%, **4b**: 95%, **4c**: quant.）。一方、4－エトキシフェニル基の導入は低収率にとどまった（**4d**: 37%）。この原因は、ヨウ化アリールが不安定であり、method A のような長時間の加熱条件下で徐々に分解したのではないかと考えた。そこで、短時間で反応を完結させるため、You らの報告[b]を参考に、触媒として CuI、塩基として炭酸セシウムを用い、DMF 中、マイクロ波照射下 180 ℃にて 30 分間反応させたところ、収率は 95%に向上した。以下、本条件を method B と記す。2,4－ジクロロフェニル基の導入の際は、method A では複数の生成物が観測され、望む **4e** の収率は 15%となった。これは、ピラゾールの 2 位の窒素が配向基として機能することで、オルト位の塩素原子もまた活性化基として働いたためであると考えた（Scheme 3-2）。すなわち、まず望む **4e** が生成したのち、これが過剰反応を起こして **7** が生成したと推測したが、ヨウ化アリール **5** を過剰量用いれば、ピラゾール(**1**)→**4e** の反応は加速される一方で、望まない **4e**→**7** の反応の速度は変わらないため、収率を向上させられると考えた。そこで、method B にてピラゾールに対し 5 当量のヨウ化アリール **5** を用いて反応を実施したところ、定量的に目的とするカップリング体 **4e** が得られた。



Scheme 3-2. Pyrazloe-Directed Overreaction

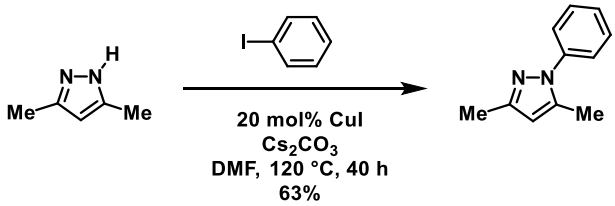
以上、銅触媒を用いたピラゾール(**1**)の N－アリール化反応を検討した結果、5 種類の 1 置換体をそれぞれ高収率で得た。method A にて低収率に留まる場合も、method B の条件を用いることで大幅

[a]Lang らは含窒素ヘテロ芳香族化合物の N－アリール化反応を報告している（Scheme 3-3）[2)]。



Scheme 3-3. N-Arylation of Pyrazole by Lang *et al.*

[b]You らもまた、含窒素ヘテロ芳香族化合物の N－アリール化反応を報告している（Scheme 3-4）[3)]。



Scheme 3-4. N-Arylation of Pyrazole by You *et al.*

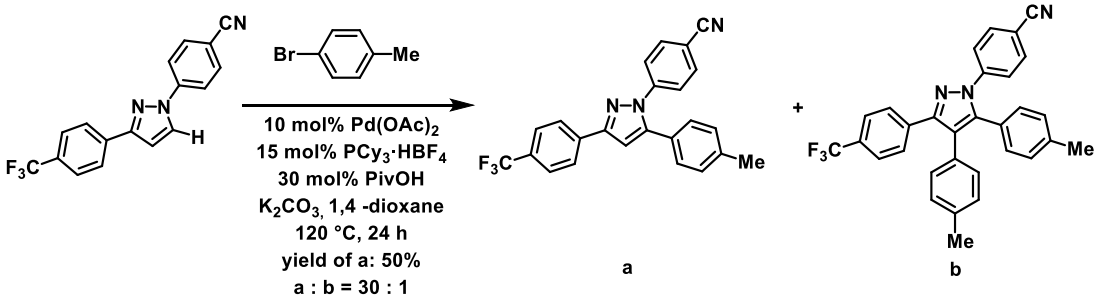
な収率の改善に成功した。

3−4　C-H アリール化による 1,5−ジアリールピラゾールの合成

3−3 にて合成した 1−アリールピラゾール **4** を基質として、5 位選択的な C-H アリール化反応を検討した。この際、3 位および 4 位も反応することが懸念されるが、2−6 節で、1,3−ジアリールピラゾールに対する C-H アリール化反応において 4 位のみアリール基が導入された副生成物は生じず、4 位と 5 位ともにアリール基が導入された化合物が唯一の副生成物として生じたと述べた[c]。この結果は過去の報告通り、5 位の反応性が 4 位の反応性よりも高いことを示しており、目的とする 1,5−ジアリールピラゾールに対する過剰アリール化を抑制できれば、高位置選択的なアリール基導入方法を確立できると考えた。まず、導入するアリール基を、強力な電子求引性基を有する 4−ニトロフェニル基として検討することとした。

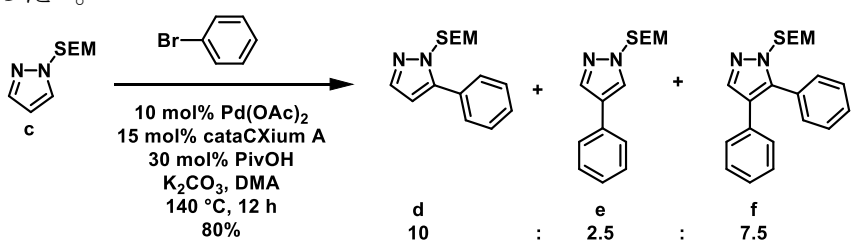
まず、第 2 章において見出した条件をもとに検討した（Scheme 3-5）。すなわち、**4c** に対して 1.2 当量の 4−ブロモニトロベンゼン**(8)**を、触媒として酢酸パラジウム、配位子として PCy_3･HBF_4、塩基として炭酸カリウムを用い、触媒量のピバル酸を添加し、1,4−ジオキサン中 120 ℃で反応させた。その結果、TLC 解析により複数の副生成物の生成が確認された。これは過剰に反応が進行したためであると考えている。続いて配位子を cataCXium A に変更して反応を実施したところ、望む 1,5−ジアリールピラゾール **9a** が収率 36%で得られた。またこのとき、4 位もアリール化された化合物 **10** の生成が ^{1}H NMR 解析にて観測され、**9a** と **10** の生成比は 7:1 であった。この選択性は、Sames らの報告[d]を考慮すると十分であると考えた。なお、これ以降、本反応条件を method C と記す。

[c]2−6 節で述べた、1,3−ジアリールピラゾールの 5 位直接アリール化反応を示す（Scheme 3-6）。

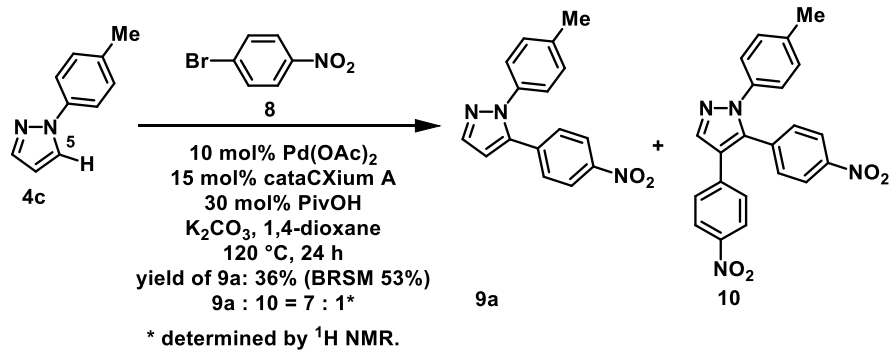


Scheme 3-6. C-H Arylation of 1,3-Diarylpyrazole

[d]Sames らは、ピラゾール **c** の 5 位直接アリール化反応において、主生成物 **d** と、4 位がアリール化された副生成物 **e** と **f** が生成したことを報告している（Scheme 3-7）。また、その生成比は **d** : **e** : **f** = 10 : 2.5 : 7.5 であった [3)]。



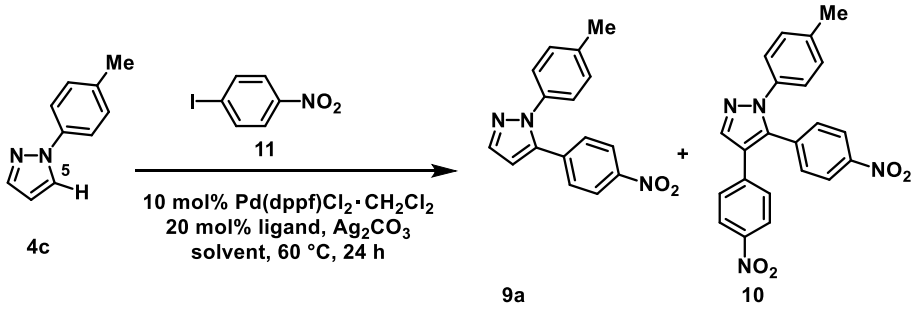
Scheme 3-7. C-H Arylation Reported by Sames



Scheme 3-5. C-H Arylation of 4c at the C5 Position

つぎに、収率向上を目的として Greaney らの報告[4]を参考に同反応を検討した（**Table 3-1**）。まず、触媒として Pd(dppf)Cl_2･CH_2Cl_2、配位子としてトリフェニルホスフィン、塩基として炭酸銀を用い、水中 60 ℃で反応させたところ、収率 28%で **9a** が得られた。またこのときの **9a** と **10** の生成比は 1:1 であった。つぎに、溶媒を水/アセトニトリル 9:1 の混合溶媒としたところ、収率がやや向上し（収率 35%）、かつ生成比も約 2:1 に向上した（entry 2）。そこでアセトニトリルの割合を増やしたところ、転化率が低下した（entry 3、4）。よって最適溶媒を水/アセトニトリル 9:1 の混合溶媒とし、続いて配位子を検討した。PCy_3･HBF_4、P^tBu_3･HBF_4、cataCXium A を用いた場合、**9a** よりも望まない 3 置換体 **10** の方が多く生成した（entry 5-7）。一方で Johnphos を用いると、**9a** と **10** の生成比は 3.5:1 となり、収率も 46%に向上した（entry 8）。なお、entry 3-7 では、粗生成物の ^{1}H NMR 解析の結果から転化率あるいは選択性が不十分であることが分かったため、目的物は単離しなかった。これより、entry 8 の条件を用いて基質適用範囲を調べることとした。以降、触媒として酢酸パラジウム、配位子として PCy_3･HBF_4、塩基として炭酸カリウムを用い、触媒量のピバル酸を添加し、1,4－ジオキサン中 120 ℃にて反応させる条件を method C、触媒として Pd(dppf)･CH_2Cl_2、配位子として Johnphos、塩基として炭酸銀を用い、水/アセトニトリル 9:1 の混合溶媒中 60 ℃で反応させる条件を method D と記す。

Table 3-1. C-H Direct Arylation at the C5 postion of 4c

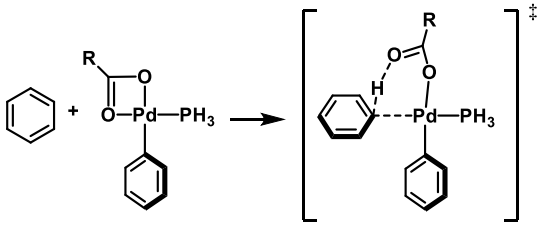


entry	solvent	ligand	ratio[a] 4c (%)	9a (%)	10 (%)	isolated yield of (9a)
1[b]	H_2O	PPh_3	26	37	37	28 %
2	H_2O / MeCN (9:1)	PPh_3	44	40	17	35 %
3	H_2O / MeCN (8:2)	PPh_3	58	32	10	-
4	H_2O / MeCN (7:3)	PPh_3	79	17	4	-
5	H_2O / MeCN (9:1)	$PCy_3{\cdot}HBF_4$	62	17	22	-
6	H_2O / MeCN (9:1)	$P^tBu_3{\cdot}HBF_4$	71	12	17	-
7	H_2O / MeCN (9:1)	cataCXium A	50	18	32	-
8	H_2O / MeCN (9:1)	Johnphos	41	46	13	46%

[a] Determined by ^1H NMR. [b] Reaction was carried out at 90 °C.

つぎに、見出した 2 つの反応条件（method C および D）の基質適用範囲を調べることとした（Scheme 3-6）。まず 1 位アリール基の電子要因が反応成績におよぼす影響を精査するため、電子求引性基と電子供与性基とを組み合わせた計 4 種類の 2 置換体 **9b-e** の合成を検討した。その結果、反応条件によって 1 位アリール基上の置換基が収率におよぼす影響が異なることが分かった。すなわち、反応条件として method C を用いた場合、**9b-e** の単離収率に大きな差は見られなかった一方で、method D を用いた場合、1 位に電子供与性基を有する **9d** と **9e** は、電子求引性基を有する **9b** と **9c** と比較して単離収率が低下した。これは、method C と D で用いるカルボキシラートアニオンの違いに起因するものと考えた。すなわち、method C ではピバラートアニオンが、method D では炭酸イオンが脱プロトン化を担うが、炭酸イオンはピバラートアニオンよりも C-H 結合の切断に対する活性が低い[e]。従って method D の条件では、メトキシフェニル基の効果により **4b** の 5 位のプロトンの酸性度が低くなっており、炭酸イオンでは十分に活性化ができずに収率が低下したものと考えた。よって、

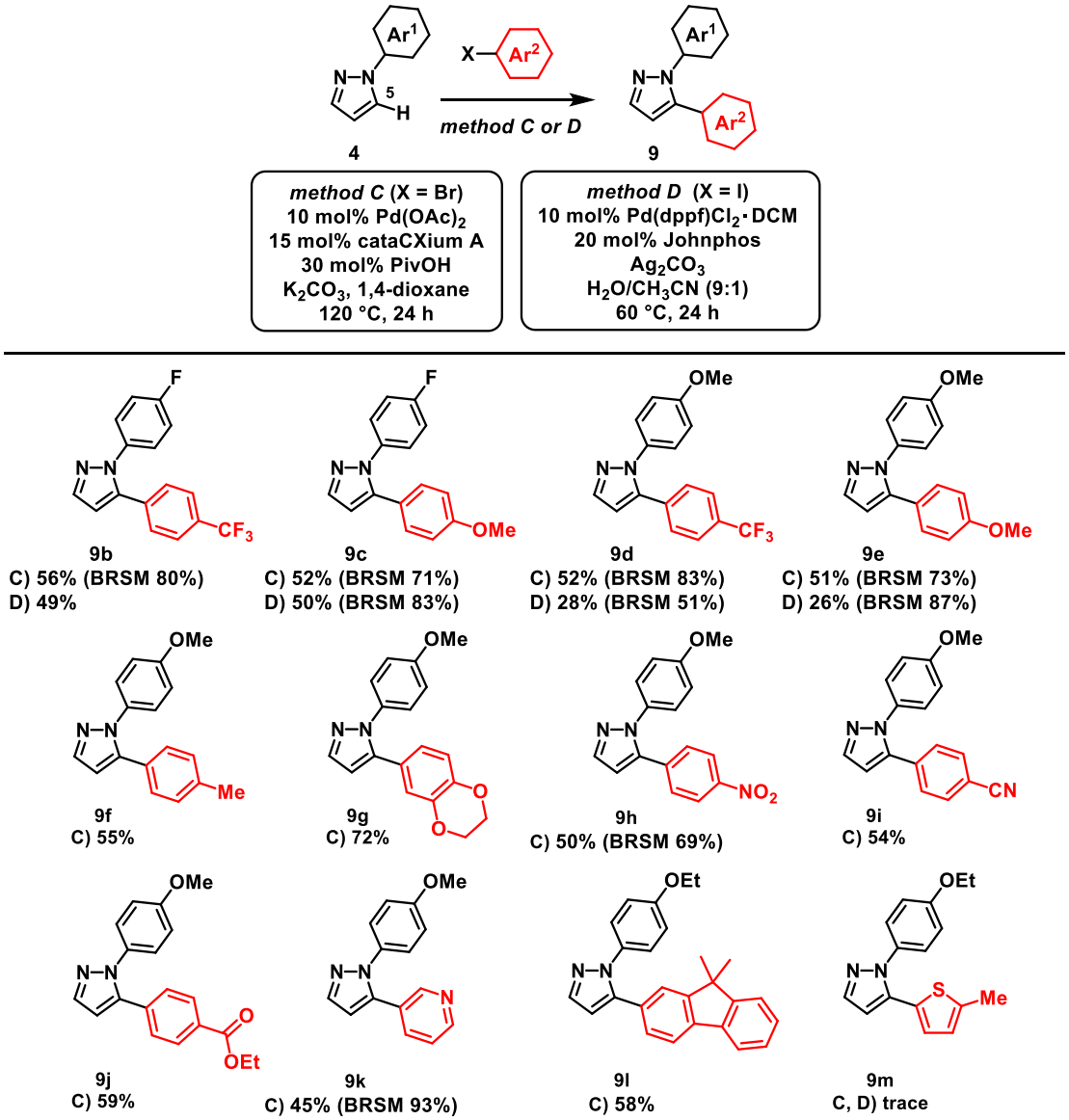
[e]Fagnou らはベンゼンの C-H アリール化反応の C-H 結合切断の段階について、DFT 計算による解析の結果、ピバラートアニオンを用いた場合、炭酸イオンを用いた場合よりも活性化エネルギー値が小さいことを報告している（Figure 3-3）[5]。



R	$\Delta E^{‡}$ (kcalmol^{-1})
^{t}Bu	24.9
OH	26.2

Figure 3-3. The Effect of Carboxylate Anion on the C-H Cleavage Step

method C の方が優れた条件であると考え、さらに基質適用範囲の検討を進めた。



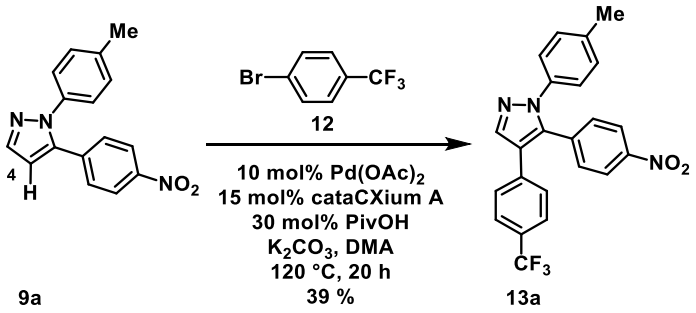
Scheme 3-6. Synthesis of 1,5-Diaryl Pyrazoles

その結果、Ar^2 上に電子供与性基を有する **9f** と **9g** がそれぞれ収率 55%、72%で得られた。また、電子求引性基を有する **9h-j** をそれぞれ中程度の収率で得た（**9h**: 50%, **9i**: 54%, **9j**: 59%）。ヘテロ原子を含むピリジル基や、ベンゼン環と骨格の異なるフルオレン環も導入できた（**9k**: 45%, **9l**: 58%）。しかしながら、チオフェン環の導入の際はほとんど反応が進行せず、LC-MS 解析から痕跡量の目的物 **9m** の生成が確認されるのみであった。

以上より、5 位選択的な C-H アリール化反応の条件として method C および method D の 2 条件を見出し、基質上の置換基がもたらす影響や基質適用範囲を明らかにした。

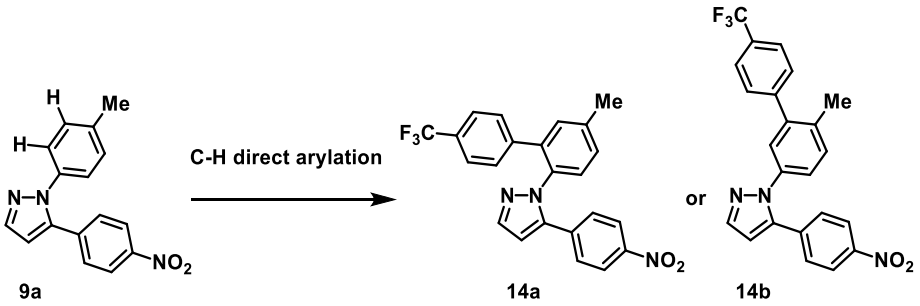
3−5　C-H アリール化による 1,4,5−トリアリールピラゾールの合成

3−4 で得た **9a** を基質として、4 位の C-H アリール化反応による 1,4,5−トリアリールピラゾールの合成を検討した。この際、ピラゾール 3 位においても反応が進行することが懸念された。まず **2−7** において述べた、1,3,5−トリアリールピラゾールの 4 位 C-H アリール化の条件を適用することとした。すなわち、method C の条件のもと、溶媒を DMA に変更して反応を実施した結果、目的とする 3 置換体 **13a** が収率 39%で得られた（Scheme 3-7）。



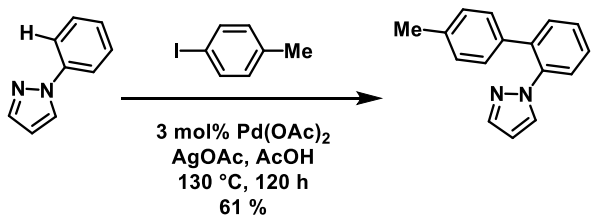
Scheme 3-7. C-H Arylation of 9a via Method C

またこの際、得られた粗生成物の GPC による精製と ^{1}H NMR 解析の結果、1 位アリール基上でアリール化が進行した **14a** もしくは **14b** の生成が強く示唆された（Scheme 3-8）。なお、本反応におけるトリフルオロメチルフェニル基の導入位置は決定していないが、ピラゾールが配向基として機能[f]したことにより、**14a** が生成した可能性が高いと考えた。



Scheme 3-8. Pyrazole-Directed C-H Arylation

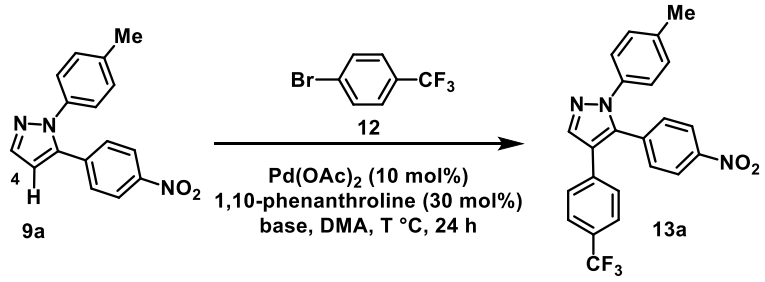
[f]Daugulis らは、ピラゾールを配向基として用い、1 位窒素のベンゼン環上における C-H アリール化反応を報告している（Scheme 3-9）[6]。



Scheme 3-9. Pyrazole as a Directing Group

そこで、ピラゾールよりも塩基性度が高く、かつ剛直な配位子を用いればトランス効果[g]によってピラゾールはパラジウムから解離しやすくなると考えた。そこで Yu らの報告[h]を参考に、触媒として酢酸パラジウム、配位子として 1,10－フェナントロリン、塩基として炭酸セシウムを用い、DMA 中 160 ℃で反応させたところ、収率 52%で望む **13a** が得られた（Table 3-2, entry 1）。このとき、1 位ベンゼン環上での副反応は観測されなかった。この条件をもとに塩基や温度を検討した結果、塩基としてリン酸カリウムを用い、反応温度を 120 ℃としたところ、収率は 60%に向上し（entry 4）、これを最適条件とした（entry 4）。以降、本反応条件を method E と記す。

Table 3-2. C-H Direct Arylation at the C4 position of 9a



entry	base	T (°C)	yield (%)
1	Cs_2CO_3	140	52
2	Cs_2CO_3	160	54
3	Cs_2CO_3	120	44
4	K_3PO_4	120	60
5	K_2CO_3	120	trace

つぎに本反応条件をもって基質適用範囲を検討した（Scheme 3-11）。まず 3－4 と同様、基質の Ar^1 および Ar^2 上の置換基が反応におよぼす影響を調べるため、電子供与引性基と電子求引性基を組み

[g]Yu らはフェナントロリンを配位子とするパラジウム錯体において、トランス効果によって、パラジウムに σ 配位したピリジンがパラジウムから解離しやすくなると提案している（Figure 3-4）[7]。そこで、ピリジンよりも塩基性の低いピラゾールは、より解離しやすいものと考えた。

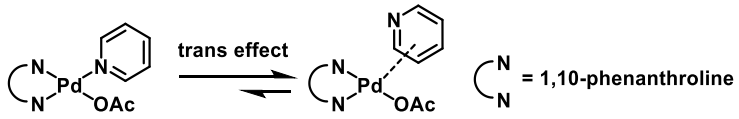
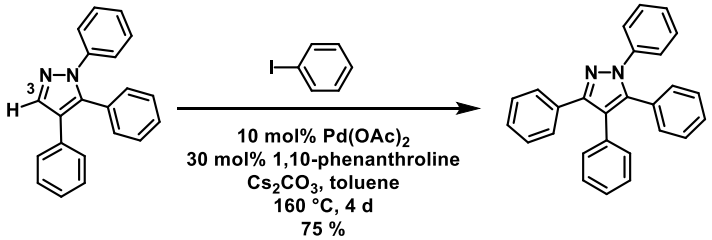


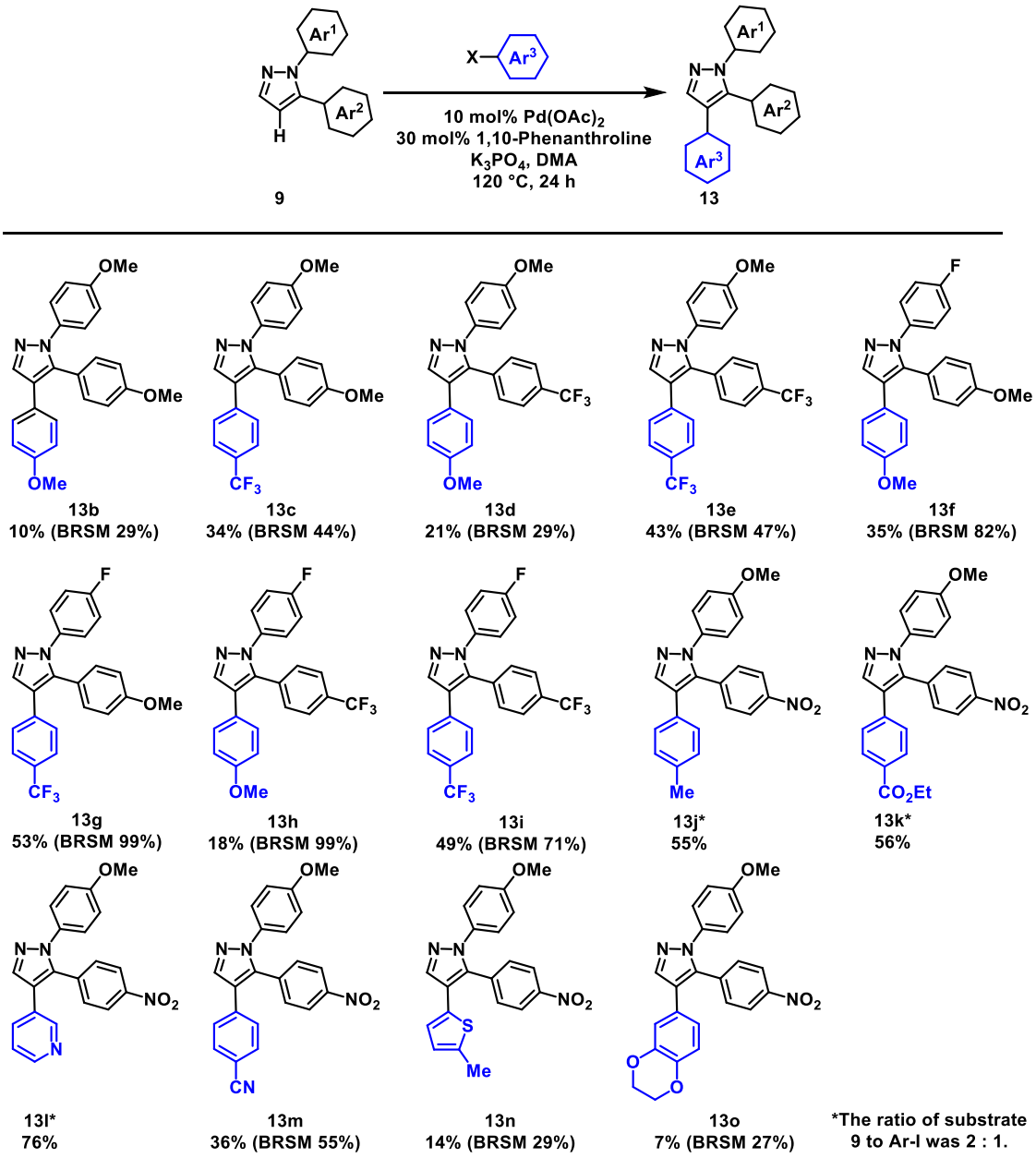
Figure 3-4. Trans Effect by 1,10-Phenanthroline

[h]Yu らはインダゾール類やピラゾールの 3 位 C-H アリール化反応を報告した（Scheme 3-10）[8]。なお、本条件を用いたピラゾール 4 位の C-H アリール化反応の報告はない。



Scheme 3-10. C-H Direct Arylation at the C3 Position of Pyrazole

わせた計 8 通りの 3 置換体 **13b-i** の合成を検討した。その結果、収率に最も影響するのは基質の Ar^1 および Ar^2 上の置換基ではなく、導入する Ar^3 上の置換基であることが判明した。すなわち Ar^3 上に電子供与性のメトキシ基をもつ場合、電子求引性基であるトリフルオロメチル基を持つ場合に比べて収率が低下した。たとえば **13h** と **13i** を比較すると、単離収率はそれぞれ 18%、49%であり、30%以上の差が見られた。この結果は、本触媒反応で律速となっているのが酸化的付加の段階であることを示唆していると考えているが、反応機構に関する実験的証拠はないため推測の域を出ない。続いて基質を **9h** として、種々のアリール基の導入を検討した。4－メチルベンゼンの導入の際、**9h** に対してヨウ化アリールを 1.2 当量用いたところ、4 位のみならず 3 位も過剰にアリール化された 4 置換体が目的物 **13j** と同程度生成したことを粗生成物の ^{1}H NMR 解析により観測した。これまでの検討結果から、4 位に優先して 3 位がさきにアリール化されたのではなく、まず生じた 4 位アリール化体 **13j** の 3 位に対してアリール基が導入されたと考え、基質の量をヨウ化アリールに対して 2 倍量として反応を実施した。その結果、副反応が抑制され、55％の収率で **13j** が得られた。さらに、これと同様な量比での検討により、エステルを有するベンゼン環やピリジン環をもつ 3 置換体が比較的良好な収率で得られた（**13k**: 56%、**13l**: 76%）。電子求引性基であるシアノ基をもつベンゼン環も、収率はやや低下したが導入できた（**13m**: 55%）。なお、電子豊富な芳香環である、チオフェン環、およびエチレンジオキシ基をもつベンゼン環の場合は極めて低い収率となった。これは、前述の Ar^3 上に電子供与性基をもつ場合に、低収率となる傾向と合致する。なお、チオフェンについては 3－4 の検討においても収率の低下が見られたことから、チオフェン環自体に由来する別の原因があることも考えられるが、詳細は不明である。



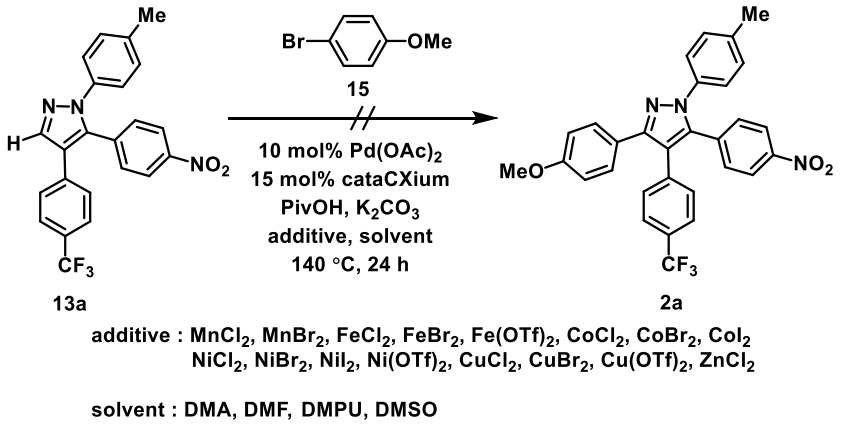
Scheme 3-11. Synthesis of 1,4,5-Triaryl Pyrazoles

以上より、1,5－ジアリールピラゾールの 4 位アリール化の条件を見出し、その基質適用範囲を明らかにした。また、基質の Ar^1、Ar^2 上の置換基は反応性にさほど影響を与えないことがわかった。2－7 の 1,3,5－トリアリールピラゾールの 4 位アリール化反応においてピラゾール環と共役していないアリール基の影響は小さいと考えたが、今回の知見もこれと合致するものと考えている。

3－6　3 位の C-H アリール化によるテトラアリールピラゾールの合成

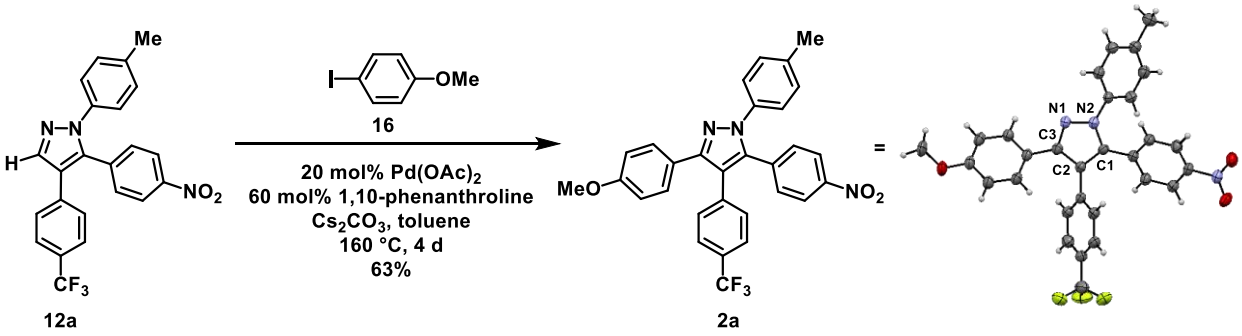
合成計画で述べたように、1,4,5-トリアリールピラゾール **13** の 2 位窒素を金属に配位させることで 3 位のプロトンの酸性度を上昇させ、C-H アリール化反応が可能となると考え、金属塩の添加を検討した（Scheme 3-12）。すなわち、基質 **13a** と 4－ブロモアニソール(**15**)とのカップリングについ

て、method C の条件をもとに金属塩と溶媒のそれぞれを検討することとした。この際、ピラゾール 2 位が配位すると期待できる、Ⅱ価の金属塩としてマンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛のハロゲン化物、およびトリフルオロメタンスルホン酸塩の 16 種類 [9]と、溶媒として DMA、DMF、DMPU、DMSO の 4 種類をそれぞれ選択し、16×4 = 64 通りの条件を検討した。なお、金属塩を添加せず、DMA 中で反応させると、8%の収率で 4 置換体 **2a** が得られた。64 通りの検討の結果、どの条件においても目的物の生成が痕跡量確認されるか、もしくは反応が全く進行しないかのどちらかであった。このことから、添加した金属塩は期待した通りに機能していないと判断し、これ以上の検討を断念した。



Scheme 3-12. C-H Arylation of 13a Based on Method C

そこで、Yu らの報告を参考に、触媒として酢酸パラジウム、配位子として 1,10－フェナントロリン、塩基として炭酸セシウムを用い、トルエン中 160 ℃で 4 日間反応させたところ、望むテトラアリールピラゾール **2a** が収率 63%で得られた（Scheme 3-13）。なお 4 置換体 **2a** の構造を単結晶 X 線構造解析より決定し、望みの位置に各アリール基が導入されていることを確認した。なお、2－7 で合成した 4 置換ピラゾールと比較すると、結合長や結合角、2 面角に大きな違いは見られなかった。



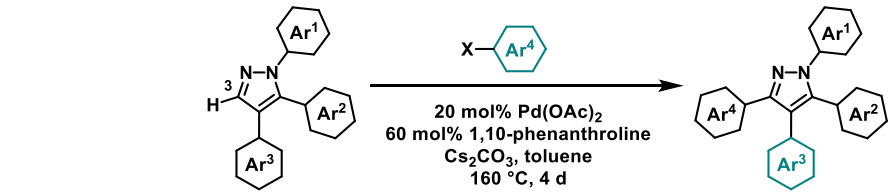
bonds	bond lengths (Å)
N(1)-N(2)	1.366(3)
N(2)-C(1)	1.367(4)
C(1)-C(2)	1.388(4)
C(2)-C(3)	1.420(3)
C(3)-N(1)	1.335(4)

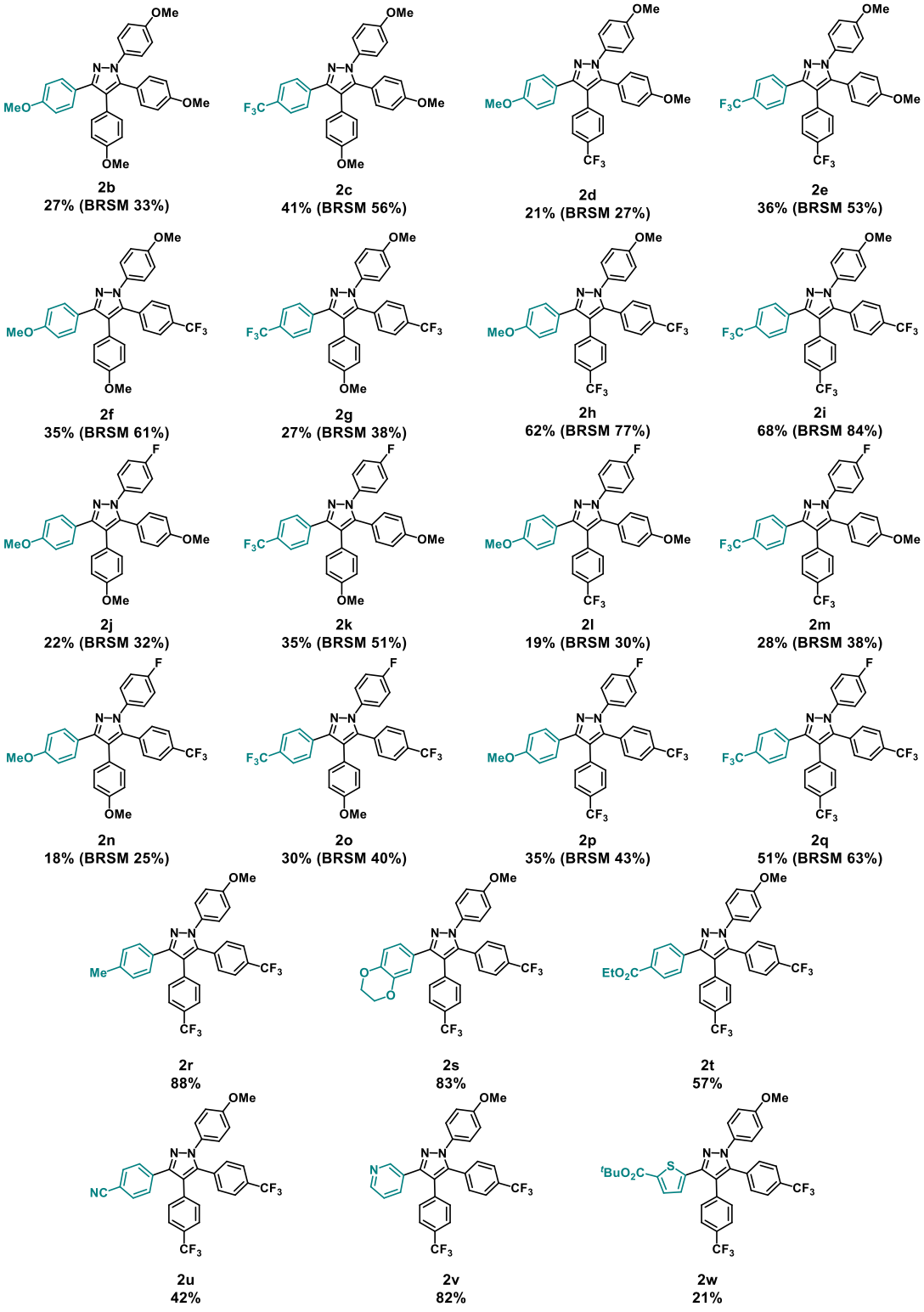
atoms	bond angles (°)
N(1)-N(2)-C(1)	111.9(3)
N(2)-C(1)-C(2)	106.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)	104.7(2)
C(2)-C(3)-N(1)	111.5(2)
C(3)-N(1)-N(2)	105.1(4)

Pz-Ar	二面角
Pz–Me	36.3 °
Pz–NO2	45.0 °
Pz–CF3	56.0 °
Pz–OMe	23.4 °

Scheme 3-13. Synthesis and X-ray Crystal Structure of 2a

本条件をもって基質適用範囲を検討した（Scheme 3-14）。まずこれまでと同様、基質のアリール基上の置換基がおよぼす影響を調べるため、電子供与引性基と電子求引性基を組みわせた計 16 通りの 4 置換体 **2b-q** を合成した。その結果、Ar^1 上に電子供与性基、Ar^2 および Ar^3 上に電子求引性基を有するとき、収率が高くなる傾向がみられた（**2h**: 62%, **2i**: 68%）。また、**2b** と **2f**、**2h** の収率を比較した場合、それぞれ 27%、35%、62%と、電子求引性のトリフルオロメチル基が増えるにつれて収率が向上した。一方、Ar^1 上に電子求引性基をもつ場合は、概して低収率となる傾向が観察された。たとえば **2i** と **2q** の収率を比較すると、それぞれ 68%、51%と Ar^1 上に電子求引性基をもった基質では収率が低下した。このアリール基上の置換基がもたらす影響を、以下の通り考察した。まず Ar^1 上の置換基が電子求引性基である場合、Ar^1 上のプロトンの酸性度が増すために、Scheme 3-8 で述べた Ar^1 上での過剰アリール化が進行しやすくなったため、収率低下を招いたと考えた。実際に、粗生成物の LC-MS 解析の結果、目的物より、さらに Ar^4 一つ分、分子量の大きい化合物の生成が確認された。Ar^2 および Ar^3 上の置換基が電子求引性基である場合、ピラゾール 3 位のプロトンの酸性度が増したため、収率が向上したと考えた。基質のもつ 3 つのベンゼン環はピラゾール環に対してねじれて、共役が不完全となっていると考えられるが、それでも Ar^1－Ar^3 上の置換基は本反応の収率に大きく影響することが分かった。以上のことから、高収率で 4 置換体が得られると期待できる **13e** を基質としてさらに基質適用範囲を検討した。その結果、Ar^4 上に電子供与性基を有する **2r** や **2s**、電子求引性基を有する **2t** と **2u** を合成できた（**2r**: 88%, **2s**: 83%, **2t**: 57%, **2u**: 42%）。またヘテロ環の導入も検討し、ピリジル基を有する 4 置換体 **2v** を 82%と高収率で得た。チオフェン環が導入された **2w** は 21%と低収率ながら得られた。





Scheme 3-14. Synthesis of Tetraaryl Pyrazoles

以上、3 置換ピラゾールの 3 位アリール化反応によって 22 種類のテトラアリールピラゾール **2** を合成するとともに（収率 21-88%）、本反応の基質適用範囲を明らかにした。

3−7　3 置換および 4 置換ピラゾールの機能評価

これまでに、1,4,5−トリアリールピラゾール、およびテトラアリールピラゾールの吸収および発光特性が報告されたことはない。そこで、合成した化合物の一部について、吸収および発光スペクトル測定を行った（**Figure 3-5**, **3-7〜3-13, Table 3-3**）。また、比較のために、市販の蛍光色素 Alexa Fluor® 405[i]のデータ [10]も記載した（**Table 3-3**）。

吸収スペクトル

化合物 **2a, 2c, 2h, 2i, 2p**

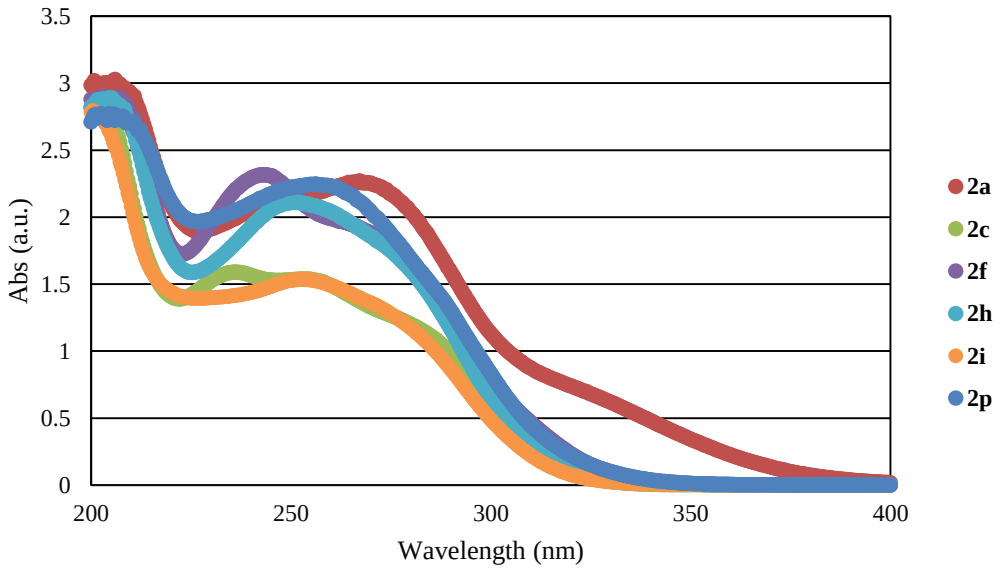
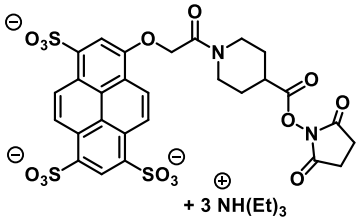


Figure 3-5

[i] Alexa Fluor® 405 は下記に構造を示した通り、ピレンを基盤とした色素である（Figure 3-6）。



Alexa Flour® 405

Figure 3-6. Structure of Alexa Fluor® 405

化合物 **2q-2t, 2v**

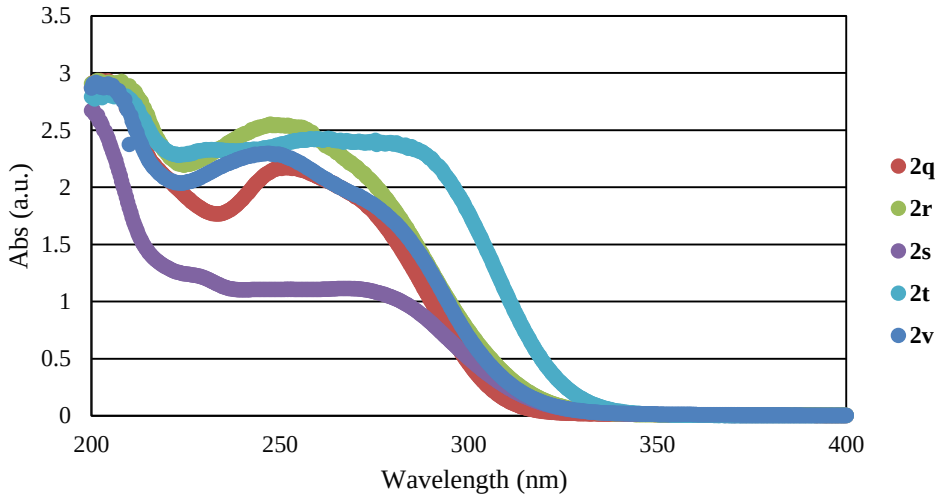


Figure 3-7

化合物 **13a, 13d-13g**

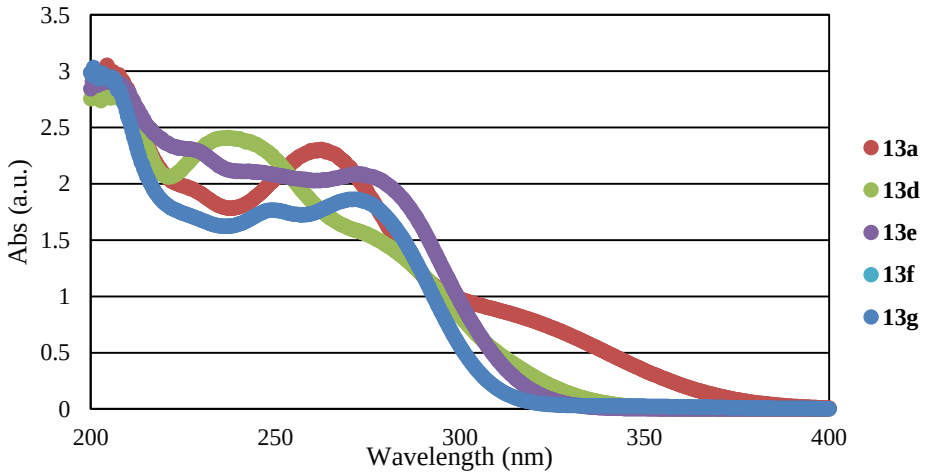


Figure 3-8

化合物 **13j-13l**

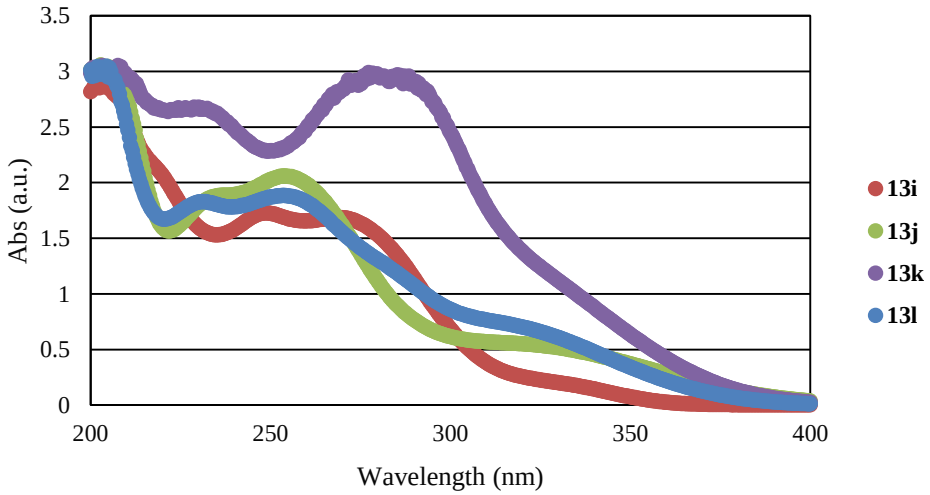


Figure 3-9

蛍光発光スペクトル

化合物 **2a, 2c, 2f, 2h, 2i, 2p**

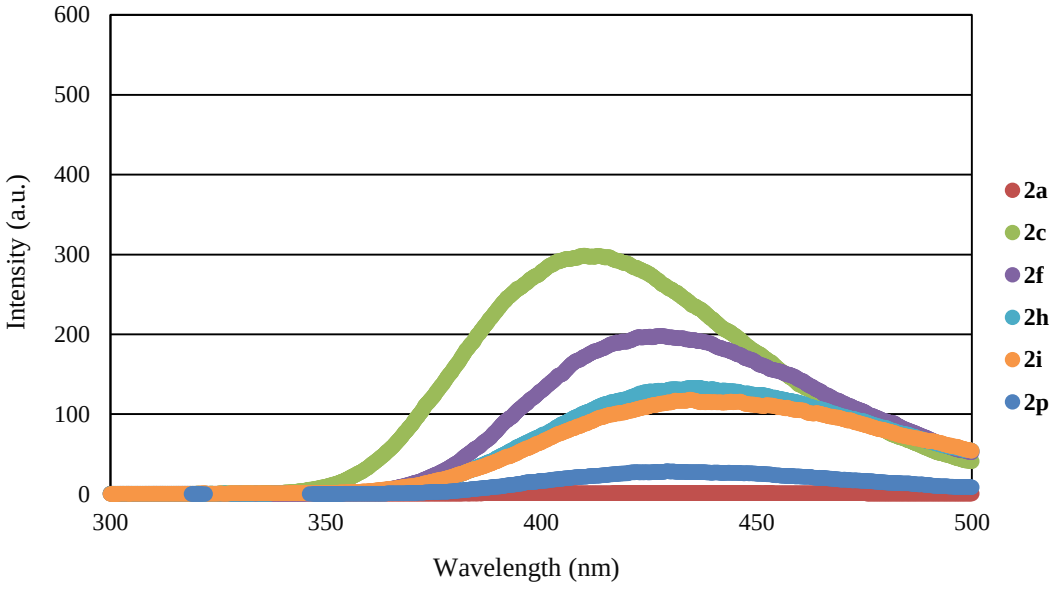


Figure 3-10

化合物 **2q-2r, 2v**

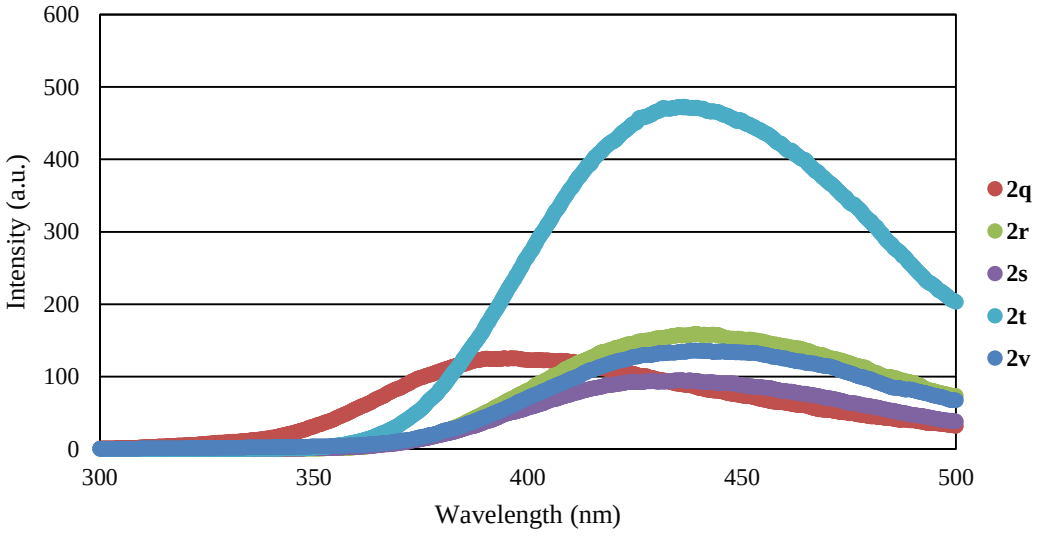


Figure 3-11

化合物 **13a, 13d-13g**

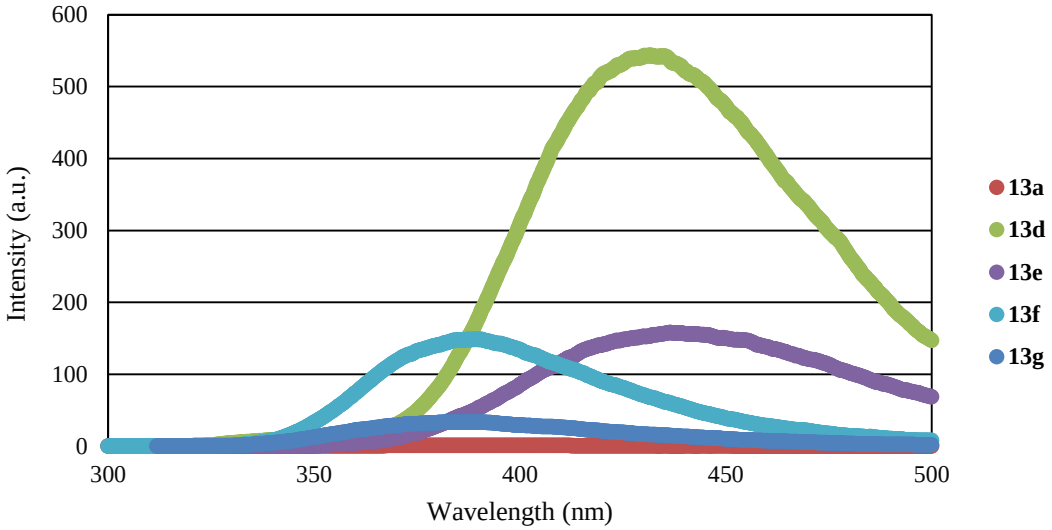


Figure 3-12

化合物 **13i-13l**

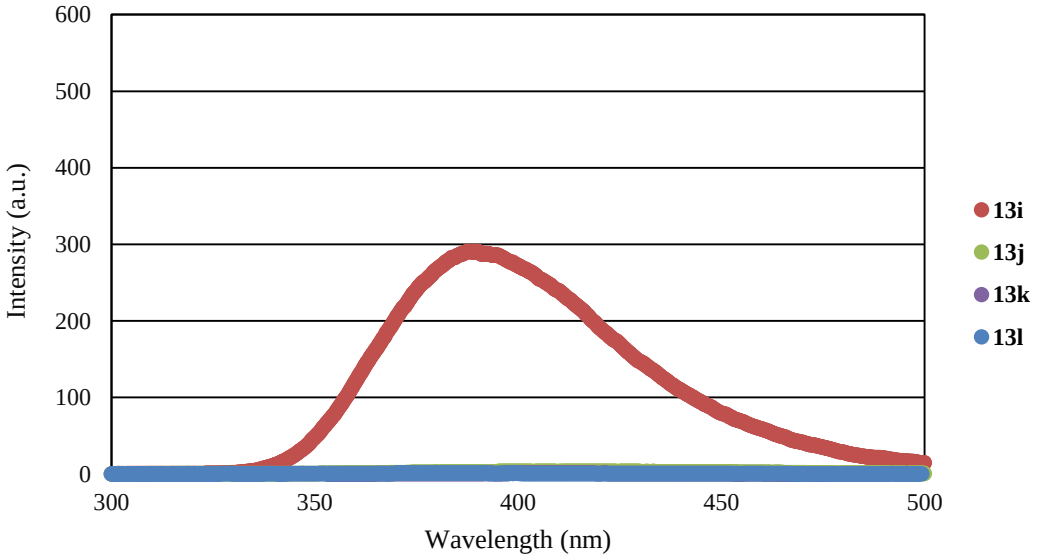


Figure 3-13

Table 3-3. Photophysical Properties of Tri/Tetraaryl Pyrazoles and Alexa Fluor® 405

化合物	$\lambda_{max,abs}$ (nm)	ε ($Lmol^{-1}cm^{-1}$)	$\lambda_{max,emis}$ (nm)	Stokes shift (cm^{-1})
2a	267	22,700	-	-
2c	236	15,900	410	17,900
2f	243	23,200	428	17,900
2h	251	21,100	436	16,900
2i	253	15,400	435	16,500
2p	256	22,500	429	15,700
2q	252	21,800	395	14,300
2r	247	25,500	439	17,700
2s	270	11,100	436	14,100
2t	263	24,300	436	15,200
2v	247	23,000	438	17,700
13a	262	23,100	-	-
13d	237	24,100	432	19,000
13e	273	20,900	436	13,700
13f	235	23,200	389	16,800
13g	272	18,600	387	11,000
13i	249	17,300	390	14,600
13j	254	20,600	-	-
13k	277	30,000	-	-
13l	253	18,900	-	-
Alexa Fluor® 405	400	35,000	424	1,420

いずれの化合物も 235-277 nm と短波長領域に最大吸収波長をもつが、これはすでに述べたように導入したアリール基とピラゾール環とがねじれて共役が不完全であることに起因すると考えた。また発光スペクトル測定の結果、ニトロ基を有する化合物（**2a, 13a, 13j-13l**）を除いて、387-439 nm と青紫色の可視光領域にて最大発光波長を示した。なお、ニトロ基は消光基としてはたらくことが報告されており [11]、今回測定した化合物もほとんど発光を示さなかったため、表中では値を記載していない。また最大吸収波長と最大発光波長から、Stokes shift を算出したところ、いずれの化合物も 11,000 cm^{-1} 以上の大きな値を示し、とくに **13d** は 19,000 cm^{-1} と大きな値を示した。これらの値は、Alexa Fulor® 405 の Stokes shift（1,420 cm^{-1}）と比較して極めて大きい。

ここで、構造と Stokes shift の関係について考察する。序論で述べた通り、Müller らは 1) ピラゾール環上の隣接した位置に芳香環がある場合、Stokes shift が大きくなること、2) ピラゾール環上に電子豊富な芳香環がある場合、Stokes shift が大きくなることを報告している [12]。今回評価した化合物においては、ピラゾール環上の全ての芳香環は隣接した位置に配置されており、観測された Stokes

shift の値は最低でも 11,000 cm^{-1} と大きい。これまで報告された、芳香環同士が離れた炭素上に位置する 3,5－ジアリールピラゾールの Stokes shift は概ね 10,000 cm^{-1} 以下である。これとの比較から、芳香環の数や電子状態によらず、芳香環が隣接することで Stokes shift が大きくなることが明らかになった。これは、基底状態においてピラゾール環に対してねじれて配置されたベンゼン環が、励起状態においてピラゾール環とほぼ同一平面上に存在するように回転運動を起こすためと考えている（Figure 3-14）。複数の芳香環が連結した分子において、立体反発により基底状態で環平面同士がねじれたままの一重項状態を生じるが、速やかにこのねじれが解消されてより安定な一重項状態へ移行することが知られている [13]。本研究で合成した、芳香環が隣接したピラゾールにおいて大きな Stokes shift が観察されたのも立体反発に由来する環平面のねじれが励起状態で解消される際に、大きなエネルギーを失うためであると考えた。また、蛍光発光を示す 10 種のアリール 4 置換ピラゾール **2** のうち、6 つが 16,000 cm^{-1} よりも大きな Stokes shift を示した。構造が類似したピラゾールの過去最大の Stokes shift 値は 15,800 cm^{-1} であったことから、4 つのアリール基をピラゾール環上に連結させることで、Stokes shift がさらに増大することが示唆された。また、16,000 cm^{-1} 以上の Stokes shift 値を示した全ての化合物は、1 位または 4 位に 4-メトキシフェニル基を有しており、なかでも 17,900 cm^{-1} 以上の値を示した **2c**, **2f**, **13d** はいずれも 1 位と 4 位の両方に 4-メトキシフェニル基をもつ。これまで 1 位窒素上に電子豊富な芳香環をもつピラゾールの発光特性は報告されていなかったが、本測定結果より、この位置に 4-メトキシフェニル基を導入することで Stokes shift が増大することが示唆された。示唆された。この理由として、光励起によりピラゾール環とベンゼン環が同一平面上に存在するとき、電子豊富なメトキシフェニル基が電子供与部位として機能し、分子内電荷移動が起きて Stokes shift の増大を引き起こした[j]可能性が考えられるが、推測の域を出ない。

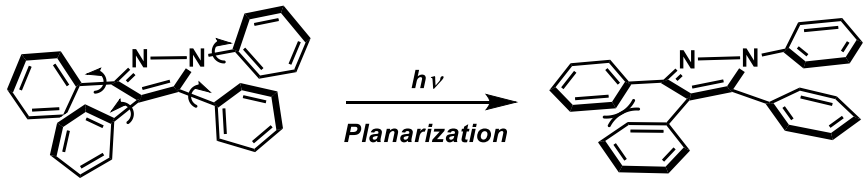


Figure 3-14. High Stokes Shift Caused by Structural Relaxation

つぎに、比較的大きな蛍光発光強度を示した **2t** と **13d** について蛍光量子収率を求めた。なお、シクロヘキサン溶液中でのパラターフェニルの蛍光量子収率が 0.82 であることから [15]、これを基準として求めた。その結果、**13d** は 0.68、**2t** は 0.64 と良好な蛍光量子収率の値をもつことがわかった。この 2 化合物について、スペクトル図を示した（Figure 3-15）。スペクトル図から明らかなように、吸収のピークと発光のピークはほとんど全く重なることがなく、したがって自己吸収を起こさない。

[j]電子供与部位と電子受容部位の双方を有する分子は、光励起状態において電子供与部位から電子受容部位へ電子が移動（分子内電荷移動）し、電荷分離状態を生じる。基底状態と電荷分離状態では分子の電子状態が大きく異なるため、周辺の溶媒分子の再配置が起こる。この溶媒再配置の過程で分子の励起エネルギーが消費されるため、Stokes shift の増大につながることが知られている [14]。

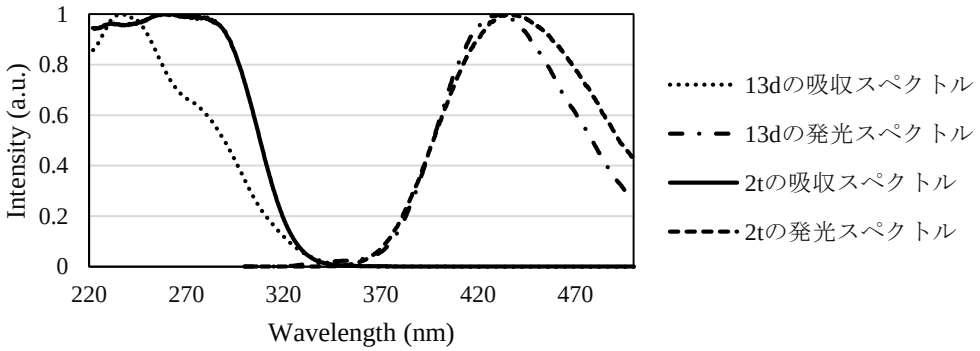


Figure 3-15

420 nm 付近の波長の光を発光する市販の蛍光プローブ用色素はごく限られたものしかないが、数少ない例としてプローブ用色素 Alexa Fluor® 405 のスペクトルを Figure 3-16 に示した。

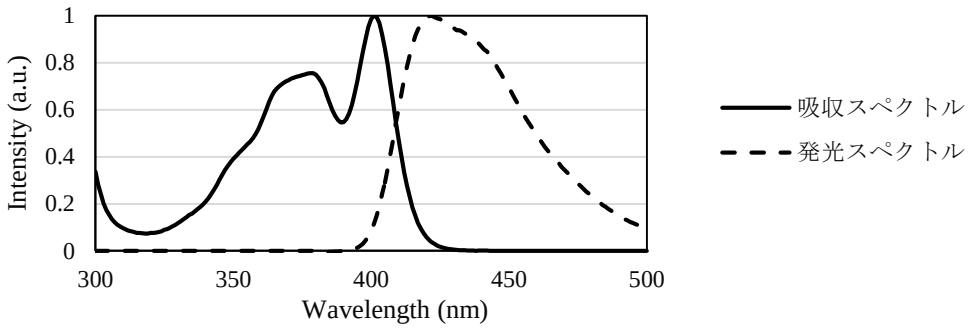


Figure 3-16

2 つのスペクトル図の比較により、筆者が合成した **2t** と **13d** は、Stokes shift が非常に大きいため自己吸収を起こすこととがなく、プローブ用色素として Alexa Fluor® 405 より優れた特性を有すると考えられる。

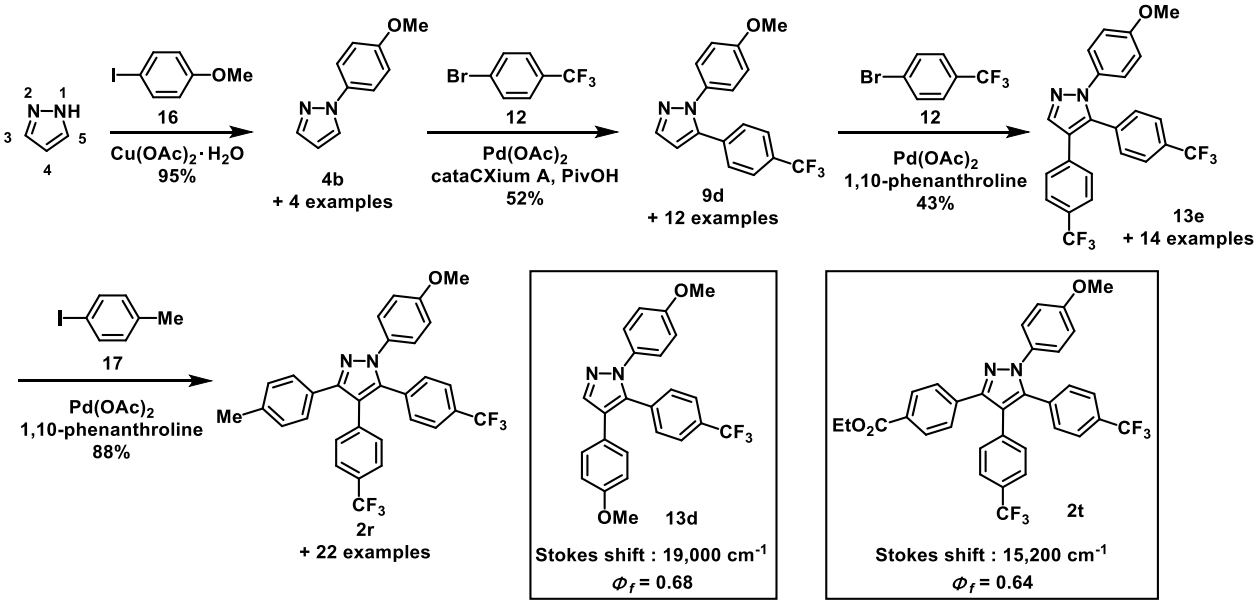
3−8　まとめ

本章では、無置換ピラゾールをプラットフォームとして設定し、これに対する 4 連続の直接的なアリール化反応によるテトラアリールピラゾールの合成法の開発を目指して検討を行った。その結果、入手容易な原料のみを用いて、わずか 4 工程にて 4 置換ピラゾールを合成することが可能となり、多種多様な 23 種の 4 置換ピラゾールを合成した（Scheme 3-15）。また、詳細に基質適用範囲を検討し、各段階にて基質のもつ置換基や、導入するアリール基上の置換基が収率に及ぼす影響について知見を得た。

第 2、3 章での検討より、アリール 4 置換ピラゾールの合成のための分子集積プラットフォームとして、3−ヨードピラゾールと無置換ピラゾールの 2 つが利用可能であることを示した。第 2 章の 3−ヨードピラゾールを用いた場合は、ヨウ素を 1 つ導入する必要があるものの、比較的高収率で合成できる点や、ヨウ素を足掛かりとして多様な官能基を導入できる点に利点がある。一方、第 3 章の無置換ピラゾールを用いた場合は、わずか 4 段階で多様な類縁体の供給が可能である。また、用

いるプラットフォームによって合成できる 2 置換および 3 置換体の置換基の位置が異なるため、相補的な合成法であるといえる。

合成した 1,4,5－3 置換ピラゾールと、4 置換ピラゾールの一部について、吸収・発光スペクトル測定により機能を評価した。いずれの化合物も、その合成が容易でなかったため、過去に発光特性の評価がなされたことはなかった。本測定により、大きな Stokes shift を示すピラゾールの設計指針として、1) ピラゾール環上の隣接した炭素上に芳香環を連結すること、および 2) 1 位窒素上に電子豊富な芳香環を導入することの 2 点を示した（Figure 3-17）。さらに、ピラゾール系色素として最大の Stokes shift（19,000 cm^{-1}）と良好な蛍光量子収率（Φ_f = 0.68）をもつ化合物 **13d** を見出した。また構造改変が容易なエステルを有し、かつ大きな Stokes shift（15,200 cm^{-1}）と良好な蛍光量子収率（Φ_f = 0.64）をもつ化合物 **2t** も見出した。これらの知見は、ピラゾールを基軸とする発光材料の創製に大きく寄与するものと考えている。また、本章を通して、分子の直接官能基化による類縁体合成が、新規色素の創出において有効なアプローチであることを実証した [16, 17]。



Scheme 3-15. Summary

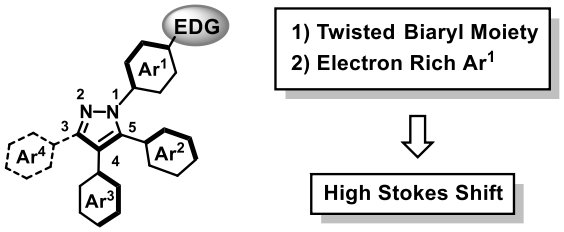


Figure 3-17. Pyrazole Dyes Exerting Large Stokes Shift

References

1) (a) Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153; (b) Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042.
2) Xu, Z. L.; Li, H. X.; Ren, Z. G.; Du, W. Y.; Xu, W. C. Lang, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5282.
3) Zhu, L.; Guo, P.; Li, G.; Lan, J.; Xie, R.; You, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8535.
4) Ohnmacht, S. A.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 224.
5) Lafrance, M.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 16496.
6) Shabashov, D.; Daugulis, O.; *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3657.
7) Ye, M.; Gao, G. –L.; Yu, J. –Q. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 6964.
8) Ye, M. C.; Edmunds, A. J. F.; Morris, J. A.; Sale, D.; Zhang, Y. J.; Yu, J. –Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2374.
9) Trofimenko, S. *Chem. Rev*. **1972**, *72*, 497.
10) http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A30000.
11) Munkholm, C.; Parkinson, D. R.; Walt, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2608.
12) (a) Willy, B.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4157. (b) Willy, B.; Müller, T. J. J. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 2082. (c) Götzinger, A. C.; Theßeling, F. A.; Hoppe, C.; Müller, T. J. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10328.
13) (a) Doroshenko, A. *Theor. Exp. Chem.* **2002**, 38, 135. (b) Zhang, Z.; Wu, Y. –S.; Tang, K. –C.; Chen, C. –L.; Ho, J. –W.; Su, J.; Tian, H.; Chou, P. –T. *J. Am. Chem. Soc*. **2015**, *137*, 8509.
14) (a) Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899. (b) Wu, Y.-Y.; Chen, Y.; Gou, G.-Z.; Mu, W.-H.; Lv, X.-J.; Du, M.-L.; Fu, W.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5226. (c) Ren, T. –B.; Xu, W.; Zhang, W.; Zhang, X. –X.; Wang, Z. –Y.; Xiang, Z.; Yuan, L.; Zhang, X. –B. *J. Am. Chem. Soc*. **2018**, *140*, 7716.
15) Bergamini, G.; Ceroni, P.; Balzani, V.; Villavieja, M. D.; Kandre, R.; Igor Zhun, I.; Lukin, O. *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 1980.
16) Fuse, S.; Morita, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Tanaka, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 14370.
17) de Moliner, F.; Kielland, N.; Lavilla, R.; Vendrell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3758.

Experimental sections

1. General procedure for Cu-catalyzed N-arylation of pyrazole (1)

Method A

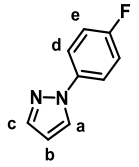
To a stirred solution of pyrazole (**1**) (1.0 equiv.) and aryl iodide (l.2 equiv.) in DMF (2.0 mL/mmol based on pyrazole (**1**)), cesium carbonate (2.0 equiv.), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.030 equiv.) were added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at 110 °C for 24 h, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give 1-aryl pyrazole **4**.

Method B

To a stirred solution of pyrazole (**1**) (1.0 equiv.) and aryl iodide (5.0 equiv.) in DMF (3.0 mL/mmol based on pyrazole (**1**)), cesium carbonate (1.0 equiv.) and CuI (0.10 equiv.) were added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at 180 °C for 30 min under irradiation of microwave (300 W), the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give 1-aryl pyrazole **4**.

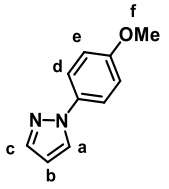
1-(4-Fluorophenyl)-1*H*-pyrazole (4a)

According to the method A, **4a** was obtained as a colorless oil in 89% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H, a), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H, c), 7.65 (dd, J = 2.4, 6.7 Hz, 2H, d), 7.15 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 2H, e), 6.46 (dd, J = 1.5, 2.5 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 245.8 Hz), 140.8, 136.3, 126.5, 120.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz), 115.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.9 Hz), 107.4; FT-IR (neat) 3123, 1524, 1395, 1228, 1030, 938, 836, 750 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_9H_8N_2F$, 163.0672: found 163.0697.



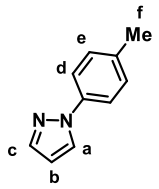
1-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (4b)

According to the method A, **4b** was obtained as a colorless oil in 95% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H, a), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H, c), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H, d), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H, e), 6.43 (dd, J = 1.5, 2.4 Hz, 1H, b), 3.89 (s, 3H, f); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8, 140.2, 133.7, 126.4, 120.4, 114.1, 106.8, 55.1; FT-IR (neat) 2937, 2837, 1521, 1465, 1397, 1172, 1040, 939, 831, 751 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{10}H_{11}N_2$, 175.0871: found 175.0877.



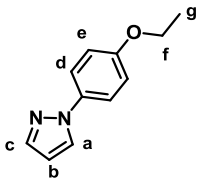
1-(4-Tolyl)-1*H*-pyrazole (4c)

According to the method A, **4c** was obtained as a colorless oil in 99% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, a), 7.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, c), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 6.37 (dd, *J* = 1.4, 2.4 Hz, 1H, b), 2.31 (s, 3H, f); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.5, 137.8, 135.9, 128.7, 126.4, 118.8, 107.1, 20.6; FT-IR (neat) 2922, 1528, 1395, 1332, 1047, 937, 816, 749 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{10}H_{11}N_2$, 159.0922: found 159.0878.



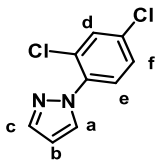
1-(4-Ethoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (4d)

According to the general procedure, **4c** was obtained as a white solid in 37% yield (method A) or 95% yield (method B). Mp 76-78 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, a), 7.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, c), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 6.43 (dd, *J* = 1.4, 2.4 Hz, 1H, b), 4.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, f), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 140.5, 133.9, 126.7, 120.9, 115.1, 107.1, 63.8, 14.8; FT-IR (neat) 3107, 2977, 1529, 1397, 1254, 1123, 1034, 838, 810, 756 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{11}H_{13}N_2O$, 189.1028: found 189.1019.



1-(2,4-Dichlorophenyl)-1*H*-pyrazole (4e)

According to the general procedure, **4c** was obtained as a colorless oil in 15% yield (method A) or 89% yield (method B). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, a), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, c), 7.53-7.50 (m, 2H, e, f), 7.32 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H, d), 6.46 (dd, *J* = 1.9, 2.4 Hz, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 141.0, 136.7, 133.9, 131.1, 130.2, 128.6, 128.3, 127.8, 106.8; FT-IR (neat) 3098, 1487, 1396, 1017, 807, 752, 618, 542 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_9H_7N_2Cl_2$, 212.9986: found 212.9986.



2. General procedure for C-H direct arylation at the C5 position of 1-aryl pyrazoles 4

Method C-1

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.10 equiv.), cataCXium A (0.15 equiv.), K_2CO_3 (3.0 equiv.), 1-aryl pyazole **4** (1.0 equiv.), aryl bromide (1.5 equiv.) and PivOH (0.30 equiv.) in 1,4-

dioxane (1.0 mL/50 mg based on **4**) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of Celite®, and the filtrate was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel and GPC to afford 1,5-diaryl pyazole **9**.

Method C-2

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.10 equiv.), cataCXium A (0.15 equiv.), K_2CO_3 (3.0 equiv.), 1-aryl pyazole **4** (1.0 equiv.), aryl bromide (1.5 equiv.) and PivOH (0.30 equiv.) in 1,4-dioxane (1.0 mL/50 mg based on **4**) were added at room temperature under an an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water, then the aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel and GPC to afford 1,5-diaryl pyazole **9**.

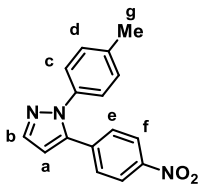
Method D

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.10 equiv.), Johnphos (0.20 equiv.), Ag_2CO_3 (1.5 equiv.), 1-aryl pyazole **4** (1.0 equiv.), aryl iodide (1.5 equiv.) and MeCN (1.8 mL/50 mg based on **4**), H_2O (0.20 mL/50 mg based on **4**) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 60 °C for 24 h.

After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water, then the aqueous layer was extracted with five portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel and GPC to afford 1,5-diaryl pyazole **9**.

5-(4-Nitrophenyl)-1-(4-tolyl)-1*H*-pyrazole (9a)

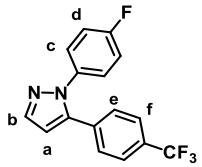
According to the method C-2, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 85 : 15) afforded **9a** as a yellow solid in 36% yield (BRSM 53%). By applying method D, **9a** was obtained in 46 % yield (BRSM 69%). Mp 121-122 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, f), 7.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, b), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, e), 7.19-7.14 (m, 4H, c, d), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, a), 2.38 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.1, 140.5, 140.4, 138.2, 137.1, 136.8, 129.8, 129.2, 125.1, 123.7, 108.7, 21.0; FT-IR (neat) 2923, 1601, 1519, 1340, 854, 822, 753 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{14}N_3O_2$, 280.1086: found 280.1081.



1-(4-Fluorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (9b)

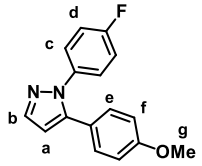
According to the method C-2, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded

9b as a colorless oil in 56% yield (BRSM 80%). By applying method D, **9b** was obtained in 49% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.29-7.24 (m, 2H, c), 7.09-7.04 (m, 2H, d), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, a); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.1 Hz), 141.5, 140.5, 135.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 133.8, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.9, 127.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 116.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 108.4; FT-IR (neat) 1621, 1515, 1413, 1326, 1221, 1169, 1127, 1065, 841 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{10}N_2O_4$, 307.0858: found 307.0869.



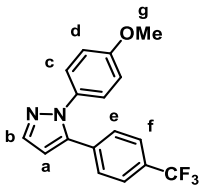
1-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (9c)

According to the method C-2, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **9c** as a colorless oil in 52% yield (BRSM 71%). By applying method D, **9c** was obtained in 50% yield (BRSM 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, b), 7.25 (dd, *J* = 4.8, 8.7 Hz, 2H, c), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 2H, d), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, f), 6.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, a), 3.77 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 247.3 Hz), 159.6, 142.9, 140.3, 136.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.2 Hz), 130.3, 126.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 122.8, 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 114.0 107.3, 55.3; FT-IR (neat) 2838, 1614, 1514, 1455, 1219, 1179, 1032, 837 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{13}N_2OF$, 269.1090: found 269.1075.



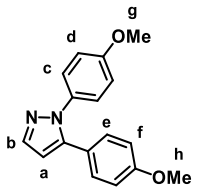
1-(4-Methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (9d)

According to the method C-2, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **9d** as a colorless oil in 52% yield (BRSM 83%). By applying method D, **9c** was obtained in 28% yield (BRSM 51%). ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, b), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, c), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, d), 6.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, a), 3.83 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 141.4, 140.1, 134.1, 133.0, 130.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 31.9 Hz), 128.8, 126.7, 125.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 123.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 114.3, 107.9, 55.5; FT-IR (neat): 1620, 1517, 1326, 1251, 1168, 1126, 1065, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{14}N_2OF_3$, 319.1058: found 319.1040.



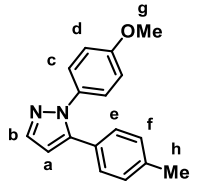
1,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (9e)

According to the method C-2, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **9e** as a white solid in 51% yield (BRSM 73%). By applying method D, **9c** was obtained in 26% yield (BRSM 87%). Mp 97-99 °C. ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c or e), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c or e), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d or f), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d or f), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, a), 3.78 (s, 3H, g or h), 3.77 (s, 3H, g or h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 158.6, 142.6, 139.7, 133.4, 129.8, 126.5, 122.9, 113.9, 113.8, 106.6, 55.3, 55.1; FT-IR (neat) 2837, 1613, 1516, 1497, 1298, 1250, 1180, 1030, 834 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{17}N_2O_2$, 281.1290: found 281.1288.



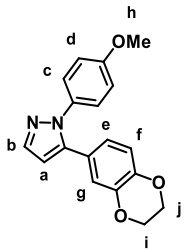
1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-tolyl)-1*H*-pyrazole (9f)

According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **9f** as a colorless oil in 55% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.12-7.07 (m, 4H, c, f), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, a), 3.78 (s, 3H, g), 2.32 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.7, 142.9, 139.8, 137.9, 133.5, 129.0, 128.5, 127.7, 126.5, 113.9, 107.0, 55.3, 21.1; FT-IR (neat): 2934, 2838, 1611, 1514, 1453, 1387, 1249, 1170, 1030, 834 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{17}N_2O$, 265.1341: found 265.1341.



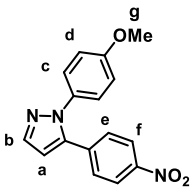
5-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (9g)

According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 70 : 30) afforded **9g** as a white amorphous solid in 72% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 7.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, c), 6.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, d), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, g), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, f), 6.64 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H, e), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, a), 4.24-4.21 (m, 4H, i, j), 3.80 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.7, 145.5, 143.3, 142.4, 139.7, 133.4, 126.5, 123.9, 122.0, 117.6, 117.2, 114.0, 106.9, 64.3, 64.2, 55.4; FT-IR (neat): 2935, 2839, 1584, 1517, 1387, 1244, 1182, 1121, 927, 892 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{18}H_{17}N_2O_3$, 309.1239: found 309.1277.



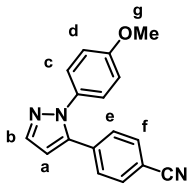
1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole (9h)

According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 85 : 15) afforded **9h** as a yellow solid in 72% yield. Mp 136-137 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, f), 7.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, b), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, e), 7.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, c), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, a), 3.83 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 147.1, 140.5, 140.2, 136.8, 132.7, 129.1, 126.7, 123.7, 114.4, 108.4, 55.5; FT-IR (neat) 2840, 1601, 1517, 1342, 1251, 854 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{14}N_3O_3$, 296.1035: found 296.1020.



4-{1-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzonitrile (9i)

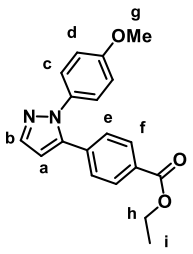
According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **9i** as a white amorphous solid in 54% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, d), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, a), 3.82 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2, 140.8, 140.1, 134.9, 132.7, 132.1, 129.0, 126.6, 118.3, 114.3, 111.5, 108.1, 55.4; FT-IR (neat): 2936, 2229, 1610, 1516, 1301, 1250, 1028, 962, 926, 837 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{17}H_{13}N_3O$, 276.1137: found 276.1134.



Ethyl 4-{1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}benzoate (9j)

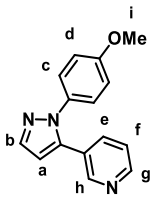
According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **9j** as a colorless oil in 59% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d, *J* =8.7 Hz, 2H, f), 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, b), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, a), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, h), 3.80 (s, 3H, g), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.0, 159.0, 141.8, 140.0, 134.8, 133.0, 129.8, 129.5, 128.4, 126.6, 114.1, 107.8, 61.0, 55.4, 14.2; FT-IR (neat):

2981, 2839, 1716, 1612, 1516, 1276, 1103, 1023, 962, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{19}H_{18}N_2O_3$, 323.1396: found 323.1386.



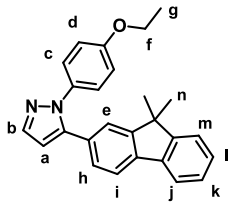
3-{1-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl}pyridine (9k)

According to the method C-1, purification by column chromatography (toluene : ethyl acetate = 60 : 40) afforded **9k** as a colorless oil in 45% yield (BRSM 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (brs, 1H, h), 8.63 (brs, 1H, g), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, b), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, e), 7.25 (brs, 1H, f), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, a), 3.81 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 149.0, 148.8, 140.1, 139.6, 135.6, 132.7, 127.1, 126.7, 123.4, 114.3, 107.7, 55.4; FT-IR (neat): 2936, 1569, 1516, 1444, 1412, 1251, 1027, 962, 926, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{15}H_{13}N_3O$, 252.1137: found 252.1138.



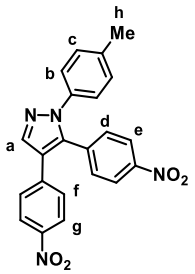
5-(9,9-Dimethyl-9*H*-fluoren-2-yl)-1-(4-ethoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (9l)

According to the method C-1 (**2d** : ArBr = 1.2 : 1.0), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 85 : 15) afforded **9l** as a colorless oil in 58% yield (BRSM 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, b), 7.70-7.68 (m, 1H, i or j), 7.65-7.63 (m, 1H, i or j), 7.42-.7.39 (m, 1H, h), 7.34-7.30 (m, 2H, e or k or l or m), 7.27-7.25 (m, 1H, e or k or l or m), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 7.18 (m, 1H, e or k or l or m), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, a), 4.00 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, f), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, g), 1.35 (s, 6H, n); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.0, 153.6, 153.4, 143.1, 139.8, 138.9, 138.3, 133.2, 129.1, 127.5, 127.5, 126.9, 126.5, 123.0, 122.5, 120.0, 119.8, 114.4, 106.8, 63.5, 46.5, 26.7, 14.5; FT-IR (neat) 2961, 1610, 1516, 1478, 1443, 1393, 1299, 1247, 1050, 925, 837, 739 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{26}H_{24}N_2O$, 381.1967: found 381.1973.



4,5-Bis(4-nitrophenyl)-1-(4-tolyl)-1*H*-pyrazole (10)

According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **9l** as a yellow solid. Mp 240-242 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, e or g), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, e or g), 7.98 (s, 1H, a), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, d or f), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, d or f), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 2.37 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 147.9, 146.5, 139.8, 139.0, 138.6, 137.8, 136.4, 136.0, 131.2, 129.8, 128.4, 125.2, 124.2, 124.1, 121.3, 21.1; FT-IR (neat) 2919, 1654, 1597, 1516, 1457, 1342, 1108, 954, 854, 756 cm^{-1}; HRMS (FAB): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{22}H_{17}N_4F_4$, 401.1250: found 401.1244.



3. General procedure for C-H direct arylation at the C4 position of 1,5-diaryl pyrazoles 9

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.10 equiv.), 1,10-phenanthroline (0.30 equiv.), K_3PO_4 (3.0 equiv.), 1,5-diaryl pyazole **9** (1.0 equiv.), aryl halide (X equiv.) and DMA (1.0 mL/50 mg based on **9**) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C for 24 h.

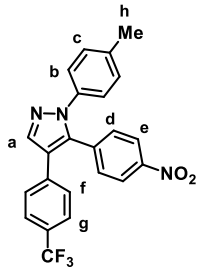
Work-up procedure A: After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography

on silica gel, and further purified by GPC to afford 1,4,5-triaryl pyrazole **13**.

Work-up procedure B: After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of Celite®, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, and further purified by GPC to afford 1,4,5-triaryl pyrazole **13**.

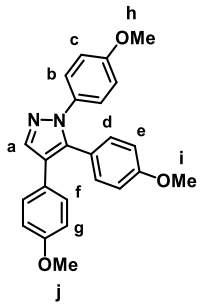
5-(4-Nitrophenyl)-1-(4-tolyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (13a)

Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13a** as a white solid in 60% yield. Mp 160-162 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, e), 7.92 (s, 1H, a), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, g), 7.31-7.26 (m, 4H, d, f), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, b), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 2.36 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.7, 139.9, 138.4, 137.3, 136.7, 136.4, 135.8, 131.2, 129.8, 129.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 128.3, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 125.2, 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 124.0, 122.1, 21.1; FT-IR (neat) 1619, 1518, 1344, 1325, 1165, 1121, 1073, 956, 843 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{23}H_{16}N_3O_2F_3$, 424.1273: found 424.1278.



1,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (13b)

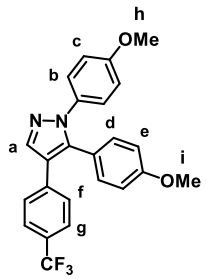
Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13b** as a white solid in 10% yield (BRSM 29%). ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H, a), 7.19-7.12 (m, 4H, b or d or f), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, b or d or f), 6.84-6.78 (m, 6H, c, e, g), 3.80 (s, 3H, h or i or j), 3.79 (s, 3H, h or i or j), 3.78 (s, 3H, h or i or j), ; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 158.3, 158.0, 138.9, 138.4, 133.2, 131.5, 128.8, 126.3, 125.4, 122.4, 121.3, 113.8, 113.7, 113.7, 55.1, 54.9, 54.9.



1,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (13c)

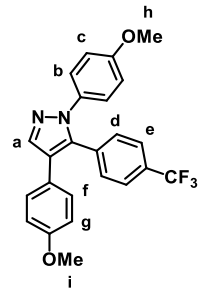
Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13c** as a white solid in 34% yield (BRSM 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H, a), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, g), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, f), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, b or d), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b or d), 6.85-6.80 (m, 4H, c, e), 3.81 (s, 3H, h or i), 3.79 (s, 3H, h or i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8, 158.7, 139.7, 139.1, 136.7, 133.0, 131.6, 128.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 127.7, 126.5, 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz),

124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 121.8, 120.3, 114.2, 113.9, 55.3, 55.1; FT-IR (neat) 1617, 1515, 1459, 1325, 1298, 1252, 1167, 1119, 1074, 956, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{23}H_{13}N_2F_7$, 451.1045: found 451.1063.



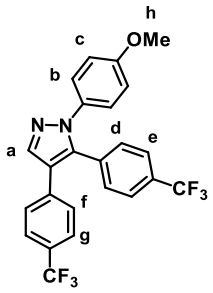
1,4-Bis(4-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (13d)

Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13d** as a white solid in 21% yield (BRSM 29%). Mp 165-166 °C; ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (s, 1H, a), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, e), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, d), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, b or f), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, b or f), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, c or g), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, c or g), 3.81 (s, 3H, h or i), 3.80 (s, 3H, h or i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8, 158.4, 139.4, 137.1, 134.0, 132.8, 130.7, 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 129.2, 126.6, 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.7, 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 122.4, 114.5, 114.0, 55.2, 55.0; FT-IR (neat) 1615, 1516, 1502, 1325, 1248, 1166, 1125, 955, 830 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{24}H_{19}N_2O_2F_3$, 425.1477: found 425.1460.



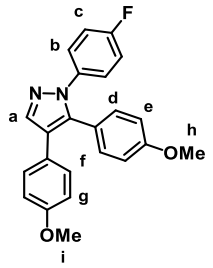
1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (13e)

Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13e** as a white solid in 43% yield (BRSM 47%). Mp 145-146 °C; ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H, a), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, e or g), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, e or g), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, d or f), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, d or f), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, b), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, c), 3.81 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 139.5, 138.3, 136.2, 133.5, 132.5, 130.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.7, 128.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.1, 126.7, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 121.4, 114.2, 55.4; FT-IR (neat) 1737, 1620, 1516, 1326, 1252, 1168, 1122, 957, 842 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{24}H_{16}N_2OF_6$, 463.1245: found 463.1241.



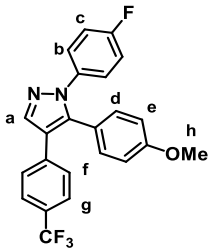
1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (13f)

Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13f** as a white solid in 35% yield (BRSM 82%). Mp 133-135 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (s, 1H, a), 7.21 (dd, *J* = 4.9, 9.2 Hz, 2H, b), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d or f), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d or f), 6.98 (dd *J* = 8.7, 9.2 Hz, 2H, c), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e or g), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e or g), 3.80 (s, 3H, h or i), 3.79 (s, 3H, h or i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 247.3 Hz), 159.6, 158.3, 139.5, 138.7, 136.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.3 Hz), 131.7, 129.0, 126.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 125.3, 122.2, 121.9, 115.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.9 Hz), 114.2, 113.9, 55.2, 55.2; FT-IR (neat) 2837, 1614, 1524, 1513, 1501, 1456, 1249, 1033, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{23}H_{19}N_2O_2F$, 375.1509: found 375.1558.



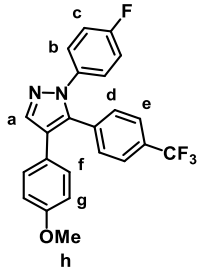
1-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (13g)

Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13g** as a white solid in 53% yield (BRSM 99%). Mp 141-142 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (s, 1H, a), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.23 (m, 2H, b), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.00 (m, 2H, c), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 3.82 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 247.3 Hz), 160.0, 139.8, 139.5, 136.6, 136.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.3 Hz), 131.6, 128.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 31.9 Hz), 127.8, 126.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz), 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 121.5, 120.8, 115.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.9 Hz), 114.4, 55.2; FT-IR (neat) 1617, 1513, 1326, 1252, 955, 838 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{23}H_{16}N_2OF_4$, 413.1277: found 413.1283.



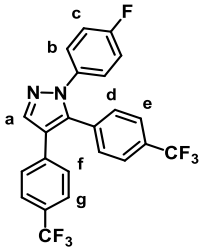
1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (13h)

Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13h** as a white solid in 18% yield (BRSM 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H, a), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.21-7.18 (m, 2H, b), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, f), 7.04-7.00 (m, 2H, c), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, g), 3.80 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.9 Hz), 158.7, 140.0, 137.3, 135.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 133.8, 130.7, 130.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.3, 127.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 125.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.4, 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 123.0, 115.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.9 Hz), 114.2, 55.2; FT-IR (neat) 1527, 1513, 1328, 1249, 1163, 1127, 1072, 953, 844 cm^{-1}.



1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (13i)

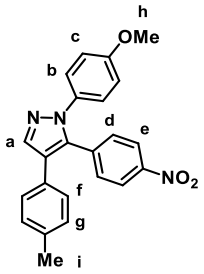
Following work-up procedure A (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13i** as a white solid in 49% yield (BRSM 71%). Mp 146-147 °C; ^{1}H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H, a), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g or e), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g or e), 7.29-7.17 (m, 6H, b ,d ,f), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 8.9 Hz, 2H, c); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 258.1 Hz), 139.9, 138.3, 135.9, 135.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 133.2, 131.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.7, 128.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.1, 127.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz), 125.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 125.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 121.8, 116.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 23.6 Hz); FT-IR (neat) 1619, 1514, 1327, 1226, 1168, 1125, 1074, 1127, 955, 842 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{23}H_{13}N_2F_7$, 451.1045: found 451.1063.



1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-4-(4-tolyl)-1*H*-pyrazole (13j)

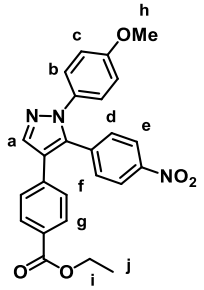
Following work-up procedure A (X = 0.50), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13j** as a white solid in 55% yield. Mp 170-172 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, e), 7.85 (s, 1H, a), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, d), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 3.80 (s, 3H, h), 2.34 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 147.3, 139.8, 137.0, 136.8, 136.7, 132.6, 131.2, 129.4, 129.1, 128.2, 126.8, 126.8, 123.3, 114.3, 55.5, 21.1; FT-IR (neat) 2935, 1602, 1516, 1342, 1301, 956, 855 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for

$C_{23}H_{19}N_3O_3$, 386.1505: found 386.1481.



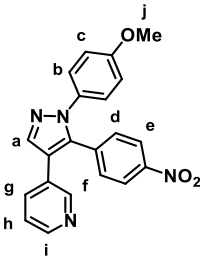
Ethyl 4-{1-(4-methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl}benzoate (13k)

Following work-up procedure B (X = 0.50), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13k** as a yellow solid in 55% yield. Mp 177-178 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, g), 7.92 (s, 1H, a), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, f), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 4.36 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, i), 3.81 (s, 3H, h), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.1, 159.2, 147.5, 139.7, 137.3, 136.7, 136.4, 132.2, 131.2, 129.9, 128.9, 127.8, 126.8, 123.8, 122.3, 114.2, 60.9, 55.4, 14.2; FT-IR (neat) 2961, 1712, 1611, 1516, 1345, 1279, 1109, 855 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{25}H_{21}N_3O_5$, 444.1559: found 444.1579.



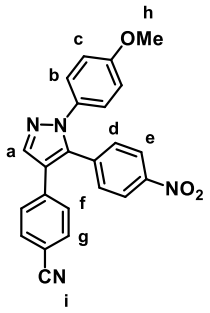
3-{1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridine (13l)

Following work-up procedure B (X = 0.50), purification by column chromatography (toluene : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **13l** as a yellow solid in 76% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (brs, 2H, f, i), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.92 (s, 1H, a), 7.49-7.46 (m, 1H. g), 7.30-7.22 (m, 3H, d, h), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 3.81 (s, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 147.9, 147.6, 139.5, 137.5, 136.1, 135.3, 132.1, 131.1, 129.2, 126.7, 124.0, 123.8, 119.6, 114.5, 114.3, 55.4; FT-IR (neat) 2935, 1603, 1517, 1344, 1252, 1182, 956, 855, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{21}H_{16}N_4O_3$, 373.1301: found 373.1322.



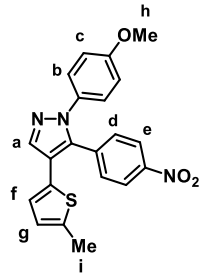
4-{1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl}benzonitrile (13m)

Following work-up procedure B (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13m** as a yellow solid in 36% yield (BRSM 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 8.14 (s, 1H, a), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, g), 7.32-7.25 (m, 4H, d, f), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 3.81 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4, 147.8, 139.6, 137.6, 137.0, 136.1, 132.5, 132.0, 131.2, 128.4, 126.8, 124.0, 121.4, 118.6, 114.3, 110.5, 55.5.



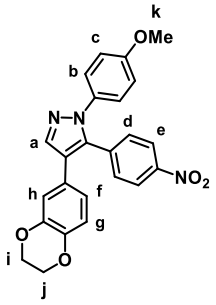
1-(4-Methoxyphenyl)-4-(5-methylthiophen-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole (13n)

Following work-up procedure B (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **13n** as a yellow solid in 14% yield (BRSM 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 8.14 (s, 1H, a), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 6.65-6.60 (m, 2H, f, g), 3.81 (s, 3H, h), 2.42 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 147.7, 139.5, 139.4, 136.6, 136.5, 132.4, 131.5, 131.1, 126.6, 125.5, 124.9, 123.7, 117.4, 114.2, 55.5, 15.7.



4-(1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitrile (13o)

Following work-up procedure B (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **13o** as a yellow solid in 7% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, e), 7.81 (s, 1H, a), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 6.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, g), 6.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, h), 6.61 (dd, *J* = 4.2, 0.9 Hz, 1H, f), 4.27-4.23 (m, 4H, i, j) ,3.81 (s, 3H, k).

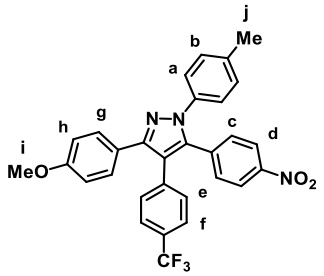


4. General procedure for C-H direct arylation at the C3 position of 1,4,5-triaryl pyrazoles 13

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd(OAc)_2$ (0.20 equiv.), 1,10-phenanthroline (0.60 equiv.), Cs_2CO_3 (3.0 equiv.), 1,4,5-triaryl pyazole **13** (1.0 equiv.), aryl halide (X equiv.) and toluene (1.0 mL/50 mg based on **13**) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 120 °C for 24 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of Celite®, and the filtrate was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel and/or GPC and/or HPLC to afford 1,3,4,5-tetraaryl pyazole **2**.

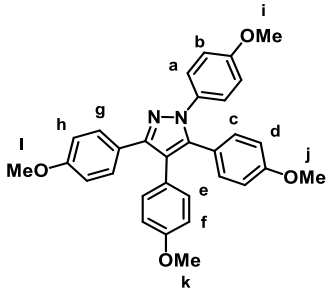
3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1-(4-tolyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2a)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2a** as a yellow solid in 63% yield. Mp 97-98 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, d), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, c), 7.20-7.15 (m, 8H, a, b, e, g), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, h), 3.81 (s, 3H, i), 2.37 (s, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6, 150.3, 147.4, 139.0, 138.2, 136.7, 136.5, 136.3, 131.1, 130.8, 129.8, 129.6, 129.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.3, 124.6, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.7, 119.6, 113.9, 55.2, 21.1; FT-IR (neat) 2339, 1612, 1517, 1438, 1346, 1325, 1250, 1126, 1072, 854 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{30}H_{22}N_3O_3F_3$, 530.1692: found 530.1670.



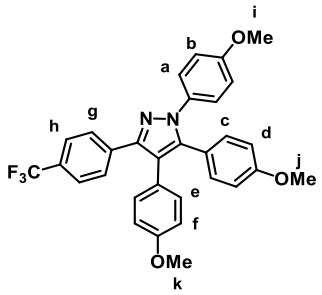
1,3,4,5-Tetrakis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (2b)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2b** as a white solid in 27% (BRSM 33%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c or e or g), 7.25 (m, 2H, a or c or e or g), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, a or c or e or g), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c or e or g), 6.84-6.70 (m, 8H, b, d, f, h), 3.80 (s, 3H, i or j or k or l), 3.79 (s, 3H, i or j or k or l), 3.78 (s, 3H, i or j or k or l), 3.76 (s, 3H, i or j or k or l); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 159.1, 158.5, 158.2, 149.5, 141.0, 133.5, 131.8, 131.6, 129.5, 126.7, 126.1, 125.8, 122.6, 119.2, 113.9, 113.7, 113.7, 113.6, 55.4, 55.2, 55.1, 55.1.



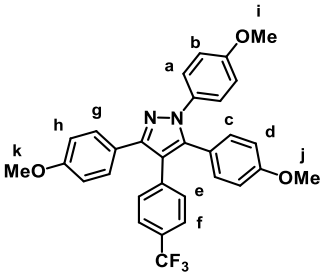
1,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2c)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2c** as a white amorphous solid in 41% (BRSM 56%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, h), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, a or c or e), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c or e), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c or e), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b or d or f), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b or d or f), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b or d or f), 3.81 (s, 3H, i or j or k), 3.80 (s, 3H, i or j or k), 3.76 (s, 3H, i or j or k); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 159.9, 159.3, 159.2, 148.2, 142.1, 137.9, 133.7, 132.2, 132.1, 129.3 (q, *J* = 32.3 Hz), 128.5, 127.0, 125.7, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.6 Hz), 122.5, 120.6, 114.3, 114.2, 114.1, 55.9, 55.5, 55.5; FT-IR (neat) 2937, 1618, 1515, 1325, 1250, 1173, 1123, 1108, 1033, 834 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{25}N_2O_3F_3$, 531.1896: found 531.1891.



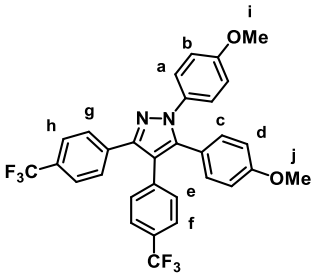
1,3,5-Tris(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2d)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2d** as a white amorphous solid in 21% (BRSM 27%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, g), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, a or c), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c), 6.86-6.81 (m, 4H, b or d or h), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b or d or h), 3.81 (s, 3H, i or j or k), 3.80 (s, 3H, i or j or k), 3.78 (s, 3H, i or j or k).



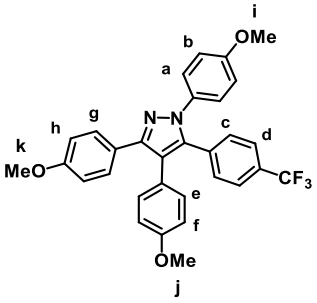
1,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3,4-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2e)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2e** as a white solid in 36% (BRSM 53%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, h), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, f), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or c), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b or d), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b or d), 3.81 (s, 3H, i or j), 3.78 (s, 3H, i or j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7, 158.9, 148.3, 142.0, 136.9, 136.6, 132.8, 131.6, 130.8, 129.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 128.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 126.7, 128.5, 125.3, 125.3, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 121.4, 118.9, 114.1, 114.0, 55.5, 55.2; FT-IR (neat) 1615, 1514, 1455, 1325, 1249, 1175, 971, 834 cm^{-1}.



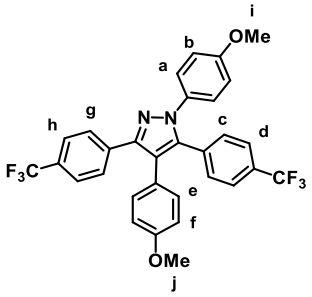
1,3,4-Tris(4-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2f)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2f** as a white solid in 35% (BRSM 61%) yield. Mp 148-150 °C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.43 (m, 4H, d, g), 7.22-7.19 (m, 2H, c), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, a or e), 7.02-6.99 (m, 2H, a or e), 6.86-6.78 (m, 6H, b, f, h), 3.81 (s, 3H, i or j or k), 3.80 (s, 3H, i or j or k), 3.80 (s, 3H, i or j or k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2, 158.9, 158.6, 149.8, 139.6, 134.0, 132.9, 131.7, 130.6, 129.7 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.5, 126.8, 125.6, 125.1, 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 120.1, 114.1, 113.9, 113.7, 55.5, 55.2, 55.1; FT-IR (neat) 2936, 1613, 1515, 1455, 1325, 1248, 1174, 1126, 1033, 971, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{25}N_2O_3F_3$, 531.1896: found 531.1870.



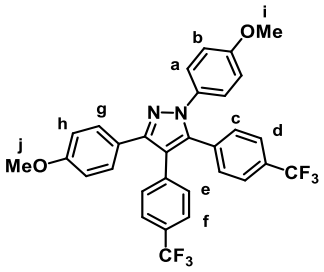
1,4-Bis(4-methoxyphenyl)-3,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2g)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2g** as a white solid in 27% (BRSM 38%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, h), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, d), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or e), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, a or e), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b or f), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b or f), 3.82 (s, 3H, i or j), 3.81 (s, 3H, i or j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 158.9, 148.5, 140.1, 136.6, 133.5, 132.7, 131.7, 130.6, 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 129.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 31.9 Hz), 128.3, 126.8, 125.2, 125.2, 124.4, 124.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 120.9, 114.3, 114.2, 55.5, 55.2.



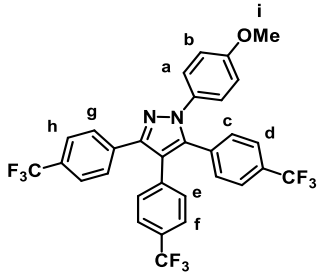
1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2h)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2h** as a white solid in 62% (BRSM 77%) yield. Mp 147-148 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (brd, *J* = 8.2 Hz, 4H, d, f), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, g), 7.21-7.13 (m, 6H, a, c, e), 6.86-6.84 (m, 4H, b, h), 3.82 (s, 3H, i or j), 3.81 (s, 3H, i or j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.5, 159.1, 150.0, 140.0, 136.8, 133.4, 132.5, 130.8, 130.6, 130.3 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.7, 128.9 (q, *J* = 32.8 Hz), 126.9, 125.4, 125.4, 124.9, 124.2 (q, *J* = 272.5 Hz), 123.8 (q, *J* = 272.5 Hz), 119.0, 114.2, 113.9, 55.5, 55.2; FT-IR (neat) 2937,1616, 1515, 1456, 1326, 1251, 1170, 1125, 1074, 1020, 972, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{22}N_2O_2F_6$, 569.1664: found 569.1666.



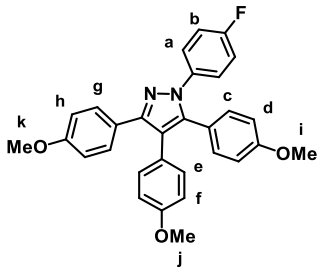
1-(4-Methoxyphenyl)-3,4,5-tris{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2i)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2i** as a white amorphous solid in 62% (BRSM 77%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.48 (m, 8H, d, f, g, h), 7.22-7.13 (m, 6H, a, c, e), 6.88-6.86 (m, 2H, b), 3.82 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 148.7, 140.5, 136.2, 136.0, 132.9, 132.3, 130.7, 130.6, 130.5 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.9 (q, *J* = 32.7 Hz), 129.4 (q, *J* = 32.7 Hz), 128.5, 126.8, 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.5 (q, *J* = 3.0 Hz), 125.4 (q, *J* = 3.0 Hz), 124.1 (q, *J* = 272.5 Hz), 124.1 (q, *J* = 272.1 Hz), 123.7 (q, *J* = 272.5 Hz), 119.7, 114.3, 55.5; FT-IR (neat) 2938,1621, 1516, 1325, 1253, 1169, 1126, 1108, 1068, 1019, 848 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{19}N_2OF_9$, 607.1432: found 607.1454.



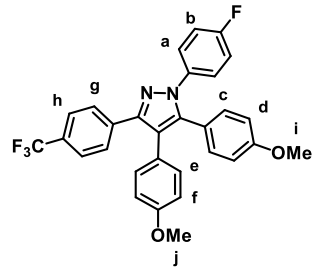
1-(4-Fluorophenyl)-3,4,5-tris(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (2j)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2j** as a white solid in 22% (BRSM 32%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, g), 7.31-7.27 (m, 2H, a), 7.03-6.94 (m, 6H, b, c, e), 6.84-6.72 (m, 6H, b, d, h), 3.80 (s, 3H, i or j or k), 3.78 (s, 3H, i or j or k), 3.77 (s, 3H, i or j or k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 247.3 Hz), 159.3, 159.2, 158.3, 150.0, 141.1, 136.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 1.1 Hz), 131.7, 131.6, 129.5, 127.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 125.8, 125.6, 122.3, 119.7, 115.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 113.8, 113.7, 113.7, 55.2, 55.1, 55.1.



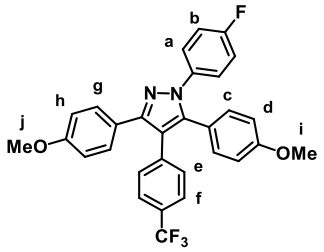
1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2k)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2k** as a white solid in 35% (BRSM 61%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, h), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.32-7.28 (m, 2H, a), 7.04-7.00 (m, 4H, b, c or e), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c or e), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d or f), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d or f), 3.80 (s, 3H, i or j), 3.77 (s, 3H, i or j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.1 Hz), 159.5, 158.6, 148.7, 141.6, 136.9, 136.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 131.7, 131.6, 129.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.0, 128.3, 127.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz), 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 121.8, 120.4, 115.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 113.9, 113.9, 55.1, 55.1.



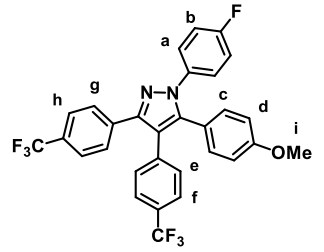
1-(4-Fluorophenyl)-3,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2l)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2l** as a white solid in 19% (BRSM 30%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, g), 7.31-7.27 (m, 2H, a), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.03-6.98 (m, 2H, b), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 6.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, h), 3.80 (s, 3H, i or j), 3.77 (s, 3H, i or j).



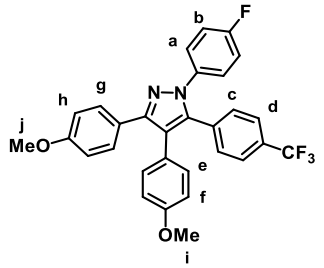
1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2m)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2m** as a white solid in 28% (BRSM 38%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.55 (m, 4H, g, h), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, f), 7.32-7.27 (m, 2H, a), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, e), 7.06-7.00 (m, 2H, b), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 3.79 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.1 Hz), 159.9, 148.8, 142.1, 136.6, 136.3, 135.8, 131.6, 130.7, 129.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.5, 127.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9.2 Hz), 125.4, 125.4, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 274.2 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 274.2 Hz), 121.1, 119.3, 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 114.2, 55.2.



1-(4-Fluorophenyl)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-({4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2n)

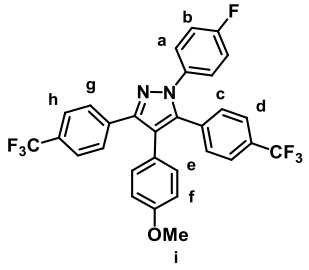
Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2n** as a white solid in 18% (BRSM 25%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.55 (m, 4H, a, d), 7.30-7.25 (m, 2H, b), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, c), 7.05-6.98 (m, 4H, e, g), 6.84-6.78 (m, 4H, f, h), 3.80 (s, 6H, i, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.1 Hz), 159.4, 158.7, 150.3, 139.7, 135.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.2 Hz), 133.7, 131.7, 130.6, 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.4, 127.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz), 123.3, 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.8, 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 276.3 Hz), 120.7, 115.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 114.0, 113.7, 55.2, 55.1.



1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-3,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2o)

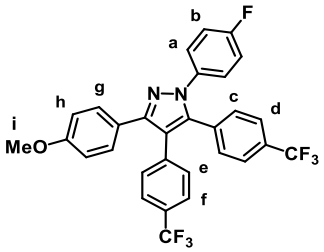
Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2o** as a white solid in 30% (BRSM 40%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, h), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, g), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.31-7.26 (m, 2H, a), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c), 7.08-7.03 (m, 2H, b), 7.00 (d,

J = 8.7 Hz, 2H, e), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, f), 3.81 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.8 Hz), 159.0, 149.0, 140.2, 136.4, 135.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.3 Hz), 133.3, 131.6, 130.6, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.5 Hz), 129.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.3, 127.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9.1 Hz), 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 125.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 2.8 Hz), 124.1, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.6 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 121.4, 116.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz), 114.2, 55.2.



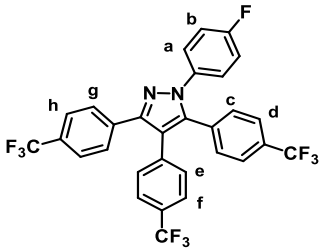
1-(4-Fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2p)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2p** as a white amorphous in 35% (BRSM 43%) yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, g), 7.28-7.24 (m, 2H, a), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c or e), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c or e), 7.04 (m, 2H, b), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, h), 3.81 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.1 Hz), 159.7, 150.5, 140.0, 136.5, 135.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 1.5 Hz), 133.1, 130.8, 130.6, 130.3 (q, *J* = 32.7 Hz), 129.7, 129.1 (q, *J* = 32.7 Hz), 127.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 125.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 125.4 (q, *J* = 3.1 Hz), 124.6, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.1 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 119.5, 116.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 23.6 Hz), 113.9, 55.2; FT-IR (neat) 2934,1618, 1512, 1439, 1326, 1251, 1171, 1126, 1074, 972, 838 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{25}N_2O_3F_3$, 531.1896: found 531.1892.



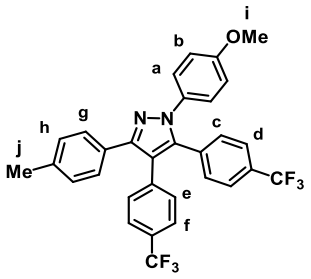
1-(4-Fluorophenyl)-3,4,5-tris{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2q)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2q** as a white amorphous in 51% (BRSM 63%) yield. Mp 133-134 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (brs, 4H, g, h), 7.54-7.51 (m, 4H, d, f), 7.30-7.27 (m, 2H, c or e), 7.20-7.14 (m, 4H, c or e, a), 7.09-7.04 (m, 2H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 249.7 Hz), 149.1, 140.5, 135.9, 135.8, 135.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 132.7, 131.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.7, 130.6, 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.6 (q, *J* = 33.5 Hz), 128.5, 127.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 125.4 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.1 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 123.7 (q, *J* = 272.4 Hz), 120.1, 116.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.8 Hz); FT-IR (neat) 1619, 1497, 1326, 1168, 1126, 1069, 958, 844 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{30}H_{16}N_2F_{10}$, 595.1232: found 595.1227.



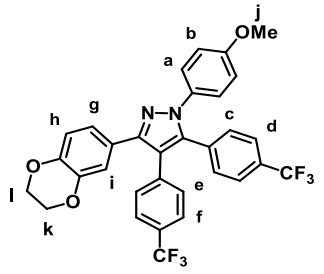
1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-tolyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2r)

Following the general procedure (X = 0.67), purification by GPC and HPLC afforded **2r** as a white solid in 88% yield. Mp 181-182 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (brd, J = 8.2 Hz, 4H, b, f), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, g), 7.22-7.10 (m, 8H, a, c, e, h), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H, b), 3.81 (s, 3H, i), 2.35 (s, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 150.3, 140.0, 137.8, 136.8, 133.4, 132.5, 130.8, 130.6, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.5, 129.1, 128.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 128.3, 126.9, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 119.2, 114.2, 55.5, 21.2; FT-IR (neat) 1621, 1515, 1326, 1253, 1168, 1126, 1075, 1020, 972, 835 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{31}H_{22}N_2OF_6$, 553.1715: found 553.1669.



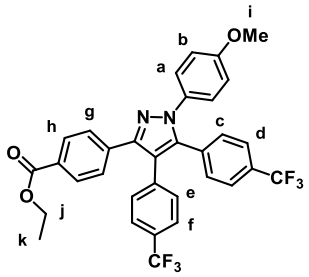
3-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2s)

Following the general procedure (X = 0.50), purification by GPC and HPLC afforded **2s** as a white amorphous solid in 83% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.46 (m, 4H, d, f), 7.20-7.12 (m, 6H, a, c, e), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H, i), 6.87-6.82 (m, 3H, b, h), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H, g), 4.27-4.21 (m, 4H, k, l), 3.80 (s, 3H, j); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 149.8, 143.7, 143.5, 139.9, 136.7, 133.4, 132.5, 130.8, 130.6, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 126.8, 125.8, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 121.8, 119.1, 117.4, 117.2, 114, 64.4, 64.3, 55.5; FT-IR (neat) 2937, 1619, 1514, 1467, 1326, 1253, 1168, 1074, 849 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{32}H_{22}N_2O_3F_6$, 597.1613: found 597.1619.



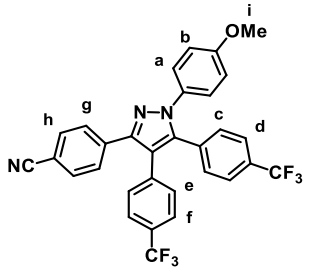
Ethyl 4-[1-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate (2t)

Following the general procedure (X = 1.50), purification by GPC afforded **2t** as a white solid in 57% yield. Mp 165-166 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, h), 7.54-7.48 (m, 6H, d, f, g), 7.24-7.13 (m, 6H, c, e, a), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, j), 3.82 (s, 3H, i), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.4, 159.3, 149.1, 140.4, 136.8, 136.3, 133.0, 132.3, 130.8, 130.6, 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.9, 129.7, 129.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 128.2, 126.8, 125.6, 125.5, 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 279.3 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 119.8, 114.3, 61.0, 55.5, 14.3; FT-IR (neat) 2984, 1716, 1614, 1515, 1326, 1273, 1252, 1170, 1075, 1020, 973, 855 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{33}H_{24}N_2O_3F_6$, 611.1769: found 611.1765.



4-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl]benzonitrile (2u)

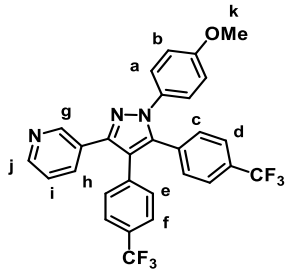
Following the general procedure (X = 0.50), purification by GPC and HPLC afforded **2u** as a white solid in 42% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (brs, 4H, g, h), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.22-7.18 (m, 4H, a, c or e), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c or e), 6.88 (m, 2H, b), 3.82 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4, 148.0, 140.7, 137.1, 136.0, 132.7, 132.3, 132.1, 130.7, 130.6, 130.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.5 Hz), 129.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 128.7, 126.7, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 2.3 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 263.2 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 119.8, 118.7, 114.3, 111.5, 55.5; FT-IR (neat) 2229, 1611, 1515, 1406, 1327, 1252, 1169, 1127, 1075, 973, 846 cm^{-1}.



3-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (2v)

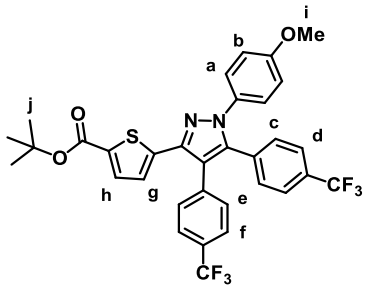
Following the general procedure (X = 0.50), purification by column chromatography (toluene : ethyl acetate = 95 : 5) and GPC afforded **2v** as a yellow solid in 82% yield. Mp 168-170 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.67 (s, 1H, g), 8.51 (s, 1H, j), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, h), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, d or f), 7.27-7.16 (m, 7H, a, c, e, i), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 3.79 (s, 3H, k); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3, 149.2, 149.0, 147.1, 140.4, 136.0, 135.6, 132.9, 132.2, 130.7, 130.6, 130.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 31.2 Hz), 129.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.5 Hz), 128.6, 126.8, 125.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 273.2 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 123.3, 119.7, 114.3, 55.5; FT-IR (neat) 1620, 1517, 1404, 1326, 1252, 1168, 1125,

1068, 973, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): $[M+H]^+$ calcd. for $C_{29}H_{19}N_3OF_6$, 540.1511: found 540.1512.



tert-Butyl 5-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl)thiophene-2-carboxylate (2w)

Following the general procedure (X = 0.50), purification GPC afforded **2w** as a white solid in 21% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, h), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d or f), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c or e), 7.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, a), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, c or e), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, b), 6.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, g), 3.82 (s, 3H, i), 1.55 (s, 9H, j).



5. Photophysical evaluation of tri/tetra-aryl pyrazoles

Measurement of UV-vis spectra

UV-vis absorption measurement was performed with a JASCO V-730 spectrometer, in degassed spectral grade solvents (MeCN). All of the concentration *c* is 10^{-4} mol/L.

Measurement of fluorescence emission spectra

Fluorescence emission measurement was performed with a Hitachi High-Tech Science Corporation F-7000 spectrofluoro-photometer, in degassed spectral grade solvents. All of the concentration *c* is 10^{-5} mol/L. Excitation light is 254 nm.

6. Crystal data and structure refinement details for 2a.

Table 1. Crystal data and structure refinement details for 2a.

Identification code	**2a**	
Empirical formula	$C_{30}\ H_{22}\ F_3\ N_3\ O_3$	
Formula weight	529.50	
Temperature	93(2) K	
Wavelength	1.54186 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	*P* -1	
Unit cell dimensions	*a* = 8.35178(15) Å	α = 98.9165(10)°.
	b = 12.5122(2) Å	β = 94.6962(10)°.
	c = 12.8114(2) Å	γ = 98.7581(10)°.
Volume	1299.53(4) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.353 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.867 mm^{-1}	
F(000)	548	
Crystal size	0.191 x 0.076 x 0.068 mm^3	
Theta range for data collection	3.513 to 68.217°.	
Index ranges	-9<=*h*<=10, -14<=*k*<=14, -15<=*l*<=15	
Reflections collected	14045	
Independent reflections	4653 [*R*(int) = 0.0685]	
Completeness to theta = 67.686°	98.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	4653 / 0 / 354	
Goodness-of-fit on F^2	0.932	
Final *R* indices [*I*>2sigma(*I*)]	R_1 = 0.0615, wR_2 = 0.1539	
R indices (all data)	R_1 = 0.0966, wR_2 = 0.1810	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.317 and -0.279 $e.Å^{-3}$	

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for 2a. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	3136(3)	1259(2)	5893(2)	32(1)
C(2)	2424(3)	1306(2)	4887(2)	32(1)
C(3)	2046(3)	196(2)	4369(2)	34(1)
C(4)	3931(3)	2160(2)	6756(2)	34(1)
C(5)	5426(3)	2098(2)	7298(2)	37(1)
C(6)	6188(4)	2952(3)	8080(2)	40(1)
C(7)	5451(3)	3858(2)	8324(2)	36(1)
C(8)	3975(4)	3953(2)	7793(2)	40(1)
C(9)	3208(4)	3091(2)	7024(2)	37(1)
C(10)	2082(3)	2302(2)	4478(2)	32(1)
C(11)	3282(4)	3204(2)	4475(2)	37(1)
C(12)	2905(4)	4137(2)	4112(2)	40(1)
C(13)	1297(4)	4168(2)	3747(2)	39(1)
C(14)	98(4)	3274(3)	3736(2)	44(1)
C(15)	478(4)	2343(2)	4108(2)	39(1)
C(16)	882(4)	5167(3)	3364(3)	50(1)
C(17)	1396(3)	-272(2)	3253(2)	35(1)
C(18)	1595(3)	327(2)	2432(2)	39(1)
C(19)	1111(4)	-160(2)	1386(2)	41(1)
C(20)	427(4)	-1262(3)	1135(2)	39(1)
C(21)	203(3)	-1875(3)	1939(2)	39(1)
C(22)	686(3)	-1379(2)	2994(2)	36(1)
C(23)	-663(4)	-2805(3)	-226(3)	58(1)
C(24)	3436(3)	-348(2)	6842(2)	35(1)
C(25)	4141(4)	-1282(2)	6711(2)	41(1)
C(26)	4385(4)	-1821(3)	7560(2)	41(1)
C(27)	3939(4)	-1434(3)	8555(2)	43(1)
C(28)	3216(4)	-496(3)	8661(2)	45(1)
C(29)	2945(4)	40(3)	7818(2)	40(1)
C(30)	4210(4)	-2018(3)	9488(2)	55(1)
F(1)	1886(3)	6095(2)	3812(2)	67(1)
F(2)	-633(3)	5335(2)	3548(2)	72(1)
F(3)	927(2)	5110(2)	2309(2)	63(1)

N(1)	2466(3)	-486(2)	5008(2)	36(1)
N(2)	3120(3)	174(2)	5943(2)	34(1)
N(3)	6292(3)	4771(2)	9130(2)	42(1)
O(1)	7464(3)	4621(2)	9705(2)	50(1)
O(2)	5779(3)	5651(2)	9204(2)	52(1)
O(3)	18(3)	-1669(2)	74(2)	50(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 2a.

C(1)-N(2)	1.367(3)
C(1)-C(2)	1.388(4)
C(1)-C(4)	1.483(4)
C(2)-C(3)	1.420(4)
C(2)-C(10)	1.482(4)
C(3)-N(1)	1.335(3)
C(3)-C(17)	1.482(4)
C(4)-C(5)	1.396(4)
C(4)-C(9)	1.402(4)
C(5)-C(6)	1.382(4)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.377(4)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.389(4)
C(7)-N(3)	1.462(3)
C(8)-C(9)	1.379(4)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.392(4)
C(10)-C(15)	1.395(4)
C(11)-C(12)	1.390(4)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.394(4)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.380(4)
C(13)-C(16)	1.489(4)
C(14)-C(15)	1.394(4)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-F(1)	1.341(4)
C(16)-F(3)	1.347(4)
C(16)-F(2)	1.347(4)
C(17)-C(18)	1.389(4)
C(17)-C(22)	1.398(4)
C(18)-C(19)	1.383(4)
C(18)-H(18)	0.9500

C(19)-C(20)	1.387(4)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-O(3)	1.370(3)
C(20)-C(21)	1.386(4)
C(21)-C(22)	1.396(4)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-O(3)	1.429(4)
C(23)-H(23A)	0.9800
C(23)-H(23B)	0.9800
C(23)-H(23C)	0.9800
C(24)-C(25)	1.381(4)
C(24)-C(29)	1.387(4)
C(24)-N(2)	1.434(4)
C(25)-C(26)	1.383(4)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-C(27)	1.392(4)
C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-C(28)	1.393(4)
C(27)-C(30)	1.514(4)
C(28)-C(29)	1.379(4)
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-H(29)	0.9500
C(30)-H(30A)	0.9800
C(30)-H(30B)	0.9800
C(30)-H(30C)	0.9800
N(1)-N(2)	1.366(3)
N(3)-O(1)	1.231(3)
N(3)-O(2)	1.234(3)

N(2)-C(1)-C(2)	106.8(2)
N(2)-C(1)-C(4)	123.2(2)
C(2)-C(1)-C(4)	129.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	104.7(3)
C(1)-C(2)-C(10)	126.8(2)
C(3)-C(2)-C(10)	128.4(3)
N(1)-C(3)-C(2)	111.5(2)
N(1)-C(3)-C(17)	118.3(3)

C(2)-C(3)-C(17)	130.1(3)
C(5)-C(4)-C(9)	119.2(2)
C(5)-C(4)-C(1)	120.3(3)
C(9)-C(4)-C(1)	120.5(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.2(3)
C(6)-C(5)-H(5)	119.9
C(4)-C(5)-H(5)	119.9
C(7)-C(6)-C(5)	119.2(3)
C(7)-C(6)-H(6)	120.4
C(5)-C(6)-H(6)	120.4
C(6)-C(7)-C(8)	122.1(3)
C(6)-C(7)-N(3)	118.8(3)
C(8)-C(7)-N(3)	119.1(3)
C(9)-C(8)-C(7)	118.4(3)
C(9)-C(8)-H(8)	120.8
C(7)-C(8)-H(8)	120.8
C(8)-C(9)-C(4)	120.8(3)
C(8)-C(9)-H(9)	119.6
C(4)-C(9)-H(9)	119.6
C(11)-C(10)-C(15)	118.9(3)
C(11)-C(10)-C(2)	122.8(3)
C(15)-C(10)-C(2)	118.2(2)
C(12)-C(11)-C(10)	121.1(3)
C(12)-C(11)-H(11)	119.5
C(10)-C(11)-H(11)	119.5
C(11)-C(12)-C(13)	119.4(3)
C(11)-C(12)-H(12)	120.3
C(13)-C(12)-H(12)	120.3
C(14)-C(13)-C(12)	120.0(3)
C(14)-C(13)-C(16)	120.3(3)
C(12)-C(13)-C(16)	119.7(3)
C(13)-C(14)-C(15)	120.4(3)
C(13)-C(14)-H(14)	119.8
C(15)-C(14)-H(14)	119.8
C(14)-C(15)-C(10)	120.1(3)
C(14)-C(15)-H(15)	120.0
C(10)-C(15)-H(15)	120.0
F(1)-C(16)-F(3)	105.5(3)

F(1)-C(16)-F(2)	106.1(3)
F(3)-C(16)-F(2)	105.6(3)
F(1)-C(16)-C(13)	113.9(3)
F(3)-C(16)-C(13)	112.6(3)
F(2)-C(16)-C(13)	112.4(3)
C(18)-C(17)-C(22)	118.2(3)
C(18)-C(17)-C(3)	122.1(3)
C(22)-C(17)-C(3)	119.4(3)
C(19)-C(18)-C(17)	120.9(3)
C(19)-C(18)-H(18)	119.6
C(17)-C(18)-H(18)	119.6
C(18)-C(19)-C(20)	120.6(3)
C(18)-C(19)-H(19)	119.7
C(20)-C(19)-H(19)	119.7
O(3)-C(20)-C(21)	124.4(3)
O(3)-C(20)-C(19)	115.9(3)
C(21)-C(20)-C(19)	119.7(3)
C(20)-C(21)-C(22)	119.5(3)
C(20)-C(21)-H(21)	120.2
C(22)-C(21)-H(21)	120.2
C(21)-C(22)-C(17)	121.1(3)
C(21)-C(22)-H(22)	119.4
C(17)-C(22)-H(22)	119.4
O(3)-C(23)-H(23A)	109.5
O(3)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
O(3)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(25)-C(24)-C(29)	120.1(3)
C(25)-C(24)-N(2)	119.4(3)
C(29)-C(24)-N(2)	120.4(3)
C(24)-C(25)-C(26)	119.9(3)
C(24)-C(25)-H(25)	120.0
C(26)-C(25)-H(25)	120.0
C(25)-C(26)-C(27)	121.1(3)
C(25)-C(26)-H(26)	119.4
C(27)-C(26)-H(26)	119.4

C(26)-C(27)-C(28)	117.8(3)
C(26)-C(27)-C(30)	121.3(3)
C(28)-C(27)-C(30)	120.9(3)
C(29)-C(28)-C(27)	121.7(3)
C(29)-C(28)-H(28)	119.1
C(27)-C(28)-H(28)	119.1
C(28)-C(29)-C(24)	119.3(3)
C(28)-C(29)-H(29)	120.3
C(24)-C(29)-H(29)	120.3
C(27)-C(30)-H(30A)	109.5
C(27)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
C(27)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5
C(3)-N(1)-N(2)	105.1(2)
N(1)-N(2)-C(1)	111.9(2)
N(1)-N(2)-C(24)	117.4(2)
C(1)-N(2)-C(24)	129.9(2)
O(1)-N(3)-O(2)	123.4(2)
O(1)-N(3)-C(7)	118.5(3)
O(2)-N(3)-C(7)	118.0(2)
C(20)-O(3)-C(23)	118.0(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($Å^2 x 10^3$) for 2a. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	34(2)	23(2)	37(2)	4(1)	2(1)	3(1)
C(2)	35(2)	26(2)	34(2)	3(1)	0(1)	3(1)
C(3)	35(2)	31(2)	33(2)	2(1)	1(1)	2(1)
C(4)	38(2)	29(2)	32(2)	1(1)	0(1)	4(1)
C(5)	38(2)	30(2)	40(2)	2(1)	-3(1)	6(1)
C(6)	36(2)	40(2)	40(2)	3(1)	-1(1)	3(1)
C(7)	38(2)	31(2)	34(2)	-4(1)	0(1)	0(1)
C(8)	46(2)	32(2)	42(2)	2(1)	0(1)	7(1)
C(9)	38(2)	33(2)	37(2)	1(1)	-1(1)	4(1)
C(10)	36(2)	26(2)	31(2)	2(1)	1(1)	2(1)
C(11)	41(2)	30(2)	38(2)	2(1)	0(1)	4(1)
C(12)	50(2)	29(2)	39(2)	6(1)	3(1)	3(1)
C(13)	49(2)	31(2)	37(2)	7(1)	3(1)	9(2)
C(14)	42(2)	44(2)	44(2)	6(2)	1(1)	8(2)
C(15)	43(2)	30(2)	41(2)	5(1)	-3(1)	3(1)
C(16)	62(2)	46(2)	46(2)	12(2)	9(2)	17(2)
C(17)	36(2)	30(2)	35(2)	-2(1)	-1(1)	2(1)
C(18)	42(2)	32(2)	38(2)	1(1)	0(1)	-1(1)
C(19)	48(2)	36(2)	36(2)	2(1)	2(1)	0(2)
C(20)	42(2)	38(2)	33(2)	-4(1)	-2(1)	3(1)
C(21)	35(2)	32(2)	45(2)	-4(2)	-1(1)	0(1)
C(22)	37(2)	34(2)	35(2)	2(1)	2(1)	2(1)
C(23)	70(2)	44(2)	46(2)	-12(2)	-14(2)	-6(2)
C(24)	37(2)	29(2)	35(2)	2(1)	-7(1)	2(1)
C(25)	46(2)	35(2)	38(2)	-1(2)	-2(1)	6(2)
C(26)	45(2)	34(2)	46(2)	7(2)	0(2)	9(1)
C(27)	47(2)	35(2)	43(2)	5(2)	-1(1)	2(2)
C(28)	58(2)	38(2)	38(2)	3(2)	5(2)	8(2)
C(29)	47(2)	35(2)	38(2)	5(2)	3(1)	12(2)
C(30)	72(2)	50(2)	46(2)	14(2)	0(2)	16(2)
F(1)	92(2)	35(1)	70(1)	8(1)	-1(1)	7(1)
F(2)	74(2)	64(1)	96(2)	36(1)	25(1)	36(1)
F(3)	89(2)	56(1)	49(1)	20(1)	4(1)	18(1)

N(1)	40(1)	31(1)	33(1)	-1(1)	-4(1)	2(1)
N(2)	38(1)	29(1)	33(1)	0(1)	-2(1)	3(1)
N(3)	46(2)	34(2)	40(2)	-2(1)	-2(1)	1(1)
O(1)	48(1)	49(2)	45(1)	-3(1)	-9(1)	3(1)
O(2)	56(1)	34(1)	61(2)	-7(1)	-3(1)	6(1)
O(3)	64(2)	42(1)	35(1)	-5(1)	-3(1)	-2(1)

Table 5. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$x 10^3) for 2a.

	x	y	z	U(eq)
H(5)	5919	1466	7128	44
H(6)	7210	2915	8445	48
H(8)	3505	4596	7956	49
H(9)	2177	3129	6671	45
H(11)	4378	3182	4724	45
H(12)	3735	4747	4113	48
H(14)	-992	3293	3474	52
H(15)	-357	1735	4108	47
H(18)	2070	1082	2591	47
H(19)	1248	263	835	50
H(21)	-276	-2629	1775	47
H(22)	530	-1800	3545	43
H(23A)	112	-3251	20	87
H(23B)	-890	-2986	-1001	87
H(23C)	-1679	-2958	97	87
H(25)	4457	-1555	6038	49
H(26)	4866	-2465	7463	50
H(28)	2902	-219	9333	54
H(29)	2427	668	7904	48
H(30A)	5368	-2068	9611	83
H(30B)	3564	-2757	9334	83
H(30C)	3874	-1605	10124	83

Table 6. Torsion angles [°] for 2a.

N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.4(3)
C(4)-C(1)-C(2)-C(3)	173.1(3)
N(2)-C(1)-C(2)-C(10)	176.3(3)
C(4)-C(1)-C(2)-C(10)	-9.2(5)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	0.9(3)
C(10)-C(2)-C(3)-N(1)	-176.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(17)	-174.3(3)
C(10)-C(2)-C(3)-C(17)	8.1(5)
N(2)-C(1)-C(4)-C(5)	39.9(4)
C(2)-C(1)-C(4)-C(5)	-133.8(3)
N(2)-C(1)-C(4)-C(9)	-141.3(3)
C(2)-C(1)-C(4)-C(9)	45.0(4)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.7(5)
C(1)-C(4)-C(5)-C(6)	178.1(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.6(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)-N(3)	-178.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	2.2(5)
N(3)-C(7)-C(8)-C(9)	179.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-2.4(4)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	1.7(5)
C(1)-C(4)-C(9)-C(8)	-177.1(3)
C(1)-C(2)-C(10)-C(11)	56.0(4)
C(3)-C(2)-C(10)-C(11)	-126.8(3)
C(1)-C(2)-C(10)-C(15)	-122.3(3)
C(3)-C(2)-C(10)-C(15)	54.9(4)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	0.1(4)
C(2)-C(10)-C(11)-C(12)	-178.1(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.0(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.7(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(16)	179.6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.2(5)
C(16)-C(13)-C(14)-C(15)	-179.1(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-1.0(4)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.4(4)
C(2)-C(10)-C(15)-C(14)	178.7(3)

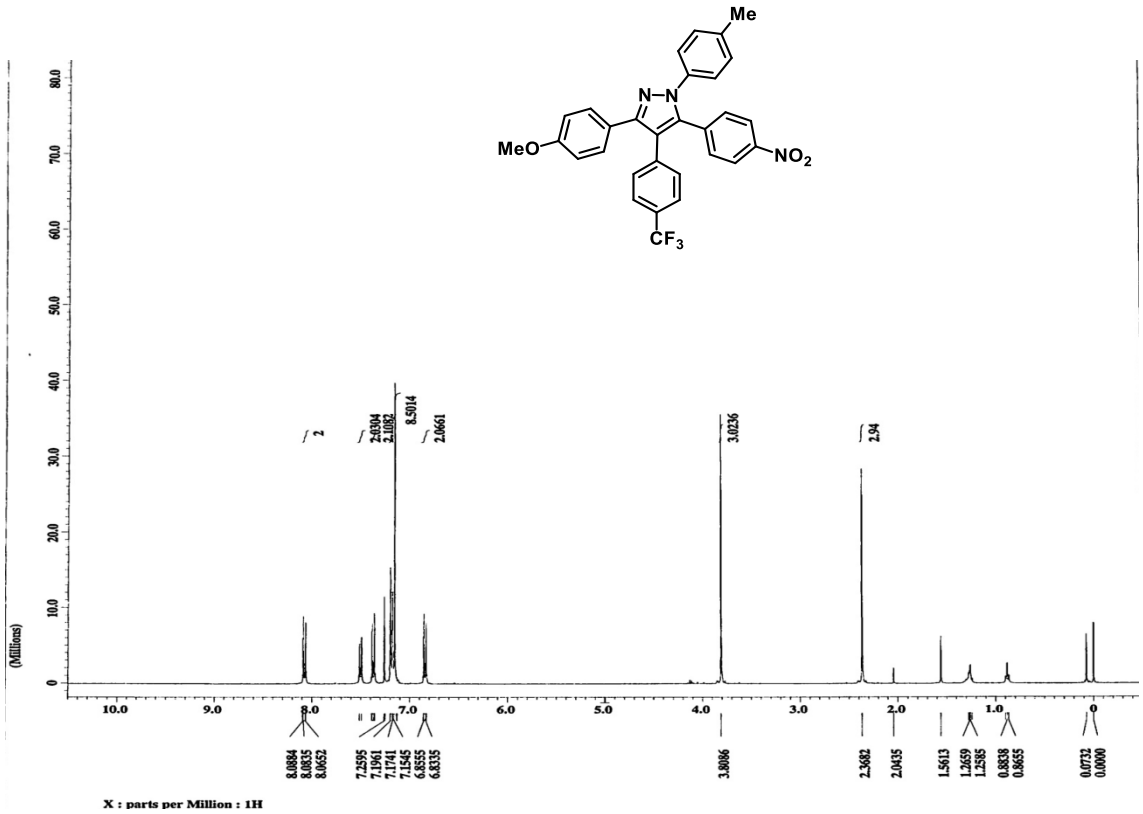
C(14)-C(13)-C(16)-F(1)	152.7(3)
C(12)-C(13)-C(16)-F(1)	-27.6(4)
C(14)-C(13)-C(16)-F(3)	-87.3(4)
C(12)-C(13)-C(16)-F(3)	92.4(4)
C(14)-C(13)-C(16)-F(2)	31.9(4)
C(12)-C(13)-C(16)-F(2)	-148.4(3)
N(1)-C(3)-C(17)-C(18)	-150.9(3)
C(2)-C(3)-C(17)-C(18)	24.1(5)
N(1)-C(3)-C(17)-C(22)	23.3(4)
C(2)-C(3)-C(17)-C(22)	-161.8(3)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.3(4)
C(3)-C(17)-C(18)-C(19)	173.9(3)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.5(5)
C(18)-C(19)-C(20)-O(3)	-178.9(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	1.1(5)
O(3)-C(20)-C(21)-C(22)	179.2(2)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-0.7(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-0.1(4)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	0.6(4)
C(3)-C(17)-C(22)-C(21)	-173.8(3)
C(29)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.2(4)
N(2)-C(24)-C(25)-C(26)	-177.1(2)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.3(4)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	0.9(4)
C(25)-C(26)-C(27)-C(30)	-179.7(3)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	0.0(4)
C(30)-C(27)-C(28)-C(29)	-179.4(3)
C(27)-C(28)-C(29)-C(24)	-1.5(5)
C(25)-C(24)-C(29)-C(28)	2.1(4)
N(2)-C(24)-C(29)-C(28)	177.9(3)
C(2)-C(3)-N(1)-N(2)	-0.1(3)
C(17)-C(3)-N(1)-N(2)	175.7(2)
C(3)-N(1)-N(2)-C(1)	-0.8(3)
C(3)-N(1)-N(2)-C(24)	169.9(2)
C(2)-C(1)-N(2)-N(1)	1.4(3)
C(4)-C(1)-N(2)-N(1)	-173.5(2)
C(2)-C(1)-N(2)-C(24)	-167.9(3)
C(4)-C(1)-N(2)-C(24)	17.2(4)

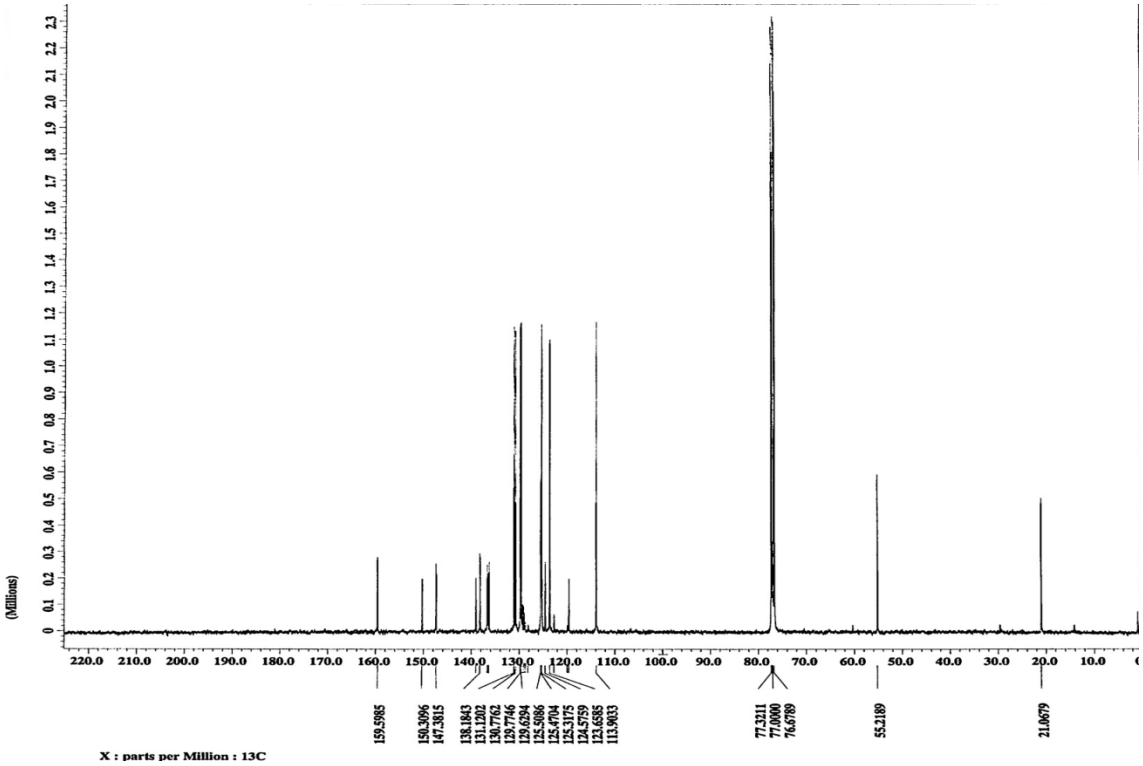
C(25)-C(24)-N(2)-N(1)	43.4(4)
C(29)-C(24)-N(2)-N(1)	-132.4(3)
C(25)-C(24)-N(2)-C(1)	-147.8(3)
C(29)-C(24)-N(2)-C(1)	36.4(4)
C(6)-C(7)-N(3)-O(1)	-13.8(4)
C(8)-C(7)-N(3)-O(1)	169.3(3)
C(6)-C(7)-N(3)-O(2)	166.8(3)
C(8)-C(7)-N(3)-O(2)	-10.2(4)
C(21)-C(20)-O(3)-C(23)	-1.0(4)
C(19)-C(20)-O(3)-C(23)	178.9(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

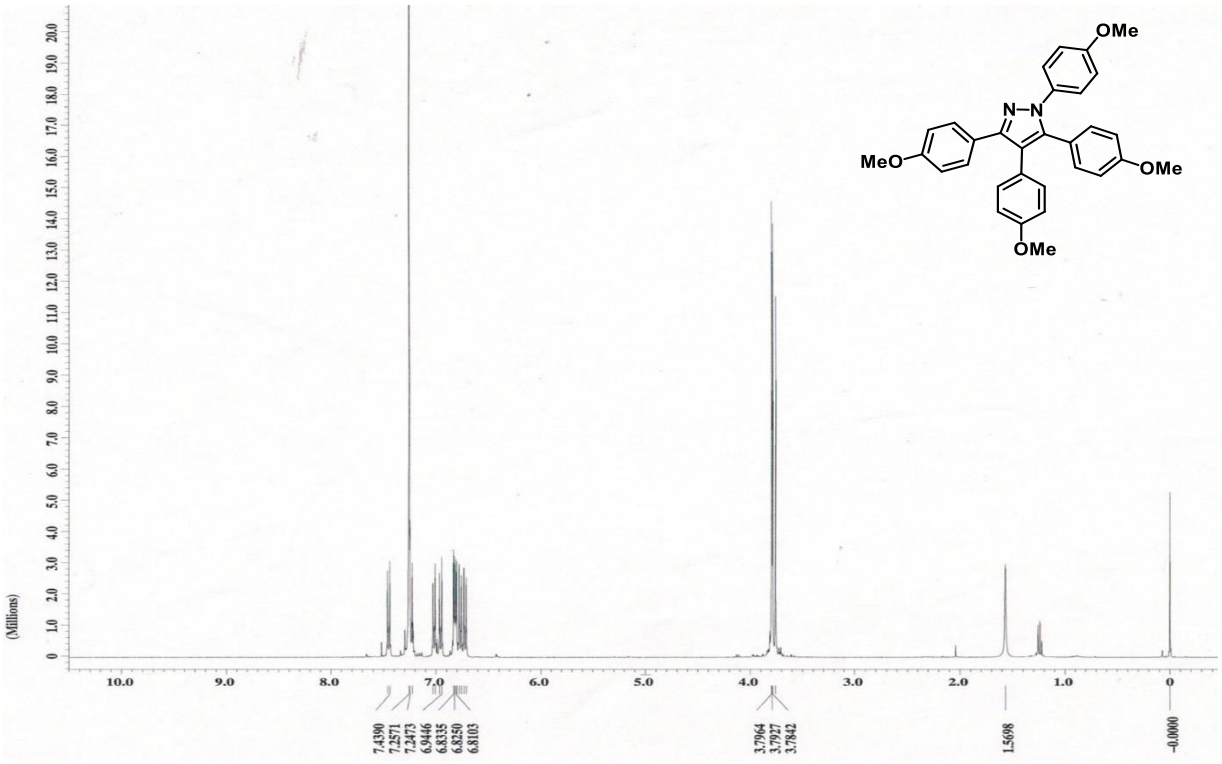
7. NMR Spectra

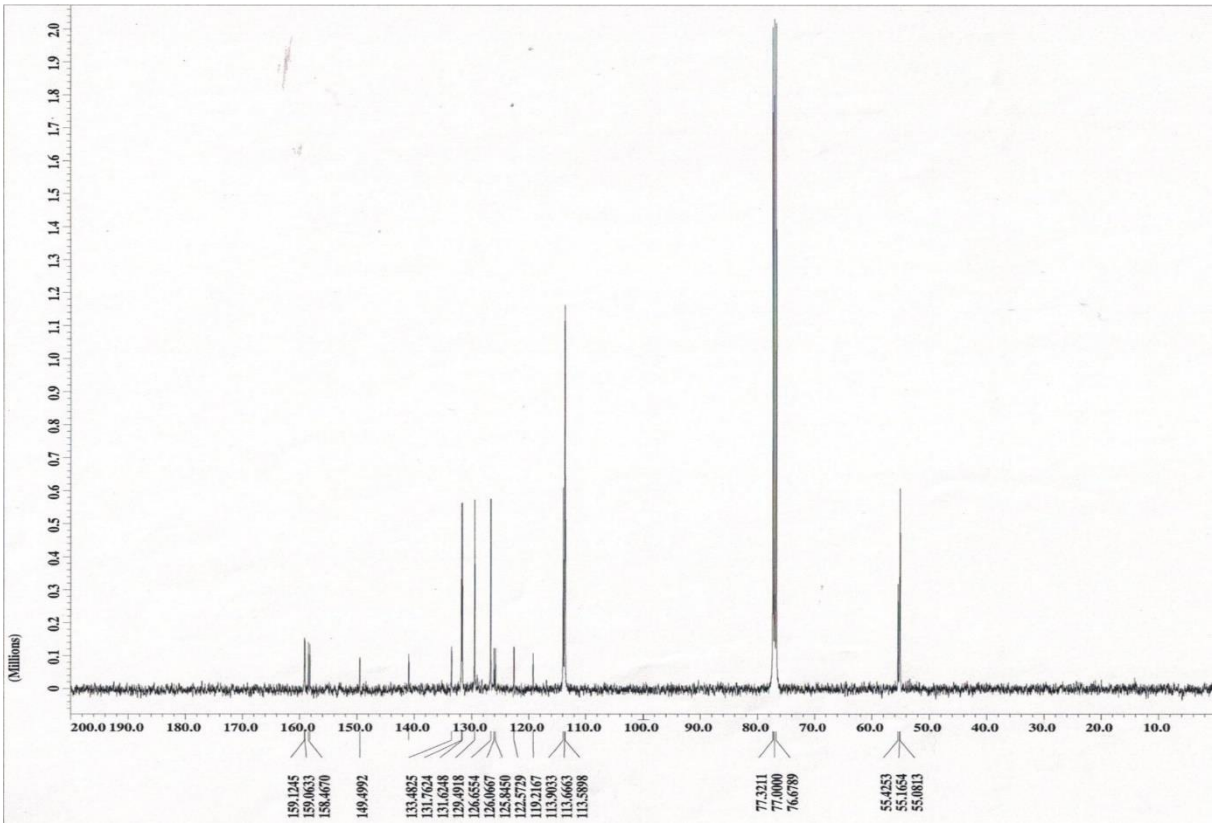
3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1-(4-tolyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2a)



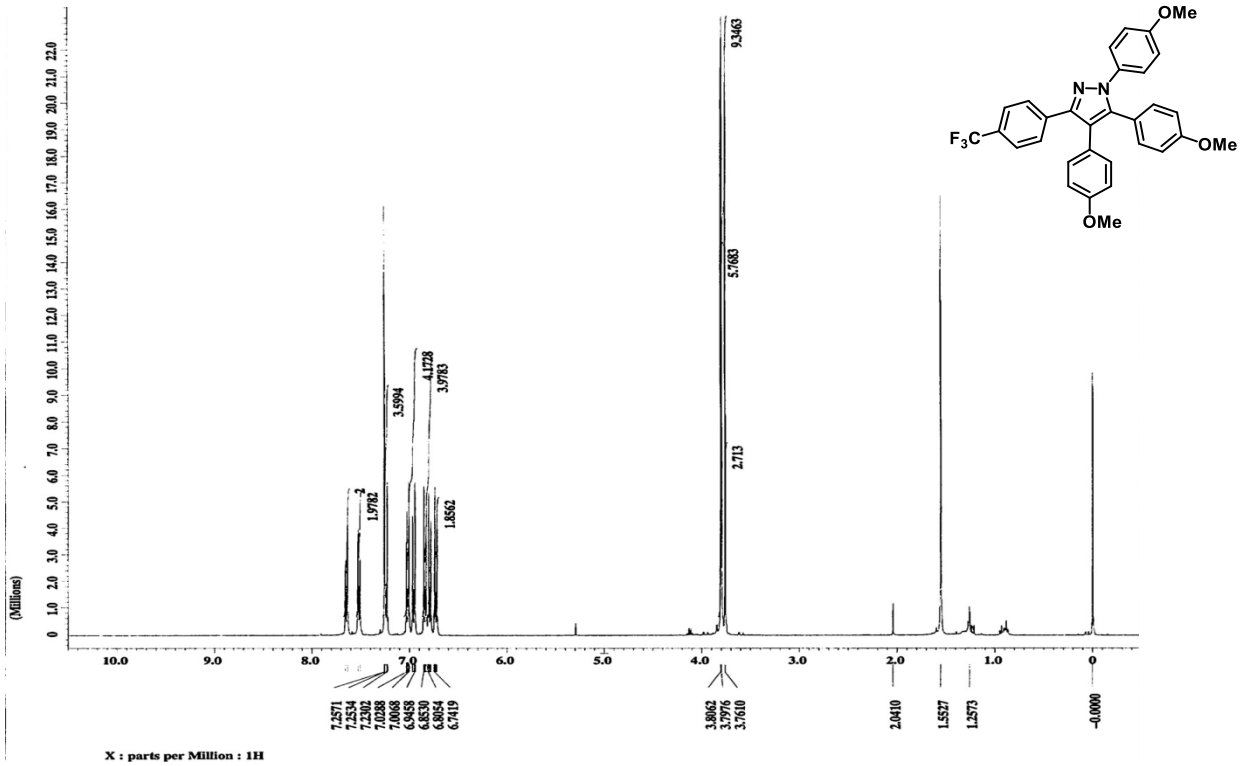


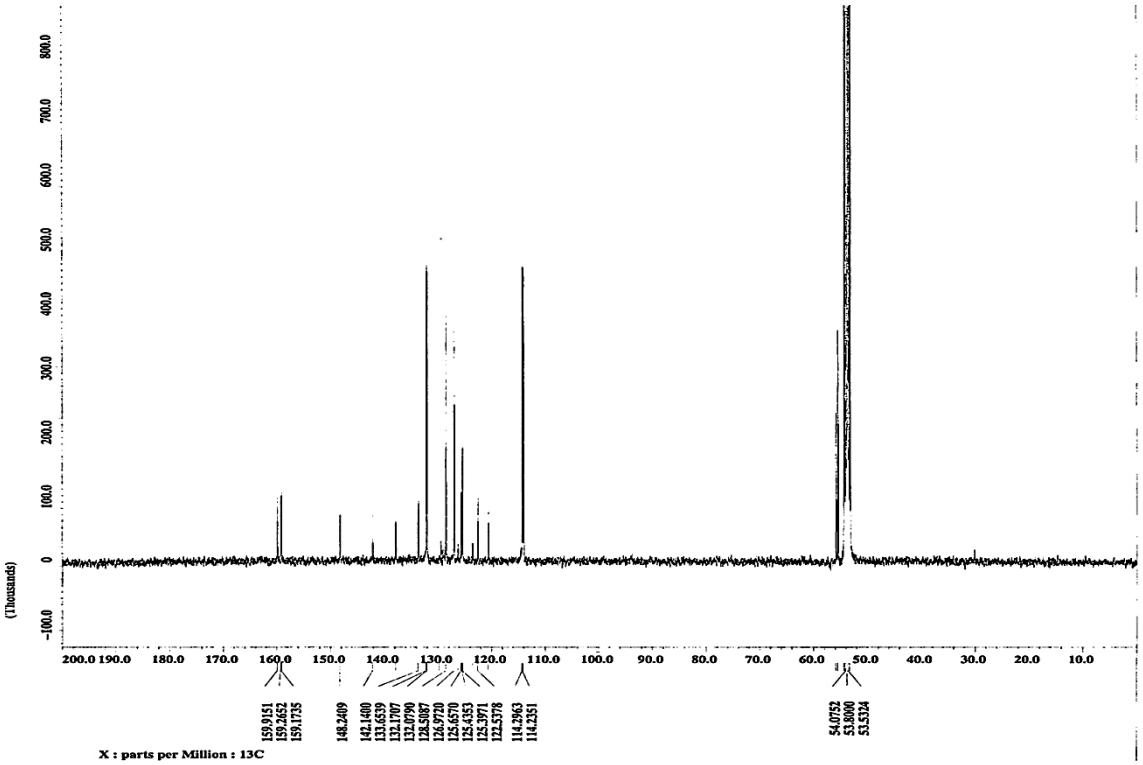
1,3,4,5-Tetrakis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (2b)



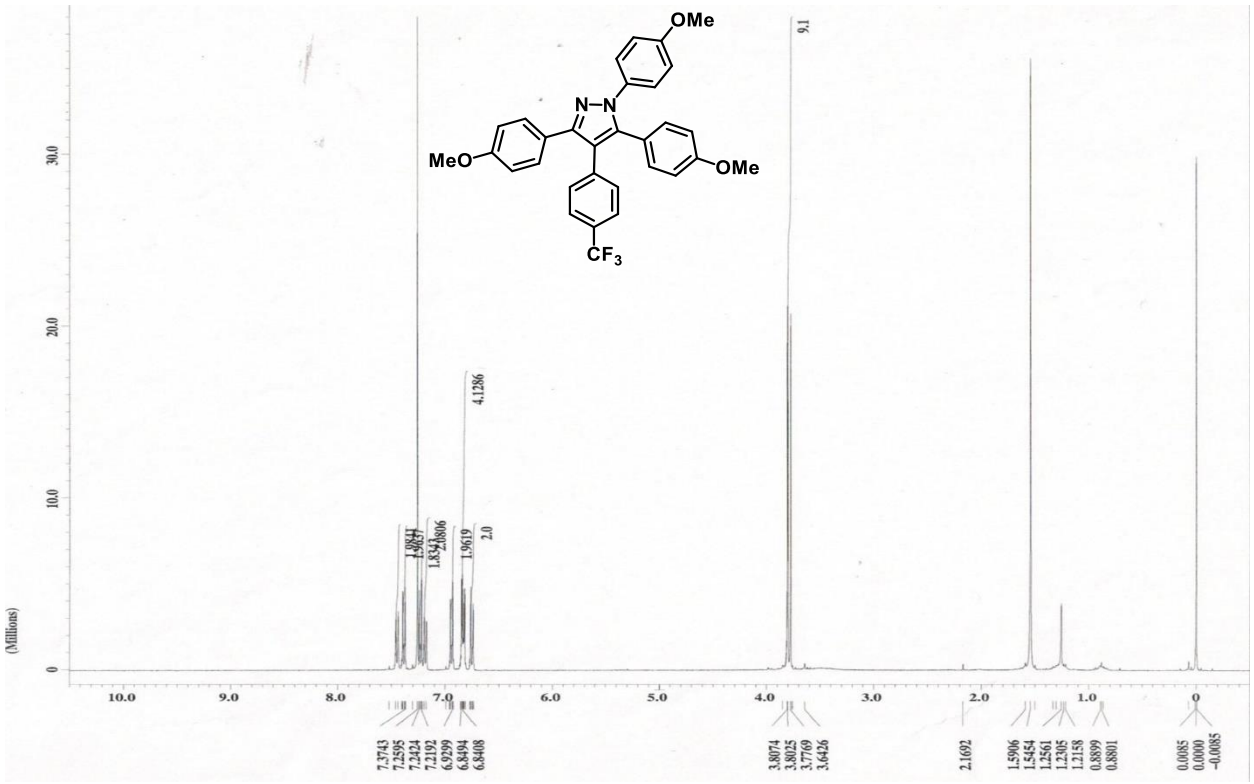


1,4,5-Tris(4-methoxyphenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2c)

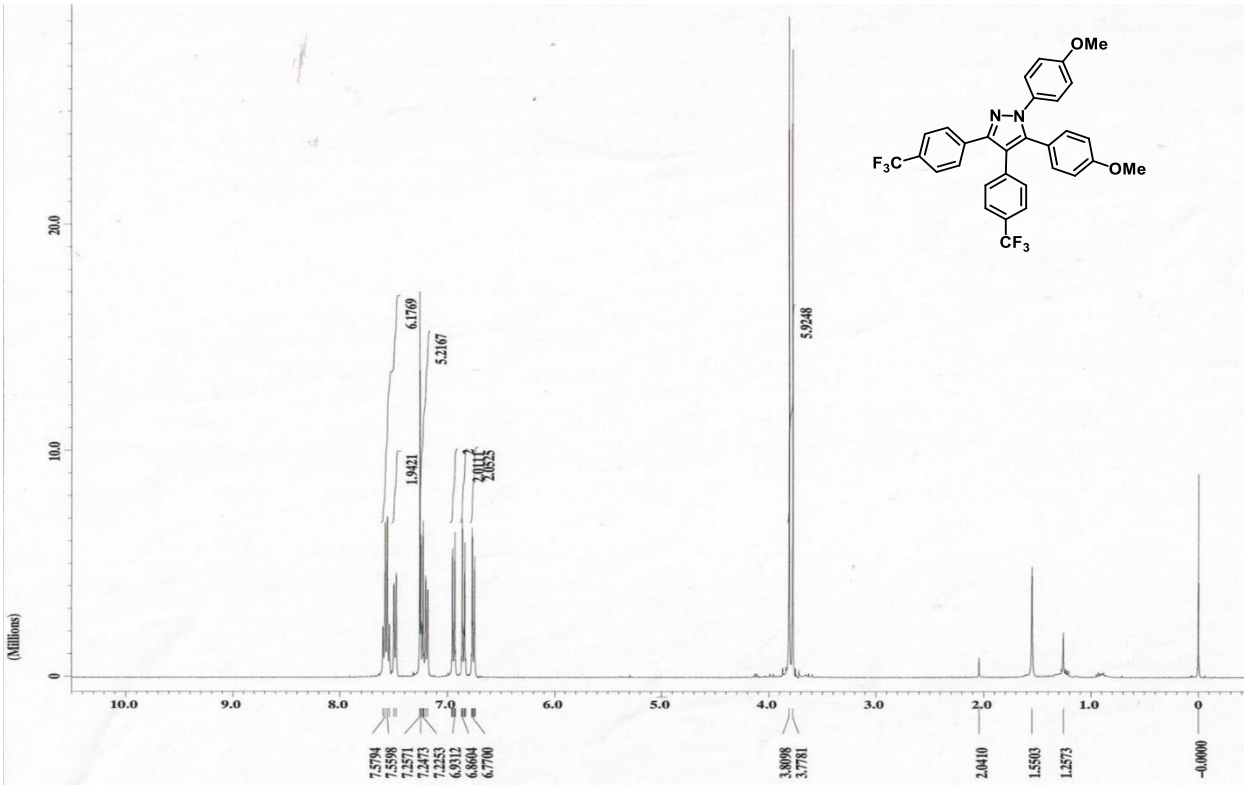


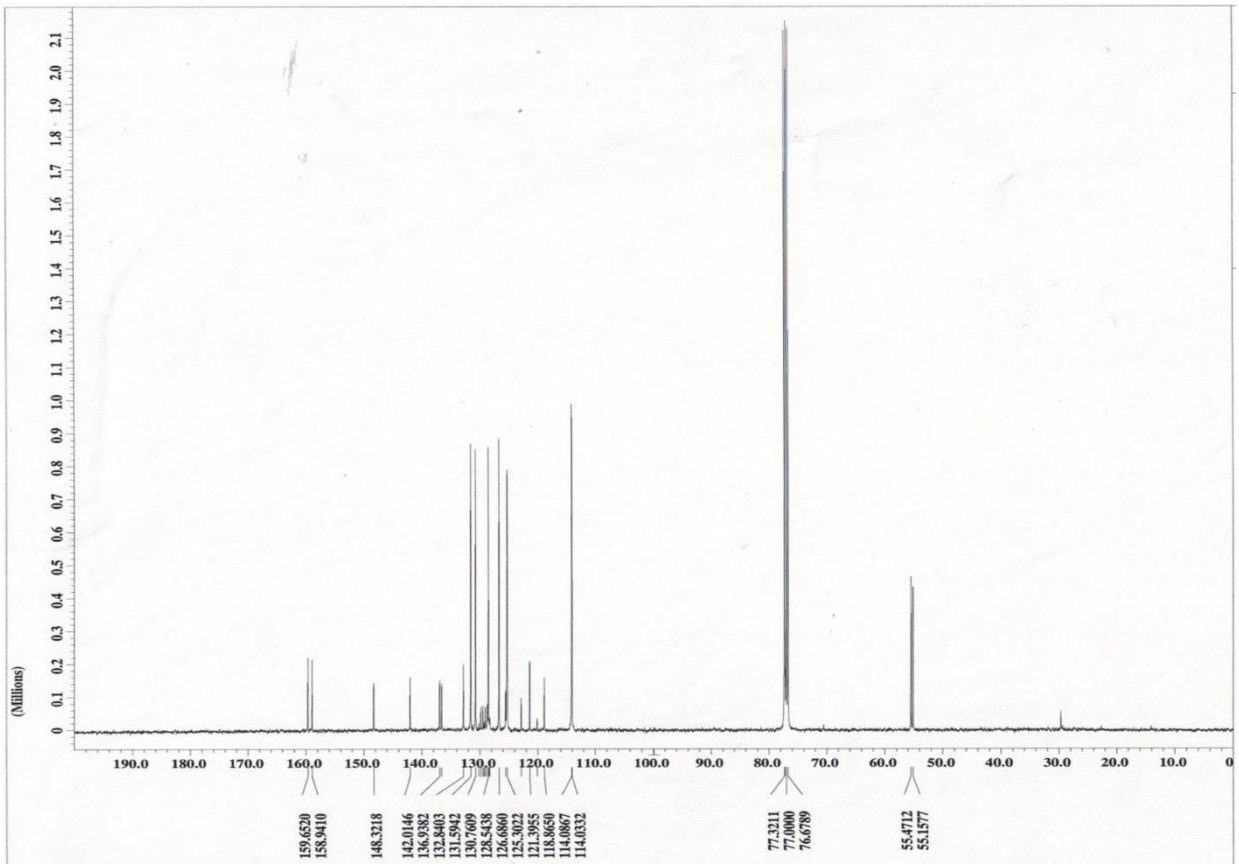


1,3,5-Tris(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2d)

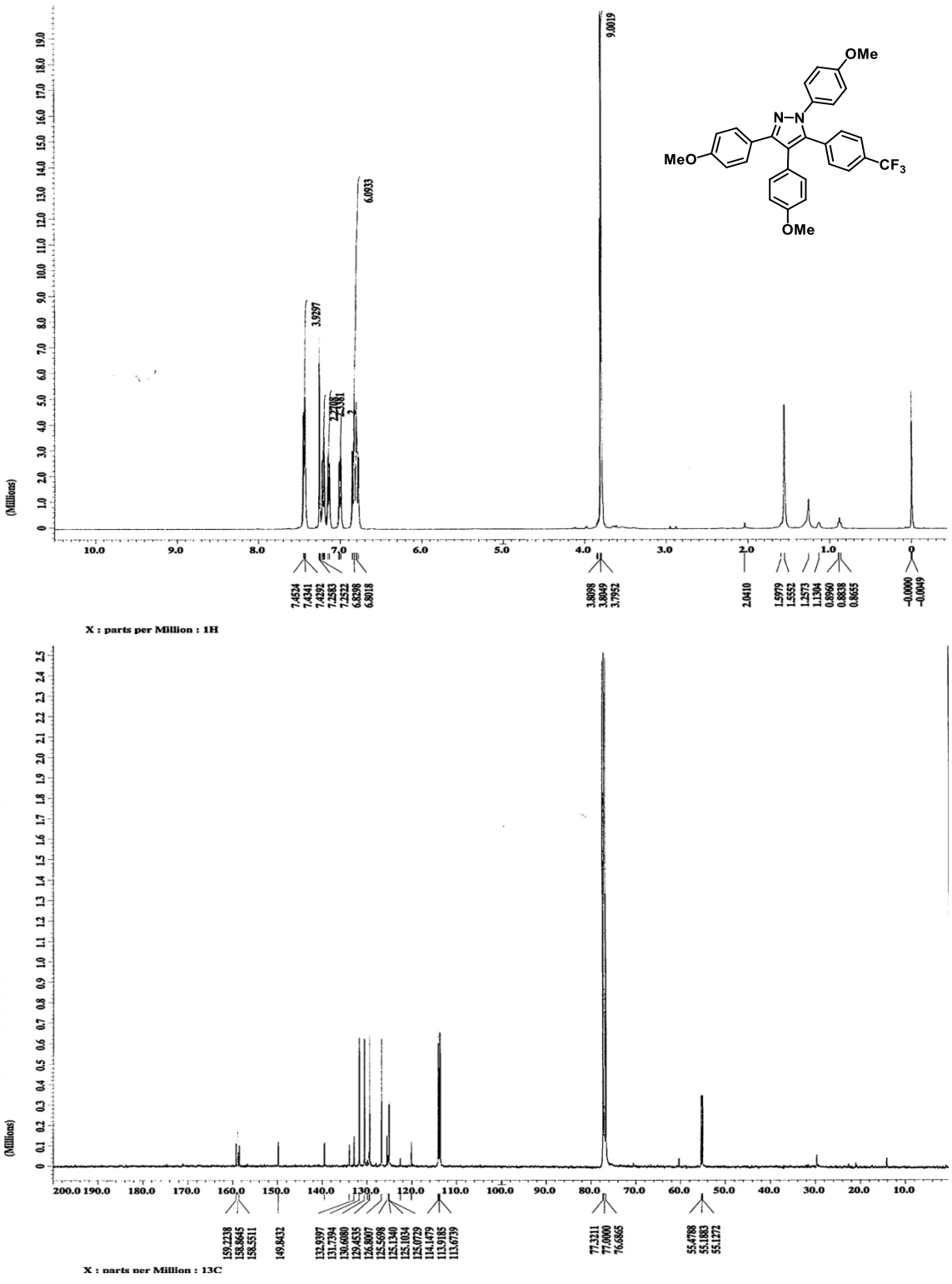


1,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3,4-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2e)

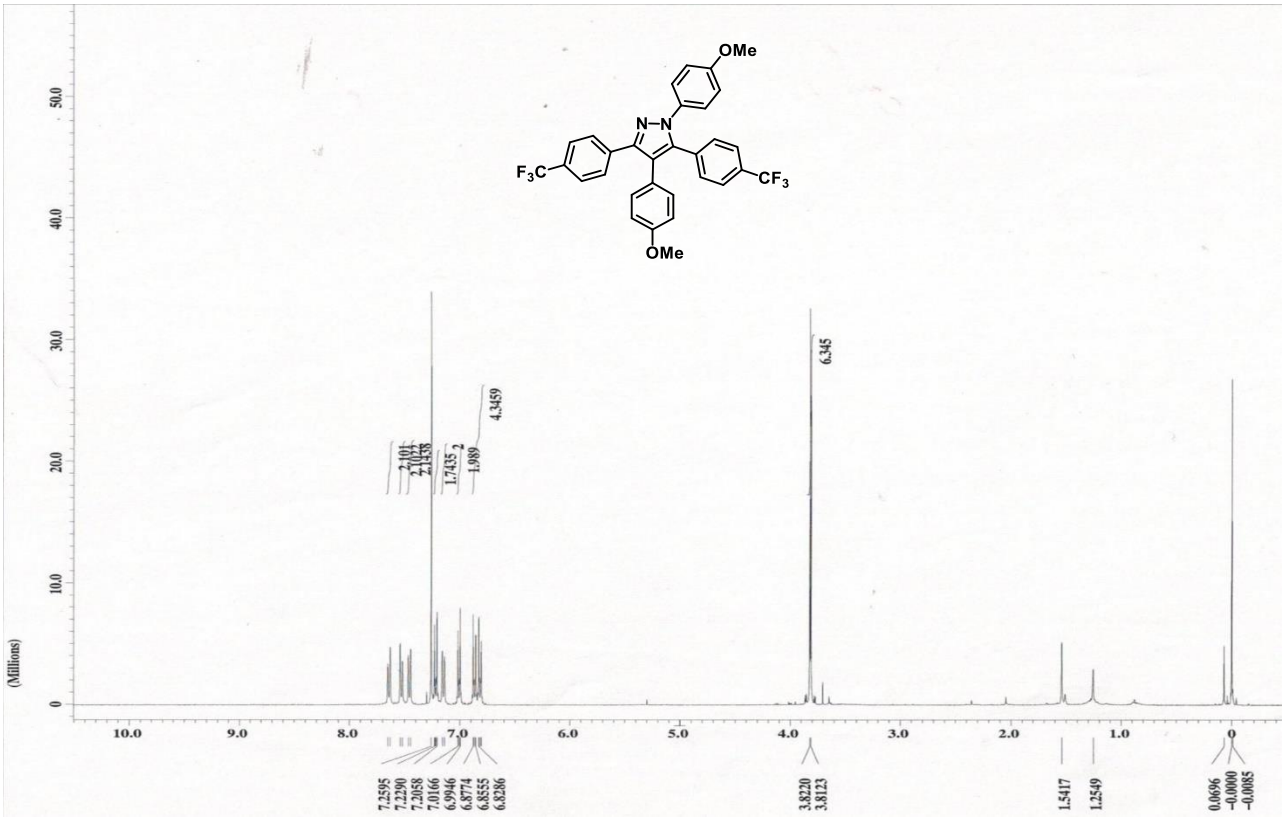


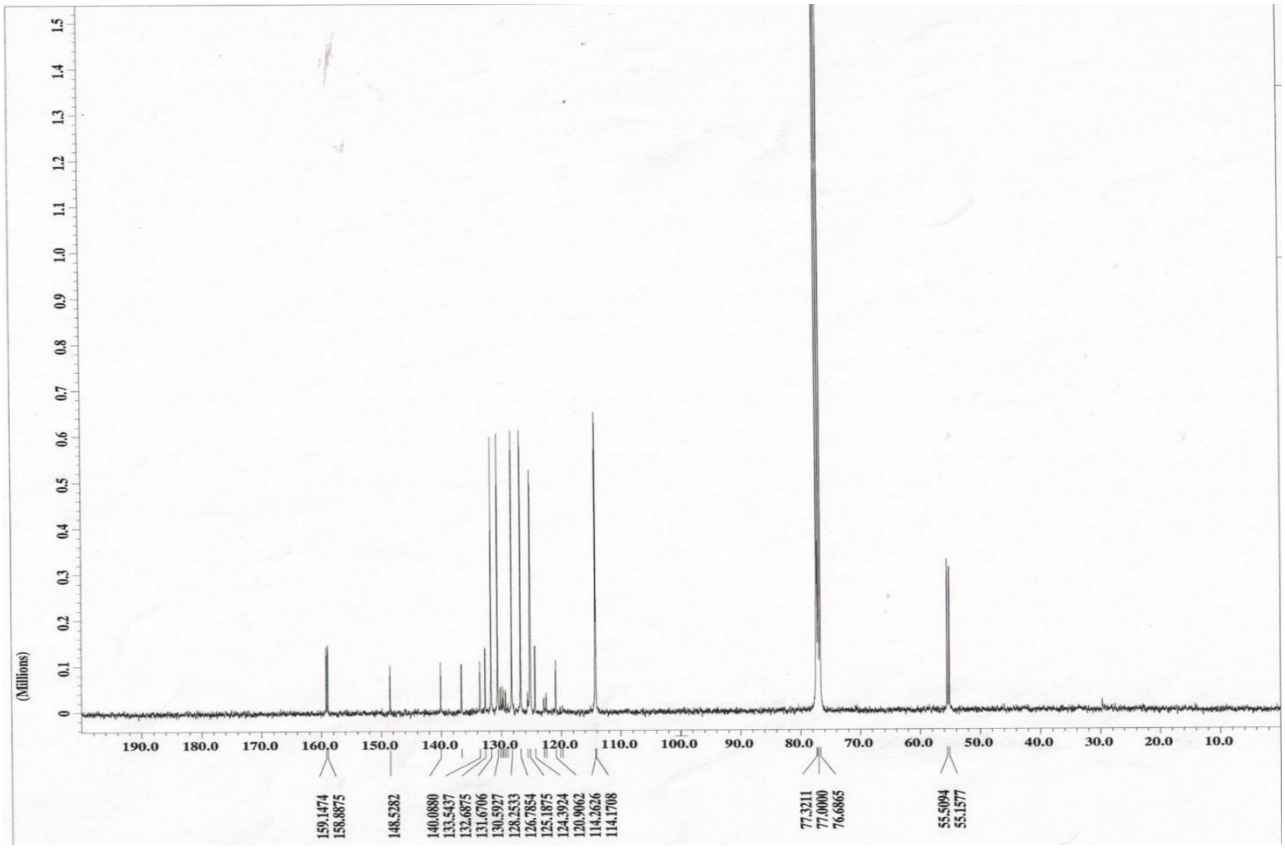


1,3,4-Tris(4-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2f)

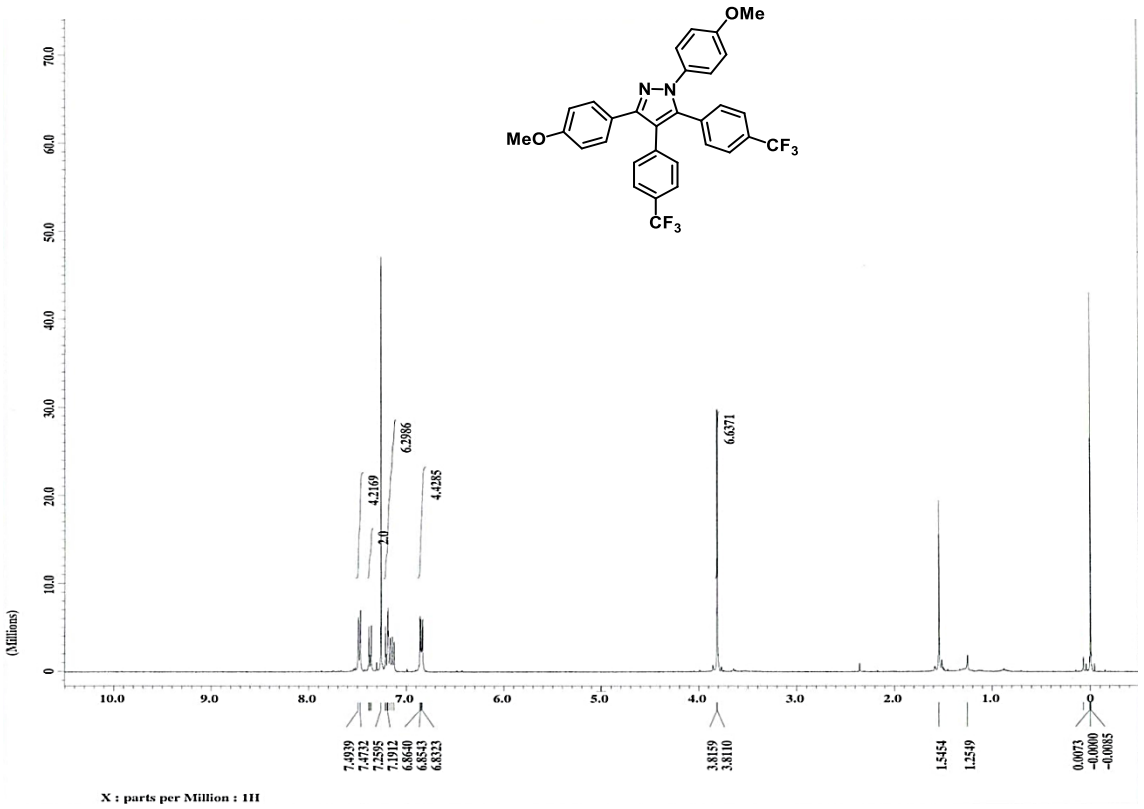


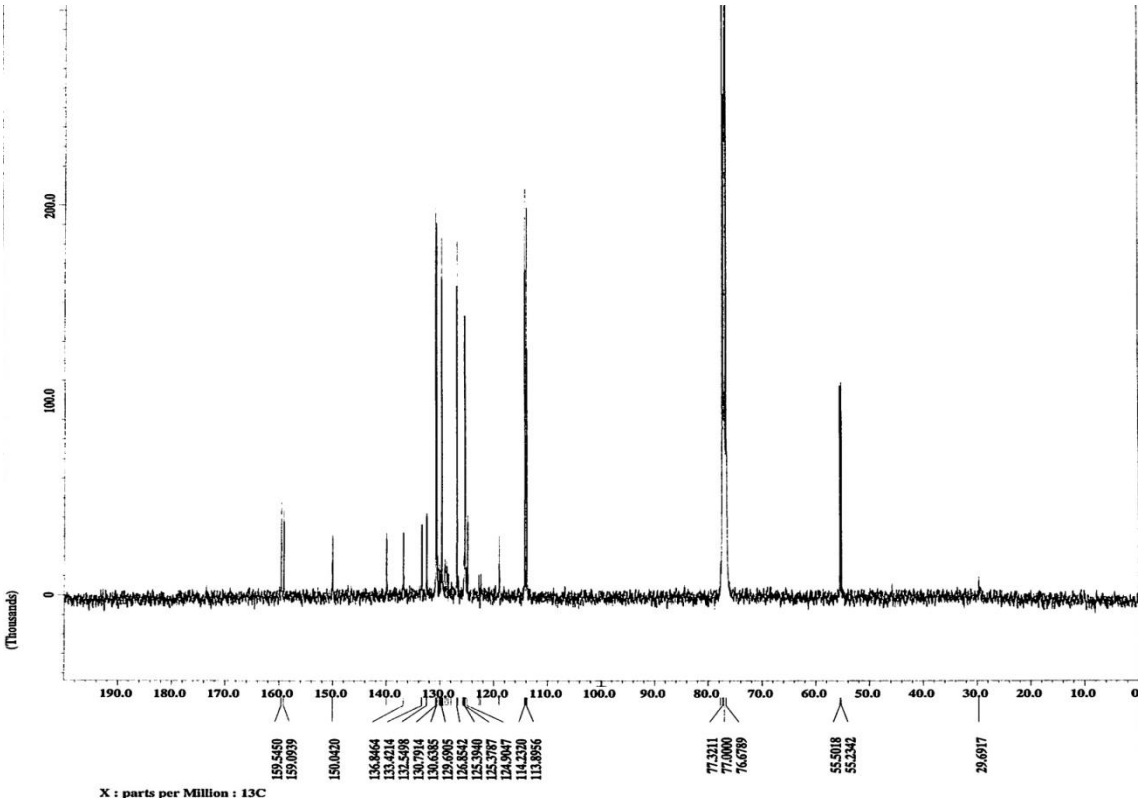
1,4-Bis(4-methoxyphenyl)-3,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2g)



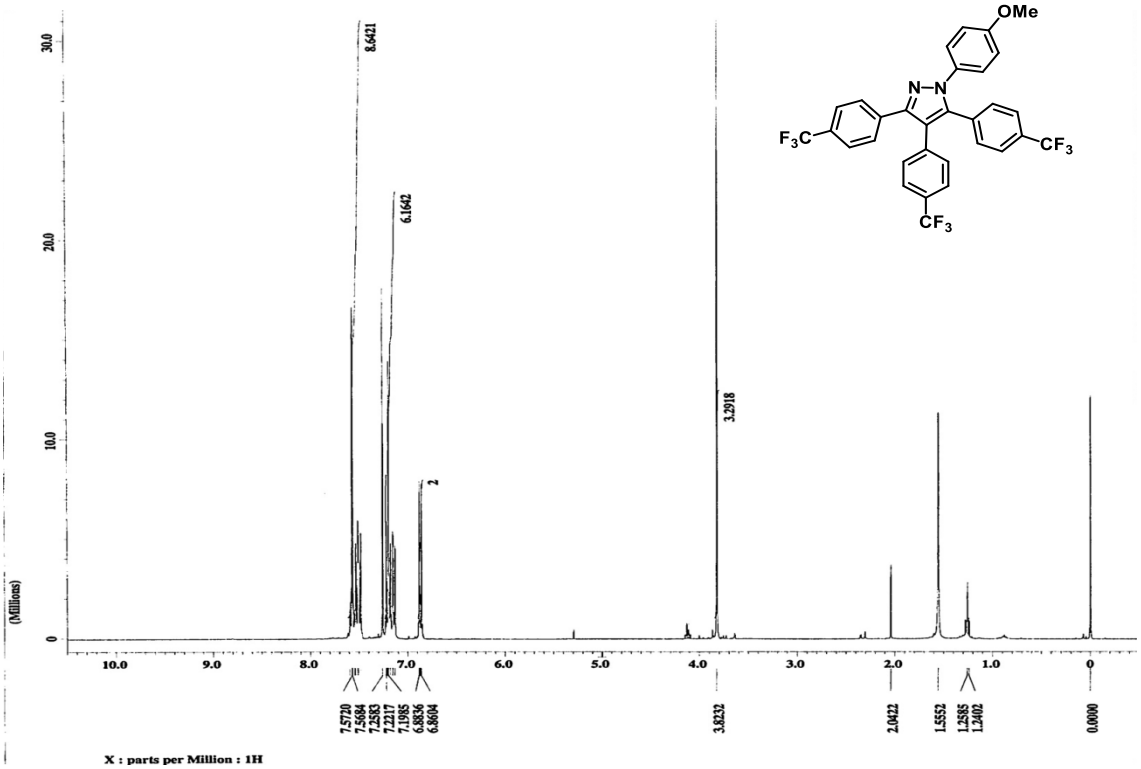


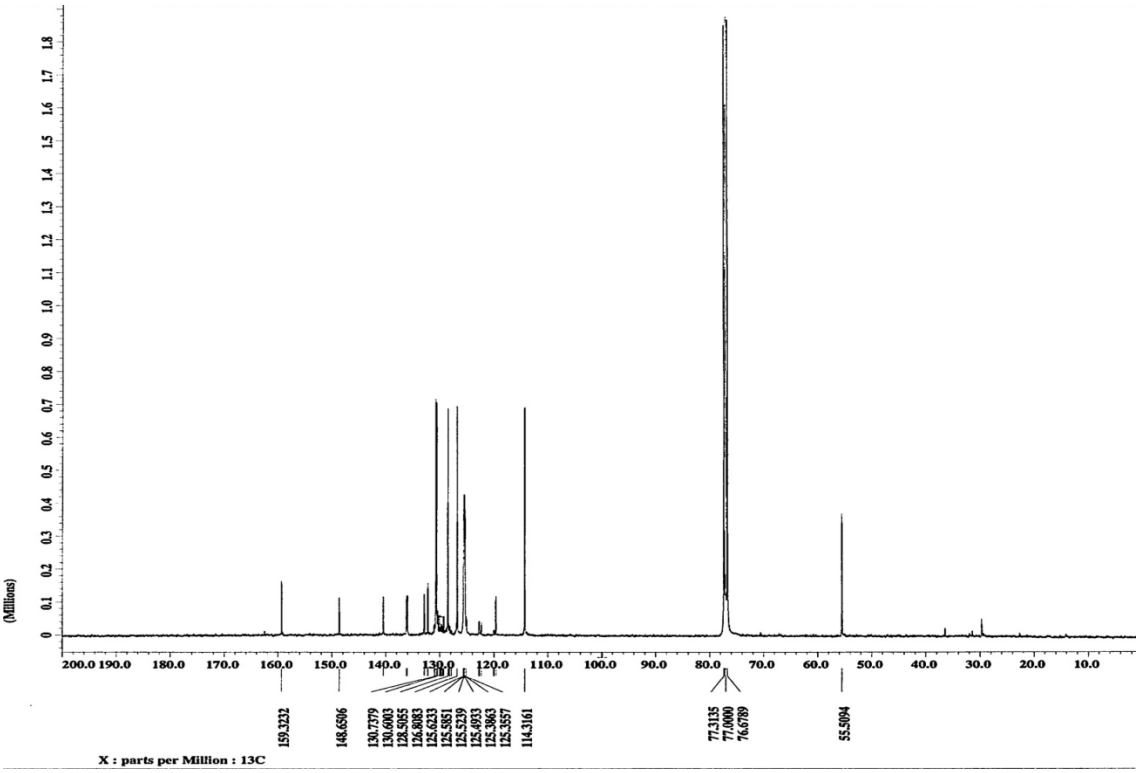
1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2h)



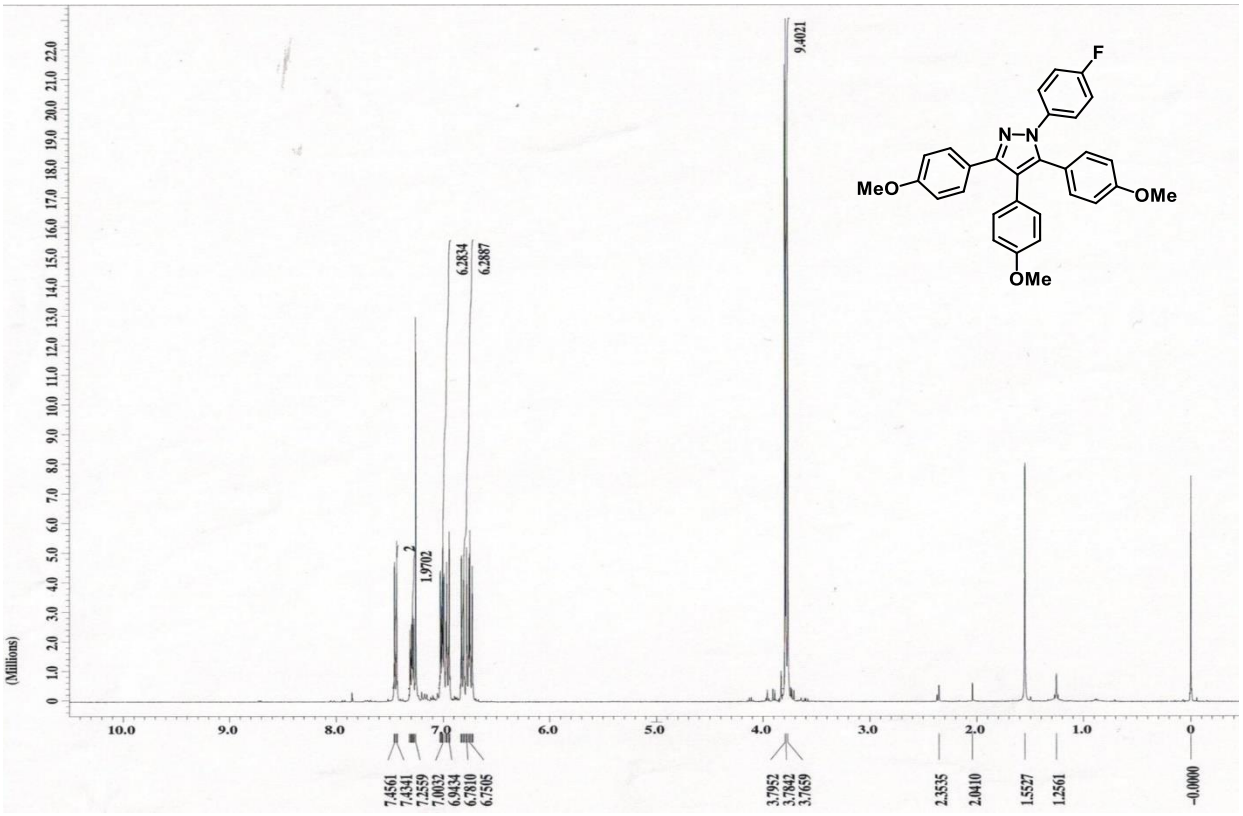


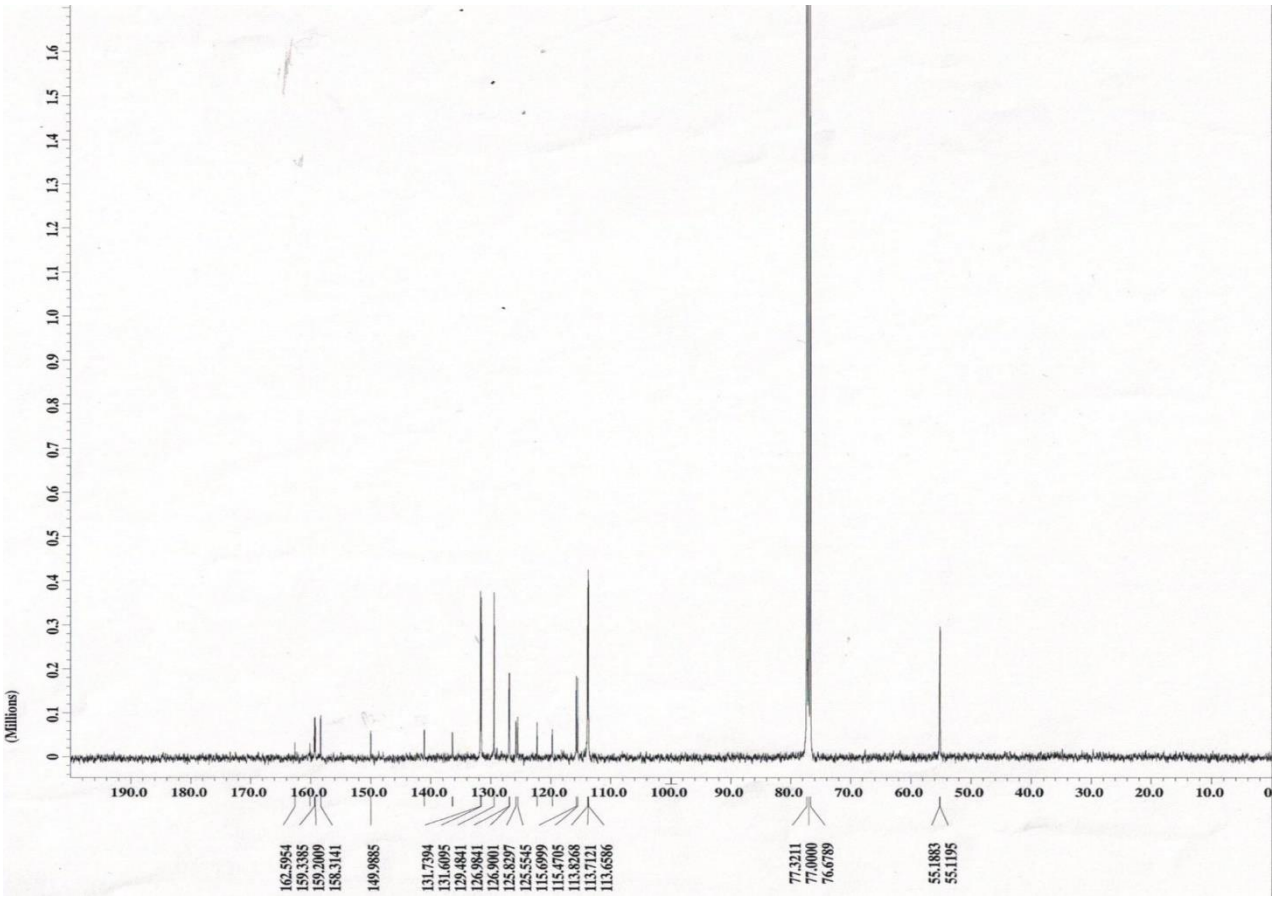
1-(4-Methoxyphenyl)-3,4,5-tris{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2i)



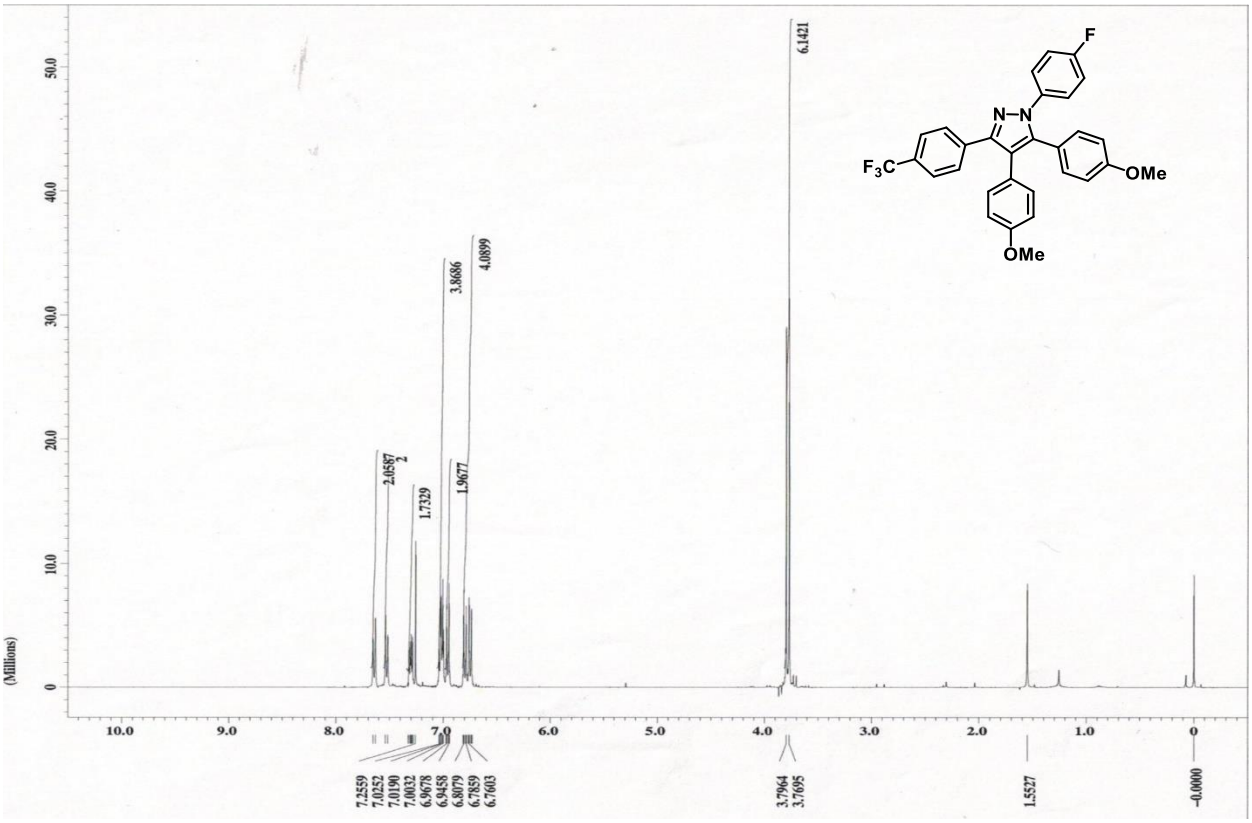


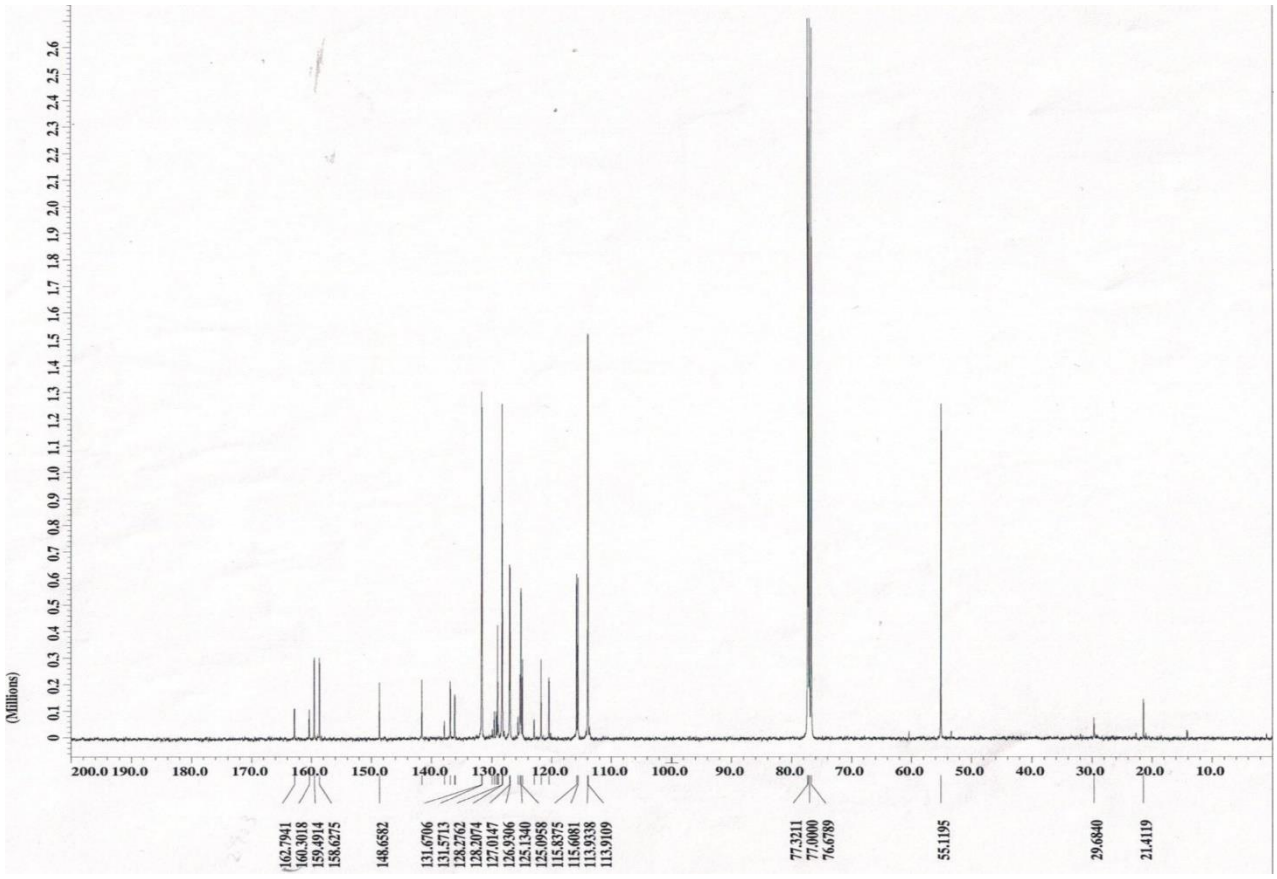
1-(4-Fluorophenyl)-3,4,5-tris(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole (2j)



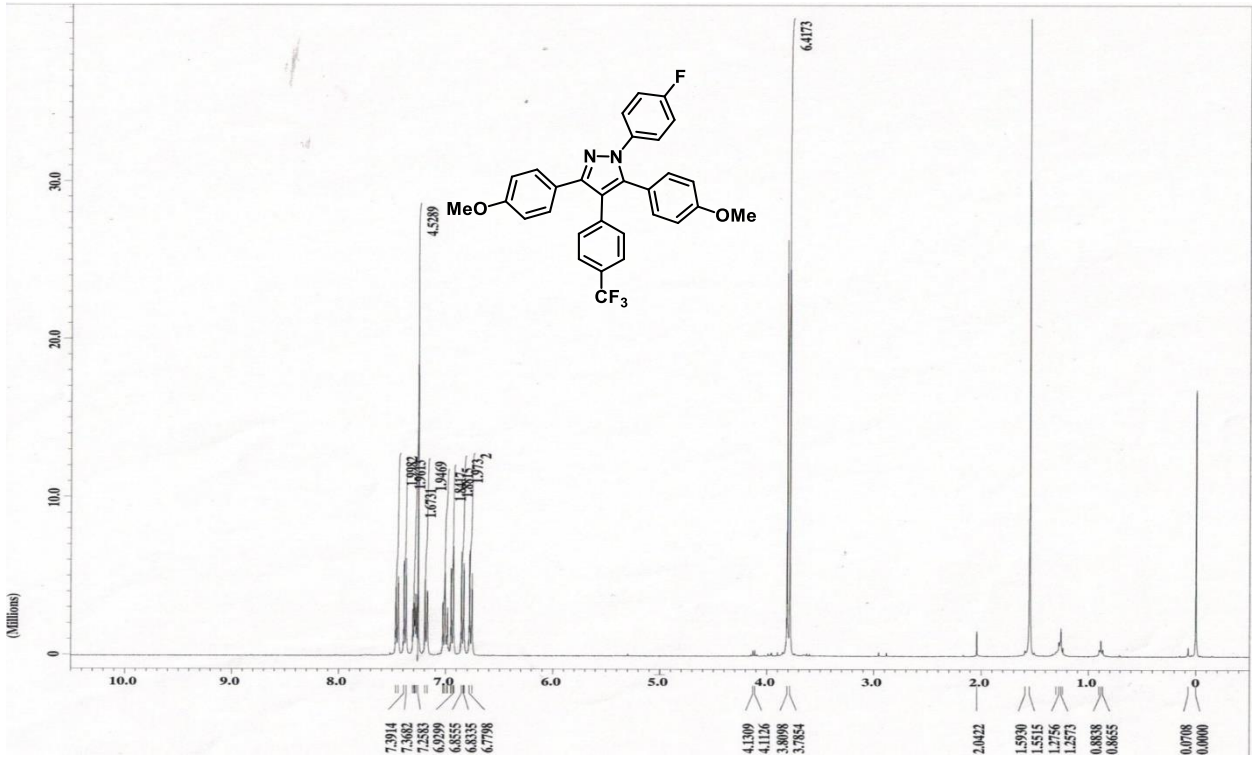


1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2k)

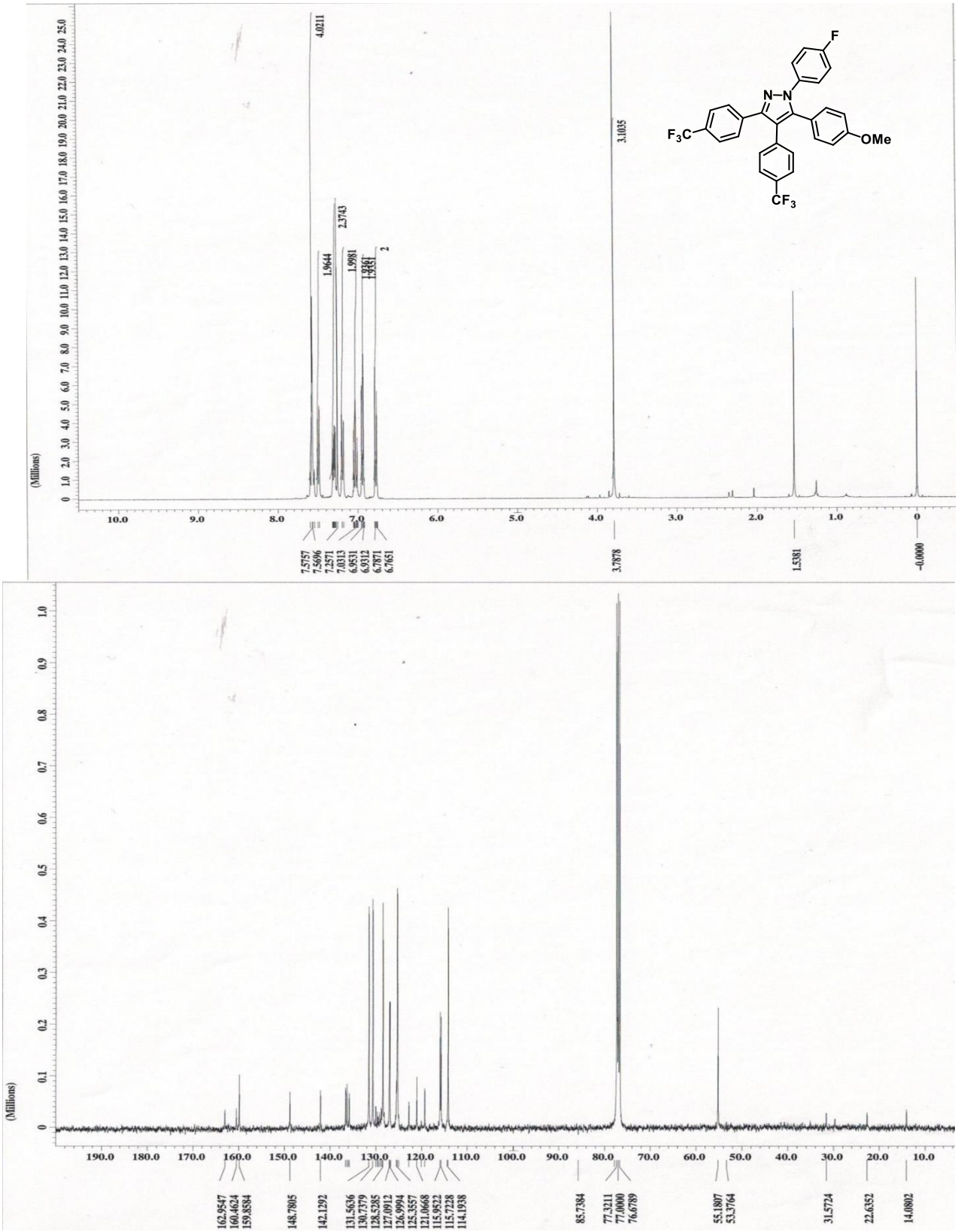




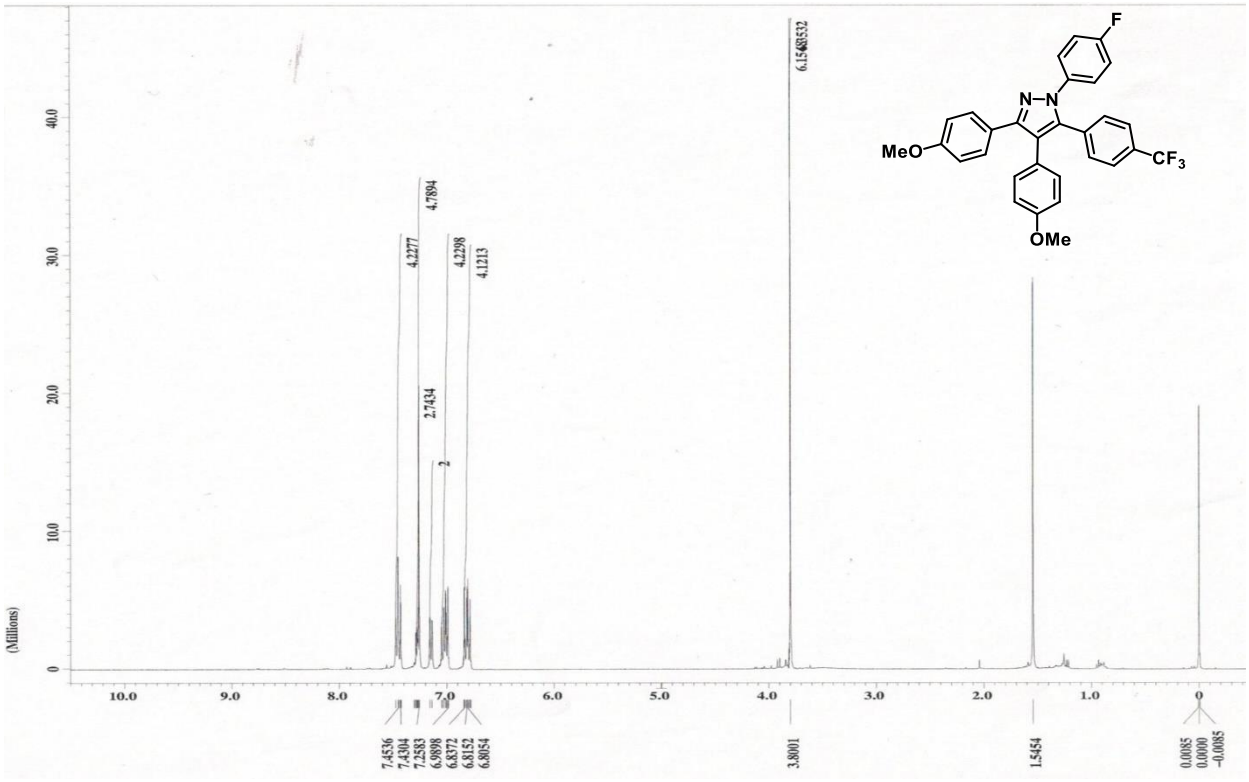
1-(4-Fluorophenyl)-3,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2l)

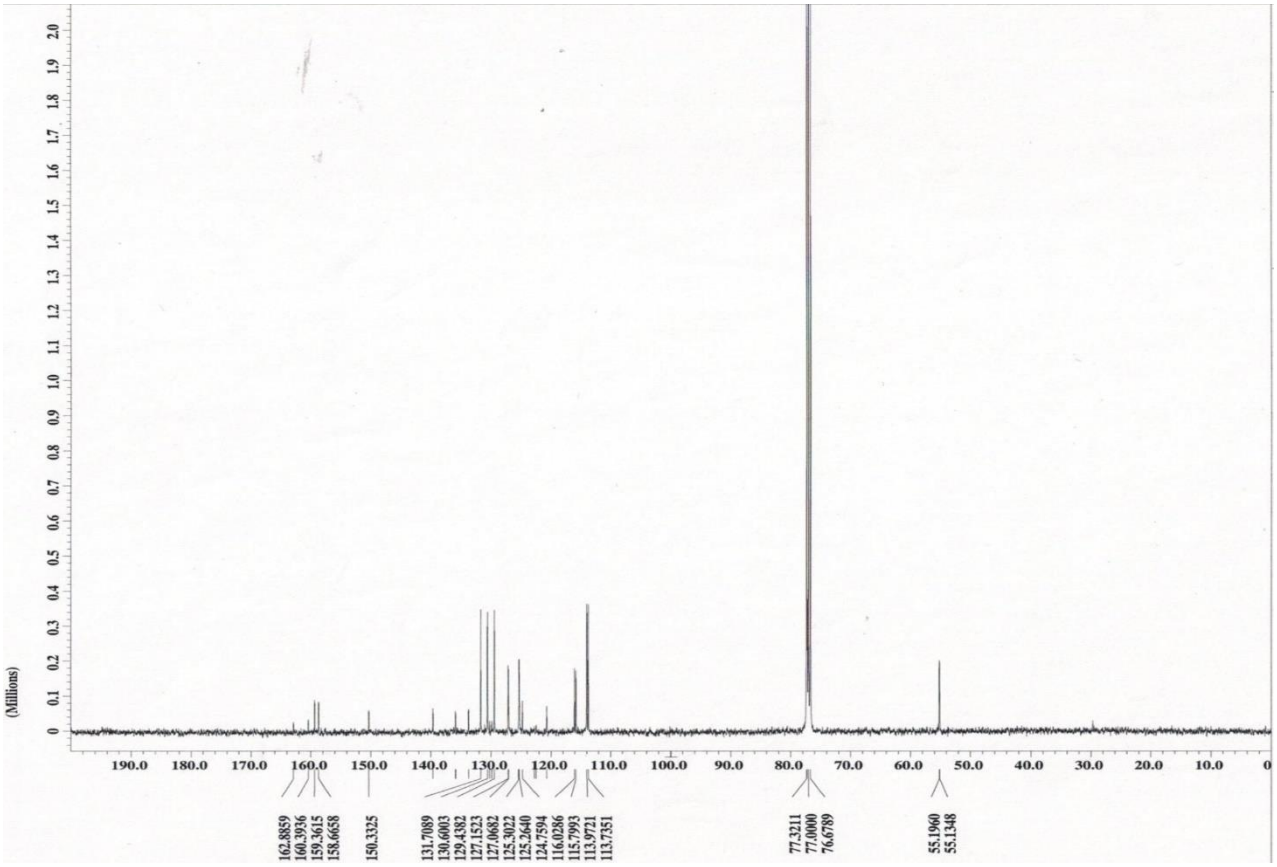


1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2m)

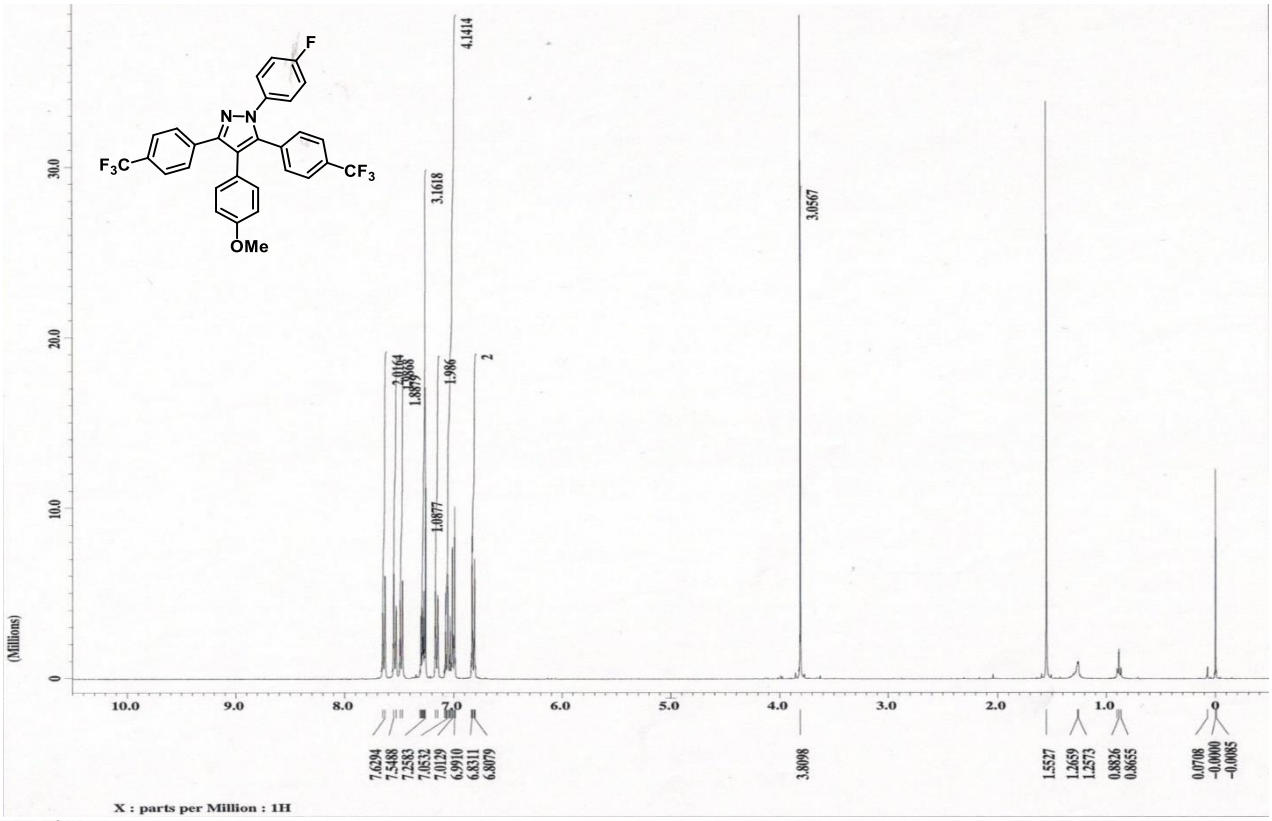


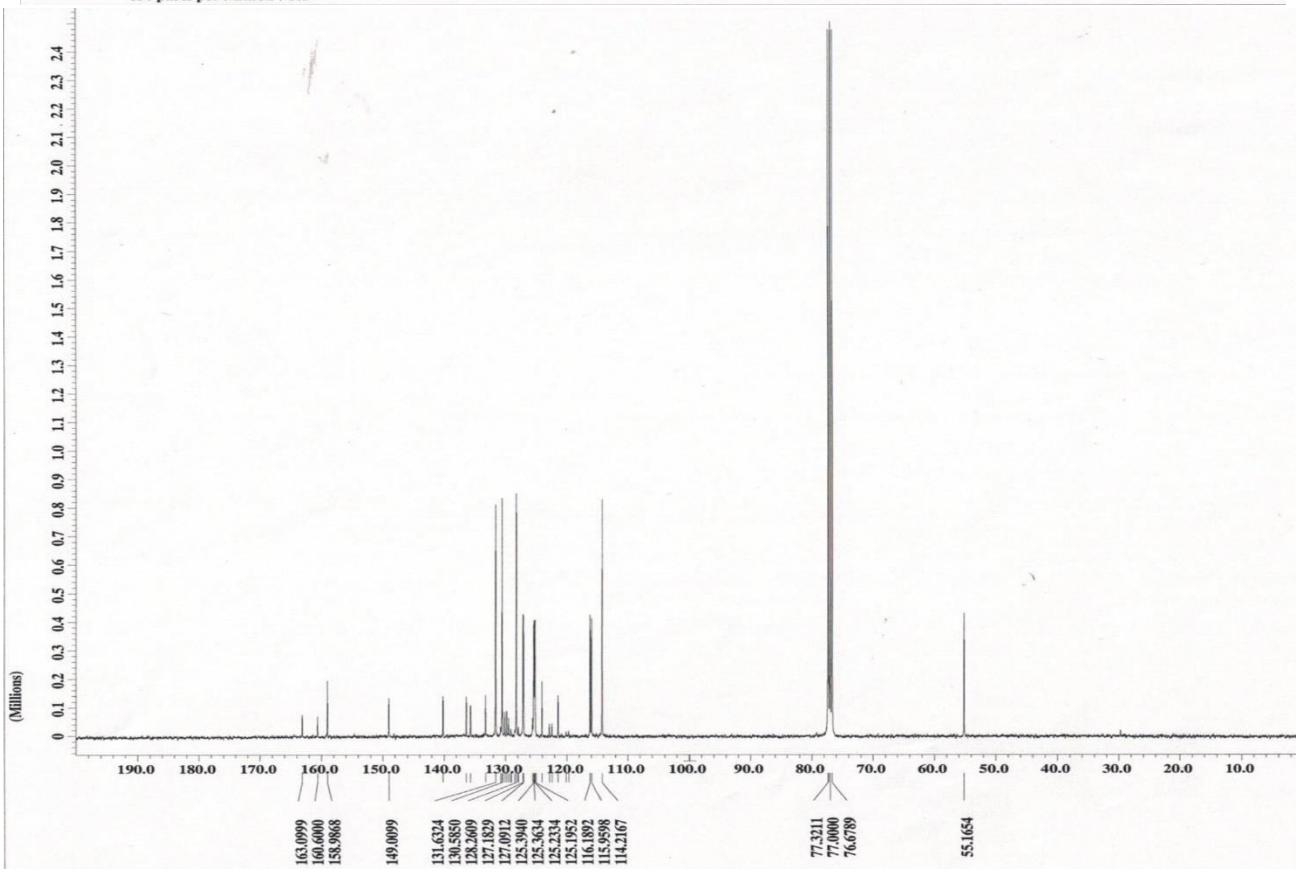
1-(4-Fluorophenyl)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2n)



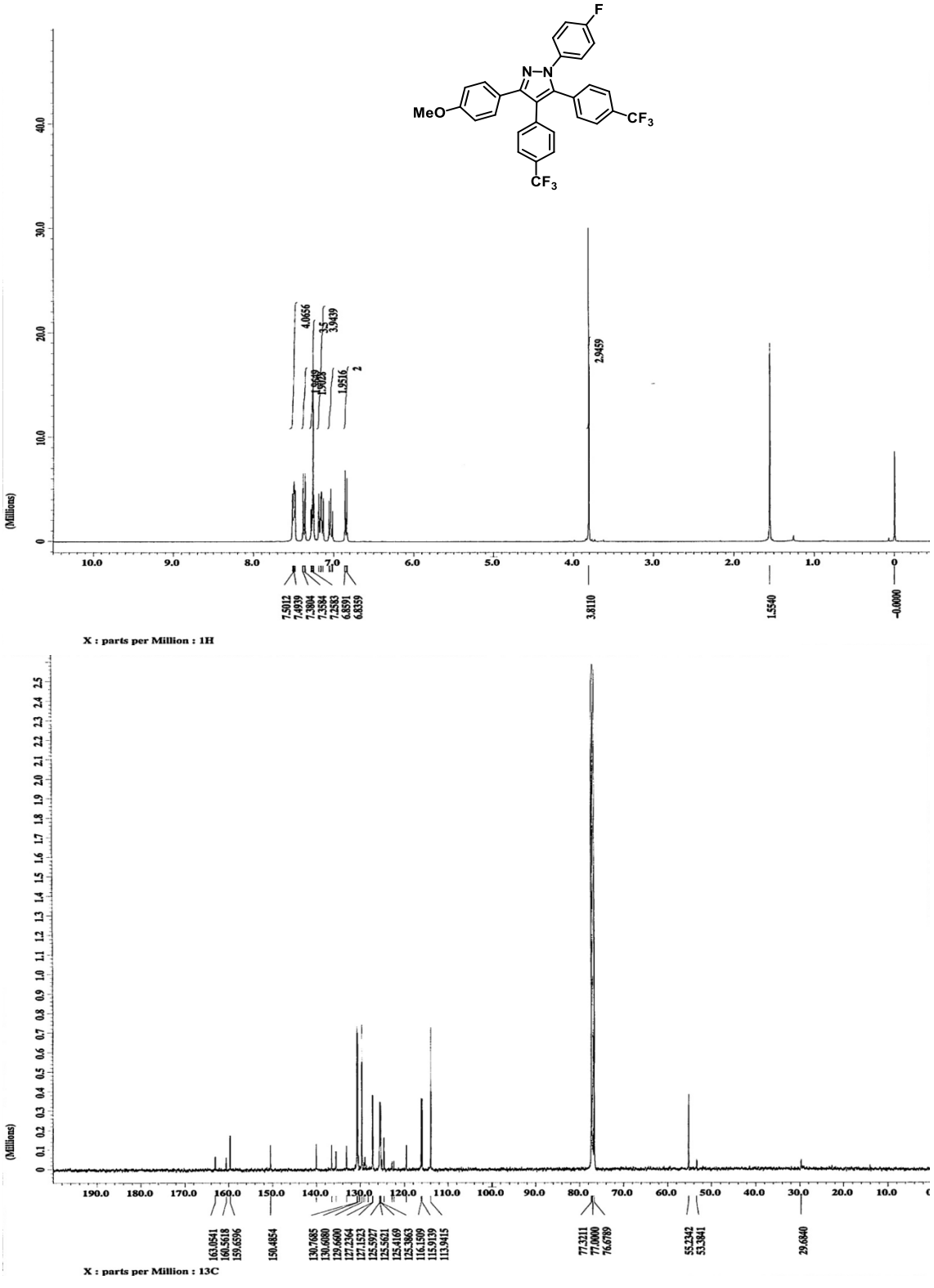


1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-3,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2o)

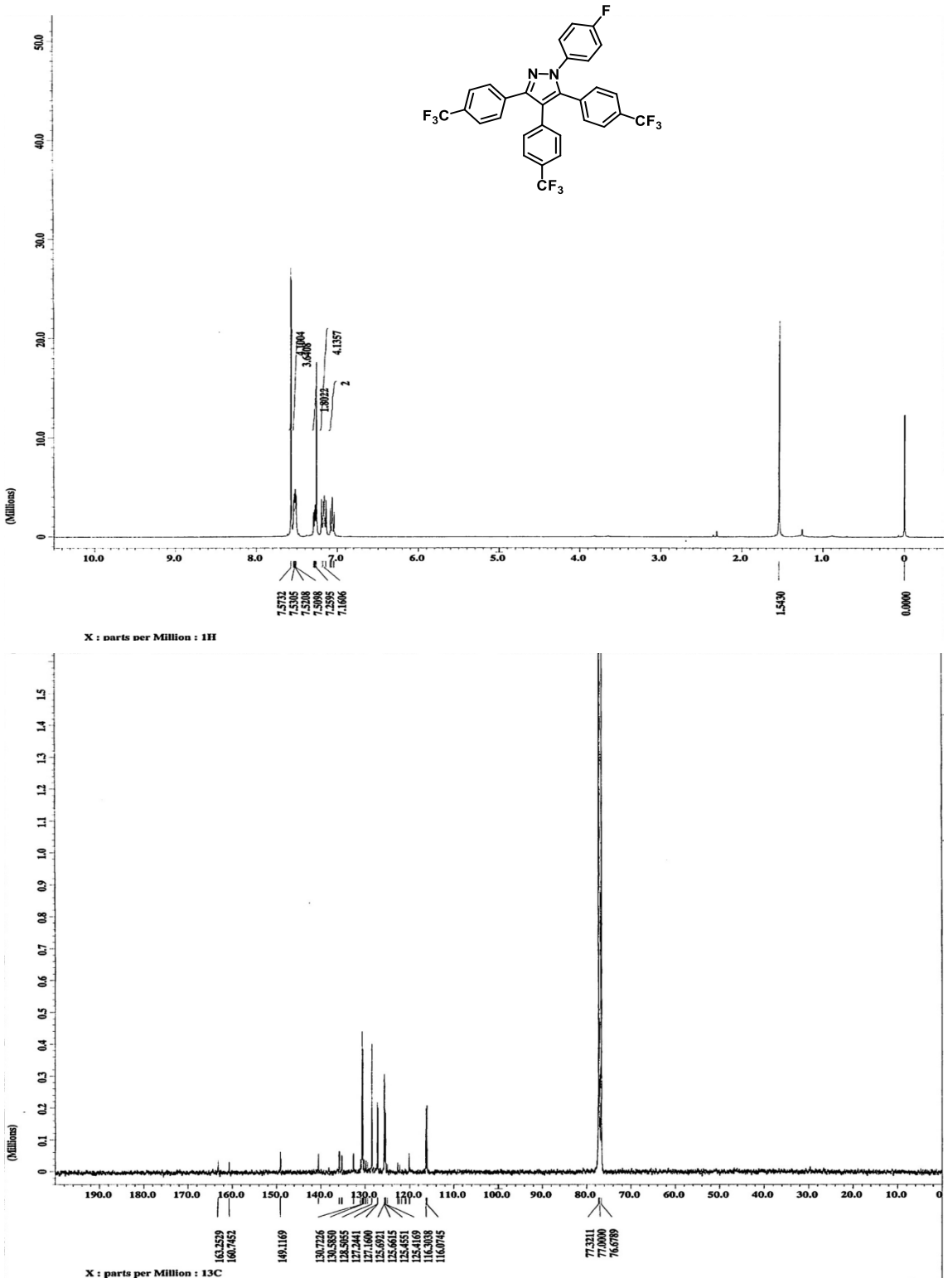




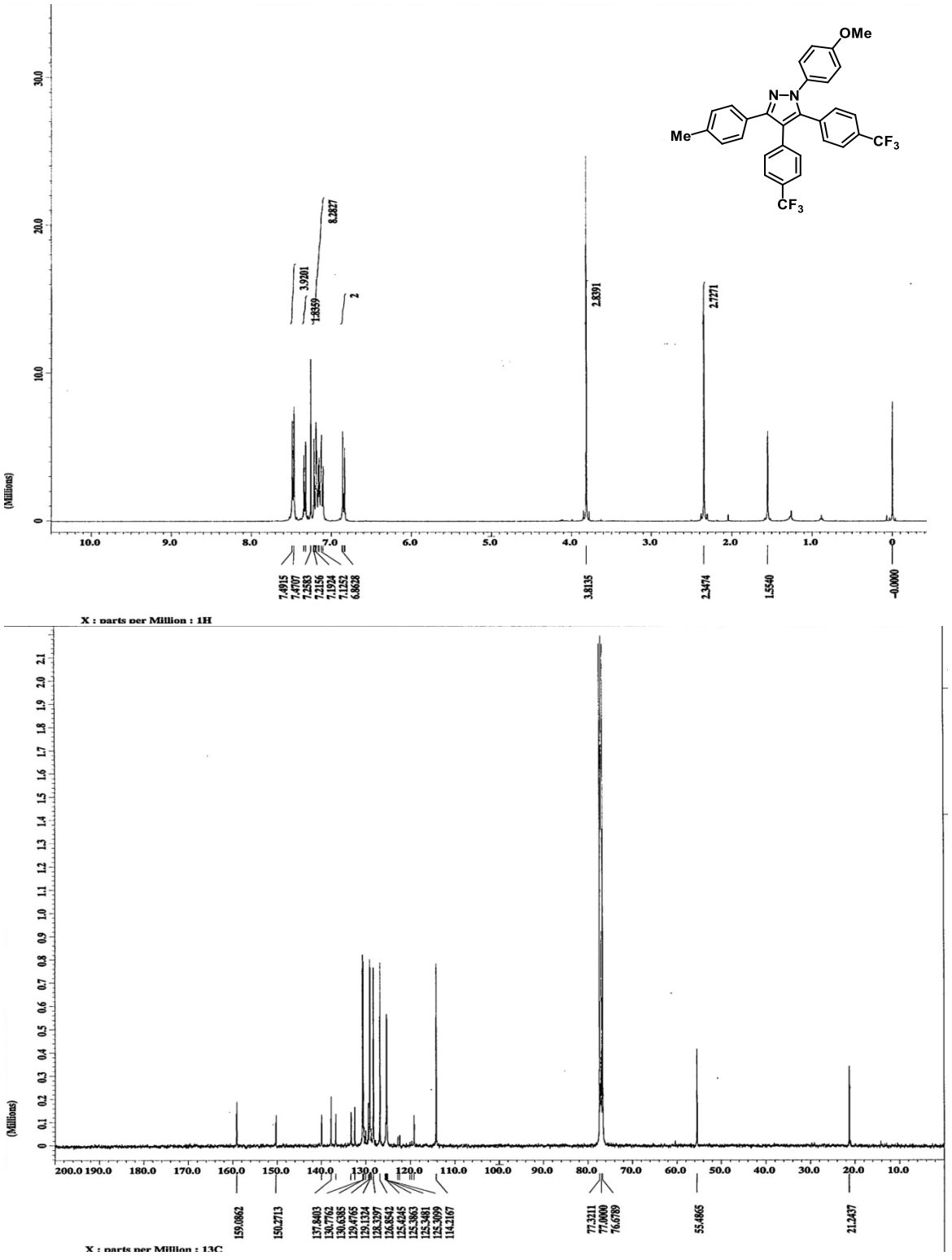
1-(4-Fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2p)



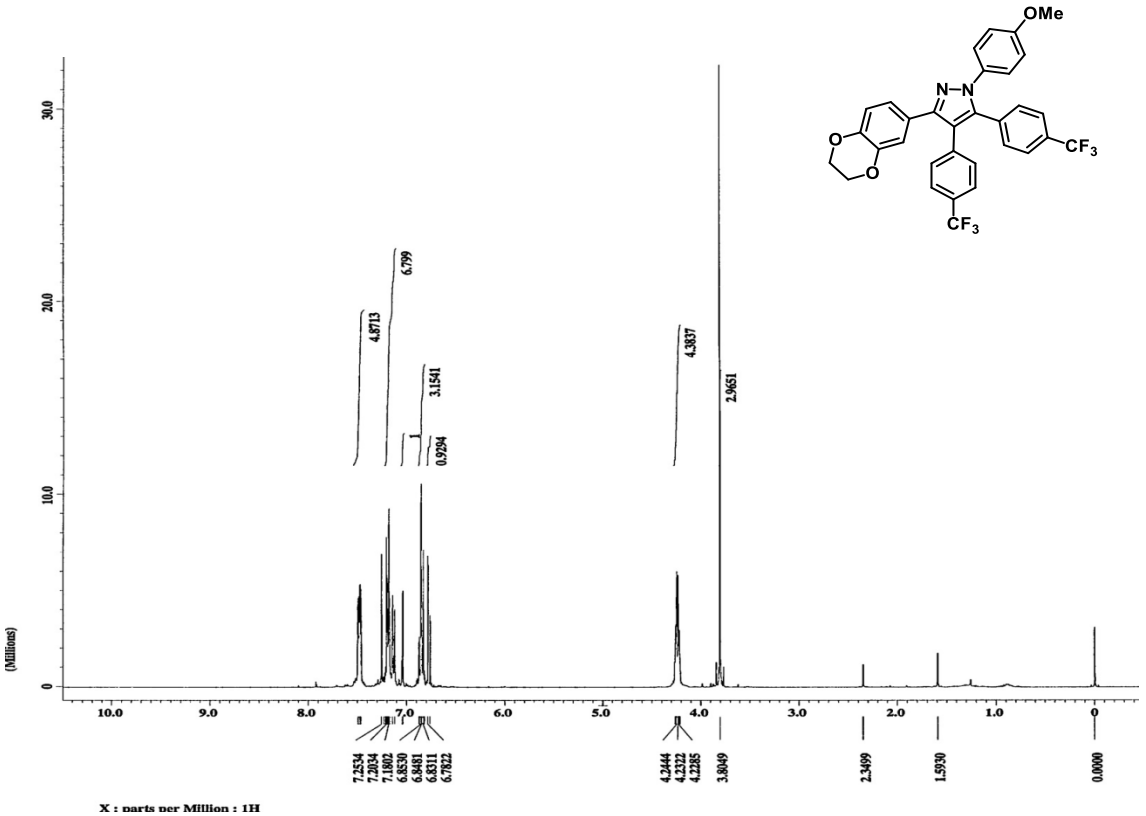
1-(4-Fluorophenyl)-3,4,5-tris{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2q)

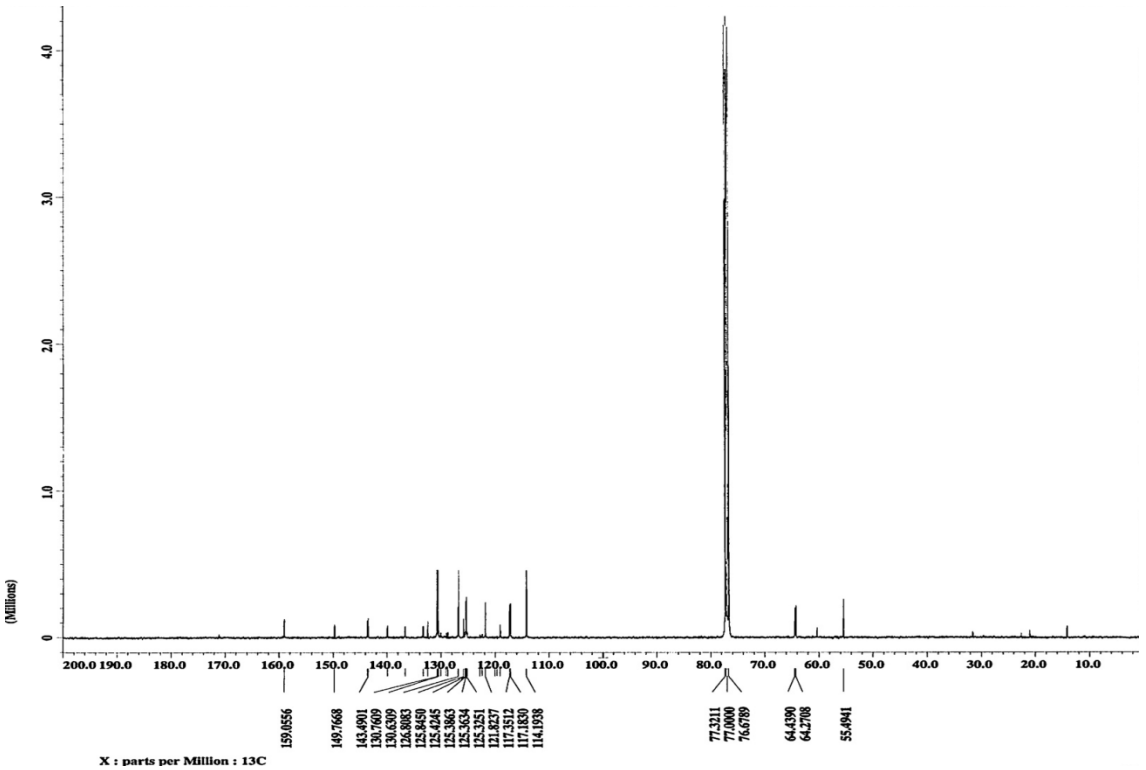


1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-tolyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2r)

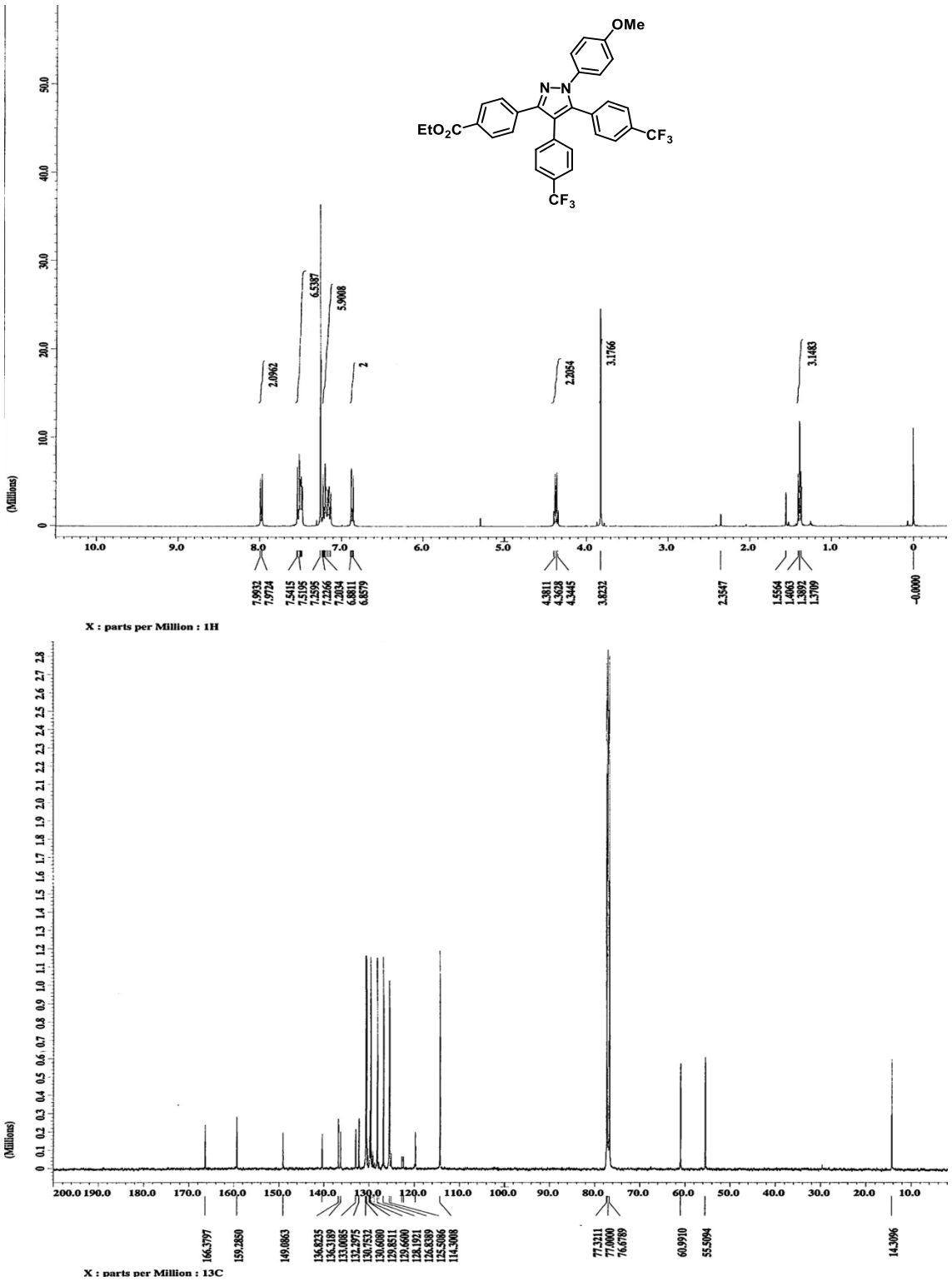


3-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazole (2s)

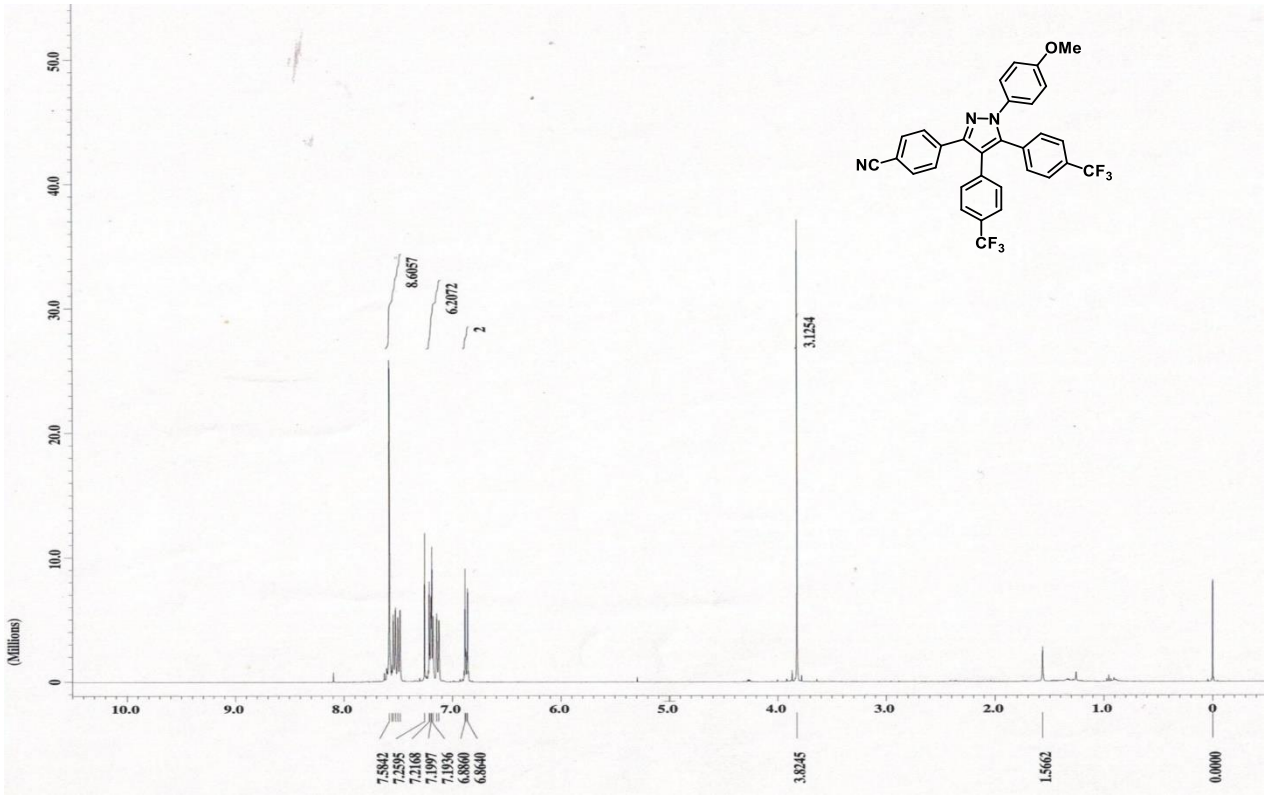


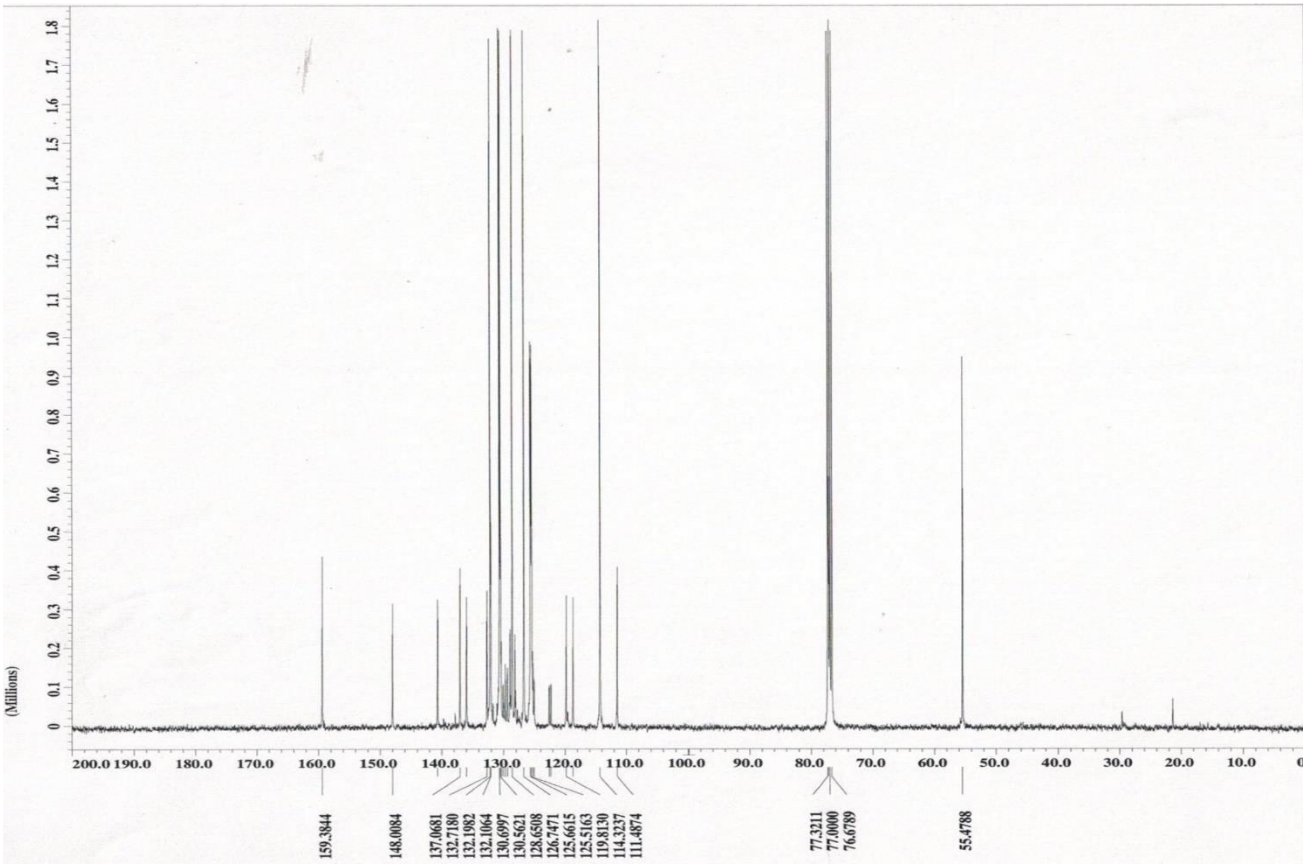


Ethyl 4-[1-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate (2t)

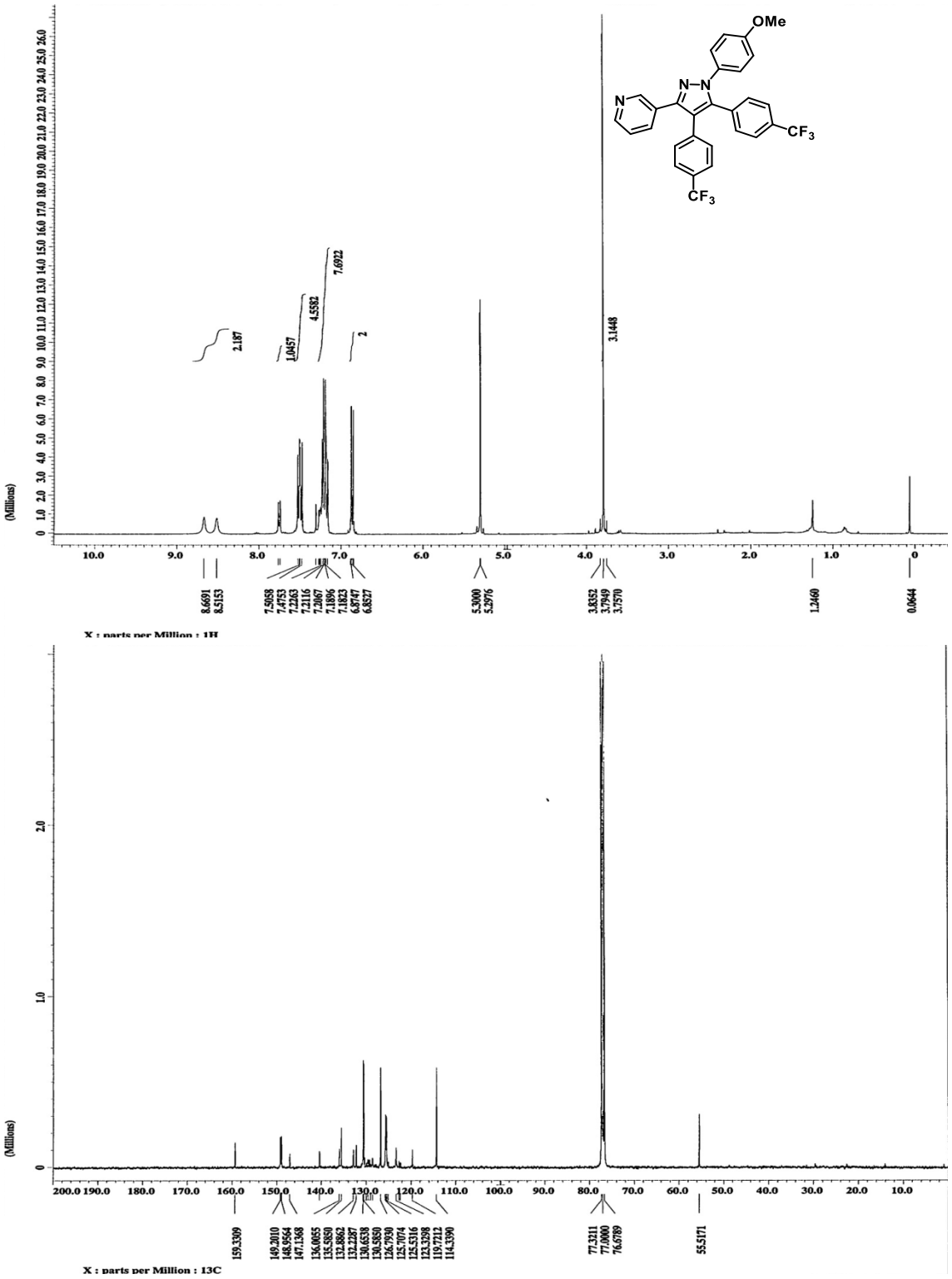


4-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl]benzonitrile (2u)

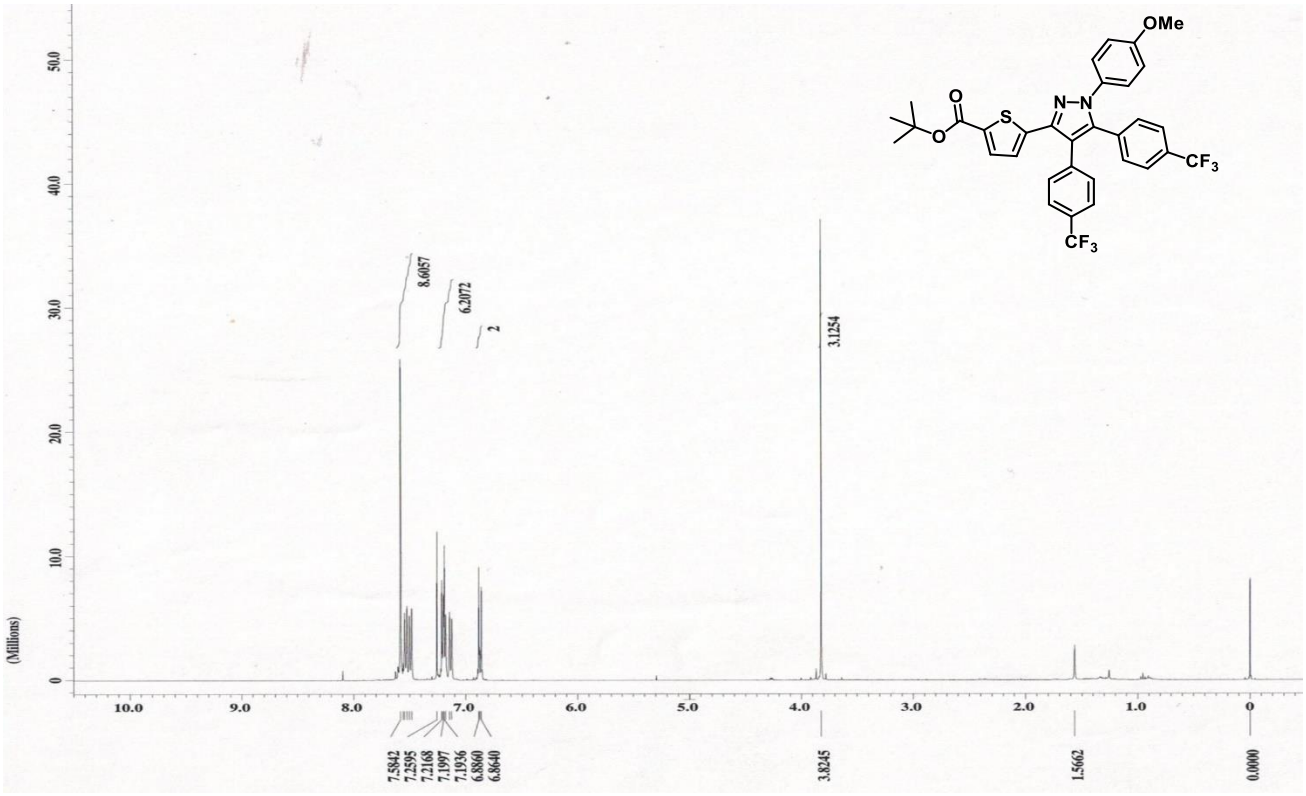




3-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (2v)



tert-butyl 5-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1*H*-pyrazol-3-yl)thiophene-2-carboxylate (2w)



第 4 章

イソオキサゾリルアニオンを利用する

置換イソオキサゾールの合成法開発

4－1　はじめに

序論において、置換イソオキサゾールが医農薬品として極めて重要であり、また 1,3－ジカルボニル化合物の等価体として天然物合成にも利用される有用な化合物群であることを述べた。この重要性から、近年でも盛んに合成法が開発されているが、そのほとんどは複数の鎖状化合物の連結によりイソオキサゾール環を構築するアプローチに基づいている。このような合成法では位置選択性が常に問題となる。また、イソオキサゾール環上の置換基は予め鎖状化合物に導入しておくこととなるが、特定の置換基をもつ鎖状化合物が入手困難な場合、供給可能なイソオキサゾールの構造多様性は著しく制限される。一方で、置換（ヘテロ）芳香族化合物の合成戦略のひとつとして芳香環に対する直接的な置換基導入があげられる。なかでも、反応系中で調製したアリールアニオン種と求電子剤との反応は、反応点の制御が容易であり、求電子剤を変更するのみで多様な類縁体を供給できるため、置換（ヘテロ）芳香族化合物の合成において常法とされる。しかしながら、イソオキサゾールを基質とした場合、この手法の適用は極めて困難である。これは、塩基性条件下でイソオキサゾール環が直ちに分解してしまうためである。実際に、過去の試みはすべて、イソオキサゾール環の分解に終始しており、イソオキサゾリルアニオンの調製、および本活性種と求電子剤との反応は実現されていなかった。この背景のもと、本章ではイソオキサゾリルアニオンを用いるイソオキサゾール環への置換基導入法の確立を目指した。その結果、4 位におけるヨウ素－金属交換反応による、4－イソオキサゾリルアニオンの調製法を見出したので、以下に検討の詳細を述べる。

4－2　研究計画

序論で述べた通り、イソオキサゾールの各反応点は互いに異なる性質を有する。すなわち、3 位と 5 位のプロトンは酸性度が高く、5 位のプロトンは 3 位のプロトンよりも酸性度が高いと見積もられており[a]、また 4 位が最も求核性の高い位置である（Figure 4-2）。塩基性条件下でのイソオキサゾール環の分解は、3 位または 5 位での脱プロトン化により引き起こされ、とくに 3 位での脱プロトン化は、イソオキサゾール環の開環と協奏的に進行すると報告されている[1)]。これらの反応性から、①脱プロトン化による 5－イソオキサゾリルアニオンの調製、②ハロゲン－金属交換による 4－イソオキサゾリルアニオンの調製を目指すこととした。なお、出発原料は無置換イソオキサゾールを用いることとした。3 位、5 位ともに置換基がない場合、イソオキサゾールは塩基性条件下で極めて分解しやすいが、もしも無置換体を基質としてイソオキサゾール環の分解を抑制できれば、他の基質にも容易に適用可能な反応条件を確立できると期待した。

[a]DFT 計算によって、DMSO 溶媒中での pK_a 値がつぎのように見積もられている（Figure 4-1）[2)]。

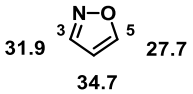


Figure 4-1

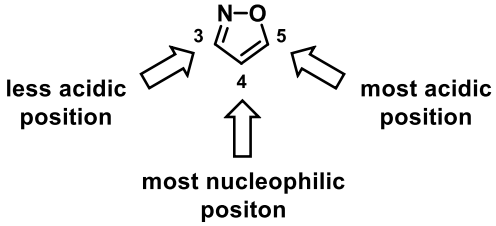
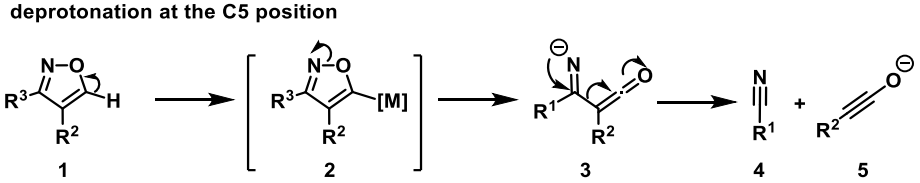


Figure 4-2. General Reactivity of Isoxazole

①脱プロトン化による 5－イソオキサゾリルアニオンの調製

序論で述べた通り、1,2－アゾールのなかでもイソオキサゾール特有の性質として、5 位の脱プロトン化による開環反応が知られている [3]（Scheme 4-1）。この開環反応は、低温条件下（－78 °C）でアルキルリチウム [3a,b]やアルカリ金属をカウンターカチオンとする金属アミド [3c]を基質に作用させることで速やかに進行してしまうが、詳細な反応機構解析や速度論的解析はなされていない。もし脱プロトン化と開環が段階的に起こるのであれば、5－イソオキサゾリルアニオン **2** は中間体として存在し得る。



Scheme 4-1. Ring Cleavage by Deprotonation at the C5 Position

そこで、中間体を安定化させることができれば、イソオキサゾール環の開環を抑制しつつ、5－イソオキサゾリルアニオンの調製が可能になると考え、カウンターカチオンに着目した。カウンターカチオンについては、想定されるカルボアニオン中間体の炭素―金属結合の分極が大きく、炭素上に負電荷が局在すると窒素－酸素結合の開裂が促されると考え、この分極を小さくするべく、よりソフトな性質をもつ金属種を用いればよいと考えた（Figure 4-3）。すなわち、芳香族化合物の脱プロトン化にはアルキルリチウムが汎用されるが、リチウムよりも電気陰性度の大きなマグネシウムや亜鉛を利用しようと考えた。

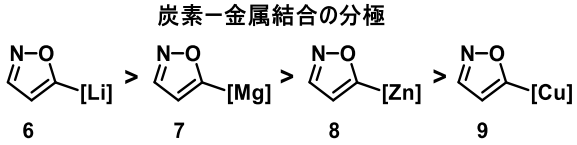


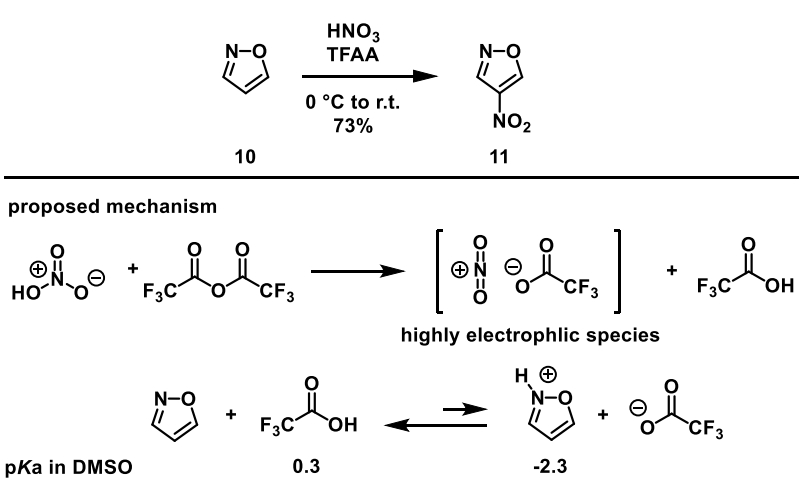
Figure 4-3

②ハロゲン―金属交換による 4－イソオキサゾリルアニオンの調製

中西らは 4－ブロモイソオキサゾールを基質とした臭素―金属交換反応を試みており、検討の詳細は不明であるものの、イソオキサゾールが分解して複雑な混合物が得られたと報告している [4]。このため、より反応性の高い 4－ヨードイソオキサゾールを基質としてヨウ素―金属交換反応を検討しようと考えた。ここで 4－ヨードイソオキサゾールを十分量入手する必要があるが、本化合物は非常に高価であるため、まず大量合成が可能なイソオキサゾールの 4 位ヨウ素化反応の条件を確立す

ることとした。

無置換イソオキサゾールの 4 位ヨウ素化にあたっては芳香族求電子置換反応が利用されるが、過去の報告の最高収率はわずか 11%である [5]。3 位または 5 位に置換基をもつ基質では、芳香族求電子置換反応による 4 位の官能基化は高収率で行える[b]ことから、無置換イソオキサゾールの求核性の低さが窺い知れる。無置換イソオキサゾールの芳香族求電子置換反応で、高収率で目的物が得られた例はニトロ化の一例のみ [6]に限られる（Scheme 4-2）。

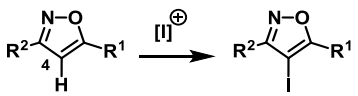


Scheme 4-2. Nitration of Isoxazole (11)

上記のニトロ化反応が比較的高収率で進行する理由は、硝酸と無水トリフルオロ酢酸から生じる活性種である NO_2^+が、極めて高い求電子性をもつためであると考えた。また、この際生成するトリフルオロ酢酸によりイソオキサゾール**(10)**がプロトン化されて、求核性を失うことが懸念されるが、トリフルオロ酢酸の pK_a が 0.3、イソオキサゾールの共役酸の pK_a が-2.3 であるため、イソオキサゾール**(10)**はプロトン化されることなく芳香族求電子置換反応が進行したと考えた。このニトロ化反応の条件を手掛かりに、1）求電子性の高いハロゲン化試薬の利用、2）高温条件の利用により、ヨウ素化反応を検討することとした。

実際のヨウ素－金属交換反応の検討では、続く求電子剤との反応で多種多様な置換基を導入するべく、有機リチウム試薬と有機マグネシウム試薬を用いて検討することとした。中西らは 4－ブロモイソオキサゾールを基質として臭素－金属交換反応を試みたが、反応条件や分解物等の詳細は報告

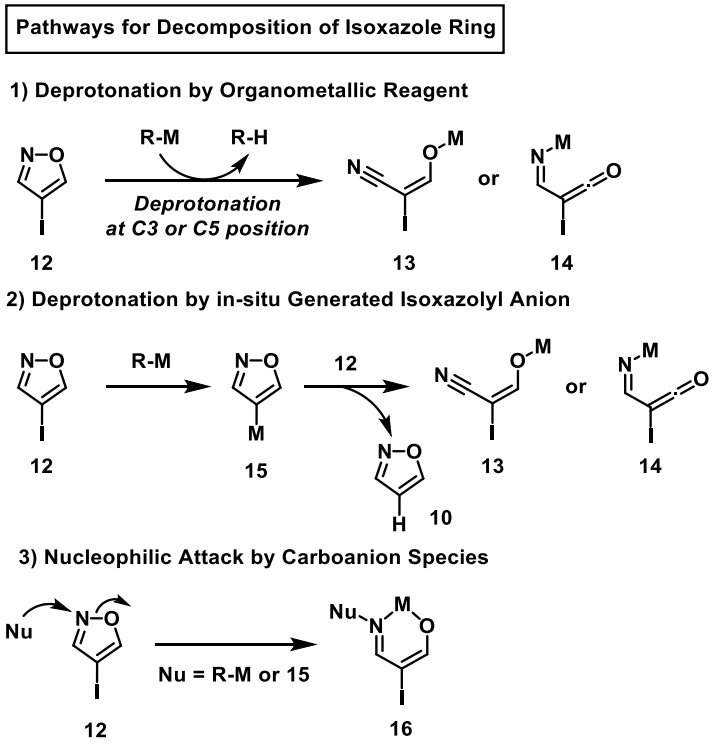
[b]Scheme 4-3 に示したように、3 位または 5 位にメチル基を有する場合、4 位に対してヨウ素を高収率で導入できることが報告されている [7]。



entry	R^1	R^2	reagent	yield
1	Me	H	NIS, TFA	80%
2	Me	Me	I_2, AgOAc	98%

Scheme 4-3. Iodination at the C4 Position of Mono/Di-Substituted Isoxazoles

されていない。4−イソオキサゾリルアニオンの調製におけるイソオキサゾールの分解経路としては、1）有機金属試薬が塩基としてはたらき、イソオキサゾールから 3 位または 5 位のプロトンを捕捉する経路、2）生じた 4−イソオキサゾリルアニオンが塩基としてはたらき、未反応のイソオキサゾールから 3 位または 5 位のプロトンを捕捉する経路、3) 有機金属試薬または 4−イソオキサゾリルアニオンが、イソオキサゾールの窒素に求核攻撃する経路 [8]の 3 つを考えた（Scheme 4-4）。1 つ目の経路は、適切な有機金属試薬を選択して回避できると考えた。2 つ目と 3 つ目の経路は、過去にイソオキサゾリルアニオンの調製例がないため憶測の域を出ないが、いずれも未反応の原料とカルボアニオン種が共存した状態で起こり得るため、溶媒や濃度といった反応条件を調節して回避できないかと考えた。



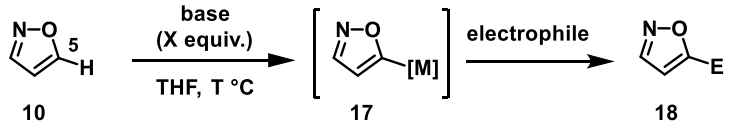
Scheme 4-4. Possible Pathways for Decomposition of Isoxazole Ring

4−3　脱プロトン化による 5−イソオキサゾリルアニオンの調製

研究計画①で示した、無置換イソオキサゾール(**10**)の 5 位における脱プロトン化を検討した（Table 4-1）。すなわち、イソオキサゾール(**10**)の THF 溶液に対して塩基を作用させて望む 5−イソオキサゾリルアニオン **17** を発生させたのち、求電子剤を加えてこれを捕捉しようと試みた。entry 1 ではアルキルリチウムを、entry 2 ではリチウムアミドを塩基として用いたところ、イソオキサゾール環が分解した。なお、塩基をイソオキサゾール(**10**)に対して加えた直後に分解が確認されたため、求電子剤は加えなかった。

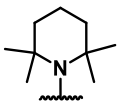
entry 3-5 では、Knochel らの報告[c]を参考に、マグネシウムアミドとして TMPMgCl･LiCl[9]や(TMP)$_2$Mg･2LiCl[10]、亜鉛アミドとして(TMP)$_2$Zn･2MgCl･2LiCl[11]を用いたが、同様にイソオキサゾール環は分解し、求電子剤による 5－イソオキサゾリルアニオンの捕捉はできなかった。

Table 4-1. Deprotonation at the C5 Position of Isoxazole (10)



entry	base	X	electrophile	T	results
1	^{n}BuLi	1.1	-	-78	decomposed
2	LDA	1.1	-	-78	decomposed
3	TMPMgCl･LiCl	1.1	$CH_3C_6H_4CHO$	-20	decomposed
4	(TMP)$_2$Mg･2LiCl	1.1	$CH_3C_6H_4CHO$	-40	decomposed
5	(TMP)$_2$Zn･2MgCl･2LiCl	1.1	D_2O	0	decomposed

TMP :

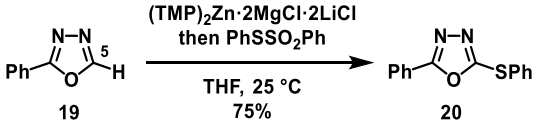


以上より、リチウムよりも電気陰性度の大きな金属をカウンターカチオンとしても、5－イソオキサゾリルアニオン **17** は調製できなかったため、これ以上の検討は断念した。

4－4　芳香族求電子置換反応による 4 位のヨウ素化

つぎに研究計画②で述べた通り、4 位におけるハロゲン－金属交換反応を検討すべく、まずイソオキサゾール(**10**)の 4 位ヨウ素化反応を検討した（Table 4-2）。ヨウ素化剤として *N*－ヨードスクシイミド（NIS）、1,3－ジヨード－5,5－ジメチルヒダントイン（DIH）、*N*－ヨードサッカリン（NISac）の 3 つを用い、種々の酸性溶媒中で検討した。なお、ヨウ素化剤の使用量はイソオキサゾール 1 当量に対して、導入可能なヨウ素原子換算で 1.2 当量とした。その結果、用いたヨウ素化剤に関わらず、70 ℃以下で反応させると 30%以下の低収率で望むヨウ素化体 **12** が得られた（entry 1-6）。これらの結果から、酸によりヨウ素化剤を活性化させれば、ハロゲン化反応は進行させられることがわかった。一方で、イソオキサゾールの求核性の低さから低収率にとどまった。そこで、より高温条件下では転化率が向上すると期待し、マイクロ波照射下で反応を実施することとした。イソオキサゾール(**10**)の沸点は 95 ℃であるため、密閉した反応容器を用いてマイクロ波を照射した。entry 7 に示す通り、ヨウ素化剤として NIS、溶媒として TFA を用い、マイクロ波照射下 120 ℃で反応させた結果、収率 70%で望む 4－ヨードイソオキサゾール(**12**)が得られた。また entry 7 の条件でグラムスケール

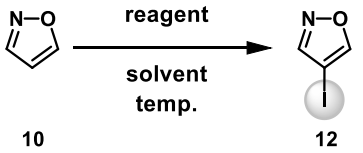
[c]リチウムアミドを用いて脱プロトン化すると、下記のオキサジアゾール **19** は開環してしまうが、Knochel らが開発した塩基を用いると開環が抑制され、5 位に置換基が導入できることが報告されている（Scheme 4-5）[9]。



Scheme 4-5. Deprotonation at the C5 Position of 1,3,4-Oxadiazole 19

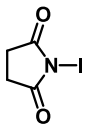
での合成を試みたところ、一度に約 2 g の 4－ヨードイソオキサゾールが、収率を低下させることなく（収率 69%）得られた（entry 8）。

Table 4-2. Iodination at the C4 Position of Isoxazole (10)

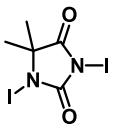


10　　12

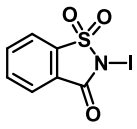
entry	reagent	solvent	temp. (°C)	yield (%)[a]
1	NIS	TFA	50 to 70	9
2	NIS	TfOH	50	13
3	DIH	TFA	50	29
4	DIH	TfOH	50	2
5	NISac	TFA	50	trace
6	NISac	TfOH	50	3
7	NIS	TFA	MW 120	70
8[b]	NIS	TFA	MW 120	69



NIS



DIH



NISac

[a]Isolated yield. [b]Gram scale: *ca*. 2 g of product was obtained.
MW = Microwave

以上の検討より、ヨウ素化剤として NIS、溶媒として TFA を用い、マイクロ波照射下 120 ℃で加熱することで、収率よく、イソオキサゾールの 4 位をヨウ素化することに成功した。また、本手法はグラムスケール合成にも適用可能であった。ヨウ素化反応のこれまでの最高収率はわずか 11%[5]であったことから、大幅な収率改善を実現した。

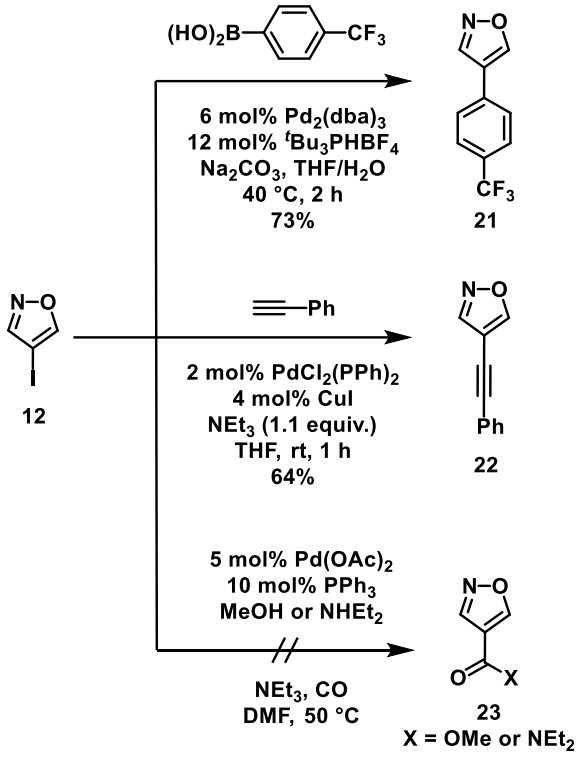
4－5　4－ヨードイソオキサゾールの官能基変換

4－ヨードイソオキサゾールの供給が可能となったため、続いてヨウ素を足掛かりとした 4 位への置換基導入を検討した。前述の通り、4－ヨードイソオキサゾールおよびその誘導体は塩基性条件下で極めて不安定であることが予想される。そこでまず比較的温和な塩基性条件を用いる①パラジウム触媒によるクロスカップリング反応を、次いで②ヨウ素－金属交換反応を検討することとした。

4－5－1 パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応

ヨウ素を足掛かりとしたクロスカップリング反応を検討した。まず、パラジウム触媒を用いて鈴木－宮浦カップリングを行った（Scheme 4-6）。第 2 章におけるピラゾール 3 位のヨウ素を足掛かりとする鈴木－宮浦カップリングと同様の条件下で反応を実施したところ、収率 73%でビアリール体 **21** が得られた。基質 **12** は 3 位無置換体であるため、塩基性条件下で直ちに開環する恐れがあったが、THF/水の 2 相系溶媒（金属塩等の存在下では、THF と水は完全に混和せず 2 相系となる）を用いることで、イソオキサゾール環の開環が抑制されたものと考えている。また、フェニルアセチレンを用いた薗頭カップリング反応では、塩基の使用量を 1.1 当量と最小限に抑えることで、望むカップリング体 **22** を収率 64%で得た。また、一酸化炭素雰囲気下でパラジウム触媒を用いるカルボニル

化反応も検討したが、目的物 **23** は得られなかった。これは、先述の THF/水 2 相系条件と対照的に、DMF とトリエチルアミンやジエチルアミンといった塩基が完全に混和しており、さらに加熱により、イソオキサゾールが脱プロトン化されて開環したためと考えている。



Scheme 4-6. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions

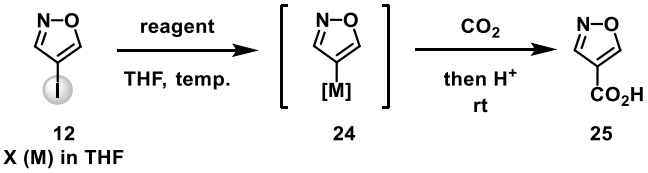
以上の検討より、塩基を使用したとしても、適切な条件下ではイソオキサゾールを分解させることなく、クロスカップリング反応が行えることを明らかにした。

4−5−2 ヨウ素−金属交換によるイソオキサゾリルアニオンの調製

4−ヨードイソオキサゾール**(12)**を基質とし、ヨウ素−金属交換反応による 4−イソオキサゾリルアニオンの調製と、続く求電子剤との反応を検討した。すなわち、基質の THF 溶液に有機金属試薬を加え、ヨウ素−金属交換反応により 4−イソオキサゾリルアニオン **24** を調製したのち、これと二酸化炭素との反応によるカルボン酸 **25** の合成を試みた（Table 4-3）。entry 1 では温度を−78 ℃とし、アルゴン雰囲気下、4−ヨードイソオキサゾール**(12)**の THF 溶液に対し、有機金属試薬として ^{n}BuLi を滴下したところ、イソオキサゾール環が分解し、複雑な混合物を与えた。序論で述べた通り、Schmalz らは 4−ブロモイソオキサゾールとほう酸トリイソプロピルの混合物に対して ^{n}BuLi を加えることでイソオキサゾールの分解を抑制した[12]。これに対し、entry 1 での検討により、求電子剤が共存しない場合では ^{n}BuLi との反応により化合物が分解することが明らかとなった。つぎに、より温和な試薬を用いることとし、entry 2、3 では有機金属試薬として turbo Grignard 試薬（^{i}PrMgCl･LiCl）[13]を用いた。このとき、基質の THF 溶液の濃度が結果を左右する重要な因子であることを見出した。すなわち、entry 2 において、基質濃度を 1.0 M としたところ、イソオキサゾール環が分解し、複雑な混合物を与えた。これに対し、entry 3 にて基質濃度を 0.1 M としたところ、イソオキサゾール環

の分解は完全に抑制され、続く二酸化炭素との反応によって目的のカルボン酸 **25** が定量的に得られた。entry 2 の高濃度条件下で分解が進行したのは、^{i}PrMgCl･LiCl 滴下時の発熱が原因ではないかと考え、entry 4 では温度を－20 ℃とし、entry 3 と同様の濃度にて検討したところ、予想に反して定量的にカルボン酸 **25** が得られた。以上より、このヨウ素－マグネシウム交換反応は基質の濃度に依存することが明らかとなった。

Table 4-3. Preparation of 4-Isoxazolyl Anion 24

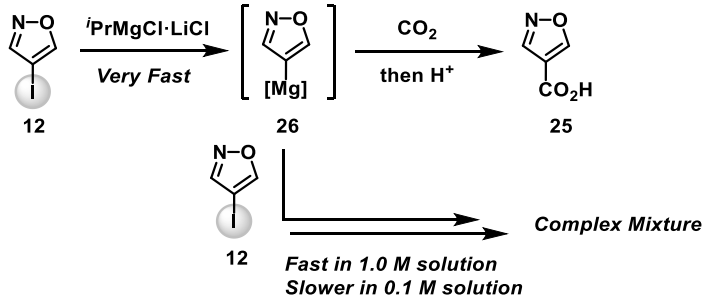


12 X (M) in THF　　24　　25

entry	reagent	X (M)	temp. (°C)	yield[a]
1	^{n}BuLi	0.3	-78	-[b]
2	^{i}PrMgCl·LiCl	1.0	-78	-[b]
3	^{i}PrMgCl·LiCl	0.1	-78	quant.
4	^{i}PrMgCl·LiCl	0.1	-20	quant.

[a]Isolated yield. [b]Complex mixture was obtained.

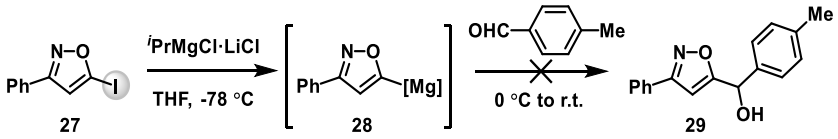
本反応が基質の濃度に依存する理由について、以下の通りに考えている（Scheme 4-7）。基質 **12** の溶液に ^{i}PrMgCl･LiCl を滴下していくと、ただちにヨウ素－マグネシウム交換が起きるが、高濃度条件下では生じたアリールマグネシウム種 **26** と未反応の 4－ヨードイソオキサゾール(**12**)とが反応して複雑な混合物を与える。なお、これら生成物の沸点は非常に低く、分解物の同定はできていない。一方、低濃度の場合は分子間反応の速度が遅くなり、上述の副反応が起きる前に、4－ヨードイソオキサゾール(**12**)はすべて 4－イソオキサゾリルマグネシウム **26** へと変換され、かつ電子豊富なアリールマグネシウム同士による副反応は起きないため、続く求電子剤との反応が円滑に進行したものと考えている。



Scheme 4-7. The Reason for Decomposition during I/Mg Exchange

なお、本手法を用いることで 5－イソオキサゾリルアニオンの調製も可能となるのではないかと考え、3－フェニル 5－ヨードイソオキサゾール(**27**)を基質とし、同様の反応条件下でヨウ素－マグネシウム交換を試みた（Scheme 4-8）。この際、求電子剤として *p*－トルアルデヒドを用いた。反応後の粗生成物の ^{1}H NMR を解析したところ、複雑な混合物の生成が観測された。よって、本手法を

用いても、5－イソオキサゾリルアニオン **28** の分解を防ぐことは困難であることが分かった。



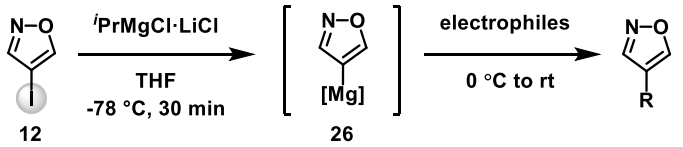
Scheme 4-8. Iodine-Magnesium Exchange at the C5 Position

以上の検討結果より、希釈条件下で turbo Grignard 試薬を用いた、ヨウ素－マグネシウム交換による 4－イソオキサゾリルアニオン **26** の調製に成功した。濃度調節によりイソオキサゾール環の分解を抑制した例はこれまでになく、興味深いと考えている。

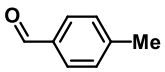
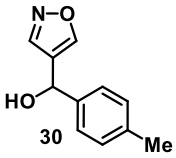
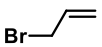
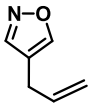
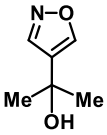
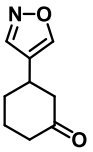
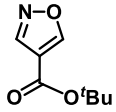
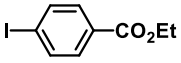
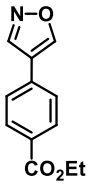
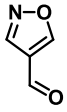
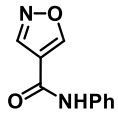
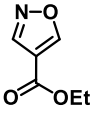
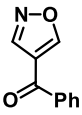
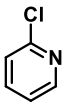
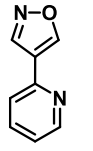
4－6　4－イソオキサゾリルアニオンを用いる置換イソオキサゾールの合成

前節で調製に成功した 4－イソオキサゾリルアニオンを用い、イソオキサゾール 4 位への置換基導入法の確立を目指し、まず炭素－炭素結合の形成について検討した（Table 4-4）。entry 1-5 ではカルボニル化合物への付加反応を検討した。その結果、アルデヒドおよびケトンへの 1,2－付加反応が進行し、対応するアルコール **30** および **31** をそれぞれ収率 80%（entry 1）と、55%（entry 2）で得た。酸無水物や DMF を求電子剤として用いた場合は、付加－脱離反応が進行し、エステル **32** およびアルデヒド **33** がそれぞれ高収率にて得られた。また、求電子剤としてイソシアナートを使用することもでき、対応するアミド **34** が収率 64%で得られた。つぎに、CuCN･2LiCl を触媒量用いる、炭素－炭素結合形成反応を検討した。すなわち、ヨウ素－マグネシウム交換ののち、触媒量の銅試薬を加え、続いて求電子剤としてベンゾイルクロリドを加えたところ、アシル化反応が進行してケトン **35** が収率 52%（entry 6）で得られた。同様の手法を用い、求電子剤をアリルブロミドとしたところ、アリルイソオキサゾール **36** が収率 84%で得られた（entry 7）。しかしながら、エノンへの Michael 付加反応は進行せず、目的物 **37** は得られなかった（entry 8）。続いて根岸カップリング反応を検討した。すなわち、ヨウ素－マグネシウム交換ののち、生じたイソオキサゾリルアニオンに対して等量の塩化亜鉛を加えてトランスメタル化したのち、さらに触媒として $Pd_2(dba)_3$、配位子として P^tBu_3･HBF_4、求電子剤として 4－ヨード安息香酸エチルを加えた結果、ビアリール体 **38** が収率 61%で得られた（entry 9）。しかしながら、クロロギ酸エチルを求電子剤としたアルコキシカルボニル化反応を試みたところ、複雑な混合物が形成され、目的物のエステル **39** は痕跡量しか得られなかった（entry 10）。2－クロロピリジン **40** を求電子剤として用い、芳香族求核置換反応も検討したが、銅試薬の有無に関わらず、全く目的物は得られなかった（entry 11）。

Table 4-4. Scope and Limitation (C-C Bond Formation)



12 26

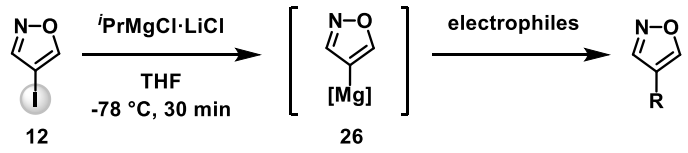
entry	electrophile	product	yield (%)	entry	electrophiles	product	yield (%)
1		 30	80	7[a]		 36	84
2		 31	55	8[a]		 37	0
3	Boc_2O	 32	88	9[b]		 38	61
4	DMF	 33	83				
5	PhNCO	 34	64	10[b]		 39	trace
6*		 35	52	11[a]		 40	0

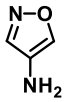
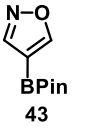
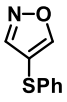
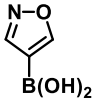
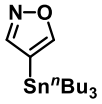
[a] CuCN·2LiCl (0.2 equiv.) was added.
[b] $ZnCl_2$ (1.1 equiv.) and 3 mol% $Pd_2(dba)_3$, 6 mol% $P^tBu_3 \cdot HBF_4$ were added.

つぎに、炭素ーヘテロ原子結合の形成を検討した（Table 4-5）。entry 1 では化学両論量の銅試薬存在下、求電子剤として *O*ートシルオキシムを用いた求電子的アミノ化[14]を試みたところ、4ーアミノイソオキサゾール(**41**)が収率 64%で得られた。また、スルフェニル化剤であるフェニルチオスルホン酸 *S*ーフェニルを求電子剤として用いたところ、望むチオエーテル **42** が良好な収率（82%）で得られた（entry 2）。さらに、調製したイソオキサゾリルマグネシウム **26** をより安定な有機金属試薬へ変換すべく、ボリル化およびスタニル化反応を検討した（entry 3-5）。その結果、対応するボロン酸エステル **43**、ボロン酸 **44**、およびスズ化合物 **45** が高収率で得られた。

以上の検討の結果より、イソオキサゾリルアニオンは様々な求電子剤を用いて捕捉できることを見出し、4 位への置換基導入法を確立した。

Table 4-5. Carbon-Hetero Atom Bond Formation

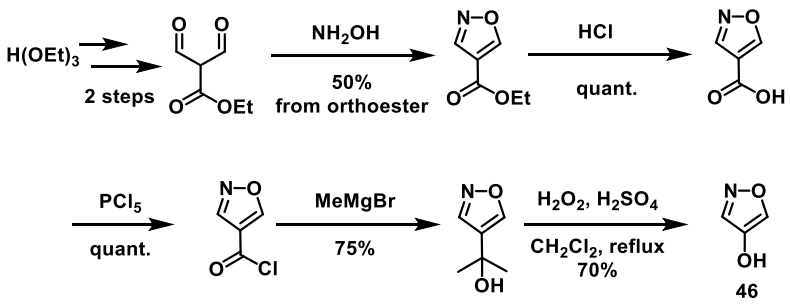


entry	electrophile	product	yield (%)	entry	electrophile	product	yield (%)
1[a]		 41	64	3	$BPin(O^iPr)$	 43	90
2	$PhSO_2SPh$	 42	82	4	$B(OMe)_3$	 44	quant.
				5	Sn^nBu_3Cl	 45	quant.

[a] CuCN·2LiCl (1.1 equiv.) was added.

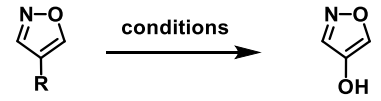
続いて、4－ヒドロキシイソオキサゾール(**46**)[d]の合成を目指し、4 位に導入した官能基のさらなる変換を検討した（**Table 4-6**）。これまでにイソオキサゾール 4 位にヒドロキシ基をもつ誘導体の合成は、4－ヒドロキシイソオキサゾール(**46**)の合成が 1 例報告されているのみであり、かつその合成は多工程を要していた。そこで、4－ヒドロキシイソオキサゾール(**46**)の効率的合成法の開発を通して、より簡便なイソオキサゾール 4 位へのヒドロキシ基導入法を開発することとした。

[d] 4－ヒドロキシイソオキサゾールは 1981 年、中西らによってヒナノキ科植物の葉より単離され、構造決定および全合成がなされた [4]。Scheme 4-9 に示す通り、中西らは本化合物を 7 工程、総収率 26%にて合成した。この報告以来、4－ヒドロキシイソオキサゾールが合成された報告はない。

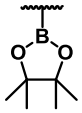


Scheme 4-9. Reported Synthesis of 4-Hydroxyisoxazole

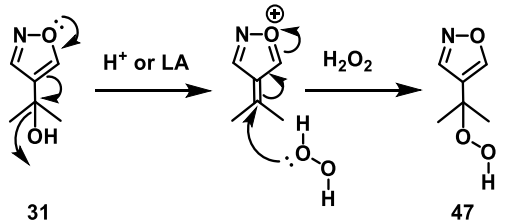
Table 4-6. Synthesis of 4-hydroxyisoxazole (46)



31, 33, 43　　46

entry	S. M.	R	conditions	results
1	33		1) *m*CPBA, CH_2Cl_2 2) K_2CO_3, MeOH	decomposed
2	31		H_2O_2, H_2SO_4 CH_2Cl_2 reflux, 1.5 h	decomposed
3			H_2O_2, $BF_3{\cdot}OEt_2$ CH_2Cl_2 r.t., 1 h	N. D.
4	43		*m*CPBA H_2O/EtOH (1:2) r.t., 1 h	decomposed
5			$NaClO_2$ H_2O, r.t., 2 h	decomposed
6			H_2O_2, NaOH THF/H_2O (10:1) r.t., 30 min	71%

まずアルデヒド **33** を基質とし、Baeyer-Villiger 酸化と続く加水分解を検討した（entry 1）。すなわち、アルデヒド **33** と *m*CPBA を反応させ、得られた化合物をメタノール溶媒中、炭酸カリウムを用いて加水分解条件に付した。その結果、イソオキサゾール環が開裂し、目的物 **46** は得られなかった。前述の通りイソオキサゾールは塩基性条件下では不安定であるが、上記のような極めて穏やかな塩基性条件下においても開裂することが明らかとなった。つぎに、中西らの報告と同様に、第 3 級アルコール **31** を基質に用いて酸化反応を検討した。entry 2 は既知の条件であるが、詳細な検討の結果、室温では過酸化水素と反応して中間体の生成が観測されたが、35 °C に加熱するとイソオキサゾール環が開裂したことから、本反応は厳密な温度制御を要することが示唆された。また Lewis 酸である $BF_3{\cdot}OEt_2$ を用いたところ、TLC 解析において同様の中間体が観測されたが、目的物は得られなかった（entry 3）。推測している中間体 **47** とその生成機構を Scheme 4-10 に示す。



31　　47

Scheme 4-10. Plausible Intermediate 47

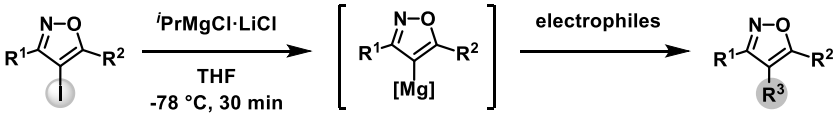
つぎに、ボロン酸エステル **43** を基質として検討した。酸化剤として *m*CPBA（entry 4）や亜塩素酸ナトリウム（entry 5）を用いたところ、イソオキサゾール環が開裂した。しかしながら、THF/水の混合溶媒中、塩基として水酸化ナトリウム、酸化剤として過酸化水素を用いたところ、室温下ですみやかに反応が進行し、4－ヒドロキシイソオキサゾール**(46)**を収率 71%で得ることができた（entry 6）。塩基性条件下でのイソオキサゾール環の開裂が懸念されたが、THF/水の二相系条件を用いることで、

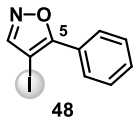
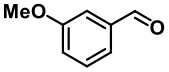
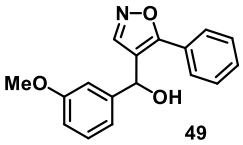
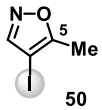
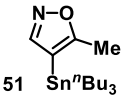
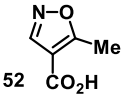
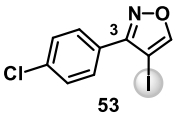
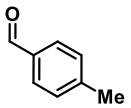
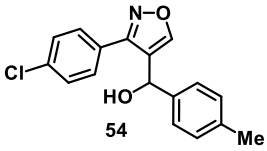
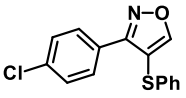
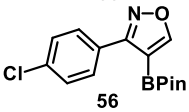
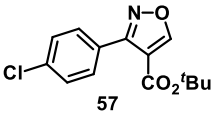
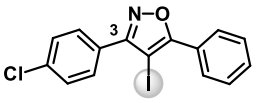
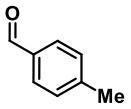
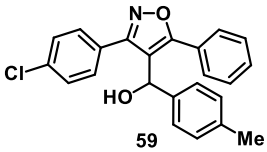
開裂を抑制しつつ、目的物が得られたものと考えている。Scheme 4-6 で述べた鈴木－宮浦カップリングにおいても、二層系溶媒中であれば、塩基性条件下でもイソオキサゾール環の開裂が抑えられることを見出しており、今回の結果はこの知見と一致するものである。

以上の検討により、ボロン酸エステル **43** から 4－ヒドロキシイソオキサゾール(**46**)への変換法を確立した。また本合成法では、イソオキサゾール(**10**)から 3 工程、総収率 46%にて 4－ヒドロキシイソオキサゾールを合成でき、既知法から工程数を大幅に削減し、総収率も向上させることができた。また、第 5,6 章で述べる通り、本手法を用いることでイソオキサゾールの 3 位または 5 位に置換基をもつ場合でも、対応する 4－ヒドロキシイソオキサゾールの合成が可能となった。

ここまでの検討では、3,5－無置換イソオキサゾールを基質として、4－イソオキサゾリルアニオンを用いる反応を調査してきた。一方で、3 位または 5 位のいずれか一方に置換基をもつ場合であっても、4－イソオキサゾリルアニオンの調製に成功した報告はなく、3,4－二置換イソオキサゾールや 4,5－二置換イソオキサゾールの位置選択的合成は容易ではない。そこで、開発した手法が、他の 3 位または 5 位に置換基をもつ基質にも適用できるか検討することとした（Table 4-7）。まず 5 位にフェニル基をもつ場合、対応する 4－イソオキサゾリルアニオンの調製と続く *m*－アニスアルデヒドへの 1,2－付加反応が問題なく進行し、対応する付加体 **49** が収率 63%で得られた（entry 1）。この結果より、5 位のみに置換基がある場合でも、4－イソオキサゾリルアニオンを問題なく調製できることがわかった。5 位の置換基がメチル基である基質 **50** を用いても、同様にヨウ素－金属交換反応が進行し、有機スズ化合物 **51** を合成できた（entry 2）。また、求電子剤を二酸化炭素としても問題なく反応が進行し、カルボン酸 **52** が収率 93%で得られた（entry 3）。続いて、3 位にアリール基をもつ基質 **53** を用いて検討した（entry 4-7）。これまでと同様の手法を用いて 4－イソオキサゾリルアニオンを調製したのち、求電子剤として *p*－トルアルデヒドを加えたところ、望む付加体 **54** が収率 69%で得られた。この結果から、3 位のみに置換基がある場合でも、4－イソオキサゾリルアニオンを問題なく調製できることがわかった。導入可能な置換基について検討を進めたところ、フェニルチオ基（entry 5）やボリル基（entry 6）の導入が可能であった（**55**: 92%, **56**: 59%）。なお、ボリル化反応の収率は中程度となったが、この際にはプロトン化体である 3－アリールイソオキサゾールが多く副生したことを ^{1}H NMR 解析により確認している。また、二炭酸ジ－*tert*－ブチルを求電子剤としてエステル **57** の合成も試みたが、目的物はほとんど得られなかった。これは、3 位のアリール基の大きな立体障害により、かさ高い *tert*－ブトキシカルボニル基の導入が困難となったためと考えている。つぎに、3 位と 5 位の両方にアリール基をもつ基質 **57** を用いて、アルデヒドへの 1,2－付加反応を検討した（entry 8）。

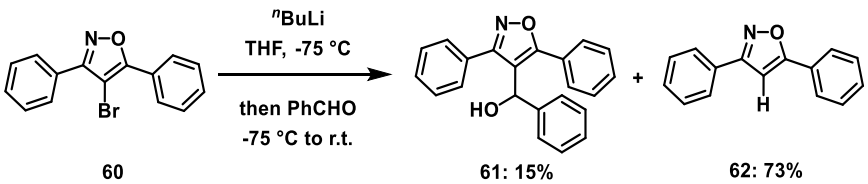
Table 4-7. Synthesis of Multisubstituted Isoxazoles Using 4-Isoxazolyl Anion



entry	substrate	electrophile	product	yield (%)
1	 48		 49	63
2	 50	Sn^nBu_3Cl	 51	89
3		CO_2	 52	93
4	 53		 54	69
5		$PhSO_2SPh$	 55	92
6		BPin(O^iPr)	 56	59
7		Boc_2O	 57	trace
8	 58		 59	81

なお、3,5－二置換イソオキサゾールは塩基による開環が起きないため、これまでにも 4－イソオキサゾリルアニオンを調製した報告はなされている。しかしながら、反応点が二つの置換基により立体的に遮蔽されるため、求電子剤による捕捉は容易ではない[e]。これに対し、ヨウ素－金属交換によ

[e]Orozco らは 3,5－ジフェニル体 **60** を基質とした、臭素－リチウム交換とつづくベンズアルデヒドとの反応において、プロトン化体 **62** が主生成物として得られたと報告した（Scheme 4-11）[15]。

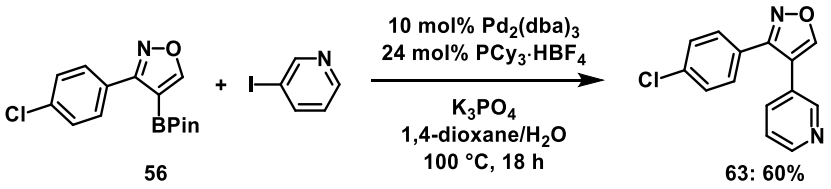


Scheme 4-11. Previous Report on the Generation of 4-Isoxazolyl Lithium

り生じる 4－イソオキサゾリルマグネシウムのアルデヒドへの 1,2－付加反応では、望む付加体 **59** が高収率で得られた。さきに示した Orozco らの報告において調製されるイソオキサゾリルリチウムは、2 つのアリール基から大きな立体障害を受けて求核性が損なわれおり、アルデヒドへの付加ができずに塩基としてはたらいている。一方、entry 8 で調製されるイソオキサゾリルマグネシウムは、イソオキサゾリルリチウムに比べて塩基性が低いため、望むアルデヒドへの付加反応が進行したものと考えている。

以上の検討より、置換形式によらず、様々なイソオキサゾールが基質として使用可能であることを示した。置換基の立体障害の影響を受ける場合もあるものの、供給可能な置換イソオキサゾールの構造多様性を大幅に広げることができたものと考えている。

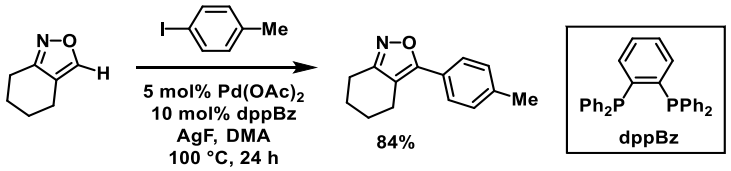
なお、Table 4-7、entry 6 で得たボロン酸エステル **56** は、鈴木－宮浦カップリング反応に用いることも可能であった（Scheme 4-12）。すなわち、第 2 章 5 節で述べた条件を参考に、3－ヨードピリジンとのカップリング反応を実施したところ、3,4－ジアリールイソオキサゾール **63** が収率 60%で得られた。



Scheme 4-12. Suzuki-Miyaura Coupling using Boronate 56

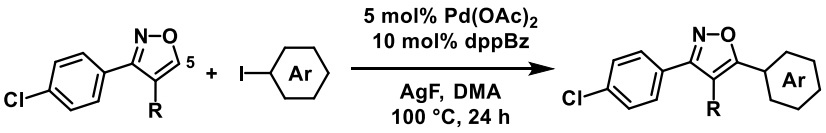
続いて、これまで合成した 3,4－二置換イソオキサゾールを基質とし、5 位の C-H アリール化[f]を検討した（Table 4-8）。序論で述べた通り、これまでイソオキサゾールの各反応点について直接修飾法が未確立であったため、逐次的な置換基導入による 3 置換イソオキサゾールの合成は報告がなかった。過去の報告 [16]に従い、触媒として $Pd(OAc)_2$、配位子として dppBz、塩基として AgF を用い、DMA 溶媒中 100 °C に加熱し、ヨウ化アリールとのカップリングを試みた。その結果、4 位の置換基がフェニルチオ基である場合、高収率で 3 置換イソオキサゾール **64** が得られた。置換基 R が 3－ピリジル基である場合、ほぼ定量的に異なる 3 つのアリール基をもつアリール 3 置換イソオキサゾール **65** が得られた。以上のように、基質中のチオエーテルやピリジル基といった Lewis 塩基性の官能基が触媒毒とならず、高収率で目的物が得られたことは興味深い。しかしながら、無保護のヒドロキシ基をもつ基質 **54** からはアリール化体 **66** は得られず、基質の分解が確認された（entry 3）。

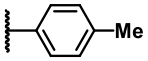
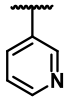
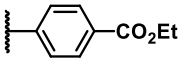
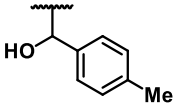
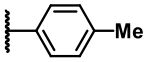
[f]笹井らによって報告された、イソオキサゾール 5 位の C-H アリール化反応を下記に示す（Scheme 4－13）[16]。



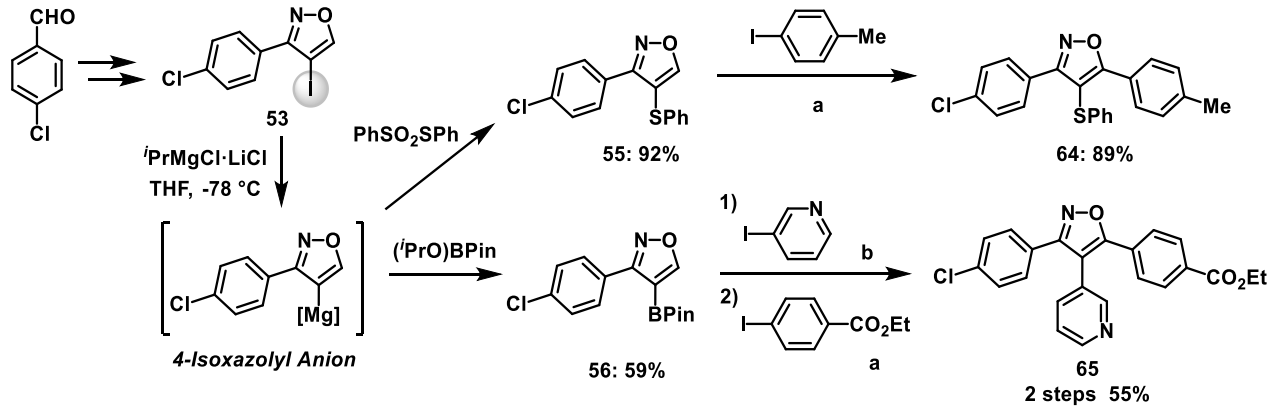
Scheme 4-13. Palladium Catalyzed C-H Direct Arylation of Isoxazole at the C5 Position

Table 4-8. C-H Arylation at the C5 Position of 3,4-Disubstituted Isoxazoles



entry	substrate	R	Ar	product	yield (%)
1	55	SPh		64	89
2	63			65	99
3	54			66	0

以上の検討の結果、4ーイソオキサゾリルアニオンを用いる 4 位への置換基導入と、続く 5 位での C-H アリール化により、逐次的置換基導入による 3 置換イソオキサゾール合成に成功した。3 置換イソオキサゾール合成のスキームを示す（Scheme 4-14）。本合成法では完全な位置選択性にて置換基導入ができるため、多置換イソオキサゾール合成における有力な手法であると考えている。

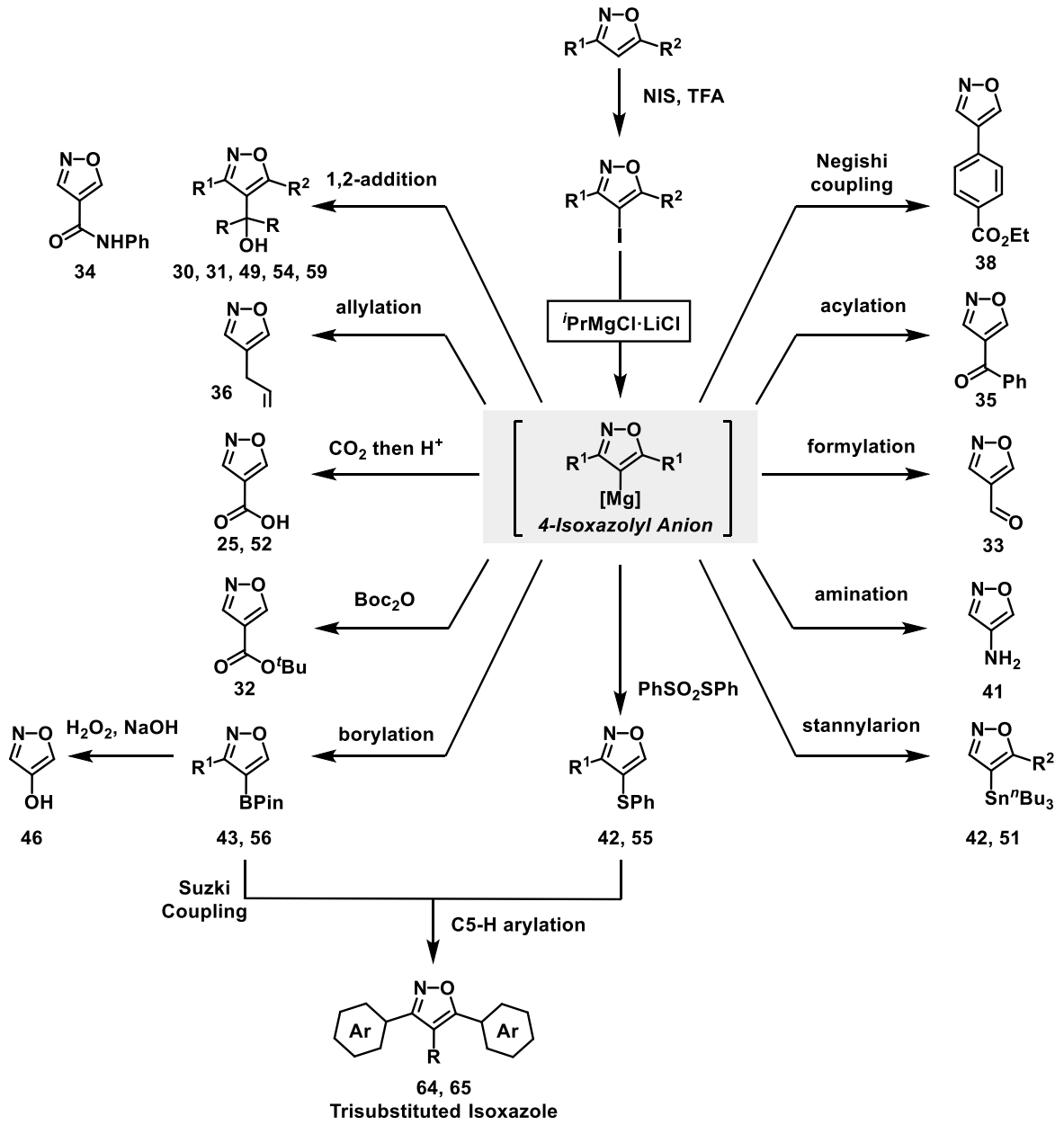


a) 10 mol% $Pd(OAc)_2$, 20 mol% dppBz, AgF, DMA, 100 °C, 20 h.
b) 10 mol% $Pd_2(dba)_3$, 24 mol% $PCy_3 \cdot HBF_4$, K_3PO_4, 1,4-dioxane/H_2O, 100 °C, 18 h.

Scheme 4-14. Step-by-Step Multifunctionalization of Isoxazoles

4−7　まとめ

本章では 1,2−アゾール類としてイソオキサゾールに焦点を当て、これまで成功例の無いイソオキサゾリルアニオンの調製と、これを用いる置換基導入法の確立を目指した。まず、脱プロトン化による 5−イソオキサゾリルアニオンの調製を検討したが、塩基性条件下でイソオキサゾール環は分解した。つぎに 4−ヨードイソオキサゾールを基質として、ヨウ素―金属交換による 4−イソオキサゾリルアニオンの調製を検討した。その結果、希釈条件下で ^{i}PrMgCl･LiCl を作用させることで、イソオキサゾール環の開裂を完全に抑制し、所望のカルボアニオンを調製できることを見出した。活性種と種々の求電子剤との反応を検討した結果、多様な置換基を導入できた（Scheme 4-15）[17]。これまでに 3 位置換体や 5 位置換体についても、対応する 4−イソオキサゾリルアニオンを調製した報告がなかった。そこで基質適用範囲を検証し、2 置換体や 3 置換体合成においても本手法が適用できることを明らかにした。以上の検討により、既知の合成法では入手困難な誘導体の供給が可能となったことから、本手法が置換イソオキサゾール合成における新規かつ有効なアプローチであることを示した。さらに、合成した化合物のさらなる変換を検討し、4−ヒドロキシイソオキサゾール（**46**）の効率的合成を達成するとともに 4 位へのヒドロキシ基導入法を開発した。また、5 位での C−H アリール化反応と組み合わせることで、逐次的置換基導入による 3 置換イソオキサゾールの合成に初めて成功した。



Scheme 4-15. Synthesis of Functionalized Isoxazoles Using 4-Isoxazolyl Anion

References

1) (a) De Munnno, A.; Bertini, V.; Lucchesini, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1977**, 1121. (b) Na, J.; Houk, K. N.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6462.
2) Shen, K.; Fu, Y.; Li, J. –N.; Liu, L.; Guo, Q. -X. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1568.
3) (a) Schollkopf, I.; Hoppe, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 765. (b) Nunnno, L. D.; Scilimati, A.; Vitale, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2623. (c) Nunnno, L. D.; Vitale, P.; Scilimati, A.; Laura, S.; Capitelli, F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12388.
4) Kusumi, T.; Chang, C; Wheeler, M.; Kubo, I.; Nakanishi, K. *Tetrahedron. Lett*. **1981**, *22*, 3451.
5) Cui, J. J.; Funk, L. A.; Jia, L.; Kung, P. P.; Meng, J. J.; Nambu, M. D.; Pairish, M. A.; Shen, H.; Tran-Dube M. B. (Pfizer Inc.), WO 2006021886, **2005**.
6) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *ARKIVOC*, **2005**, *3*, 179.
7) (a) Jui, N. T.; Lee, E. C. Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015. (b) Iglesias, M.; Schuster, O.; Albrecht, M. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 5423.
8) (a) Oliver, J. E.; Waters, R. M.; Lusby, W. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4970. (b) Baum, J. S.; Condon, M. E.; Shook, D. A. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 2983.
9) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958.
10) Closoki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681.
11) Wunderlich, S. W.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685.
12) Velcicky, J.; Soicke, A.; Steiner, R.; Schmalz, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6948.
13) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
14) Daşkapan, T.; Koca, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 12.
15) Alberola, A.; Serrao, A. P.; Rodríguez, M. T. R.; Orozco, C. *Heterocycles* **1989**, *29*, 667.
16) Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed*, **2015**, *54*, 9572.
17) Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13580.

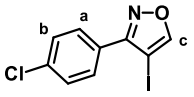
Experimental section

1. General procedures for preparation of 4-iodoisoxazoles

To a stirred solution of isoxazoles (1.0 equiv.) in TFA (1.0 mL), *N*-iodosuccinimide (2.0-3.0 equiv.) was added under an argon atmosphere. After being stirred at 50 to 70 °C for 1 h, saturated aq. $NaHCO_3$ was added. The mixture was poured into diethyl ether, the aqueous layer was extracted with two portions of Et_2O. The combined extract was washed with 10% aq. $Na_2S_2O_3$ and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to afford the desired 4-iodoisoxazoles.

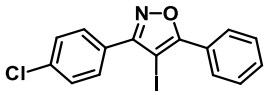
3-(4-Chlorophenyl)-4-iodoisoxazole (53)

Reaction temperature: 70 °C; white solid (Mp 100-101 °C); 76% yield (218.4 mg); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H, c), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, a), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 161.2, 136.5, 129.9, 129.0, 126.3, 57.7[9]; FT-IR (neat) 1601, 1504, 1442, 1404, 1365,1352, 1130, 1101, 978, 887 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for C_9H_5ClINO, 304.9104: found 304.9099.



3-(4-Chlorophenyl)-4-iodo-5-phenylisoxazole (58)

Reaction temperature: 50 °C; white solid (Mp 162-164 °C); yield quant. (148.2 mg); spectral properties identical with to those previously reported.[2]



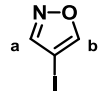
2. Iodination of isoxazole (10)

4-Iodoisoxazole (12)

A mixture of isoxazole (**10**) (100 mg, 1.45 mmol, 1.0 equiv.), *N*-iodosuccinimide (423 mg, 1.88 mmol, 1.3 equiv.) were dissolved in TFA (0.56 mL) in a sealed vial at room temperature under an argon atmosphere and stirred at 120 °C for 15 min under irradiation of microwave (300 W).

After cooling the reaction mixture to 0 °C, saturated aq. $NaHCO_3$ was added. The mixture was poured into diethyl ether, the aqueous layer was extracted with two portions of Et_2O. The combined extract was washed with 10% aq. $Na_2S_2O_3$ and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was passed through a pad of silica gel and activated alumina to give 4-iodoisoxazole (**12**) (198 mg, 1.01 mmol, 70%) as a white solid.

Mp 61-63 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H, a), 8.29 (s, 1H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.6, 154.0, 55.2[9]; FT-IR (neat) 3376, 1654, 1457, 1089 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for C_3H_2NOI, 194.9181: found 194.9184.

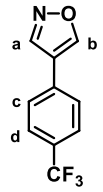


3. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of 4-iodoisoxazole (12)

4-{4-(Trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21)

To a stirred solution of $Pd_2(dba)_3$ (11.7 mg, 0.0128 mmol, 0.050 equiv.), $P^tBu_3 \cdot HBF_4$ (3.9 mg, 0.0256 mmol, 0.10 equiv.) and Na_2CO_3 (81.5 mg, 0.769 mmol, 3.0 equiv.) in a mixture of THF (1.0 mL) and H_2O (1.0 mL), 4-iodoisoxazole **(12)** (50.0 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) and {4-(trifluoromethyl)phenyl}boronic acid (58.4 mg, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 1 h, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of activated alumina, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with toluene to give 4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole **(21)** (48.2 mg, 0.226 mmol, 88%) as a white solid.

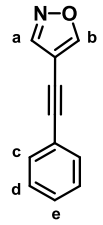
Mp 71-73 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H, a), 8.60 (s, 1H, b), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H, c), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2, 147.7, 132.1, 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.6 Hz), 126.6, 126.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 270.43 Hz), 120.3; FT-IR (neat) 1624, 1424, 1328, 1273, 1169, 1114, 1076, 1057, 1023, 952 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{10}H_6F_3NO$, 213.0401: found 213.0400.



4-(Phenylethynyl)isoxazole (22)

To a stirred solution of $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.6 mg, 0.00513 mmol, 0.020 equiv.), CuI (2.0 mg, 0.00103 mmol, 0.040 equiv.) and NEt_3 (39.3μL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) in a mixture of THF (1.0 mL), phenylacetylene (33.8 μL, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) and 4-iodoisoxazole (**12**) (50.0 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) were added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 1 h, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of activated alumina, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : toluene = 95 : 5 to give 4-(phenylethynyl)isoxazole **(22)** (28.1 mg, 0.166 mmol, 64%) as a yellow solid.

Mp 48-49 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H, a), 8.39 (s, 1H, b), 7.50 (m, 2H, c), 7.36 (m, 3H, d, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 150.7, 131.5, 128.9, 128.5, 122.2, 103.2, 92.9, 75.7; FT-IR (neat) 3111, 2920, 1657, 1492, 1437, 1342, 1119, 1000 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{11}H_7NO$, 169.0528: found 169.0532.

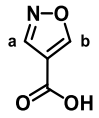


4. Reactions of isoxazolyl anion with electrophiles

Isoxazole-4-carboxylic acid (25)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50.0 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.63 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (448 μL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, the vessel was filled with CO_2 gas that was collected in a balloon by sublimation of dry ice. After being stirred at room temperature for 15 min, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of chloroform. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give isoxazole-4-carboxylic acid (**25**) (31.9 mg, 0.282 mmol, quant.) as a white solid.

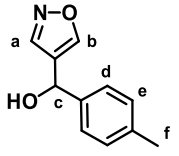
Mp 83-86 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H, a), 8.65 (s, 1H, b); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 162.8, 148.9, 114.1; FT-IR (neat) 3101, 1675, 1598, 1467, 1436, 1287, 1220, 1143, 1127, 991, 910 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_4H_3NO_3$, 113.0113: found 113.0120.



Isoxazol-4-yl(*p*-tolyl)methanole (30)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (1**2**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.79 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (357 μL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 4-methylbenzaldehyde (33.3 μL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 20 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 70 : 30 to give isoxazol-4-yl(*p*-tolyl)methanole (**30**) (39.0 mg, 0.206 mmol, 80%) as a colorless oil.

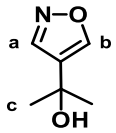
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H, a), 8.14 (s, 1H, b), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, d or e), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, d or e), 5.75 (s, 1H, c), 2.36 (s, 3H, f); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9, 148.7, 139.2, 138.4, 129.5, 126.3, 123.9, 67.5, 21.1; FT-IR (neat) 3388, 3123, 2921, 1605, 1512, 1440, 1172, 1109, 1038, 996 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{11}H_{11}NO_2$, 189.0790: found 189.0798.



2-(Isoxazol-4-yl)propan-2-ol (31)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (436 mg, 2.24 mmol, 1.0 equiv.) in THF (22 mL), 0.58 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (4.24 mL, 2.46 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, acetone (181 µL, 2.46 mmol, 1.1 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 20 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 60 : 40 to give 2-(isoxazol-4-yl)propan-2-ol (**31**) (155.0 mg, 1.22 mmol, 55%) as a colorless oil.

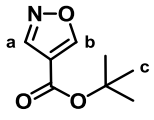
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H, a), 8.23 (s, 1H, b), 1.54 (s, 6H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 152.9, 150.70 129.1, 66.9, 31.2; FT-IR (neat) 3389, 3123, 2978, 2931, 1600, 1434, 1381, 1205, 1169, 1102, 992 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_6H_9NO_2$, 127.0633: found 127.0630.



***tert*-Butyl isoxazole-4-carboxylate (32)**

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.91 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (310 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, di-*tert*-butyl dicarbonate (67.2 mg, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at room 0 °C for 1 h, the reaction mixture was acidified with aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 85 : 15 to give *tert*-butyl isoxazole-4-carboxylate **(32)** (38.3 mg, 0.226 mmol, 88%) as a colorless oil..

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H, a), 8.52 (s, 1H, b), 1.56 (s, 9H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1, 159.8, 149.0, 116.4, 82.4, 28.2; FT-IR (neat) 3120, 2982, 1720, 1598, 1450, 1396, 1368, 1213, 1124, 1071, 998 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_8H_{11}NO_3$, 169.0739: found 169.0741.

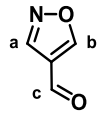


Isoxazole-4-carbaldehyde (33)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (600 mg, 3.08 mmol, 1.0 equiv.) in THF (31.0 mL), 0.95 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (3.56 mL, 3.38 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, DMF (262 µL, 3.38 mmol, 1.1 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 70 : 30 to give isoxazole-4-carbaldehyde (**33**) (247.3 mg, 2.55 mmol,

83%) as a colorless oil.

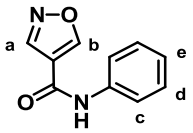
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0 (s, 1H, c), 9.04 (s, 1H, a), 8.67 (s, 1H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 181.8, 163.1, 146.7, 123.1; FT-IR (neat) 3118, 1732, 1695, 1584, 1436, 1287, 1207, 1127 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_4H_3NO_2$, 97.0164: found 97.0164.



***N*-Phenylisoxazole-4-carboxamide (34)**

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.60 mL), 0.91 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (310 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, phenyl isocyanate (33.3µL, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at room 0 °C for 1 h, the reaction mixture was acidified with aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 50 : 50 to give *N*-phenylisoxazole-4-carboxamide **(34)** (30.8 mg, 0.163 mmol, 64%) as a white solid.

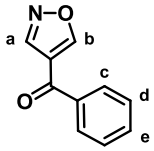
Mp 138-140 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1H, a), 8.86 (s, 1H, b), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, c), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, d), 7.15 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 161.4, 160.4, 149.4, 139.3, 129.9, 125.8, 122.0, 119.5; FT-IR (neat) 3349, 3117, 1656, 1592, 1536, 1497, 1446, 1441, 1322, 1121 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{10}H_8N_2O_2$, 188.0586: found 188.0580.



Isoxazol-4-yl(phenyl)methanone (35)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (1**2**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.79 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (357 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 1.0 M solution of CuCN･2LiCl in THF (51.3 µL, 0.0512 mmol, 0.20 equiv.) and benzoyl chloride (35.7 µL, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added at -78 °C. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give isoxazol-4-yl(phenyl)methanone (**35**) (21.4 mg, 0.124 mmol, 52%) as a colorless oil.

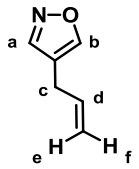
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H, a), 8.74 (s, 1H, b), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, c), 7.65 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H, e), 7.54 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H, d); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 186.4, 161.2, 149.3, 137.9, 133.4, 129.0, 128.7, 121.2; FT-IR (neat) 3113, 1642, 1598, 1576, 1456, 1375, 1286, 1132, 1076 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{10}H_7NO_2$, 173.0477 found 173.0472.



4-Allylisoxazole (36)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.79 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (357 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 1.0 M solution of CuCN･2LiCl in THF (51.3 µL, 0.0512 mmol, 0.20 equiv.) and allyl bromide (28.8µL, 0.333 mmol, 1.3 equiv.) was added at -78 °C. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give 4-allylisoxazole **(36)** (23.5 mg, 0.215 mmol, 84%) as a white amorphous solid.

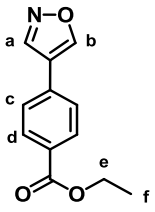
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H, a), 8.15(s, 1H, b), 5.96-5.86 (m, 1H, d), 5.13-5.09 (m, 2 H, e, f), 3.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7, 150.5, 134.9, 117.2, 116.8, 26.4; FT-IR (neat) 3366, 2923, 2853, 1727, 1642, 1462, 1260, 1106, 1025 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for C_6H_7NO, 109.0528: found 109.0524.



Ethyl 4-(isoxazol-4-yl)benzoate (38)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.79 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (357 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 1.0 M solution of $ZnCl_2$ in THF (282 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added at -78 °C. After being stirred at 0 °C for 10 min, $Pd_2(dba)_3$ (7.0 mg, 0.00764 mmol, 0.030 equiv.), P^tBu_3･HBF_4 (4.4 mg, 0.0152 mmol, 0.060 equiv.), and ethyl 4-iodobenzoate (47.5 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) were added to the reaction mixture. After being stirred at room temperature for 14 h, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of activated alumina, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give ethyl 4-(isoxazol-4-yl)benzoate (**38**) (34.0 mg, 0.157 mmol, 61%) as a white solid.

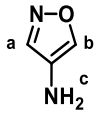
Mp 114- 116°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H, a), 8.60 (s, 1H, b), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, d), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H, c), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H, e), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 154.1, 147.7, 132.8, 130.4, 130.0, 126.1, 120.6, 61.1, 14.3; FT-IR (neat) 3103, 1699, 1619, 1443, 1365, 1283, 1187, 1123, 1106, 1027 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{12}H_{11}NO_3$, 217.0739: found 217.0739.



Isoxazol-4-amine (41)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (20.0 mg, 0.103 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.1 mL), 0.91 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (0.124 mL, 0.113 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 1.0 M solution of CuCN･2LiCl in THF (113 µL, 0.113 mmol, 1.1 equiv.). After being stirred at 0 °C for 10 min, propan-2-one *O*-tosyl oxime (28.0 mg, 0.127 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was acidified with 12 M aq. HCl. The reaction mixture was poured into water, aqueous layer was washed with two portions of diethyl ether, made basic with aq. NaOH, and extracted with three portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 20 : 80 to give isoxazole-4-amine **(41)** (5.5 mg, 0.166 mmol, 64%) as a yellow oil.

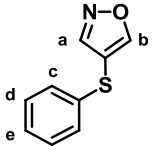
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H, a), 8.04 (s, 1H, b), 3.07 (brs, 2H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 145.6, 142.9, 126.7; FT-IR (neat) 3337, 1635, 1437, 1417, 1271, 1092, 1006 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_3H_4N_2O$, 84.0324: found 84.0329.



4-(Phenylthio)isoxazole (42)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.91 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (310 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, S-phenyl benzenesulfonothioate (77.0 mg, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was acidified with aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 80 : 20 to give 4-(phenylthio)isoxazole **(42)** (37.6 mg, 0.212 mmol, 82%) as a colorless oil..

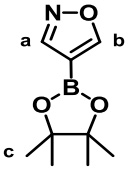
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H, a), 8.27 (s, 1H, b), 7.29-7.19 (m, 5H, c, d, e); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1, 152.8, 135.2, 129.3, 128.0, 126.7, 109.3; FT-IR (neat) 3109, 3076, 1584, 1555, 1478, 1440, 1431, 1313, 1227, 1116, 975 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for C_9H_7NOS, 177.0248: found 177.0249.



4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (43)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (200 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) in THF (11 mL), 0.79 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (1.43 mL, 1.13 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborane (220 µL, 1.33 mmol, 1.3 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C for 4.5 h, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of dichloromethane. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole **(43)** (180.6 mg, 0.926 mmol, 90%) as a white solid.

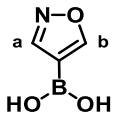
Mp 128-131 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H, a), 8.40 (s, 1H, b), 1.31 (s, 12H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 164.7, 152.3, 84.1, 24.7; FT-IR (neat) 3469, 3102, 1594, 1447, 1385, 1377, 1336, 1112, 1143, 985 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_9H_{14}BNO_3$, 195.1067: found 195.1067.



Isoxazol-4-ylboronic acid (44)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (200 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) in THF (11 mL), 0.79 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (1.43 mL, 1.13 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, $B(OMe)_3$ (220 µL, 1.33 mmol, 1.3 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C for 4.5 h, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of dichloromethane. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give isoxazol-4-ylboronic acid **(44)** (180.6 mg, 0.926 mmol, quant.) as a white solid.

Mp >230 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H, a), 8.50 (s, 1H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 165.4, 153.9; FT-IR (neat) 3378, 3131, 1582, 1447, 1357, 1308, 1219, 1118,
973 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_3H_4BNO_3$, 113.0284: found 113.0286.

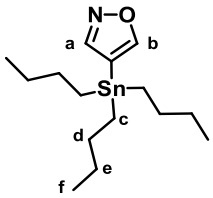


4-(Tributylstannyl)isoxazole (45)

To a stirred solution of 4-iodoisoxazole (**12**) (50 mg, 0.256 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.6 mL), 0.91 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (310 µL, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min $Sn^{n}Bu_3Cl$ (83.5 µL, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was acidified with aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give 4-(tributylstannyl)isoxazole **(45)** (103 mg,

0.287 mmol, quant.) as a colorless oil..

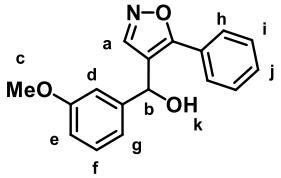
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H, a), 8.15 (s, 1H, b), 1.52 (m, 6H, c), 1.32 (m, 6H, d), 1.06 (m, 6H, e), 0.88 (m, 9H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161.5, 153.7, 106.9, 28.9, 27.1, 13.6, 10.0; FT-IR (neat) 2956, 2925, 2871, 2853, 1539, 1463, 1412, 1125, 1083 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{15}H_{29}NOSn$, 359.1271: found 359.1273.



(3-Methoxyphenyl)(5-phenylisoxazol-4-yl)methanol (49)

To a stirred solution of 4-iodo-5-phenylisoxazole (**48**)[2] (47.5 mg, 0.175 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.8 mL), 0.78 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (292 µL, 0.228 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 3-methoxybenzaldehyde (41 µL, 0.350 mmol, 2.0 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 20 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 85 : 15 and GPC to give (3-methoxyphenyl)(5-phenylisoxazol-4-yl)methanol (**49**) (31.1 mg, 0.111 mmol, 63%) as a colorless oil.

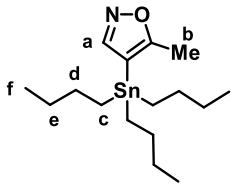
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H, a), 7.77-7.76 (m, 2H, h), 7.51-7.48 (m, 3H, i, j), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, f), 6.98 (m, 2H,d or e or g), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, d or e or g), 5.97 (s, 1H, b), 3.79 (s, 3H, c), 2.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, k); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 160.0, 151.0, 143.4, 130.3, 130.0, 129.0, 127.5, 127.3, 118.4, 117.6, 113.6, 111.8, 67.0, 55.3.



5-Methyl-4-(tributylstannyl)isoxazole (51)

To a stirred solution of 4-iodo-5-methylisoxazole (**50**)[3] (177.1 mg, 0.847 mmol, 1.0 equiv.) in THF (8.5 mL), 0.78 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (1.20 mL, 0.932 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min Sn^nBu_3Cl (253 µL, 0.932 mmol, 1.1 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C for 1 h, the reaction mixture was acidified with aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 95 : 5 to give 5-methyl-4-(tributylstannyl)isoxazole **(51)** (281.8 mg, 0.757 mmol, 89%) as a colorless oil..

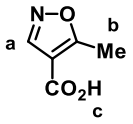
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H, a), 2.39 (s, 3H, b), 1.50-1.44 (m, 6H, c), 1.31-1.26 (m, 6H, d), 1.05-1.01 (m, 6H, e), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 155.4, 104.1, 29.0, 27.2, 13.6, 13.3, 9.6.



5-Methylisoxazole-4-carboxylic acid (52)

To a stirred solution of 4-iodo-5-methylisoxazole (**50**) (82.0 mg, 0.392 mmol, 1.0 equiv.) in THF (4.6 mL), 0.62 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (759 μL, 0.471 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, the vessel was filled with CO_2 gas that was collected in a balloon by sublimation of dry ice. After being stirred at room temperature for 15 min, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of chloroform. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (**52**) (46.2 mg, 0.363 mmol, 93%) as a white solid.

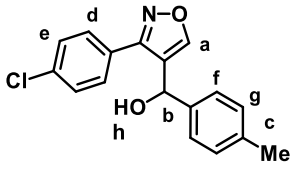
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.5 (brs, 1H, c), 8.53 (s, 1H, a), 2.74 (s, 3H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 167.2, 150.4, 109.0, 12.7.



{3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-4-yl}(*p*-tolyl)methanol (54)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-iodoisoxazole (**53**) (30.0 mg, 0.0982 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.0 mL), 0.81 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (242 μL, 0.196 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 4-methylbenzaldehyde (24 μL, 0.206 mmol, 2.1 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 80 : 20 and GPC to give {3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-yl}(*p*-tolyl)methanoll (**54**) (20.4 mg, 0.0681 mmol, 69%) as a colorless oil.

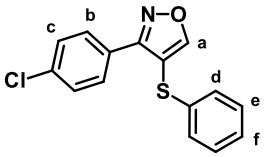
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, a), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, e), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, f or g), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, f or g), 5.76 (s, 1H, b), 2.54 (s, 1H, h), 2.35 (s, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 158.2, 138.7, 138.4, 135.9, 129.9, 129.5, 128.9, 127.1, 126.3, 122.4, 67.3, 21.1.



3-(4-Chlorophenyl)-4-(phenylthio)isoxazole (55)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-iodoisoxazole (**53**) (35.0 mg, 0.115 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.20 mL), 0.78 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (323 μL, 0.252 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, S-phenyl benzenesulfonothioate (63.1 mg, 0.252 mmol, 2.2 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was acidified with aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 94 : 6 to give 3-(4-chlorophenyl)-4-(phenylthio)isoxazole (**55**) (30.2 mg, 0.105 mmol, 92%) as a colorless oil.

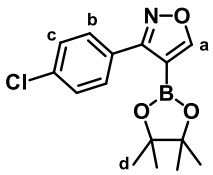
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H, a), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, b), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, c), 7.24-7.12 (m, 5H, d-f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 161.2, 136.4, 135.3, 129.4, 129.3, 128.9, 127.3, 126.6, 126.1, 108.0 ; FT-IR (neat) 1601, 1577, 1540, 1504, 1478, 1439, 1407, 1360, 1155, 1121, 1001, 876 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{15}H_{10}ClNOS$, 287.0172: found 287.0176.



3-(4-Chlorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (56)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-iodoisoxazole (**53**) (316.8 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv.) in THF (11 mL), 0.81 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (1.54 mL, 1.24 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborane (632 μL, 3.11 mmol, 3.0 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C to room temperature for 1 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, then acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with toluene : ethyl acetate = 90 : 10 to give 3-(4-chlorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (**56**) (185.9 mg, 0. 608 mmol, 59%) as a white solid.

Mp 147-149 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H, a), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, b), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, c), 1.32 (s, 12 H, d); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 163.5, 135.7, 130.2, 128.5, 127.9, 84.2, 24.7; FT-IR (neat) 3096, 2974, 1600, 1583, 1560, 1450, 1410, 1374, 1360, 1322, 1118, 1089, 971, 875 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{15}H_{17}BClNO_3$, 305.0990: found 305.0996.

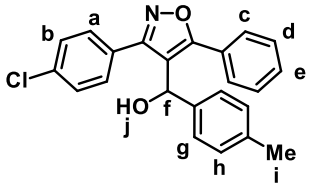


{3-(4-Chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-yl} (*p*-tolyl)methanol (59)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-iodo-5-phenylisoxazole (**58**) (22.0 mg, 0.0577 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.60 mL), 0.81 M solution of ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (138 μL, 0.112 mmol, 1.9 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 4-

methylbenzaldehyde (20.3 μL, 0.282 mmol, 2.0 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was poured into saturated aq. NH_4Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 70 : 30 to give {3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-yl} (*p*-tolyl)methanol (**59**) (17.7 mg, 0.0471 mmol, 81%) as a white solid.

Mp 147-149 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (m, 2H, c), 7.47-7.44 (m, 5H, a, d, e), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, b), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, g), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, h), 6.09 (s, 1H, f), 2.39 (brs, 1H, j), 2.31 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3, 162.4, 138.3, 137.5, 135.7, 130.4, 130.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.1,127.7, 127.4, 126.0, 115.7, 66.8, 21.0; FT-IR (neat) 3387, 2924, 1710, 1602, 1569, 1511, 1496, 1424, 1262, 1092, 1016, 950, 835 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{23}H_{18}ClNO_2$, 375.1026: found 375.1019.

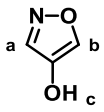


5. Synthesis of 4-Hydroxyisoxazole (46)

Isoxazol-4-ol (46)

To a stirred solution of 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (**43**) (21.5 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3.0 mL), 1 M aq. NaOH (330 μL, 3.0 equiv.) and 30% H_2O_2 (111 μL, 10 equiv.) were added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was acidified with 1 M aq. HCl. The mixture was poured into diethyl ether, the aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC with hexane : ethyl acetate = 50 : 50 to give isoxazol-4-ol (**46**) (6.7 mg, 0.0788 mmol, 71%) as a white solid.

Mp 61-63 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H, a), 8.20 (s, 1H, b), 6.27 (brs, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.3, 142.4, 103.3; FT-IR (neat) 3245, 1625, 1422, 1310, 1098, 1011 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_3H_3NO_2$, 85.0164: found 85.0162.



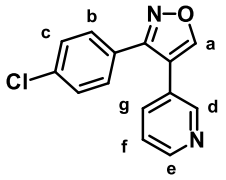
6. Suzuki-Miyaura Coupling Using Boronate 56

3-(4-Chlorophenyl)-4-(pyridin-3-yl) isoxazole (63)

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, $Pd_2(dba)_3$ (17.9 mg, 0.0195 mmol, 0.10 equiv.), $PCy_3 \cdot HBF_4$ (17.2 mg, 0.0468 mmol, 0.24 equiv.), K_3PO_4 (70.4 mg, 0.332 mmol, 1.7 equiv.), 3-iodopyridine (40.0 mg, 0.195 mmol, 1.0 equiv.) and 3-(4-chlorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (**56**) (71.5 mg, 0.234 mmol, 1.2 equiv.), 1,4-dioxane (0.533 mL) and H_2O (0.267 mL) were added at room

temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 100 °C for 18 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 70 : 30 to afford 3-(4-chlorophenyl)-4-(pyridin-3-yl) isoxazole (**63**) (30.1 mg, 0.117 mmol, 60%) as a white solid.

Mp 135-137 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, e), 8.60 (s, 1H, d), 8.57 (s, 1H, a), 7.53-7.51 (m, 1H, g), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, b), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, c), 7.31-7.29 (m, 1H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.3, 156.9, 149.5, 149.3, 136.2, 136.0, 129.9, 129.2, 126.4, 124.9, 123.6, 116.9; FT-IR (neat) 3101, 2919, 1599, 1583, 1559, 1473, 1450, 1418, 1369, 1119, 1092, 971, 890 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{14}H_9ClN_2O$, 256.0403: found 256.0399.

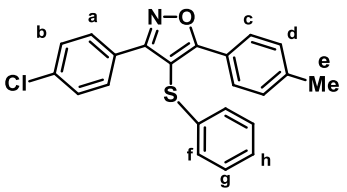


7. General Procedure for C-H direct arylation at C5 position of 3,4-disubstituted isoxazoles

To a mixture of $Pd(OAc)_2$ (0.10 equiv.), 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (0.20 equiv.), AgF (2.0 equiv.), aryliodide (2.0 equiv.) in a sealed vial, a solution of 3,4-disubstituted isoxazoles (1.0 equiv.) in DMA (0.800 mL) was added at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 100 °C for 12 to 24 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of Celite® and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel or PTLC, and further purified by GPC to afford trisubstituted isoxazoles.

3-(4-Chlorophenyl)-4-(phenylthio)-5-(*p*-tolyl)isoxazole (64)

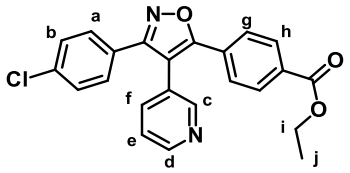
Purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 97 : 3); yield 89% (10.8 mg); white solid (Mp 107-108 °C); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, a), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, b), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, c), 7.28-7.21 (m, 4H, d, f or g or h), 7.21-7.08 (m, 3H, f or g or h), 2.40 (s, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 164.0, 141.6, 136.2, 136.0, 129.7, 129.6, 129.4, 128.8, 127.3, 126.7, 126.0, 125.9, 124.0, 101.0, 21.6; FT-IR (neat) 3059, 2922, 1601, 1581, 1553, 1496, 1478, 1440, 1411, 1371, 1090, 1017, 935, 832 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{22}H_{16}ClNOS$, 377.0641: found 377.0640.



Ethyl 4-{3-(4-chlorophenyl)-4-(pyridin-3-yl)isoxazol-5-yl}benzoate (65)

Purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 60 : 40); yield 99% (25.1 mg); white solid (Mp 139-140 °C); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, d), 8.52 (s, 1H, c), 8.03

(d, *J* = 8.5 Hz, 2H, a or g), 7.59-7.55 (m, 3H, b, f), 7.38-7.32 (m, 5H, a or g, h, e), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, i), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, j); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 165.6, 161.5, 150.8, 149.9, 137.3, 136.2, 131.9, 130.8, 130.1, 129.7, 129.1, 126.8, 126.6, 126.2, 123.9, 112.9, 61.3, 14.3; FT-IR (neat) 1625, 1613, 1509, 1459, 1402, 1332, 1305, 1256, 1159, 1119, 1065, 844 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): $[M]^+$ calcd. for $C_{23}H_{17}ClN_2O_3$, 404.0928: found 404.0920.

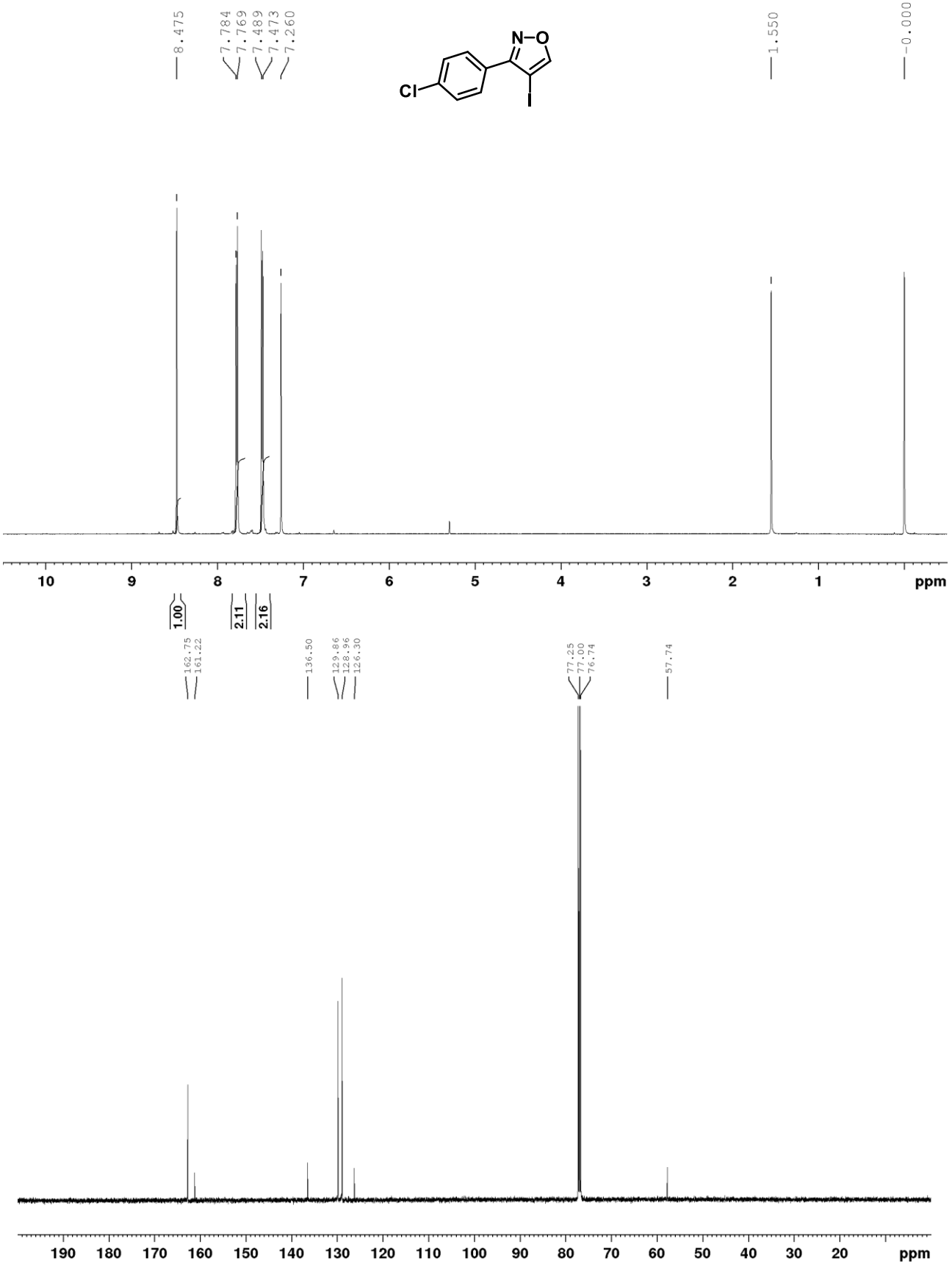


8. References

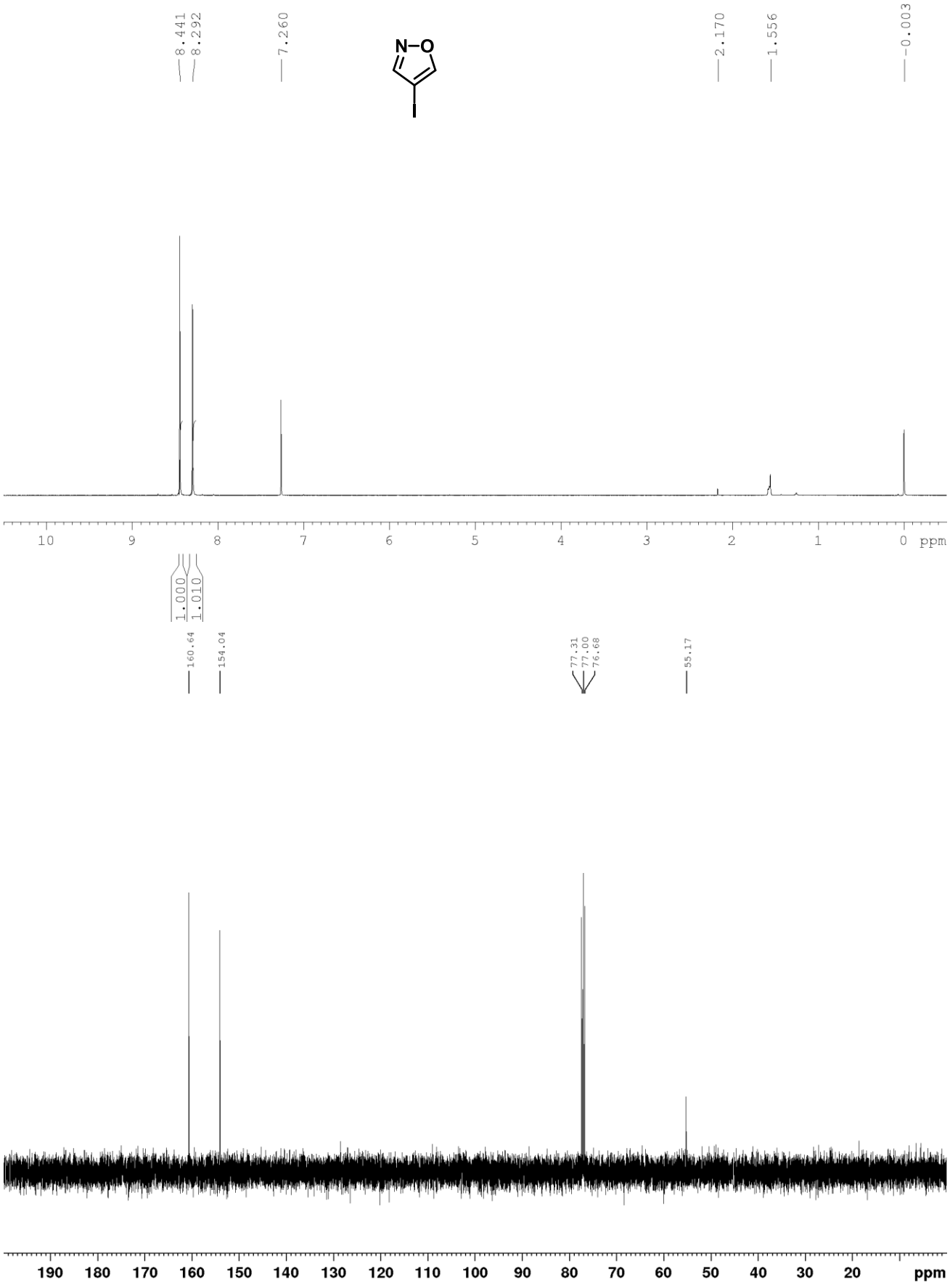
1. Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438.
2. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643.
3. Jui, N. T.; Lee, E. Y. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015.

9. NMR spectra

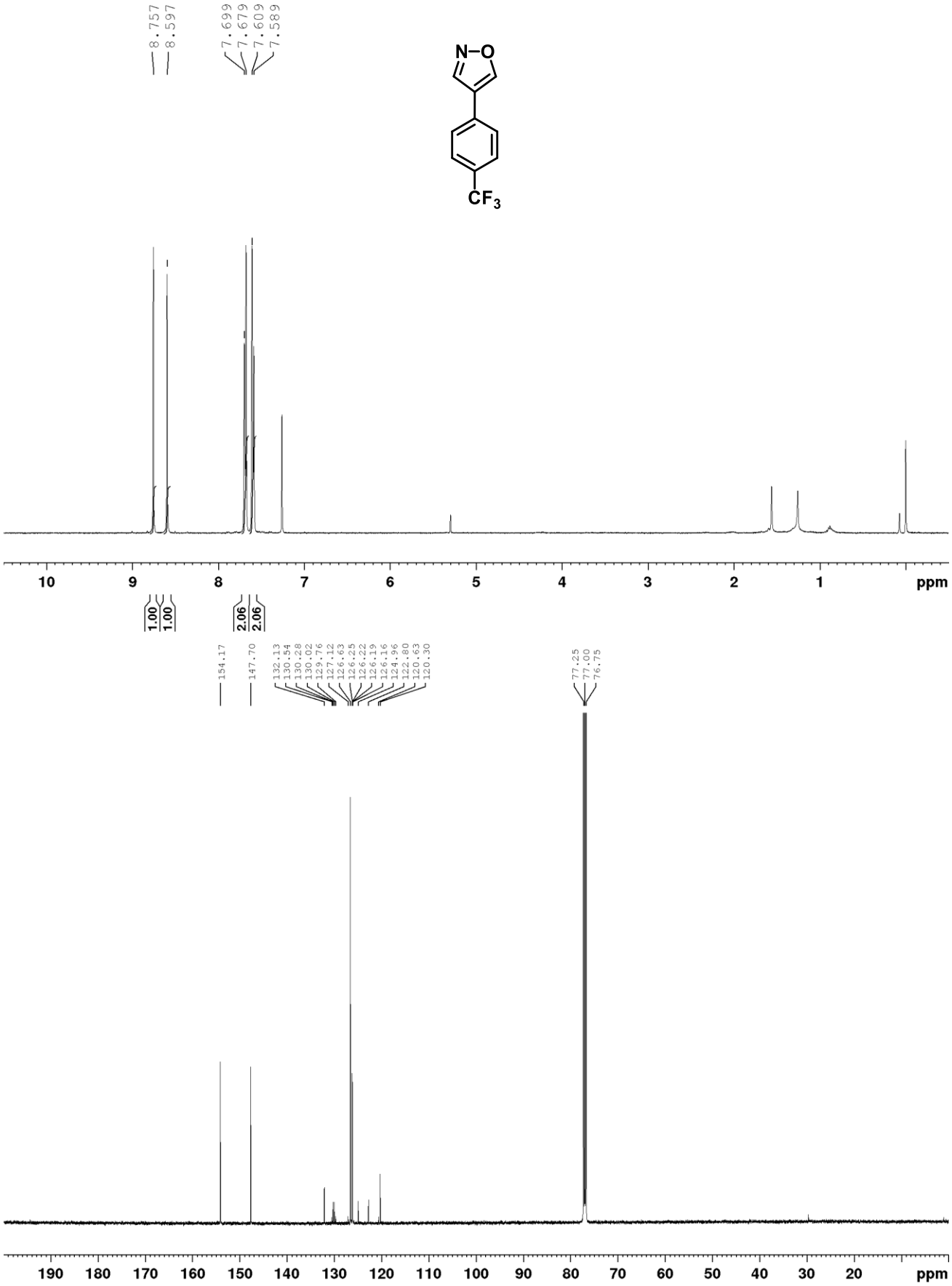
3-(4-Chlorophenyl)-4-iodoisoxazole (5b)



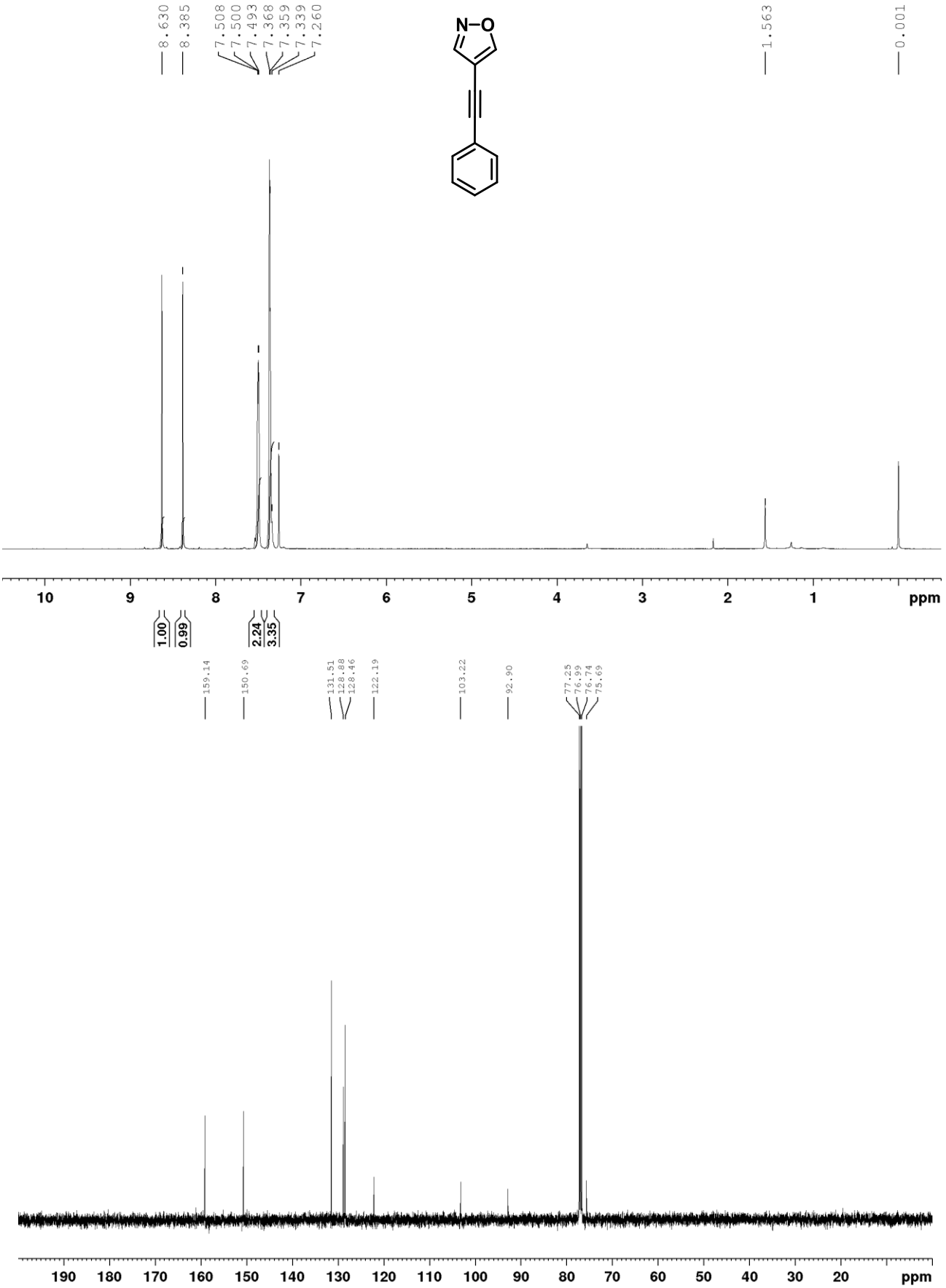
4-Iodoisoxazole (12)



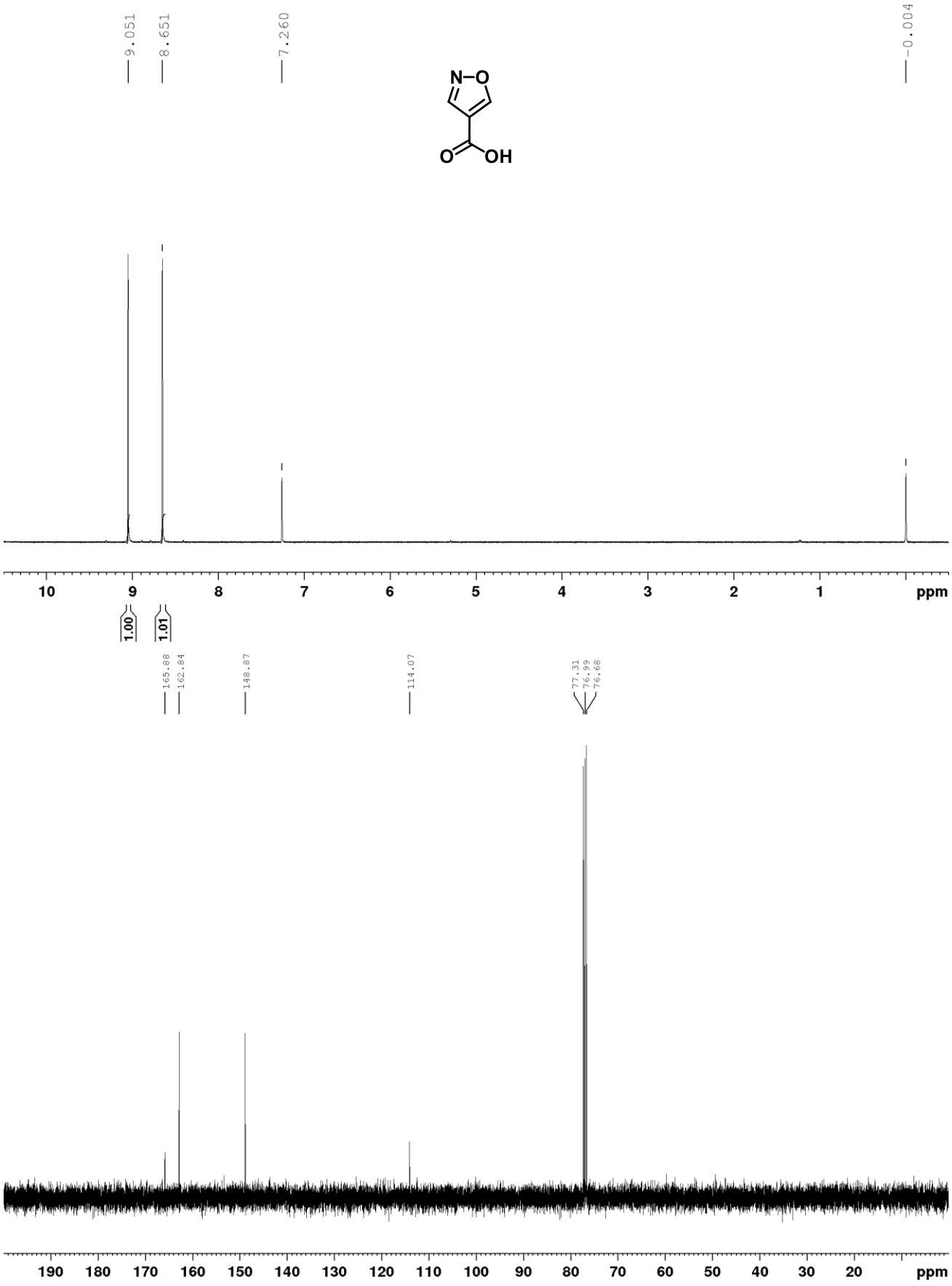
4-{4-(Trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21)



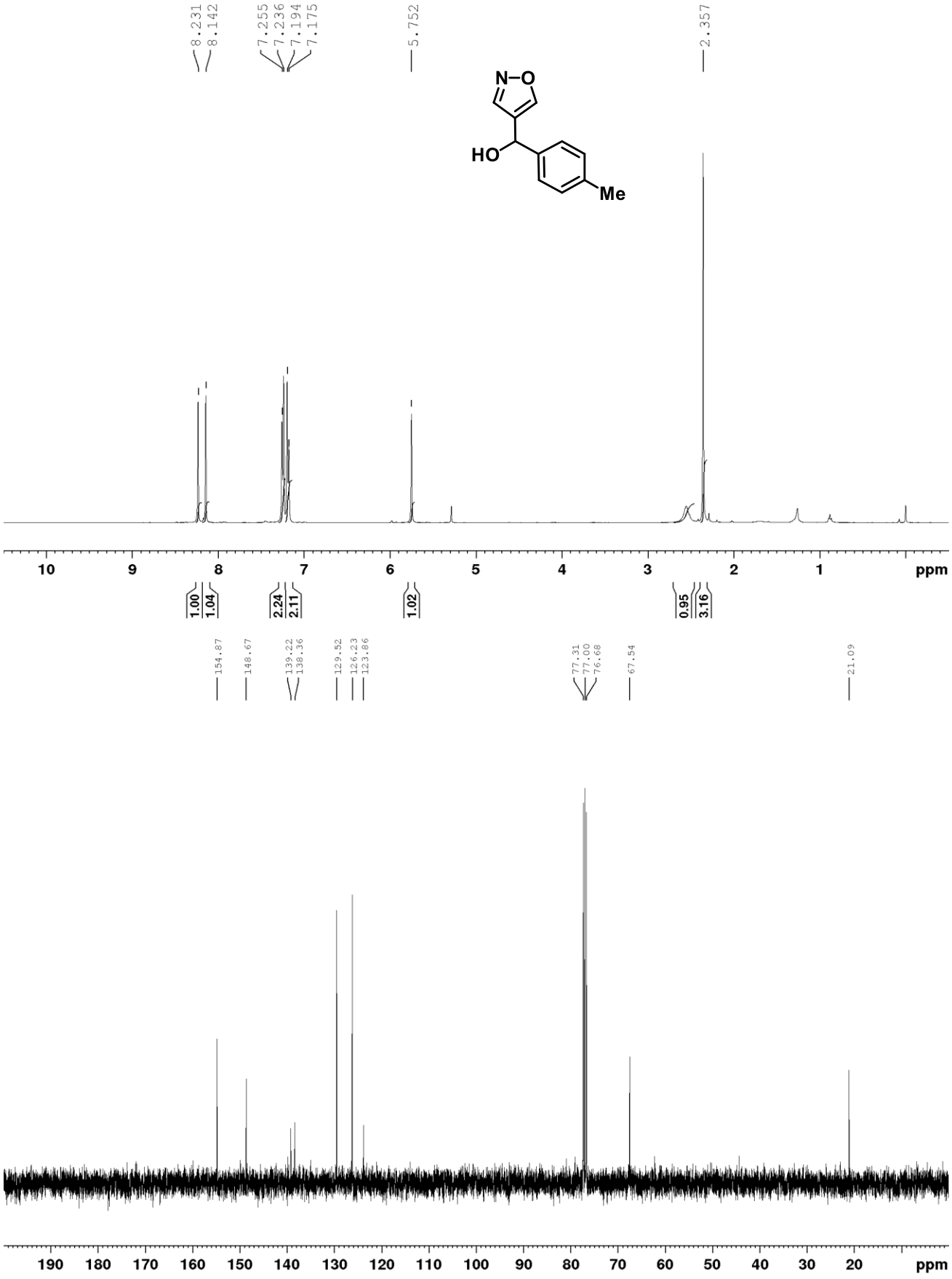
4-(Phenylethynyl)isoxazole (22)



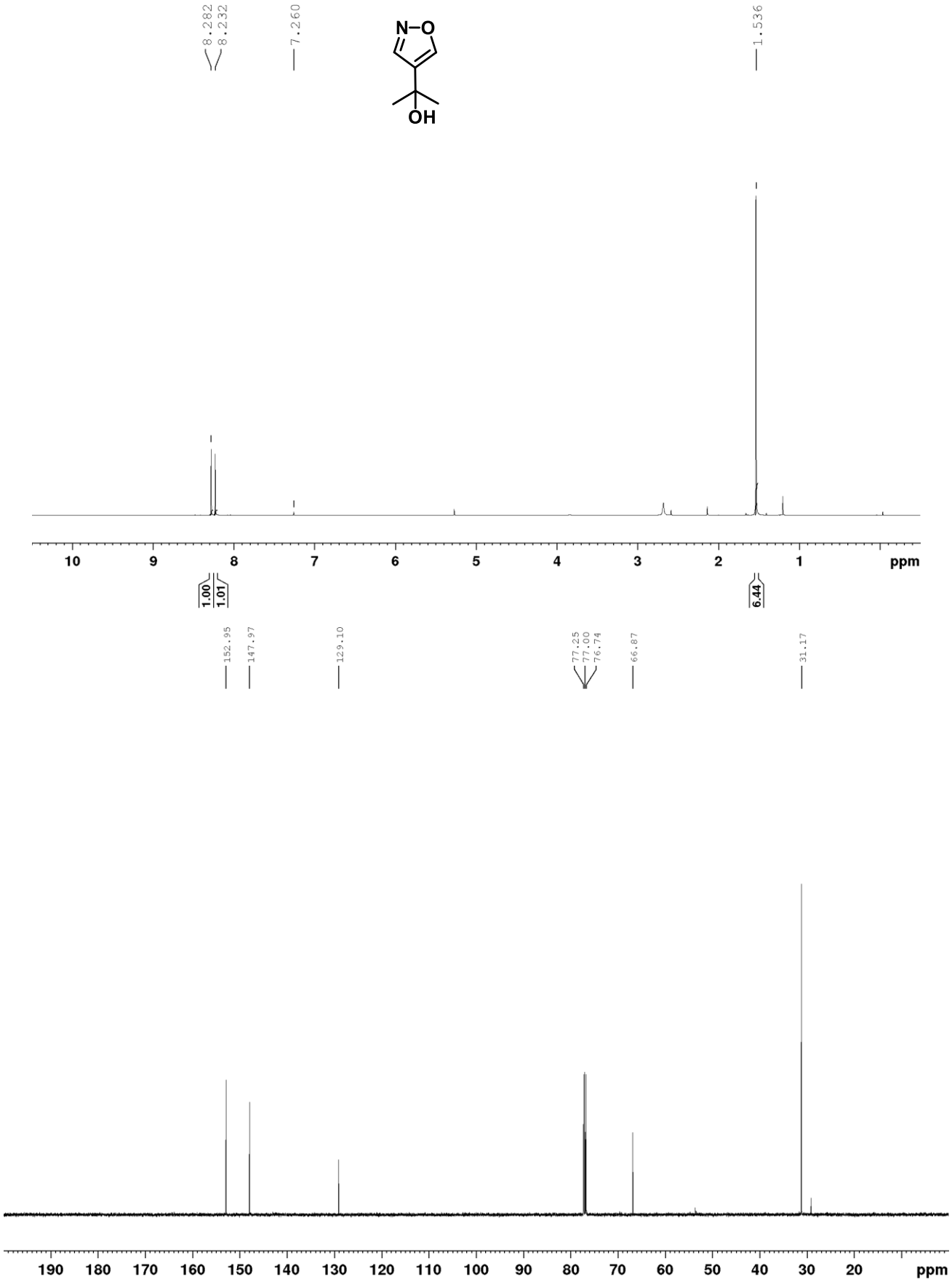
Isoxazole-4-carboxylic acid (25)



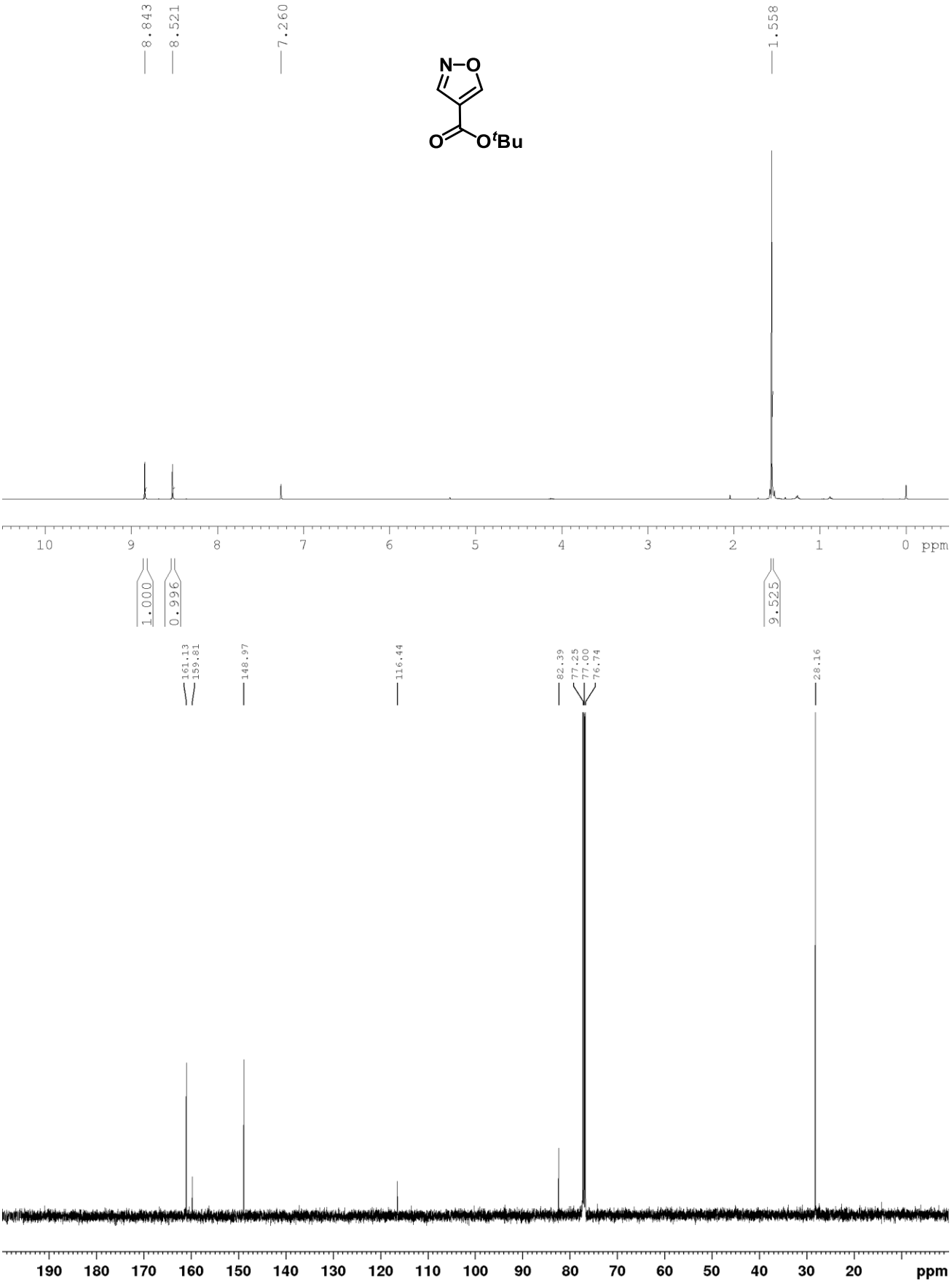
Isoxazol-4-yl(*p*-tolyl)methanole (30)



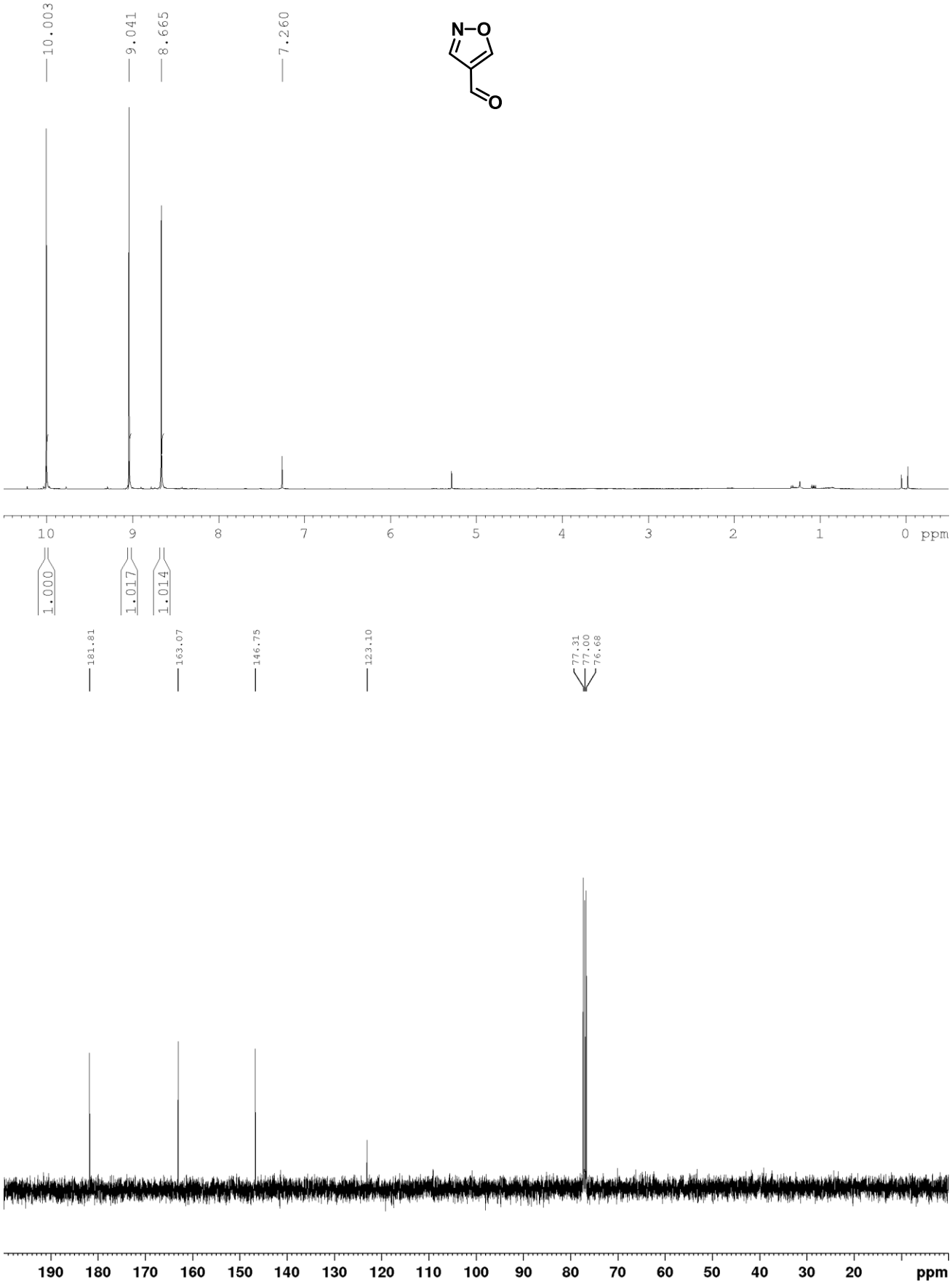
2-(Isoxazol-4-yl)propan-2-ol (31)



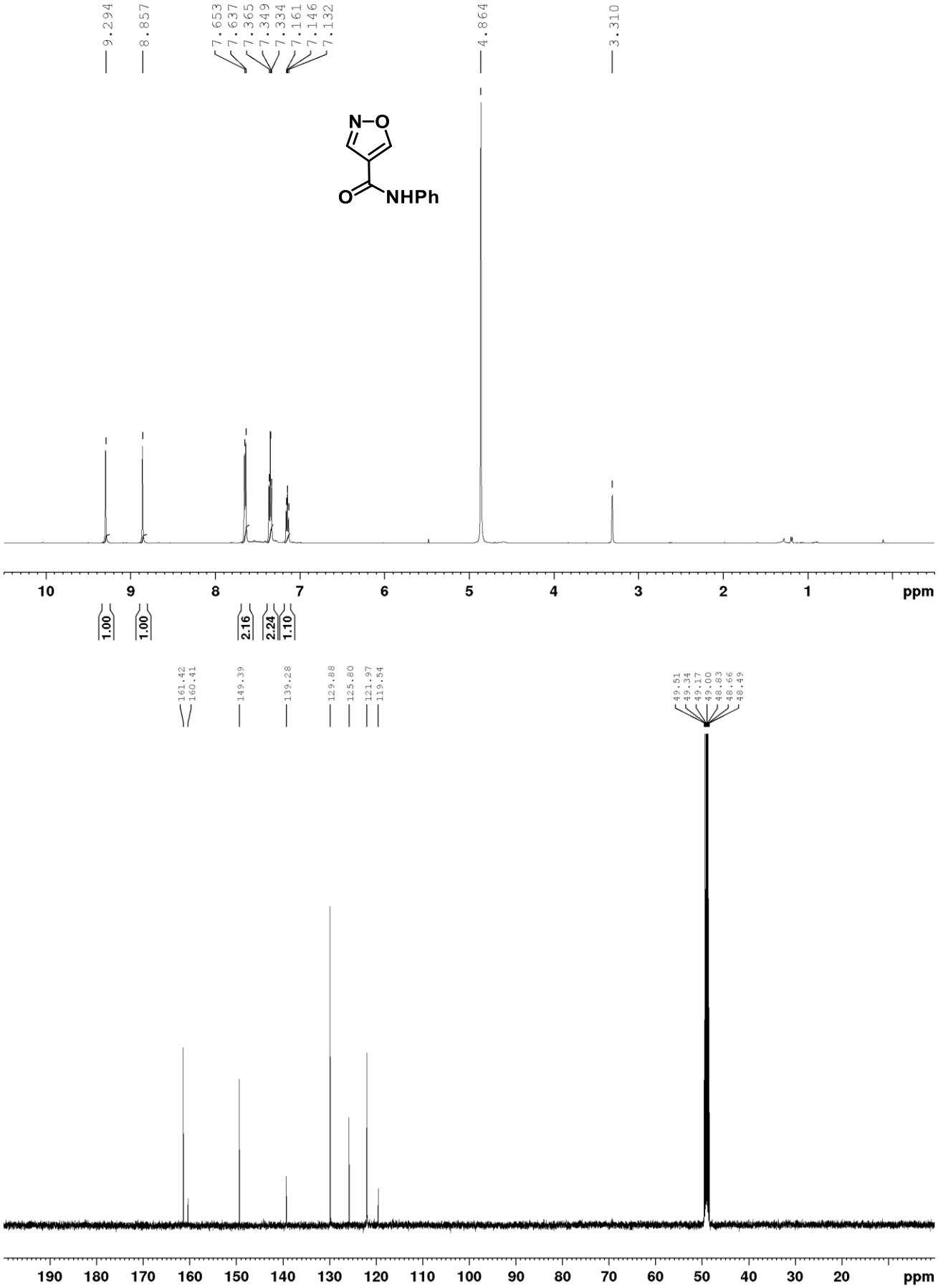
***tert*-Butyl isoxazole-4-carboxylate (32)**



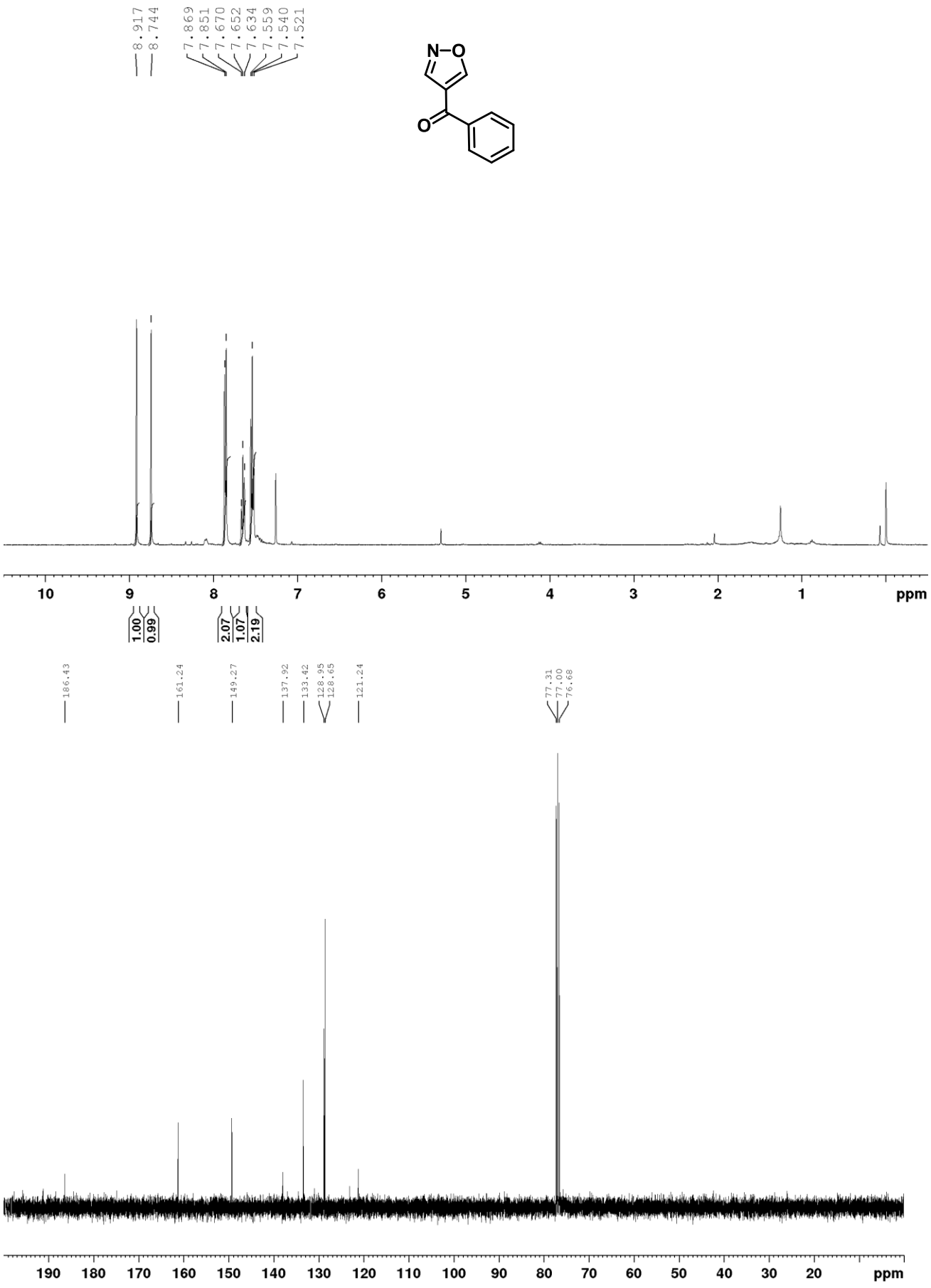
Isoxazole-4-carbaldehyde (33)



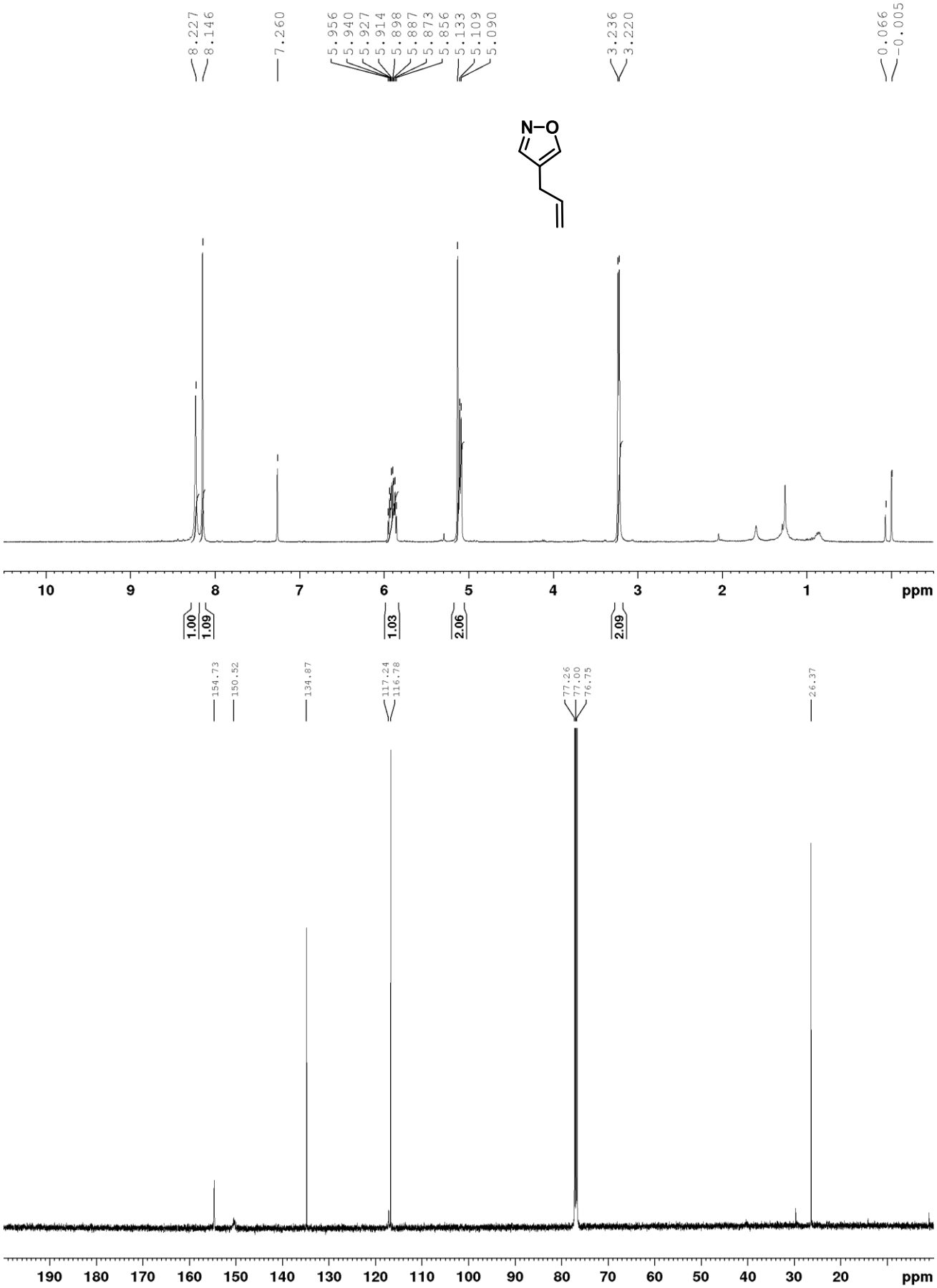
***N*-Phenylisoxazole-4-carboxamide (34)**



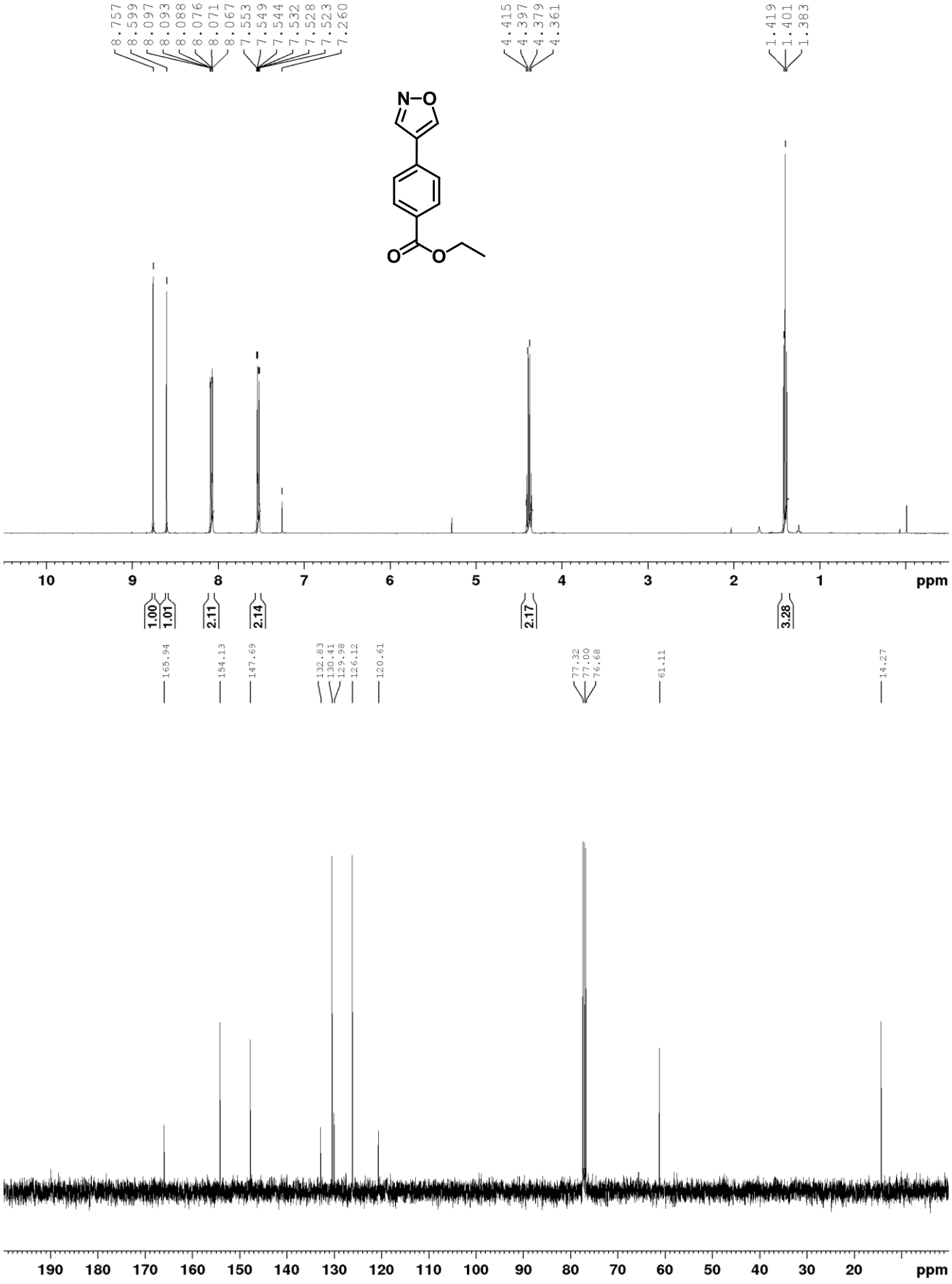
Isoxazol-4-yl(phenyl)methanone (35)



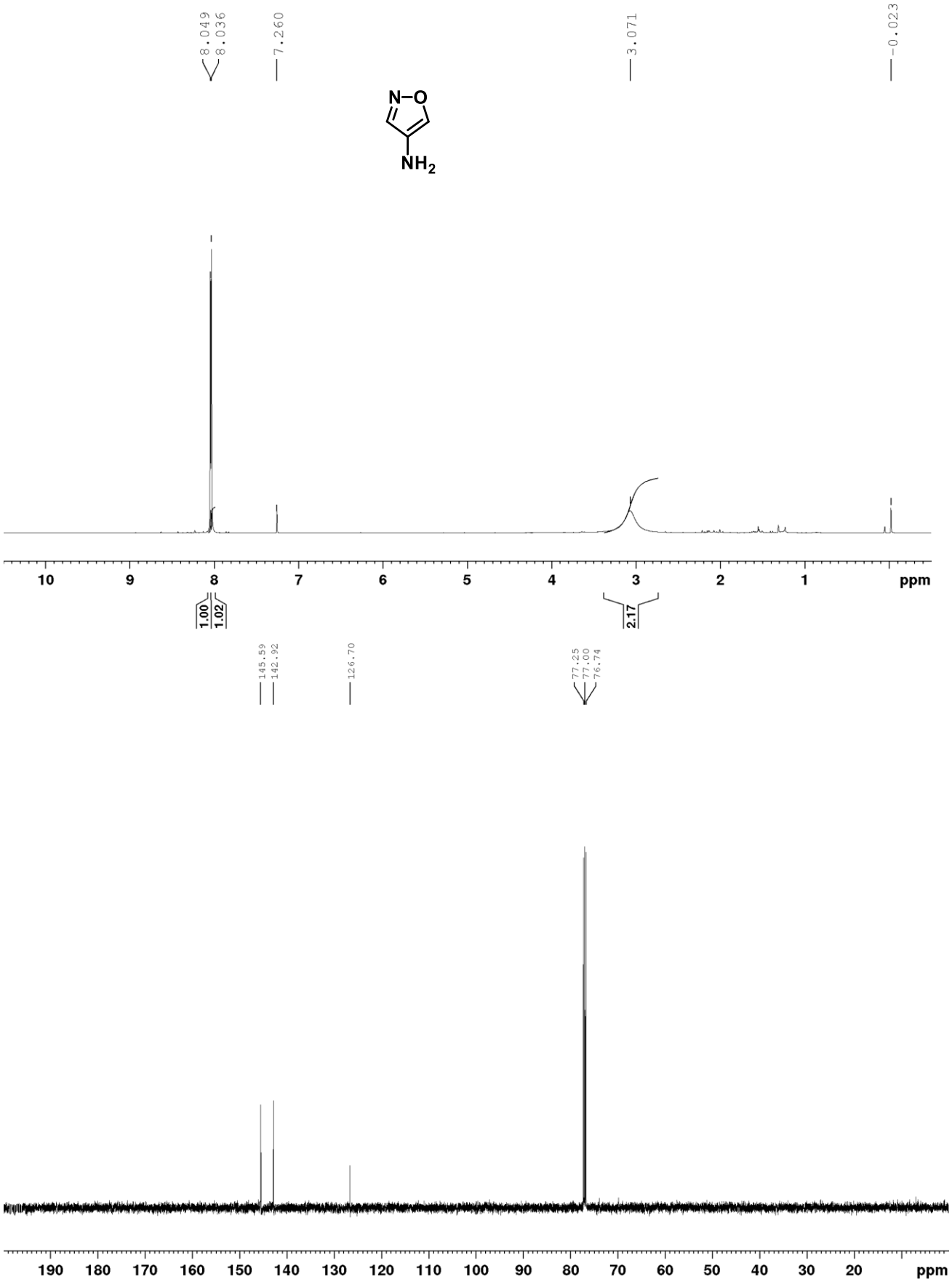
4-Allylisoxazole (36)



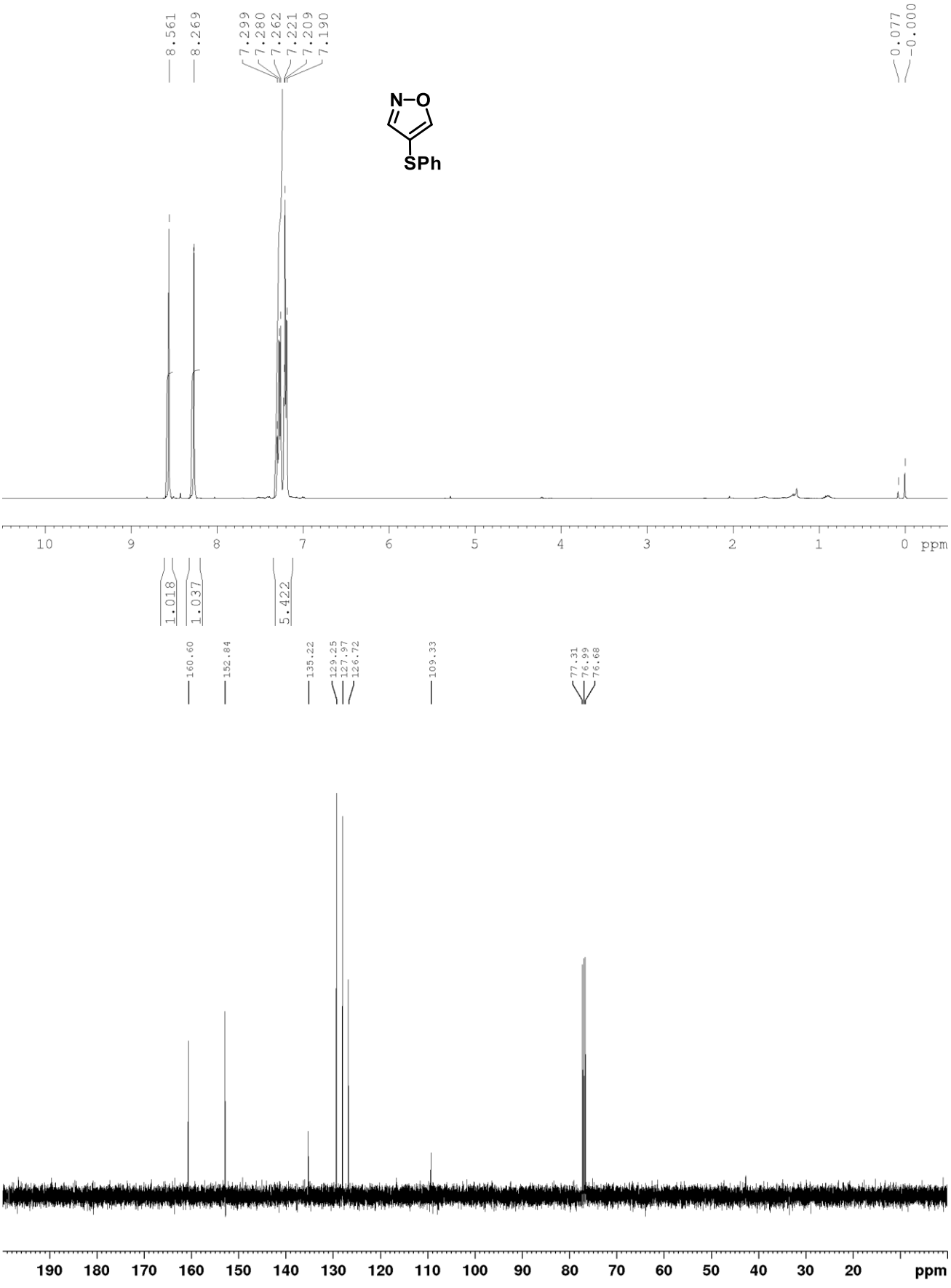
Ethyl 4-(isoxazol-4-yl)benzoate (38)



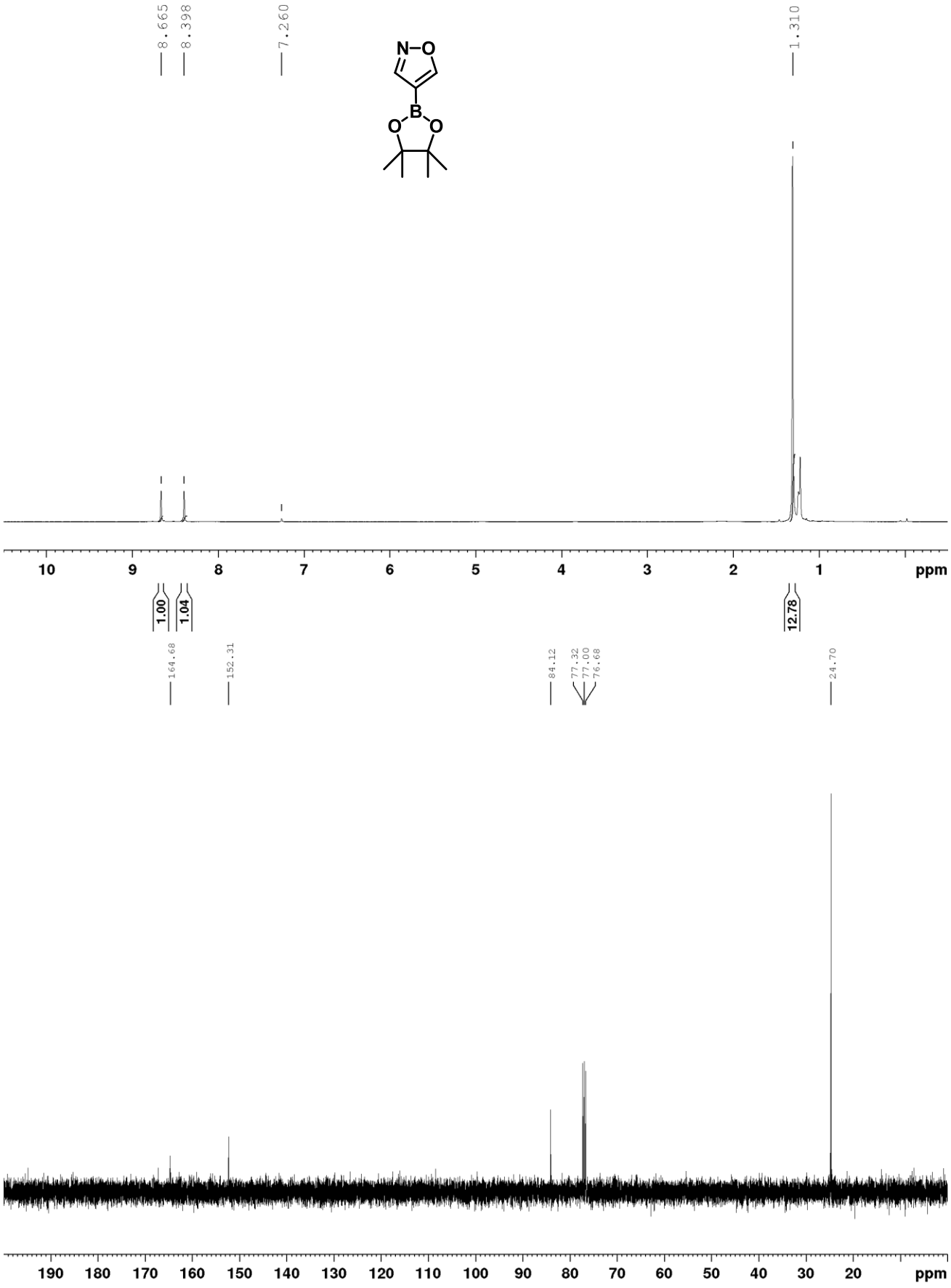
Isoxazol-4-amine (41)



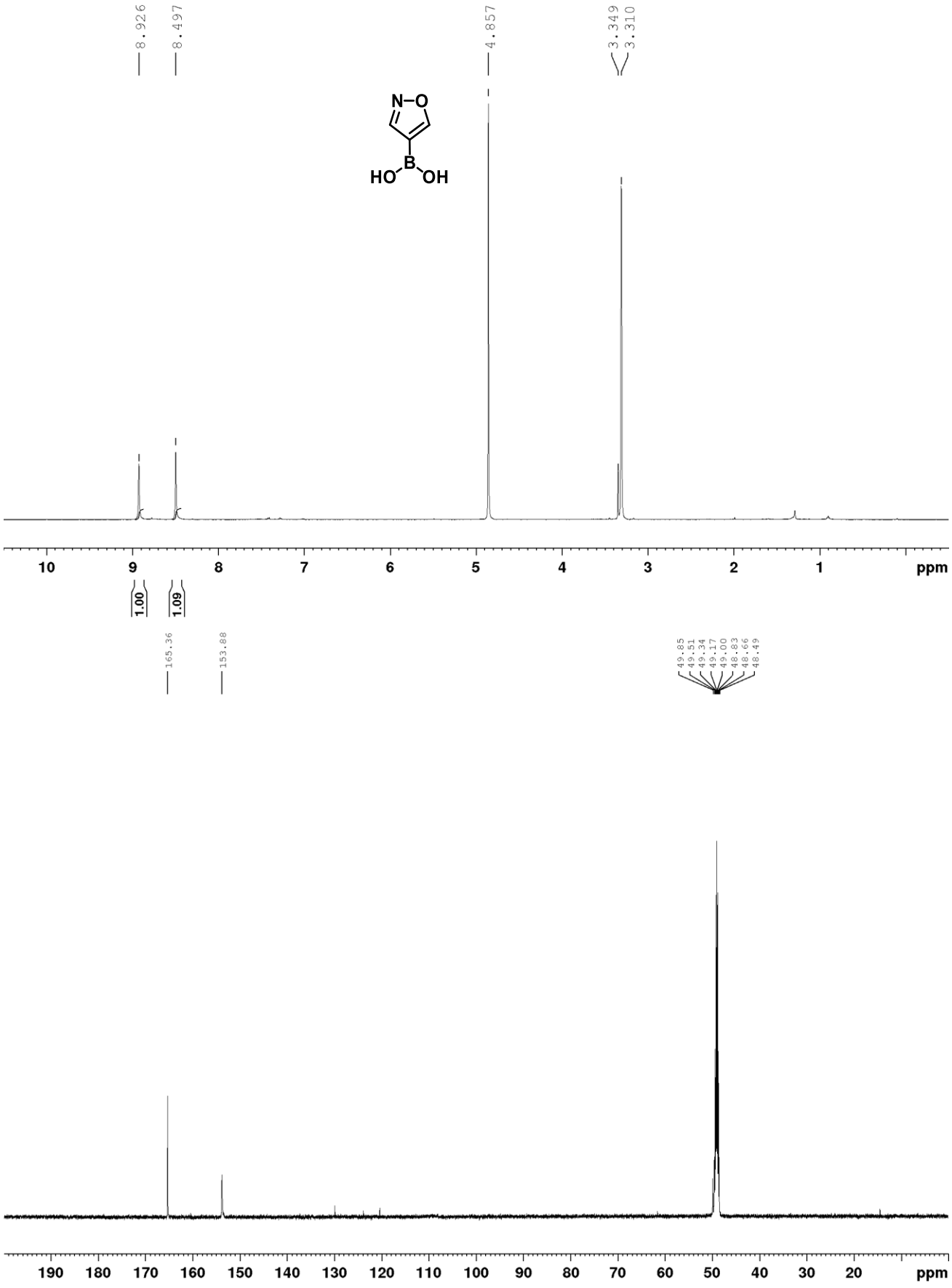
4-(Phenylthio)isoxazole (42)



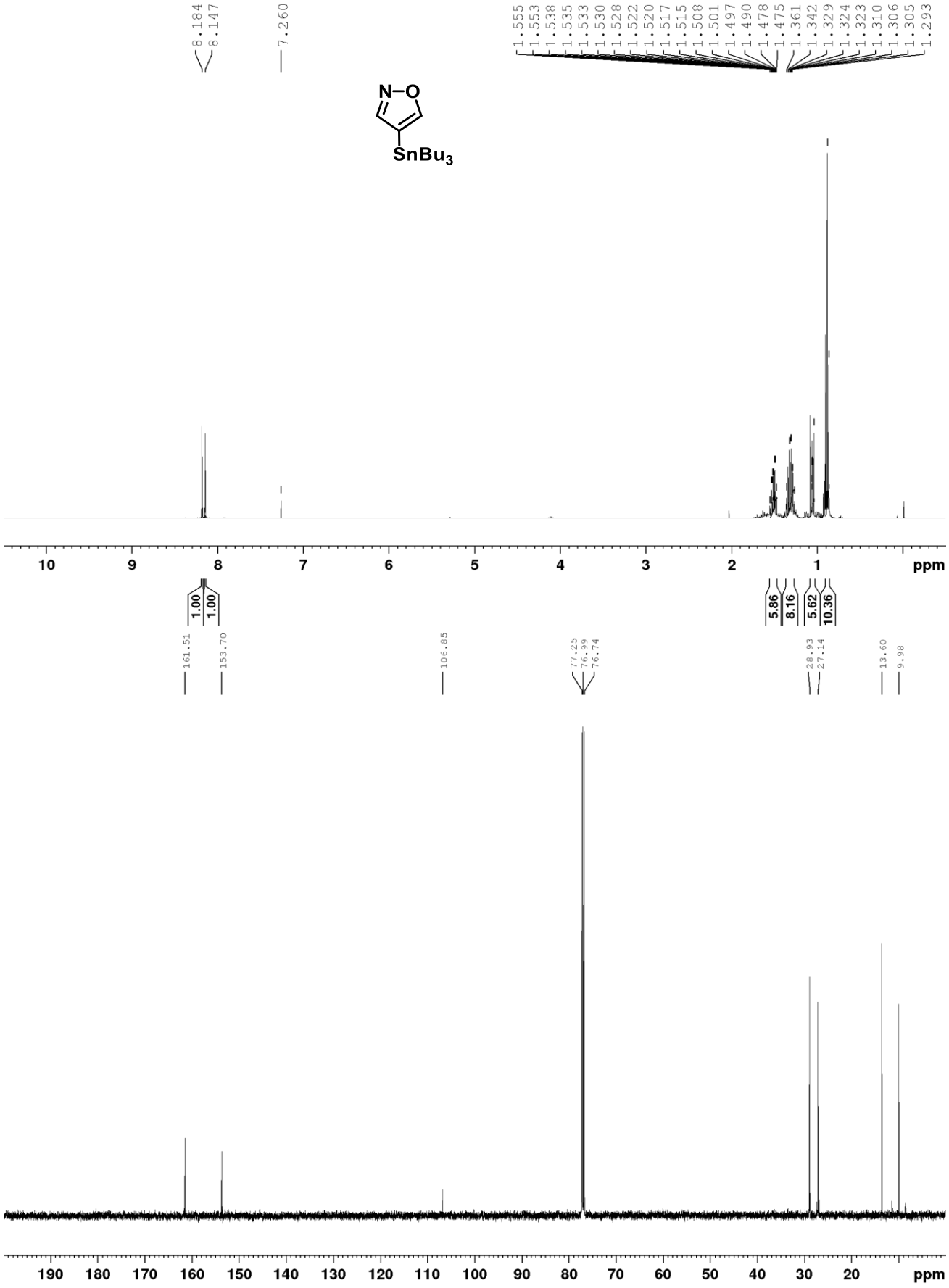
4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (43)



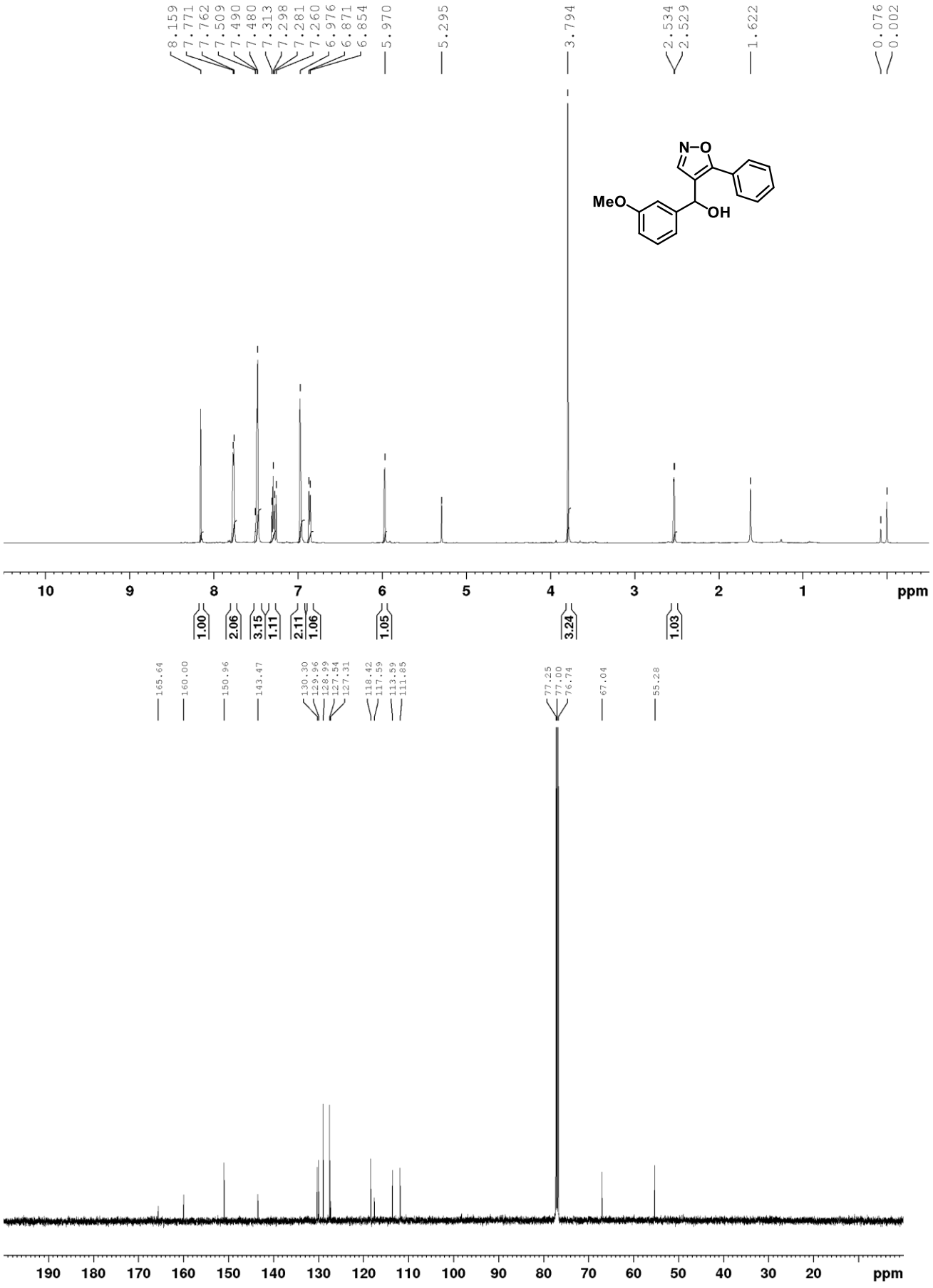
Isoxazole-4-carbaldehyde (44)



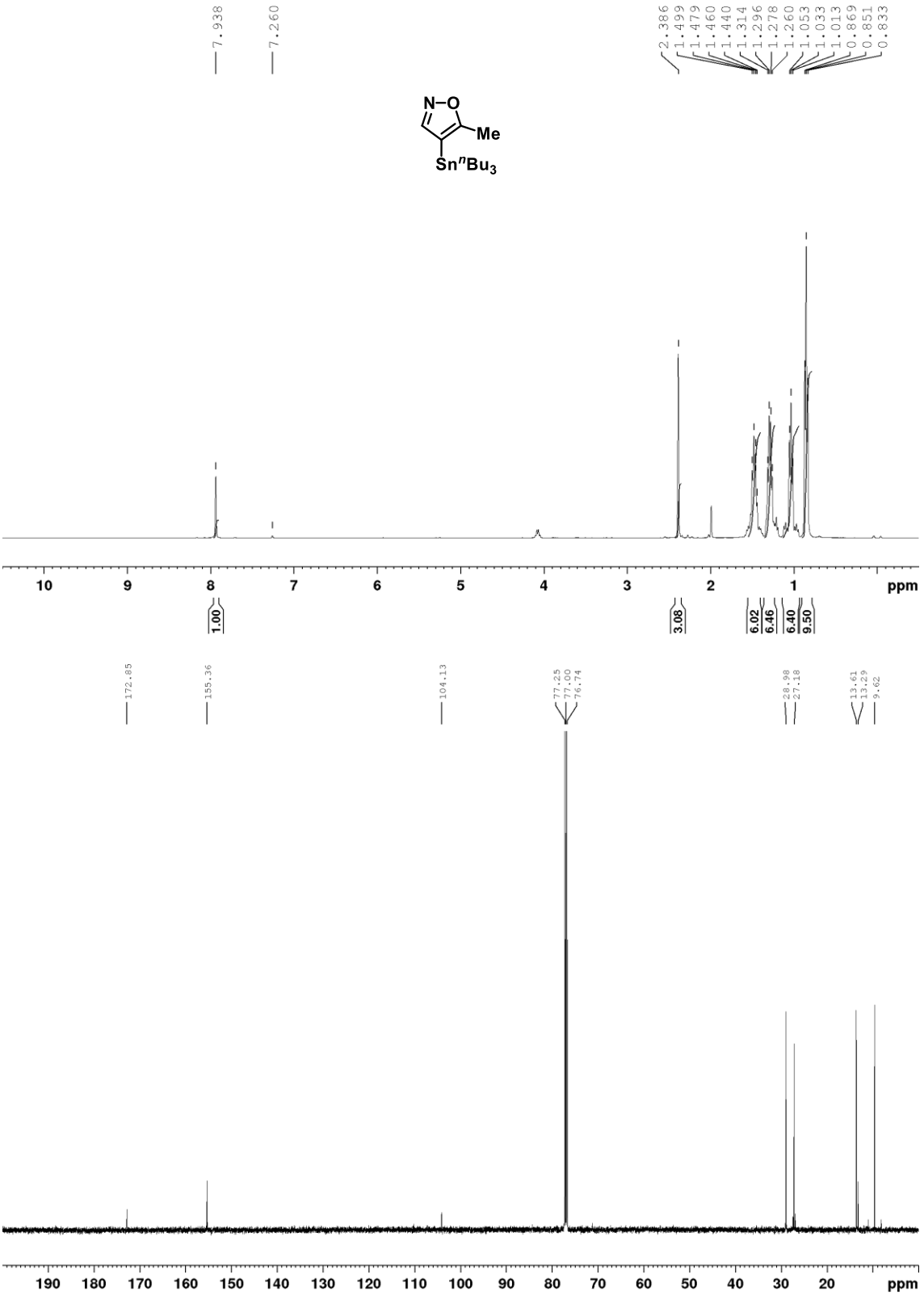
4-(Tributylstannyl)isoxazole (45)



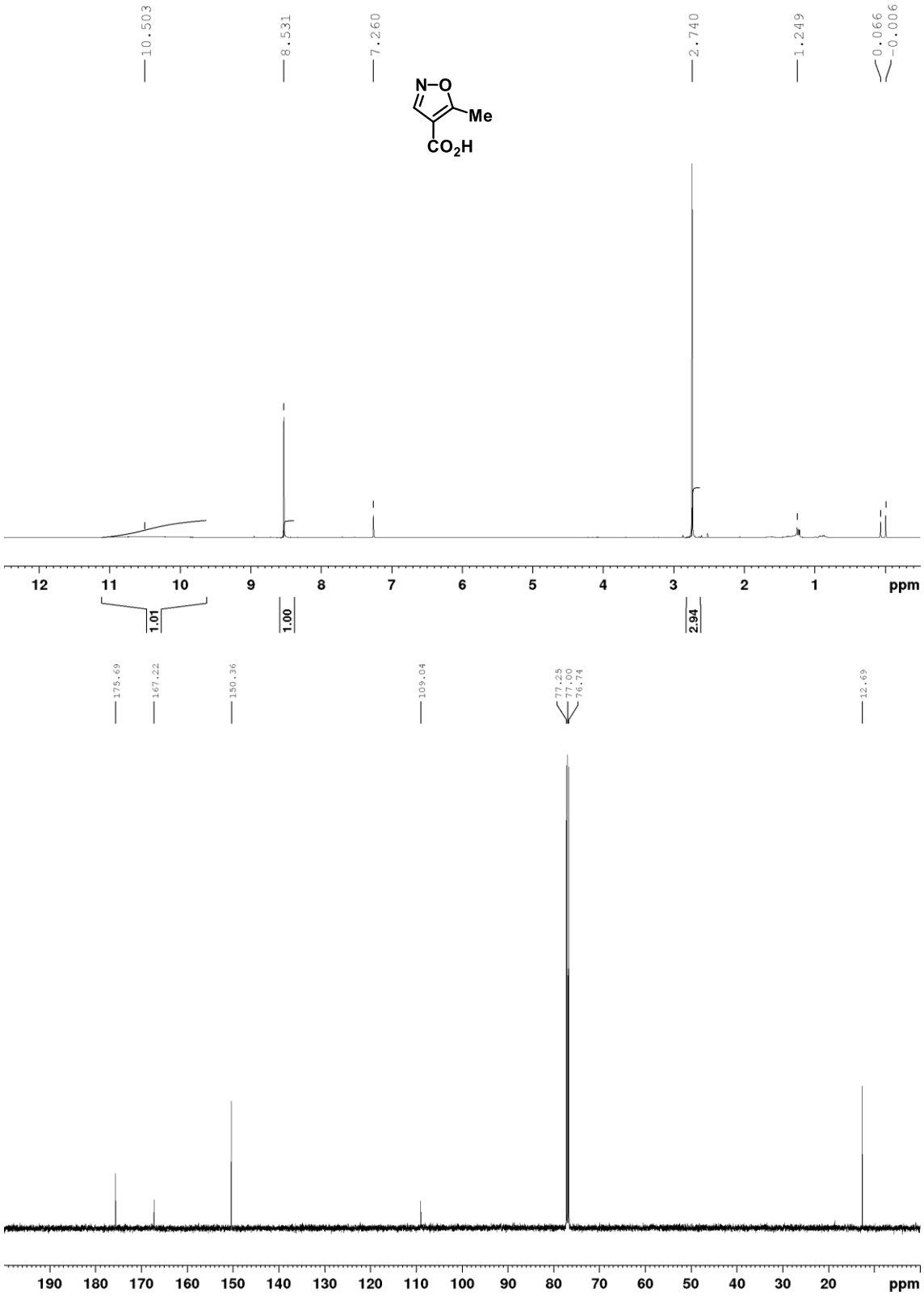
(3-Methoxyphenyl)(5-phenylisoxazol-4-yl)methanol (49)



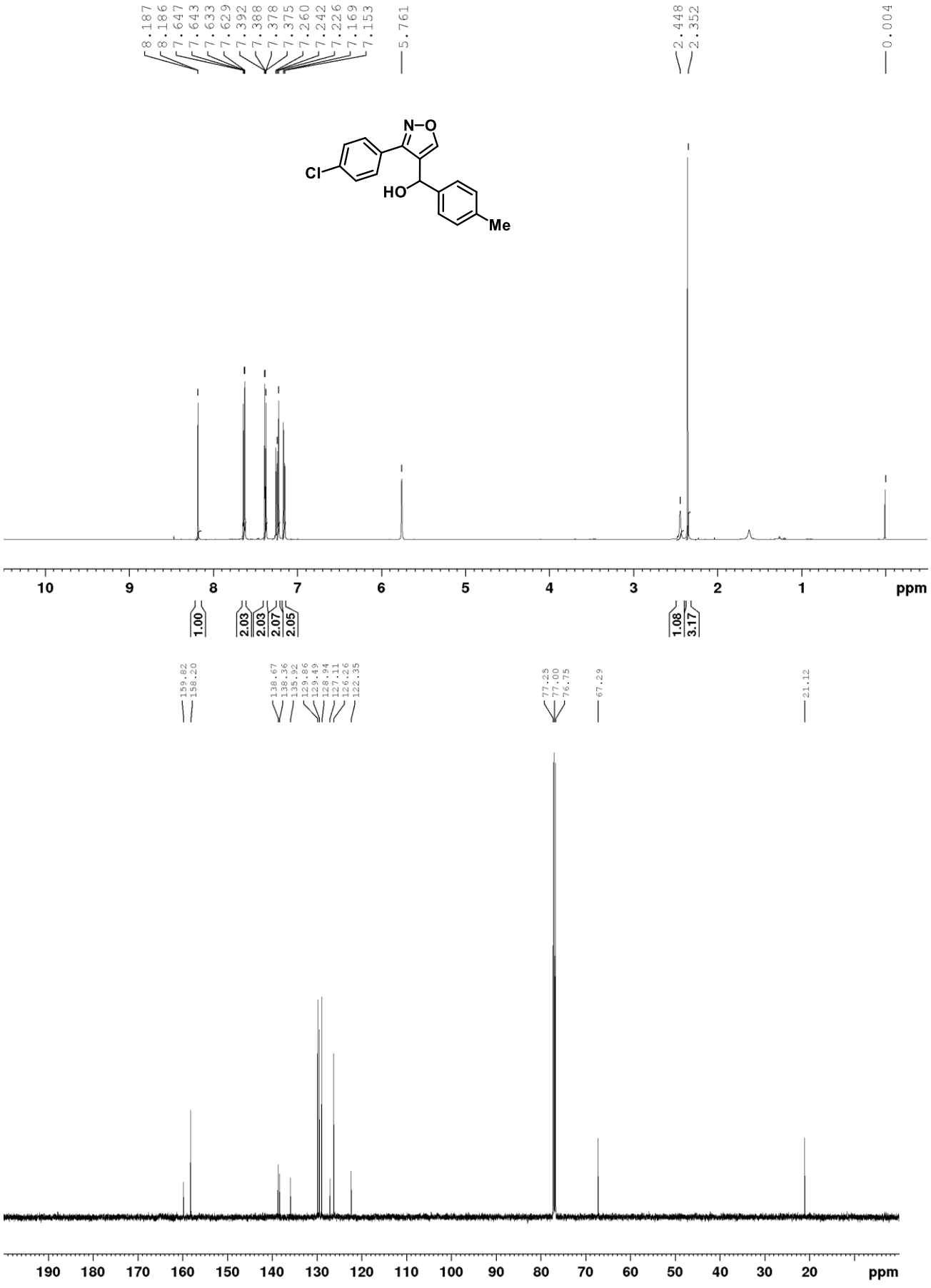
5-Methyl-4-(tributylstannyl)isoxazole (51)



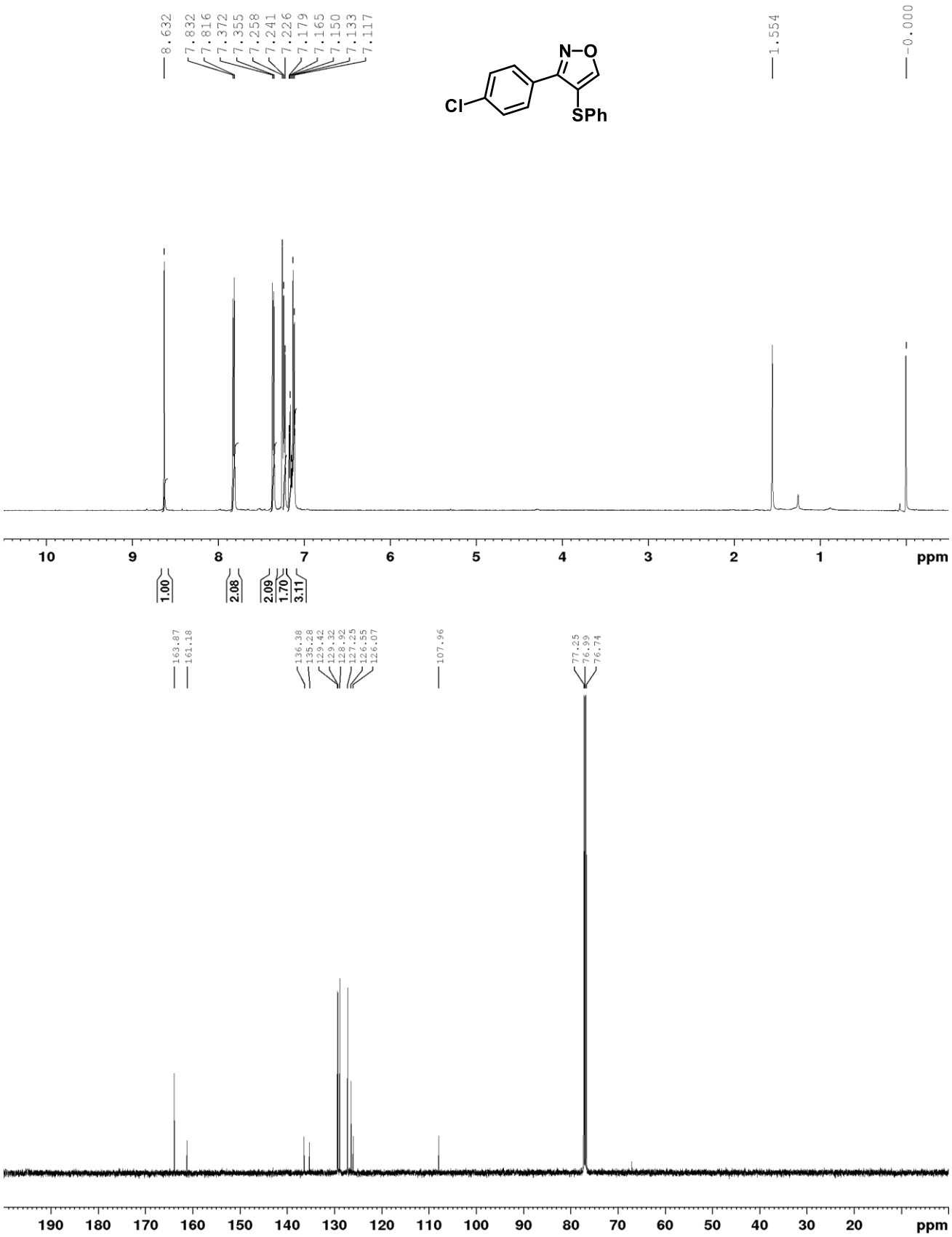
5-Methylisoxazole-4-carboxylic acid (52)



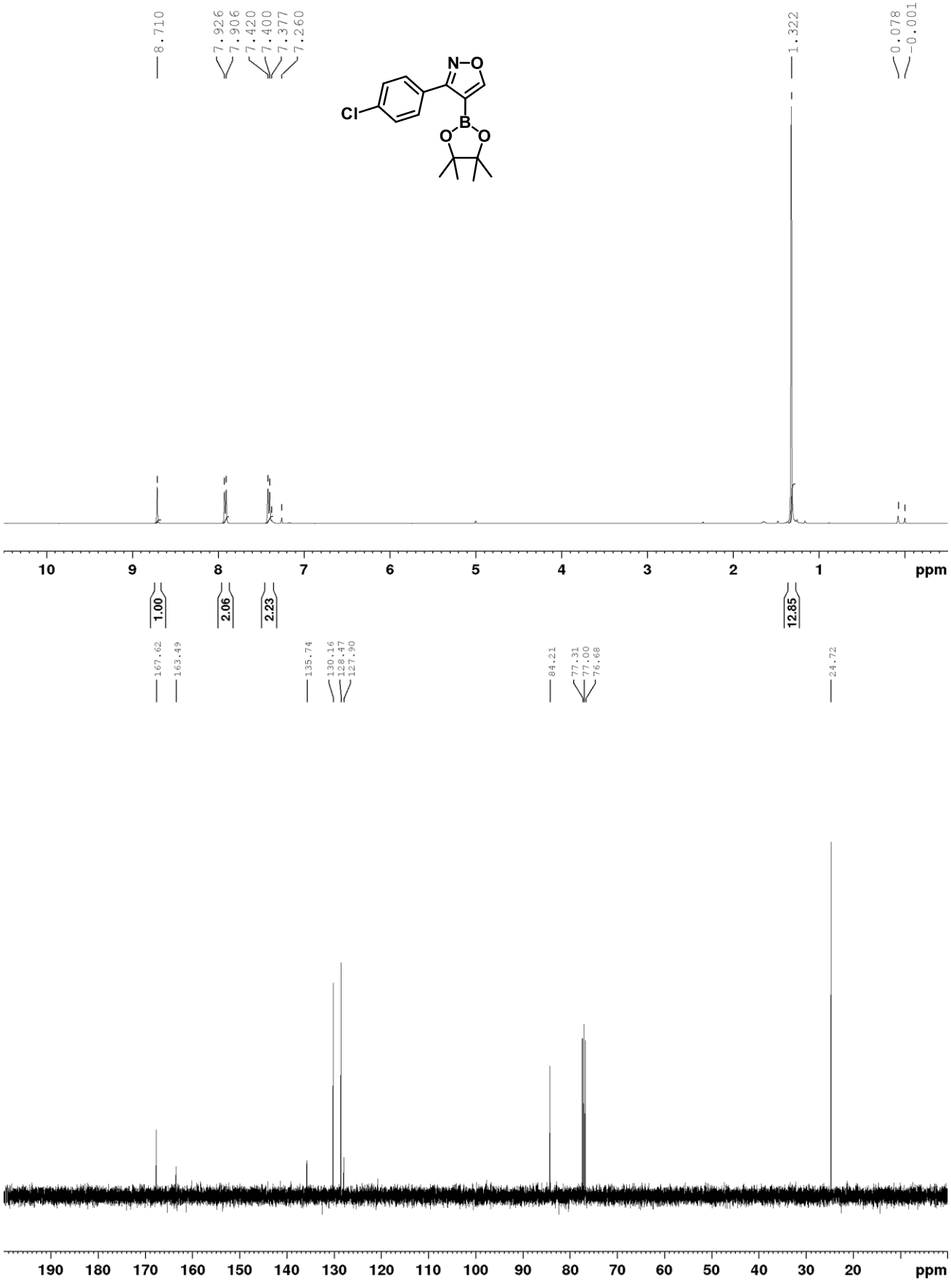
{3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-4-yl}(*p*-tolyl)methanol (54)



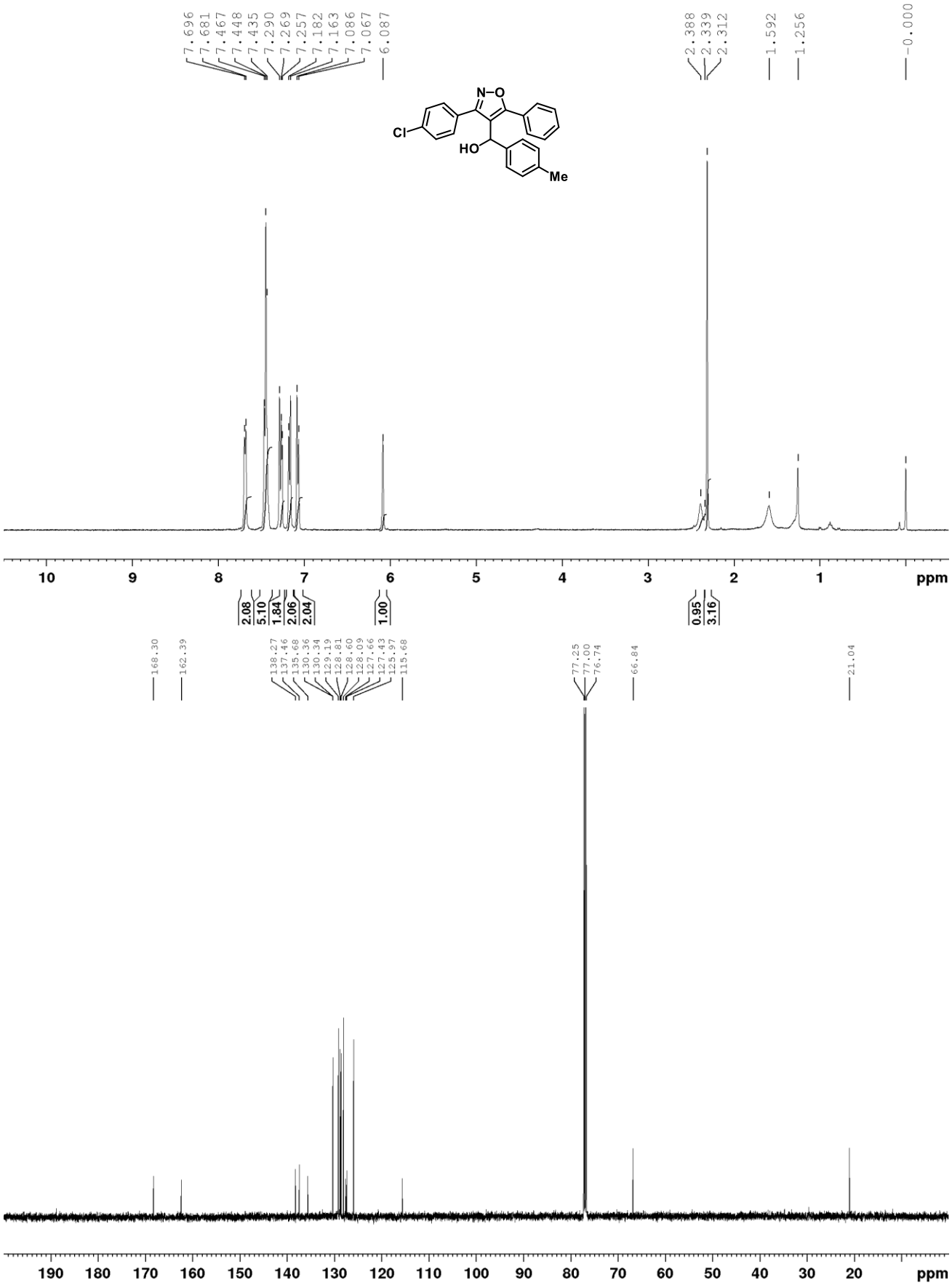
3-(4-Chlorophenyl)-4-(phenylthio)isoxazole (55)



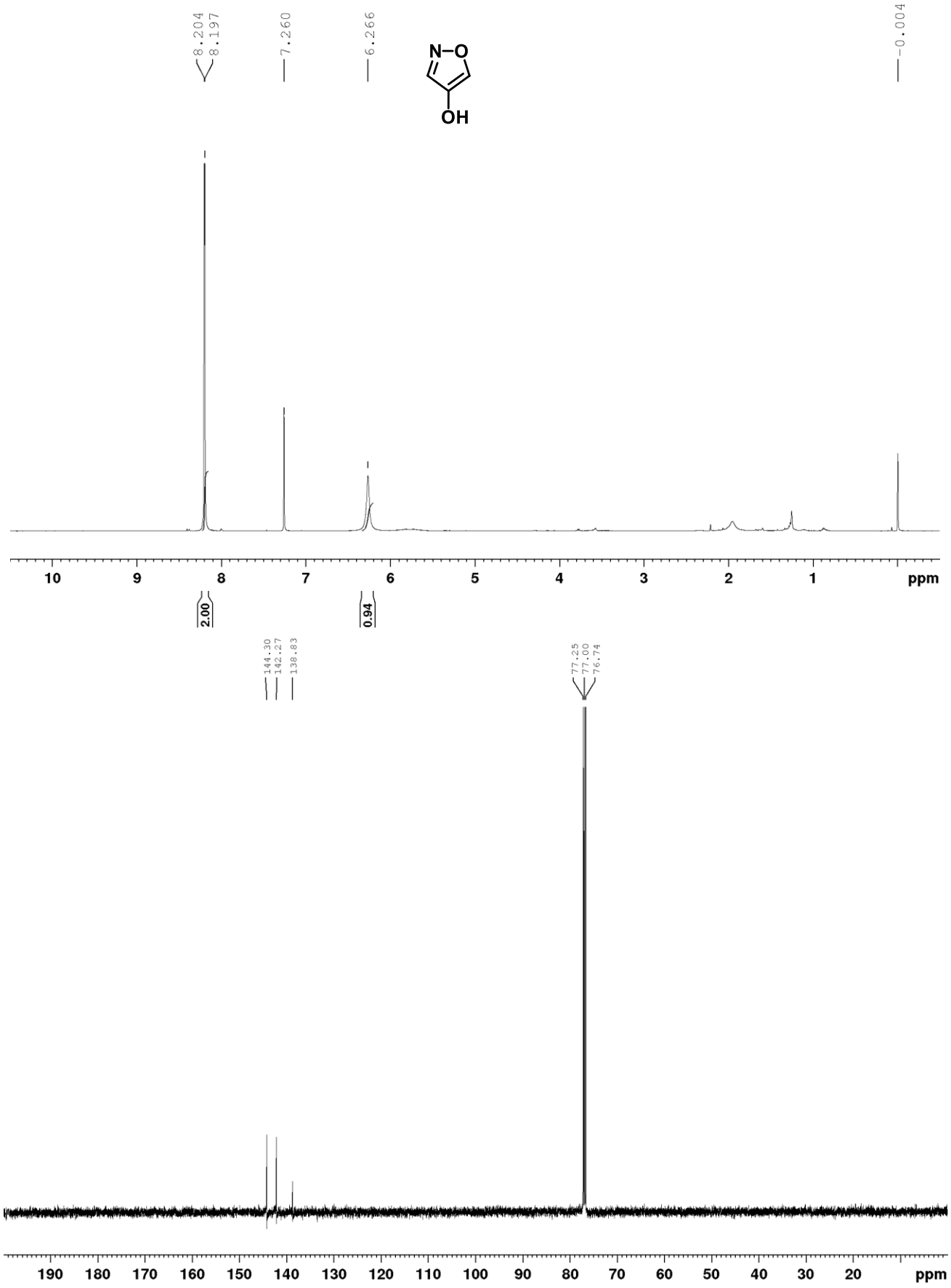
3-(4-Chlorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazole (56)



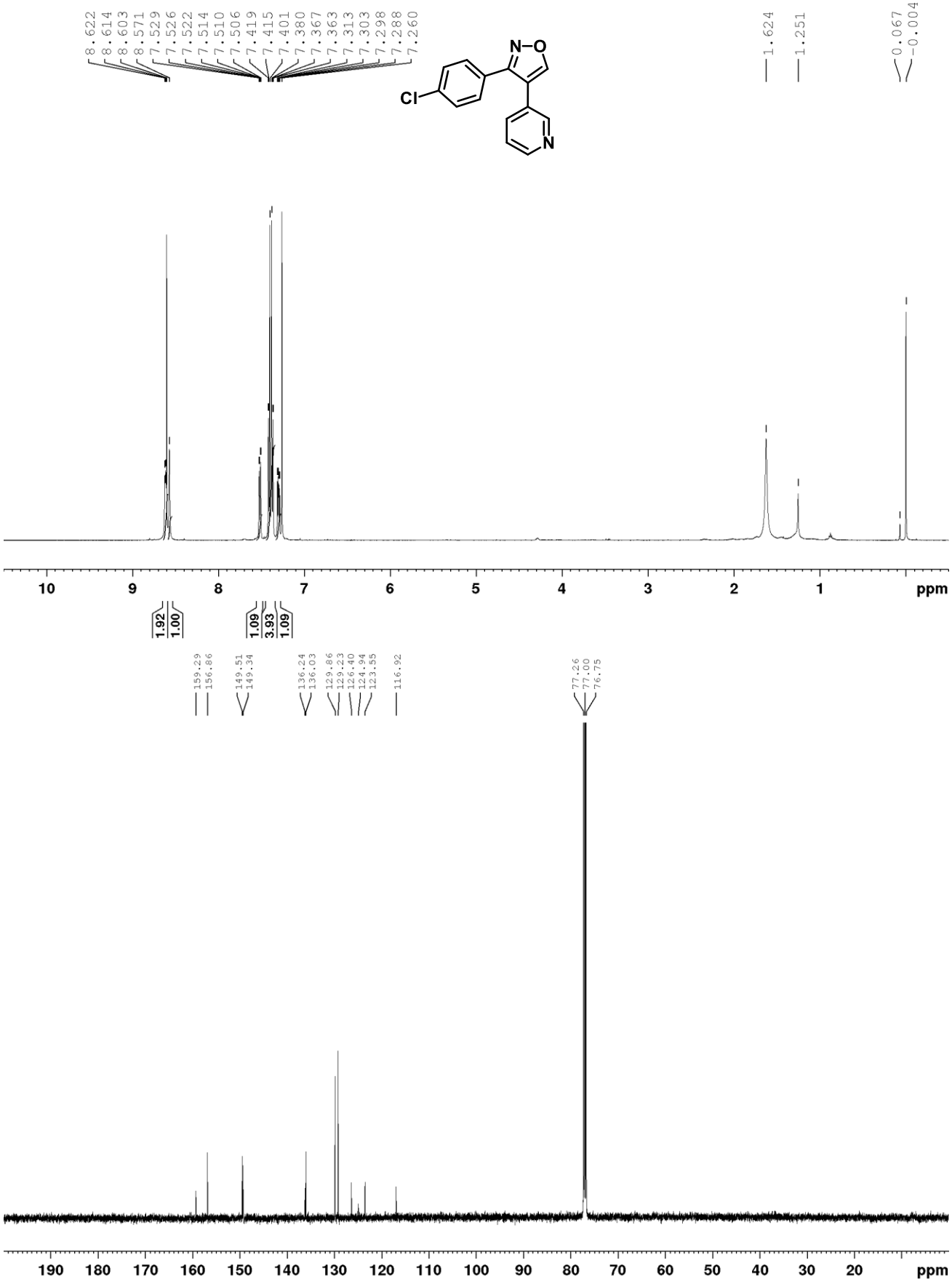
{3-(4-Chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-yl} (*p*-tolyl)methanol (59)



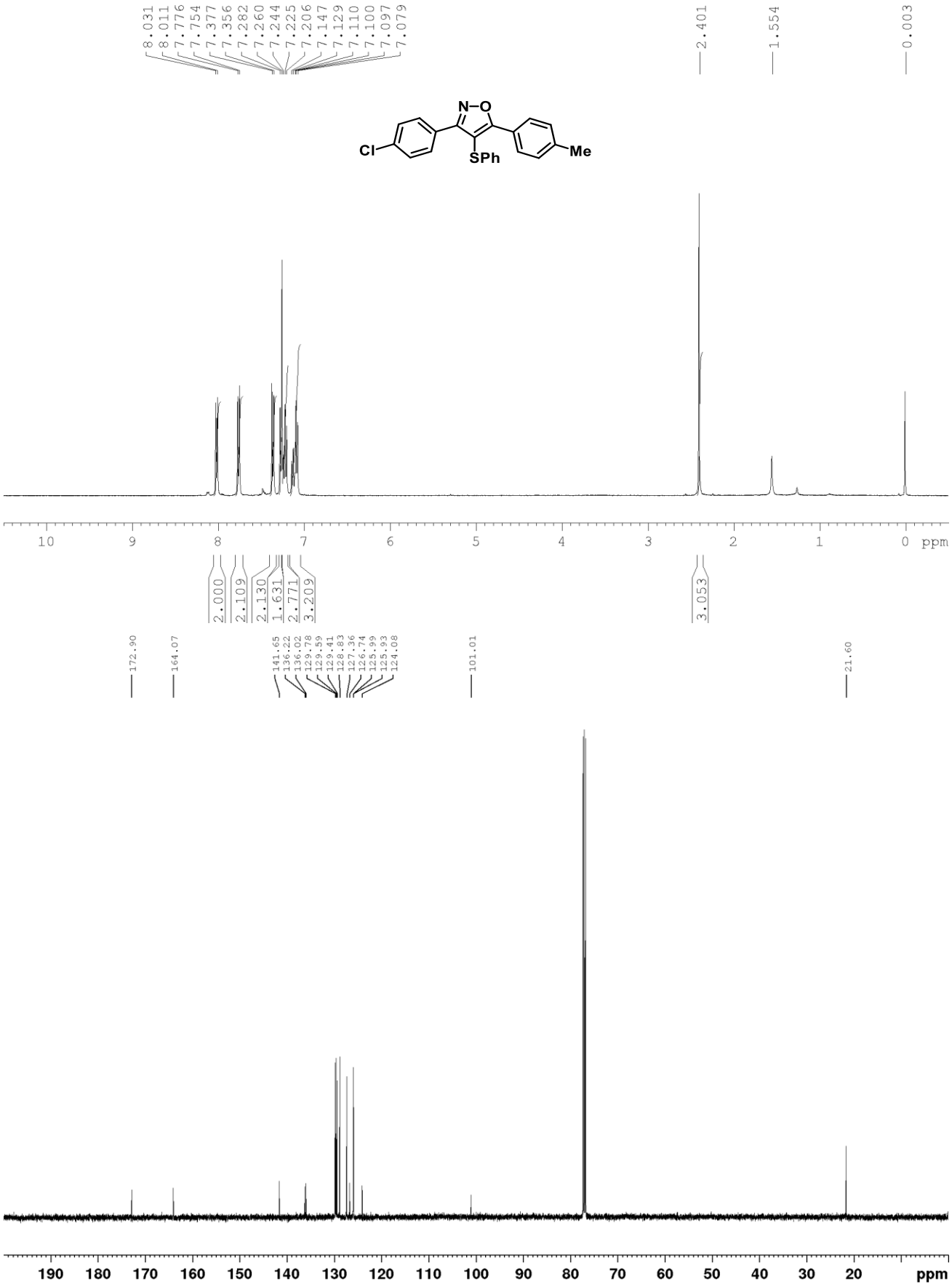
Isoxazol-4-ol (46)



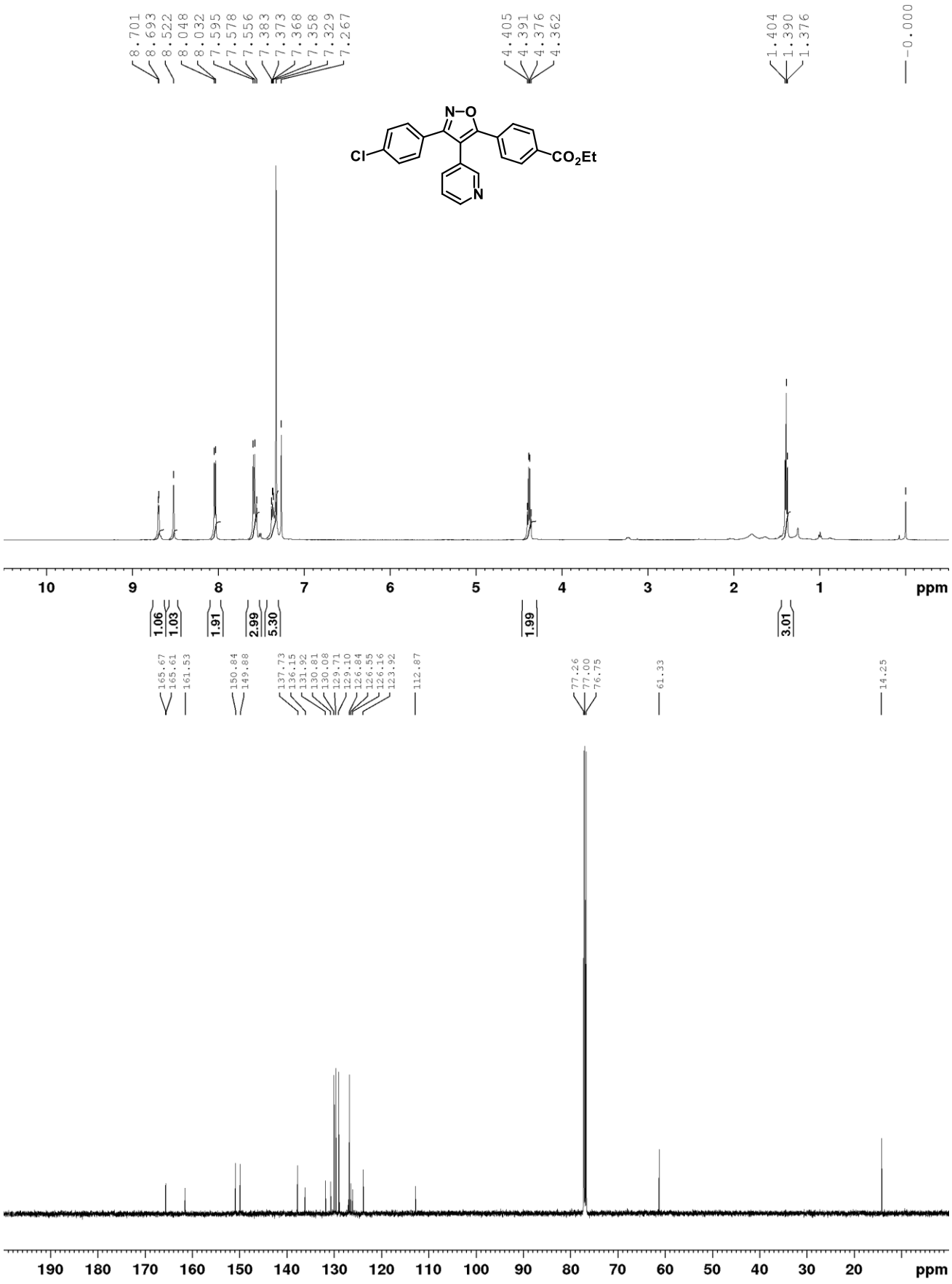
3-(4-Chlorophenyl)-4-(pyridin-3-yl) isoxazole (63)



3-(4-Chlorophenyl)-4-(phenylthio)-5-(*p*-tolyl)isoxazole (64)



Ethyl 4-{3-(4-chlorophenyl)-4-(pyridin-3-yl)isoxazol-5-yl}benzoate (65)



第 5 章

金(I)触媒を用いるイソオキサゾールの芳香族求電子置換型分子内環化反応

5－1　はじめに

序論において、多置換イソオキサゾールに加えて、縮環イソオキサゾールもまた生物活性物質として有用であることを述べた。しかしながら、イソオキサゾールの直接修飾が困難であるために、供給可能な縮環イソオキサゾールの構造多様性は著しく制限されている。そこで本章では、縮環イソオキサゾールの新たな合成法として、イソオキサゾール 5 位の直接修飾を伴う 2 環性骨格構築法の開発を目指した。イソオキサゾール 5 位の直接修飾法としては、Nolan らが報告した C-H カルボキシル化反応 [1]や、笹井らが報告した C-H アリール化 [2]の 2 例がこれまでに報告されており、いずれの反応も遷移金属触媒を用いた C-H 結合の活性化を経て進行する。一方で、芳香族化合物の最も一般的な分子修飾法の 1 つとして芳香族求電子置換反応がある。分子内の適切な位置に求電子的な部位を生じさせ、これに対する求核付加を用いることで容易に縮環骨格を構築できる。しかしながら、イソオキサゾールの 5 位における芳香族求電子置換反応は、その求核性の低さゆえにこれまで報告がなかった。そこで、第 4 章で開発した手法を基にしてその求核性の低さを補う分子内反応をデザインすることで、イソオキサゾールの分子変換法を開拓するとともに、縮環イソオキサゾールへの新たな合成アプローチを提示できると考えた。

5－2　研究計画

序論で述べた通り、芳香族求電子置換反応におけるイソオキサゾールの反応性は低い。これは、イソオキサゾール環上の電子が、窒素と酸素原子の電子求引効果により 1、2 位に偏在しているためである。また、求核性は高くないものの、イソオキサゾールの 4 位での芳香族求電子置換反応は進行することが知られている。さて、イソオキサゾールの 4 位に電子供与性基をもつ化合物では、求核性が高まり、3 位や 5 位での芳香族求電子置換反応が進行しやすくなると期待できる。しかしながら、過去に 4 位に窒素原子や酸素原子をもつイソオキサゾールの合成はなされているものの、これらの 3 位や 5 位での芳香族求電子置換反応は報告されていない（Figure 5-1）。

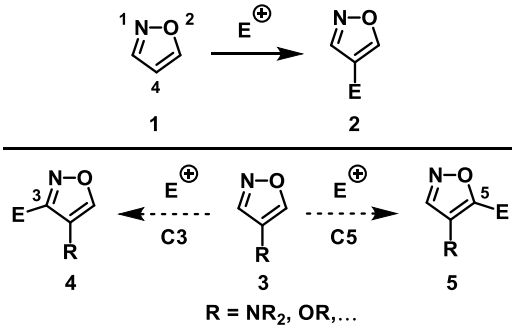
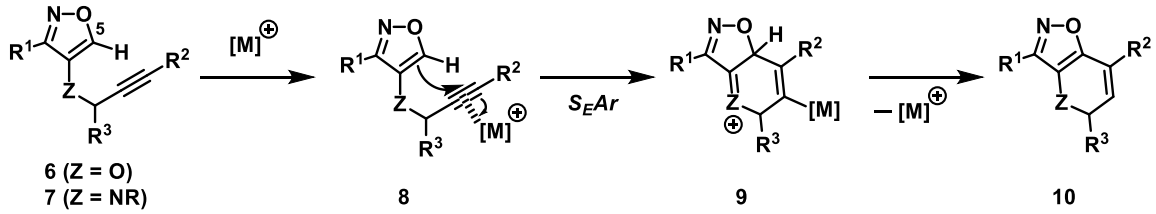


Figure 5-1. Reactivity of Isoxazole in S_EAr Reaction

そこで、基質として 4－（プロパルギルオキシ）イソオキサゾール（Z = O）**6** または 4－（プロパルギルアミノ）イソオキサゾール（Z = NR）**7** をデザインし（Scheme 5-1）、その 5 位の直接修飾法の開発を目指すこととした。すなわち、基質に対してπ酸性遷移金属触媒を作用させれば、アルキンの求電子的活性化ののち、4 位置換基の電子供与を受けてイソオキサゾール 5 位からアルキンに対して求核攻撃が進行し、カチオン性のイソオキサゾリン中間体 **9** が形成され、最後に触媒の再生を伴いながら芳香族性が回復することで、二環性骨格 **10** が構築されると考えた。なお、本反応機構で

は、求電子性部位へのイソオキサゾール 5 位の求核攻撃により分子修飾（炭素―炭素結合の形成）がなされる。このため、本反応は形式的に芳香族求電子置換型の反応といえる。



Scheme 5-1. Designed Intramolecular Cyclization

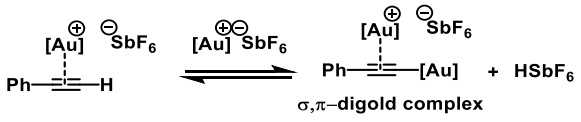
上記のデザインに従い、①4－(プロパルギルオキシ)イソオキサゾールのヒドロアリール化反応、②4－（プロパルギルアミノ）イソオキサゾールの分子内環化反応を検討することとした。窒素原子は酸素原子よりも強い電子供与能をもつため、①の検討でデザインした反応を実現できれば、②の反応は容易に進行すると期待した。

5－3　プロパルギルエーテルのヒドロアリール化反応

5－3－1 反応条件の検討

研究計画に従い、まず基質としてプロパルギルエーテル **6a** を用い、1,2－ジクロロエタン溶媒中、種々のπ酸性遷移金属触媒を作用させ、イソオキサゾールの 5 位でのヒドロアリール化反応を検討した（Table 5-1）。entry 1 では金(I)触媒として JohnphosAuCl を、カチオン性金触媒を反応系中で発生させるための銀塩として $AgSbF_6$ を用い、室温下での反応を試みたが、全く反応は進行しなかった。イソオキサゾール 5 位の求核性が低いために、求電子的に活性化されたアルキンへの求核攻撃が起こらなかったものと考え、entry 2 では反応温度を 50 °C としたところ、わずかながらも反応の進行が見られた。さらに反応温度を 80 °C に上昇させたところ転化率が向上し、望むピラノイソオキサゾール **11a** の生成が ^{1}H NMR 解析により確認できた（entry 3）。なお、この際の ^{1}H NMR 解析では収率を算出していない。しかしながら、依然として多くの原料が残存したため、触媒量を 10 mol%に増加したところ、ほとんどの原料が消費され（entry 4）、触媒量を 20 mol%とすると完全に原料が消費された（entry 5）。この際の目的物 **11a** の単離収率は 60%であった。原料の消失に 20 mol%と多量の触媒を必要とした原因としては、基質が末端アルキンであるため、金アセチリド錯体の形成により触媒活性が低下[a]したものと考えている。なお、entry 6 では $AgSbF_6$ を用いず、金(I)塩化物のみを触媒として用いたが、この場合目的物 **11a** はほとんど生成しなかった。また、entry 7-9 では白金や金(III)の塩化物を触媒として用いたが、80 °C に加熱しても多くの原料が回収された。entry 10-20 では亜鉛

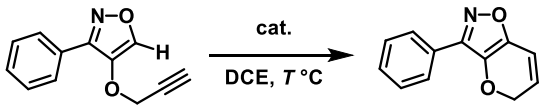
[a]Echavarren らは、カチオン性金触媒を用いた末端アルキンの活性化の際、σ, π-二核金錯体の形成により、触媒活性が低下したことを報告している（Scheme 5-2）[3]。



Scheme 5-2. Formation of σ, π-Digold Complex

や銅、パラジウムやロジウムの無機塩を触媒として用いたところ、反応はほとんど進行しなかった。以上の検討結果より、イソオキサゾールの 5 位における芳香族求電子置換型の反応が可能であることを明らかにし、カチオン性金(I)触媒が本反応において最も高い活性を示すことを見出した。

Table 5-1. Catalyst Screening for Hydroarylation of Propargylether 6a



6a (0.1 mmol, 0.1 M) 11a

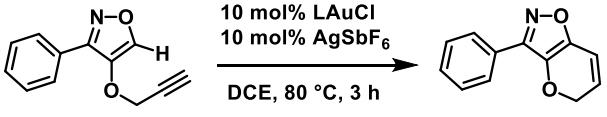
entry	cat.	T [°C]	6a : 11a	yield (%)[a]
1	5 mol% JohnphosAuCl 5 mol% $AgSbF_6$	r.t.	-	N. R.
2	5 mol% JohnphosAuCl 5 mol% $AgSbF_6$	50	-	trace
3	5 mol% JohnphosAuCl 5 mol% $AgSbF_6$	80	33 : 67	-[b]
4	10 mol% JohnphosAuCl 10 mol% $AgSbF_6$	80	4 : 96	53
5	20 mol% JohnphosAuCl 20 mol% $AgSbF_6$	80	0 : 100	60[c]
6	10 mol% JohnphosAuCl	80	-	trace
7	10 mol% $PtCl_2$	80	94 : 6	5
8	10 mol% $PtCl_4$	80	74 : 26	18
9	10 mol% $AuCl_3$	80	67 : 33	25
10	10 mol% $ZnBr_2$	80		trace
11	10 mol% ZnI_2	80		trace
12	10 mol% $Zn(OTf)_2$	80		trace
13	10 mol% $Zn(OAc)_2$	80		N.R.
14	10 mol% $CuCl_2$	80		N.R.
15	10 mol% $CuBr_2$	80		trace
16	10 mol% $Cu(OTf)_2$	80		trace
17	10 mol% $Cu(OAc)_2$	80		N. R.
18	10 mol% $PdCl_2$	80		trace
19	10 mol% $Pd(OAc)_2$	80		N. D.
20	10 mol% $[RhCl(cod)]_2$	80		trace

[a] NMR yield using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard. Reaction time: 1 h (entry 1-5), 3 h (entry 6-20)
[b] NMR yield was not determined. [c] Isolated yield.

つぎに、金触媒上の配位子が本反応におよぼす影響を調べた（Table 5-2）。この際、触媒の使用量を 10 mol%に固定して検討した。entry 1 では Johnphos を配位子とし、反応温度を 3 時間としたところ、Table 5-1, entry 5 と同様の収率で目的物 **11a** が生成した。entry 2 でトリフェニルホスフィンを配位子として用いたところ、収率が 36%まで低下した。Johnphos とトリフェニルホスフィンの構造を比較すると、Johnphos はリン原子周辺がかさ高い置換基で覆われており、かつ 2 つの第 3 級アルキル基をリン原子上にもつため電子供与能の高い配位子であることがわかる。そこで、entry 3-5 では電子豊富な配位子としてトリアルキルホスフィンを選択して反応を試みた。entry 3 と entry 4 の結果を比較すると、トリエチルホスフィンとトリシクロヘキシルホスフィンは両方とも 3 つの第二級アルキル基をもつホスフィン配位子だが、立体的にかさ高いトリシクロヘキシルホスフィンの方が良好な結果を与えた。しかしながら、entry 5 で配位子をトリ－*tert*－ブチルホスフィンとすると、トリシクロヘキシルホスフィンを用いた場合よりも収率が低下したことから、適切なかさ高さのホスフィン配位子を用いることの重要性が示唆された。つぎに、Johnphos と構造が類似した配位子 [4]として、Sphos (entry 6)、^{t}BuXphos（entry 7）、Ruphos （entry 8）、Brettphos （entry 9）、^{t}BuBrettphos（entry 10）、および Dalphos[5]配位子（entry 11）を検討した。その結果、リン原子周辺の立体障害や、配位子の電子供与能は異なるものの、いずれの配位子を用いても約 60%の収率で目的物 **11a** が得られた。

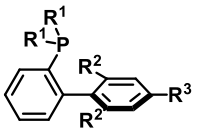
Johnphos を配位子とした場合と収率がほとんど変わらなかったため、比較的安価な Johnphos を配位子として今後の検討を進めることとした。

Table 5-2. Ligand Screening

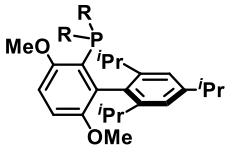


6a　　11a

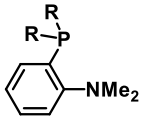
entry	L	NMR Yield (%)[a]
1	Johnphos	60
2	PPh_3	36
3	PEt_3	44
4	PCy_3	57
5	P^tBu_3	51
6	Sphos	61
7	^{t}BuXphos	58
8	Ruphos	56
9	Brettphos	60
10	^{t}BuBrettphos	60
11	Dalphos	58



Johnphos: R^1 = ^{t}Bu, R^2 = R^3 = H
Sphos: R^1 = Cy, R^2 = OMe, R^3 = H
^{t}BuXphos: R^1 = ^{t}Bu, R^2 = R^3 = Cy
Ruphos: R^1 = ^{t}Bu, R^2 = O^{i}Pr, R^3 = H



Brettphos: R = Cy
^{t}BuBrettphos: R = ^{t}Bu

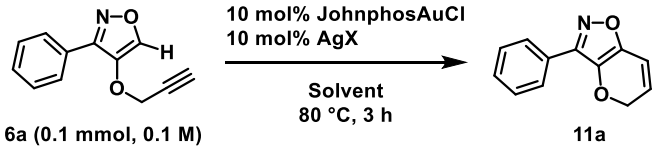


Dalphos
(R = 1-Admantyl)

[a] 1,1,2-trichloroethane was used as an internal standard.

つぎにカウンターアニオンや溶媒の効果を調査することとした（Table 5-3）。これらの因子は、Lewis 酸であるカチオン性金触媒の活性に強い影響をおよぼすものと予想される。まず entry1-3 では銀塩を変更した[6]。すなわち、カウンターアニオンをフルオロアンチモナートアニオン（entry 1）から、トリフラートアニオンへ変更すると収率が激減した（entry 2）。また、entry 3 で銀塩をビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド銀としたところ、entry 1 よりも 13%収率が低下した。以上の結果から、カウンターアニオンは本反応に大きな影響をおよぼすことや、用いる銀塩としてはヘキサフルオロアンチモナート銀が最も良い結果を与えることがわかった。次に触媒を固定して溶媒を変更した（entry 4-6）。その結果、配位性溶媒であるアセトニトリルや 1,4－ジオキサンを用いると収率が低下した（entry 1 vs. entry 4, 5）。非配位性溶媒であるトルエンを溶媒としても収率が低下したが、これは基質 **6a** あるいは配位子のビアリール部位と、溶媒とが望ましくない相互作用をしたためと考えているが、推測の域を出ない。

Table 5-3. Counter Cation and Solvent Effect



entry	AgX	Solvent	NMR yield (%)
1	$AgSbF_6$	DCE	60
2	AgOTf	DCE	18
3	$AgNTf_2$	DCE	47
4	$AgSbF_6$	MeCN	27
5	$AgSbF_6$	1,4-dioxane	29
6	$AgSbF_6$	toluene	16

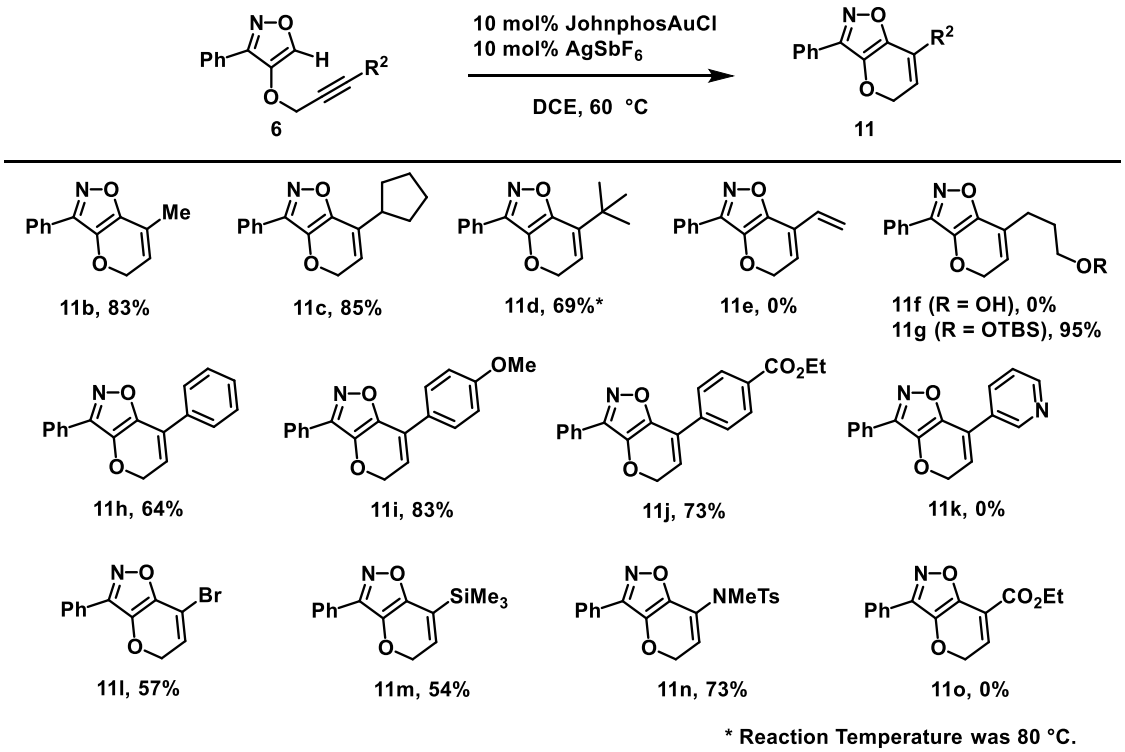
収率の改善は困難であったが、イソオキサゾールの 5 位がアルキンに対して求核攻撃を起こすことを明らかにした。収率が中程度に留まる原因は、先述の通り、金アセチリド錯体の形成による触媒活性の低下であると推察している。そこで、金アセチリド錯体の形成を回避することで収率は向上すると考え、次項で述べる通り、内部アルキンを基質として基質適用範囲を調査することとした。

本項での検討から、カチオン性金触媒を用いたイソオキサゾールのヒドロアリール化反応の開発に成功し、イソオキサゾール 5 位での芳香族求電子置換型の反応を初めて実現した。

5－3－2 基質適用範囲の検討

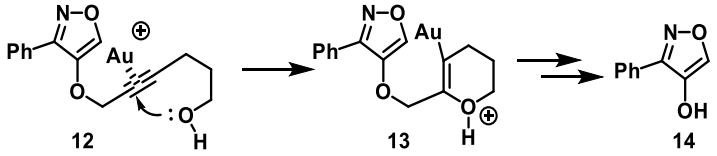
4－（プロパルギルオキシ）イソオキサゾール **6** のヒドロアリール化反応について、基質適用範囲を詳細に検討した。

まずアルキン上の置換基 R^2 が本反応に及ぼす影響を調べた（Scheme 5-3）。前項でモデル基質 **6a** の環化反応の収率が中程度に留まる原因を、末端アルキンと触媒とが反応して金アセチリドが形成されるためと考察した。そこで、アルキン上に単純なアルキル基としてメチル基をもつ基質を環化条件に付した。その結果、反応温度 60 °C にて円滑に反応が進行し、対応するピラノイソオキサゾール **11b** が良好な収率（83%）で得られた。Table 5-1 で示した通り、基質 **6a** の環化反応では 80 °C まで加熱しなければならなかったのに対し、内部アルキンを用いる反応はより低温条件下で完結し、さらに収率も大幅に向上した。この比較から、やはり基質 **6a** の反応が、金アセチリドの形成により阻害されていることが示唆された。使用可能なアルキル基について検討を進めたところ、2 級アルキル基としてシクロペンチル基をもつ **11c** が収率 85%で得られた。さらにかさ高い 3 級アルキル基として *tert*－ブチル基を持つ場合でも、反応温度を 80 °C に昇温することで、目的物 **11d** を収率 69%で得た。このように、置換基 R^2 をアルキル基とすると良好な収率で環化体 **2** が得られたが、置換基 R^2 をビニル基とすると全く目的物 **11e** は得られず、複雑な混合物が形成された。



Scheme 5-3. Scope and Limitation of Substituent R^2

つぎに置換基 R^2 上にヒドロキシ基、またはシロキシ基をもつ基質を調製し、本反応条件に付した。ヒドロキシ基をもつ化合物では、求電子的に活性化されたアルキンに対して、イソオキサゾールとヒドロキシ基の両方が求核攻撃を起こしうる。実際に反応を実施すると、ピラノイソオキサゾール **11f** は全く得られず、代わりに基質からプロパルギル基が脱離した、4－ヒドロキシイソオキサゾールの生成を確認した（Scheme 5-4）。これは、末端のヒドロキシ基がアルキンに求核攻撃したことを示している。事実、シロキシ基をもつ基質を用いたところ、高収率（95%）で目的物 **11g** が得られた。

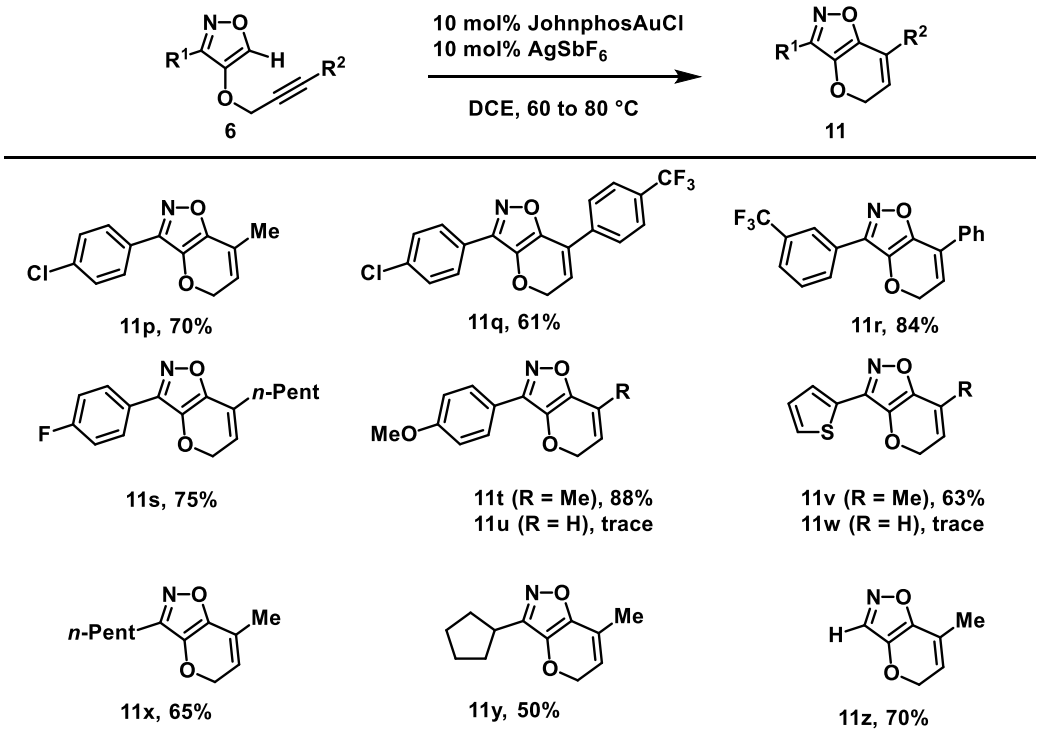


Scheme 5-4. Decomposition caused by Nucleophilic Attack from Pendant Alcohol

続いて、置換基 R^2 をアリール基として検討した。すなわち、単純なフェニル基や、電子豊富なアニシル基、および電子不足なエトキシカルボニルフェニル基をもつ基質を用いて反応を実施した。その結果、いずれの置換基を持つ場合でも、対応するピラノイソオキサゾールが良好な収率で得られた（**11h**: 64%, **11i**: 83%, **11j**: 73%）。なお、3－ピリジル基を置換基とした場合、100 °C まで加熱しても対応する生成物 **11k** はまったく得られなかった。これは、ピリジル基が Lewis 塩基としてカチオン性金触媒に配位することで触媒が失活したためである。さらに、置換基 R^2 の適用範囲を調べるべく、様々な置換基をもつ基質を調製して反応を実施した。その結果、置換基 R^2 として臭素やシリル基、スルホンアミドをもつ基質から目的物が得られた（**11l**: 57%, **11m**: 54%, **11n**: 73%）。なお、臭素をもつ基質の環化反応は再現性に乏しかったが、その原因は明らかになっていない。置換基 R^2 が

アルコキシカルボニル基である場合、対応する生成物 **11o** は全く得られなかった。これは、電子不足なアルキンが、カチオン性金触媒による求電子的活性化を受けなかったためであると考えている。

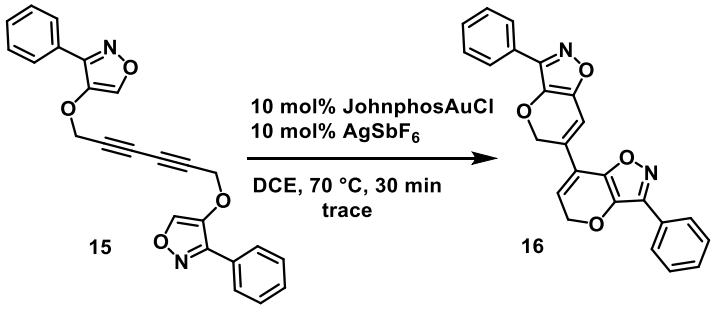
置換基 R^2 の適用範囲を明らかにできたため、つぎにイソオキサゾールの 3 位の置換基 R^1 の適用範囲を調査した（Scheme 5-5）。置換基 R^1 として、ハロゲンやトリフルオロメチル基が連結した電子不足な芳香環をもつ基質を検討した結果、対応するピラノイソオキサゾールが良好な収率にて得られた（**11p**: 70%, **11q**: 61%, **11r**: 84%, **11s**: 75%）。なお、置換基 R^1 として、*p*－アニシル基や 2－チエニル基といった電子豊富なアリール基をもつ基質を用いたところ、アルキン上の置換基 R^2 がメチル基の場合には目的物が得られた（**11t**: 88%, **11v**: 63%）。一方で、末端アルキンとすると目的物（**11u** および **11w**）はほとんど得られず、複雑な混合物が形成された。これは前述の通り、望まない金アセチリドの形成が起きたためであると考えている。電子供与性の置換基として、R^1 を *n*－ペンチル基やシクロペンチル基とすると、中程度ながら環化体を与えた（**11x**: 65%, **11y**: 50%）。最後に、3 位無置換体（R^1 = H）を基質として検討した。4 章で述べた通り、3 位無置換体は極めて分解しやすいが、問題なく反応は進行し、対応する環化体 **11z** が収率 70%で得られた。以上の検討により、開発したヒドロアリール化反応において、イソオキサゾール 3 位の置換基 R^1 の適用範囲を明らかにした。



Scheme 5-5. Scope of Substituent R^1

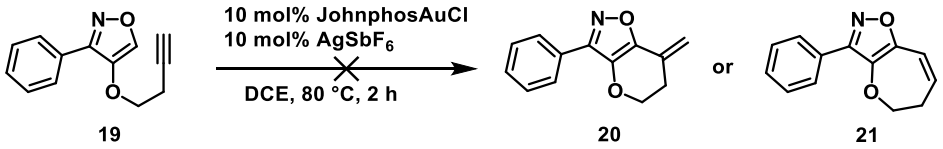
開発した手法がより複雑な骨格の単段階構築に応用できないかと考え、対称共役ジイン **15** を基質としたダブルヒドロアリール化反応を試みた（Scheme 5-6）。なお、ほぼ同様の化合物のヒドロアリ

ール化反応が、Lee らによって報告されている[b]。しかしながら、ほとんど反応は進行せず、目的物 **16** は粗生成物の ^{1}H NMR 解析によって痕跡量の生成が確認できるのみであった。これは、イソオキサゾールの求核性が、Lee らが用いた基質中の芳香環の求核性よりも低いため反応が進行しなかったものと考えている。



Scheme 5-6. Double Hydroarylation of Conjugated Diyne 14

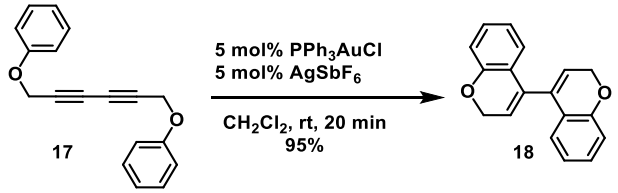
これまでの検討ではプロパルギルエーテルのみを基質として用いてきた。そこで、アルキン部位とイソオキサゾール 4 位上の酸素原子とを結ぶテザー部位を変更しても同様の反応が進行するか調べることとした。まず、テザー部位をプロパルギルエーテル **6a** よりも 1 炭素増炭した、ホモプロパルギルアルコール **19** を基質として、先ほどまでと同様の反応条件に付した（Scheme 5-7）。本反応により、6－*exo* 環化による生成物 **20**、または 7－*endo* 環化による生成物 **21** が得られるものと期待したが、両化合物とも生成は確認できず、原料が回収された。



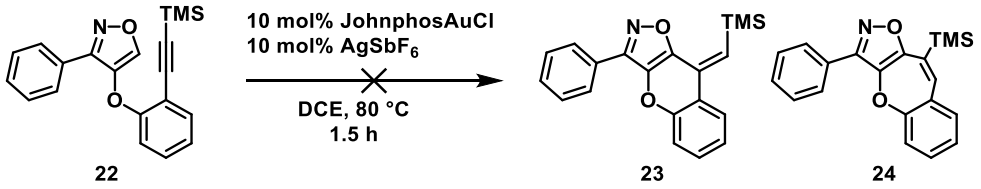
Scheme 5-7. Hydroarylation of Homopropargylether 18

そこで、上記の基質 **19** のメチレン鎖を、剛直な芳香環とすることで環化反応が進行しやすくなると期待した。すなわち、基質 **22** を調製し、同様な条件下でヒドロアリール化反応を検討した（Scheme 5-9）。その結果、環化体 **23**、**24** は全く得られず、原料が回収された。以上の結果から、テザー部位を伸長した基質からエキソアルケンや 7 員環を構築することは困難であることがわかった。

[b]Lee らが報告したダブルヒドロアリール化反応を下記に示す [7]。



Scheme 5-8. Previous Report of Double Hydroarylation



Scheme 5-9. Hydroarylation using 21

以上、開発したヒドロアリール化反応の基質適用範囲を詳細に検討し、多様なピラノイソオキサゾールが合成可能であることを示した。

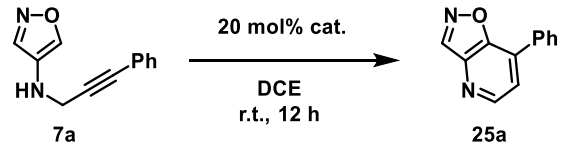
5－4　プロパルギルアミンの分子内環化反応

前節では 4－（プロパルギルオキシ）イソオキサゾール **6** を基質とし、イソオキサゾール 5 位における芳香族求電子置換型反応について述べた。本節では、4－（プロパルギルアミノ）イソオキサゾール **7** を基質とした検討結果について述べる。

5－4－1　反応条件の検討

まず基質として第二級のプロパルギルアミン **7a** を用い、1,2－ジクロロエタン溶媒中、室温下で Lewis 酸触媒を作用させ、分子内環化反応を試みた（Table 5-4）。5－3－1 で用いたプロパルギルエーテル **6** と比較して、プロパルギルアミン **7a** は 4 位アミノ基の強力な電子供与によってイソオキサゾール 5 位の求核性が向上しているため、同様の形式の反応は容易に進行すると予想した。しかしながら、亜鉛（entry 1-3）や二価および一価の銅（entry 4-11）、ロジウムやイリジウム錯体を作用させてもほとんど反応は進行せず、臭化亜鉛を用いたときのみ非常に低い収率ながら環化体 **25a** が得られた（entry 2）。以上の検討において、反応が進行しなかった原因は、用いた触媒によって活性化されたアルキンの求電子性が低いためと考えた。そこで、プロパルギルエーテルのヒドロアリール化反応において最も高い活性を示したカチオン性金（I）触媒を用いた。その結果、ジヒドロピリジンではなく、これが酸化されたイソオキサゾロピリジン **25a** が中程度の収率で得られた（entry 15, 16）。なお、プロパルギルエーテル **6** のヒドロアリール化では 60 °C 以上の高温条件が必要であったが、アミノ基の電子供与能が高いため、プロパルギルアミン **7a** の環化反応は室温下で進行することが明らかになった。配位子としてトリフェニルホスフィン（entry 15）と Johnphos（entry 16）を用いたが、5－3－1 での検討結果（Table 5-2, entry 1, 2）とは異なり、配位子による収率への影響はほとんど見られなかった。

Table 5-4. Catalyst Screening for Intramolecular Cyclization of Propargylamine 7a

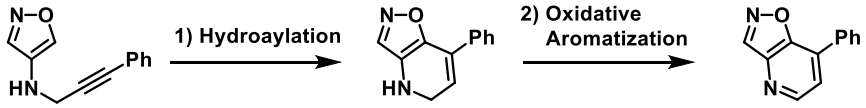


7a　　25a

entry	catalyst	yield (%)[a]	entry	catalyst	yield (%)[a]
1	$ZnCl_2$	0	9	CuBr	0
2	$ZnBr_2$	7	10	CuI	0
3	ZnI_2	0	11	CuOAc	0
4	$CuCl_2$	0	12	$[RhCp^*Cl_2]_2$	0
5	$CuBr_2$	trace	13	$[Rh(cod)Cl]_2$	0
6	$Cu(OAc)_2$	0	14	$[Ir(cod)(PCy_3)(Py)]PF_6$	0
7	$Cu(OTf)_2$	0	15	$Ph_3PAuCl/AgSbF_6$	50
8	CuCl	0	16	JohnphosAuCl/$AgSbF_6$	54

[a] Isolated Yield.

ここで、プロパルギルアミン **7a** の環化反応の機構を次の通り考察した（Scheme 5-10）。すなわち、ヒドロアリール化によってまずジヒドロピリジン **26** が生成する。続いて、酸化的芳香族化が進行し、形式的に一分子の水素が放出されてイソオキサゾロピリジン **25a** が生成したと考えた。

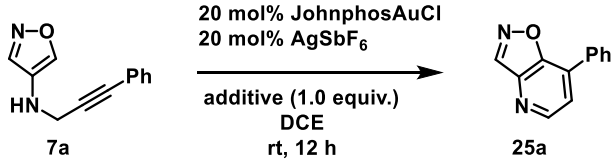


7a　　26　　25a

Scheme 5-10. Hypothesis on the Formation of Pyridine Ring

上記の想定反応機構に基づけば、積極的に 2 段階目の酸化的芳香族化を促すことで収率向上が望めると考え、酸化剤の添加を検討した（Table 5-5）。酸化剤として *tert*－ブチルペルオキシド（entry 2）やジ *tert*－ブチルペルオキシド（entry 3）、DDQ（entry 4）を添加したところ、いずれの酸化剤の添加も収率向上にはつながらなかった。また、酸素雰囲気下での反応も試みたが、この場合も収率は向上しなかった（entry 5）。

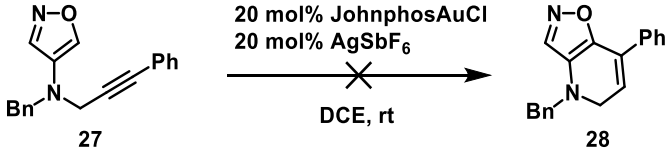
Table 5-5. Oxidant Effect



entry	additive	yield (%)[a]
1	-	54
2	^{t}BuOOH	47
3	(^{t}BuO)$_2$	36
4	DDQ	56
5	O_2 (1 atm)	50

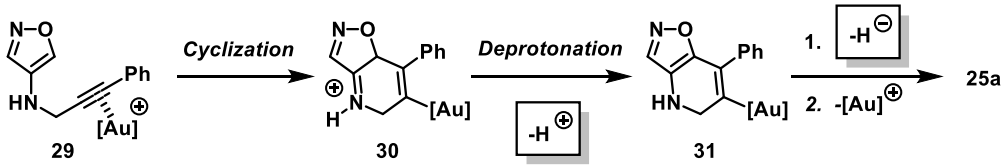
[a] Isolated Yield.

酸化剤を添加しても収率が向上しないことから、Scheme 5-10 で示した反応機構は妥当ではなく、1 つの可能性として、ヒドロアリール化によるジヒドロピリジン **26** の形成が起きていないのではないかと考えた。なお、基質 **7a** の窒素をベンジル基で保護した **27** にカチオン性金触媒を作用させてもジヒドロピリジン **28** が得られなかったことも、この可能性を支持している（Scheme 5-11）。



Scheme 5-11. Hydroarylation of Tertiary Amine 27

ここで、本反応の収率が最高でも約 50%に留まることに着目した。この際に生じる副生成物は複雑なため構造の同定はできていないが、基質 **7a** のうち 50%から環化体 **25a** が得られ、残りの 50%は放出される 1 分子の水素を受容していると考えれば、収率が約 50%に留まることが説明できる。この考えに基づき、イソオキサゾール 5 位での求核攻撃後に生じる中間体 **30** の構造を見ると、窒素原子上の正電荷を解消するために、塩基によるプロトンの捕捉が起きやすい状態であるとわかる（Scheme 5-12）。よって、金の脱離を伴わずにプロトンが捕捉されて、アルケニル金中間体 **31** が生成したのち、ヒドリドイオンの放出と金の脱離によって最終生成物が得られるものと推察した。



Scheme 5-12. Hypothesis on the Deprotonation/Hydride Transfer Pathway

以上の仮説に基づけば、これまでの検討ではプロトンの捕捉とヒドリドイオンの受容を、未反応のイソオキサゾールが担っていた可能性が高い。すなわち、イソオキサゾールの窒素原子がプロトンを捕捉し、生じる中間体がヒドリドイオンを受容したと考えた。よって、同様の機能をもつ添加剤を用いれば、収率向上が期待できると考えた（Figure 5-2）。

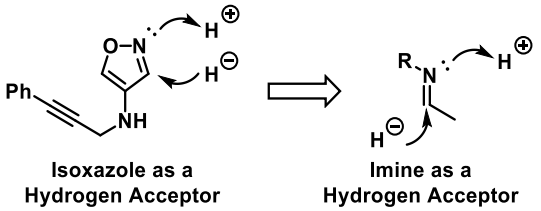
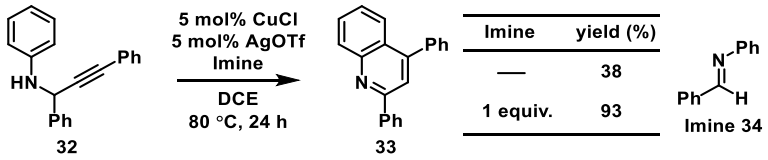


Figure 5-2. Brønsted Bases as Hydrogen Acceptor

そこで過去の報告を参考にして、*N*－フェニルベンズアルジミン[c]の添加を試みた（Table 5-6）。なお、entry 1, 2 はすでに Table 5-4, entry 15, 16 で述べた検討結果である。entry 3 では配位子を Johnphos、反応温度を 20 °C とし、基質に対し 1 等量の *N*－フェニルベンズアルジミン**(34)**を添加して反応を実施した。その結果、目的物 **25a** の収率は 45%に留まったものの、約 50%の基質が回収されたことから、添加したイミンが期待した通りに機能し、未反応の基質の還元が抑制されたものと考えた（entry 3）。転化率が約 50%に留まったのは、イミンが Lewis 塩基としてカチオン性金触媒に対して配位することで、触媒活性が低下したためと考えた。そこで、イミンの金触媒からの解離を促進すべく、反応温度を 60 °C に昇温したところ、収率は 84%まで向上した（entry 4）。なお、反応粗生成物の ^{1}H NMR 解析により、目的物 **25a** と等量のベンジルアミン **35** の生成を確認できたことから、仮説通りイミン **34** が水素受容体として機能したことが示唆された。さらに、触媒量を 5 mol%まで低減しても収率が低下することなく目的物 **25a** が得られた（entry 5）。対照実験として、entry 6 ではベンズアルデヒドを添加剤として用いたが、原料が完全に消費されるものの収率が 50%に留まった。この結果は、仮説通り、イミンが Brønsted 塩基としてプロトンを捕捉することの重要性を示唆している。

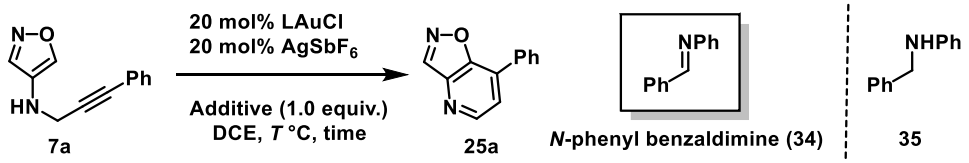
[c]高井らはプロパルギルアニリン **32** からキノリン **33** を得る反応において、*N*-フェニルベンズアルジミンを水素受容体として用いることで、収率が大幅に向上することを見出した [8]。同形式の反応において、水素受容体の添加によって収率改善に成功した報告例は他になかった（Scheme 5-13）。



Imine	yield (%)
—	38
1 equiv.	93

Scheme 5-13. Imine as a Promoter of Quinoline Synthesis from Propargylaniline 32

Table 5-6. Addition of Hydrogen Acceptor



entry	L	*T* (°C)	time (h)	additive	yield (%)[a]
1	Johnphos	rt	12	-	54
2	PPh_3	rt	12	-	50
3	Johnphos	rt	12	A	45[b]
4	Johnphos	60	3	A	84
5[c]	Johnphos	60	3	A	87
6	Johnphos	rt	12	PhCHO	50
7[c]	PPh_3	60	3	A	60

[a] Isolated yield. [b] Conversion of 7a was 50%.
[c] 5 mol% of catalyst was used.

また、entry 5 の条件から配位子をトリフェニルホスフィンに変更したところ、顕著な配位子効果が観察された（entry 7）。すなわち、イミン存在下で原料がすべて消費されたにも関わらず、単離収率は 60%に留まった。これは、約 40%の基質 **7a** が、水素受容体として消費されたためであると考えた。この配位子効果について、つぎのように考えている（Figure 5-3）。entry 1, 3, 5 の比較から、イミン存在下では、イミンの配位を受けて金触媒の触媒活性が低下するものと考えられる。配位子が Johnphos である場合、2 つの *tert*－ブチル基とビフェニル部位が金原子の周辺を立体的に遮蔽しているのに対し、配位子がトリフェニルホスフィンの場合は、金原子周辺の立体障害は比較的小さい。したがって、金錯体へのイミンの配位は、配位子がトリフェニルホスフィンである場合の方が起きやすく、イミンが望む水素受容体としての機能を果たしづらくなったために、entry 7 にて収率が低下したものと考えた。

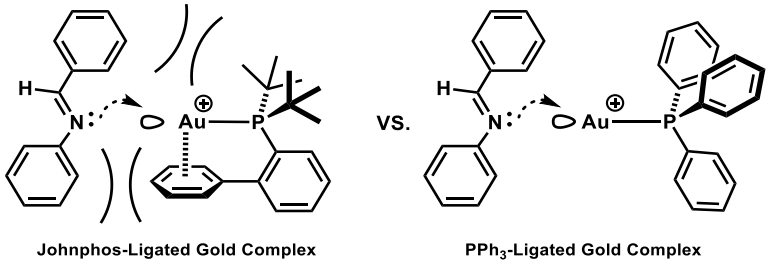
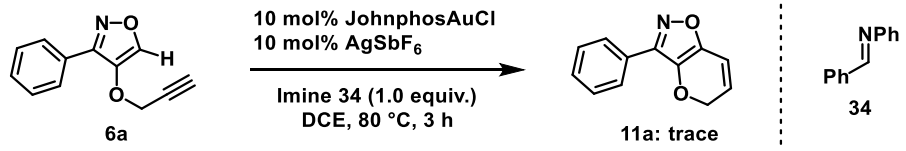


Figure 5-3. Ligand Effect on the Coordination of Imine to Gold Complex

なお、プロパルギルエーテル **6a** のヒドロアリール化反応において、*N*－フェニルベンズアルジミンを添加したところ、顕著な触媒活性の低下がみられ、ピラノイソオキサゾール **11a** はほとんど得られなかった（Scheme 5-14）。この結果もまた、イミン **34** の配位により触媒活性が低下したことを強く示唆している。なお、プロパルギルアミン **7a** を基質とした場合はイミン存在下でも反応が進行

したが、これはアミノ基の電子供与性が高いため、金触媒に配位したアルキンへの求核攻撃が速やかに進行したためと考えた。プロパルギルエーテル **6a** を基質とした場合は、イソオキサゾールの求核性が十分でないため、金触媒に配位したアルキンへの求核攻撃が進行する前に、イミンとアルキンとが配位子交換を起こしてしまい、目的物 **11a** がほとんど得られなかったものと考えた。

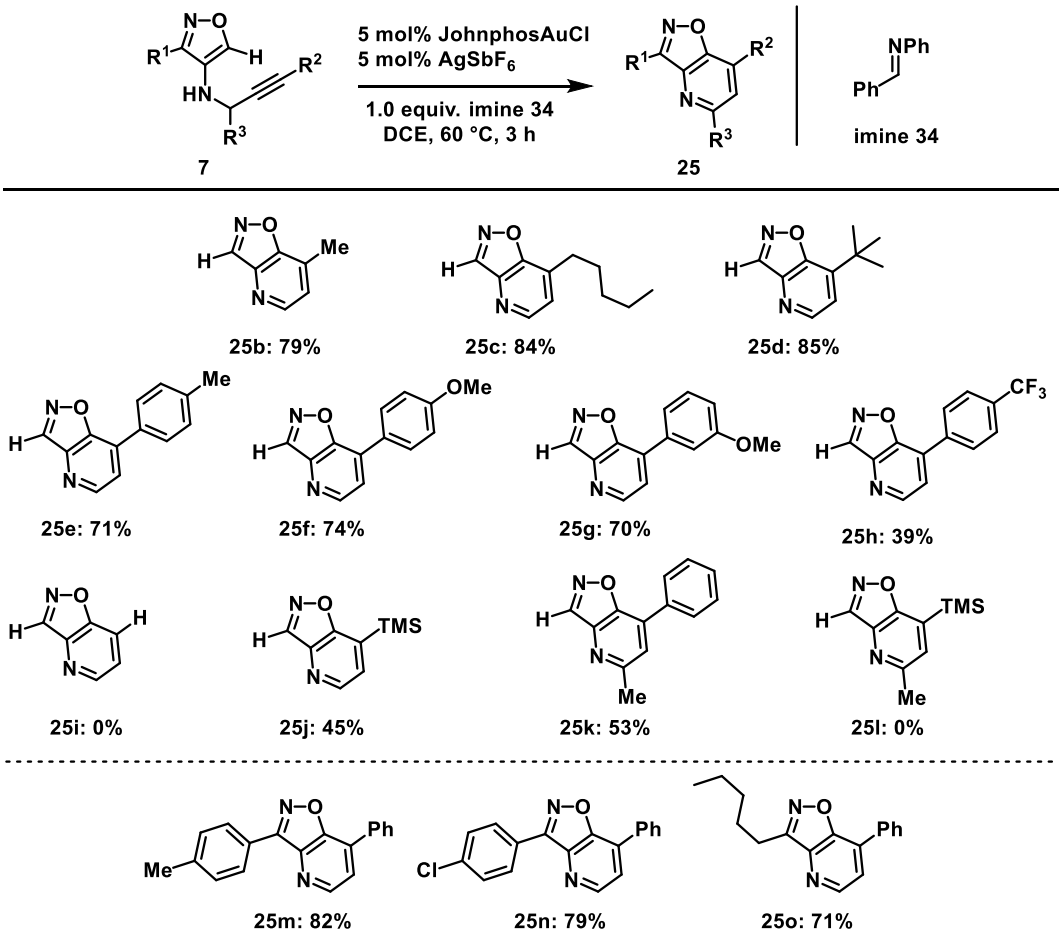


Scheme 5-14. Catalyst Poisoning by Imine 34 in Hydroarylation of Propargylether 6a

以上の検討より、4－（プロパルギルアミノ）イソオキサオキサゾール **7a** を基質とした分子内環化反応において、水素受容体としてイミン **34** を添加することで、高収率にてイソオキサゾロピリジン **25a** を得る条件を確立した。通常、カチオン性金触媒を用いる有機合成反応においては、化学量論量の Lewis 塩基が存在しているとそれらが触媒を失活させてしまう。事実、これまでに化学量論量の Lewis 塩基を、カチオン性金触媒を用いる反応に添加した報告はなかった。*N*－フェニルベンズアルジミンがカチオン性金触媒の触媒活性をやや低下させたにも関わらず、水素受容体として機能し、高収率にてイソオキサゾロピリジンが得られたことは興味深いと考えている。

5－4－2　基質適用範囲の検討

前項で見出した、5 mol%の金触媒と 1 当量の *N*－フェニルベンズアルジミン**(34)**を添加剤として用いる反応条件のもと、本反応の基質適用範囲を調査した（Scheme 5-15）。



Scheme 5-15. Substrate Scope of Intramolecular Cyclization of Propargylamine 7

まず 3 位無置換体（R^1 = H）を基質として、アルキン上の置換基 R^2 やプロパルギル位の置換基 R^3 が本反応におよぼす影響を調べた。Scheme 5-3 で述べたものと同様、アルキン上の置換基 R^2 をアルキル基とすると、アルキル基のかさ高さによらず環化反応が円滑に進行し、対応するイソオキサゾロピリジンを高収率で与えた（**25b**: 79%, **25c**: 84%, **25d**: 85%）。つぎに、置換基 R^2 をアリール基として検討した。アリール基がメチル基やメトキシ基といった電子供与性基で置換されている場合、良好な収率で目的物が得られた（**25e**: 71%, **25f**: 74%, **25g**: 70%）。一方で、アリール基が電子求引性のトリフルオロメチル基で置換されている場合、望むイソオキサゾロピリジン **25h** は低収率でしか得られなかった。これは、生成物 **25h** の不十分な安定性に起因しており、実際に、^{13}C NMR 測定中にイソオキサゾール環の開環を観測している。続いて、末端アルキンを有する基質を本条件に付したところ、全く目的物 **25i** は得られなかった。これは、5－3－1 で述べた通り、末端アルキンと金錯体とが反応して金アセチリドが形成されて金触媒が触媒活性を失ったもの考えている。また、置換基 R^2 が TMS 基のとき、中程度の収率でイソオキサゾロピリジン **25j** が得られた。収率が中程度となった原因として、金ビニリデン錯体の形成[9]により、イソオキサゾールの求核攻撃が進行しづらくなったものと推察している。プロパルギル位の置換基 R^3 がメチル基である場合、顕著な収率低下が見られた。すなわち、R^2 がフェニル基で R^3 がメチル基である場合、生成物 **25k** が収率 53%で得られたが、R^2 がフェニル基で R^3 が水素である場合、対応する **25a** は収率 87%で得られた（Table 5-6, entry 5）。

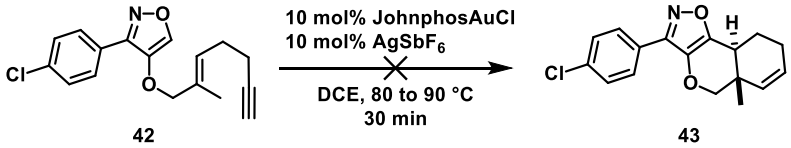
同様に、アルキン上の置換基 R^2 が TMS 基で R^3 がメチル基の場合、全く目的物 **25l** は得られなかった。この原因について、のちの 5－6 節で反応機構とともに考察する。最後に、イソオキサゾール 3 位の置換基 R^1 として *p*－トリル基や 4－クロロフェニル基、*n*－ペンチル基を用いたところ、それぞれ良好な収率にて目的物が得られた（**25m**: 82%, **25n**: 79%, **25o**: 71%）。

以上の検討より、本反応はプロパルギル位およびアルキン上の置換基に影響を受けるものの、比較的広い基質適用範囲もつことを明らかにした。なお、イソオキサゾールの 3 位に置換基をもたないイソオキサゾロピリジンは既知の合成法で得られないため、本反応は有用であると考えている[d]。

5－5　連続的環化反応

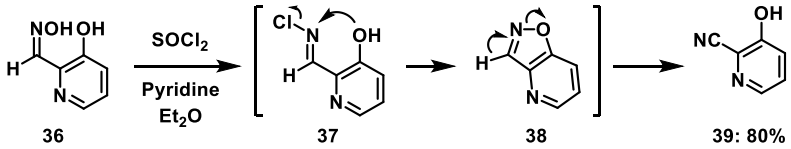
5－3、および 5－4 において、イソオキサゾール 4 位に酸素または窒素原子があるとき、金触媒を用いて分子内アルキンを求電子的に活性化することで、イソオキサゾール 5 位にて 6－*endo* 環化反応が進行することを述べた。本節では、この新たな縮環イソオキサゾールの構築法を基に、従来の合成法では供給困難な多環性骨格の単段階構築を目指し、連続的環化反応を検討した。

まず、1,5－エンイン **42** を基質として連続的環化を試みた（Scheme 5-18）。なお、Echavarren らは最近、同様の基質を用いた多環性化合物の合成を報告しており[e]、1,5－エンイン化合物のタンデム環化において、ジメトキシフェニル基のような電子豊富な芳香環部位が求核攻撃を起こすことが示されている。実際に反応を実施したところ、エンイン部位の異性化は進行したものの、望む **43** は全く得られなかった。これは、ジメトキシフェニル部位と比較して、イソオキサゾールの求核性が低いために 3 環性骨格が形成されなかったものと考えている。



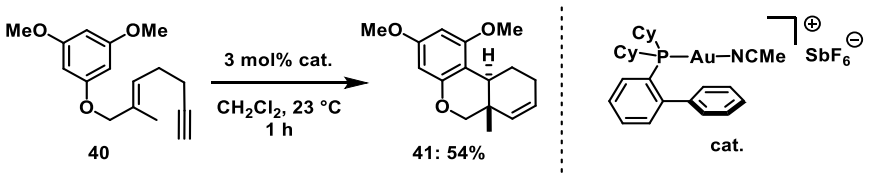
Scheme 5-18. Tandem Cyclization of 1,5-Enyne 42

[d]後藤らは、オキシム **36** に塩化チオニルを作用させ、オキシム窒素上での求核置換反応によるイソオキサゾロピリジン **38** の合成を試みたところ、その開環体 **39** が得られたことを報告した [10]。



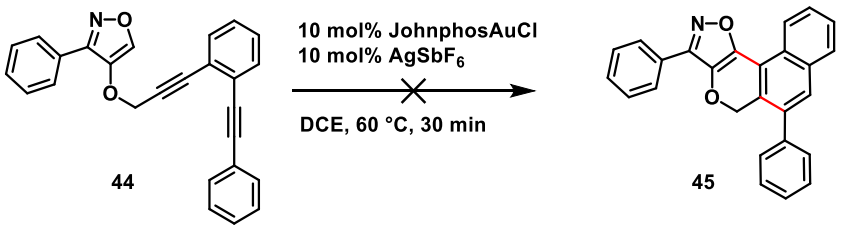
Scheme 5-16. Ring-Opening of Isoxazolopyridine 38

[e]Echavarren らは、電子豊富な芳香環と 1,5－エンイン部位を有する基質 **40** に対してカチオン性金触媒を作用させ、連続的環化によって 3 環性骨格を一挙に構築した [11]。



Scheme 5-17. Formation of Tricyclic Core via Tandem Cyclization of 1,5-eneyne 39

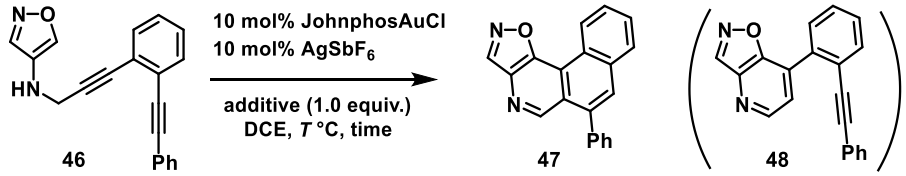
つぎに、基質としてより剛直な 1,5－ジイン **44** を設計し、これに対して金触媒を作用させれば、連続的な 6-*endo* 環化が進行しやすくなり、4 環性化合物 **45** が得られるのではないかと考えた (Scheme 5-19)。検討の結果、基質 **44** は速やかに消費されたものの複雑な混合物が生じ、望む 4 環性化合物 **45** の生成は観測されなかった。この場合も先と同様、ジイン部位の異性化は進行したことから、4－アルコキシイソオキサゾール部位の求核性が低く、生じる中間体への求核攻撃が進行しなかったものと考えた。



Scheme 5-19. Tandem Cyclization of 1,5-Diyne 44

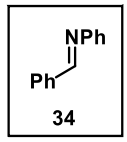
上述の考察から、イソオキサゾール 4 位の置換基をアミノ基としてイソオキサゾール部位の求核性を向上させることで、ジインまたはエンインの環化異性化により生じる中間体への求核攻撃が進行するのではないかと考えた。そこで、分子内に 1,5－ジイン部位をもつプロパルギルアミン **46** を用いて反応を検討した（Table 5-7）。まず entry 1 では、イミン **34** の存在下でカチオン性金触媒を作用させたところ、望む 4 環性化合物 **47** の生成は観測されなかった。なお、反応後の粗生成物の ^{1}H NMR 解析から、イソオキサゾロピリジン **48** の生成が示唆された。イミンの添加により、金触媒の π 酸性が低下したことが反応の進行を妨げたのではないかと考え、entry 2 ではイミンを添加せず、室温下で反応を試みた。その結果、低収率（20%）ながらも望む 4 環性化合物 **47** が得られた。なお、4 環性化合物の構造は、単結晶 X 線構造解析により決定した（Figure 5-4）。収率向上を期待して反応温度を 60 °C に昇温したが、目的物 **47** はほとんど得られなかった（entry 3）。

Table 5-7. Tandem Cyclization of Aminoisoxazole 46



entry	additive	*T* (°C)	time (h)	yield (%)[a]
1	34	60	10	0
2	-	rt	10	20
3	-	60	3	0

[a] Isolated yield.



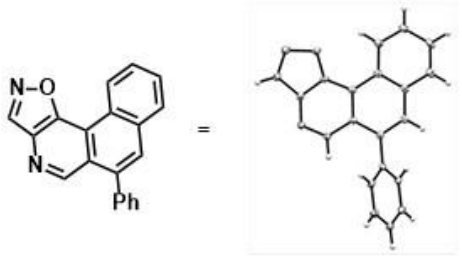
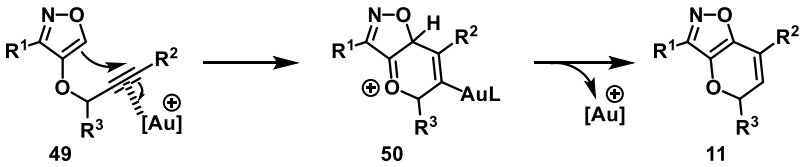


Figure 5-4. X-ray Crystal Structure of Tetracyclic Compound 47

以上の検討より、低収率ながらも、イソオキサゾールを求核剤としたジイン化合物の連続的環化反応により、多環性骨格の単段階構築が可能であることを示した。金触媒を用いるジイン化合物の連続的環化反応の報告数は限られている[12]ことから、本結果は意義深いものと考えている。

5－6　反応機構

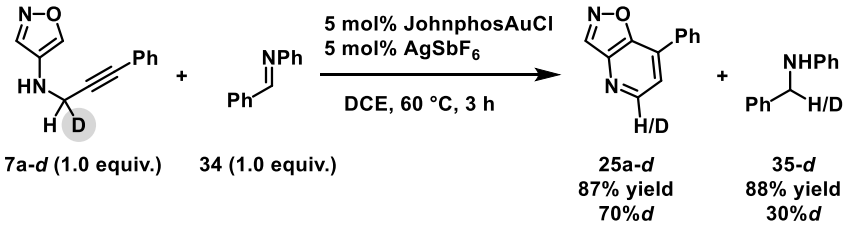
ここで反応機構について考察する。5－3 で述べたプロパルギルエーテル **6** のヒドロアリール化反応では、分子内のアルキンが金触媒によって活性化されたのち、4 位酸素原子の電子供与を受けてイソオキサゾール 5 位がアルキンに対して求核攻撃することで、オキソニウムカチオン中間体 **50** が形成される。その後、芳香族性の回復を駆動力として、金触媒の再生を伴いながらピラノイソオキサゾール **11** が得られたと考えた（Scheme 5-20）。



Scheme 5-20. Plausible Mechanism of Hydroarylation

5－4 で述べた 4－（プロパルギルアミノ）イソオキサゾール **7** の環化反応も、同様にアルキンの求電子的活性化と、イソオキサゾール 5 位の求核攻撃を経て進行するものと考えることができる。しかしながら、ピリジン環形成のための脱水素の機構は未解明である。ピリジン環形成を促進する

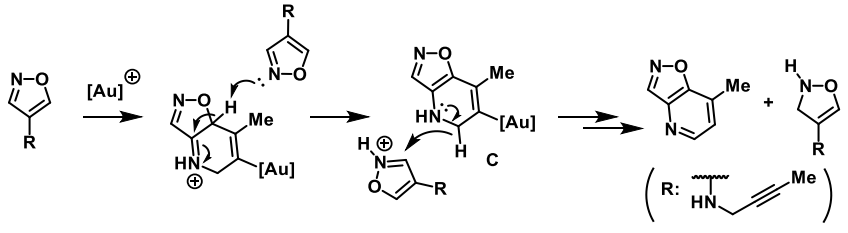
ために、水素受容体としてイミン **34** の添加が有効であることを見出したが、このイミンのはたらきを明らかにするべく、重水素標識実験を行った（Scheme 5-21）。すなわち、プロパルギル位に重水素をもつ基質 **7a-*d*** を用い、1 当量のイミン **34** 存在下で環化反応を実施した。その結果、生成物のピリジン環の、窒素原子に隣接した位置の重水素化率は約 70%となった。もし、プロパルギル位の水素のみが移動した場合の重水素化率は 100%となるため、明らかに重水素が移動したことを示している。さらに詳細に反応を解析したところ、イミン **34** が還元されて、ベンジルアミン **35-*d*** が生じており、そのベンジル位の水素の約 30%が重水素で置換されていることがわかった。この結果と 5−3−1 での考察から、イミン **34** はまず Brønsted 塩基としてプロトンを捕捉したのち、基質のプロパルギル位に由来するヒドリドを受容してベンジルアミン **35** に変換されるものと考えた。



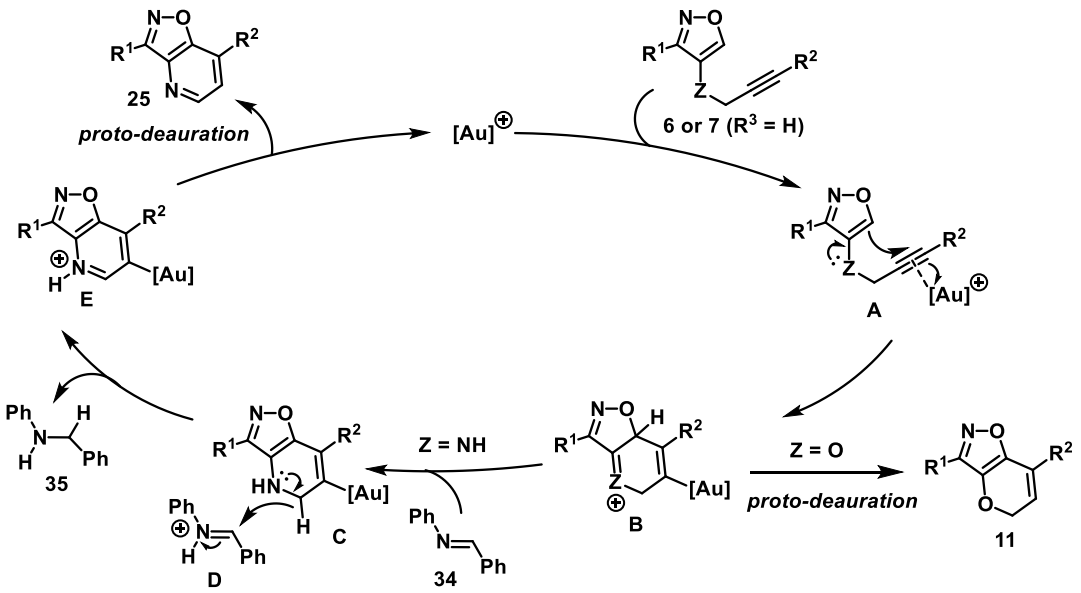
Scheme 5-21. Deuterium Labeling Experiment

この知見を踏まえ、本反応の触媒サイクルを次のように考えた（Scheme 5-22）。アルキンが金触媒にπ配位して中間体 **A** が形成されると、イソオキサゾールの 5 位からアルキンに対する求核攻撃が進行して、イソオキサゾリン **B** が生じる。ここで Z = O の場合、上述の通り、中間体 **B** から芳香族性の回復を伴いながら金触媒が脱離することでピラノイソオキサゾール **11** が得られる。一方で、Z = NH の場合では、反応系中に存在するイミン **34** が中間体 B からプロトンを捕捉することで、ジヒドロピリジン **C** とイミニウムカチオン **D** が生じる。続いて、芳香族性の回復を駆動力として、中間体 **C** とイミニウムカチオン **D** との間で形式的に水素が移動し、ベンジルアミン **35** とピリジニウムカチオン **E** が生じる。最後に、正電荷の解消によりイソオキサゾロピリジン **25** が生成しつつ、金触媒が再生すると考えた[f]。

[f]筆者らの報告ののちに、Yang らは、本反応を DFT 計算により詳細に解析した [13]。Scheme 5-22 で提唱した反応機構は、Yang らの DFT 計算の結果と合致している。また、5−3−1 にて、イミンを添加しない場合は未反応のイソオキサゾールが水素受容体として機能するものと考えたが、この考察も裏付けられた。DFT 計算により示された、イミン非存在下での反応機構を以下に示す。



Scheme 5-23. Isoxazole as a Hydrogen Acceptor



Scheme 5-22. Proposed Mechanism

プロパルギルアミン **7** の環化反応においてプロパルギル位に置換基がある場合に収率が低下する傾向が見られた（Scheme 5-15）が、この原因を以下の通り考察した。まずプロパルギル位に置換基（メチル基）をもち、かつ配位子としてかさ高い Johnphos を用いた場合、メチル基と配位子の間に立体反発が生じるため、Scheme 5-22 中のアルケニル金錯体 **B** の形成が不利となる（Figure 5-5 a）。2 つ目の原因として、ジヒドロピリジン **C** からイミニウムカチオン **D** への水素移動も進行しづらくなると考えた。すなわち、基質 **7a** には移動可能な水素が 2 つあるが、プロパルギル位に置換基があるときは、C'中に移動可能な水素は 1 つしかなく、水素移動が起きる確率が低くなる（Figure 5-5 b）。また、水素移動が起きる際に 1,2－アリルひずみが生じて遷移状態が不安定化する。以上の理由から、プロパルギル位に置換基をもつ場合に収率が低下したと考えた。

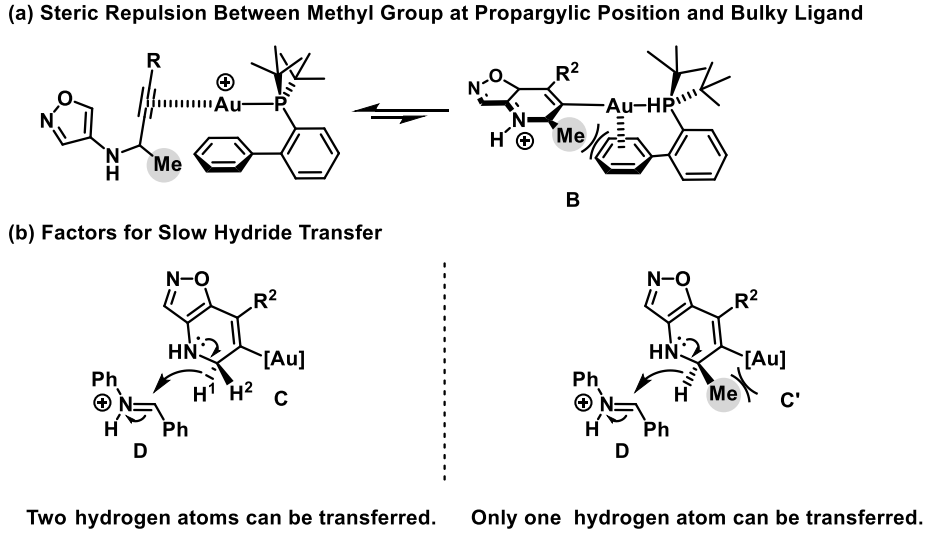


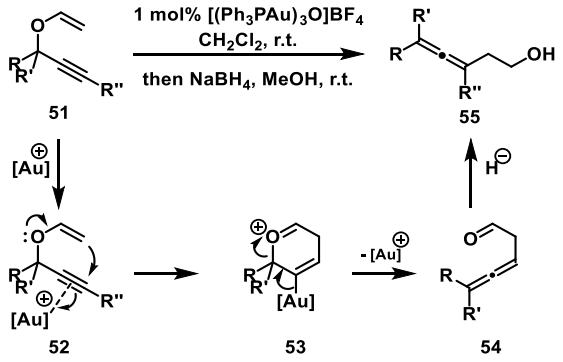
Figure 5-5. Reasons for Lower Yield Caused by a Substituent at Propargylic Position

以上、本節では開発した分子内環化反応の推定反応機構を示した。重水素標識実験や、Yang らの DFT 計算からも、水素受容体としてのイミンのはたらきが明らかになった。

5−7　プロパルギルクライゼン転位反応[g]

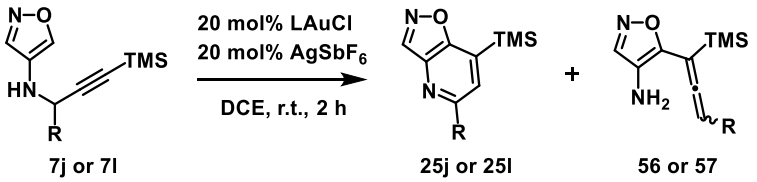
5−4 でプロパルギルアミン **7** の分子内環化反応の基質適用範囲を調査している間、アルキン上に TMS 基を有する基質 **7j** および **7l** が、特異な反応性を示すことを見出した（Table 5-8）。entry 1 は Scheme 5-15 で示した結果であるが、*N*−フェニルベンズアルジミン存在下で基質 **7j** を環化条件に付すと、これまで同様イソオキサゾロピリジン **24j** が得られた。これに対し、イミン非存在下で基質 **7j** にカチオン性金触媒を作用させると、イソオキサゾロピリジン **24j** が収率 45%で得られると同時に、プロパルギルクライゼン転位反応が進行して 5−アレニルイソオキサゾール **56** が収率 55%で得られた（entry 2）。基質 **7a** はアルキン上の置換基がフェニル基であるが、**7a** を用いた反応条件の検討の際には 5−アレニルイソオキサゾールは全く得られなかったことから、本プロパルギルクライゼン転位反応はシリル基をもつ基質に特有の反応であると推察できる。本反応が起きる要因を調べるべく、配位子を Johnphos からトリフェニルホスフィンに変更して反応を実施した（entry 3）。その結果、アレン **56** は全く得られず、イソオキサゾロピリジン **25j** のみが得られた。よって、配位子と基質間に生じる立体反発が転位反応を促進していると考えた。

[g]プロパルギルビニルエーテルを基質とした[3,3]−シグマトロピー転位反応は、プロパルギルクライゼン転位反応と呼ばれる [14]。Toste らは、カチオン性金触媒が本反応に有効な触媒であることを報告している（Scheme 5-24）[15]。彼らは、求電子的に活性化されたアルキンに対してビニルエーテルが求核攻撃し、生じた 6 員環中間体 **53** から炭素—炭素結合の開裂を伴って金が脱離することで、アレニルアルデヒド **54** が得られると提唱した。



Scheme 5-24. Gold-Catalyzed Propargyl Claisen Rearrangement

Table 5-8. Propargyl Claisen Rearrangement of Propargylamine Containing Silyl Group

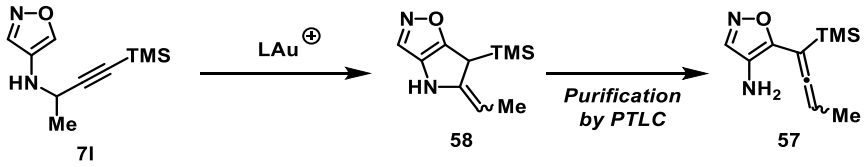


7j or 7l　　25j or 25l　　56 or 57

entry	7	L	R	pyridine	allene
1[a]	7j	Johnphos	H	25j, 45%	0%
2	7j	Johnphos	H	25j, 45%	56, 55%
3	7j	Ph_3P	H	25j, 49%	0%
4	7l	Johnphos	Me	25l, 0%	57, 46%

[a] 5 mol% of Catalysts were used with 1.0 equiv. of imine 34.

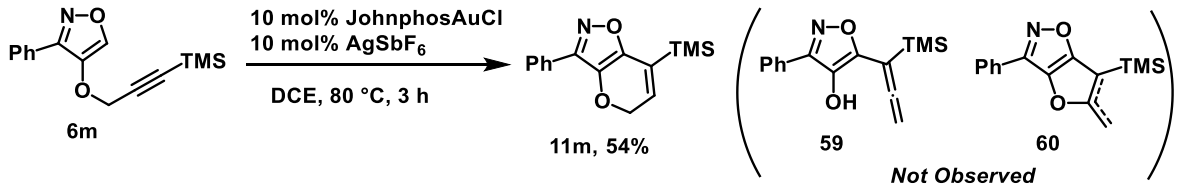
そこで、5−5 での考察から、プロパルギル位にメチル基をもつ基質 **7l** を用いれば、その立体反発が増大し、アレンの生成割合が増加すると予想した。実際に反応を実施すると、予想通りアレン **57** のみが得られた（entry 4）。この際、粗生成物の ^{1}H NMR を解析したところ、ピロロイソオキサゾール **58** が主生成物として観測された（Scheme 5-25）。よって、アレン **57** は薄層クロマトグラフィーによる精製過程でピロロイソオキサゾール **58** が異性化して得られたものと考えている。



7l　　58　　57

Scheme 5-25. Observation of Pyroloisoxazole 57

なお、アルキン上に TMS 基をもつプロパルギルエーテル **6m** の環化反応では、対応する 5−アレニルイソオキサゾール **59** やその環化体 **60** は全く得られなかった（Scheme 5-26）。このことから、本プロパルギルクライゼン転位反応が 4−アミノイソオキサゾール **7j** および **7l** に特有の反応であることが強く示唆された。

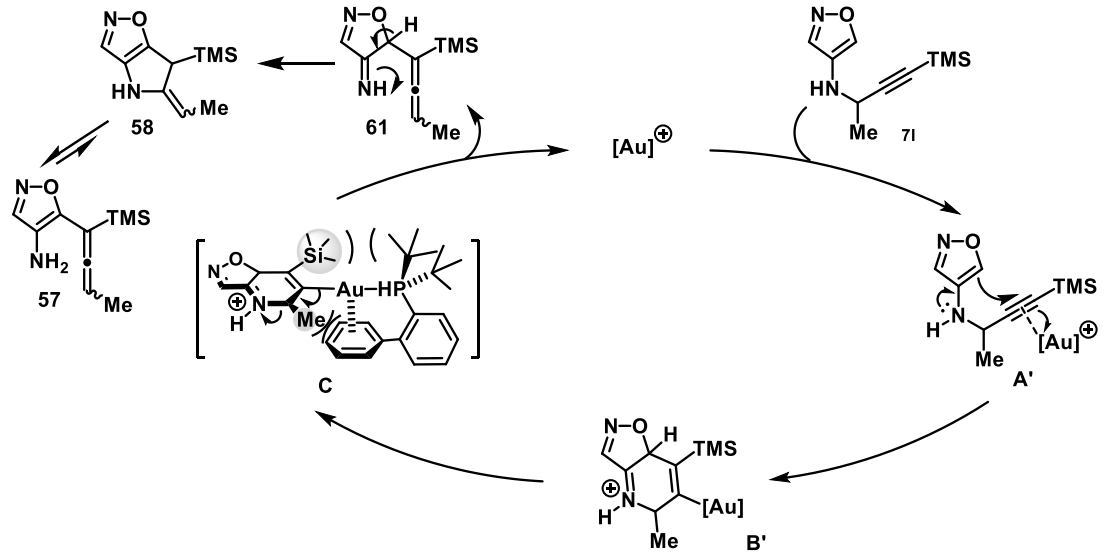


6m　　11m, 54%　　59　　60

Scheme 5-26. Reaction of TMS-Containing Propargylether 6m

プロパルギルクライゼン転位反応の推定反応機構を以下に示す（Scheme 5-27）。Table 5-8, entry 2 での検討において、イソオキサゾロピリジン **25j** とアレン **56** が同時に得られたことから、Scheme 5-

22 と同様に、アルキンの求電子的活性化と続くイソオキサゾールの求核攻撃により、ジヒドロピリジニウムカチオン **B'**が生じると考えた。この中間体 **B'**から、配位子とジヒドロピリジニウムカチオン間の立体反発を緩和するために、窒素上の正電荷を解消しつつ金が脱離することで炭素―窒素結合が開裂し、アレン **61** が生じる。アレン **61** は、芳香族性の回復を駆動力として異性化を起こし、ピロロイソオキサゾール **58** を経由して 5－アレニルイソオキサゾール **57** が得られたと考えた。



Scheme 5-27. Proposed Mechanism of Propargyl Claisen Rearrangement of 7l

以上の検討から、基質や配位子の組み合わせにより、プロパルギルクライゼン転位反応が進行することを見出した。なお、5－アレニルイソオキサゾールの合成法は過去に全く報告がない。また、新規 2 環性化合物であるピロロイソオキサゾールへ誘導できる可能性も見出せたことから、有用な知見が得られたと考えている。

5－8　まとめ

本章ではイソオキサゾール 5 位における芳香族求電子置換反応を基盤とし、イソオキサゾールを基軸とした新規縮環骨格構築法の開発を目指した。まず、第 4 章の検討から供給可能となった 4－（プロパルギルオキシ）イソオキサゾールを基質として、分子内ヒドロアリール化反応を検討した。その結果、カチオン性金（I）触媒を用いることで望む反応が進行することを見出し、イソオキサゾール 5 位における芳香族求電子置換型反応を初めて実現した。本反応によって得られるピラノイソオキサゾールは、他のイソオキサゾール合成法では供給困難な新規複素環化合物である。基質適用範囲を詳細に検討し、本反応が良好な官能基許容性をもつことを示した。続いて、4－（プロパルギルアミノ）イソオキサゾールを基質として分子内環化反応を検討した。その結果、脱水素化を伴うピリジン環形成を促進させるために、*N*－フェニルベンズアルジミンの添加が重要であることを明らかにした。さらに、基質適用範囲を調査するなかで、プロパルギルクライゼン転位反応によって 5－アレニルイソオキサゾールが得られることも見出した[16]。

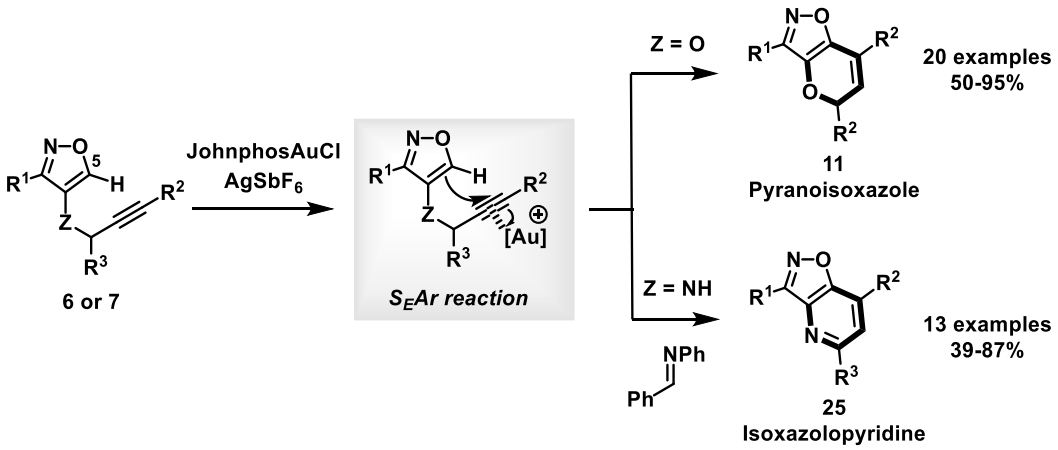


Figure 5-6. Construction of Bicyclic Core via Gold-Catalyzed S_EAr Reaction

References

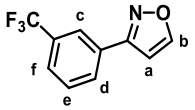
1) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858.
2) Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 9572.
3) Homs, A.; Obradors, C.; Leboeuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 221.
4) (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
5) Lundgren, R. J.; Kumankumah, A. S.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 1983.
6) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.
7) Mo, J.; Eom, D.; Lee, E.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3684.
8) Kuninobu, Y.; Inoue, Y.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1422.
9) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050.
10) Tagawa, Y.; Goto, Y. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2921.
11) Rong, Z.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2163.
12) (a) Zhu, M.; Fu, W.; Zou, G.; Xun, C.; Deng, D.; Ji, B. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 195. (b) Nakamura, K.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Shibuya, T.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555.
13) Zhou, L.; Zhang, Y.; Fang, R.; Yang, L. *Mol. Catal.* **2018**, *460*, 27.
14) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458.
15) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978.
16) Morita, T; Fukuhara, S.; Fuse, S; Nakamura, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 433.

Experimental Section

1. Preparation of 4-iodoisoxazoles

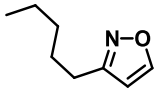
Synthesis of 3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole

To a mixture of *N*-hydroxy-3-(trifluoromethyl)benzimidoyl chloride[1] (1.49 g, 6.98 mmol) and trimethylsilylacetylene (1.06 mL, 7.68 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL), NEt_3 (2.42 mL, 17.5 mmol) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at 50 °C for 1 h, the reaction mixture was passed through a pad of silica gel, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOH (20 mL), CsF (2.12 g, 14.0 mmol) was added under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was diluted with hexane and passed through a pad of silica gel. The residue was concentrated and then purified by column chromatography on silica gel with hexane : EtOAc (95 : 5) to afford 3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole as colorless oil; 45% yield (668.8 mg. 3.14 mmol); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H, b), 8.08 (s, 1H, c), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H, d), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, f), 7.59 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, e), 6.71 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4, 159.4, 131.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.5 Hz), 130.1, 129.7, 129.5, 126.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 102.4; FT-IR (neat): 3130, 1622, 1557, 1520, 1423, 1384, 1279, 1170, 1126, 1071, 896, 808 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{10}H_6F_3NO$, 213.0408: found 213.0409.



Synthesis of 3-pentylisoxazole

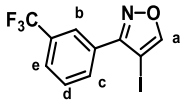
To a stirred solution of hexanal oxime[2] (563.3 mg, 4.89 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (10 mL), *N*-chlorosuccinimide (718.7 mg, 5.38 mmol, 1.1 equiv.) was added at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction mixture was poured into diethyl ether and water. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with 1 M HCl and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 1,2-dichloroethane (14.7 mL), then vinyl acetate (678 μL, 7.34 mmol) and NEt_3 (1.50 mL, 10.8 mmol) was added to the solution at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at 50 °C for 1 h, the reaction mixture was diluted with hexane and passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. Then EtOH (5.00 mL) and 12 M HCl (2.00 mL) was added to the residue. After being refluxed for 1 h, the residue was poured into ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 98 : 2 to afford 3-pentylisoxazole (206.4 mg, 1.48 mmol, 3 steps 30%) as a colorless oil. Spectral properties identical with to those previously reported.[3]



General procedure for iodination of isoxazoles

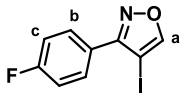
Representative procedure for the synthesis of 4-iodo-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole

To a stirred solution of 3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole (676 mg, 3.17 mmol) in TFA (1.0 mL), *N*-iodosuccinimide (2.14 g, 9.51 mmol) was added under an argon atmosphere. After being stirred at 50 °C for 1 h, saturated aq. $NaHCO_3$ was added. The mixture was poured into diethyl ether, the aqueous layer was extracted with two portions of Et_2O. The combined extract was washed with 10% aq. $Na_2S_2O_3$ and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate (97 : 3) to afford 4-iodo-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (642 mg, 1.9 mmol, 60%) as a white solid: mp 71-72 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H, a), 8.13 (s, 1H, b), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, c), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, e), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 160.3, 131.7, 131.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 129.2, 128.7, 126.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 4.0 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 57.6; FT-IR (neat): 3125, 1539, 1410, 1369, 1328, 1246, 1168, 1120, 992, 808 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV) *m/z* [M]+ calcd. for $C_{10}H_5F_3INO$ 338.9368; found 338.9374.



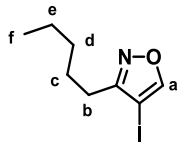
3-(4-Fluorophenyl)-4-iodoisoxazole

Following the representative procedure, 4-iodo-3- pentylisoxazole was obtained (245 mg, 0.846 mmol, 54%) as a white solid. Mp 102-103 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H, a), 7.62 (dd, *J* = 5.3, 8.8 Hz, 2H, b), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H, c); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250.5 Hz), 162.6, 161.3, 130.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 123.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.2 Hz), 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.9 Hz), 57.8; FT-IR (neat): 1607, 1594, 1521, 1444, 1414, 1364, 1243, 1103, 980, 889 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for C_9H_5FINO, 288.9400: found 288.9410.



4-Iodo-3-pentylisoxazole

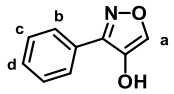
Following the representative procedure, 4-iodo-3- pentylisoxazole was obtained (286 mg, 1.08 mmol, 53%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H, a), 2.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, b), 1.75-1.68 (m, 2H, c), 1.39-1.35 (m, 4H, d, e), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 160.1, 59.8, 31.2, 27.1, 25.8, 22.2, 13.9; FT-IR (neat): 2955, 2929, 2859, 1601, 1648, 1555, 1507, 1458, 1390, 1112, 1047, 932, 874 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_8H_{12}INO$, 264.9964: found 264.9961.



2. General procedure for preparation of 4-hydroxyisoxazoles

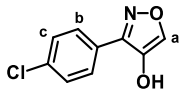
Representative procedure for the synthesis of 3-phenylisoxazol-4-ol (14)

To a stirred solution of 4-iodo-3-phenylisoxazole[4,5] (1.37 g, 5.05 mmol) in THF (50 mL), 0.70 M ^{i}PrMgCl·LiCl in THF (0.7 mL, 6.06 mmol) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 20 min, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborane (1.22 mL, 6.06 mmol) was added. After being stirred at 0 °C to room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, then acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (15 mL), then NaOH (1.01 g, 25.3 mmol) in H_2O (13 mL) and 30% H_2O_2 (2.6 mL, 25.3 mmol) were added to the solution at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was poured into ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate (75 : 25) to give 3- phenylisoxazol-4-ol (**14**) (536.1 mg, 3.33 mmol, 66%) as a white solid: Mp 104-105 °C ; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H, a), 8.28-7.97 (m, 2H, b), 7.49-7.44 (m, 3H, c, d); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 153.0, 141.8, 137.7, 128.7, 127.8, 127.7, 126.3; FT-IR (neat): 3131, 1615, 1456, 1415, 1354, 1266, 1222, 1108, 1049, 926, 895 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* $[M]^+$ calcd. for $C_9H_7NO_2$, 161.0477: found 161.0470.



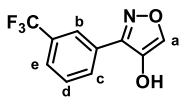
3-(4-Chlorophenyl)isoxazol-4-ol

Following the representative procedure, 3-(4- chlorophenyl)isoxazol-4-ol was obtained (941 mg, 4.82 mmol, 86%) as white solid. Mp 148-149 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H, a), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H, b), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H, c); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 153.9, 143.9, 139.7, 136.6, 129.9, 129.7, 128.5; FT-IR (neat): 3136, 2871, 1620, 1493, 1444, 1359, 1094, 901, 828 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_9H_6ClNO_2$, 195.0087: found 195.0092.



3-{3-(Trifluoromethyl)phenyl}isoxazol-4-ol

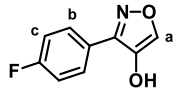
Following the representative procedure, 3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazol-4-ol was obtained (271 mg, 1.18 mmol, 69%) as white solid; Mp 113-115 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 2H, a, b), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H, c), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H, e), 7.60 (dd, J = 7.8 Hz, 1H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 153.5, 144.1, 139.8, 132.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.3 Hz), 131.5, 130.4, 130.5, 127.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 4.0 Hz), 124.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.6 Hz); FT-IR (neat): 3426, 3141, 1621, 1465, 1437, 1327, 1198, 1168, 1120, 1078, 902, 806, 842 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{10}H_6F_3NO_2$, 229.0358 found 229.0346.



3-(4-Fluorophenyl)isoxazol-4-ol

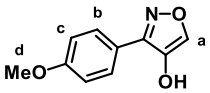
Following the representative procedure, 3- (4-fluorophenyl)isoxazol-4-ol was obtained (94.6 mg, 0.528 mmol,

76%) as white solid; Mp 139-141 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H, a), 8.01 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 2H, b), 7.17 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2H, c); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 164.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.3 Hz), 154.1, 143.7, 139.5, 130.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.3 Hz), 126.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz), 116.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 22.0 Hz); FT-IR (neat): 3145, 1623, 1610, 1503, 1442, 1354, 1273, 1233, 1161, 1108, 1013, 902, 837 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_9H_6FNO_2$, 179.0383: found 179.0390.



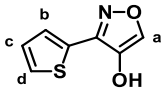
3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-4-ol

Following the representative procedure, 3- (4-methoxyphenyl)isoxazol-4-ol was obtained (463 mg, 2.42 mmol, 64%) as white solid; Mp 121-123 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H, a), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H, b), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, c), 3.84 (s, 3H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 162.8, 155.3, 143.9, 140.0, 130.2, 122.6, 115.6, 56.3; FT-IR (neat): 3130, 2838, 1613, 1491, 1464, 1440, 1352, 1254, 1179, 1048, 893, 836 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{10}H_9NO_3$, 191.0582: found 191.0583.



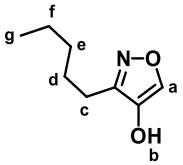
3-(Thiophen-2-yl)isoxazol-4-ol

Following the representative procedure, 3- (thiophen-2-yl)isoxazol-4-ol was obtained (337 mg, 2.02 mmol, 43%) as white solid; Mp 116-118 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H, a), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H, b), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H, d), 7.16 (dd, J = 3.6, 2.8 Hz, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 150.4, 143.3, 136.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7; FT-IR (neat): 3138, 3097, 1616, 1557, 1416, 1267, 1231, 1220, 1104, 1090, 973, 849 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_7H_5NO_2S$, 167.0048: found 167.0038.



3-Pentylisoxazol-4-ol

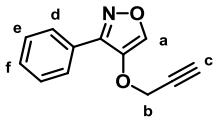
Following the representative procedure, 3- pentylisoxazol-4-ol was obtained (49 mg, 0.317 mmol, 74%) as colorless oil; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (brs, 1H, b), 8.02 (s, 1H, a), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H, c), 1.74-1.66 (m, 2H, d), 1.35-1.30 (m, 4H, e, f), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.4, 141.5, 138.0, 31.3, 26.7, 23.6, 22.2, 13.8; FT-IR (neat): 3367, 2959, 2932, 2871, 1624, 1488, 1460, 1342, 1264, 1172, 1109, 1093, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_8H_{13}NO_2$, 155.0946: found 155.0947.



3. General procedure for O-propargylation of 4-hydroxyisoxazoles

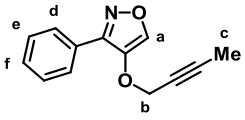
Representative procedure for the synthesis of 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (6a)

To a stirred solution of 3-phenylisoxazol-4-ol (180 mg, 1.12 mmol) in DMF (3.3 mL), Cs_2CO_3 (258 mg, 1.34 mmol) and 9.2 M propargyl bromide in toluene (0.15 mL, 1.34 mmol) was added at room temperature. After being stirred at 50 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate (95 : 5) to give 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (**6a)** (224 mg, 1.12 mmol, quant.) as a colorless oil: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 2.61 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4, 141.5, 140.4, 129.8, 128.6, 127.7, 127.3, 77.1, 76.9, 59.8; FT-IR (neat): 3133, 3067, 2123, 1614, 1577, 1519, 1461, 1396, 1281, 1238, 1028, 1017, 926, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{12}H_9NO_2$, 199.0633: found 199.0632.



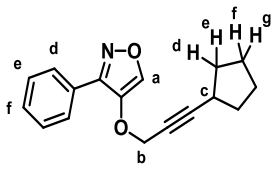
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-phenylisoxazole (6b)

Following the representative procedure, purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6b** (52.4 mg, 0.246 mmol, 69%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H, a), 7.99-7.98 (m, 2H, d), 7.46-7.42 (m, 3H, e, f), 4.62 (q, *J* = 2.0 Hz, 2H, b), 1.87 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 141.4, 140.7, 129.7, 128.6, 127.9, 127.4, 85.4, 72.7, 60.5, 3.6; FT-IR (neat): 3132, 3066, 2920, 2230, 1612, 1460, 1396, 1372, 1279, 1254, 1236, 1052, 1025, 982, 919, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{18o}O_2$, 213.0790: found 213.0791.



4-{(3-Cyclopentylprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-phenylisoxazole (6c)

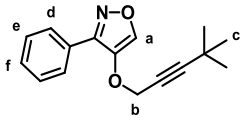
Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **6c** (68.1 mg, 0.255 mmol, 80%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H, a), 8.00-7.98 (m, 2H, d), 7.47-7.43 (m, 3H, e, f), 4.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, b), 2.66-2.63 (m, 1H, c), 1.94-1.88 (m, 2H, d or e), 1.72-1.67 (m, 2H, d or e), 1.62-1.54 (m, 4H, f, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 141.6, 140.6, 129.7, 128.6, 128.0, 127.4, 94.2, 73.0, 60.7, 33.5, 30.0, 24.9; FT-IR (neat): 2959, 2869, 2232, 1611, 1458, 1396, 1372, 1279, 1236, 1108, 1052, 1026, 983, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{17}H_{17}NO_2$, 267.1259: found 267.1258.



4-{(4,4-Dimethylpent-2-yn-1-yl)oxy}-3-phenylisoxazole (6d)

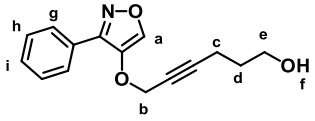
Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) and GPC afforded **6d** (27.3 mg, 0.107 mmol, 34%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.34 (s, 1H, a), 8.00-7.98 (m, 2H, d), 7.47-7.43 (m, 3H, e, f), 4.65 (s, 2H, b), 1.22 (s, 9H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 141.7, 140.6, 129.8, 128.6, 128.0, 127.4, 98.1, 72.1, 60.7, 30.6, 27.5; FT-IR (neat): 2969, 2868, 2239, 1613, 1457, 1396, 1363, 1260, 1236, 1050, 1026, 980, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{16}H_{17}NO_2$, 255.1259: found 255.1264.



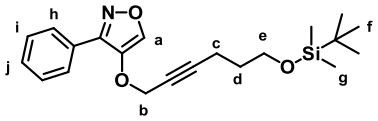
6-{(3-Phenylisoxazol-4-yl)oxy}hex-4-yn-1-ol (6e)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **6e** (250 mg, 0.674 mmol, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H, a), 7.99-7.97 (m, 2H, g), 7.47-7.43 (m, 3H, h, i), 4.66 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, b), 3.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, e), 2.37 (tt, *J* = 2.1, 7.0 Hz, 2H, c), 1.75 (m, 2H, d).



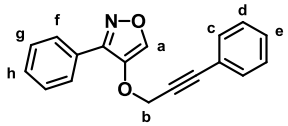
4-[[6-{(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy}hex-2-yn-1-yl]oxy]-3-phenylisoxazole (6f)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6f** (250 mg, 0.674 mmol, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H, a), 7.99-7.97 (m, 2H, h), 7.47-7.43 (m, 3H, i, j), 4.65 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H, b), 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, e), 2.33 (tt, *J* = 2.1, 7.0 Hz, 2H, c), 1.71 (tt, *J* = 6.0, 7.0 Hz, 2H, d), 0.88 (s, 9H, f), 0.38 (s, 6H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 141.4, 140.7, 129.8, 128.6, 128.0, 127.4, 89.6, 73.6, 61.4, 60.6, 31.3, 25.6, 18.3, 15.2, -5.4; FT-IR (neat): 2953, 2928, 2856, 2231, 1613, 1459, 1362, 1254, 1236, 1106, 1053, 973, 892, 836 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{21}H_{29}NO_3Si$, 371.1917: found 371.1913.



3-Phenyl-4-{(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy}isoxazole (6g)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 96 : 4) afforded **6g** (93.8 mg, 0.341 mmol, 64%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H, a), 8.02-8.00 (m, 2H, f), 7.49-7.43 (m, 5H, g, h, c), 7.36-7.31 (m, 3H, d, e), 4.90 (s, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 141.7, 140.7, 131.8, 129.9, 129.1, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 121.7, 88.7, 82.2, 60.8; FT-IR (neat): 3131, 3063, 2234, 1613, 1519, 1490, 1456, 1370, 1279, 1253, 1236, 1053, 1028, 957, 898dm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{18}H_{13}NO_2$, 275.0946: found 275.0955.

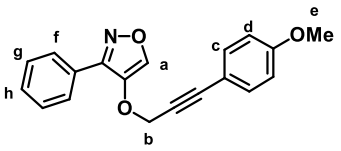


4-[{3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl}oxy]-3-phenylisoxazole (6h)

To a mixture of $Pd(PPh_3)Cl_2$ (5.3 mg, 0.054 mmol, 0.0300 equiv.) and CuI (2.9 mg, 0.054 mmol, 0.0600

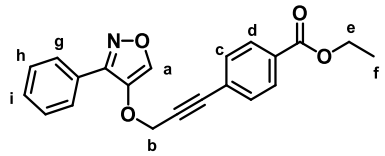
equiv.) in THF (1.00 mL), 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (**6a**) (50.0 mg, 0.251 mmol, 1.00 equiv.) and 4-iodoanisole (64.6 mg, 0.276 mmol, 1.10 equiv.), NEt_3 (87.5 μL, 0.627 mmol, 2.50 equiv.) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 1 h, the mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) to afford 4-[(3-{4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl}oxy]-3-phenylisoxazole **(6h)** (11.4 mg, 0.0373 mmol, 15%) as a white solid.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H, a), 8.02-8.00 (m, 2H, f), 7.49-7.44 (m, 3H, g, h), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, d), 4.88 (s, 2H, b), 3.81 (s, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2, 153.6, 141.6, 140.7, 133.4, 129.8, 128.6, 127.9, 127.4, 114.0, 113.7, 88.7, 80.9, 60.9, 55.3; FT-IR (neat): 2955, 2230, 1770, 1759, 1605, 1508, 1457, 1247, 1052, 1028, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{15}NO_3$, 305.1052: found 305.1049.



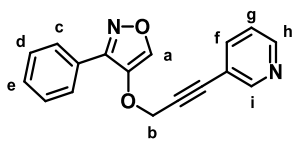
Ethyl 4-[3-{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}prop-1-yn-1-yl]benzoate (6i)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6i** (117.3 mg, 0.338 mmol, 45%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H, a), 8.01-7.99 (m, 4H, g, d), 7.49-7.45 (m, 5H, h, i, c), 4.91 (s, 2H, b), 4.38 (q, *J* = 7.1, 2H, e), 1.39 (t, *J* = 7.1, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 153.6, 141.7, 140.7, 131.7, 130.7, 130.0, 129.5, 128.7, 127.8, 127.4, 126.1, 87.8, 84.9, 61.2, 60.7, 14.3; FT-IR (neat): 2981, 2229, 1717, 1607, 1460, 1396, 1367, 1307, 1275, 1237, 1107, 1054, 1026, 957, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{21}H_{17}NO_4$, 347.1158: found 347.1155.



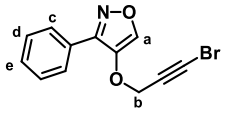
3-Phenyl-4-[{3-(pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl}oxy]isoxazole (6j)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **6j** (37.3 mg, 0.135 mmol, 36%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H, i), 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, h), 8.40 (s, 1H, a), 8.01-7.99 (m, 2H, c), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, f), 7.49-7.46 (m, 3H, d, e), 7.28-7.26 (m, 1H, g), 4.91 (s, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 152.4, 149.4, 141.6, 140.7, 138.8, 129.9, 128.7, 127.8, 127.4, 123.0, 118.9, 85.6, 85.3, 60.6.



4-{(3-bromoprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-phenylisoxazole (6k)

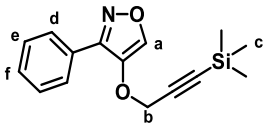
To a stirred solution of 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (**6a**) (681.4 mg, 3.42 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (10 mL), *N*-bromosuccinimide (669.7 mg, 3.76 mmol, 1.1 equiv.) and $AgNO_3$ (639.2 mg, 3.76 mmol, 1.1 equiv.) was added under an argon atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was passed through a pad of activated alumina and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded 4-{(3-bromoprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-phenylisoxazole **(6k)** (1.01 g, 3.64 mmol, 86%) as a white solid. Mp 82-83 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H, a), 7.97-7.95 (m, 2H, c), 7.49-7.44 (m, 3H, d, e), 4.69 (s, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 141.6, 140.5, 129.9, 128.7, 127.7, 127.4, 73.6, 60.8, 49.7; FT-IR (neat): 3138, 2224, 1610, 1518, 1458, 1368, 1248, 1118, 1062, 985, 897 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{12}H_8BrNO_2$, 276.9738: found 276.9739.



3-Phenyl-4-[{3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl}oxy]isoxazole (6l)

To a stirred solution of 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (**6a**) (82.0 mg, 0.412 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.1 mL), ethylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.618 mL, 1.5 equiv.) was added dropwise under an argon atmosphere at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, TMSCl (261 μL, 5.0 equiv.) was added. After being stirred for 20 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded 3-phenyl-4-[{3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl}oxy]isoxazole **(6l)** (82.2 mg, 0.303 mmol, 74%) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H, a), 7.99-7.97 (m, 2H, d), 7.47-7.45 (m, 3H, e, f), 4.67 (s, 2H, b), 0.18 (s, 9H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 141.8, 140.6, 129.8, 128.7, 127.9, 127.4, 98.3, 94.8, 60.8, -0.4; FT-IR (neat): 3131, 2961, 2901, 2180, 1714, 1613, 1519, 1462, 1366, 1253, 1236, 1056, 892, 846 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{15}H_{17}NO_2Si$, 271.1029: found 271.1031.

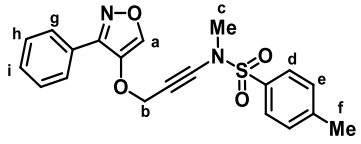


***N*, 4-Dimethyl-*N*-[3-{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}prop-1-yn-1-yl]benzenesulfonamide (6m)**

To a mixture of $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (13.5 mg, 0.0541 mmol, 0.10 equiv.) and 1,10-phenanthroline (19.5 mg, 0.0541 mmol, 0.10 equiv.) in a sealed vial, 4-{(3-bromoprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-phenylisoxazole **(6k)** (165.0 mg, 0.5930 mmol, 1.1 equiv.) and *N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (109.9 mg, 0.593 mmol, 1.0 equiv.), K_3PO_4 (224.9 mg, 1.19 mmol, 2.0 equiv.) and toluene (2.4 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the sealed vessel was stirred at 80 °C for 12 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 80 : 20). Further purification by GPC

and HPLC (hexane : ethyl acetate = 85 : 15) afforded *N*, 4-dimethyl-*N*-[3-{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}prop-1-yn-1-yl]benzenesulfonamide **(6m)** (127.7 mg, 0.334 mmol, 56%) as a white solid.

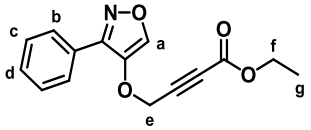
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H, a), 7.97-7.95 (m, 2H, g), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, d), 7.46-7.44 (m, 3H, h, i), 7.29-7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, e), 4.79 (s, 2H, b), 3.06 (s, 3H, c), 2.40 (s, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4, 145.2, 141.5, 140.2, 133.0, 129.9, 129.8, 128.6, 127.9, 127.5, 127.3, 83.8, 63.8, 60.3, 38.8, 21.6; FT-IR (neat): 3130, 3066, 2925, 2245, 1612, 1459, 1364, 1236, 1172, 1052, 975, 892 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{20}H_{18}N_2O_4S$, 382.0987: found 382.0985.



Ethyl 4-{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}but-2-ynoate (6n)

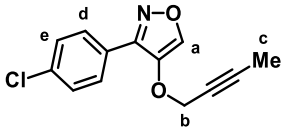
To a stirred solution of 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (**6a**) (70.9 mg, 0.356 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.8 mL), ethylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.534 mL, 1.5 equiv.) was added dropwise under an argon atmosphere at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, ethyl chloroformate (68 μL, 2.0 equiv.) was added. After being stirred for 20 min at the same temperature, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded ethyl 4-{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}but-2-ynoate (**6n**) (18.9 mg, 0.0697 mmol, 20%) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H, a), 7.95-7.93 (m, 2H, b), 7.46-7.45 (m, 3H, e, f), 4.78 (s, 2H, e), 4.25 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, f), 1.32 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 152.5, 141.8, 140.4, 130.0, 128.7, 127.5, 127.4, 79.9, 79.6, 62.5, 59.6, 13.9.



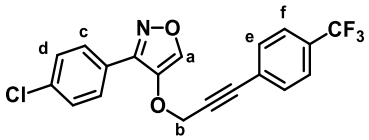
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-(4-chlorophenyl)isoxazole (6o)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **6o** (44.1 mg, 0.178 mmol, 78%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H, a), 7.93 (d, *J* =8.8 Hz, 2H, d), 7.42 (d, *J* =8.8 Hz, 2H, e), 4.63 (q, *J* = 3.0 Hz, 2H, b), 1.87 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 152.5, 141.5, 140.6, 135.8, 128.9, 128.6, 126.4, 85.7, 72.5, 60.6, 3.6; FT-IR (neat): 3138, 2248, 1610, 1509, 1428, 1369, 1253, 1098, 1043, 984, 827 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{10}ClNO_2$, 247.0400: found 247.0399.



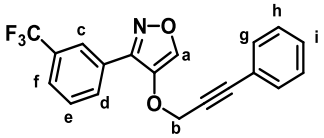
3-(4-Chlorophenyl)-4-((3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)isoxazole (6p)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **6p** (54.2 mg, 0.144 mmol, 65%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H, a), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, c), 7.59 (d, *J* =8.0 Hz, 2H, e), 7.53 (d, *J* =8.0 Hz, 2H, f), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, d), 4.92 (s, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 152.7, 141.7, 140.6, 136.0, 132.0, 130.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 129.0, 128.7, 126.3, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 4.0 Hz), 125.3, 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 87.3, 84.4, 60.7; FT-IR (neat): 2918, 2851, 2239, 1614, 1427, 1323, 1168, 1128, 1048, 894, 837 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{18d}lF_3NO_2$, 377.0430: found 377.0423.



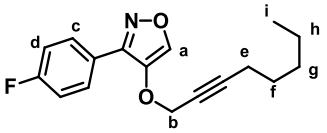
4-{(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (6q)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **6q** (68.7 mg, 0.204 mmol, quant.) as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H, a), 8.31 (s, 1H, c), 8.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, d), 7.70 (d, *J* =7.5 Hz, 1H, f), 7.59 (t, *J* =8.0 Hz, 1H, e), 7.44 (t, *J* =7.5 Hz, 2H, g), 7.38-7.31 (m, 3H, h, i), 4.93 (s, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 152.4, 142.0, 140.7, 131.8, 131.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.5 Hz), 130.5, 129.2, 129.1, 128.8, 128.4, 126.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.6 Hz), 121.5, 89.0, 81.9, 60.9; FT-IR (neat): 3135, 2860, 2236, 1613, 1508, 1442, 1330, 1234, 1168, 1126, 1053, 899, 805 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{12}F_3NO_2$, 343.0820: found 343.0826.



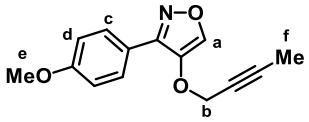
3-(4-Fluorophenyl)-4-(oct-2-yn-1-yloxy)isoxazole (6r)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **6r** (58 mg, 0.192 mmol, 89%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H, a), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 2H, c), 7.16-7.11 (m, 2H, d), 4.65 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H, b), 2.22 (t, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 2H, e), 1.63-1.47 (m, 2H, f), 1.36-1.27 (m, 4H, g, h), 0.91-0.89 (m, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 249.8 Hz), 152.6, 141.5, 140.5, 129.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.2 Hz), 115.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 21.7 Hz), 90.2, 73.3, 60.7, 31.1, 27.9, 22.1, 18.7, 13.9; FT-IR (neat): 2956, 2932, 2861, 2227, 1614, 1590, 1462, 1433, 1235, 1047, 984, 842 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{17}H_{18}FNO_2$, 287.1322: found 287.1317.



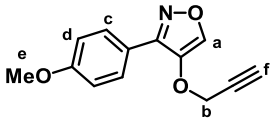
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazole (6s)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6s** (55.1 mg, 0.227 mmol, quant.) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H, a), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, c), 6.97 (d, *J* =8.9 Hz, 2H, d), 4.61 (q, *J* =2.2 Hz, 2H, b), 3.85 (s, 3H, e), 1.87 (t, *J* =2.2 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.7, 153.2, 141.1, 140.5, 128.8, 120.4 114.0, 85.4, 72.7, 60.5, 55.3, 3.6; FT-IR (neat): 3130, 2921, 2229, 1610, 1575, 1458, 1434, 1296, 1250, 1176, 1051, 1025, 889, 834 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{14}H_{13}NO_3$, 243.0895: found 243.0891.



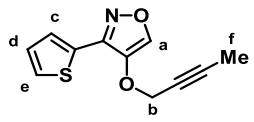
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-(4-methoxyphenyl)isoxazole (6t)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6t** (97.9 mg, 0.402 mmol, 97%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H, a), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 6.96 (d, *J* =8.7 Hz, 2H, d), 4.64 (d, *J* =2.3 Hz, 2H, b), 3.83 (s, 3H, e), 2.61 (t, *J* =2.2 Hz, 1H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.9, 153.2, 141.4, 140.4, 128.8, 120.3, 114.1, 77.1, 59.9, 55.3.



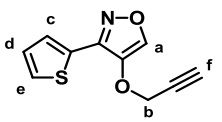
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)isoxazole (6u)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6u** (66.3 mg, 0.302 mmol, quant.) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H, a), 7.58 (dd, *J* = 1.2, 3.6 Hz, 1H, c), 7.43 (dd, *J* = 1.2, 5.1 Hz, 1H, e), 7.13 (dd, *J* = 3.6, 5.1 Hz, 1H, d), 4.66 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H, b), 1.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 149.7, 141.1, 139.8, 128.4, 128.3, 127.5, 127.4, 85.6, 72.5, 60.6, 3.6; FT-IR (neat): 3110, 2920, 2231, 1612, 1553, 1474, 1415, 1278, 1237, 1176, 1051, 997, 849 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{11}H_9NO_2S$, 219.0354: found 219.0360.



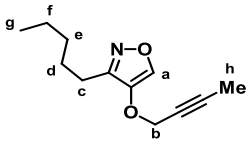
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)isoxazole (6v)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **6v (**54.8 mg, 0.267 mmol, 62%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H, a), 7.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, c), 7.44 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1H, e), 7.13 (dd, *J* = 3.6, 5.1 Hz, 1H, d), 4.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, b), 2.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 149.7, 141.3, 139.6, 128.4, 128.3, 127.6, 127.5, 77.3, 76.8, 60.0.



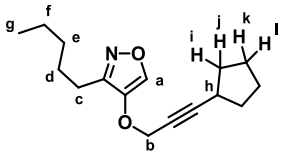
4-(But-2-yn-1-yloxy)-3-pentylisoxazole (6w)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 98 : 2) afforded **6w** (28.4 mg, 0.137 mmol, 79%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H, a), 4.52 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H, b), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, c), 1.86 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H, h), 1.69 (m, 2H, d), 1.35 (m, 4H, e, f), 0.89 (*J* = 6.9 Hz, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3, 140.8, 139.7, 85.0, 72.9, 60.2, 31.4, 26.7, 23.8, 22.3, 13.9, 3.6; FT-IR (neat): 2957, 2929, 2861, 2231, 1618, 1496, 1457, 1442, 1362, 1275, 1206, 1173, 1107, 998, 886 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{12}H_{17}NO_2$, 207.1259: found 207.1265.



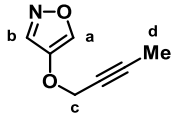
4-{(3-Cyclopentylprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-pentylisoxazole (6x)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 98 : 2) afforded **6x** (49.1 mg, 0.188 mmol, 70%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H, a), 4.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, b), 2.64-2.60 (m, 3H, c, h), 1.91-1.87 (m, 2H, i or j), 1.71-1.65 (m, 4H, d, i or j), 1.60-1.53 (m, 4H, k, l), 1.36-1.31 (m, 4H, f, e), 0.90-0.87 (m, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4, 140.7, 139.9, 93.8, 73.2, 60.4, 33.5, 31.4, 30.0, 26.7, 24.9, 23.8, 22.2, 13.9; FT-IR (neat): 2957, 2932, 2871, 2233, 1618, 1496, 1455, 1363, 1274, 1205, 1173, 1106, 998, 888 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{16}H_{23}NO_2$, 261.1729: found 261.1725.



4-(But-2-yn-1-yloxy)isoxazole (6y)

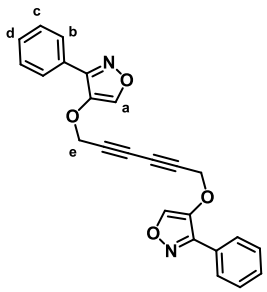
For the synthesis of this compound, K_2CO_3 and acetone was used instead of Cs_2CO_3 and DMF, respectively. This reaction was carried out for 12 h at room temperature. Using isoxazol-4-ol (72.1 mg, 0.848 mmol), purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 98 : 2) afforded **6y** (26.7 mg, 0.195 mmol, 23%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H, b), 8.20 (s, 1H, a), 4.54 (s, 2H, c), 1.86 (s, 3H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 143.5, 142.0, 140.8, 85.4, 72.7, 60.4, 3.6; FT-IR (neat): 3134, 2922, 2230, 1618, 1440, 1390, 1357, 1269, 1144, 1023, 972, 863 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_7H_7NO_2$, 137.0477: found 137.0480.



1,6-Bis{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}hexa-2,4-diyne (15)

To a stirred solution of 3-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)isoxazole (**6a)** (49.0 mg, 0.246 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (1.0 mL) and H_2O (100 μL), CuCl (2.4 mg, 0.0246 mmol, 0.10 equiv.) and $NH_2OH{\cdot}HCl$ (1.7 mg, 0.0246 mmol, 0.10 equiv.), *n*-butylamine (73 μL, 0.738 mmol, 3.0 equiv.) were added under an argon atomosphere. Then, A solution of 4-{(3-bromoprop-2-yn-1-yl)oxy}-3-phenylisoxazole **(6l)** (102.6 mg, 0.370 mmol, 1.5 equiv.) in methanol (0.50 mL) was added dropwise at 0 °C. After being stirred at room temperature, the reaction mixture was passed through a pad of activated alumina, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) to afford 1,6-bis{(3-phenylisoxazol-4-yl)oxy}hexa-2,4-diyne (**15**) (111.4 mg, 0.281 mmol, quant.) as a wthite solid.

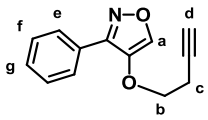
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 2H, a), 8.02-8.00 (m, 4H, b), 7.48-7.44 (m, 6H, c, d), 4.73 (s, 4H, e), 2.73 (dt, *J* = 2.7, 6.8 Hz, 2H, c), 2.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 1414.6, 140.4, 129.9, 128.7, 127.6, 127.3, 73.7, 72.0, 60.2.



4-(But-3-yn-1-yloxy)-3-phenylisoxazole (19)

To a stirred mixture of 3-phenylisoxazol-4-ol (71.6 mg, 0.445 mmol, 1.0 equiv.), PPh_3 (174.9 mg, 0.667 mmol, 1.5 equiv.) and but-3-yn-1-ol (50 μL, 0.667 mmol, 1.5 equiv.), diisopropyl azodicarboxylate in toluene (1.9 M, 0.350 mL, 1.5 equiv.) was added dropwise under an argon atmosphere at 0 °C. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and GPC to afford 4-(but-3-yn-1-yloxy)-3-phenylisoxazole **(19)** (57.0 mg, 0.267 mmol, 60%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H, a), 8.02-8.00 (m, 2H, e), 7.48-7.44 (m, 3H, f, g), 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, b), 2.73 (dt, *J* = 2.7, 6.8 Hz, 2H, c), 2.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 141.6, 140.4, 129.8, 128.6, 127.9, 127.3, 79.6, 70.3, 70.3, 19.5.



3-Phenyl-4-[2-{(trimethylsilyl)ethynyl}phenoxy]isoxazole (22)

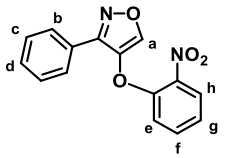
This compound was synthesized from 4-(2-nitrophenoxy)-3-phenylisoxazole (**8b**) in 3 steps.

Preparation of 4-(2-nitrophenoxy)-3-phenylisoxazole

To a stirred solution of 3-phenylisoxazol-4-ol **(**211.0 mg, 1.31 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (3.9 mL), 1-fluoro-2-nitrobenzene (165 μL, 1.57 mmol, 1.2 equiv.) and Cs_2CO_3 (512.2 mg, 1.57 mmol, 1.2 equiv.) were added under an argon atmosphere at room temperature. After being stirred at 70 °C for 1 h, the reaction mixture was

poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with 1 M HCl and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate (85 : 15) to afford 4-(2-nitrophenoxy)-3-phenylisoxazole (363.8 mg, 1.29 mmol, 98%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H, a), 7.96-7.90 (m, 3H, b, h), 7.50-7.46 (m, 1H, d or f), 7.43-7.42 (m, 3H, c, d or f), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, g), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1, 150.2, 148.2, 140.2, 136.4, 134.5, 130.4, 128.9, 127.2, 126.6, 126.0, 123.9, 117.5.



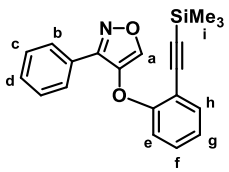
Transformation of 4-(2-nitrophenoxy)-3-phenylisoxazole into 22

To a suspension of 4-(2-nitrophenoxy)-3-phenylisoxazole (295.1 mg, 1.05 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (4.20 mL) and H_2O (4.2 mL), Zn powder (682.6 mg) and NH_4Cl (279.6 mg, 5.23 mmol, 5.0 equiv.) were added under an argon atmosphere. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was passed through a pad of silica gel, and concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in MeCN (5.0 mL). To this solution, $TsOH·H_2O$ (590.2 mg, 3.14 mmol) and KI (433.8 mg, 2.61 mmol), $NaNO_2$ (144.3 mg, 2.09 mmol in H_2O (1.0 mL) were added at room temperature. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was passed through a pad of alumina, and concentrated *in vacuo*.

The residue was mixed with $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14.7 mg, 0.0209 mmol) and CuI (8.0 mg, 0.0420 mmol). The, THF (1.0 mL), trimethylsilylacetylene (71 μL, 0.513 mmol) and triethylamine (146 μL, 1.05 mmol) were added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) to afford 3-phenyl-4-[2-{(trimethylsilyl)ethynyl}phenoxy]isoxazole **(22)** (129.8 mg, 0.389 mmol, 37%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H, a), 8.07-8.05 (m, 4H, b), 7.52 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H, d), 7.46-7.43 (m, 3H, c, f or h), 7.29-7.25 (m, 1H, f or h), 7.11-7.03 (m, 2H, e, g), 0.15 (s, 9H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8, 154.2, 146.1, 138.9, 134.2, 130.0, 128.7, 127.4, 127.4, 124.2, 116.9, 114.8, 100.7, 99.4, -0.3.

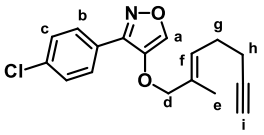


(*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-4-{(2-methylhept-2-en-6-yn-1-yl)oxy}isoxazole (42)[6)]

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **42** (66.7 mg, 0.221 mmol, 77%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H, a), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, b), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, c), 5.55 (t, *J*

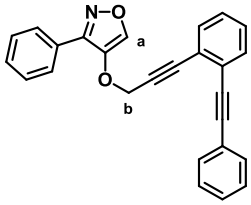
= 6.4 Hz, 1H, f), 4.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, d), 2.37-2.29 (m, 4H,gm h), 1.96 (s, 1H, i), 1.75 (s, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 152.4, 141.5, 140.6, 140.5, 135.7, 128.9, 128.6, 126.7, 120.0, 83.4, 69.2, 69.0, 37.9, 17.1, 16.5.



3-Phenyl-4-((3-(2-(phenylethynyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)isoxazole (44)[7)]

Following the representative procedure, purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **44** (40.8 mg, 0.109 mmol, 58%) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H, a), 7.99-7.98 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 7H), 7.35-7.25 (m, 5H), 4.96 (s, 2H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4, 141.8, 140.7, 132.2, 132.0, 131.6, 129.8, 128.8, 128.6, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.4, 126.1, 124.1, 122.8, 93.6, 87.6, 87.4, 86.1, 60.8.

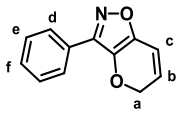


4. General procedures for gold-catalyzed hydroarlation of propargyl ether 6

To a mixture of JohnphosAuCl (0.10 equiv.) and $AgSbF_6$ (0.10 equiv.) in a sealed vial, 4-(propargyloxy)isoxazoles **6** (1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (10 mL/mmol of **6**) was added at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture in the vial was stirred at 60 or 80 °C for the indicated time. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of activated alumina and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel or PTLC to afford the desired cyclized products **11**.

3-Phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11a)

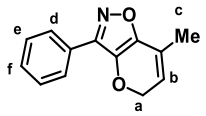
The reaction was performed at 80 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) and GPC afforded **11a** (11.9 mg, 0.0598 mmol, 60%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.93 (m, 2H, d), 7.47-7.43 (m, 3H, e, f), 6.66 (dt, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, c), 5.75 (dt, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H, b), 5.01 (dd, *J* = 2.0, 3.8 Hz, 2H, a); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 150.8, 136.0, 129.9, 128.7, 127.8, 126.9, 121.3, 116.6, 68.4; FT-IR (neat): 2925, 2848, 1634, 1480, 1456, 1358, 1264, 1160, 1145, 1004, 887 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{12}H_9NO_2$, 199.0633: found 199.0626.



7-Methyl-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11b)

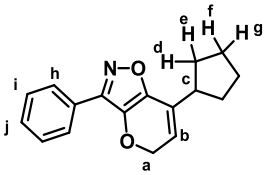
The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by column chromatography on silica gel (hexane :

ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11b** (22.2 mg, 0.104 mmol, 83%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.94 (m, 2H, d), 7.47-7.42 (m, 3H, e, f), 5.40 (ddq, *J* = 1.8, 1.8, 1.7 Hz, 1H, b), 4.96 (dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz, 2H, a), 2.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.6, 150.9, 135.7, 129.8, 128.7, 128.0, 126.9, 126.3, 116.3, 69.1, 14.9; FT-IR (neat): 3384, 3067, 2928, 1731, 1649, 1522, 1460, 1281, 1231, 1072, 1005, 918dm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{18o}O_2$, 213.0790: found 213.0793.



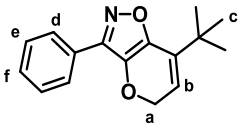
7-Cyclopentyl-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11c)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11c** (33.0 mg, 0.123 mmol, 85%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.94 (m, 2H, h), 7.47-7.42 (m, 3H, i, j), 5.41-5.39 (m, 1H, b), 4.97-4.96 (m, 2H, a), 2.89-2.83 (m, 1H, c), 2.04-1.98 (m, 2H, d or e), 1.81-61 (m, 6H, d or e, f, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 150.8, 136.1, 134.4, 129.8, 128.7, 128.0, 126.9, 113.6, 69.1, 40.6, 31.1, 25.8; FT-IR (neat): 2955, 2870, 1739, 1682, 1477, 1456, 1363, 1243, 1072, 975, 894 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{17}H_{17}NO_2$, 267.1259: found 267.1258.



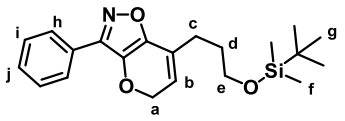
7-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11d)

The reaction was performed at 80 °C for 1 h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **11d** (25.2 mg, 0.0987 mmol, 69%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.95 (m, 2H, d), 7.47-7.41 (m, 3H, e, f), 5.40 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, b), 4.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, a), 1.30 (s, 9H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 150.8, 139.9, 136.6, 129.8, 128.7, 128.0, 126.4, 112.9, 69.1, 33.8, 28.6; FT-IR (neat): 2963, 2872, 1636, 1475, 1458, 1343, 1254, 1238, 1101, 1026, 955, 912, 874 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{16}H_{17}NO_2$, 255.1259: found 255.1257.



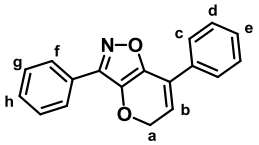
7-[3-{(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy}propyl]-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11g)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **11g** (48.5 mg, 0.131 mmol, 95%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.94 (m, 2H, h), 7.47-7.42 (m, 3H, i, j), 5.41 (tt, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H, b), 4.97 (m, 2H, a), 3.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, e), 2.52 (dt, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 2H, c), 1.87-1.82 (m, 2H, d), 0.91 (s, 9H, g), 0.65 (s, 6H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 150.9, 137.9, 135.9, 130.4, 129.8, 128.7, 128.0, 126.9, 115.7, 69.1, 62.1, 30.5, 26.0, 25.9, 18.3, -5.3; FT-IR (neat): 3384, 2953, 2929, 2885, 2857, 1746, 1671, 1647, 1471, 1328, 1255, 1100, 924, 836 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{21}H_{29}NO_3Si$, 371.1917: found 191.0582.



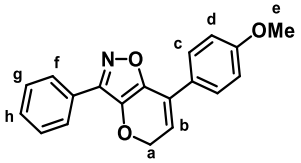
3,7-Diphenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11h)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11h** (23.5 mg, 0.0626 mmol, 64%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.99 (m, 2H, f), 7.72-7.70 (m, 2H, c), 7.50-7.38 (m, 6H, d, e, g, h), 5.91 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, b), 5.14 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 151.1, 136.9, 132.8, 130.8, 130.0, 129.0, 128.8, 128.8, 127.8, 127.0, 126.8, 116.4, 69.2; FT-IR (neat): 3086, 2925, 2846, 1637, 1497, 1476, 1448, 1349, 1243, 1126, 1010, 898 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{18}H_{13}NO_2$, 275.0946: found 275.0950.



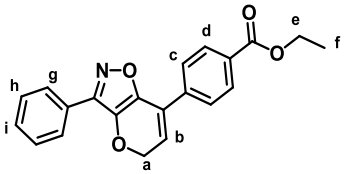
7-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11i)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11i** (9.5 mg, 0.0311 mmol, 83%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.99 (m, 2H. f), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, c), 7.49-7.45 (m, 3H, g, h), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, d), 5.82 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, b), 5.11 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, a), 3.86 (s, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2, 154.3, 151.1, 136.9, 130.2, 129.9, 128.8, 128.1, 127.9, 127.0, 125.3, 114.6, 114.2, 69.2, 55.3; FT-IR (neat): 2932, 2838, 1743, 1639, 1607, 1514, 1461, 1306, 1254, 1179, 1032, 896 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{15}NO_3$, 305.1052: found 305.1054.



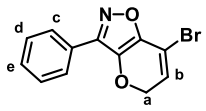
Ethyl 4-(3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazol-7-yl)benzoate (11j)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11j** (24.4 mg, 0.0702 mmol, 73%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, d), 8.00-7.98 (m, 2H, g), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, c), 7.51-7.45 (m, 3H, h, i), 6.01 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, b), 5.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, a), 4.42 (q, *J* = 4.2 Hz, 2H, e), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 153.4, 151.2, 137.1, 136.9, 130.8, 130.1, 130.1, 130.0, 128.8, 127.7, 127.0, 126.7, 118.0, 69.1, 61.1, 14.3; FT-IR (neat): 2980, 1715, 1637, 1610, 1461, 1408, 1366, 1347, 1278, 1216, 1107, 1296, 1021, 903, 860 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{21}H_{17}NO_4$, 347.1158: found 347.1154.



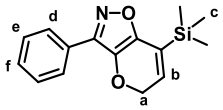
7-Bromo-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11l)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **11l** (14.3 mg, 0.0514 mmol, 57%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.92 (m, 2H, c), 7.47-7.45 (m, 3H, d, e), 5.95 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, b), 5.04 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, a), 0.29 (s, 9H, c).



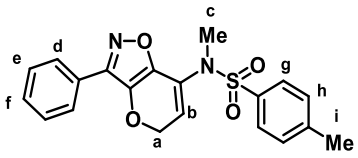
3-Phenyl-7-(trimethylsilyl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11m)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **11m** (10.8 mg, 0.0398 mmol, 54%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.94 (m, 2H, d), 7.46-7.42 (m, 3H, e, f), 5.86 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, b), 4.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, a), 0.29 (s, 9H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7, 150.6, 134.0, 130.1. 129.7, 128.7, 128.5, 128.2, 126.8, 68.4, -1.8; FT-IR (neat): 2955, 1745, 1672, 1451, 1337, 1249, 1164, 1048, 920, 842 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{15}H_{17}NO_2Si$, 271.1029: found 271.1033.



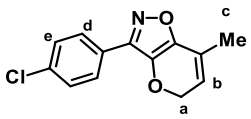
***N*, 4-dimethyl-*N*-(3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazol-7-yl)benzenesulfonamide (11n)**

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **11n** (21.2 mg, 0.0554 mmol, 73%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.87 (m, 2H, d), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 7.47-7.44 (m, 3H, e, f), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, i), 5.79 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, b), 5.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, a), 3.17 (s, 3H, c), 2.41 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 151.0, 150.7, 144.2, 138.3, 134.5, 130.2, 129.8, 129.5, 128.8, 127.5, 127.3, 126.9, 117.2, 69.6, 36.4, 21.6; FT-IR (neat): 3063, 2924, 2851, 1634, 1597, 1457, 1353, 1250, 1159, 1089, 962, 815 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{20}H_{18}N_2O_4S$, 382.0987: found 382.0992.



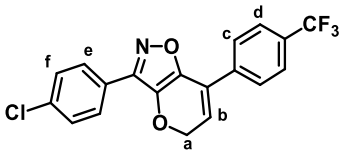
3-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11p)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11p** (14.9 mg, 0.0602 mmol, 70%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, d), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, e), 5.41 (tq, *J* = 1.6, 2.0 Hz, 1H, b), 4.67 (m, 2H, a), 2.09 (dt, *J* = 1.6, 3.6 Hz, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8, 149.9, 135.8, 135.5, 129.0, 128.2, 126.5, 126.2, 116.5, 69.2, 14.9; FT-IR (neat): 3381, 2925, 1734, 1650, 1601, 1452, 1232, 1092, 1015, 835 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{10}ClNO_2$, 247.0400: found 247.0398.



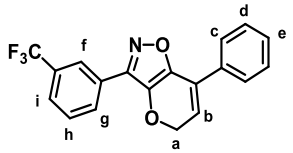
3-(4-Chlorophenyl)-7-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11q)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11q** (13.8 mg, 0.0366 mmol, 61%) as a white solid. Mp 129-131 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, e), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, c), 7.71 (d, *J* =8.0 Hz, 2H, d), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, f), 5.99 (t, *J* =4.6 Hz, 1H, b), 5.18 (d, *J* =4.0 Hz, 2H, a).; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.4, 150.3, 137.0, 136.1, 136.0, 131.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 131.0 Hz), 129.7, 129.1, 128.2, 127.1, 126.1, 125.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 125.0, 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.8 Hz), 69.2; FT-IR (neat): 2924, 2856, 1508, 1475, 1415, 1324, 1255, 1163, 1122, 1069, 900, 832 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{18d}lF_3NO_2$, 377.0430: found 377.0437.



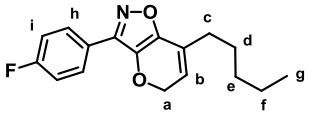
7-Phenyl-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11r)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11r** (33.4 mg, 0.0973 mmol, 84%) as a white solid. Mp 95-96 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H, f), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, g), 7.71-7.69 (m, 3H, c, i), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, h), 7.48-7.40 (m, 3H, d, e), 5.94 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, b), 5.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.5, 149.9, 136.8, 132.6, 131.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.7, 130.1, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 126.8, 126.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 116.8, 69.4; FT-IR (neat): 3056, 2843, 1640, 1444, 1326, 1237, 1170, 1115, 1075, 912, 805 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{12}F_3NO_2$, 343.0820: found 343.0821.



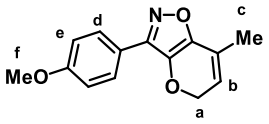
3-(4-Fluorophenyl)-7-pentyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11s)

The reaction was performed at 60 °C for 30 min. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **11s** (22.3 mg, 0.0776 mmol, 75%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 2H, h), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 2H, i), 5.39 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, b), 4.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, a), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, c), 1.65-1.59 (m, 2H, d), 1.36-1.32 (m, 4H, e, f), 0.92-0.88 (m, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250.0 Hz), 155.6, 150.0, 135.6, 130.9, 128.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.5 Hz), 124.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.3 Hz), 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.7 Hz), 115.5, 69.2, 31.3, 29.6, 27.3, 22.4, 14.0; FT-IR (neat): 2927, 2855, 1648, 1483, 1452, 1340, 1233, 1159, 1067, 914, 842 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{17}H_{18}FNO_2$, 287.1322: found 287.1324.



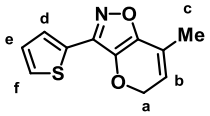
3-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11t)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **11t** (31.5 mg, 0.130 mmol, 88%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, d), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, e), 5.39-5.38 (m, 1H, b), 4.94 (t, *J* =1.8 Hz, 2H, a), 3.85 (s, 3H, f), 2.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.8, 155.3, 150.6, 135.4, 128.3, 126.3, 120.5, 116.1, 114.1, 69.1, 55.3, 14.9; FT-IR (neat): 3417, 2937, 1745, 1651, 1611, 1509, 1484, 1458, 1296, 1254, 1177, 1028, 837 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{14}H_{13}NO_3$, 243.0895: found 243.0898.



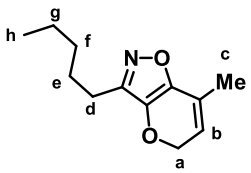
7-Methyl-3-(thiophen-2-yl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11v)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) afforded **11v** (21.2 mg, 0.0967 mmol, 63%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H, d), 7.42 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, f), 7.13 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H, e), 5.41-5.38 (m, 1H, b), 4.99-4.97 (m, 2H, a), 2.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.3, 147.1, 134.8, 128.7, 128.2, 127.5, 127.3, 126.2, 116.5, 69.3, 14.9; FT-IR (neat): 3383, 2925, 1742, 1650, 1603, 1557, 1411, 1329, 1243, 1158, 1083, 896, 849 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{11}H_9NO_2S$, 219.0354: found 219.0350.



7-Methyl-3-pentyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11x)

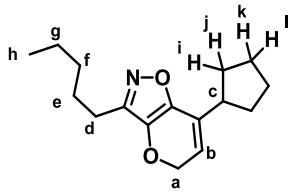
The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **11x** (15.1 mg, 0.0729 mmol, 65%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 4.83 (dd, *J* =1.6, 1.6 Hz, 2H, a), 2.62, (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, d), 2.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, c), 1.70-1.64 (m, 2H, e), 1.35-1.34 (m, 4H, f, g), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.4, 153.5, 136.1, 126.3, 115.9, 68.9, 31.4, 26.8, 24.0, 22.3, 14.9, 13.9; FT-IR (neat): 2956, 2929, 2856, 1746, 1734, 1497, 1457, 1375, 1229, 1217, 1088, 903 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{12}H_{17}NO_2$, 207.1259: found 207.1259.



7-Cyclopentyl-3-pentyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11y)

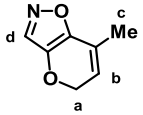
The reaction was performed at 60 °C for 1h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **11y** (21.2 mg, 0.0811 mmol, 50%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (dt, *J* = 1.4, 3.8 Hz, 1H, b), 4.83 (dd, *J* = 1.3, 3.8 Hz, 2H, a), 2.83-2.75 (m, 1H, c), 2.61 (t, *J* =7.6 Hz, 2H, d), 1.99-1.92 (m, 2H, i or j), 1.80-1.52 (m, 8H, e, i or j, k, l), 1.36-1.44 (m, 4H, f, g), 0.91-0.87 (m, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ

154.1, 153.4, 136.6, 134.5, 113.3, 68.9, 40.6, 31.4, 31.1, 26.8, 25.1, 24.0, 22.3, 13.9; FT-IR (neat): 2955, 2870, 1734, 1683, 1644, 1477, 1457, 1362, 1243, 1072, 975, 895 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{16}H_{23}NO_2$, 261.1729: found 261.1727.



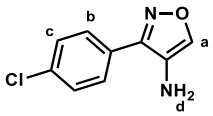
7-Methyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11z)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **11z** (9.6 mg, 0.070 mmol, 70%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H, d), 5.37 (m, 1H, b), 4.86 (m, 2H, a), 2.06 (s, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.7, 140.3, 137.1, 125.9, 116.7, 68.9, 14.9; FT-IR (neat): 2924, 2851, 1748, 1648, 1457, 1412, 1261, 1200, 1076, 1043 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_7H_7NO_2$, 137.0477: found 137.0480.



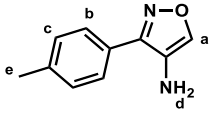
5. General procedures for synthesis of 3-substituted-4-aminoisoxazoles

To a mixture of 4-chloro-*N*-hydroxybenzimidoyl chloride[1] (2.38 g, 12.5 mmol) and ethyl (*E*)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate[8] (21.2 g, 12.5 mmol) in MeCN (2.0 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), NEt_3 (2.1 mL, 15 mmol) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3 h, the residue was poured into diethyl ether and water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetic acid (4.0 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), 6 M HCl (10 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate was added under an argon atmosphere. After being refluxed for 6 h, the residue was poured into ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in *tert*-butyl alcohol (3.0 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), diphenyl phosphoryl azide (2.7 mL, 12.5 mmol) and NEt_3 (1.7 mL, 12.5 mmol) were added. After being stirred at 85 °C for 12 h, the residue was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. Then, 4 M HCl in dioxane (10 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate) was added to the residue. After being stirred at room temperature for 3 h, saturated aq. $NaHCO_3$ was added. The mixture was poured into ethyl acetate, the aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford 3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine (755 mg, 3.88 mmol, 31% in 4 steps) as a pale yellow solid: Mp 75 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H, a), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, b), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, c), 3.02 (brs, 2H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0, 144.7, 136.0, 129.5, 129.1, 127.2, 125.4; FT-IR (neat): 3382, 3304, 1636, 1459, 1423, 1094, 828, 725 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_9H_7ClN_2O$, 194.0247: found 194.0247.



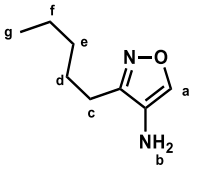
3-(*p*-Tolyl)isoxazol-4-amine

Following the representative procedure, 3- (*p*-tolyl)isoxazol-4-amine was obtained as a pale yellow solid; 4 steps 10% (120 mg, 0.700 mmol); Mp 58 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H, a), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, b), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, c), 3.04 (brs, 2H, d), 2.42 (s, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0, 144.1, 139.9, 129.9, 127.7, 125.7, 125.5, 21.6; FT-IR (neat): 3334, 2921, 1633, 1462, 1260, 896, 823, 726 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{10}H_{10}N_2O$, 174.0793: found 174.0793.



3-Pentylisoxazol-4-amine

Following the representative procedure, 3- pentylisoxazol-4-amine was obtained as a pale yellow oil; 4 steps 5% (77 mg, 0.5 mmol); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H, a), 2.82 (brs, 2H, b), 2.60 (t, *J* =7.7 Hz, 2H, c), 1.71 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H, d), 1.37 (m, 4H, e, f), 0.90 (t, *J* = 7.1, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 143.4, 125.5, 31.7, 27.0, 24.0, 22.5, 14.1; FT-IR (neat): 3416, 2958, 2861, 1637, 1232 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_8H_{14}N_2O$, 154.1106: found 154.1109.

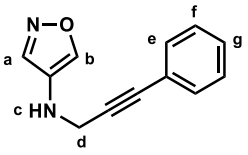


6. General procedures for N-propargylation of 4-aminoisoxazoles

A mixture of aldehyde[9] (1.2 equiv.), 4-aminoisoxazole (1.0 equiv.) and $MgSO_4$ (1.5 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (3.0 mL/mmol) was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The imine residue was dissolved in MeOH (4.0 mL/mmol). To the solution was added $NaBH_3CN$ (3.0 equiv.). After the addition, the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of water. The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified silica gel column chromatography to give 4-(propargylamino)isoxazole**s**.

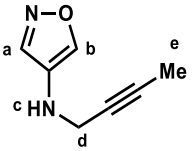
***N*-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7a)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 7 : 3) afforded **7a** (219 mg, 1.10 mmol, 55%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H, a), 8.11 (s, 1H, b), 7.39 (m, 2H, e), 7.28 (m, 3H, f, g), 3.96 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, d), 3.45 (brs, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.5, 141.5, 131.6, 130.1, 128.5, 128.3, 122.4, 85.4, 84.2, 37.3; FT-IR (neat): 3323, 3130, 3054, 1627, 1488, 1440, 1093, 872, 756, 691 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{12}H_{10}N_2O$, 198.0793: found 198.0792.



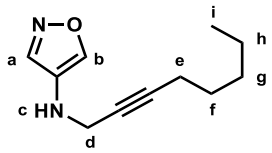
***N*-(But-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7b)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 7 : 3) afforded **7b** (19.2 mg, 0.140 mmol, 7.0%) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H, a), 8.06 (s, 1H, b), 3.72 (s, 2H, d), 3.14 (brs, 1H, c), 1.80 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.5, 141.5, 130.3, 80.4, 75.4, 37.2, 3.6; FT-IR (neat): 3325, 2920, 1627, 1439, 1280, 1093, 873 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_7H_8N_2O$, 137.0637: found 136.0634.



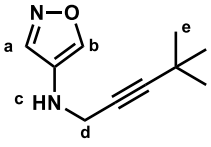
***N*-(Oct-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7c)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7c** (53.7 mg, 0.280 mmol, 14%) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H, a), 8.05 (s, 1H, b), 3.74 (s, 2H, d), 3.16 (brs, 1H, c), 2.15 (tt, *J* = 2.2, 7.1 Hz, 2H, e), 1.47 (m, 2H, f), 1.30 (m, 4H, g, h), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.5, 141.6, 130.2, 85.2, 76.1, 37.2, 31.2, 28.4, 22.3, 18.7, 14.1; FT-IR (neat): 3330, 3131, 2931, 2858, 1627, 1439, 1278, 1093, 872.6, 645 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{11}H_{16}N_2O$, 192.1263: found 192.1264.



***N*-(4,4-dimethylpent-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7d)**

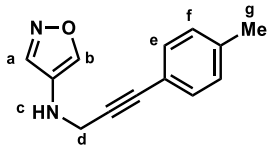
Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7d** (230 mg, 1.20 mmol, 60%) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H, a), 8.06 (s, 1H, b), 3.74 (s, 2H, d), 3.11 (brs, 1H, c), 1.18 (s, 9H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.7, 141.7, 130.2, 93.6, 74.6, 37.3, 31.1, 27.5; FT-IR (neat): 3341, 3130, 2965, 225, 2870, 2359, 1626, 1263, 1094, 872, 669 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{10}H_{14}N_2O$, 178.1106: found 178.1106.



***N*-{3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl}isoxazol-4-amine (7e)**

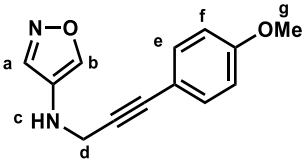
Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7e** (153 mg, 0.720 mmol, 36%) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H, a), 8.13 (s, 1H, b), 7.28 (d,

J = 8.1 Hz, 2H, e), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, f), 3.99 (s, 2H, d), 3.29 (brs, 1H, c), 2.34 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 141.8, 138.8, 131.7, 130.1, 129.2, 119.4, 84.7, 84.6, 37.7, 21.6; FT-IR (neat): 3323, 3131, 3029, 2919, 1626, 1508, 1456, 1278, 817, 642 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O$, 212.0950: found 212.0949.



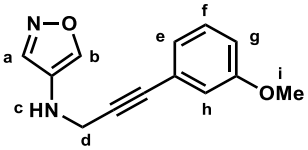
***N*-{3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl}isoxazol-4-amine (7f)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7f** (146 mg, 0.640 mmol, 32%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H, a), 8.13 (s, 1H, b), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, e), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, f), 3.99 (s, 2H, d), 3.80 (s, 3H, g), 3.25 (brs, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9, 144.6, 141.8, 133.3, 130.2, 114.5, 114.1, 84.5, 83.9, 55.4, 37.7; FT-IR (neat): 3359, 3131, 2837, 2541, 1632, 1605, 1512, 1505, 1291, 1247, 1174, 1029, 831, 646 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O_2$, 228.0899: found 228.0897.



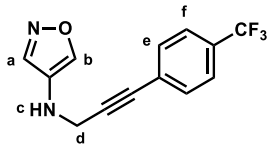
***N*-{3-(3-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl}isoxazol-4-amine (7g)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7g** (109 mg, 0.480 mmol, 24%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H, a), 8.13 (s, 1H, b), 7.21 (dd, *J* = 5.3 Hz, 1H, e), 6.99 (m, *J* = 2.0 Hz, 1H, f), 6.91 (m, 1H, h), 6.88 (m, 1H, g), 4.00 (s, 2H, d), 3.79 (s, 3H, i), 3.29 (brs, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4, 144.6, 141.8, 130.1, 129.6, 124.3, 123.5, 116.7, 115.1, 85.2, 84.4, 55.4, 37.6; FT-IR (neat): 3360, 3130, 2939, 2835, 1602, 1574, 1487, 1288, 1203, 1044, 872, 617 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O_2$, 228.0899: found 228.0896.



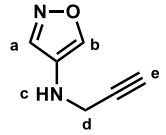
***N*-[3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}prop-2-yn-1-yl]isoxazol-4-amine (7h)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7h** (506 mg, 1.900 mmol, 95%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H, a), 8.14 (s, 1H, b), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 4.04 (s, 2H, d), 3.29 (brs, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 141.8, 132.1, 130.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.0, 126.4, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.1 Hz), 87.9, 83.2, 37.6; FT-IR (neat): 3363, 1614, 1402, 1169, 1126, 1064, 832 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_9F_3N_2O$, 266.0667: found 266.0660.



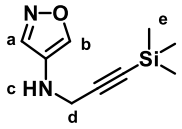
***N*-(prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7i)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 8 : 2) afforded **7i** (61.0 mg, 0.500 mmol, 50%) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H, a), 8.09 (s, 1H, b), 3.79 (s, 2H, d), 3.20 (brs, 2H, c), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.5, 141.8, 129.9, 80.1, 72.6, 36.8; FT-IR (neat): 3294, 3134, 2115, 1632, 1443, 1282 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_6H_6F_3N_2O$, 122.0480: found 122.0478.



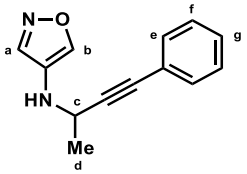
***N*-{3-(Trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl}isoxazol-4-amine (7j)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **7j** (101 mg, 0.520 mmol, 52%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H, a), 8.08 (s, 1H, b), 3.78 (s, 2H, d), 3.16 (brs, 1H, c), 0.150 (s, 9H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 141.9, 130.0, 101.9, 89.7, 37.9, 0.1; FT-IR (neat): 3340, 2960, 1630, 1251, 844 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_9H_{14}N_2OSi$, 194.0875: found 194.0871.



***N*-(4-Phenylbut-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (7k)**

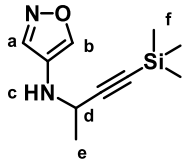
Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **7k** (127 mg, 0.600 mmol, 60%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H, a), 8.15 (s, 1H, b), 7.33 (m, 5H, e-g), 4.11 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, c), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 145.2, 142.9, 131.8, 129.1, 128.5, 128.5, 122.6, 89.8, 83.7, 45.1, 22.4; FT-IR (neat): 33.19, 2980, 2931, 1489, 756, 692 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{12}N_2O$, 212.0950: found 212.0951.



***N*-{4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl}isoxazol-4-amine (7l)**

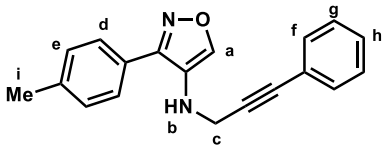
Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **7l** (104 mg, 0.500 mmol, 50%) as a white solid. Mp 44 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H, a), 8.10 (s, 1H, b), 3.87 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, d), 2.98 (brs, 1H, c), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, e), 0.14 (s, 9H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 145.3, 143.1, 129.0, 106.6, 88.3, 45.3, 22.2 0.0; FT-IR (neat): 3322, 2960, 1629, 1251, 878, 842, 759 cm^{-1};

HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{10}H_{16}N_2OSi$, 208.1032: found 208.1033.



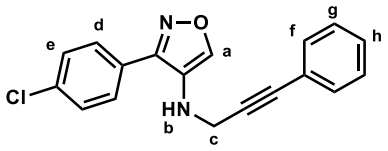
***N*-(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)-3-(*p*-tolyl)isoxazol-4-amine (7m)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **7m** (213 mg, 0.740 mmol, 37%) as a pale yellow solid. Mp 59 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H, a), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, d), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, e), 7.30 (m, 5H, f-h), 4.03 (s, 2H, c), 3.34 (brs, 1H, b), 2.41 (s, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 151.2, 142.2, 139.9, 131.8, 129.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.7, 125.7, 122.6, 85.3, 84.4, 37.6, 21.5; FT-IR (neat):3350, 3131, 2925, 1618, 1488, 1375, 896.7, 823.5, 757, 691 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M-H]+ calcd. for $C_{19}H_{15}N_2O_2$ 287.1184: found 287.1184.



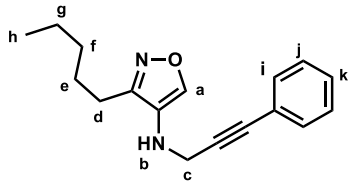
3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7n)

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **7n** (259 mg, 0.830 mmol, 42%) as a pale yellow solid. Mp 79 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H, a), 7.76 (m, 2H, d), 7.47 (m, 2H, e), 7.39 (m, 2H, f), 7.31 (m, 3H, g, h), 4.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, c), 3.25 (brs, 1H, b); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2, 142.9, 135.9, 131.7, 129.4, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.1, 122.4, 85.0, 84.5, 37.6; FT-IR (neat): 3356, 3127, 3051, 2825, 1619, 1488, 1415, 1092, 899, 835, 757, 691 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{18}H_{13}ClN_2O$, 308.0716: found 308.0720.



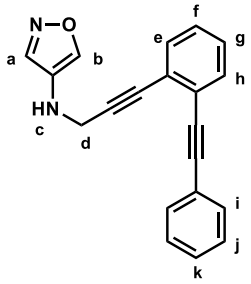
3-Pentyl-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (7o)

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **7o** (193 mg, 0.720 mmol, 36%) as a pale yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H, a), 7.41 (m, 2H, i), 7.35 (m, 3H, j, k), 4.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, c), 2.98 (brs, 1H, b), 2.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, d), 1.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, e), 1.38 (m, 4H, f, g), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156.8, 141.5, 131.8, 128.8, 128.6, 128.5, 122.6, 85.5, 84.4, 37.7, 31.7, 26.8, 24.4, 22.5, 14.1; FT-IR (neat): 3313, 2959, 2930, 2859, 1489, 756, 691 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{17}H_{20}N_2O$, 268.1576: found 258.1572.



***N*-[3-{2-(Phenylethynyl)phenyl}prop-2-yn-1-yl]isoxazol-4-amine (46)**

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **46** (224 mg, 0.750 mmol, 75%) as a yellow solid. Mp 57 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H, a), 8.06 (s, 1H, b), 7.52-7.29 (m, 9H, e-k), 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, d), 3.25 (brs, 1H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 141.9, 132.1, 132.1, 131.8, 130.1, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 126.0, 125.0, 123.2, 93.4, 89.6, 88.2, 83.3, 37.8; FT-IR (neat): 3364, 3137, 3056, 2922, 2832, 1629, 1494, 1442, 1279, 1095, 873.6, 756, 690 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{20}H_{14}N_2O$, 298.1106: found 298.1107.

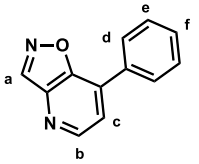


7. General procedures for gold-catalyzed cyclization of 4-propargylaminoisoxazole 7

To a mixture of JohnphosAuCl (0.050 equiv.) and $AgSbF_6$ (0.050 equiv.) in a sealed vial, *N*-phenylbenzaldimine **34** (1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (1.0 mL/ mmol of **7**) was added under an argon atmosphere. Then, 4-(propargylamino)isoxazoles **7** (1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (3.0 mL/mmol of **7**) was added to the mixture. The reaction mixture in the vial was stirred at 60 °C for 3 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC to afford the desired cyclized products **25**.

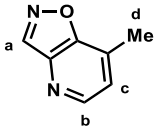
7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25a)

Purification by PTLC with hexane : ethyl acetate (9 : 1) afforded **25a** (17.1 mg, 0.0870 mmol, 87%) as a yellow solid. Mp 100 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H, a), 8.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, b), 8.05 (m, 2H, d), 7.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, c), 7.58 (m, 3H, e, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 149.1, 147.8, 142.2, 132.5, 131.8, 130.2, 129.4, 128.7, 121.1; FT-IR (neat): 3053, 1388, 1246, 1140, 839, 747, 684 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{12}H_8N_2O$, 196.0637: found 196.0636.



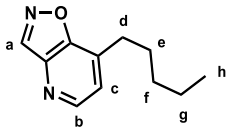
7-Methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25b)

Purification by PTLC with hexane : ethyl acetate (9 : 1) afforded **25b** (10.5 mg, 0.079 mmol, 79%) as a yellow solid. Mp 61 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H, a), 8.57 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, b), 7.29 (dd, *J* = 0.8, 4.6 Hz, 1H, c), 2.64 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8, 148.5, 147.7, 140.4, 130.1, 124.8, 15.3; FT-IR (neat): 3059, 1465, 1396, 1337, 1238, 910, 850, 827, 673 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_7H_6N_2O$, 134.0480: found 134.0479.



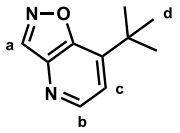
7-Pentylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25c)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25c** (16.0 mg, 0.084 mmol, 84%) as a yellow oil: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H, a), 8.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, b), 7.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, c), 2.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, d), 1.82 (m, 2H, e), 1.38 (m, 4H, f, g), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5, 148.7, 147.8, 143.7, 134.9, 123.8, 31.6, 30.0, 28.5, 22.5, 14.1; FT-IR (neat): 2956, 2929, 2860, 2365, 1615, 1458, 1395, 1225, 860 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{11}H_{14}N_2O$, 190.1106: found 190.1106.



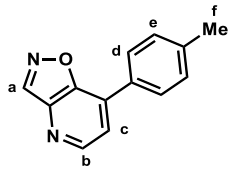
7-(*tert*-Butyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25d)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25d** (15.0 mg, 0.085 mmol, 85%) as a yellow solid. Mp 146 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H, a), 8.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, b), 7.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, c), 1.53 (s, 9H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9, 149.0, 147.6, 143.5, 141.4, 120.3, 34.8, 29.3; FT-IR (neat): 2967, 2872, 1603, 1480, 1469, 1387, 1269, 859, 828 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{10}H_{12}N_2O$, 176.0950: found 176.0948.



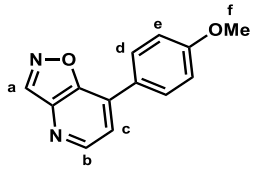
7-(*p*-Tolyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25e)

purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25e** (14.9 mg, 0.071 mmol, 71%) as a yellow solid: Mp 78 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H, a), 8.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, b), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, d), 7.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, c), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, e), 2.45 (s, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7, 149.0, 147.8, 142.0, 140.8, 131.8, 130.1, 129.6, 128.6, 120.8, 21.6; FT-IR (neat): 3031, 2921, 1602, 1383, 841, 815 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{13}H_{10}N_2O$, 210.0793: found 210.0791.



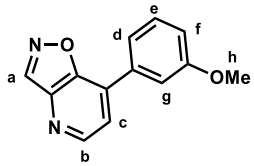
7-(4-Methoxyphenyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25f)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25f** (15.8 mg, 0.07 mmol, 70%) as a yellow solid: Mp 198 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161.4, 153.6, 149.1, 147.9, 142.0, 131.5, 130.2, 124.8, 120.3, 114.9, 55.6; FT-IR (neat): 3045, 2931, 2839, 1605, 1507, 1254, 1182, 1029, 843, 820 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): *m/z* [M]+ calcd. for $C_{13}H_{10}N_2O$, 226.0742: found 226.0741.



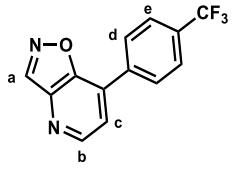
7-(3-Methoxyphenyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25g)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25g** (16.7 mg, 0.0740 mmol, 74%) as a yellow solid. Mp 200 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H, a), 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, b), 7.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, c), 7.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, d), 7.58 (s, 1H, g), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, e), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, f), 3.92 (s, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3, 153.6, 149.0, 147.8, 142.1, 133.8, 131.8, 130.9, 130.5, 121.3, 116.1, 114.3, 55.63; FT-IR (neat): 2916, 2365, 1599, 1583, 1465, 1287, 1228, 1044, 789 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{10}N_2O$, 226.0742: found 226.0738.



7-{4-(Trifluoromethyl)phenyl}isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25h)

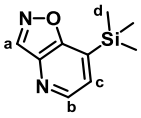
Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25h** (10.0 mg, 0.038 mmol, 38%) as a yellow solid. Mp 68 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H, a), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, d), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, e), 7.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, c); HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_7F_3NO_2$, 264.0510: found 264.0512. The spontaneous N-O bond cleavage of isoxazolopyridine (**6h**) occurred during ^{13}C NMR measurement, therefore, we could not obtain ^{13}C NMR spectrum of pure **6h**.



7-(Trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25j)

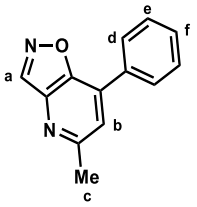
Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25j** (8.64 mg, 0.0450 mmol, 45%) as a yellow

oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H, a), 8.66 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, b), 7.50 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, c), 0.467 (s, 9H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0, 147.6, 147.6, 139.0, 132.0, 128.8, -1.5; FT-IR (neat): 2958, 1253, 975, 840, 755 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_9H_{12}N_2OSiu$, 192.0719: found 192.0721.



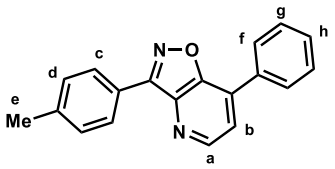
5-Methyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25k)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25k** (11.1 mg, 0.053 mmol, 53%) as a yellow solid. Mp 119 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H, a), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, d), 7.53-7.49 (m, 4H, b, e, f), 2.75 (s, 3H, c); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 158.2, 152.7, 147.4, 141.6, 132.7, 131.9, 130.3, 129.4, 128.7, 121.7, 24.5; FT-IR (neat): 2922, 1471, 1254, 1203, 1098, 702 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{13}H_{10}N_2O$, 210.0793: found 210.0791.



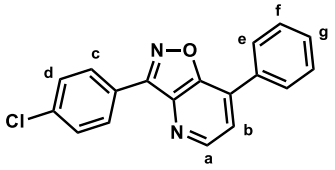
7-Phenyl-3-(*p*-tolyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25m)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25m** (23.5 mg, 0.082 mmol, 82%) as a yellow solid. Mp 120 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, a), 8.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, c), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, f), 7.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, b) 7.59-7.54 (m, 3H, g, h), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, d), 2.46 (s, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4, 154.8, 148.6, 141.3, 141.2, 132.8, 131.8, 130.2, 129.8, 129.4, 128.8, 128.3, 125.0, 120.8, 21.8; FT-IR (neat): 3035, 2919, 2849, 1605, 1490, 1368, 1230, 877, 826, 786, 764, 696 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{19}H_{14}N_2O$, 286.1106: found 286.1102.



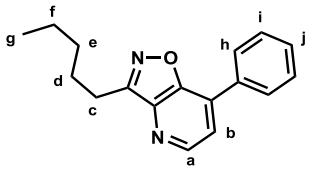
3-(4-Chlorophenyl)-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25n)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25n** (24.2 mg, 0.079 mmol, 79%) as a yellow solid. Mp 138 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, a), 8.52 (m, 2H, c), 8.07 (m, 2H, e), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, b) 7.57 (m, 5H, d, f, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5, 155.0, 148.9, 140.9, 137.1, 132.6, 132.1, 130.4, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 126.4, 121.0; FT-IR (neat): 2915, 1539, 1086, 829 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_7H_7NO_2$, 306.0560: found 306.0535.



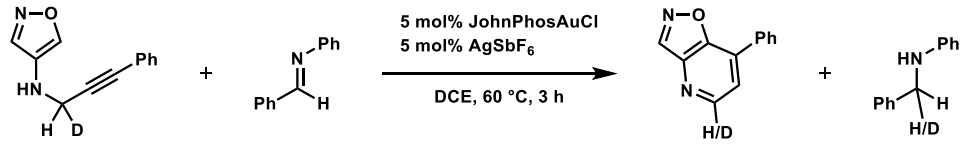
3-Pentyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25o)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **25o** (18.9 mg, 0.071 mmol, 71%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, a), 8.04 (m, 2H, h), 7.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, b), 7.56 (m, 2H, i), 7.51 (m, 1H, j), 3.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, c), 1.96 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H, d), 1.43 (m, 4H, e, f), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9, 153.9, 148.2, 142.0, 132.9, 131.7, 130.2, 129.4, 128.7, 120.8, 31.7, 27.2, 24.7, 22.5, 14.1; FT-IR (neat): 2955, 2929, 2860, 1503, 1448, 1407, 1373, 1233, 860, 761, 693 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{17}H_8N_2O$, 266.1419: found 266.1419.



8. Deuterium labeling study

Deuterium labeling study



Scheme S-1 Cyclization of deuterio 25a.

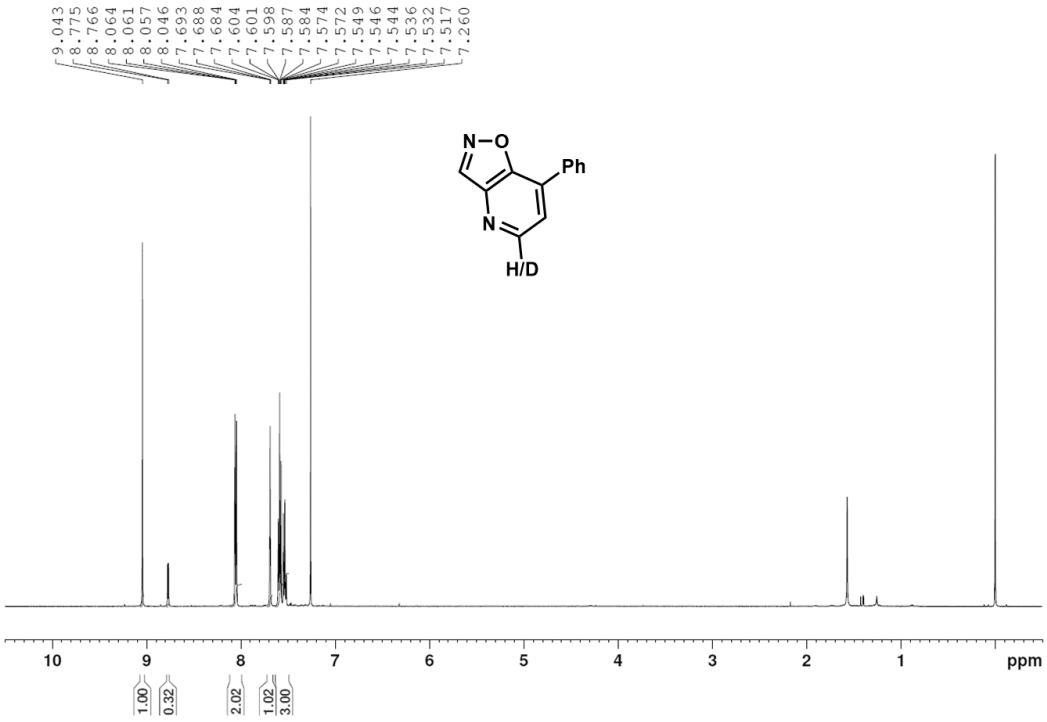


Figure S-1. ^{1}H NMR spectrum of 25a-*d* ($CDCl_3$, 500 MHz).

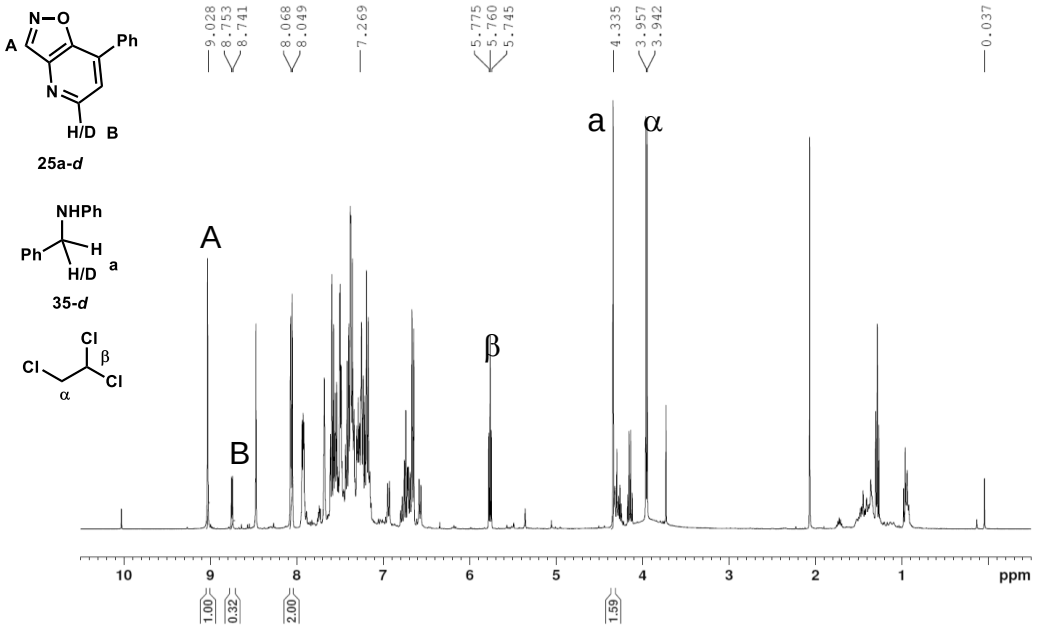


Figure S-2. Crude ^{1}H NMR spectrum of cyclization of 7a-*d* with imine 34 ($CDCl_3$, 400 MHz)

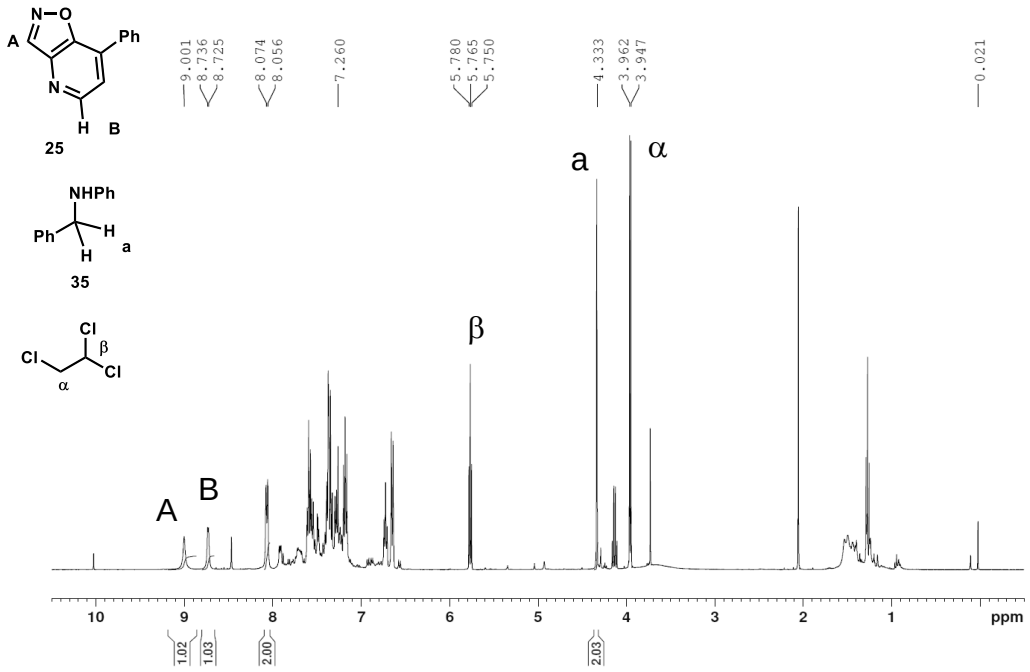


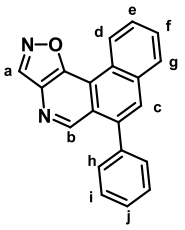
Figure S-3. Crude ^{1}H NMR spectrum of cyclization of 7a with imine 34 ($CDCl_3$, 400 MHz)

The decreased intensity of proton signals at the position B in **25a-*d*** and the position a in **35-*d*** was observed (0.32H, 1.59H, respectively) from NMR spectrum shown in Figure S-2 comparing with those from NMR spectrum shown in Figure S-3. This indicates that 68% of the position B in **25a-*d*** and 41% of the position a in **35-*d*** were deuterated, respectively. This means that *ca.* 30-40% of deuteriums were transferred from **7a-*d*** to **34**.

9. Tandem cyclization

6-Phenylbenzo[*f*]isoxazolo[4,5-*c*]isoquinoline (47)

To a mixture of JohnphosAuCl (5.31 mg, 0.010 mmol) and $AgSbF_6$ (3.43 mg, 0.010 mmol) in a sealed vial, 1,2-dichloroethane (0.20 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, *N*-[3-{2-(phenylethynyl)phenyl}prop-2-yn-1-yl]isoxazol-4-amine **46** (29.8 mg, 0.10 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.30 mL) was added to the mixture. The reaction mixture in the vial was stirred at room temperature for 10 h. The mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) to afford **47** (5.9 mg, 0.020 mmol, 20%) as a yellow solid. Mp 120 °C; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H, a), 9.30 (s, 1H, b), 9.18 (s, 1H, c), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H, d), 8.02 (m, 1H, g) 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H, e or f), 7.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H, e or f), 7.56 (m, 5H, h-j); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.4, 150.2, 147.9, 139.1, 138.2, 136.8, 133.7, 131.3, 130.3, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 126.4, 126.3, 121.1; FT-IR (neat): 3049, 2925, 1537, 1376, 857.2, 753.1, 732.8, 702.0 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_{20}H_{12}N_2O$, 296.0950: found 296.049.

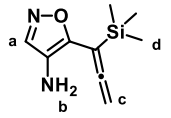


10. General procedures for gold-catalyzed propargyl Claisen rearrangement

To a mixture of JohnphosAuCl (0.20 equiv.) and $AgSbF_6$ (0.20 equiv.) in a sealed vial, 1,2-dichloroethane (2.0 mL/mmol of **7j** or **7l**) was added at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, 4-propargylaminoisoxazole **7j** or **7l** in 1,2-dichloroethane (3.0 mL/mmol of **7j** or **7l**) was added to the mixture. The reaction mixture in the vial was stirred at room temperature for 2 h. After the reaction, the mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC to afford the desired 5-allenyl-4-aminoisoxazole **56 or 57**.

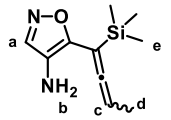
5-{1-(Trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl}isoxazol-4-amine (56)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **56** (10.7 mg, 0.0550 mmol, 55%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H, a), 4.94 (s, 2H, c), 3.35 (brs, 2H, b), 0.29 (s, 9H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 210.0, 147.5, 145.6, 124.1, 89.2, 73.5, -0.9; FT-IR (neat): 3436, 1634, 1469, 1250, 840, 628 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M]+ calcd. for $C_9H_{14}N_2OSi$, 194.0875: found 194.0875.



5-{1-(Trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl}isoxazol-4-amine (57)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **57** (9.58 mg, 0.0460 mmol, 46%) as a yellow oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H, a), 5.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, c), 3.29 (brs, 2H, b), 1.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, d) 0.26 (s, 9H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 207.5, 149.1, 145.5, 123.6, 90.0, 84.1, 14.2, -0.8; FT-IR (neat): 3334, 2958, 1922, 1632, 1469, 1250, 841, 757, 630 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): [M-2H]+ calcd. for $C_{10}H_{14}N_2O$, 206.0875: found 206.0873.



11. Crystal data and structure refinement details for 47.

Table 1. Sample and crystal data for 47.

Identification code	**47**	
Chemical formula	$C_{20}H_{12}N_2O$	
Formula weight	296.32 g/mol	
Temperature	90(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.048 x 0.062 x 0.312 mm	
Crystal system	monoclinic	
Unit cell dimensions	a = 14.6413 Å	α = 90.000°
	b = 6.0849 Å	β = 90.915°
	c = 17.5805 Å	γ = 90.000°
Volume	1566.1 $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.261 g/cm^3	
Absorption coefficient	0.079 mm^{-1}	
F(000)	616	

Table 2. Data collection and structure refinement for 47.

Theta range for data collection	1.80 to 29.13°
Index ranges	-13<=h<=19, -8<=k<=8, -19<=l<=24
Reflections collected	8896
Independent reflections	3831 [R(int) = 0.0149]
Coverage of independent reflections	91.2%
Absorption correction	Multi-Scan
Max. and min. transmission	0.9980 and 0.9920
Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXT 2014/5 (Sheldrick, 2014)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Refinement program	SHELXL-2016/6 (Sheldrick, 2016)

Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Data / restraints / parameters	3831 / 300 / 209	
Goodness-of-fit on F^2	1.037	
Final R indices	3088 data; $I>2\sigma(I)$	R1 = 0.0438, wR2 = 0.1174
	all data	R1 = 0.0562, wR2 = 0.1252
Weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0634P)^2+0.8061P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
Largest diff. peak and hole	0.377 and -0.337 eÅ^{-3}	
R.M.S. deviation from mean	0.053 eÅ^{-3}	

Table 3. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å^2) for 47.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
N2	0.49176(8)	0.2803(2)	0.41795(7)	0.0204(2)
C2	0.29273(10)	0.8922(3)	0.18514(9)	0.0273(3)
N1	0.68196(9)	0.2750(2)	0.54831(8)	0.0277(3)
O1	0.69923(7)	0.46618(18)	0.50187(6)	0.0250(2)
C1	0.36805(10)	0.9087(2)	0.23412(9)	0.0232(3)
C5	0.41950(11)	0.5532(3)	0.19301(8)	0.0242(3)
C4	0.34387(11)	0.5363(3)	0.14464(9)	0.0280(3)
C3	0.28057(11)	0.7066(3)	0.14074(9)	0.0277(3)
C6	0.43237(9)	0.7393(2)	0.23868(8)	0.0196(3)
C7	0.51477(9)	0.7651(2)	0.28858(8)	0.0183(3)
C8	0.56973(10)	0.9434(2)	0.27855(8)	0.0207(3)
C9	0.65182(9)	0.9785(2)	0.32166(8)	0.0209(3)
C20	0.60660(10)	0.1872(2)	0.52260(8)	0.0229(3)
C19	0.63046(9)	0.4804(2)	0.44972(8)	0.0201(3)
C18	0.56949(10)	0.3100(2)	0.45996(8)	0.0201(3)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C17	0.47871(9)	0.4281(2)	0.36403(8)	0.0188(3)
C16	0.53787(9)	0.6087(2)	0.34775(8)	0.0176(3)
C15	0.61822(9)	0.6418(2)	0.39255(8)	0.0184(3)
C14	0.67798(9)	0.8257(2)	0.37895(8)	0.0206(3)
C13	0.76021(10)	0.8618(3)	0.42031(9)	0.0275(3)
C12	0.81302(11)	0.0433(3)	0.40548(10)	0.0328(4)
C11	0.78694(11)	0.1949(3)	0.34931(9)	0.0312(4)
C10	0.70793(10)	0.1620(3)	0.30737(9)	0.0262(3)

Table 4. Bond lengths (Å) for 47.

N2-C17	1.3170(18)	N2-C18	1.3582(18)
C2-C3	1.381(2)	C2-C1	1.391(2)
C2-H2	0.95	N1-C20	1.300(2)
N1-O1	1.4442(17)	O1-C19	1.3527(17)
C1-C6	1.397(2)	C1-H1	0.95
C5-C4	1.388(2)	C5-C6	1.398(2)
C5-H5	0.95	C4-C3	1.390(2)
C4-H4	0.95	C3-H3	0.95
C6-C7	1.4878(19)	C7-C8	1.363(2)
C7-C16	1.4443(19)	C8-C9	1.426(2)
C8-H8	0.95	C9-C10	1.410(2)
C9-C14	1.417(2)	C20-C18	1.429(2)
C20-H20	0.95	C19-C18	1.381(2)
C19-C15	1.413(2)	C17-C16	1.4299(19)
C17-H17	0.95	C16-C15	1.4188(19)
C15-C14	1.442(2)	C14-C13	1.413(2)
C13-C12	1.375(2)	C13-H13	0.95
C12-C11	1.398(3)	C12-H12	0.95
C11-C10	1.376(2)	C11-H11	0.95
C10-H10	0.95		

Table 5. Bond angles (°) for 47.

C17-N2-C18	114.20(12)	C3-C2-C1	120.11(14)
C3-C2-H2	119.9	C1-C2-H2	119.9
C20-N1-O1	106.84(12)	C19-O1-N1	107.36(11)
C2-C1-C6	120.60(14)	C2-C1-H1	119.7
C6-C1-H1	119.7	C4-C5-C6	120.62(14)
C4-C5-H5	119.7	C6-C5-H5	119.7
C5-C4-C3	119.97(15)	C5-C4-H4	120.0
C3-C4-H4	120.0	C2-C3-C4	120.05(14)
C2-C3-H3	120.0	C4-C3-H3	120.0
C1-C6-C5	118.66(13)	C1-C6-C7	119.67(13)
C5-C6-C7	121.60(12)	C8-C7-C16	118.98(13)
C8-C7-C6	118.86(13)	C16-C7-C6	122.15(12)
C7-C8-C9	122.99(13)	C7-C8-H8	118.5
C9-C8-H8	118.5	C10-C9-C14	119.56(13)
C10-C9-C8	120.81(14)	C14-C9-C8	119.63(13)
N1-C20-C18	111.26(14)	N1-C20-H20	124.4
C18-C20-H20	124.4	O1-C19-C18	109.86(13)
O1-C19-C15	127.57(13)	C18-C19-C15	122.57(13)
N2-C18-C19	124.54(13)	N2-C18-C20	130.77(14)
C19-C18-C20	104.69(13)	N2-C17-C16	125.89(13)
N2-C17-H17	117.1	C16-C17-H17	117.1
C15-C16-C17	119.82(12)	C15-C16-C7	119.21(12)
C17-C16-C7	120.90(12)	C19-C15-C16	112.97(12)
C19-C15-C14	125.85(13)	C16-C15-C14	121.18(13)
C13-C14-C9	118.77(14)	C13-C14-C15	123.32(14)
C9-C14-C15	117.91(13)	C12-C13-C14	120.27(15)
C12-C13-H13	119.9	C14-C13-H13	119.9
C13-C12-C11	120.98(15)	C13-C12-H12	119.5
C11-C12-H12	119.5	C10-C11-C12	119.96(15)
C10-C11-H11	120.0	C12-C11-H11	120.0
C11-C10-C9	120.45(15)	C11-C10-H10	119.8
C9-C10-H10	119.8		

Table 6. Anisotropic atomic displacement parameters (Å^2) for 47.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: -
$2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

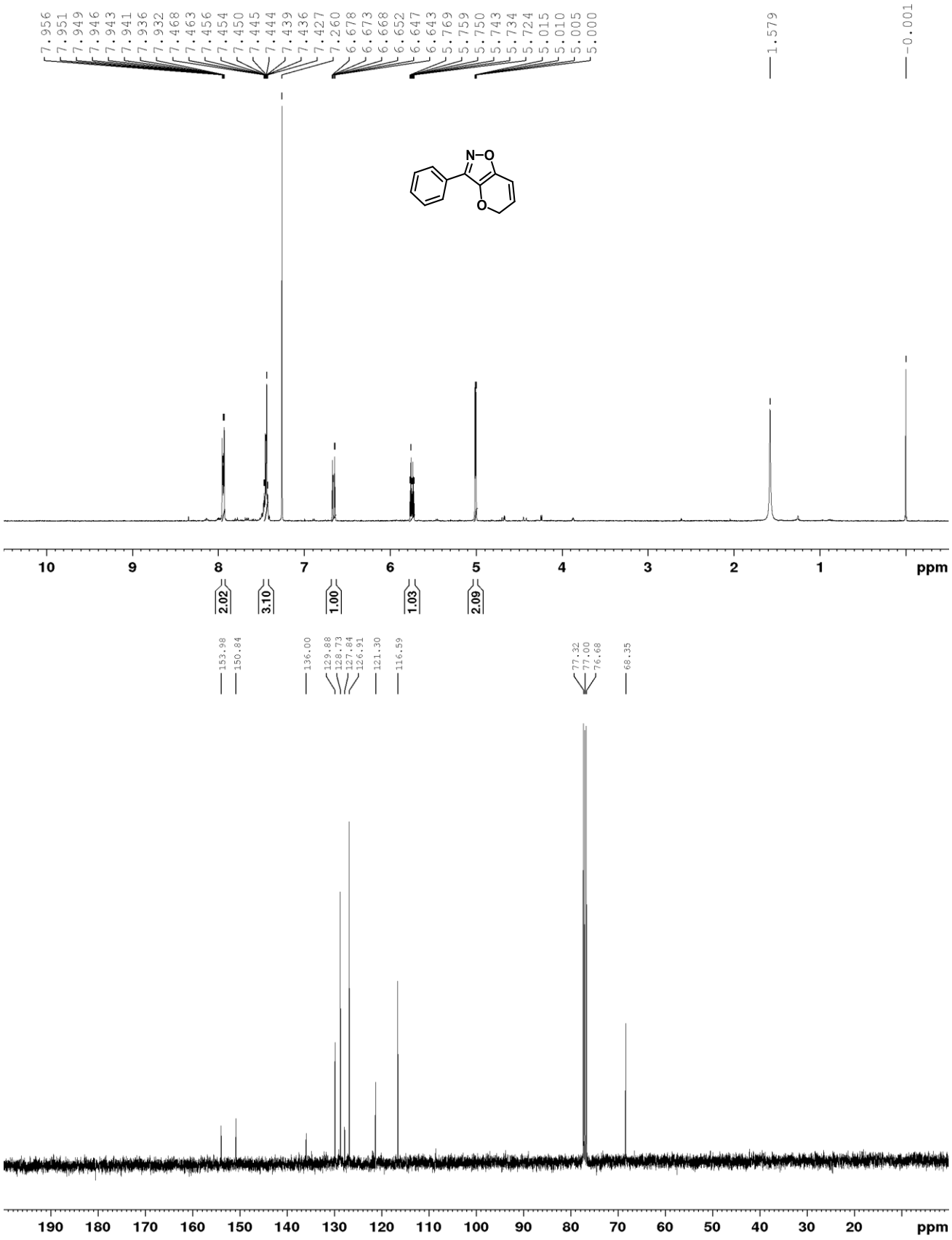
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N2	0.0216(6)	0.0195(6)	0.0199(6)	-0.0029(5)	-0.0019(4)	0.0003(5)
C2	0.0225(7)	0.0290(8)	0.0304(8)	0.0085(6)	-0.0009(6)	0.0041(6)
N1	0.0305(7)	0.0262(7)	0.0263(6)	0.0002(5)	-0.0060(5)	0.0036(5)
O1	0.0245(5)	0.0282(6)	0.0221(5)	-0.0017(4)	-0.0074(4)	0.0024(4)
C1	0.0223(7)	0.0211(7)	0.0262(7)	0.0015(6)	0.0010(6)	0.0014(6)
C5	0.0277(7)	0.0238(7)	0.0209(7)	-0.0008(6)	-0.0036(6)	0.0037(6)
C4	0.0330(8)	0.0299(8)	0.0210(7)	-0.0015(6)	-0.0056(6)	-0.0022(6)
C3	0.0241(7)	0.0367(9)	0.0223(7)	0.0073(6)	-0.0055(6)	-0.0022(6)
C6	0.0190(6)	0.0216(7)	0.0182(6)	0.0016(5)	-0.0003(5)	0.0000(5)
C7	0.0185(6)	0.0190(6)	0.0175(6)	-0.0037(5)	0.0007(5)	0.0033(5)
C8	0.0212(7)	0.0207(7)	0.0201(6)	-0.0009(5)	0.0025(5)	0.0028(5)
C9	0.0204(6)	0.0213(7)	0.0210(7)	-0.0049(5)	0.0055(5)	-0.0011(5)
C20	0.0269(7)	0.0208(7)	0.0208(7)	-0.0012(5)	-0.0019(5)	0.0038(6)
C19	0.0191(6)	0.0233(7)	0.0178(6)	-0.0053(5)	-0.0028(5)	0.0027(5)
C18	0.0231(7)	0.0200(7)	0.0171(6)	-0.0030(5)	0.0000(5)	0.0030(5)
C17	0.0186(6)	0.0194(7)	0.0186(6)	-0.0033(5)	-0.0018(5)	0.0011(5)
C16	0.0180(6)	0.0183(6)	0.0166(6)	-0.0045(5)	0.0001(5)	0.0021(5)
C15	0.0172(6)	0.0205(7)	0.0177(6)	-0.0042(5)	0.0007(5)	0.0012(5)
C14	0.0185(6)	0.0243(7)	0.0193(6)	-0.0059(5)	0.0036(5)	-0.0004(5)
C13	0.0228(7)	0.0358(9)	0.0240(7)	-0.0035(6)	0.0005(6)	-0.0046(6)
C12	0.0229(7)	0.0452(10)	0.0302(8)	-0.0067(7)	0.0007(6)	-0.0111(7)
C11	0.0274(8)	0.0344(9)	0.0320(8)	-0.0056(7)	0.0096(6)	-0.0125(7)
C10	0.0265(7)	0.0260(8)	0.0262(7)	-0.0036(6)	0.0080(6)	-0.0038(6)

12. References

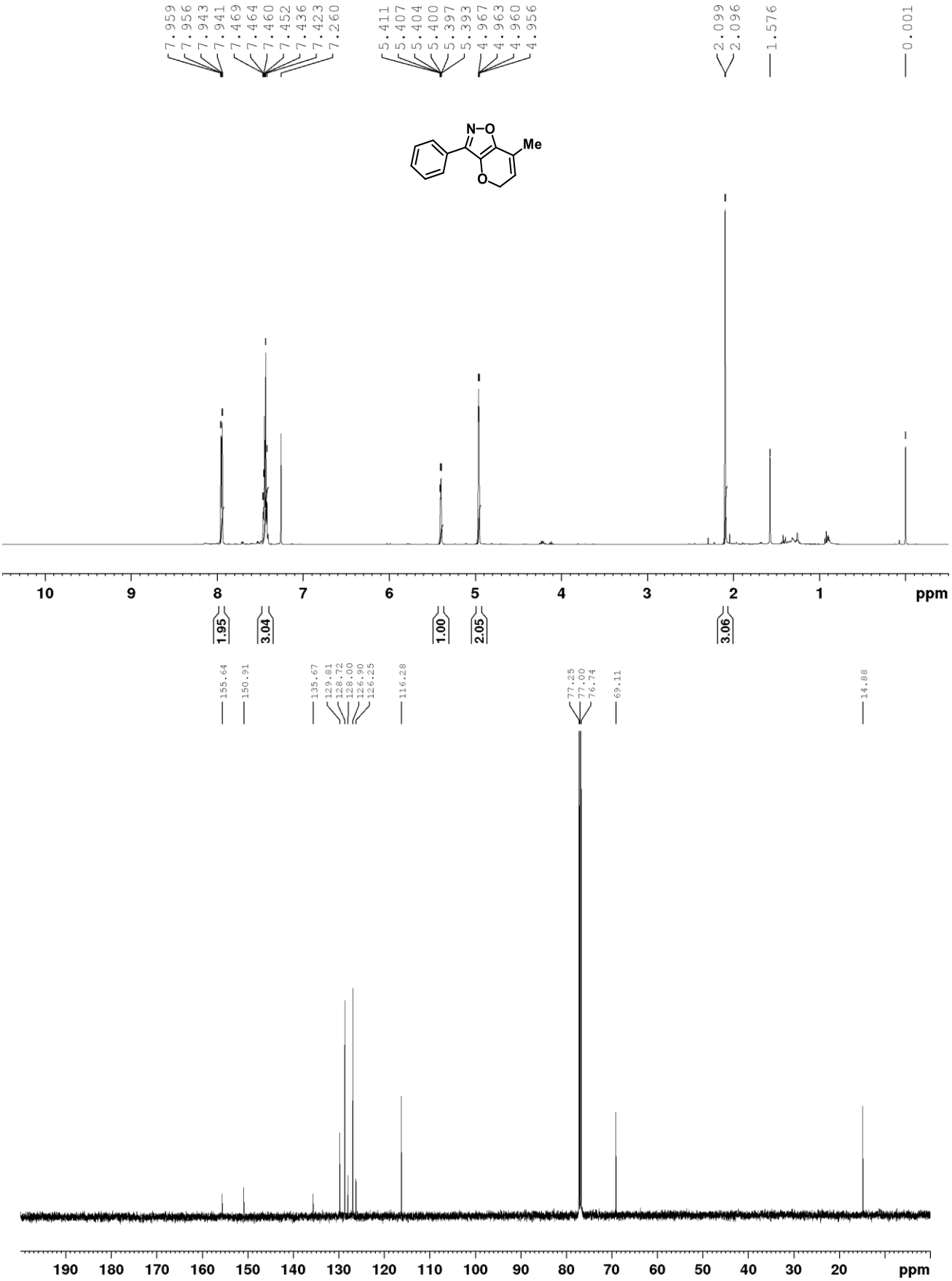
1. Wang, X. Z.; Jia, J.; Zhang, Y.; Xu, W. R.; Liu, W.; Shi, F. N.; Wang, J. W.; *J. Chin. Chem. Soc*. **2007**, *54*, 643.
2. Ferrer-Casal, M.; Barboza, A. P.; Szajnman, S. H.; Rodriguez, J. B. *Synthesis*, **2013**, *45*, 2397.
3. Anderson, S. H.; Das, N. B.; Jørgensen, R. D.; Kjeldsen, G.; Knudsen, J. S.; Sharma, S. C.; Torssell, K. B. G. A*cta Chem. Scand.* **1982**, *36*, 1.
4. Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438.
5. Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 13580.
6. Rong, Z.; Echavarren, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2163.
7. Hu, W. –P.; Liang, J. –J.; Kao, C. –L.; Chen, Y. –C.; Chen, C. –Y.; Tsai, F. –Y.; Wu, M. –J.; Chang, L. –S.; Chen, Y. –L.; Wang, J. –J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1172.
8. Hanan, E. J.; van Abbema, A.; K. Barrett, K.; Blair, W. S.; Blaney, J.; Chang, C.; Eigenbrot, C.; Flynn, S.; Gibbons, P.; Hurley, C. A.; Kenny, J. R.; Kulagowski, J.; Lee, L.; Magnuson, S. R.; Morris, C.; Murray, J.; Pastor, R. M.; Rawson, T.; Siu, M.; Ultsch, M.; Zhou, A.; Sampath, D.; Lyssikatos, J. P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10090.
9. Qiu, Y.-F.; Yang, F.; Qiu, Z.-H.; Zhong, M.-J.; Wang, L.-J.; Ye, Y.-Y.; Song, B.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12018.

13. NMR spectra

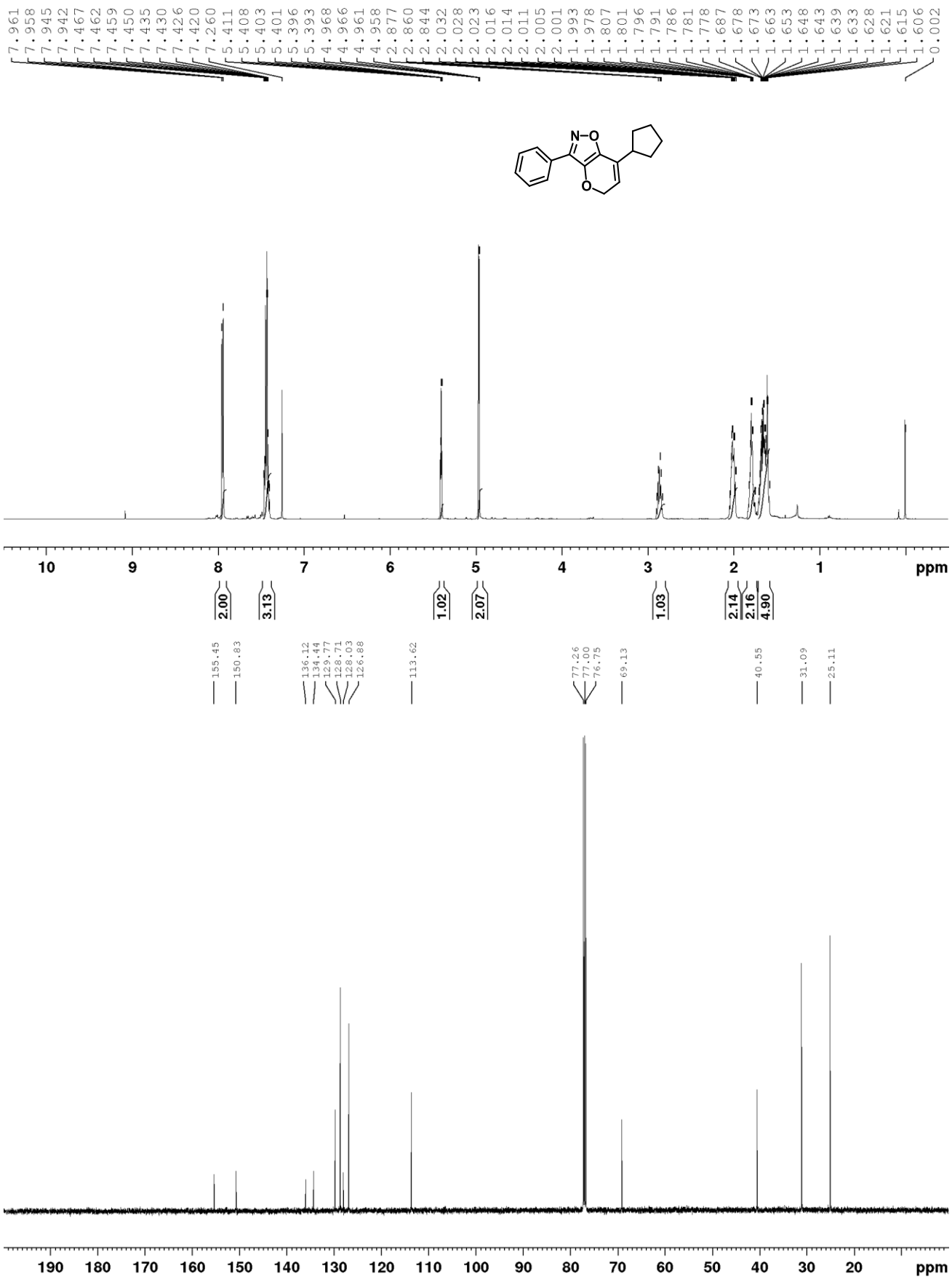
3-Phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11a)



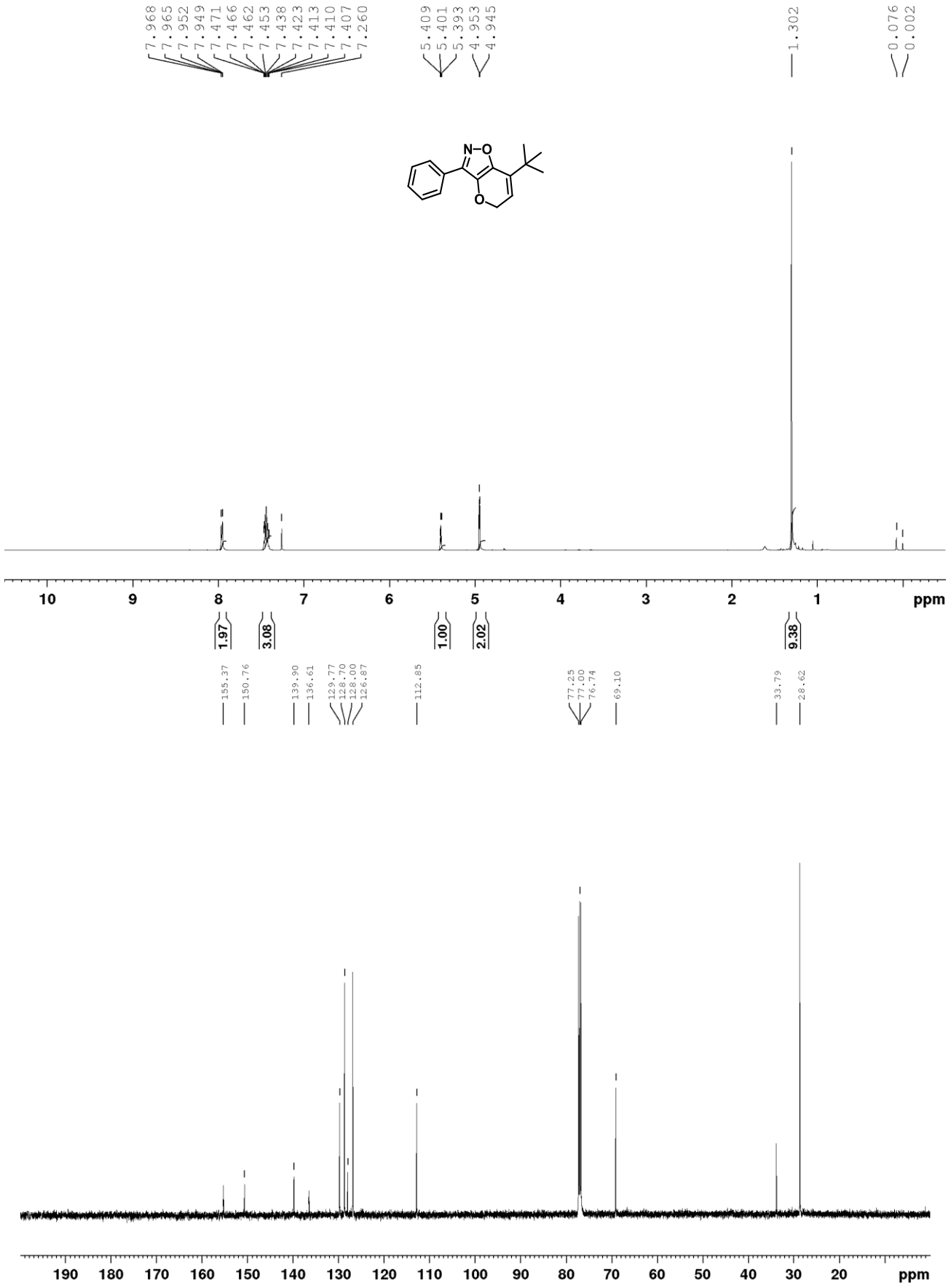
7-Methyl-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11b)



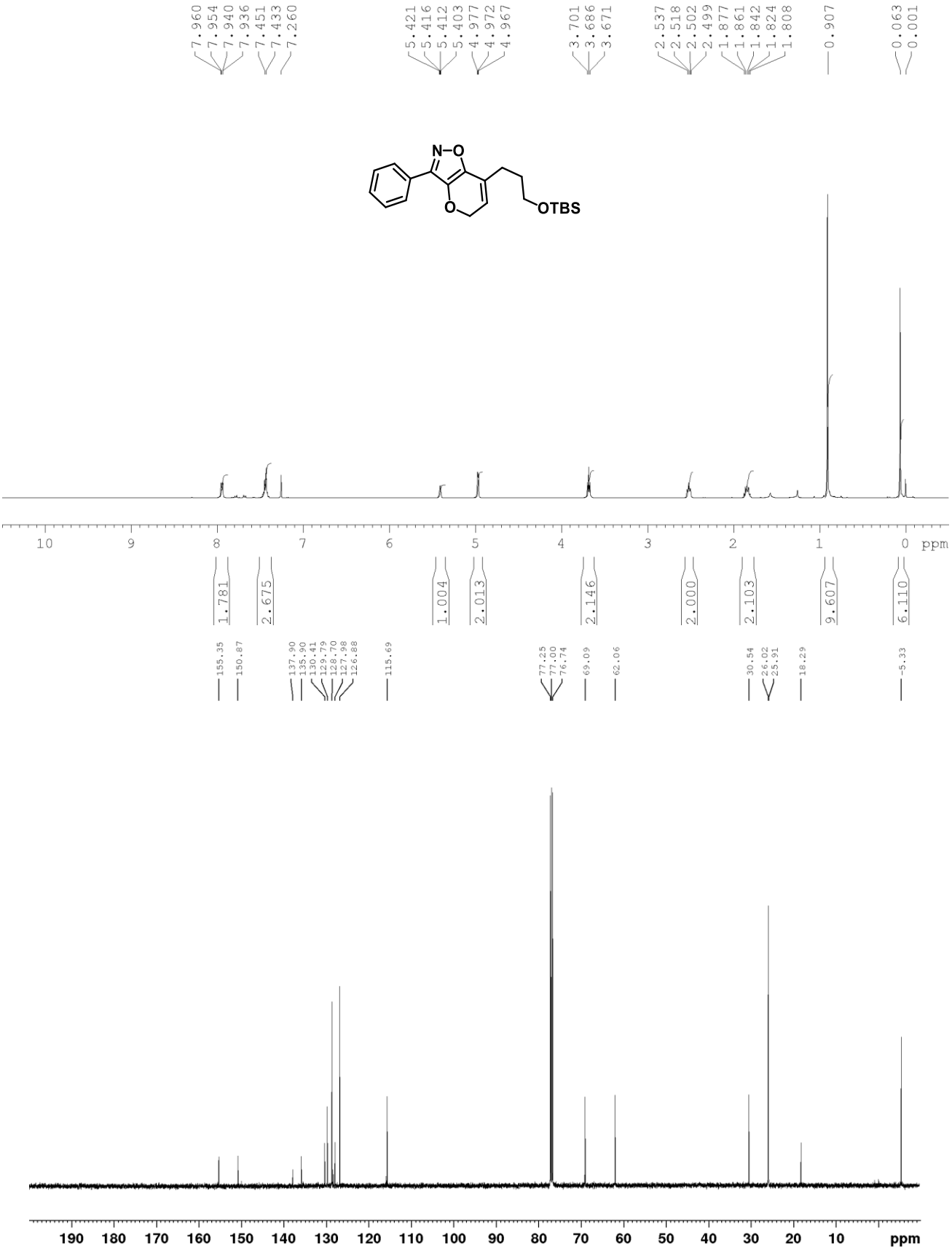
7-Cyclopentyl-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11c)



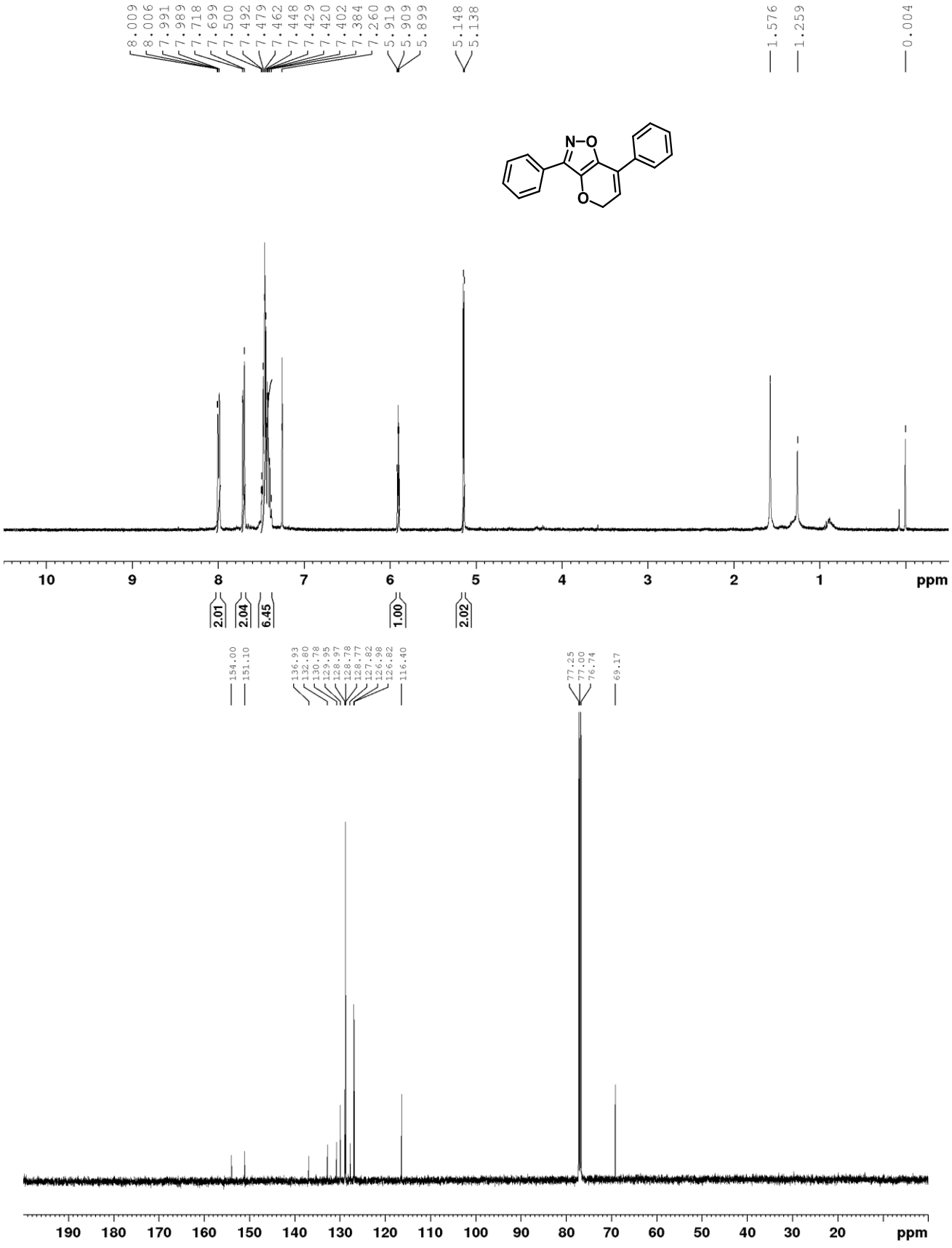
7-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11d)



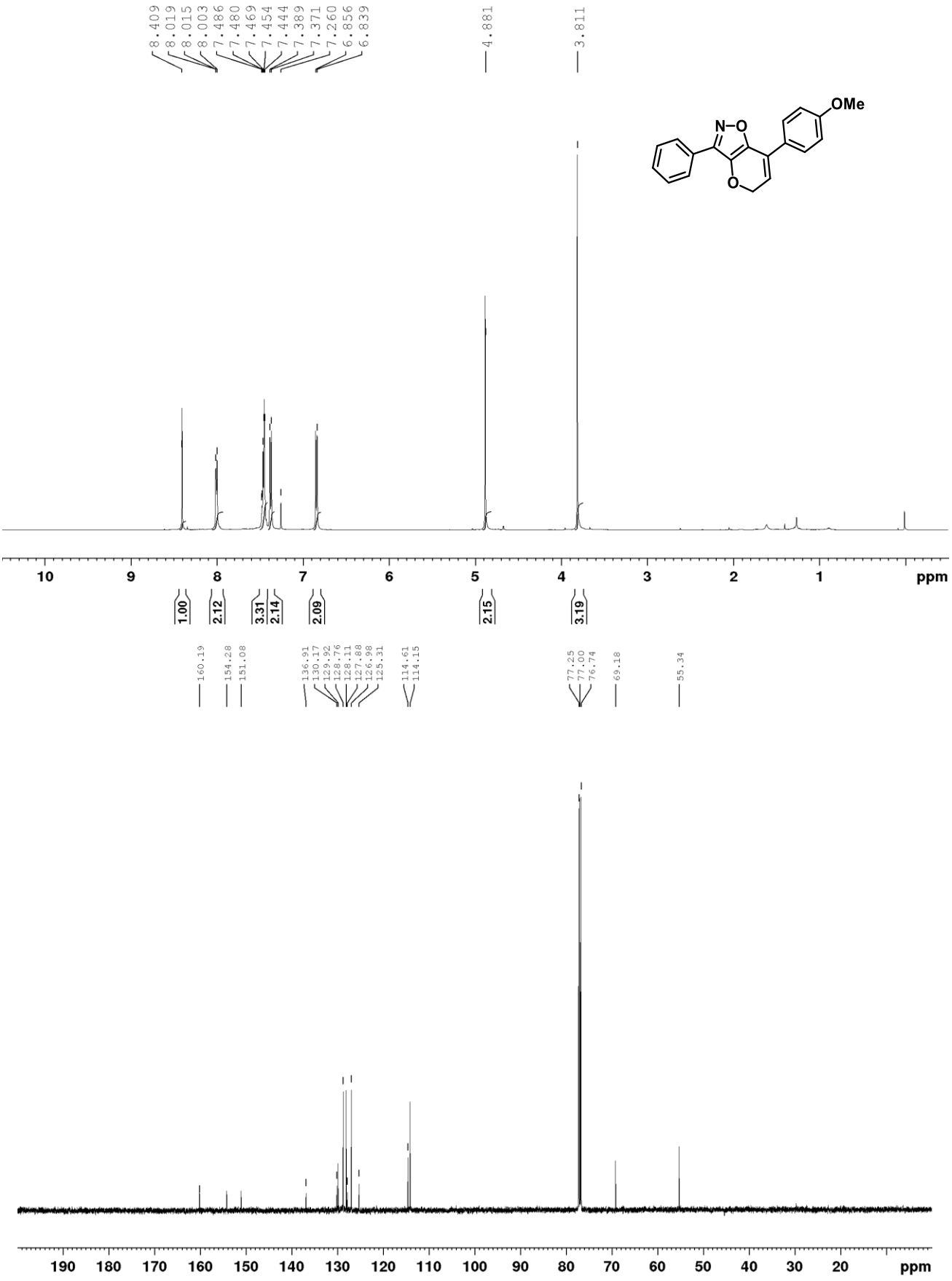
7-[3-{(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy}propyl]-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11g)



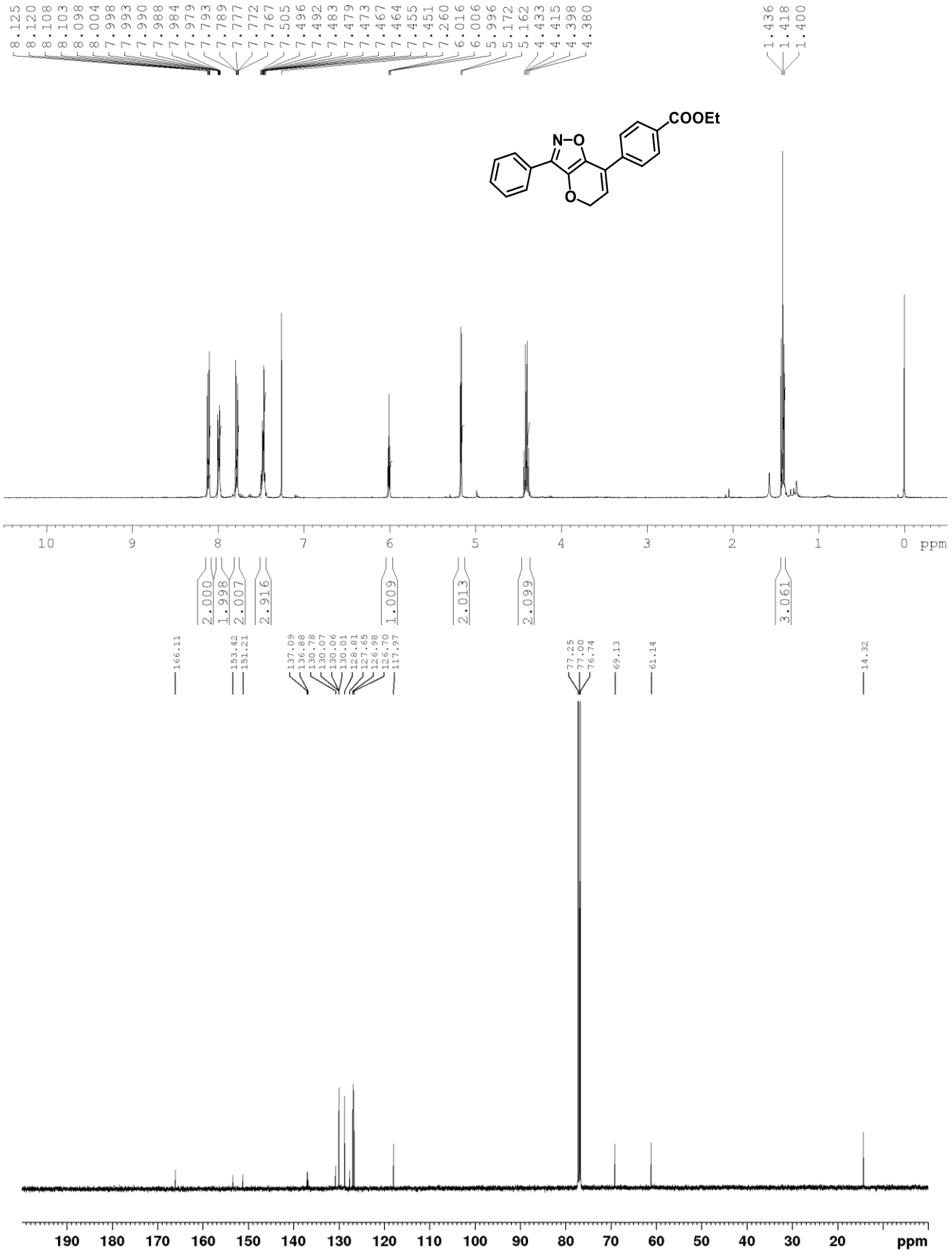
3,7-Diphenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11h)



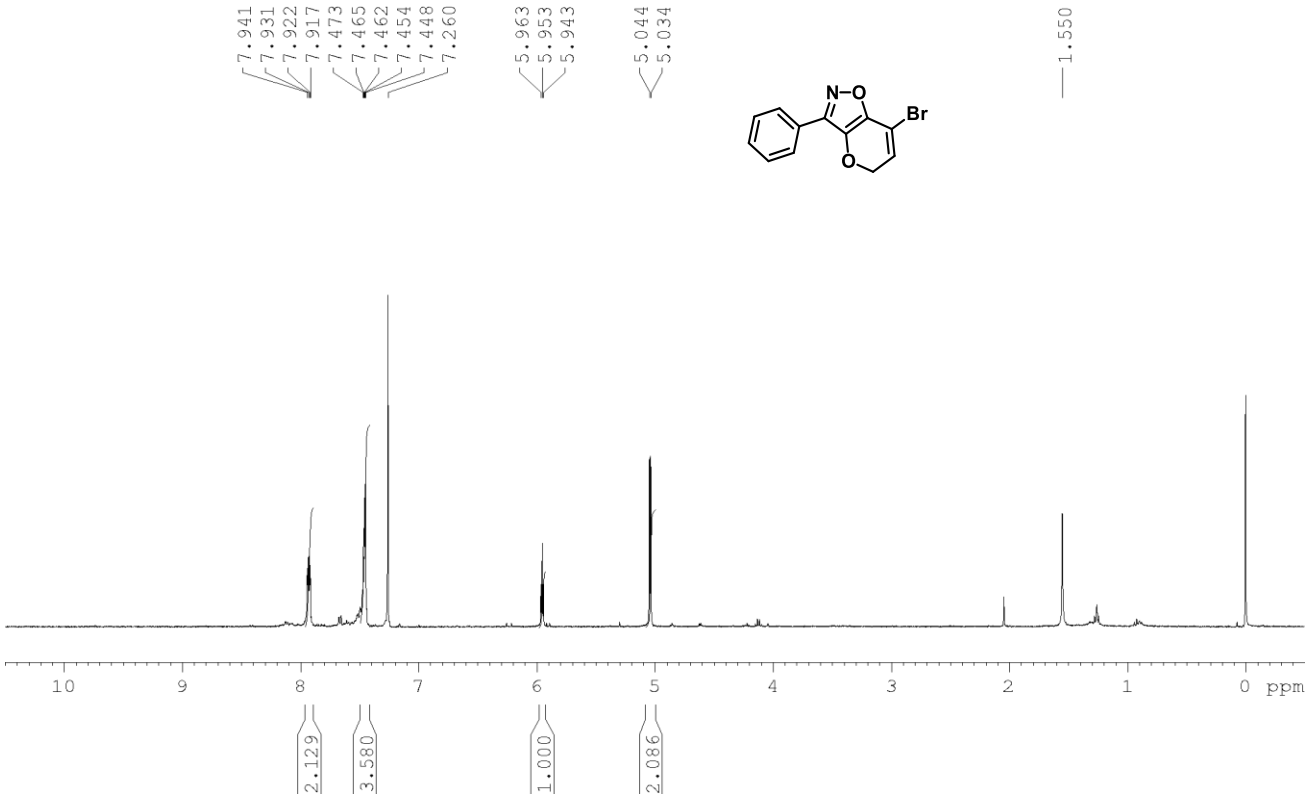
7-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11i)



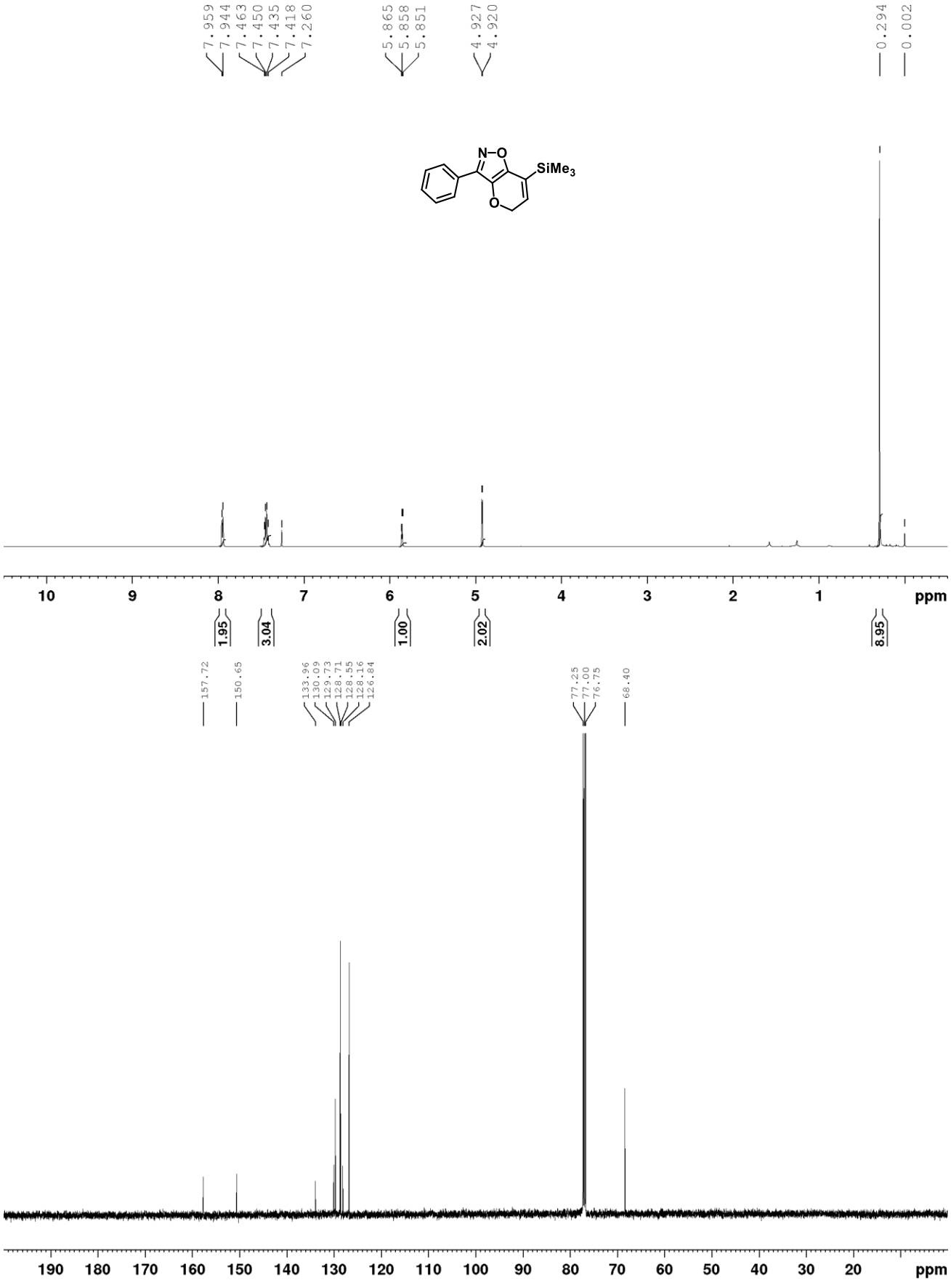
Ethyl 4-(3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazol-7-yl)benzoate (11j)



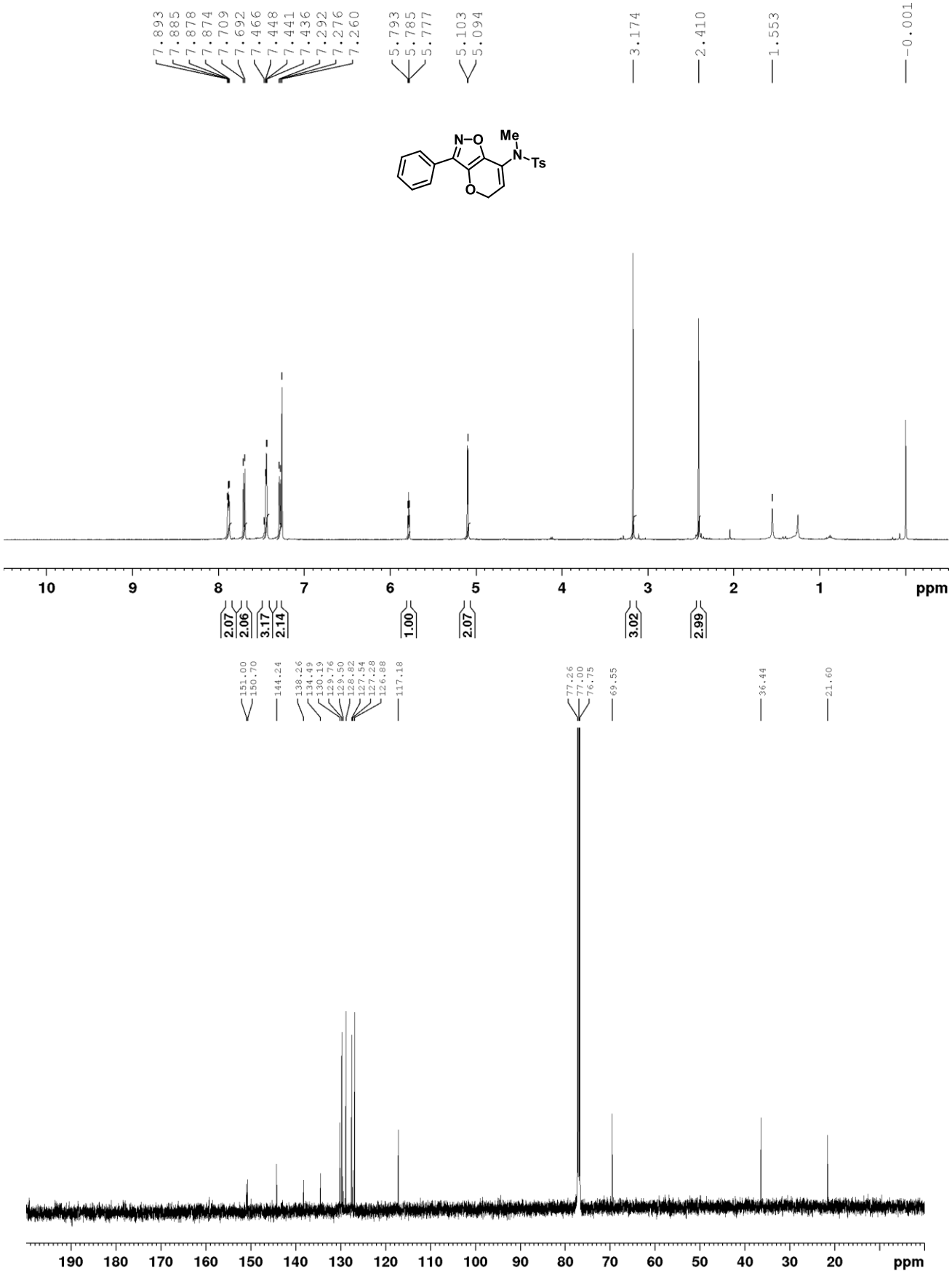
7-Bromo-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11l)



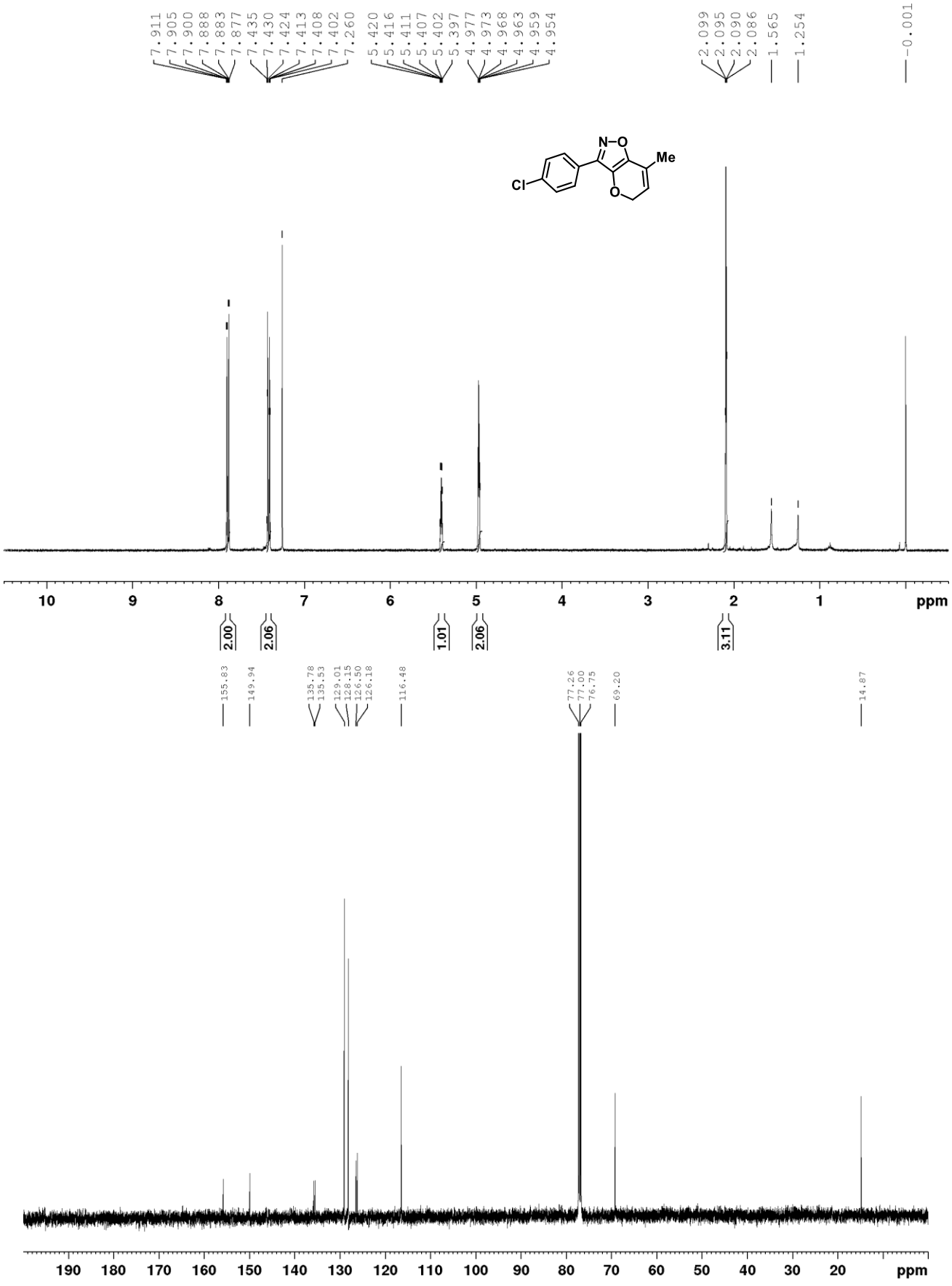
3-Phenyl-7-(trimethylsilyl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11m)



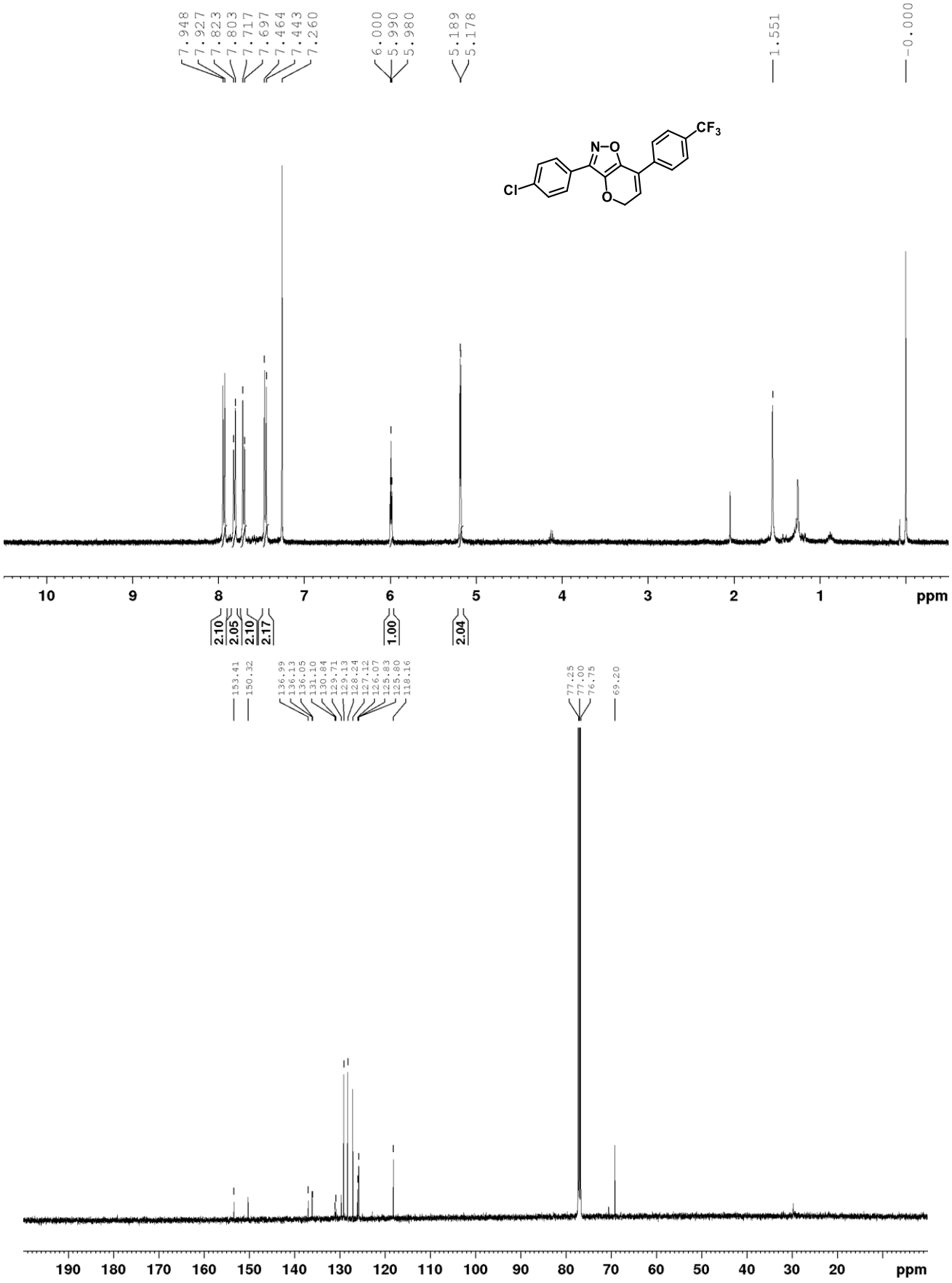
***N*, 4-dimethyl-*N*-(3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazol-7-yl)benzenesulfonamide (11n)**



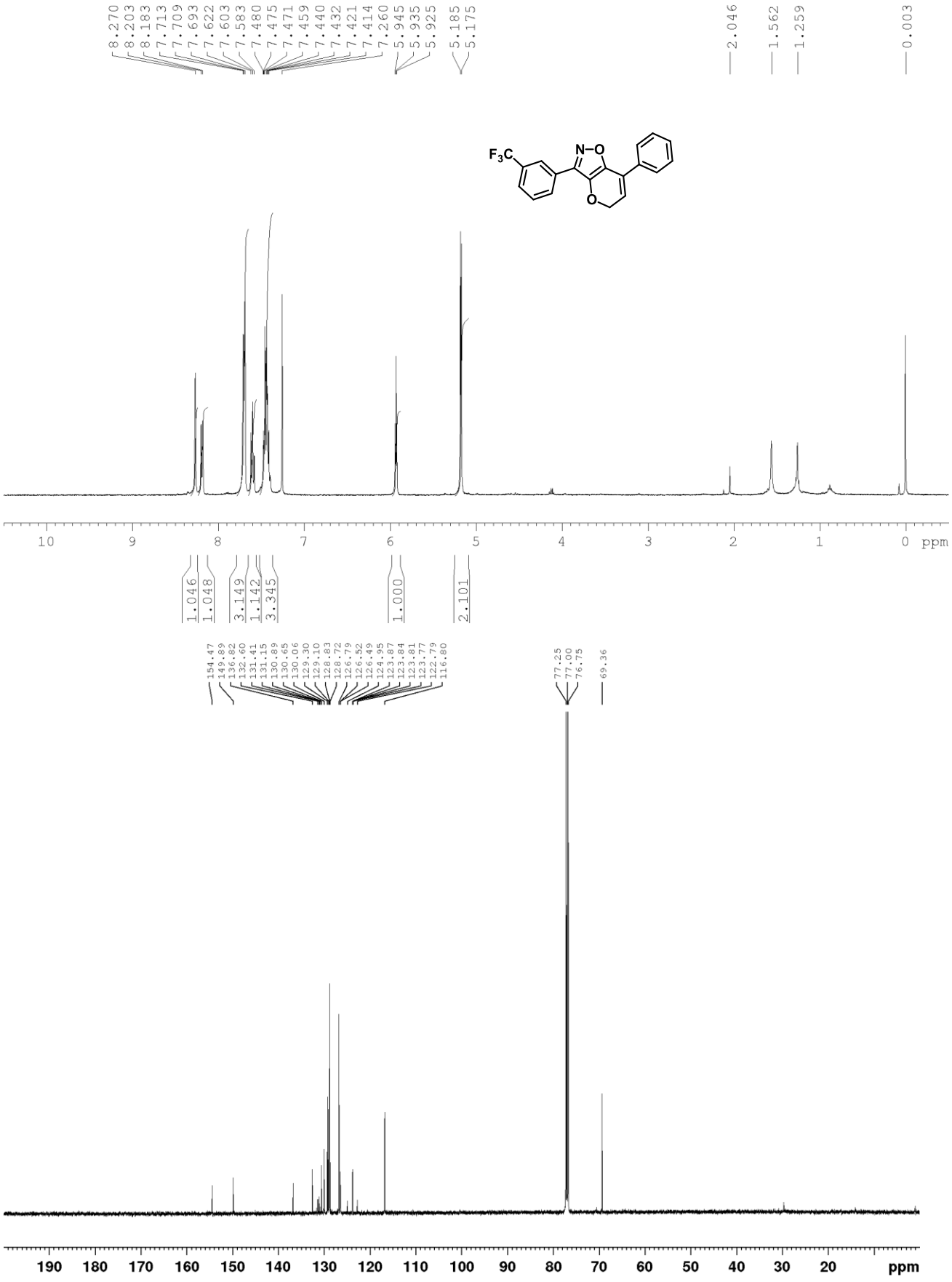
3-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-5*H*-pyrano[2,3-d]isoxazole (11p)



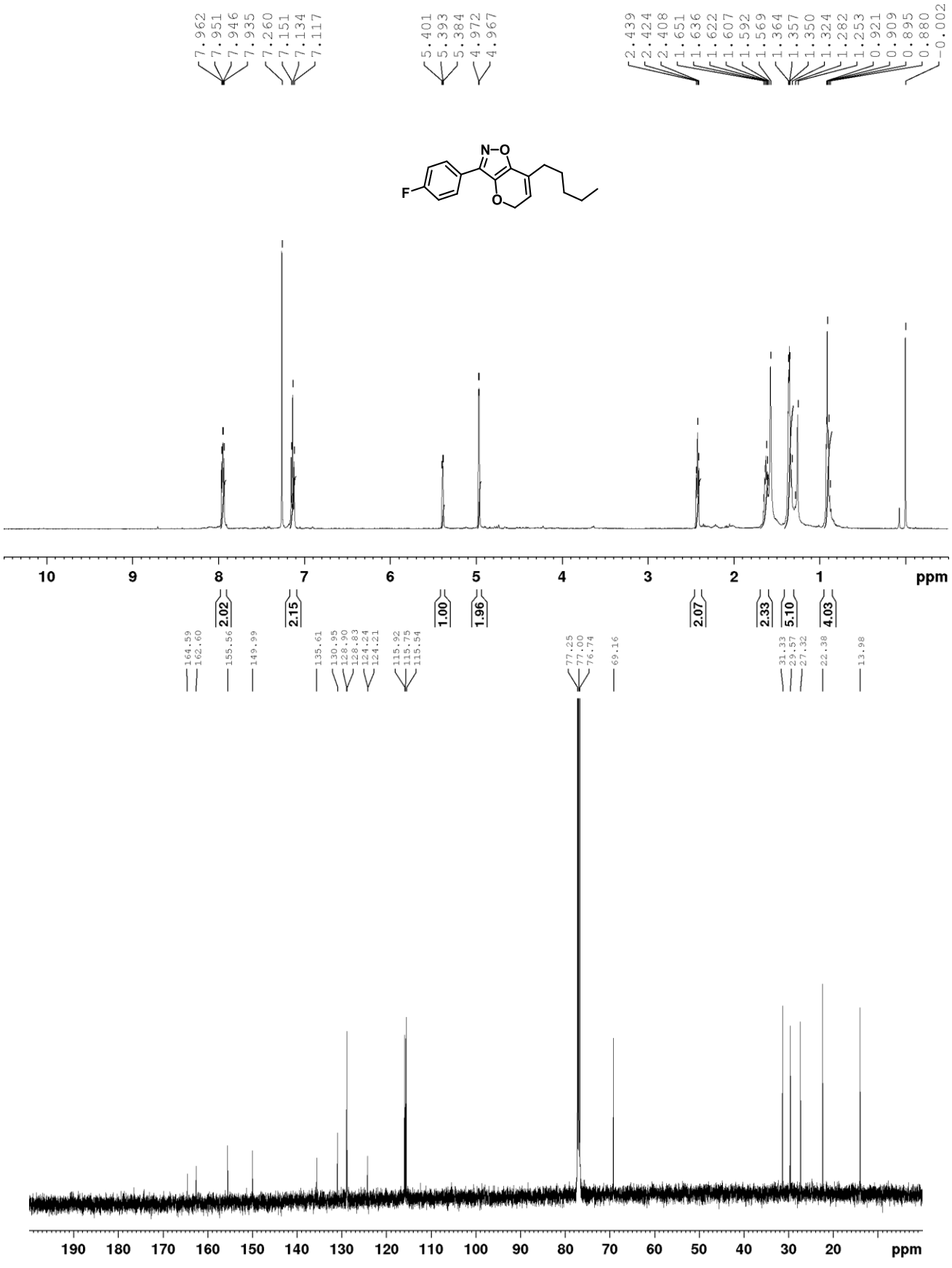
3-(4-Chlorophenyl)-7-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11q)



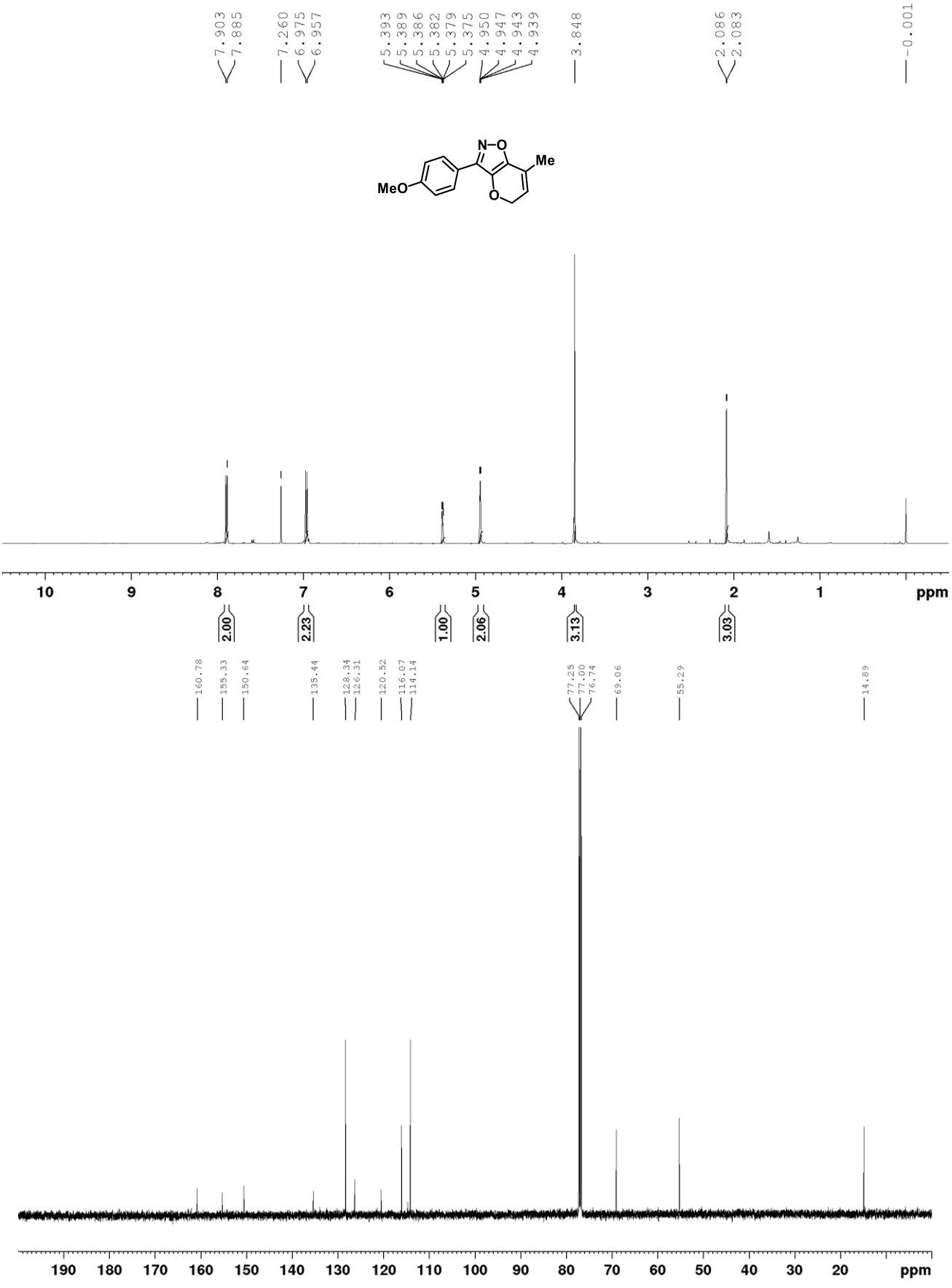
7-Phenyl-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}-5*H*-pyrano[2,3-d]isoxazole (11r)



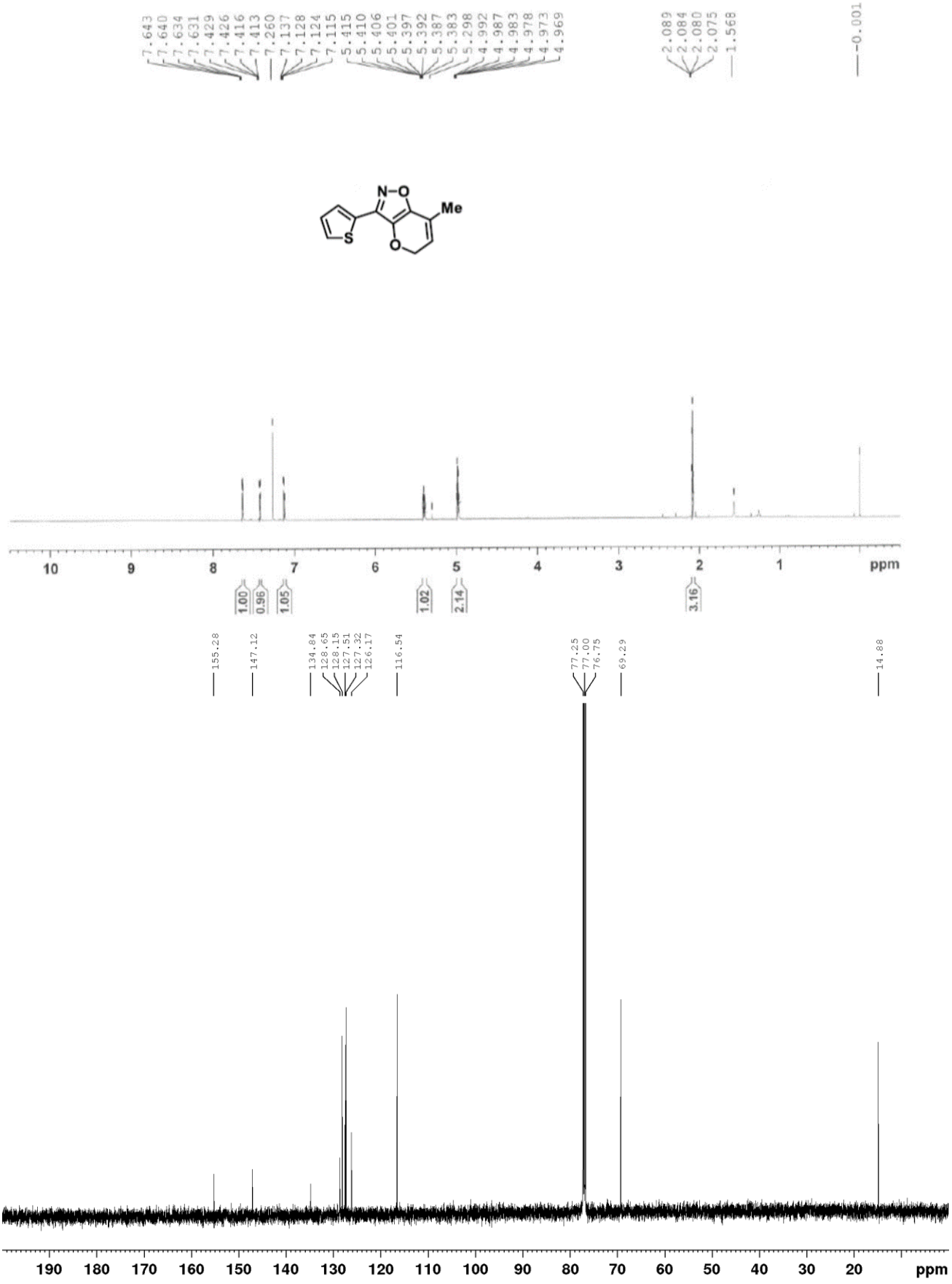
3-(4-Fluorophenyl)-7-pentyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11s)



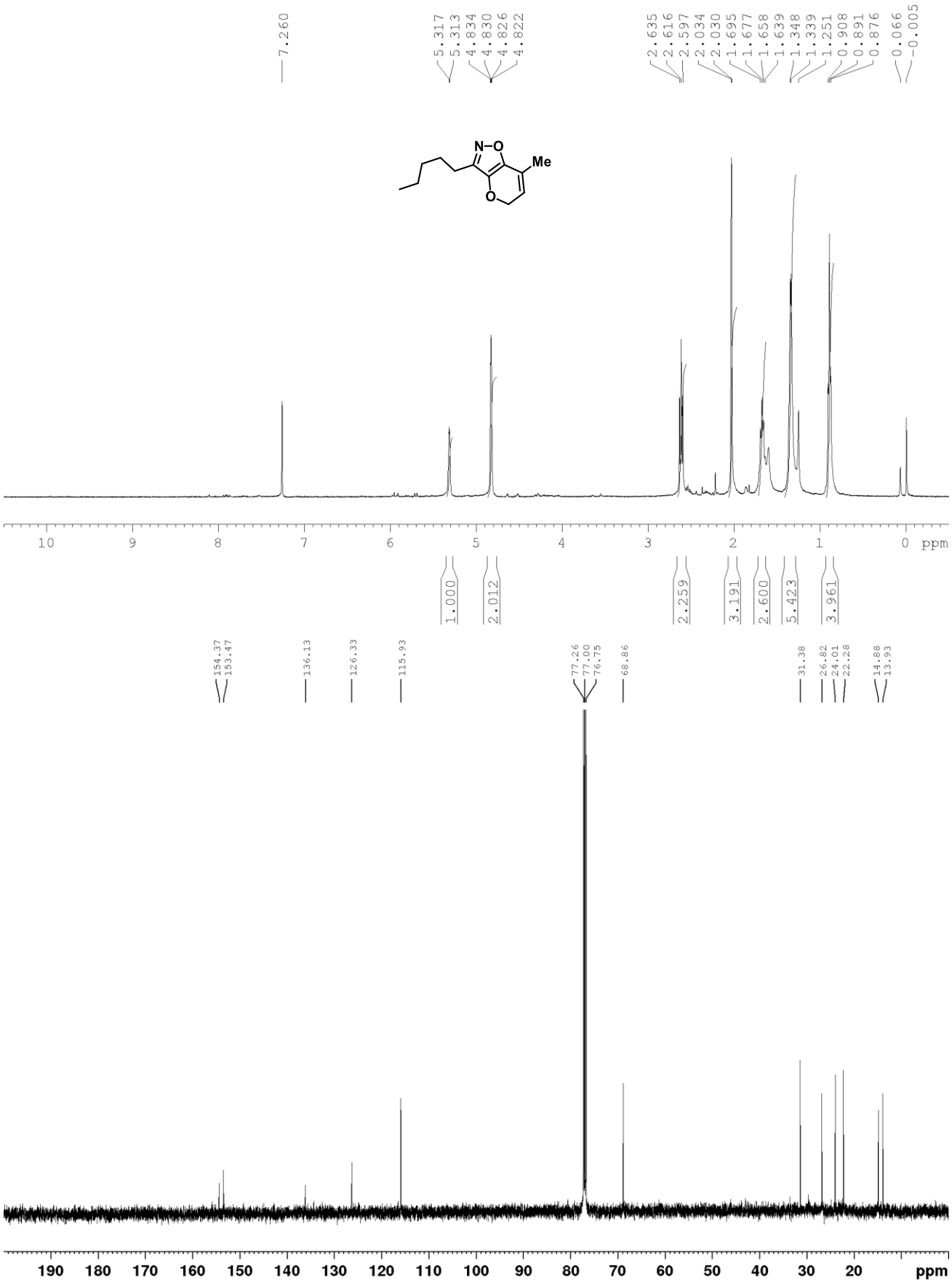
3-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11t)



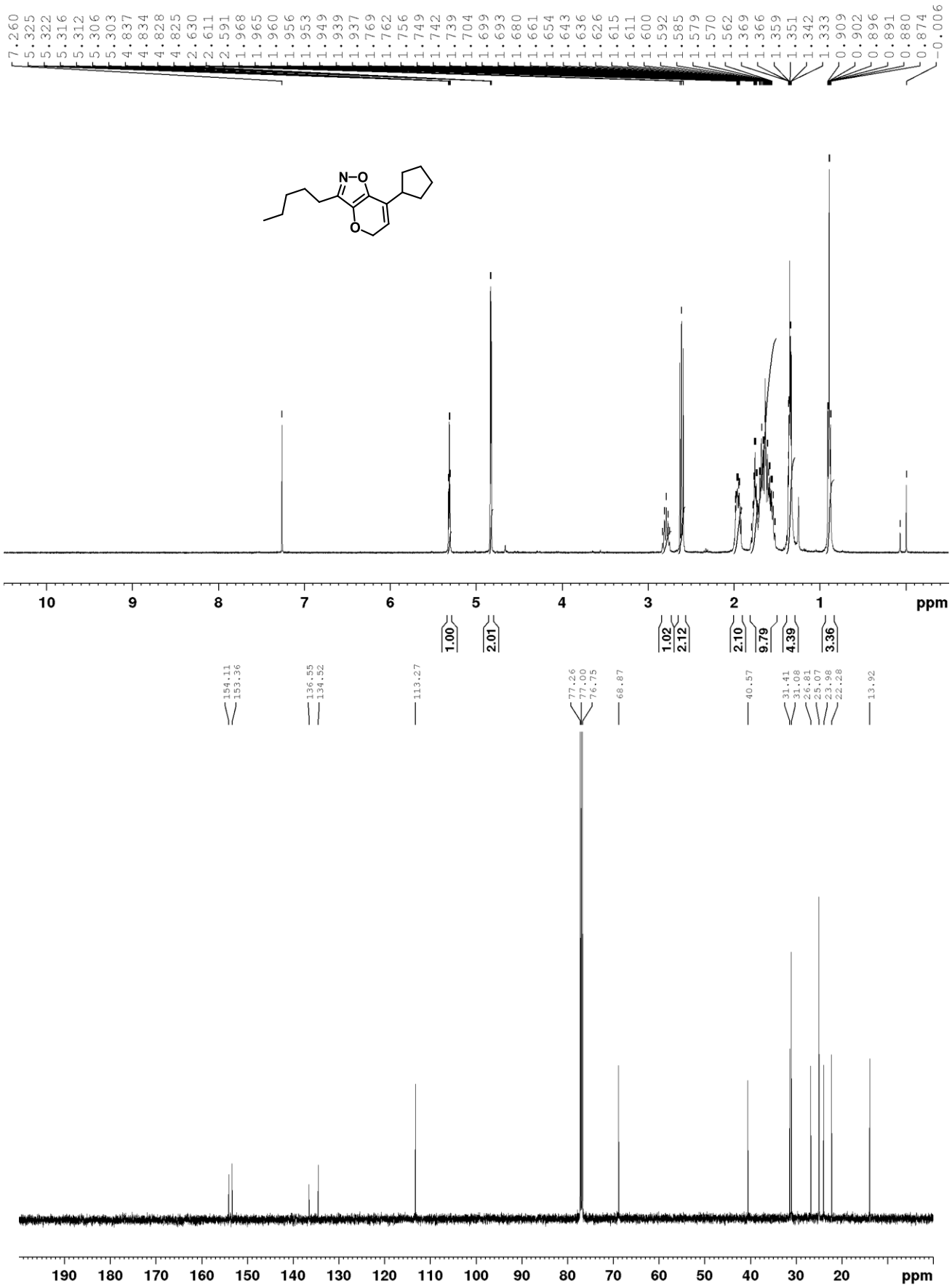
7-Methyl-3-(thiophen-2-yl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11v)



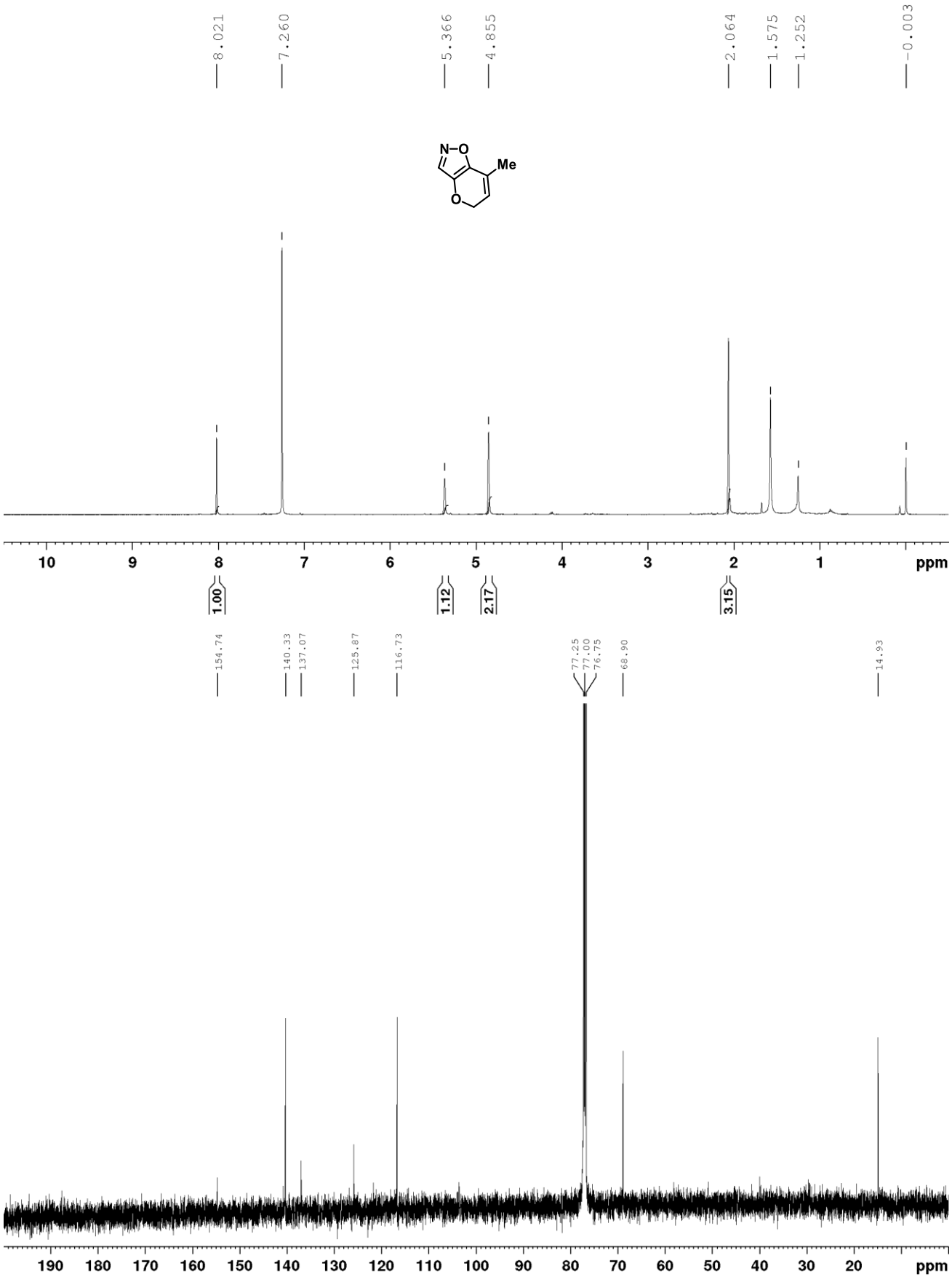
7-Methyl-3-pentyl-5*H*-pyrano[2,3-d]isoxazole (11x)



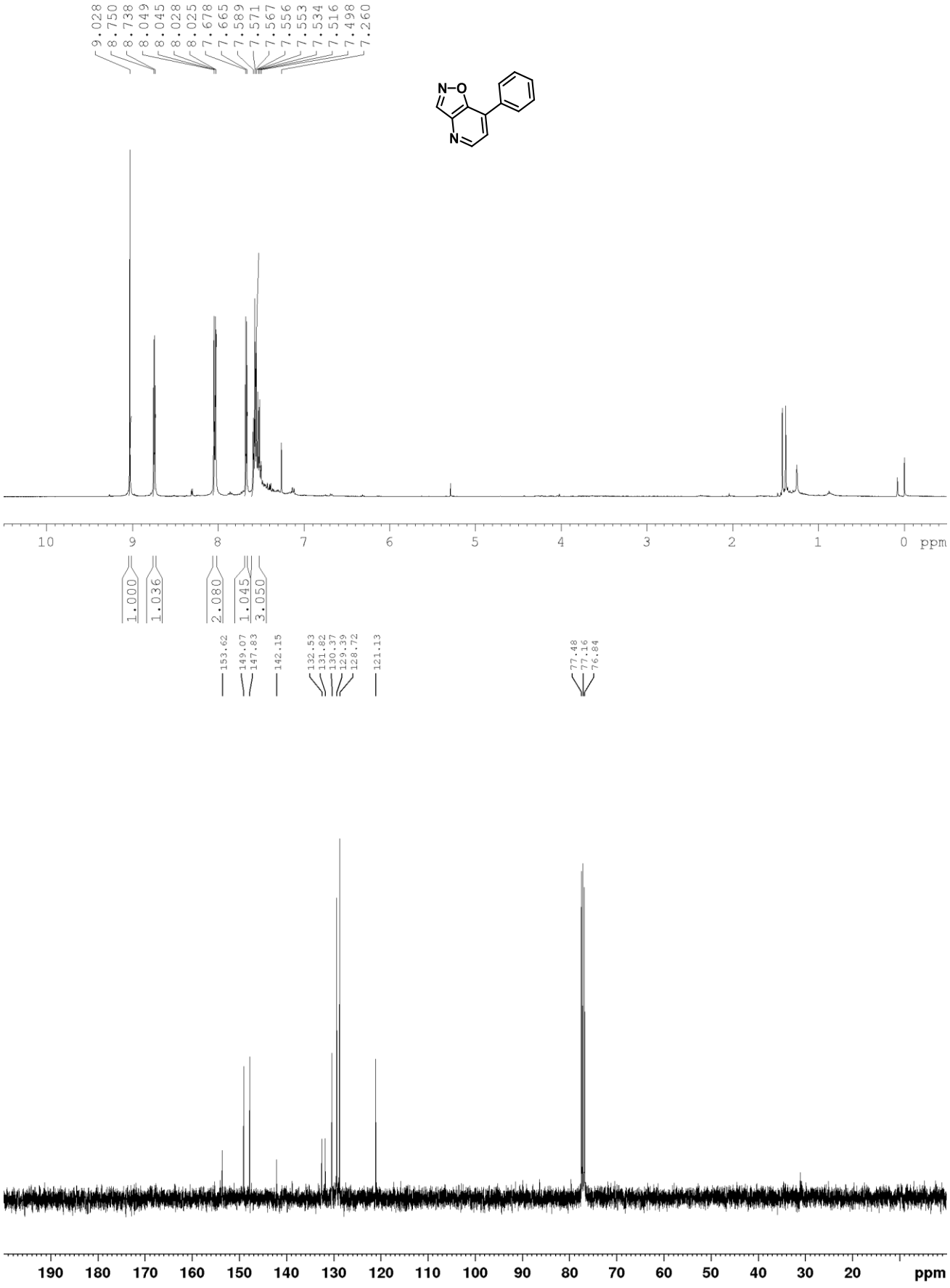
7-Cyclopentyl-3-pentyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11y)



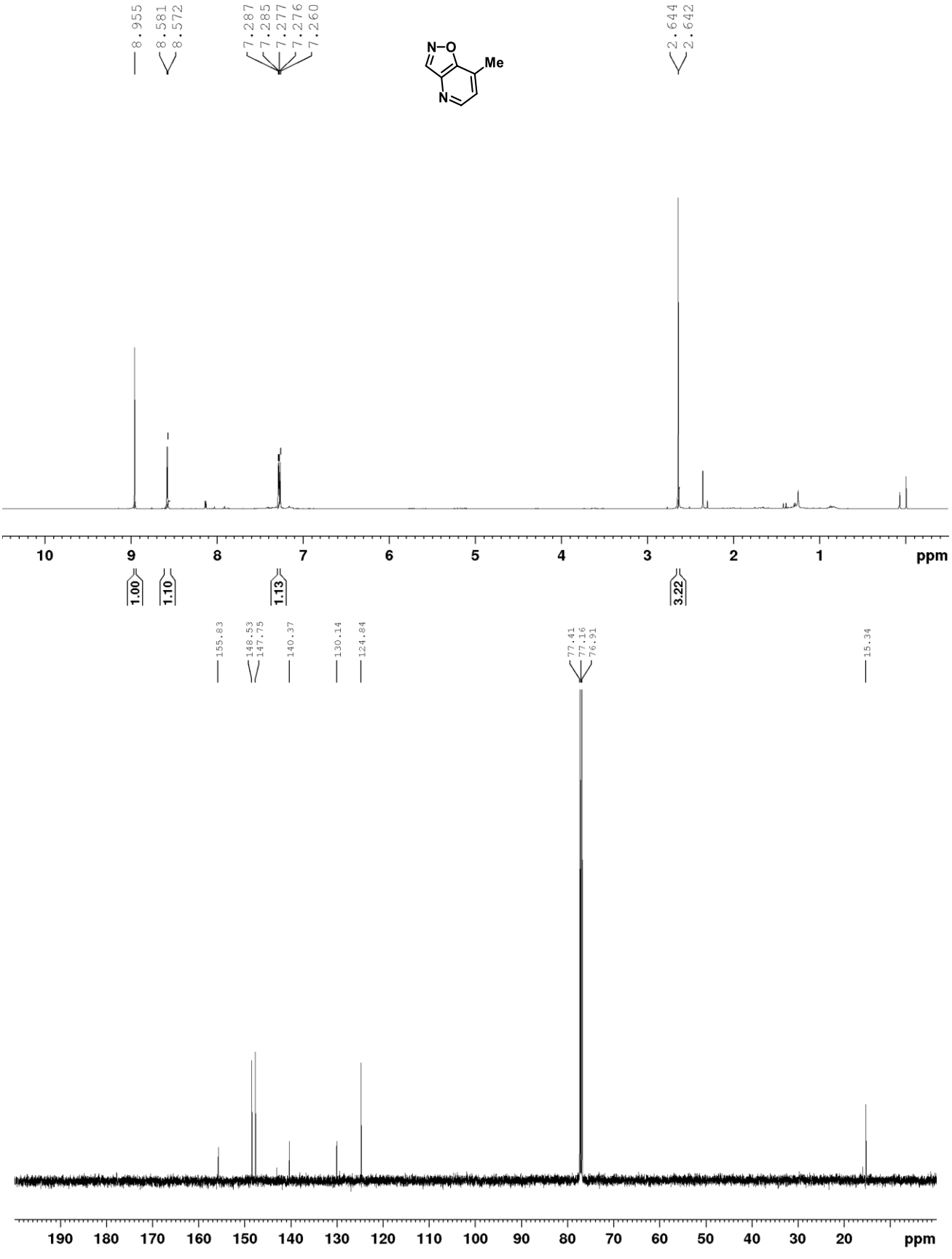
7-Methyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (11z)



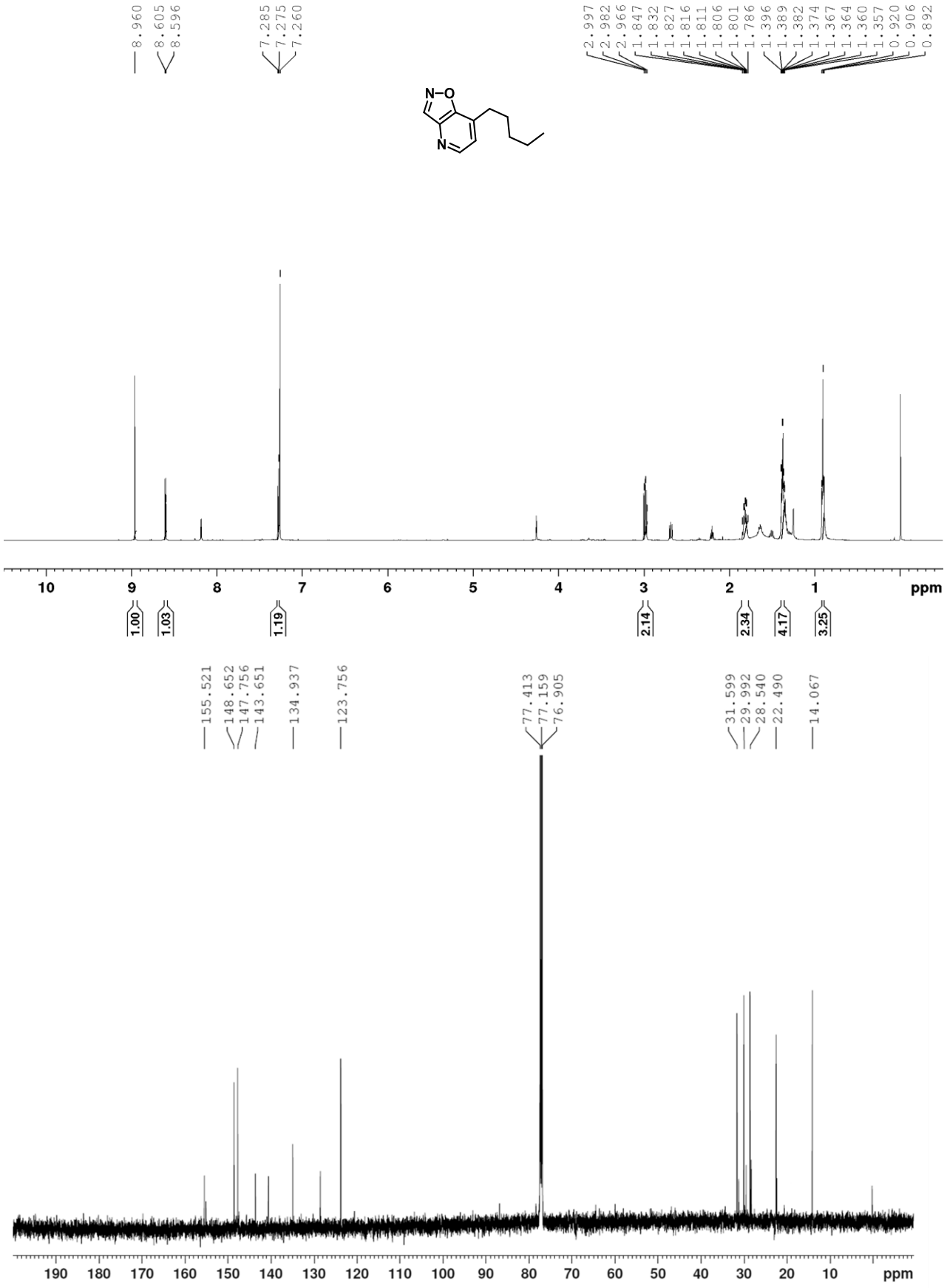
7-Phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25a)



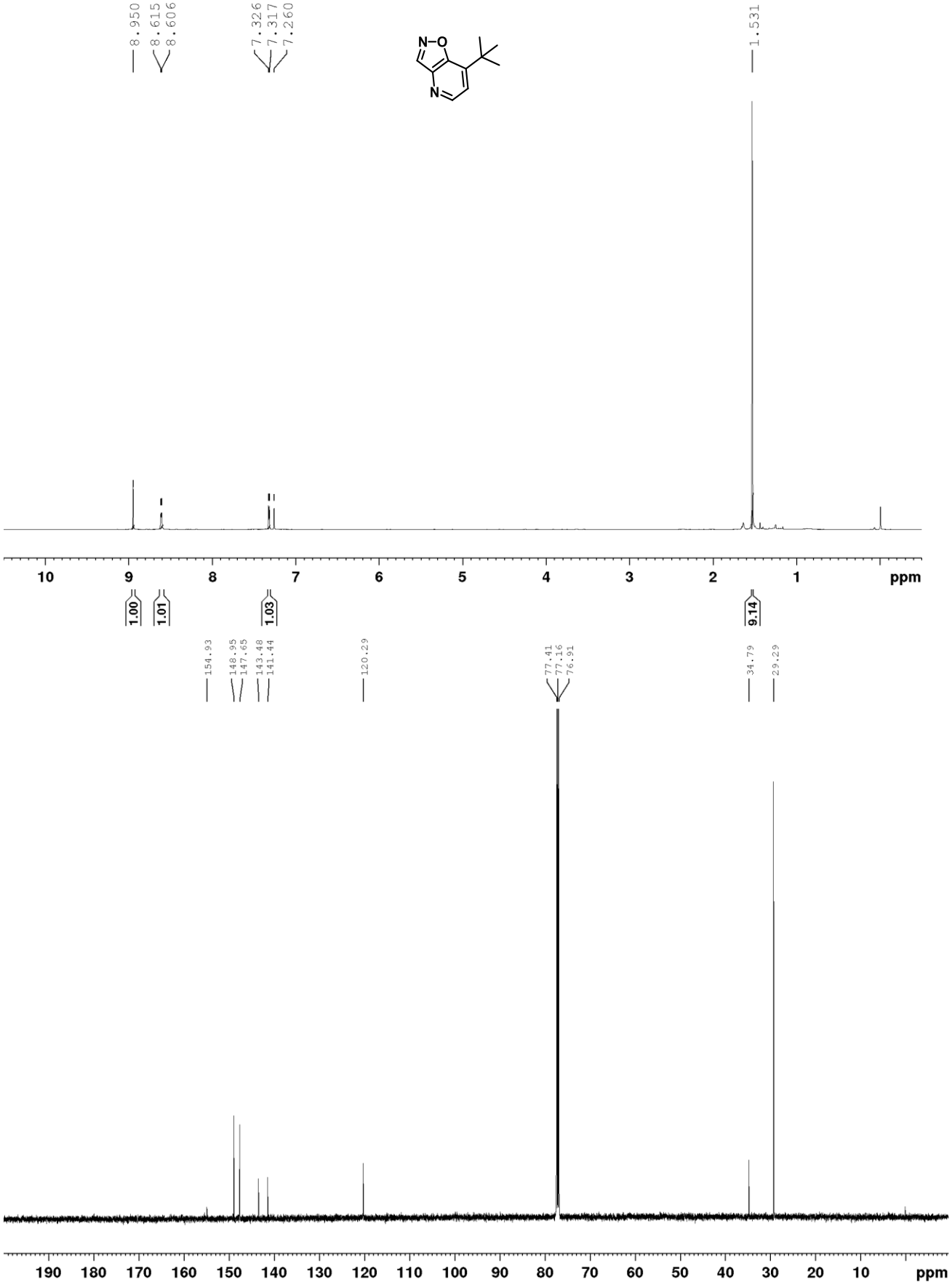
7-Methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25b)



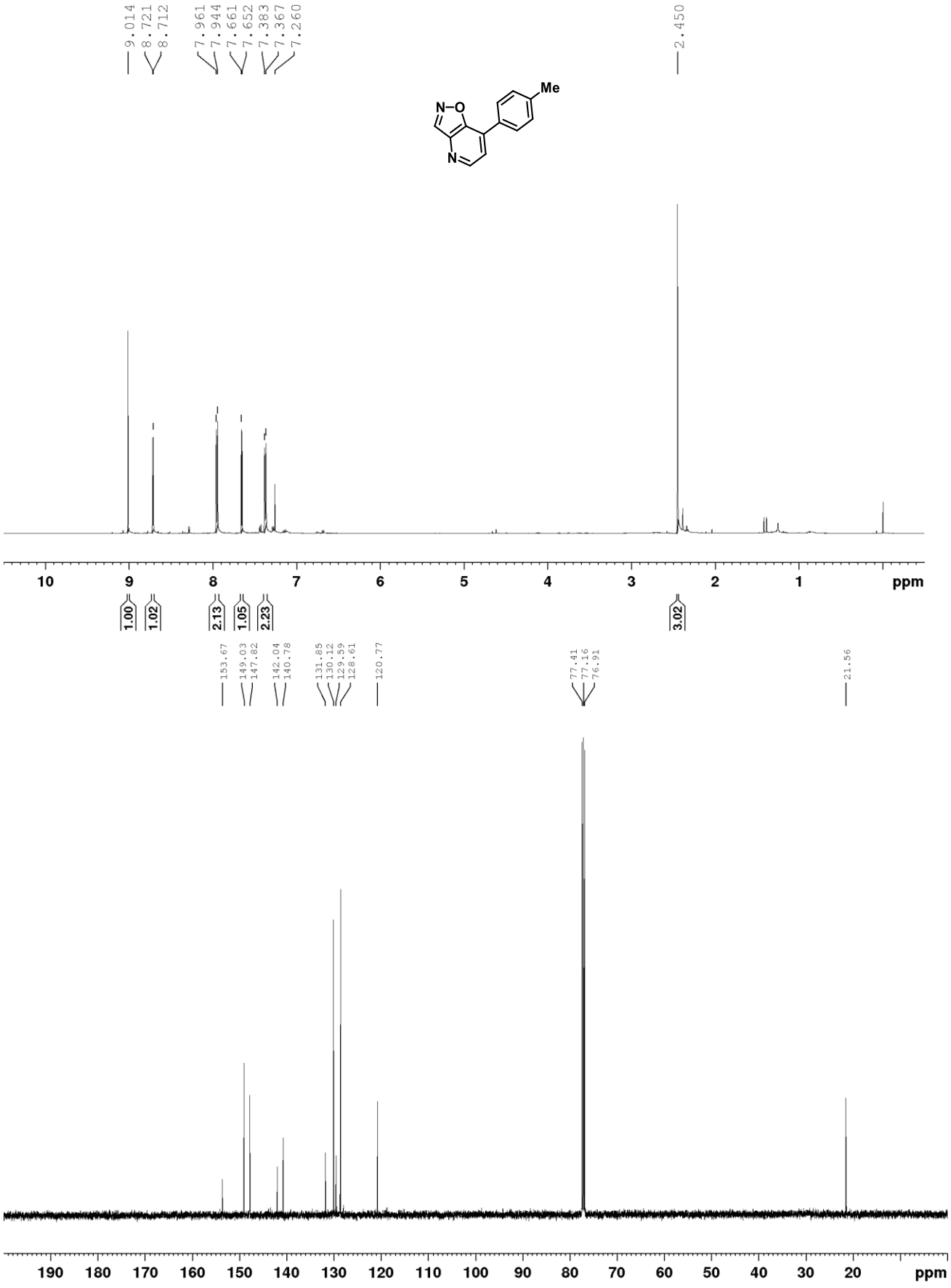
7-Pentylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25c)



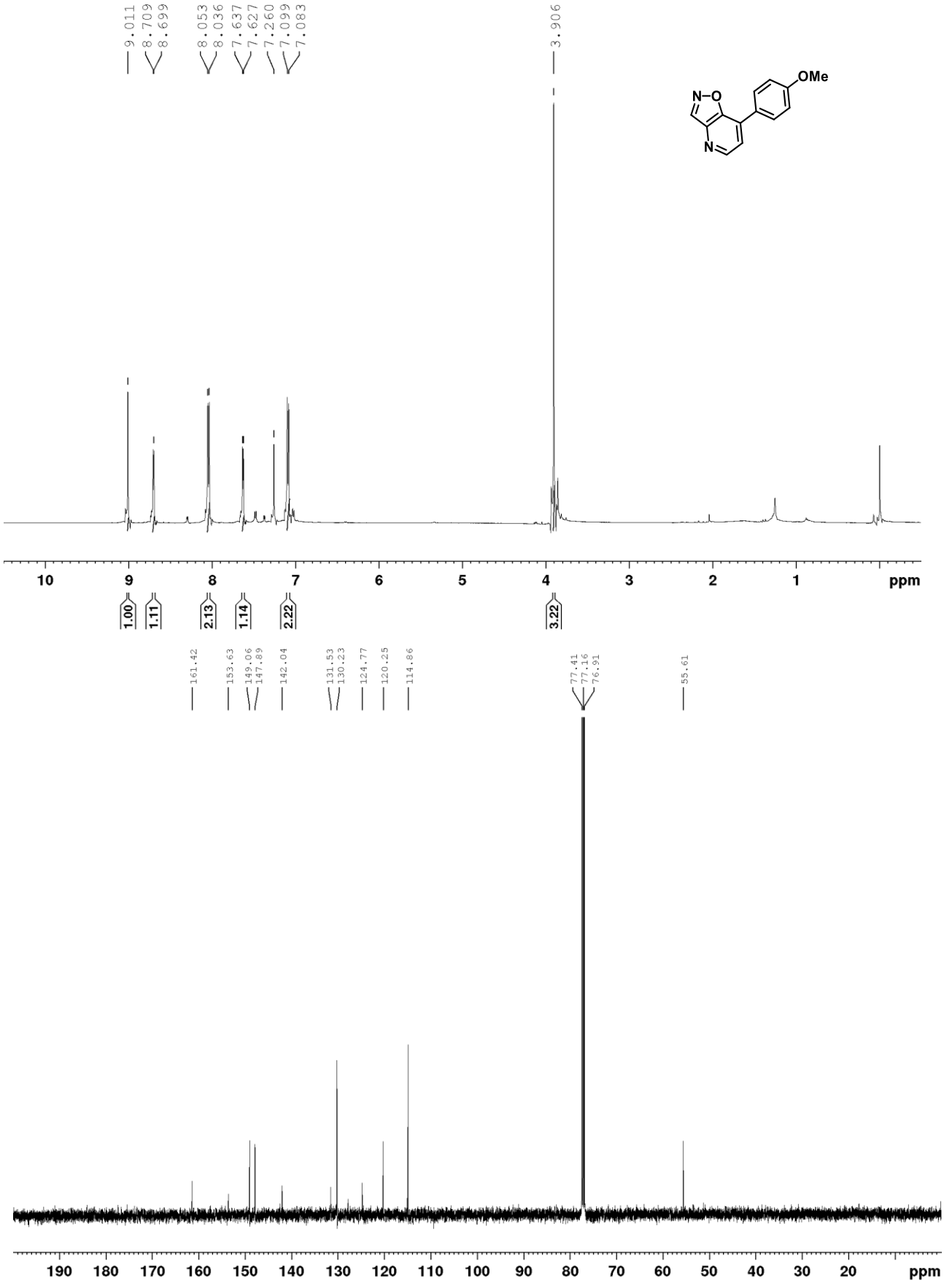
7-(*tert*-Butyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25d)



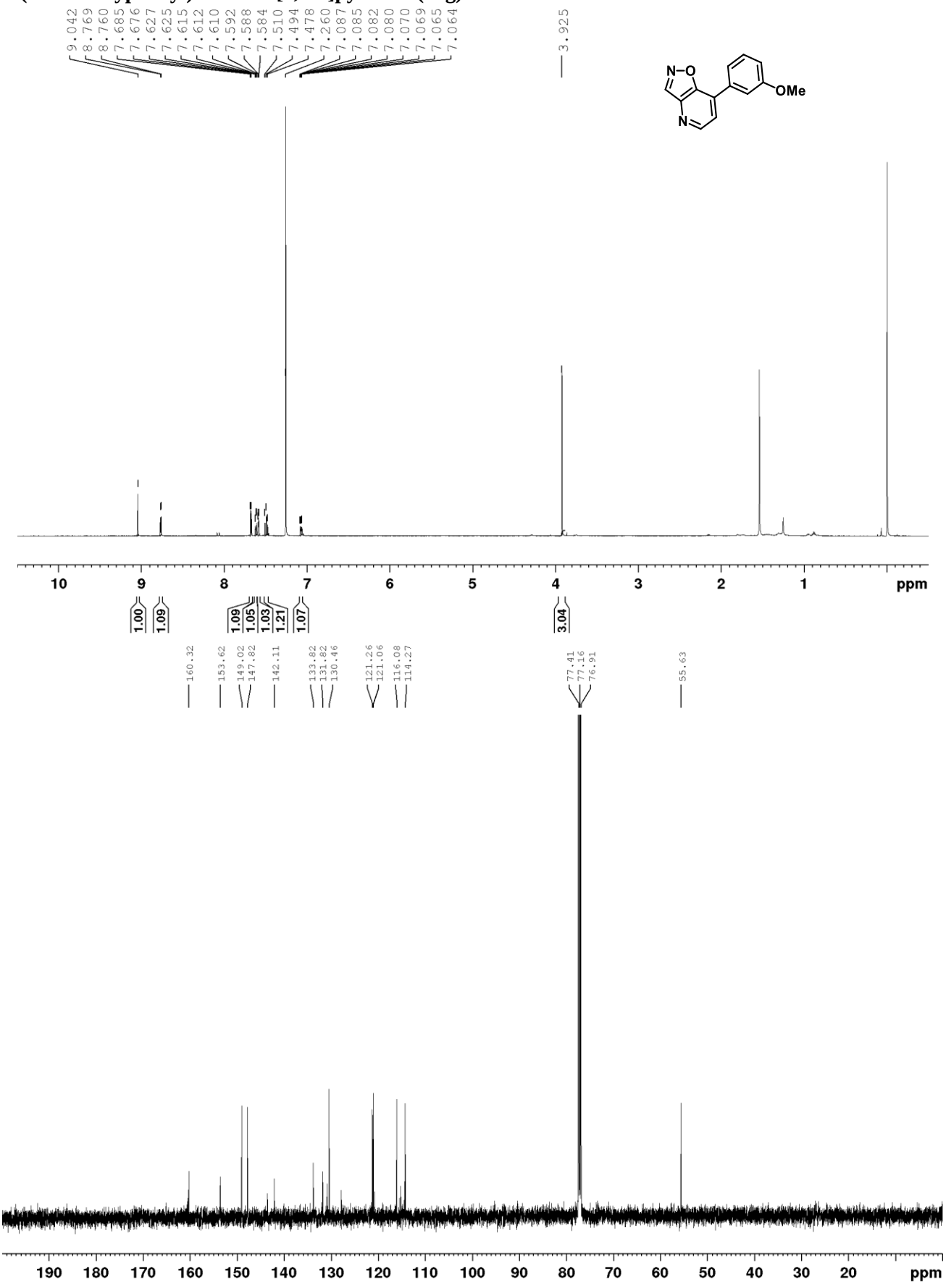
7-(*p*-Tolyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25e)



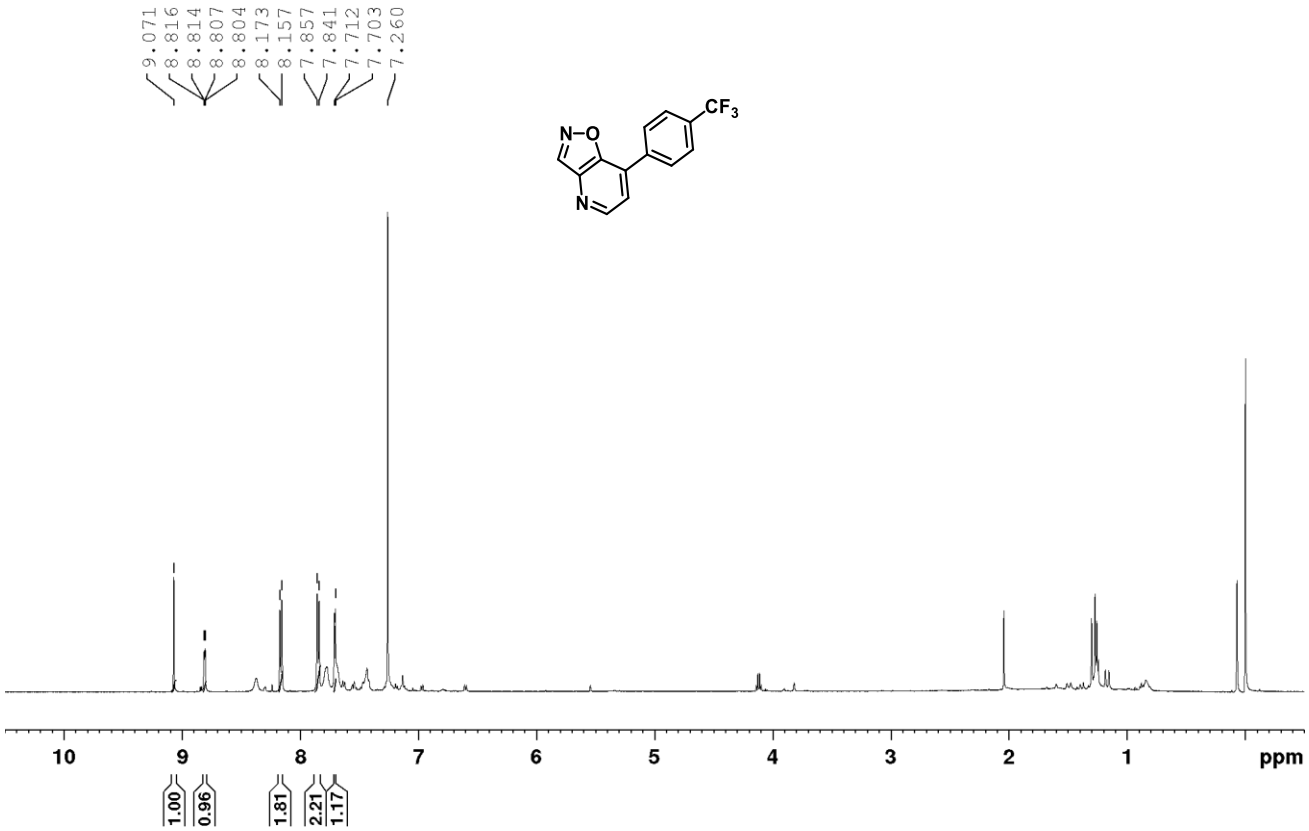
7-(4-Methoxyphenyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25f)



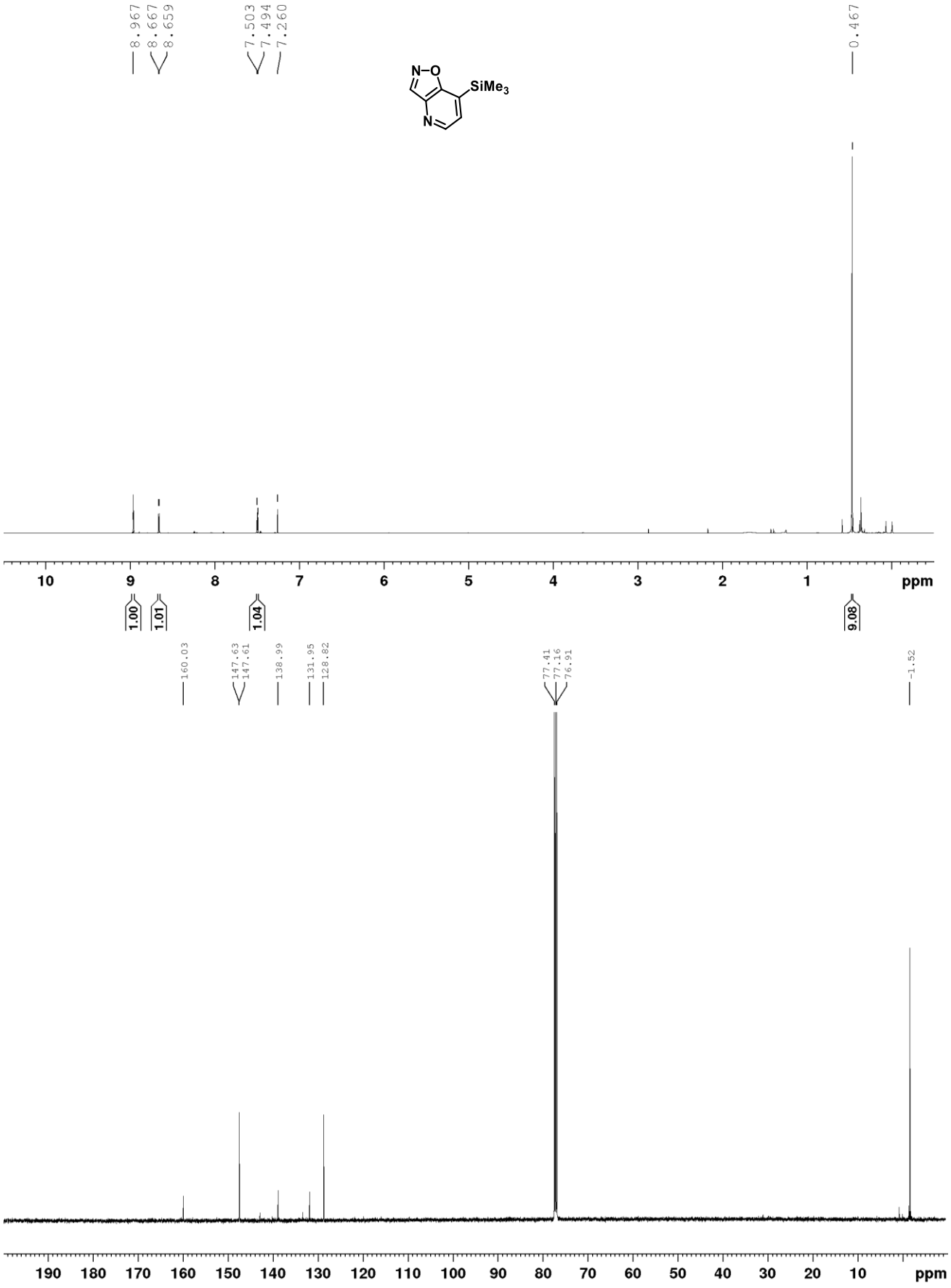
7-(3-Methoxyphenyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25g)



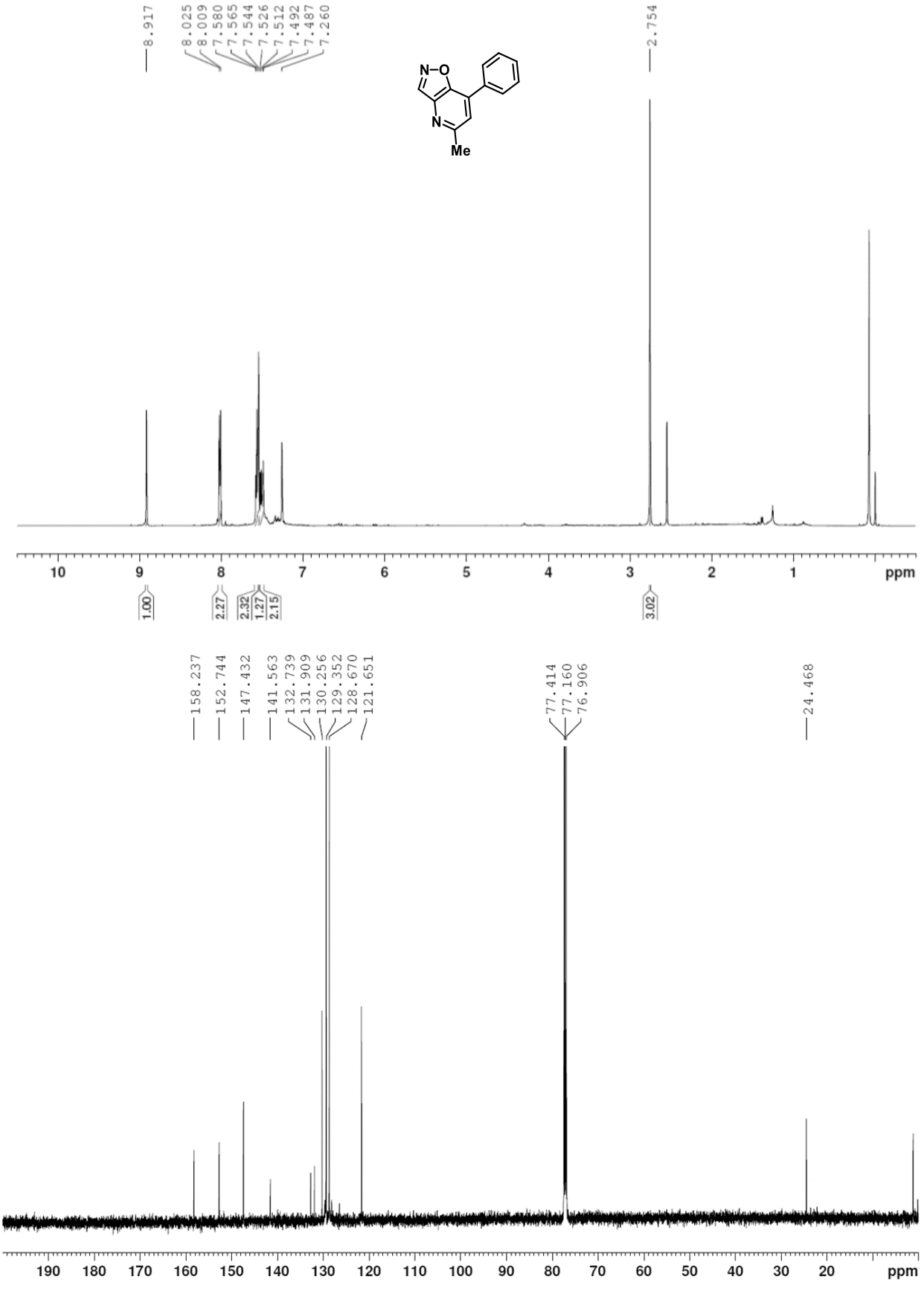
7-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25h)



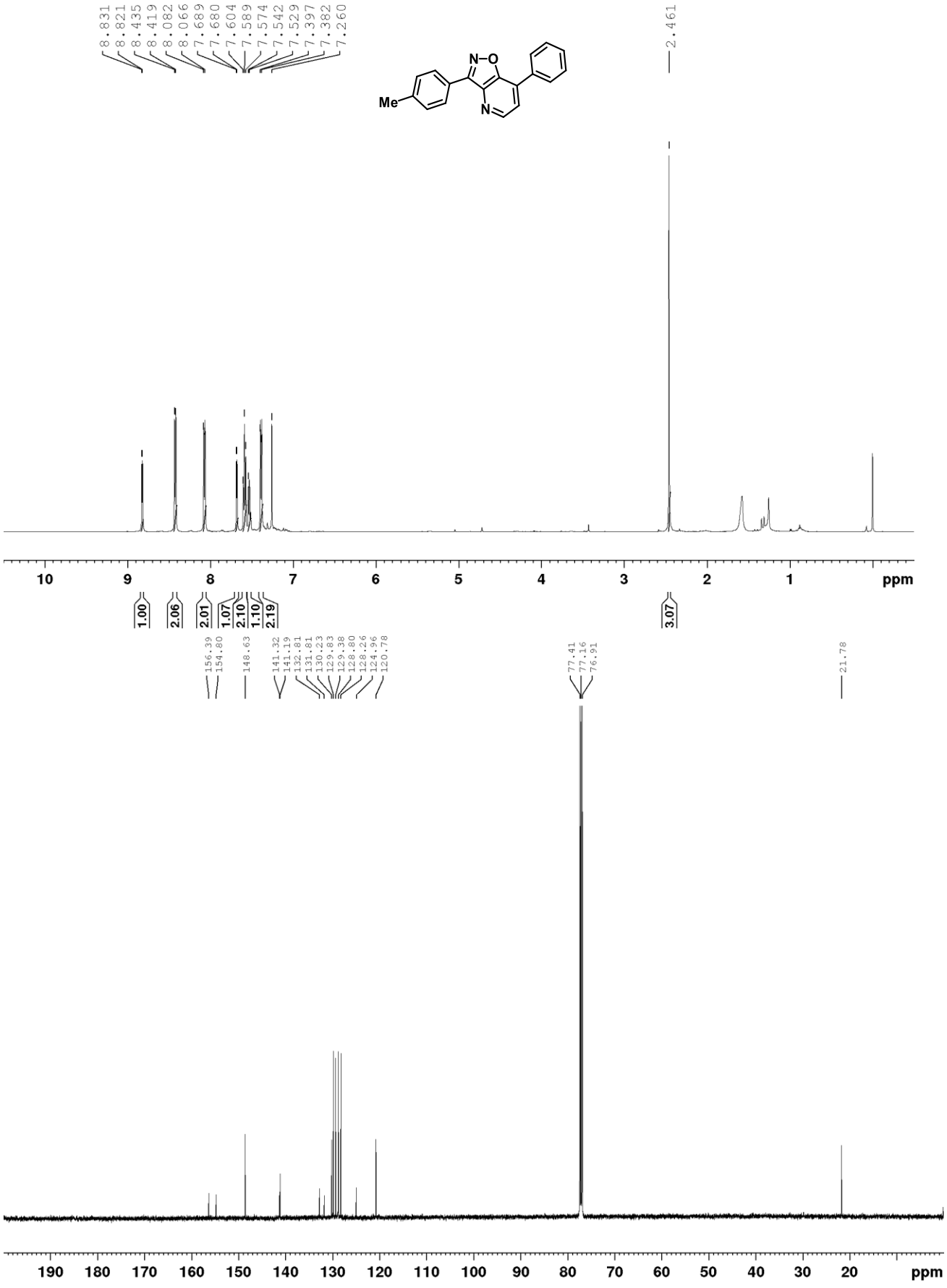
7-(Trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25j)



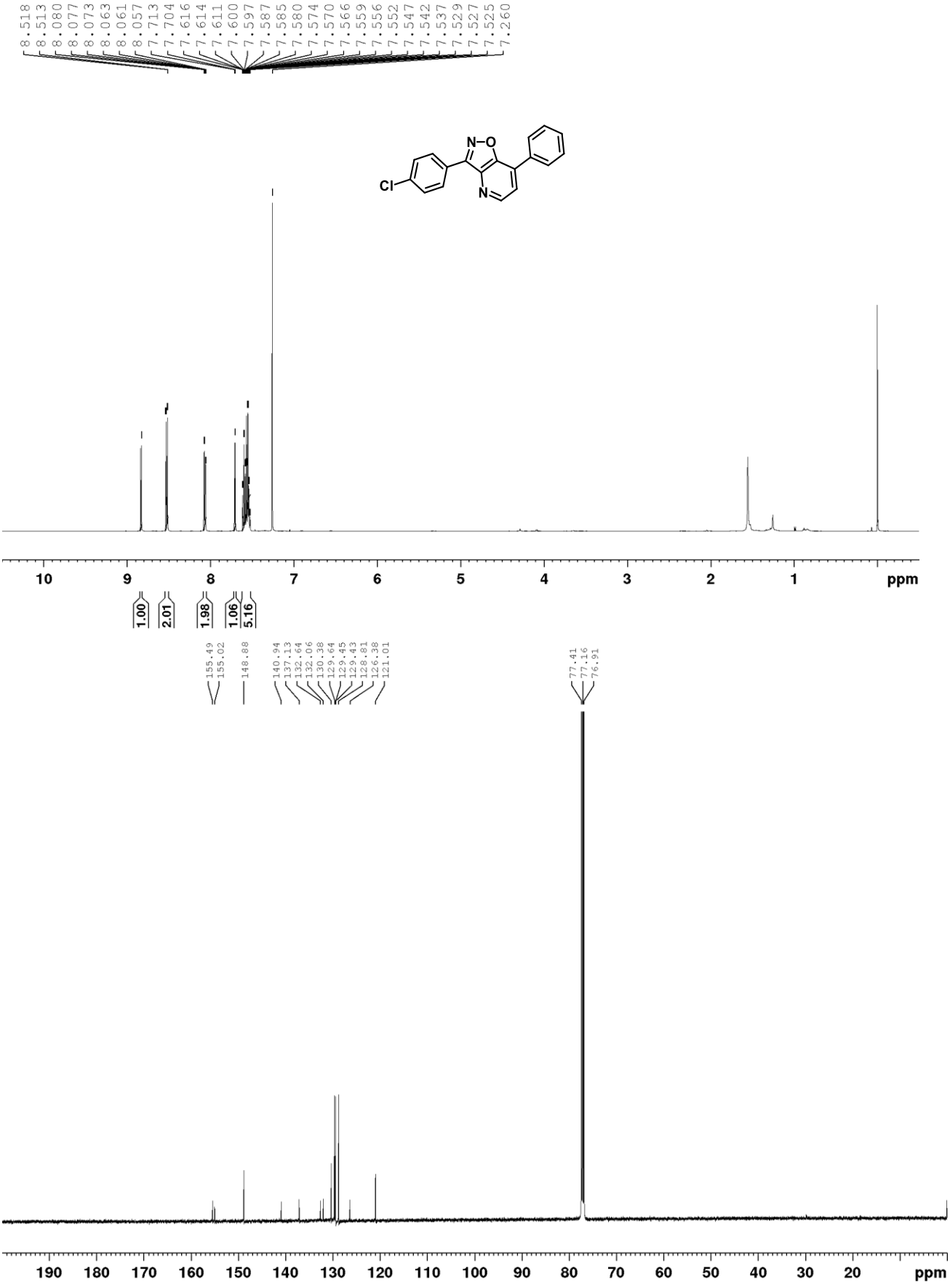
5-Methyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25k)



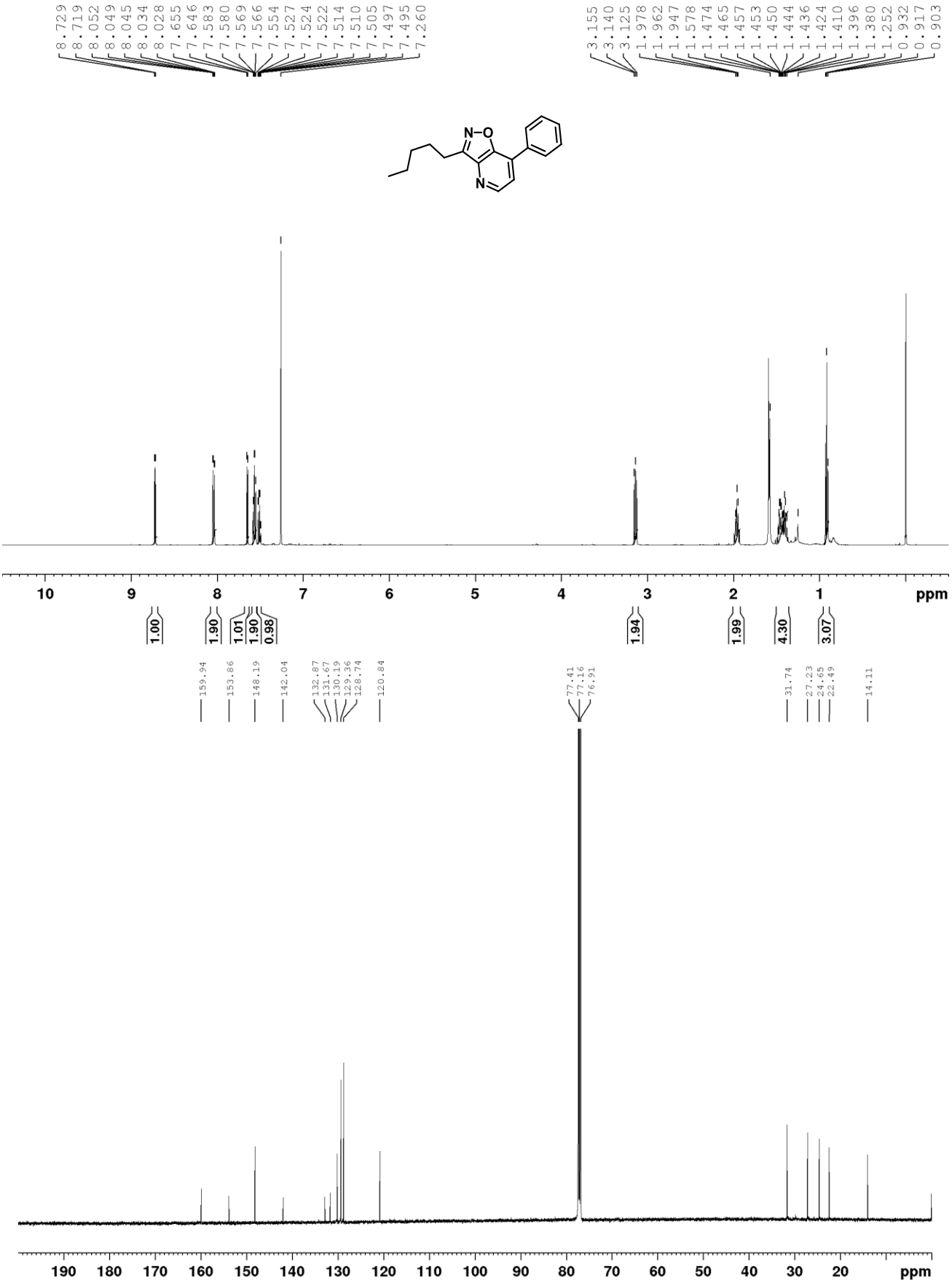
7-Phenyl-3-(*p*-tolyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25m)



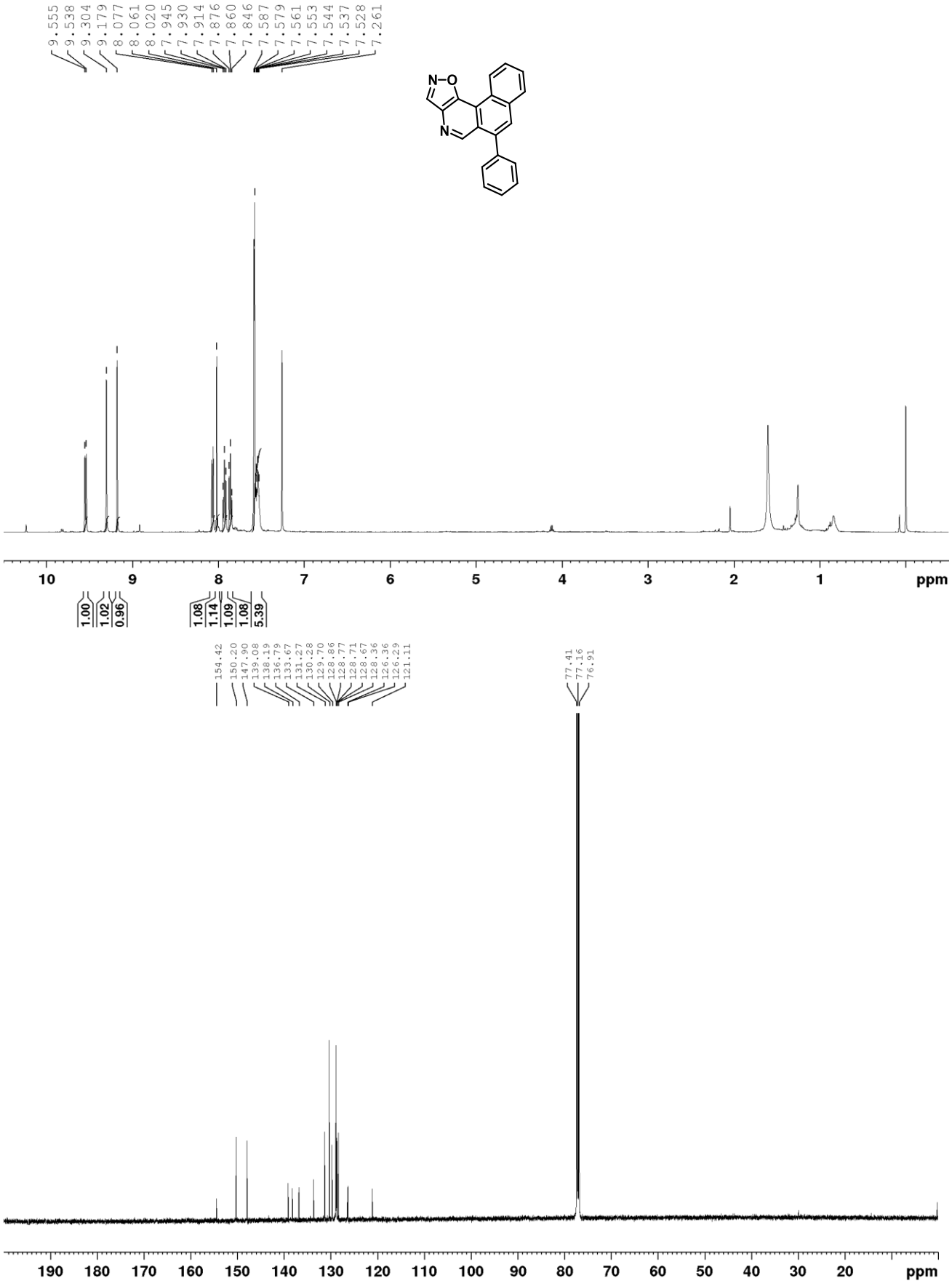
3-(4-Chlorophenyl)-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25n)



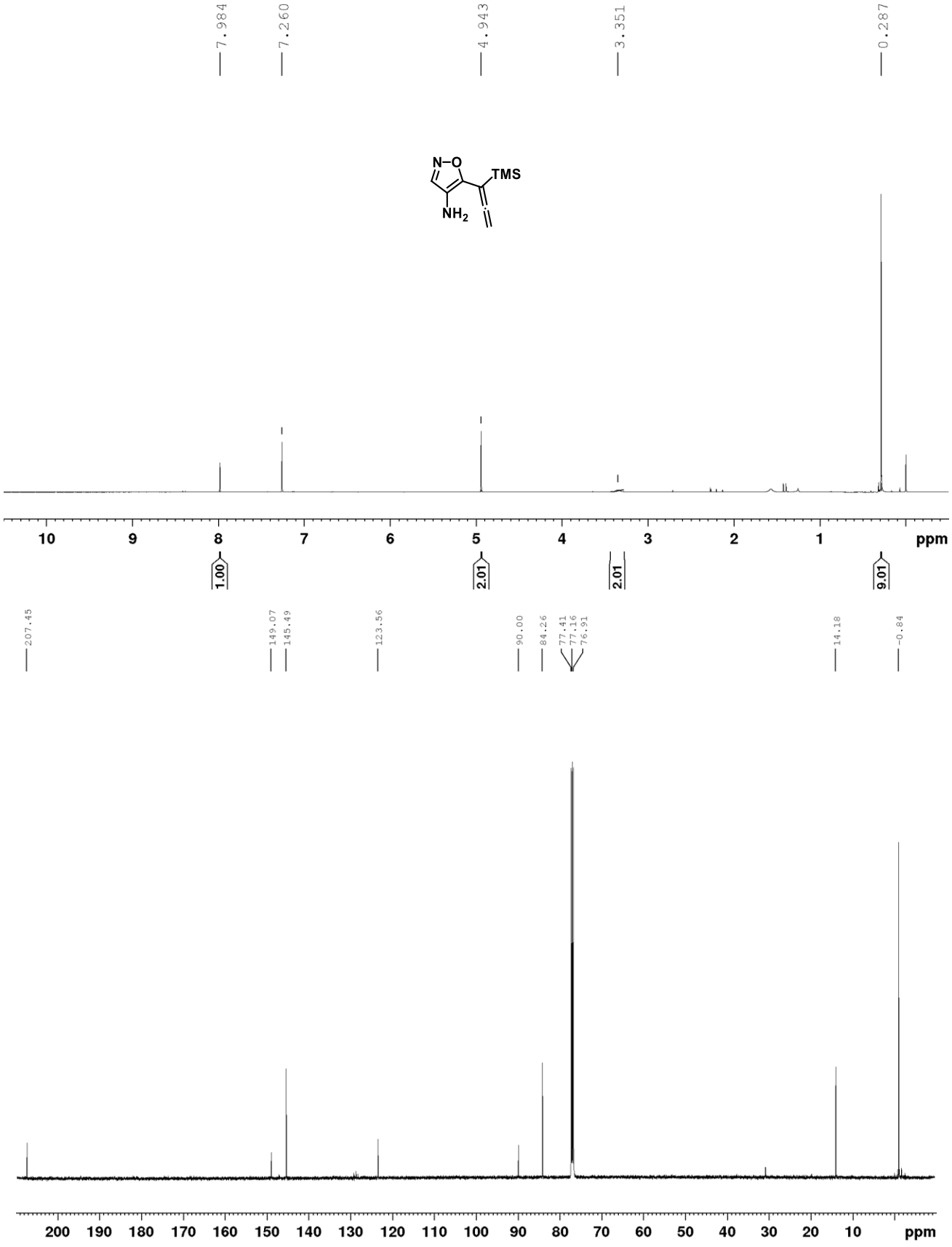
3-Pentyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25o)



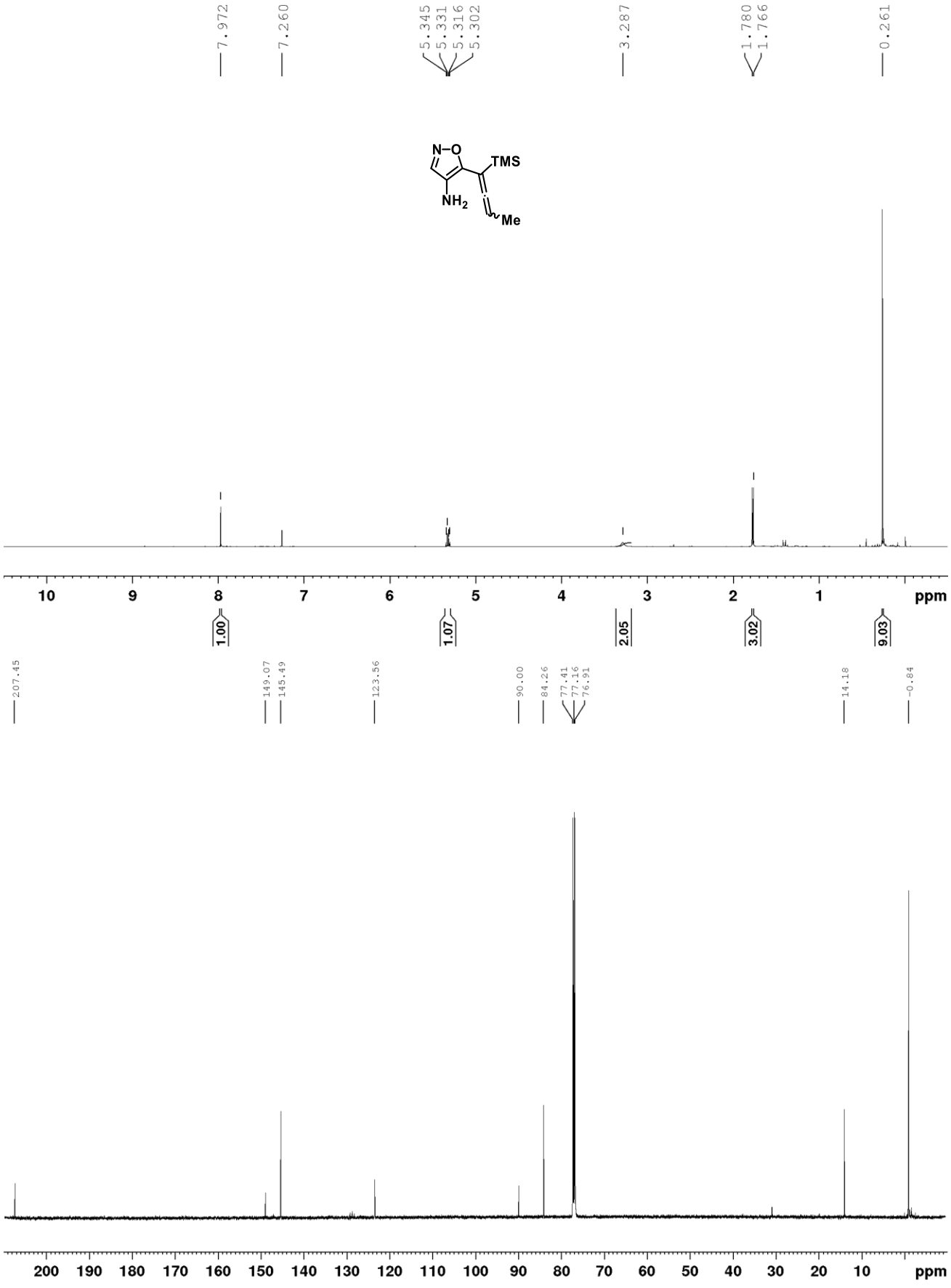
6-Phenylbenzo[*f*]isoxazolo[4,5-*c*]isoquinoline (47)



5-(1-(Trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-amine (56)



5-(1-(Trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-amine (57)



第 6 章

イソオキサゾールの光分解を利用した

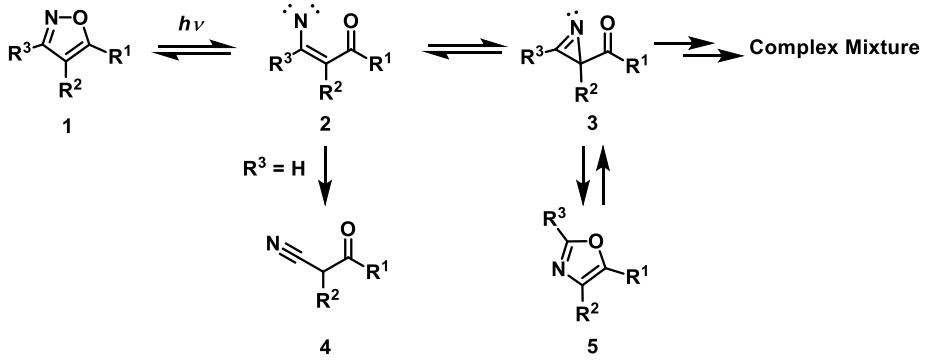
5ーイミダゾリンの合成とタンパク質ラベル化への展開

6－1　はじめに

序論において、イソオキサゾールの開環を基盤とする有機合成反応は、天然物合成や複素環合成において重要かつ有用であることを述べた。イソオキサゾールを開環させる手法としては、接触水素還元[1)]や、3 位または 5 位における脱プロトン化[2)]が古くから用いられている。また、近年では遷移金属触媒を用いた、イソオキサゾールの開環を鍵とする分子変換法の報告が相次いでいる[3)]。一方で、イソオキサゾールは紫外光照射下で光分解を起こすことが古くから知られている[4)]。本反応においては、光照射のみでイソオキサゾールから高反応性中間体が生じるが、この中間体は他の方法による調製が困難である。したがって、この高反応性中間体を有効に利用できれば魅力的な分子変換法の開発につながると期待される。しかしながら、本光反応はイソオキサゾールに連結する置換基や用いる光の波長に依存し、かつその制御が困難であるため、有機合成反応に利用されたことはほとんどなかった。そこで、本章ではイソオキサゾールの光分解反応に新たな利用価値を付与することを目指し、光分解物の捕捉を基盤とした分子変換およびタンパク質ラベル化を検討したので以下に詳細を述べる。

6－2　研究計画

イソオキサゾールの光分解反応の機構[5)]を Scheme 6-1 に示す。本機構において、光照射条件下でイソオキサゾール **1** から、アルケニルニトレン **2** やアジリン **3** が高反応性中間体として生じることが示されている。このうち、アルケニルニトレン **2** の寿命は数マイクロ秒[6)]と短いが、ニトレンの近傍に有機分子が存在していれば、C-H 結合への挿入反応が進行するのではないかと考えた[7)]。一方で、アジリン **3** はニトレン **2** と比較して寿命が長く、単離された報告もある[4b)]。さらに、単離されたアジリンと種々の求核剤との反応も報告されている[8)]。したがって、求核剤存在下でイソオキサゾールに光を照射すれば、生じるアジリン **3** を求核剤によって捕捉させられるではないかと考えた。しかしながら、光照射下でアジリン **3** はオキサゾール **5** に異性化するのみならず、さらに分解して複雑な混合物を生じることが問題となる[4,9)]。よって、本目的を達成するためには、アジリン **3** が分解する前に速やかに求核剤との反応を進行させる必要があると考えた。



Scheme 6-1. Mechanism of Isoxazole Photolysis

前述の通り、求核剤がイソオキサゾールと近接した状態で光分解が進行すれば、生じたナイトレン **2** またはアジリン **3** は、求核剤によって速やかに捕捉されると期待できる。なお、生成物として、ニトレンが有機分子中の C-H 結合に挿入した **6** や、求核剤がアジリンのイミン部位に付加した **7**、

およびカルボニル基に付加した **8** を想定した（Figure 6-1）。

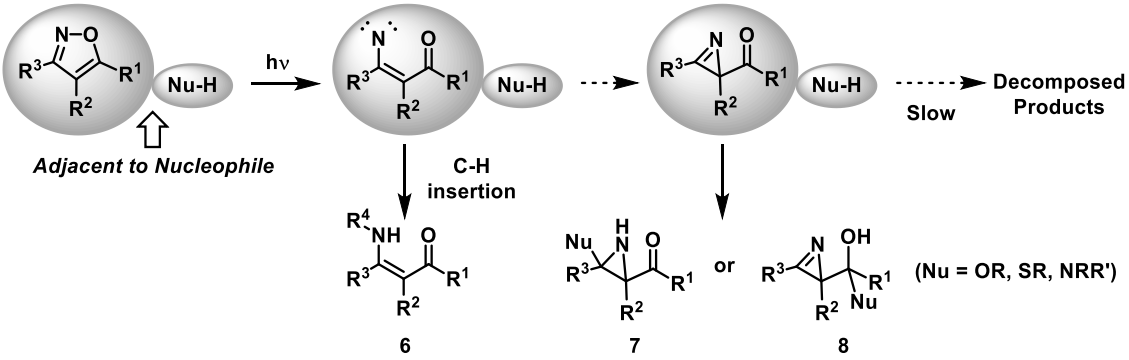


Figure 6-1. Proximity-Induced Trapping of Highly Reactive Intermediates

上記の計画ではイソオキサゾールの光分解反応を有機合成に用いることを念頭に置いているが、求核剤としてタンパク質を利用できれば、イソオキサゾールの光分解を利用したタンパク質のラベル化法も開発できると考えた（Figure 6-2）。すなわち、水中でタンパク質とイソオキサゾールとが近接した状態で光を照射すれば、イソオキサゾールの光分解物が近傍の求核性アミノ酸残基によって速やかに捕捉されるのではないかと考えた。本仮説を検証するために、あらかじめイソオキサゾールに検出用タグとしてアジド基を導入しておき、イソオキサゾールとタンパク質の混合物に光照射することとした。こうすることで、アジド基を足掛かりとしたクリック反応 [10]により蛍光色素を導入でき、この色素が発する蛍光を観測することでラベル化の有無を確認できると考えた。

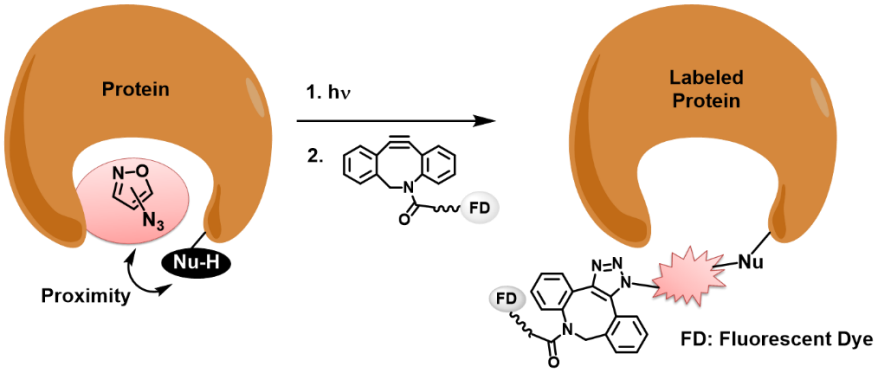


Figure 6-2. Protein Labeling via Photolysis of Isoxazole

以上の仮説に基づき、①イソオキサゾールの光分解反応を過剰量の求核剤存在下で行い、次いで②タンパク質ラベル化への展開を図ることとした。①の研究では、②への展開を念頭に、アミノ酸側鎖に含まれる求核性部位に構造が類似した求核剤を用いることとした。

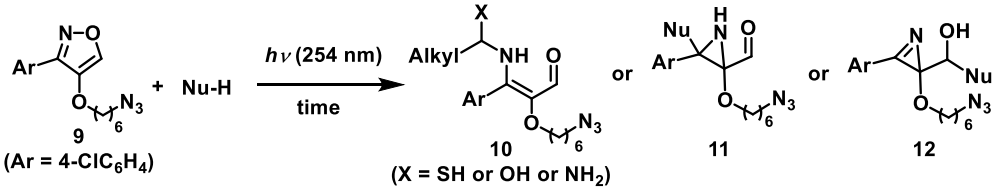
6－3　イソオキサゾールの光分解を利用した 5－ヒドロキシイミダゾリンの合成

6－3－1　初期検討および生成物の構造決定

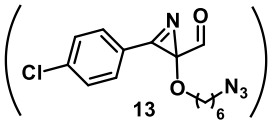
研究計画に従い、イソオキサゾールの光分解物の捕捉を検討した。Kebede らがメタノール溶媒中での光反応において、電子不足なアジリンへのメタノールの付加反応を報告している [11]ことから、求核性をもつ試薬を溶媒として用いることとした（Table 6-1）。なお、基質としては、側鎖末端にア

ジド基を有する **9** を用いた。のちのタンパク質ラベル化への展開を考慮すると、アジド基を足掛かりとしたクリック反応を利用すれば、タンパク質に対して様々な機能を簡便に付与できることから、本光反応でアジド基が許容されるかも調べることとした。求核剤としては、システインのモデルとしてブタンチオールを（entry 1）、セリンやトレオニンのモデルとしてエタノール（entry 2）を、リジン残基のモデルとしてブチルアミン（entry 3）を選択し、各溶媒に基質を溶解させ、これに紫外光（254 nm）を照射した。その結果、用いる求核剤によらず複雑な混合物が得られた。これは、イソオキサゾールから生じたアジリン **13** が、求核剤に捕捉される前に光分解を起こしたためであると考えている。粗生成物は複雑な混合物であったものの、求核剤による光分解物の捕捉を示唆する結果も得られた。すなわち、entry 3 では、粗生成物に比較的分離容易な高極性成分が含まれていたため、これを単離し、^{1}H NMR 解析を実施した。その結果、ブチルアミンやアリール基、およびアルコキシ基に由来するシグナルが観測されたため、ブチルアミンが光分解物を捕捉したことが示された。しかしながら、得られた化合物は想定していた生成物ではなく、構造決定には至らなかった。なお、entry 4 では、チロシン残基のモデルとして *p*－クレゾールを用いたところ、*p*－クレゾールが紫外光を吸収し、イソオキサゾールの光分解反応が進行せず、原料が回収された。entry 5 では対照実験として、求核剤の非存在下で、基質 **9** のアセトニトリル溶液に光を照射した。その結果、原料は消失したものの、対応するアジリン **13** は得られなかったことから、本基質の光分解により発生するアジリン **13** は不安定で寿命が短いことが示唆された。

Table 6-1. Photoreaction Using Nucleophile as Solvent

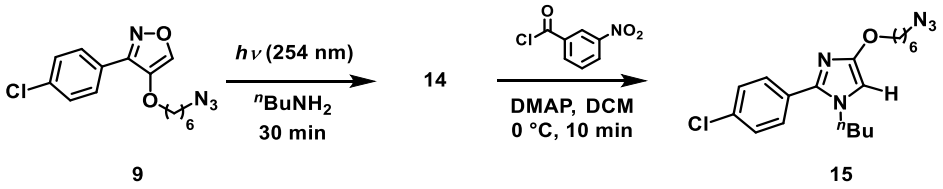


entry	Nu-H	time	observation
1	^{n}BuSH	3 h	complex mixture
2	EtOH	30 min	complex mixture
3	$NH_2{}^n$Bu	30 min	complex mixture
4	*p*-cresol	30 min	S.M. was recovered.
5[a]	-	10 min	complex mixture



[a] A solution of XX in MeCN (50 mM) was irradiated.
S. M. = Starting Material.

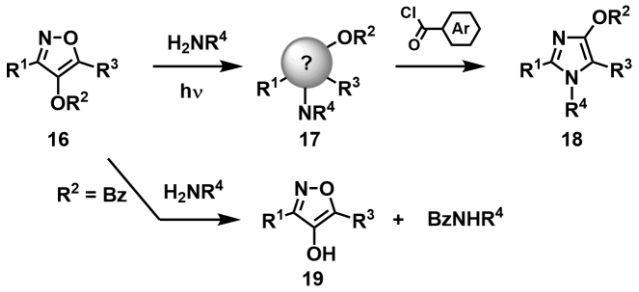
上記の Table 6-1, entry 3 の検討にて、分離容易な高極性化合物が得られた。この生成物 **14** がアミン部位をもつと推測し（後述の通り、この推測は誤っており、生成物はアミノ基ではなくヒドロキシ基を有していた）、これを足掛かりに高結晶性置換基を導入して単結晶 X 線構造解析を行おうと考え、得られた生成物と *m*－ニトロベンゾイルクロリドを反応させ、生成物の ^{1}H NMR 解析を実施したところ、その生成物はイミダゾール **15** であることが示された（Scheme 6-2）。光反応で得られた生成物 **14** の構造決定には至らなかったが、生成物 **14** はアシル化される官能基を有し、これがベンゾイル化されたのちに脱離することで芳香族性を獲得し、イミダゾール **15** が生成したと考えた。



Scheme 6-2. Preliminary Experiment

上記の予備的な実験により、アミン溶媒中でイソオキサゾールの光分解物を捕捉できることが明らかになったが、その構造は研究計画当初に想定していたものではなく、NMR 解析のみでは決定できなかった。そこであらかじめ結晶性の良い生成物を与えるよう、基質を設計し直すこととした。

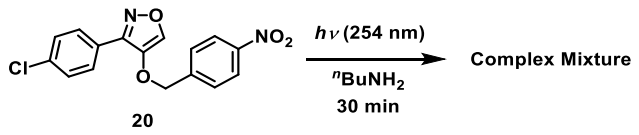
Scheme 6-2 での検討から、光反応による生成物 **17** は、イソオキサゾール **16** が骨格変換を起こした化合物であり、生成物 **17** は基質 **16** 上の置換基（R^1, OR^2, R^3）をすべて保持しているものと推測した（Scheme 6-3 上）。生成物 **17** に連結しているアルコキシ基（OR^2）は、自由度が高いため、生成物の結晶性を低下させる恐れがある。解決策の 1 つとして、アルコキシ基ではなくベンゾイルオキシ基を連結しておくことが考えられるが（Scheme 6-3 下）[12]、アミン溶媒中での光反応の際に、望まないエステルーアミド交換が起きることが懸念される。



Scheme 6-3. Hypothesis on the Formation of Imidazole 18

そこで、4 位を無置換とし、3 位および 5 位に結晶性を高めるアリール基を導入しておくこととした。一般に結晶性向上を目的とした場合は、ニトロフェニル基やブロモフェニル基がよく用いられる。しかしながら、本反応は 254 nm の光照射下で実施するため、ニトロ基や臭素は損なわれる恐れがある[a]。また、3,5ージアリールイソオキサゾールは 3 つのアリール基が共役した平面構造をとっており、容易に凝集するため溶解性は高くない。これに加えて、一般的に溶解性を低下させるニトロ基等の置換基を用いると、基質がアミン溶媒に溶解せず、光反応を実施できなくなると考えた。そこで、第 2 章から 5 章までの検討で得た知見を基に、ジクロロフェニル基と（トリフルオロメチル）

[a]実際に 4ーニトロベンジル基をもつ基質 **20** を本光反応に用いると複雑な混合物が形成され、その解析は困難であった（Scheme 6-4）。

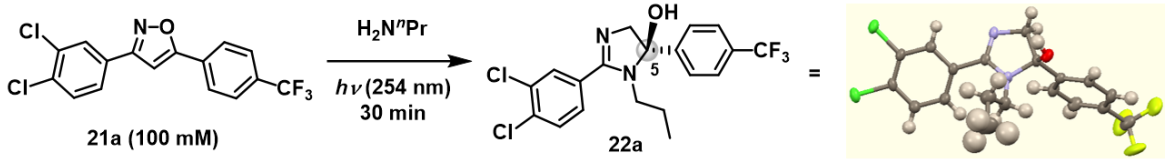


Scheme 6-4. Photoreaction of 4-(Nitorobenzyloxy)isoxazole 20

フェニル基を導入することとした。すなわち、1）塩素原子の導入により結晶性が著しく向上し[b]、かつ 2）トリフルオロメチル基の導入により結晶性が向上するとともに、基質の溶解性も向上する[c]と期待した。

アルキルアミンは溶媒量を用いる必要があるため、簡便に除去できる低沸点のアミンを用いることが好ましい。また、生成物の結晶性の低下を回避するためアルキル鎖はできるだけ短い方がよい。なお、結晶性を高めるアニリン誘導体やベンジルアミン誘導体の利用が一案として考えられるが、溶媒量用いるこれらのアミンが紫外光を吸収して、望む光反応の進行が妨げられる恐れがある（Table 6-1, entry 4 参照）。以上の点を考慮すると、メチルアミンやエチルアミンが最適だが、入手可能なものは水溶液であるため、基質のイソオキサゾールが溶解しない恐れがある。そこで、プロピルアミンを用いることとした。

以上の設計に基づき、イソオキサゾール 3 位の置換基を 3,4－ジクロロフェニル基、5 位の置換基を 4－（トリフルオロメチル）フェニル基とした基質 **21a** を合成し、プロピルアミンを溶媒量用いて光反応を実施した（Scheme 6-5）。その結果、さきの予備的な実験で得たものと類似した高極性化合物が固体として得られた。さらに、得られた生成物の単結晶 X 線構造解析に成功し、その構造は 5－ヒドロキシイミダゾリン **22a** であることを明らかにした。



X-Ray Structure of 22a

Scheme 6-5. Photoreaction of 3,5-Diarylisoxazole 21a and X-Ray Structural Analysis

以上の検討により、アミンによるイソオキサゾールの光分解物の捕捉に初めて成功した。生成物の構造は研究計画当初に想定していたものとは異なるものであった。また、これまでにアジリンとアミンとの反応は報告されているが [14]、本光反応はそれら過去の報告とも異なる生成物である 5－ヒドロキシイミダゾリン **22a** を与えた点で興味深いと考えている。5－ヒドロキシイミダゾリンは、イミダゾールが水和により脱芳香族化されたものと見なすことができ、かつ分子内にヘミアミナール部位をもつことからも、不安定であり合成は困難である。

[b]例として、室温下で 3－フェニルイソオキサゾール**(23a)**は液体であるが、塩素原子を 1 つもつ 3－（4－クロロフェニル）イソオキサゾール**(23b)**は固体として得られた（Figure 6-3）。

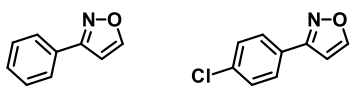


Figure 6-3. Comparison of 3-Phenylisoxazole and 3-(4-Chlorophenyl)isoxazole

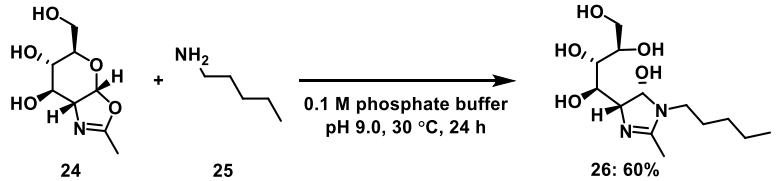
[c]有機フッ素化合物の一般的特徴として、分子間力が弱いことが知られている [13]。

事実、これまでにいくつかの合成例があるものの[d]、合成可能な誘導体の構造多様性は著しく制限されており、生成物 **22a** のようなジアリール体は過去に合成例がない。したがって、見出した反応は 5－ヒドロキシイミダゾリンの新規合成法として有用である。

6－3－2　反応条件の検討

前項で、イソオキサゾールの光分解物をアミンにより捕捉することで、5－ヒドロキシイミダゾリンが得られることを見出した。この発見をもとに、新規 5－ヒドロキシイミダゾリンの合成法を開発すべく、本項では Scheme 6-5 に示した反応の収率向上を目指し、反応条件を検討した（Table 6-2）。entry 1 は Scheme 6-5 に示した条件下で反応を実施した結果であるが、多数の副生成物が生じ、目的物 **22a** の単離収率は 26%と低いものであった。収率向上を図るにあたって、生成物 **21a** がヒドロキシ基をもつことに着目した。生成物 **22a** が得られるためには、溶媒であるアミンとイソオキサゾール 5 位の炭素（図中で印をつけた位置）との間に結合が形成されなければならない。その結合形成の際に、もしイソオキサゾール 2 位の酸素原子が水として一度放出されるのであれば、ヒドロキシ基はその水に由来することとなる。そこで、反応系中に水を添加することでヒドロキシ基の導入過程が促進されれば、収率が向上するのではないかと期待した。すなわち、entry 2 の条件では基質のアミン溶液に対し、基質が析出しない程度に水を加え、このアミン/水混合溶液に対して紫外光を照射した。その結果、期待した通り収率が向上し、単離収率 73%で 5－ヒドロキシイミダゾリン **22a** が得られた。なお、タンパク質ラベル化への展開を見据え、水の代わりに pH 7.4 の MES バッファーを用いたところ、収率 65%で目的物 **22a** が得られた。このことから、バッファー中の成分[e]が大きな影響をおよぼさないことがわかった（entry 3）。なお、上記の検討においてはアミンを溶媒量用いていたが、水存在下でアミンの使用量が削減できないかと考え、entry 4 に示す条件で検討を行った。すなわち、アセトニトリルを溶媒とし、10 当量のプロピルアミンと少量の水を添加して光反応を実施した。このとき、アミンと水の体積比が entry 2 の条件と等しくなるように設定した。その結果、目的物 **22a** の収率は 19%に低下した。この結果から、6－2 で述べた仮説通り、求核剤がイソオキサゾールの近傍に存在しない状態で光反応を実施すると、光分解物がアミンによって捕捉される前にさらなる分解を起こすことが示された。

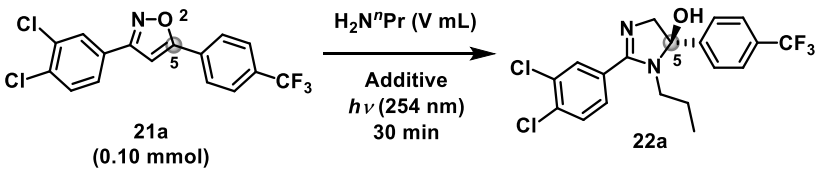
[d]一例として、大野らは糖オキサゾリン **24** とアミン **25** から 5－ヒドロキシイミダゾリン **26** を得たことを報告している（Scheme 6-6）[15a]。



Scheme 6-6. Synthesis of 5-Hydoxyimidazoline from Sugar Oxazoline 24

[e]MES バッファーは 2－モルホリノエタンスルホン酸を含む緩衝液であり、水酸化ナトリウムを用いて pH を 7.4 に調節したものを用いた。

Table 6-2. Effect of Water Addition on the Photoreaction



entry	V (mL)	Additive	yield (%)
1	1.0	none	26
2	1.0	H_2O (0.15 mL)	73
3	1.0	50 mM MES Buffer (pH 7.4, 0.15 mL)	65
4[a]	0.041	MeCN (0.80 mL) H_2O (6.2 μL)	19

[a] 1a (0.05 mmol), H_2N^nPr (41 μL, 10 equiv.) were used.

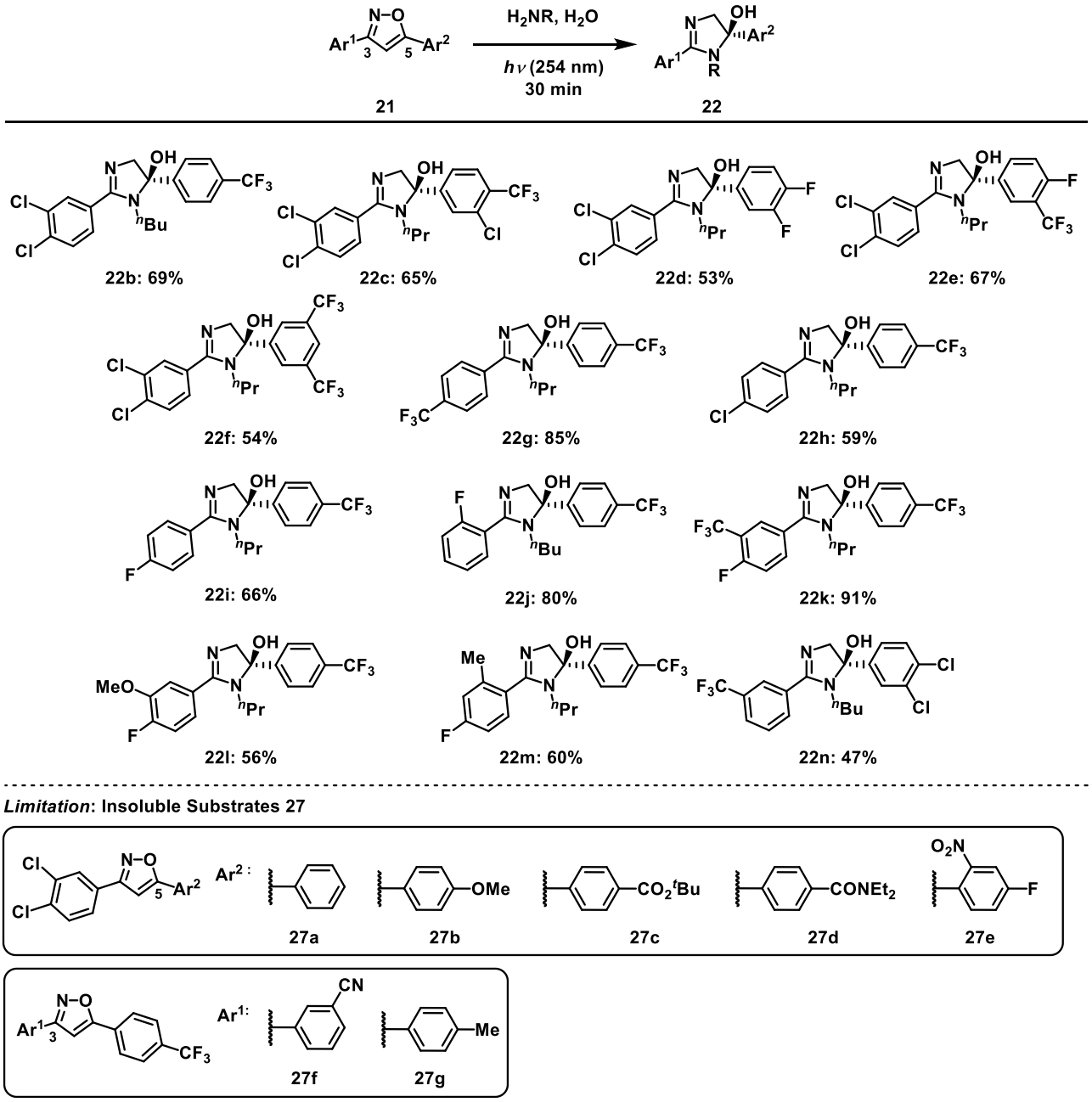
以上の検討より、水の添加によって 5－ヒドロキシイミダゾリン **22a** の収率が大幅に向上することを見出した。

6－3－3　基質適用範囲の検討

前項で見出した、アミン/水混合溶媒を用いる条件をもとに、本光反応の基質適用範囲を調査することとした。

まず、前項で用いた基質 **21a** と同様の、3,5－ジアリールイソオキサゾールを基質とし、各アリール基上の置換基がおよぼす影響を調べることとした（Scheme 6-7）。なお、前項の検討ではプロピルアミンを用いていたが、これをブチルアミンとしても収率が大きく低下することなく、収率 69%でイミダゾリン **22b** が得られたため、以降の検討ではいずれかのアミンを用いて検討することとした。まず、イソオキサゾール 3 位の置換基を 3,4－ジクロロフェニル基に固定し、図中 Ar^2 上の置換基を変更して光反応を実施した。その結果、Ar^2 上に 1 つないしは 2 つのトリフルオロメチル基またはフルオロ基をもつ場合に、対応する 5－ヒドロキシイミダゾリンが得られた（**22c**: 65%, **22d**: 53%, **22e**: 67%, **22f**: 54%）。対照的に、Ar^2 上に 1 つもフッ素原子をもたない **27a-d** はアミン/水混合溶媒のみならず、アミン溶媒にも溶解しなかったため、反応を実施できなかった。また、基質 **27e** は Ar^2 上に 1 つのフルオロ基と、1 つのニトロ基を有している。6－3－1 で述べたニトロ基の溶解性を下げる効果によって、基質 **27e** はアミン溶媒に溶解しなかった。以上の結果から、Ar^2 を良好な結果を与えた 4－（トリフルオロメチル）フェニル基に固定し、続いて Ar^1 上の置換基を変更した。その結果、Ar^1 上にトリフルオロメチル基をもつ **22g** は高収率（85%）で得られた。また、**22g** よりも収率は低下したものの、塩素やフッ素をもつ 5－ヒドロキシイミダゾリンも中程度から良好な収率で得られた（**22h**: 59%, **22i**: 66%, **22j**: 80%）。Ar^1 上に二つ以上の置換基がある場合も同様な傾向がみられた。すなわち、トリフルオロメチル基をもつ **22k** が 91%と高収率で得られ、メトキシ基をもつ **22l** やメチル基をもつ **22m** がそれぞれ中程度の収率で得られた（**22l**: 56%, **22m**: 60%）。なお、Ar^1 上にシアノ基

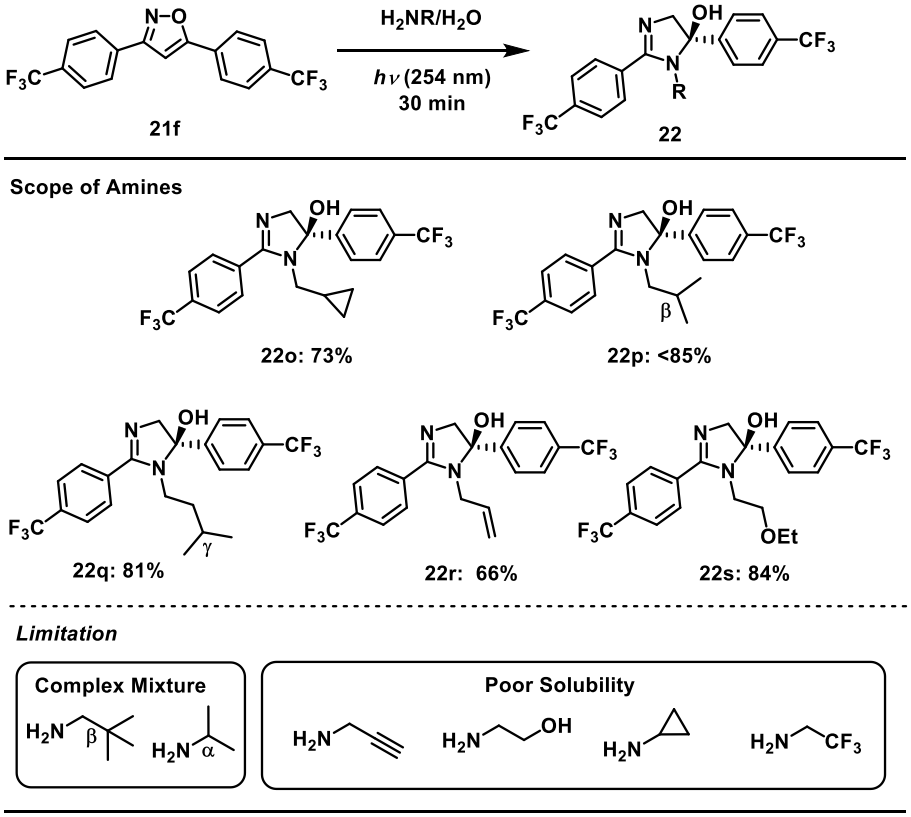
をもつ基質 **27f** とメチル基をもつ基質 **27g** は、溶解性が不十分であったため反応を実施できなかった。最後に、基質 **21a** とは逆に、Ar^1 を 3－（トリフルオロメチル）フェニル基、Ar^2 を 3,4－ジクロロフェニル基としたところ、収率 47%で対応する **22n** が得られた。



Scheme 6-7. Substrate Scope of 3,5-Diaryl Isoxazoles 21

続いて、使用可能なアミンについて検討した（Scheme 6-8）。この際、さきの検討において高収率で目的物が得られた基質 **21f** を用いた。検討の結果、本反応は用いるアミンのかさ高さに大きな影響を受けることが明らかになった。まずシクロプロピルメチルアミンを用いたところ、対応する 5－ヒドロキシイミダゾリン **22o** が収率 73%で得られた。つぎにイソブチルアミンを用いて反応を実施したころ、目的物 **22p** の生成は確認できたものの、不安定で精製が困難であった。両者の違いはア

ミンのβ位の立体障害によるものと考え、β位が第四級炭素であるネオペンチルアミンを用いたところ、ほぼ全く目的物は得られなかった。また、アミンのα位が第三級炭素であるイソプロピルアミンを用いても同様に、5－ヒドロキシイミダゾリンは得られなかった。これと対照的に、γ位が第三級炭素であるイソアミルアミンを用いると、望む **22q** が収率 81%で得られた。以上の検討結果から、アミンのα位およびβ位は第一級炭素および第二級炭素であることが好ましいとわかった。この知見から、アリルアミンやエトキシエチルアミンは、アミノ基周辺の立体障害が小さいため目的物を与えるものと期待して検討したところ、それぞれ対応する生成物が良好な収率で得られた（**22r**: 66%, **22s**: 84%）。なお、プロパルギルアミンや、エタノールアミン、シクロプロピルアミン、トリフルオロエチルアミンの利用も検討したが、基質 **21f** の溶解性が不十分であったため反応を実施できなかった。

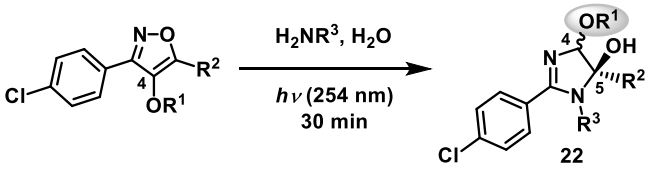


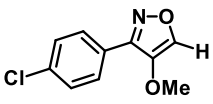
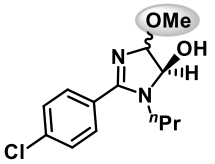
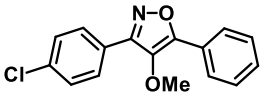
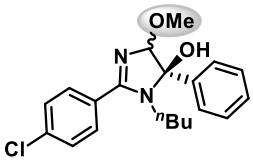
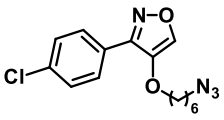
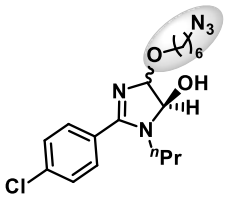
Scheme 6-8. Amine Scope

最後に、4－アルコキシイソオキサゾールを基質として検討した（Table 6-3）。まず、4 位にメトキシ基をもつ基質 **28** を用い、プロピルアミン中で光反応を実施した。その結果、対応する 5－ヒドロキシイミダゾリン **22t** が収率 52%で得られた。なお、この際のジアステレオ比は 2.3：1 となった（entry 1）。5 位にフェニル基を有する 3 置換イソオキサゾール **29** を基質とした際も、イミダゾリン **22u** が収率 39%で得られた（entry 2）。さきの Scheme 6-7 および 6-8 で示した検討では、溶解性を向上させるためにトリフルオロメチル基やフルオロ基をもつ基質を使用する必要があったが、entry 1, 2 での検討結果から、4 位にアルコキシ基をもつ基質の場合はフッ素原子の導入は必要ないことが示された。また、生成物 **22t, 22u** はいずれも油状物質として得られた。これまで合成してきた 5－ヒドロキシイミダゾリン **22a-s** のほとんどが固体として得られたことから、6－3－1 で述べた結晶性につ

いての考察、すなわち基質の 4 位アルコキシ基が生成物 **2** の結晶性を低下させるという考察が裏付けられた。さらに、側鎖末端にアジド基を有する基質 **9** を用いたところ、同様に 5－ヒドロキシイミダゾリン **22v** が収率 52%、ジアステレオ比 2.0 : 1 で得られた（entry 3）。これにより、アジド基が本光反応の条件下で損なわれないことが改めて確認できた。

Table 6-3. Synthesis of 4-Alkoxy-5-hydroxyimidazoline 22t-v



entry	Substrate	Product
1	 28	 22t: 52%, dr 2.3 : 1
2	 29	 22u: 39% single diastereomer
3	 9	 22v: 52%, dr 2.0 : 1

以上の検討から、本光反応を進行させるためにはアミンに対して溶解性の高い基質を用いることと、およびかさ高いアミンの使用を避けることの重要性を明らかにした。また、5－ヒドロキシイミダゾリンの安定性についても知見を得た。すなわち、4 位無置換体 **22a-s** をジクロロメタン等の有機溶液中、－20 °C で保管したところ、一晩～数日経過後にはほとんど完全に分解したことを TLC、および ^{1}H NMR 解析から確認した。その一方で、4 位にアルコキシを有する **22t-v** は **22a-s** と比較して安定であり、ジクロロメタン中、0 °C で一週間以上保管しても分解はみられなかった。このアルコキシ基による安定化効果を以下の通り考察した（Figure 6-4）。まずイミダゾリンが分解する原因として、ヒドロキシ基が脱離してアミジニウムカチオン **30a** が形成されるためと考えた。そこで、このカチオン種の 4 位にアルコキシ基（OR^1）がある場合、アルコキシ基の電子求引効果によりアミジニウムカチオン **30b** が不安定化するため、4－アルコキシイミダゾリン **22t-v** からは対応するアミジニウムカチオンが生じにくいのではないかと推察した。

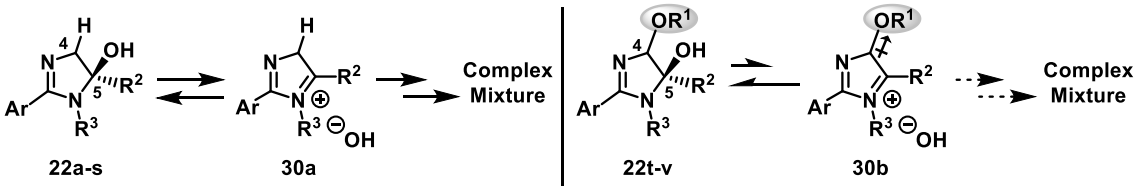
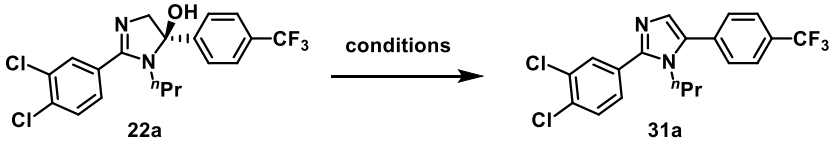


Figure 6-4. The Effect of Alkoxy Group at the C4 Position

6−3−4　5−ヒドロキシイミダゾリンの変換

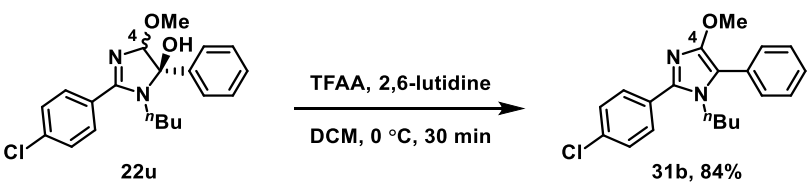
5−ヒドロキシイミダゾリン **2** は水和されたイミダゾールと捉えられるため、脱水反応によりイミダゾールに変換されると期待できる。そこで、イミダゾリン **22a** を基質として脱水反応を検討した（Table 6-4）。Scheme 6-2 で示した初期検討において、光反応で得られた生成物に酸塩化物をベンゾイル化することでイミダゾールが得られたことから、まずアシル化反応を検討することとした。すなわち、ジクロロメタン溶媒中、塩基として 2,6−ルチジン、活性化剤として無水トリフルオロ酢酸を用いたところ、速やかに反応が進行し、望むイミダゾール **31a** が収率 79%で得られた（entry 1）。なお、大野らは 5−ヒドロキシイミダゾリンを水中で加熱するとイミダゾリンに変換されたと報告している [15a]。そこで、イミダゾリン **22a** を水/エタノールの混合溶媒中で加熱処理したところ、複雑な混合物が得られた（entry 2）。このことから、合成した 5−ヒドロキシイミダゾリン **22a** は熱的な条件下で分解することが示された。また、エタノール溶媒中で塩酸を作用させたところ、この条件下でも複雑な混合物が生成した（entry 3）。これは、酸性条件下で基質中のアミジン部位やアミナール部位が加水分解を受けたためではないかと考えている。以上より、脱水反応の手法としてアシル化が最も適していることがわかった。

Table 6-4. Dehydration of 5-Hydroxyimidazorine 22a



entry	conditions	yield (%)
1	TFAA, 2,6-lutidine, DCM, 0 °C	79
2	H_2O/EtOH (2:1) 70 °C	Complex Mixture
3	HCl, EtOH, rt	Complex Mixture

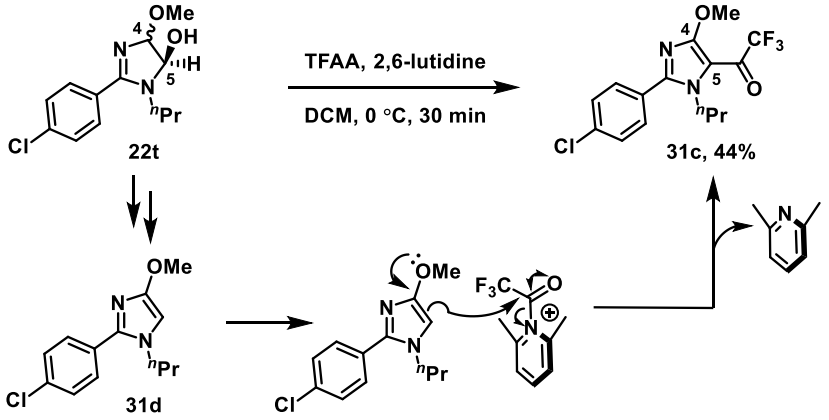
続いて、この脱水反応により、4−メトキシイミダゾリン **22u** を対応するイミダゾール **31b** に変換できると考え検討した（Scheme 6-9）。その結果、反応は速やかに進行し、望むイミダゾール **31b** が収率 84%で得られた。



Scheme 6-9. Dehydration of 4-Methoxyimidazoline 22u

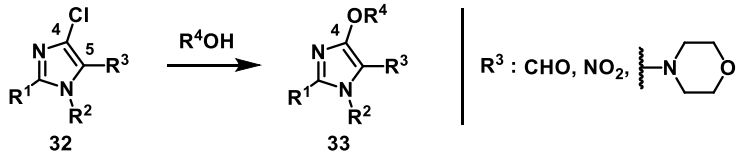
これまで報告された 4−アルコキシイミダゾールの合成法においては、基質適用範囲の狭さや[f]、4 置換体合成時の位置選択性が問題となっている[g]。開発した光反応と脱水反応を組み合わせることで、イソオキサゾール 4 位の置換基（第 4 章で導入法を開発）をイミダゾール 4 位の置換基へと転換できるため、多様な 4−アルコキシイミダゾールの合成に有用と考えられる。

なお、5 位の炭素の級数が第 3 級である 5−ヒドロキシイミダゾリン **22t** を、同様の脱水条件に付したところ、5 位にトリフルオロアセチル基をもつイミダゾール **31c** が収率 44%で得られた（Scheme 6-10）。本生成物は、脱水反応により 4−メトキシイミダゾール **31d** が生じたのち、イミダゾール 5 位における Friedel-Crafts アシル化反応が進行したことで得られたものである。過去に 4−アルコキシイミダゾールの Friedel-Crafts アシル化反応の報告はなく、本検討により、温和な条件下で新規なアシル化反応が進行することが示された。



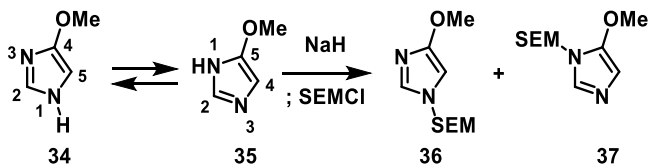
Scheme 6-10. Dehydration/Friedel-Crafts Acylation Cascade

[f]イミダゾールの 4 位への位置選択的なアルコキシ基の導入法として、クロロ基を脱離基とする置換反応のみが報告されている。過去の報告では 5 位の置換基はホルミル基[16a]やニトロ基[16b]、およびモルホリノ基[16c]が用いられている（Scheme 6-11）。



Scheme 6-11. Substitution Reaction of 4-Chloroimidazole

[g]あらかじめアルコキシ基を有する鎖状化合物を用いる手法[17]では、1 位の窒素上に置換基をもたないイミダゾールが合成されており、これは 5−アルコキシイミダゾールと平衡の関係にある。一例として、メトキシイミダゾール中の窒素をアルキル化すると、2 つの位置異性体が生じることが報告されている（Scheme 6-12）[18]。なお、位置異性体比は報告されていない。

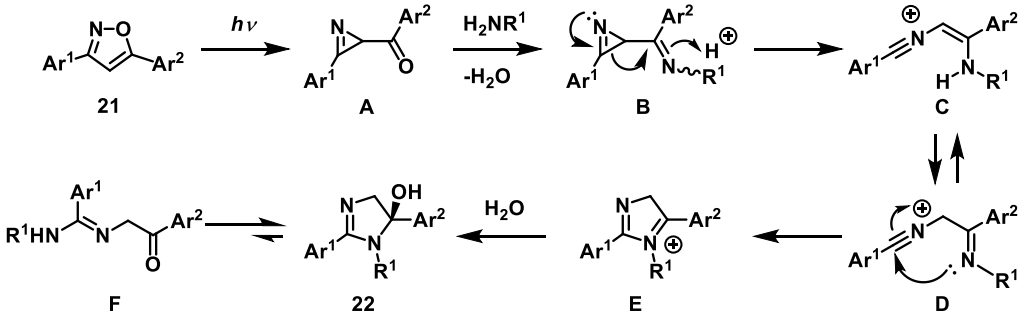


Scheme 6-12. Substitution Reaction of 4-Chloroimidazole

以上の検討により、ヒドロキシ基のアシル化を経る脱水により、5−ヒドロキシイミダゾリンを供給が容易でないイミダゾールへ変換できることを実証した。

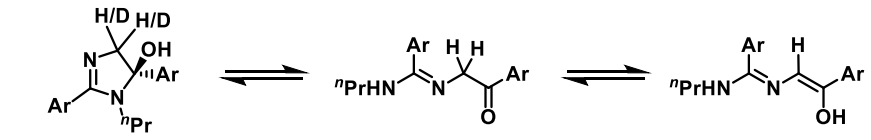
6−3−5　推定反応機構

イソオキサゾールの光分解をアミン/水溶媒中で行うと、5−ヒドロキシイミダゾリンが得られることを見出した。本項では、この反応の推定反応機構を示す（Scheme 6-13）。まず、イソオキサゾール **21** の光分解によりアジリン **A** が生じる。続いて溶媒量用いたアミンが、アジリン中のケトン部位と反応してイミン **B** が生成する。このイミンはさらに、ひずんだ 3 員環の開環を駆動力としてエナミン **C** に異性化する。このエナミン **C** とイミン **D** との間に平衡が生じるが、分子内窒素の正電荷を解消するように、ニトリリウムイオンに対してイミンが求核攻撃することで環状アミジニウムカチオン **E** が生成し、最後に水が求核付加して、イミダゾリン **22** が得られると考えた。6−3−2 で述べた通り、本反応の収率は水の添加により大幅に向上する。これは、水の添加により 1) エナミン **C** からイミン **D** への異性化が促進される [19]、2) アミジニウムカチオン **E** への水の求核付加が促進されるためであると説明できる。また、6−3−3 で述べた通り、アミン上の置換基 R^1 がかさ高い場合は生成物 **2** がほとんど得られなくなる。これは、**D→E** の過程で置換基 R^1 と Ar^1 の間に立体反発が生じて環化反応が進行しづらくなることや、**E→2** の過程で、反応点が置換基 R^1 に遮へいされるためと説明できる。



Scheme 6-13. Plausible Mechanism

なお、生成物 **22** はヘミアミナール構造をもつため、5 員環が開環したケトン **F** に変換されうる。実際に、5−ヒドロキシイミダゾリン **22** とケトン **F** 間の平衡が、^{1}H NMR 解析から示唆された。すなわち、DMSO 溶液中で観測されたイミダゾリン **22g** 中の 4 位のプロトンが、重溶媒として $CDCl_3/CD_3OD$ (20 : 1)の混合溶媒を用いると、そのうち 65%が重水素化されていた（Scheme 6-14）。これは、イミダゾリン **22g** とその開環体であるケトン **F'**、さらには **F'**のケト―エノール異性体であるエノール **G** とが平衡関係にあり、エノール **G** が重メタノールから重水素を捕捉したためと考えている。

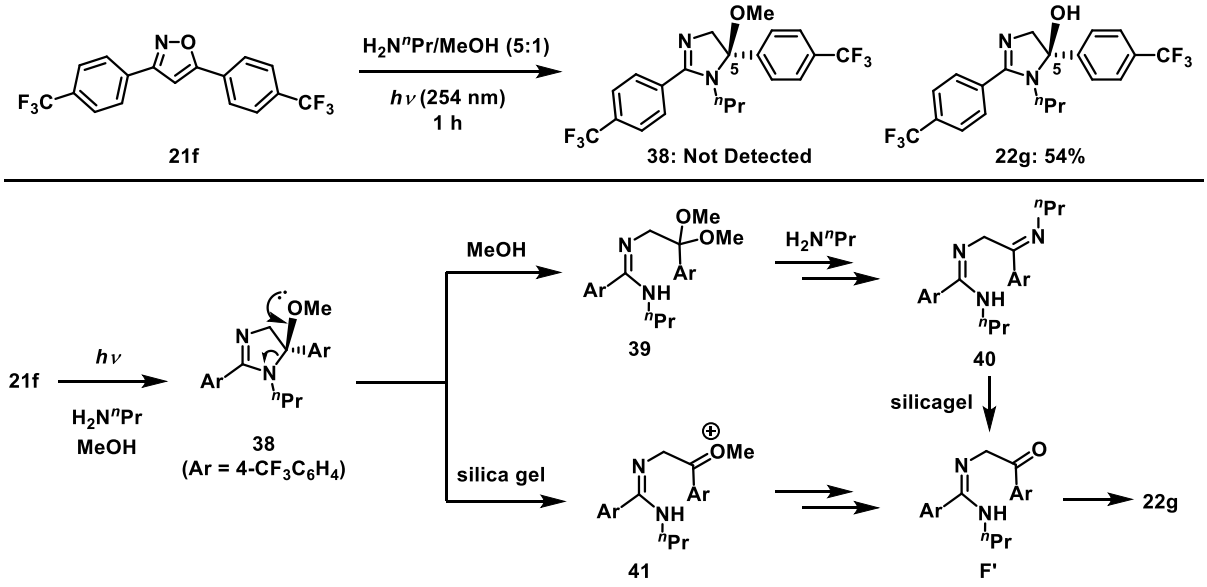


22g (Ar = 4-$CF_3C_6H_4$) F' G

Total %D: 0% in DMSO-d_6
65% in $CDCl_3/CD_3OD$ (20 : 1)

Scheme 6-14. Equilibrium between 22g and F'

なお、本光反応を、水の代わりにメタノールを用いて実施し、得られた粗生成物の精製を試みた（Scheme 6-15）。上記の反応機構から、中間体 **E** にメタノールが付加して 5－メトキシイミダゾリン **38** が得られるものと予測したが、実際には 5－メトキシイミダゾリン **38** は得られず、5－ヒドロキシイミダゾリン **22g** が収率 54%で得られた。この結果から、もしメトキシ体 **38** が生成しても、さらなる変換によりヒドロキシ体 **22g** に導かれることが示唆された。すなわち、メトキシ体 **38** が開環しつつメタノールと反応してアセタール **39** が生じる。これがさらに、イミン **40** を経由して加水分解されることでケトン **F'**が生成しうると考えた。また、5－メトキシイミダゾリン **38** が、シリカゲル上で加水分解されることでもケトン **F'**は生成しうる。以上の考察は憶測の域を出ないが、本実験により、一般に不安定なヘミナール部位をもつ 5－ヒドロキシイミダゾリンが、溶液中でその開環体であるケトンと平衡関係にあるため、単離できるほどの安定性を有することが示唆された。



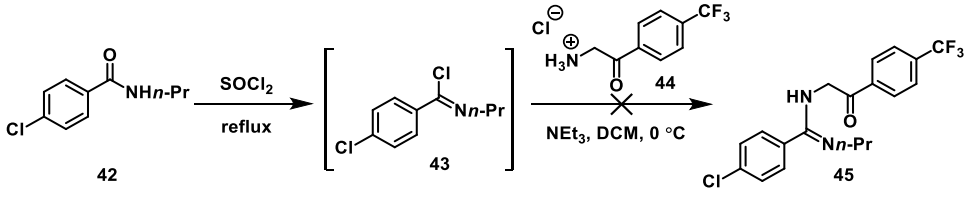
Scheme 6-15. Addition of Methanol Instead of Water

以上、開発した光反応の反応機構について考察した。想定した中間体の別法による合成が困難なため[h]、反応機構の完全な証明は困難であるものの、水の添加がもたらす反応促進効果や、アミン上の置換基のかさ高さがおよぼす影響について、提唱した反応機構に基づいて合理的に説明できる。

6−4　イソオキサゾールの光分解反応を用いるタンパク質のラベル化

研究計画で述べたイソオキサゾールの光分解反応を用いるタンパク質のラベル化が可能であるか検証することとした。まずモデル実験として、ラベル化剤として 4−アルコキシイソオキサゾール **9** および **46**、モデルタンパク質としてウシ血清アルブミン（BSA）[20]を用いることとした。アルブミンは血液中に最も豊富に存在するタンパク質であり、生体内で脂質やアミノ酸、さらには薬剤などの運搬を担う。とくに、運搬される薬剤分子中の疎水性部位はアルブミンと強く結合し、薬剤―アルブミン複合体の安定化に寄与することが知られている。そこで、芳香環を多くもつ疎水的な分子をラベル化剤とし、アルブミンとの疎水的相互作用を利用してラベル化剤とアルブミンとを近接させた状態を作り出すことができれば、ラベル化剤近傍に存在するアミノ酸残基によってイソオキサゾールの光分解物が捕捉されると考えた。実際の検討を以下の手順で行った。まず 10 μM の BSA と各化合物を共存させ、0 °C で 365 nm の光を 30 分間照射した。その後、ヨードアセトアミドを用いて BSA のシステイン残基をブロッキングした。続いて DBCO-Cy3 を加え、ラベル化剤のアジド基を足掛かりとしたクリック反応により蛍光団を導入した。その後、 5 分間 95 °C で加熱してタンパク質を変性させたのち、電気泳動により分離した。測定した蛍光、および CBB 染色の結果を Figure 6-5 に示す。両化合物とも、光照射しない場合（lane 3, 7）と比較して、光照射した場合（lane 4-6, 8-10）に Cy3 由来の蛍光強度が増加したことから、仮説通り、光照射によりイソオキサゾール誘導体がタンパク質に結合することが示された。脂溶性の高い **46** の方が高効率で BSA を修飾しているが、これは **46** の方が **9** と比較してより強く BSA と相互作用したためと考えられる。また、**46** の吸収波長は **9** よりも長いために 365 nm の励起光でより効率的に励起された可能性もある。なお、明確な濃度依存性が観察されなかったが、これは化合物の溶解性が原因である。すなわち、**9** は 1000 μM, **26** は 100 μM よりも高い濃度で化合物の析出が観察され、この析出によって光の透過が阻害され、反応効率が低下したと考えた。

[h]Scheme 6-13 中のケトン **F** を、イミドイルクロリド **43** とアミン塩酸塩 **44** から合成しようと試みたが、目的物 **45** は得られなかった（Scheme 6-16）。



Scheme 6-16. An Attempt to Synthesize Ketone 45

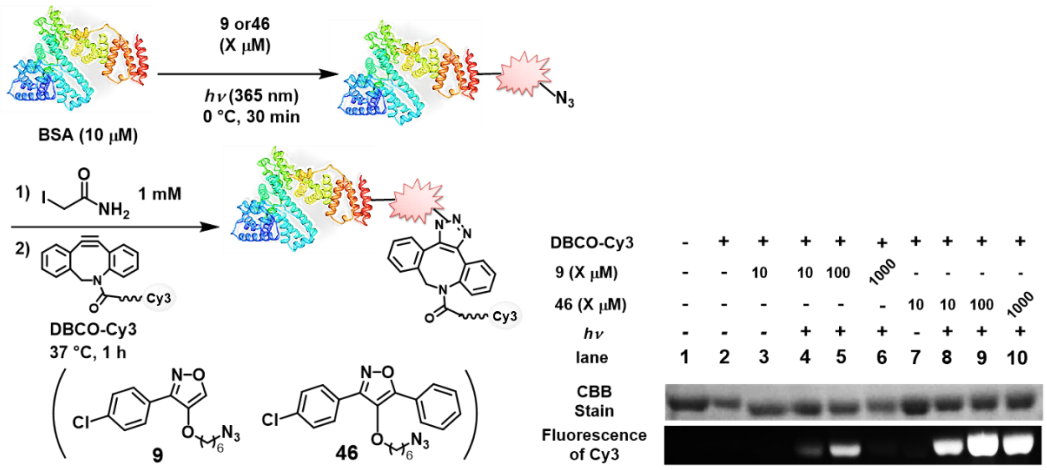


Figure 6-5. BSA Labeling by Photolysis of Isoxazoles 9, 46

続いて、他のタンパク質も同様にラベル化されるか検討した（Figure 6-6）。この際、ラベル化剤としては、さきの検討でより高いラベル化効率を示した 3 置換イソオキサゾール **46** を用いることとした。タンパク質としてストレプトアビジン（SAv）や炭酸脱水酵素（CA）、およびオボアルブミン（OVA）を用い、タンパク質の濃度を 10 μM、ラベル化剤の濃度を 100 μM とし、さきと同様の手順に従ってタンパク質のラベル化を試みたところ、すべてのタンパク質がラベル化された。3 つのタンパク質の分子量はそれぞれ SAv: 13 kDa, CA: 29 kDa, OVA: 45 kDa であり、それぞれのタンパク質が有するリジン残基数は SAv: 4, CA: 18, OVA: 20 である（後述の通り、本ラベル化反応においてリジン残基が修飾部位であることが強く示唆されている）。このように性質の異なるタンパク質にも、本ラベル化法が適用可能であることを実証した。

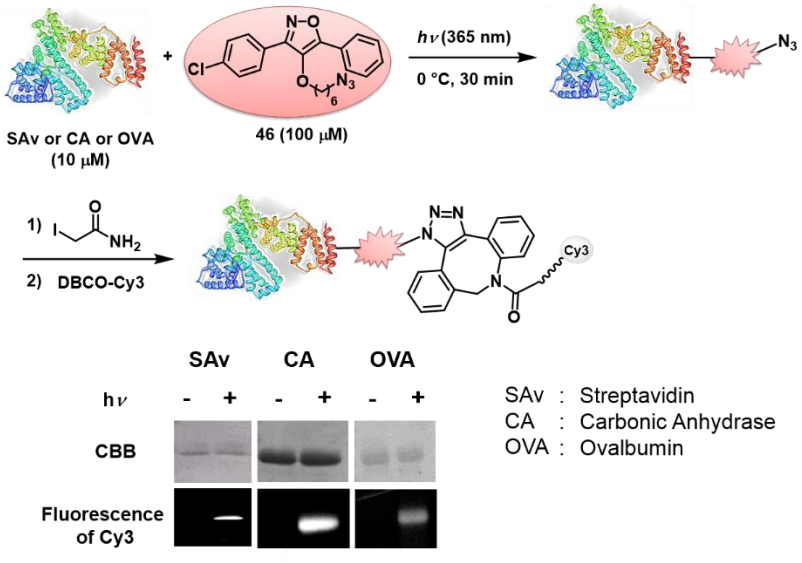


Figure 6-6. Photolabeling of SAv, CA, OVA

以上の検討により、イソオキサゾールの光分解を利用することで、タンパク質をラベル化できることを実証した。しかしながら、タンパク質ラベル化の反応条件は 6−3 でアミン/水の混合溶媒中で光反応を行う条件と大きく異なるため、タンパク質のラベル化の機構は未解明である。そこで、まずタンパク質ラベル化における修飾部位を特定するべく、ペプチドのラベル化を試みた（Figure 6-7）。

すなわち、ペプチドとラベル化剤 **46** との混合物に対して光照射したのち、MALDI-TOF MS 解析によってラベル化の有無を確認したのち、続く MS/MS 解析により修飾部位を特定しようと考えた。用いたペプチドは Figure 6-7 に示す 3 種であり、これらのペプチド中には 20 種類のアミノ酸のうち 18 種類が含まれている。含まれていないアミノ酸残基はグルタミン酸（G）とアスパラギン（N）であるが、それぞれ 1 炭素分だけ側鎖の長さが異なる、アスパラギン酸（D）とグルタミン（Q）が含まれているため、選択した 3 種のペプチドで生体内に存在する主要なアミノ酸残基は十分に網羅されていると考えた。実際に検討した結果、いずれのペプチドも全くラベル化されなかった。これは、溶液中でラベル化剤 **46** とペプチドが近接していないため、イソオキサゾールの光分解物がアミノ酸残基によって捕捉されなかったためであると考えている。

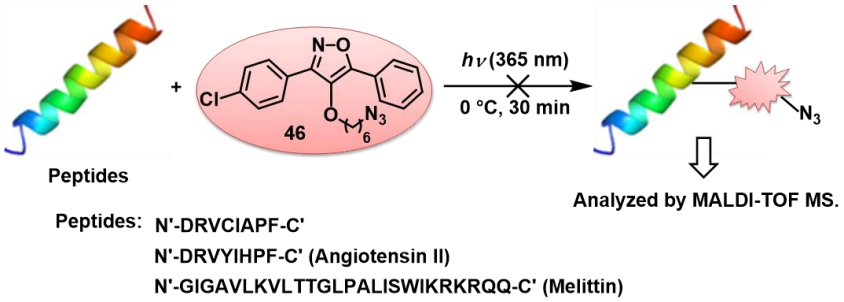


Figure 6-7. Peptide Labeling

この結果から、タンパク質の修飾部位や結合様式に関する情報を、タンパク質自体を用いた実験によって得ようと考えた。通常、これらの情報はラベル化されたタンパク質を消化酵素によりペプチド断片とし、これの MS/MS 解析を行うことにより得られる。しかしながら、前述の通り、5ーヒドロキシイミダゾリンは不安定であるため、消化等の操作中または MS/MS 解析おけるフラグメンテーションの際に分解することが懸念された。そこで、タンパク質の修飾部位について間接的な情報を得ることとした。

まず、リジン残基が修飾部位であるかを検証するべく、タンパク質としてストレプトアビジンを用い、ラベル化効率の pH 依存性を調査することとした（Figure 6-8）。もし、リジン残基が修飾部位であれば、酸性条件下において、アミノ基の求核性が低下してラベル化効率が下がると予想した。実際に、さきと同様のラベル化剤 **46** を用い、MES バッファーの pH を 5.0, 6.0, 7.4, 8.0, 9.0, 10.0 と変化させてストレプトアビジンのラベル化を試みた。その結果、予想通り pH が 5.0, 6.0 の酸性条件下では（Lane 2, 3）、pH 7.4 の場合（Lane 4）と比較して蛍光強度が著しく低下した。また、pH 8.0 のときに蛍光強度は最大となった。これは、塩基性条件下においてアミノ基の求核性が、酸性～中性条件下と比較して高まり、イソオキサゾール **46** の光分解物との反応が進行しやすくなったためであると考えている。なお、pH 9.0, 10.0 のときの蛍光強度は pH 8.0 の場合よりもやや低くなった。これは、イソオキサゾールの光分解物が塩基性条件下で不安定であることや、pH が 9.0 以上の場合にタンパク質が変性を起こし、pH 7.4 や 8.0 の場合よりもラベル化剤とリジン残基が近接した状態をとりにくくなったためと考えているが、これは推測の域を出ない。

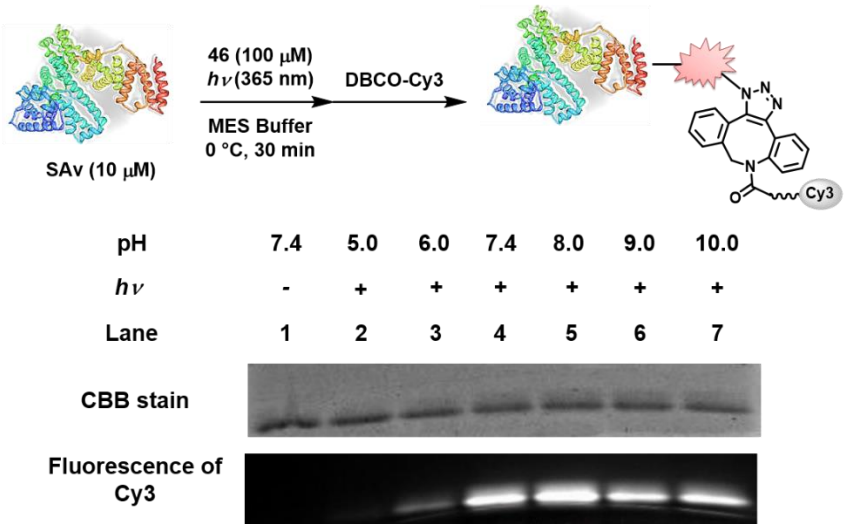


Figure 6-8. pH Dependence of Labeling Efficiency

続いて、リジン残基のブロッキング実験を行った（Figure 6-9）。すなわち、光反応を行う前に *N*－アセトキシスクシンイミドを作用させることで、ストレプトアビジンに含まれるアミノ基をアセチル化したのち、これまでと同様の手順に従ってタンパク質のラベル化を試みた。なお、Lane 2 はブロッキングを行わず、Figure 6-6 に示したものと同様の手順でラベル化を行った結果である。Lane 3 に示す通り、リジン残基をブロッキングした場合はラベル化効率が劇的に低下し、Cy3 由来の蛍光がほとんど観測されなかった。本検討結果もまた、リジン残基がラベル化部位であることを強く示唆している。

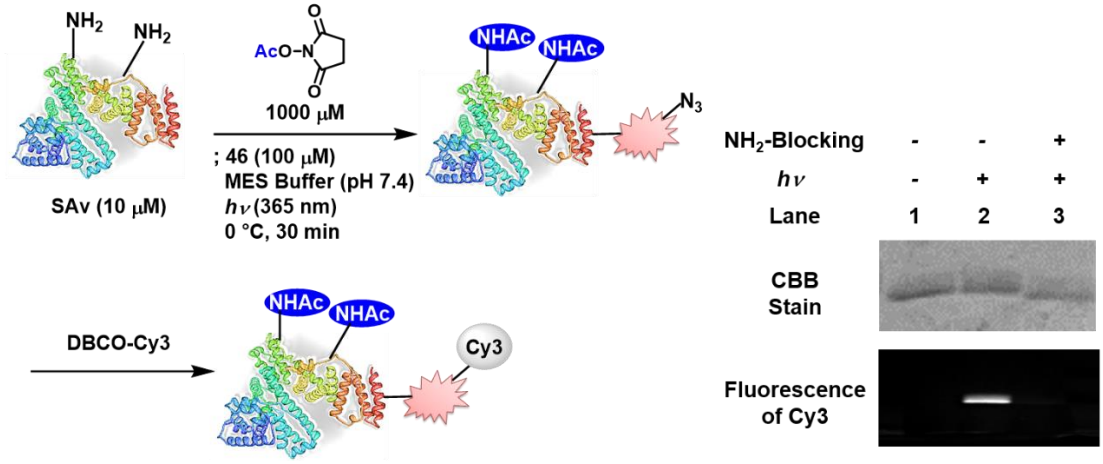


Figure 6-9. Amine-Blocking Experiment

以上の検討から、本ラベル化反応においてリジン残基が修飾される可能性が極めて高いことが示された。これまでに様々なリジン残基選択的なタンパク質の修飾法が開発されているものの [21]、光を駆動力とした手法はないことから、開発したラベル化法は有用性が高いと考えている。

6−5　まとめ

本章では、イソオキサゾールの光分解反応に新たな利用価値を付与するべく、光分解物の分子間反応による捕捉を目指した。イソオキサゾールと求核剤が近接した状態をとることで望む分子間反応が進行しうると考え、求核剤を溶媒量用いて検討した。その結果、アミンによるイソオキサゾールの光分解物の捕捉に初めて成功するとともに、5−ヒドロキシイミダゾリンの合成法を開発した。基質適用範囲を詳細に検討し、本法合成法の基質適用範囲を明らかにした。また、イソオキサゾールの光分解反応についての過去の知見、および観察事項を統合して反応機構を提唱した。さらに、求核剤としてタンパク質中に含まれるアミノ酸残基を用いることで、イソオキサゾールの光分解反応がタンパク質のラベル化に応用できることを実証した。

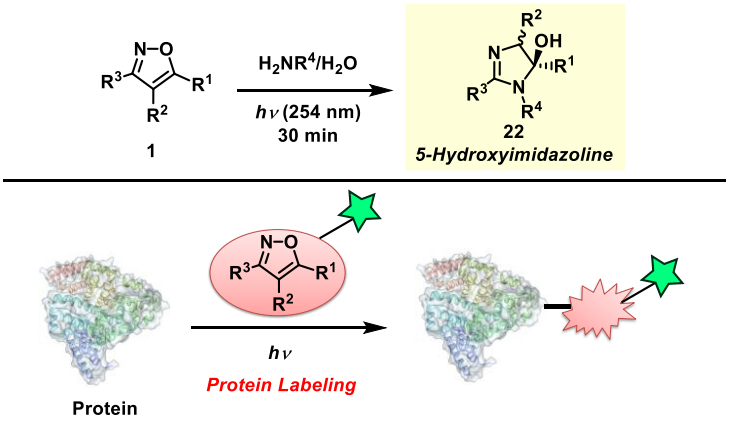


Figure 6-10. Photolysis of Isoxazole Enabled Synthesis of 5-Hydroxyimidazoline and Protein Labeling

References

1) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Simon, D. *Synthesis* **1987**, 857.
2) (a) Schollkopf, I.; Hoppe, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 765. (b) Zheng, S.; Santosh Laxmi, Y. R.; David, E.; Dinkova-Kostova, A. T.; Shiavoni, K. H.; Ren, Y.; Zheng, Y.; Trevino, I.; Bumeister, R.; Ojima, I.; Wigley, W. C.; Bliska, J. B.; Mierke, D. F.; Honda, T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4837.
3) (a) Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602. (b) Lei, X.; Li, L.; He, Y. –P.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5224. (c) Li, L.; Tan, T. –D.; Zhang, Y. –Q.; Liu, X.; Ye, L. –W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8483.
4) (a) Ullman, E. F.; Singh, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1844. (b) Singh, B.; Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6911.
5) Nunes, C. M.; Reva, I.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Fausto, R.; Šolomek, T.; Bally, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18911.
6) Gamage, D. W.; Li, Q.; Ranaweera, R. A. A. U.; Sarkar, S. K.; Weragoda, G. K.; Carr, P. L.; Gudmundsdottir, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11349.
7) Smolinsky, G.; Feuer, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3085.
8) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Tetrahedron,* **2013**, *69*, 3363.
9) Maeda, M.; Kojima, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 239.
10) (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Agard, N. J.; Prescher, A. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
11) Pavlik, J. W.; Martin, H.; Lambert, K. A.; Lowell, J. A.; Tsefrikas, V. M.; C. K. Eddins, C. K.; Kebede, N. *J. Heterocyclic. Chem.* **2005**, *42*, 273.
12) McKerrall, S. J.; Jorgensen, L.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5799.
13) 日本学術振興会　フッ素化学第 155 員会編、フッ素化学入門－基礎と実験法－、日刊工業新聞社、**1997**.
14) (a) Martin, H.; Heinz, H. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1823. (b) Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V.; Koronatov, A. N.; Zavyalov, K. V.; Zubakin, G. V.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13396.
15) (a) Suda, M.; Sumiyoshi, W.; Kinoshita, T.; Ohno, S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5446. (b) Waugh, R. C.; Ekeley, J. B.; Ronzio, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2028.
16) (a) Derdau, V.; Oekonomopulos, R.; Shubert, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5168. (b) Kulkarni, S.; Grimmett, M. R.; Hantson, L. R.; Simpson, J. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1399. (c) Rossi, E.; Pini, E. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7939.
17) (a) Ferris, J. P.; Badesha, S. S.; Ren, W. Y.; Huang, H. C.; Sorcek, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 110. (b) Furuya, S.; Omura, K.; Furukawa, Y. *Chem. Phram. Bull.* **1988**, *36*, 1669. (c) Bergemann, M.; Neidlein, R.; *Helv. Chim. Acta,* **1999**, *82*, 909.
18) Whitten, J. P.; Matthews, D. P.; McCarthy, J. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1891.
19) Quast, H.; Heublein, A. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2574-2579.

20) (a) Sand, K. M. K.; Ber, M.; Nilsen, J.; Noordzij, H. T.; Sandlie, I.; Andersen, J. T.; *Front. Immunol.* **2015**, ***5***, 682. (b) Kudarha, R. R.; Sawant, K. K. *Mater. Sci. Eng. C.* **2017**, *81*, 607.

21) (a) deGruyter, J. N.; Malins, L. R. Baran, P. S. *Biochemistry* **2017**, *56*, 3863. (b) Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2174. (c) Koniev, O.; Wagner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5495.

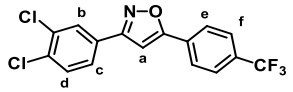
Experimental

1. General Procedures for Preparation of Substrates

To a mixture of *N*-hydroxybenzimidoyl chloride[1] (1.0 equiv.) and corresponding alkyne (1.1 equiv.) in dichloromethane (3.0 mL/mmol of *N*-hydroxybenzimidoyl chloride), triethylamine (2.5 equiv.) was added dropwise under an argon atmosphere at room temperature. After being stirred at 40 °C for 30 min, the reaction mixture was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate (97 : 3) or PTLC with hexane : ethyl acetate (95 : 5) to give corresponding isoxazoles.

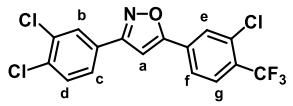
3-(3,4-Dichlorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21a)

Purification by PTLC afforded **21a** (124 mg, 0.345 mmol, 82%) as a white solid. Mp 133-135 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.96-7.94 (m, 3H, b or c, e), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, f), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, b or c), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, d), 6.90 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 169.4, 161.3, 134.5, 133.4, 132.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 131.1, 130.1, 128.7, 128.6, 126,2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 5.6 Hz), 125.9, 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz), 98.7; FT-IR (neat): 1646, 1602, 1492, 1444, 1325, 1169, 1068, 1031, 950, 891, 847 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[C_{16}H_8Cl_2F_3NO]^+$, 356.9935: found 356.9934.



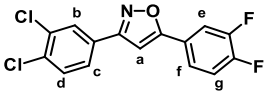
5-{2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl}-3-(3,4-dichlorophenyl)isoxazole (21b)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21b** (217 mg, 0.554 mmol, 69%) as a white solid. Mp 122-124 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, b or f), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, b or f), 7.80 (s, 1H, e), 7.73 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, c), 7.67 (d, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, g), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, d), 7.32 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 165.7, 161.2, 134.6, 133.4, 133.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.8 Hz), 132.2, 131.1, 129.8, 129.0, 128.7, 128.6, 128.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 126.0, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 122.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 273.1 Hz), 103.3; FT-IR (neat): 1645, 1427, 1390, 1358, 1322, 1269, 1174, 1128, 1085, 1032, 886 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_7Cl_3F_3NO + Na]^+$ 413.9438: found 413.9435.



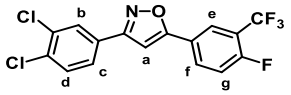
3-(3,4-Dichlorophenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)isoxazole (21c)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21c** (56.7 mg, 0.174 mmol, 22%) as a white solid. Mp 144-145 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.94 (s, 1H, b), 7.70-7.55 (m, 4H, c-f), 7.33-7.26 (m, 1H, g), 6.76 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 168.8, 161.2, 151.6 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 12.7, 254.1 Hz), 150.7 (dd, $J_{C\text{-}F}$ = 13.2, 250.4 Hz), 134.4, 133.4, 131.1, 128.7, 128.6, 125.9, 124,1-124.0 (m), 122.5-122.4 (m), 118.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 18.0 Hz), 115.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 19.4 Hz), 97.8; FT-IR (neat): 1645, 1516, 1497, 1432, 1360, 1273, 1178, 878, 821 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{15}H_7Cl_2F_2NO + Na]^+$ 347.9765: found 347.9768.



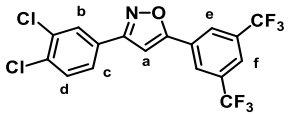
3-(3,4-Dichlorophenyl)-5-{4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21d)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21d** (106.4 mg, 0.283 mmol, 57%) as a white solid. Mp 100-101 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, e), 8.02-7.99 (m, 1H, f), 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, b), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, c), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, d), 7.35 (dd, *J* = 9.1, 9.2 Hz, 1H, g), 6.83 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 168.4, 161.3, 160.6 (dq, $J_{C\text{-}F}$ = 1.9, 261.7 Hz), 134.5, 133.4, 131.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9.1 Hz), 131.1, 128.6, 128.5, 125.9, 125,0 (dq, $J_{C\text{-}F}$ = 1.7, 4.2 Hz), 123.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.1 Hz), 122.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 119.5 (dq, $J_{C\text{-}F}$ = 13.4, 33.6 Hz), 118.1 (dq, $J_{C\text{-}F}$ = 17.3, 4.3 Hz), 98.0 (d, *J* = 3.6 Hz); FT-IR (neat): 1629, 1611, 1510, 1488, 1415, 1332, 1291, 1276, 1217, 1170, 1098, 1032, 968, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_7Cl_2F_4NO + Na]^+$ 397.9733: found 397.9728.



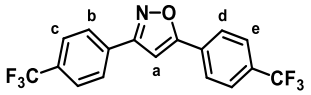
5-{3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl}-3-(3,4-dichlorophenyl)isoxazole (21e)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21e** (76.2 mg, 0.179 mmol, 26%) as a white solid. Mp 129-132 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.24 (s, 2 H, e), 7.97-7.92 (m, 2H, b, f), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, c), 7.56-7.53 (m, 1H, d), 6.99 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 167.7, 161.5, 134.8, 133.5, 132.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.9 Hz), 131.1, 128.9, 128.7, 128.2, 125.9, 125,8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 123.9-123.7 (m), 122.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.8 Hz), 99.4; FT-IR (neat): 1634, 1557, 1456, 1416, 1371, 1357, 1279, 1188, 1093, 1034, 980, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{17}H_7Cl_2F_6NO + Na]^+$ 447.9701: found 447.9706.



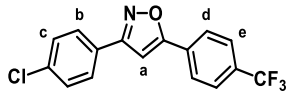
3,5-Bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21f)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21f** (496.0 mg, 1.39 mmol, 35%) as a white solid. Mp 129-132 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.00-7.95 (m, 4 H, b, d), 7.78-7.75 (m, 4H, c, e), 6.96 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 169.4, 162.0, 132.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 132.1, 132.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 130.2, 127.2, 126.1, 126,0, 126.0, 123.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 98.9; FT-IR (neat): 1647, 1541, 1456, 1438, 1386, 1329, 1173, 1111, 1016, 951, 846 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{17}H_9F_6NO + Na]^+$ 380.0481: found 380.0475.



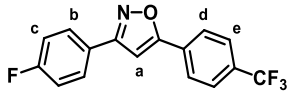
3-(4-Chlorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21g)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21g** (141.9 mg, 0.438 mmol, 44%) as a white solid. Mp 129-132 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.81-7.79 (m, 2H, b), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.48-7.45 (m, 2H, c), 6.90 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 169.0, 162.2, 136.3, 132.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 130.3, 129.3, 128.1, 127.2, 126.1, 126,1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 98.7; FT-IR (neat): 1641, 1603, 1549, 1494, 1468, 1413, 1265, 1175, 1098, 1066, 950, 848 $^{-1}$; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_9ClF_3NO + Na]^+$ 346.0217: found 346.0216.



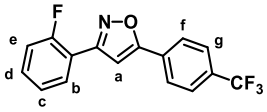
3-(4-Fluorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21h)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21h** (170.3 mg, 0.554 mmol, 69%) as a white solid. Mp 129-132 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, d), 7.87-7.83 (m, 2H, b), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H, e), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 2H, c), 6.88 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 168.9, 163.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250.3 Hz), 162.2, 131.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 130.4, 128.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.5 Hz), 126,1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 126.1, 124.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.3 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 116.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.9 Hz), 98.7; FT-IR (neat): 1607, 1511, 1435, 1413, 1333, 1173, 1112, 1087, 1070, 951, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_9F_4NO + Na]^+$ 330.0512: found 330.0507.



3-(2-Fluorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21i)

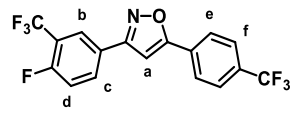
Purification by silica gel column chromatography afforded **21i** (118.9 mg, 0.387 mmol, 39%) as a white solid. Mp 129-132 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 8.05 (t, *J* = 7.3, 7.4 Hz, 1H, b), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, f), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, g), 7.48-7.44 (m, 1H, c), 7.29-7.26 (m, 1H, d), 7.23-7.19 (m, 1H, e), 7.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 168.6, 160.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 251.6 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.6 Hz), 131.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.5, 129.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Hz), 126.1, 126,1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 124.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 116.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.9 Hz), 116.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.9 Hz), 101.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9.3 Hz); FT-IR (neat): 1620, 1581, 1502, 1469, 1432, 1327, 1221, 1168, 1112, 1067, 951, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_9F_4NO + Na]^+$ 330.0512: found 330.0509.



3-{4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl}-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21j)

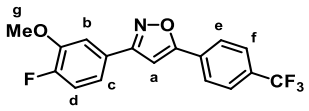
Purification by silica gel column chromatography afforded **21j** (166.4 mg, 0.443 mmol, 55%) as a white solid. Mp 114-116 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.11-8.06 (m, 2H, b, c), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.77 (d, *J* =

8.2 Hz, 2H, f), 7.34 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H, d), 6.93 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 169.6, 161.2, 160.7 (dq, J = 2.0, 260.8 Hz), 132.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 132.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.9 Hz), 130.1, 126.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 126.2, 125.9-125.8 (m), 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 122.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ =272.7 Hz), 119.5-119.1 (m), 117.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.2 Hz), 98.6; FT-IR (neat): 1627, 1606, 1505, 1415, 1379, 1327, 1242, 1157, 1097, 1057, 1020, 951, 850 cm^{-1}; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[C_{17}H_8F_7NO]^+$, 375.0494: found 375.0494.



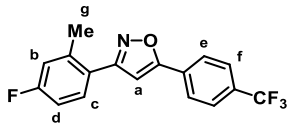
3-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21k)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21k** (222.5mg, 0.660 mmol, 82%) as a white solid. Mp 121-123 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, e), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, f), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H, c), 7.31-7.27 (m, 1H, d), 7.16-7.11 (m, 1H, b), 6.85 (s, 1H, a), 3.94 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 168.8, 162.3, 153.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250.6 Hz), 148.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 11.1 Hz), 131.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 130.3, 126.0, 125.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 119.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 7.4 Hz), 116.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 19.2 Hz), 111.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.0 Hz), 98.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 56.2; FT-IR (neat): 2979, 1606, 1584, 1574, 1510, 1412, 1370, 1220, 1136, 1035, 1013, 948, 931, 838 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{17}H_{11}F_4NO_2$ +Na$]^+$ 360.0618: found 360.0614.



3-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21l)

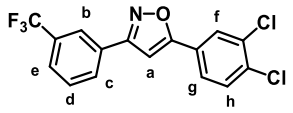
Purification by silica gel column chromatography afforded **21l** (180.5mg, 0.562 mmol, 70%) as a white solid. Mp 71-72 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, e), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, f), 7.54-7.50 (m, 1H, c), 7.03-6.96 (m, 2H, b, d), 2.51 (s, 3H, g); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3Cl) δ 168.0, 163.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 249.4 Hz), 162.0, 139.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz), 131.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 131.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.8 Hz), 130.4, 126.0, 126,0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 124.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz), 117.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.4 Hz), 113.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.5 Hz), 101.4; FT-IR (neat): 2924, 1613, 1587, 1505, 1446, 1416, 1284, 1234, 1191, 1158, 1011, 967, 874, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{17}H_{11}F_4NO$ +Na$]^+$ 344.0669: found 344.0669.



5-(3,4-Dichlorophenyl)-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21m)

Purification by silica gel column chromatography afforded **21m** (171.5 mg, 0.479 mmol, 60%) as a white solid. Mp 96-98 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.10 (s, 1H, b or f), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, c or g), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, b or f), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, e), 7.68-7.57 (m, 3H, c or g, d, ,h), 6.89 (s, 1H, a); ^{13}C NMR (125

MHz, CD_3Cl) δ 168.5, 161.9, 134.7, 133.6, 131.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 131.2, 129.9, 129.6, 129.5, 127.6, 126.8, 126.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 4.7 Hz), 124.8, 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 98.3; FT-IR (neat): 1582, 1551, 1461, 1424, 1380, 1277, 1216, 1168, 1032, 966, 897 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_8Cl_2F_3NO+Na]^+$ 379.9827: found 379.9822.

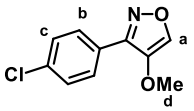


2. Preparation of 4-Alkoxyisoxazoles

3-(4-Chlorophenyl)-4-methoxyisoxazole (28)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-isoxazol-4-ol[2] (101.3 mg, 0.518 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (1.0 mL), Cs_2CO_3 (253.1 mg, 0.777 mmol, 1.5 equiv.) and methyl iodide (65 μL, 1.04 mmol, 2.0 equiv.) was added at room temperature. After being stirred at 50 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give 3-(4-chlorophenyl)-4-methoxyisoxazole (**28**) (78.3 mg, 0.274 mmol, 53%) as a white solid.

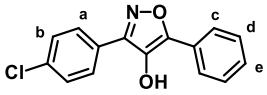
Mp 63-65 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.15 (s, 1H, a), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H, b), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H, c), 3.87 (s, 3H, d); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 152.0, 143.3, 139.6, 135.8, 128.9, 128.5, 126.5, 59.6; FT-IR (neat): 3104, 2834, 1570, 1514, 1466, 1377, 1288, 1258, 1110, 1002, 918, 898, 829 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{10}H_8ClNO_2+H]^+$ 210.0316: found 210.0309.



3-(4-Chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-ol

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-iodo-5-phenylisoxazole (131.3 mg, 0.344 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3.4 mL), ^{i}PrMgCl･LiCl in THF (0.82 M, 0.504 mL, 1.2 equiv.) was added dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborane (84 μL, 0.413 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C for 1 h, the reaction mixture was poured into water with ethyl acetate, then acidified with 1 M aq. HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (1.1 mL), then H_2O (980 μL), NaOH (41.3 mg, 1.03 mmol, 3.0 equiv.) and 30% H_2O_2 (117 μL, 1.03 mmol, 3.0 equiv.) were added to the solution at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 70 : 20) to give 3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-ol (55.9 mg, 0.206 mmol, 60 %) as a white solid.

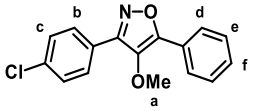
Mp 147-149 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.96 (m, 4H, a, c), 7.54-7.48 (m, 4H, b, d), 7.43-7.39 (m, 1H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 157.2, 156.7, 137.4, 134.7, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 129.6, 129.1, 126.6; FT-IR (neat): 3026, 2925, 1631, 1599, 1444, 1392, 1306, 1270, 1208, 1146, 1049, 945, 919, 838 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{15}H_{10}ClNO_2 - H]^-$ 270.0327: found 270.0332.



3-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenylisoxazole (29)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-ol (252.0 mg, 0.927 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (1.9 mL), Cs_2CO_3 (393.9 mg, 1.21 mmol, 1.3 equiv.) and methyl iodide (115.5 μL, 1.85 mmol, 2.0 equiv.) were added at room temperature. After being stirred at 50 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by PTLC with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give 3-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenylisoxazole (**29**) (187.5 mg, 0.656 mmol, 71%) as a colorless oil.

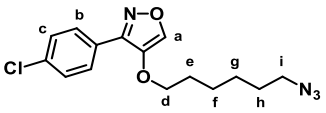
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.97-7.94 (m, 4H, b, d), 7.53-7.44 (m, 5H, c, e, f), 3.73 (s, 3H, a); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 157.7, 155.9, 137.0, 136.1, 129.8, 129.2, 129.0, 128.4, 127.0, 126.7, 125.4, 61.6; FT-IR (neat): 2935, 1658, 1601, 1549, 1461, 1445, 1423, 1386, 1308, 1215, 1051, 1015, 985, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{16}H_{12}ClNO_2 + Na]^+$ 308.0449: found 308.0443.



4-{(6-Azidohexyl)oxy}-3-(4-chlorophenyl)isoxazole (9)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl) isoxazol-4-ol (20.3 mg, 0.104 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.60 mL), Cs_2CO_3 (44.0 mg, 0.135 mmol, 1.3 equiv.) and 1-azide-6-bromohexane (27.8 mg, 0.135 mmol, 1.3 equiv.) were added at room temperature. After being stirred at 50 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 to give 4-{(6-azidohexyl)oxy}-3-(4-chlorophenyl)isoxazole (**9**) (32.0 mg, 0.0998 mmol, 96%) as a colorless oil.

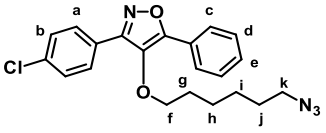
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H, a), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, b), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, c), 3.95 (t, *J* = 6.4, 2H, d), 3.28 (t, *J* = 6.8, 2H, i), 1.85 (quin, *J* = 6.8 Hz, 2H, e), 1.63 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H, h), 1.51-1.46 (m, 4H, f, g); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 152.1, 142.1, 140.0, 135.7, 128.9, 128.5, 126.6, 72.6, 51.3, 29.0, 28.7, 26.4, 25.6; FT-IR (neat): 2941, 2863, 2094, 1615, 1514, 1456, 1427, 1255, 1092, 1048, 1015, 921, 895, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{15}H_{17}ClN_4O_2 + Na]^+$ 343.0932: found 343.0926.



4-{(6-Azidohexyl)oxy}-3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole (46)

To a stirred solution of 3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazol-4-ol (32.1 mg, 0.118 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.50 mL), Cs_2CO_3 (50.0 mg, 0.1534 mmol, 1.3 equiv.) and 1-azido-6-bromohexane (31.6 mg, 0.153 mmol, 1.3 equiv.) were added at room temperature. After being stirred at 50 °C for 30 min, the reaction mixture was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ether acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 : 10 and GPC to afford 4-{(6-azidohexyl)oxy}-3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole (**46**) (30.7 mg, 0.0758 mmol, 64%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.91 (m, 4H, a, c), 7.53-7.43 (m, 5H, b, d, e), 3.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, f), 3.24 (t, *J* = 6.8, 2H, k), 1.70 (quin, *J* = 6.8, 2H, g), 1.61-1.54 (m, 2H, j), 1.46-1.30 (m, 4H, h, i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 157.9, 156.3, 136.1, 135.8, 129.8, 129.1, 128.9, 128.6, 127.2, 126.8, 125.5, 74.5, 51.3, 29.7, 28.7, 26.4, 25.4; FT-IR (neat): 2937, 2862, 2094, 1602, 1507, 1435, 1380, 1308, 1206, 1151, 1091, 1050, 970, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{21}H_{21}ClN_4O_2 + Na]^+$ 419.1245: found 419.1241.

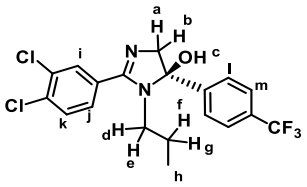


3. General Procedures for Synthesis of 5-Hydroxyimidazolines 2

A solution of isoxazole **1** (0.10 mmol, 1.0 equiv.) in amine (1.0 mL) and H_2O (0.15-0.20 mL) was introduced into the tube reactor (FEP tube, inner diameter: 1.0 nm) at room temperature. After being irradiated with a 4 W UV lamp (wavelength: 254 nm) for 1 h, the reaction mixture was collected by washing the tube with dichloromethane and methanol, and concentrated in vacuo. The residue was purified by PTLC (dichloromethane: methanol = 77 : 3) to give corresponding imidazoline **2**.

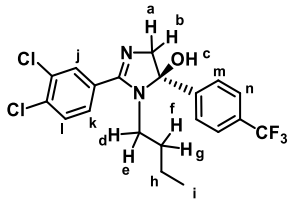
2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22a)

Following general procedure, **2a** was obtained (25.4 mg, 0.0609 mmol, 73%) as a white solid. Decomposition temperature: 151-153 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84-7.73 (m, 6H, i, k, l, m), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, j), 6.79 (brs, 1H, c), 3.94 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.13-3.07 (m, 1H, d or e), 2.74-2.68 (m, 1H, d or e), 1.27-1.17 (m, 1H, f or g), 1.00-0.92 (m, 1H, f or g), 0.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (20 : 1)) δ 163.1, 146.7, 134.3, 132.9, 131.4, 130.6, 130.1, 129.9, 127.0, 126.6, 125.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.0 Hz), 94.4, 69.5, 44.2, 23.9, 11.2; FT-IR (neat): 3069, 2964, 2932, 1619, 1580, 1455, 1410, 1329, 1295, 1238, 1159, 1125, 1105, 1087, 1067, 1014, 982, 931, 847; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{17}Cl_2F_3N_2O + H]^+$ 417.0743: found 417.0737.



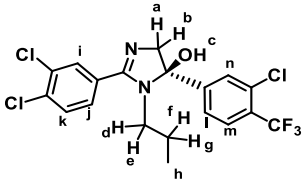
2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-butyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22b)

Following general procedure, **22b** was obtained (40.6 mg, 0.0941 mmol, 69%) as a white solid. Decomposition temperature: 168-171 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84-7.73m, 6H, j, l, m, n), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H, k), 6.78 (brs, 1H, c), 3.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.16-3.10 (m, 1H, d or e), 2.78-2.72 (m, 1H, d or e), 1.22-1.16 (m, 1H, f or g), 0.97-0.89 (m, 3H, f or g, h), 0.54 (t, J = 7.1 Hz, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (20 : 1)) δ163.1, 146.7, 134.3, 132.8, 131.4, 130.6, 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.8, 127.0, 126.6, 125.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 123.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.1 Hz), 94.4, 69.6, 42.0, 32.5, 19.8, 13.1; FT-IR (neat): 2957, 2936, 1648, 1558, 1541, 1489, 1457, 1327, 1236, 1067, 1015, 944, 824; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ +H]$^+$ 431.0899: found 431.0903.



5-{2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl}-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-*1H*-imidazol-5-ol (22c)

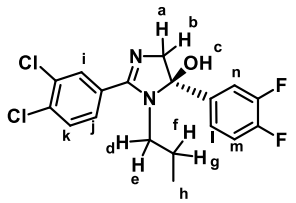
Following the general procedure, **22c** was obtained (29.2 mg, 0.0646 mmol, 65%) as a white solid. Decomposition temperature: 142-144 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H, m), 7.86 (s, 1H, n), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, k, l), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 2H, i), 7.52 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H, j), 7.02 (brs, 1H, c), 4.06 (d, J = 16.7 Hz, 1H, a or b), 3.86 (d, J = 16.7 Hz, 1H, a or b), 3.11-3.05 (m, 1H, d or e), 2.68-2.62 (m, 1H, d or e), 1.28-1.22 (m, 1H, f or g), 1.03-0.92 (m, 1H, f or g), 0.51 (t, J = 7.4 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ162.5, 143.0, 134.6, 133.2, 133.0, 131.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.1 Hz), 131.1, 130.5, 130.3, 130.2, 128.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 127.1, 123.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz), 123.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.6 Hz), 92.5, 66.4, 44.3, 23.6, 11.3; FT-IR (neat): 3063, 2967, 2932, 1608, 1582, 1484, 1419, 1393, 1326, 1259, 1232, 1172, 1133, 1081, 977, 890, 841; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{16}C3_2F_3N_2O$ +H]$^+$ 451.0353: found 451.0358.



2-(3,4-Dichlorophenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22d)

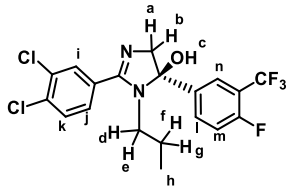
Following the general procedure, **22d** was obtained (34.4 mg, 0.0893 mmol, 53%) as a white solid. Decomposition temperature: 143-145 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H, i), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, l or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, l or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J

= 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.79 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.11-3.05 (m, 1H, d or e), 2.73-2.67 (m, 1H, d or e), 1.27-1.20 (m, 1H, f or g), 1.00-0.92 (m, 1H, f or g), 0.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (25 : 1)) δ 162.8, 149.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.2 Hz), 149.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.2 Hz), 139.9, 134.4, 132.9, 131.5, 130.6, 129.9, 127.0, 122.5, 116.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 17.3 Hz), 115.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 18.5 Hz), 93.9, 69.0, 44.2, 23.9, 11.3; FT-IR (neat): 3413, 2967, 2935, 1610, 1583, 1518, 1417, 1376, 1282, 1196, 1110, 1033, 984, 886, 825 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{18}H_{16}Cl_2F_2N_2O + H]^+$ 385.0681: found 385.0678.



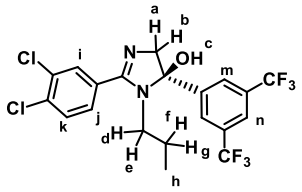
2-(3,4-Dichlorophenyl)-5-{4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22e)

Following general procedure, **22e** was obtained (29.1 mg, 0.0669 mmol, 67%) as a white solid. Decomposition temperature: 144-146 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.84 (m, 3H, i, l, n), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, k), 7.59 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H, j), 7.54-7.50 (m, 1H, m), 6.89 (brs, 1H, c), 3.93 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.82 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.12-3.06 (m, 1H, d or e), 2.74-2.68 (m, 1H, d or e), 1.24-1.16 (m, 1H, f or g), 0.97-0.90 (m, 1H, f or g), 0.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (20 : 1)) δ 163.1, 159.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 257.5 Hz), 139.2, 134.5, 132.9, 132.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz), 131.4, 130.6, 129.9, 127.0, 125.3, 122.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 117.9 (dq, $J_{C\text{-}F}$ = 12.3, 33.4 Hz), 116.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 20.8 Hz), 94.0, 69.4, 44.1, 23.9, 11.2; FT-IR (neat): 3093, 2968, 1622, 1604, 1583, 1505, 1419, 1323, 1243, 1135, 1082, 1034, 982, 892, 830 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{16}Cl_2F_4N_2O + H]^+$ 435.0649: found 435.0646.



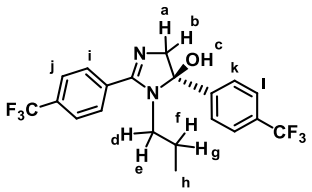
5-{3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22f)

Following general procedure, **22f** was obtained (20.6 mg, 0.0425 mmol, 54%) as a white solid. Decomposition temperature: 156-158 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 2H, m), 8.09 (s, 1H, n), 7.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, i), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, k), 7.63 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H, j), 7.13 (brs, 1H, c), 3.97 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, a or b), 3.87 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, a or b), 3.14-3.08 (m, 1H, d or e), 2.75-2.69 (m, 1H, d or e), 1.19-1.12 (m, 1H, f or g), 0.94-0.86 (m, 1H, f or g), 0.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (20 : 1)) δ 163.5, 146.0, 134.4, 132.8, 131.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.5 Hz), 131.1, 130.6, 129.8, 127.0, 126.5, 123.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.7 Hz), 121.7, 93.8, 69.2, 43.9, 23.6, 11.0; FT-IR (neat): 3391, 2970, 2939, 1609, 1584, 1551, 1469, 1415, 1372, 1279, 1229, 1180, 1134, 1034, 986, 844, 828 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{16}Cl_2F_6N_2O + H]^+$ 485.0617: found 485.0613.



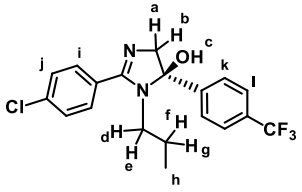
1-Propyl-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22g)

Following general procedure, **22g** was obtained (35.5 mg, 0.0853 mmol, 85%) as a white solid. Decomposition temperature: 154-156 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H, i or k), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, i or k), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, j or l), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, j or l), 6.85 (brs, 1H, c), 3.97 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.13-3.09 (m, 1H, d or e), 2.75-2.68 (m, 1H, d or e), 1.26-1.17 (m, 1H, f or g), 0.97-0.90 (m, 1H, f or g), 0.48 (t, J = 7.4 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (25 : 1)) δ164.0, 146.8, 135.1, 132.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.0 Hz), 128.4, 127.3, 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 94.4, 69.5, 44.2, 23.9, 11.2 ; FT-IR (neat): 3071, 2969, 2928, 1598, 1541, 1457, 1326, 1236, 1167, 1127, 1068, 1018, 965, 846 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{18}F_6N_2O$ +H$]^+$ 417.1396: found 417.1398.



2-(4-Chlorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22h)

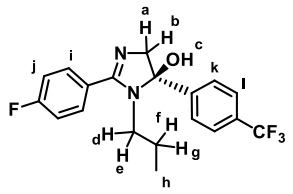
Following general procedure, **22h** was obtained (22.4 mg, 0.0585 mmol, 59%) as a white solid. Decomposition temperature: 152-154 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H, k or l), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H, k or l), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H, i or j), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H, i or j), 6.80 (brs, 1H, c), 3.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.12-3.06 (m, 1H, d or e), 2.74-2.68 (m, 1H, d or e), 1.27-1.19 (m, 1H, f or g), 0.98-0.91 (m, 1H, f or g), 0.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (25 : 1)) δ 164.4, 146.9, 136.1, 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.5 Hz), 129.8, 129.2, 128.8, 126.6, 125.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 94.4, 69.0, 44.2, 23.8, 11.2; FT-IR (neat): 2967, 2874, 1610, 1588, 1496, 1456, 1379, 1326, 1236, 1163, 1127, 1093, 1014, 968, 833 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{18}ClF_3N_2O$ +H$]^+$ 383.1133: found 383.1129.



2-(4-Fluorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22i)

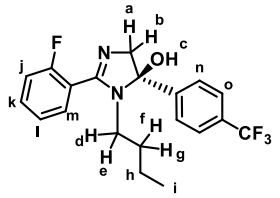
Following general procedure, **22i** was obtained (24.0 mg, 0.0655 mmol, 66%) as a white solid. Decomposition temperature: 148-151 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H, k or l), 7.74 (d, J = 8.7 Hz,

2H, k or l), 7.65 (dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz, 2H, i), 7.33 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 2H, j), 6.76 (brs, 1H, c), 3.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.12-3.06 (m, 1H, d or e), 2.74-2.68 (m, 1H, d or e), 1.26-1.18 (m, 1H, f or g), 1.00-0.91 (m, 1H, f or g), 0.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (25 : 1)) δ 164.4, 163.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250.5 Hz), 146.9, 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.1 Hz), 129.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.5 Hz), 127.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 126.7, 125.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.9 Hz), 115.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.8 Hz), 94.9, 69.0, 44.3, 23.9, 11.2; FT-IR (neat): 3393, 2968, 2800, 1608, 1573, 1515, 1456, 1402, 1327, 1240, 1159, 1128, 1066, 1011, 975, 923, 837 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{18}F_4N_2O + H]^+$ 367.1428: found 367.1423.



1-Butyl-2-(2-fluorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22j)

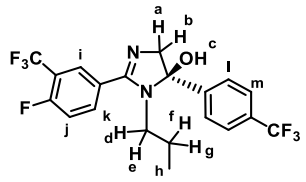
Following general procedure, **22j** was obtained (30.5 mg, 0.0802 mmol, 80%) as a white solid. Decomposition temperature: 161-164 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, n or o), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, n or o), 7.58-7.53 (m, 2H, j or k or l or m), 7.36-7.33 (m, 2H, j or k or l or m), 6.78 (brs, 1H, c), 3.98 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.85 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, a or b), 2.98-2.92 (m, 1H, d or e), 2.68-2.62 (m, 1H, d or e), 1.14-1.09 (m, 1H, f or g), 0.96-0.90 (m, 1H, f or g), 0.88-0.82 (m, 2H, h), 0.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (20 : 1)) δ 160.8, 159.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 249.0 Hz), 146.9, 131.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.0 Hz), 130.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.7 Hz), 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.4 Hz), 126.6, 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 124.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz), 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.7 Hz), 119.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 15.7 Hz), 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.1 Hz), 94.4, 69.6, 42.1, 32.6, 19.8, 13.1; FT-IR (neat): 3420, 2961, 2873, 1628, 1595, 1497, 1458, 1373, 1326, 1298, 1227, 1166, 1068, 1014, 970, 843 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{18}F_4N_2O + H]^+$ 367.1428: found 367.1433.



2-{4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl}-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22k)

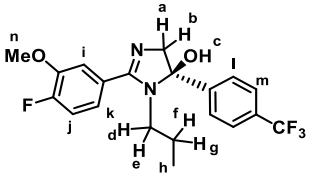
Following general procedure, **22k** was obtained (41.3 mg, 0.0951 mmol, 91%) as a white solid. Decomposition temperature: 138-140 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00-7.96 (m, 2H, i, k), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, l or m), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, l or m), 7.69-7.65 (m, 1H, j), 6.80 (brs, 1H, c), 3.95 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.83 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.13-3.06 (m, 1H, d or e), 2.74-2.68 (m, 1H, d or e), 1.25-1.18 (m, 1H, f or g), 0.99-0.91 (m, 1H, f or g), 0.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CDF_3OD (25 : 1)) δ 162.9, 160.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 261.1 Hz), 146.5, 133.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 7.8 Hz), 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 33.2 Hz), 128.0, 127.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.2 Hz), 126.7, 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 124.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.6 Hz), 118.8 (dq, $J_{C\text{-}F}$ = 12.9, 33.5 Hz), 117.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.1 Hz), 94.5, 69.5, 44.3, 24.0, 11.2; FT-IR (neat): 2973, 2876, 1612, 1582, 1510,

1460, 1326, 1285, 1166, 1128, 1068, 1014, 973, 899, 832 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{17}F_7N_2O +H]^+$ 435.1302: found 435.1308.



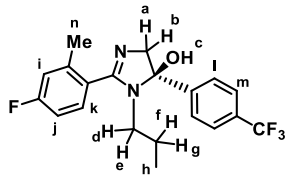
2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22l)

Following general procedure, **22l** was obtained (22.4 mg, 0.0558 mmol, 56%) as a white solid. Decomposition temperature: 166-168 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79-7.74 (m, 4H, l, m), 7.36-7.32 (m, 2H, j, k), 7.18 (brs, 1H, i), 6.78 (brs, 1H, c), 3.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.89 (s, 3H, n), 3.81 (d, J = 16.2 Hz, 1H, a or b), 3.14-3.08 (m, 1H, d or e), 2.77-2.71 (m, 1H, d or e), 1.23 (m, 1H, f or g), 0.96 (m, 1H, f or g), 0.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (20 : 1)) δ 164.5, 153.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 250.0 Hz), 147.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 10.9 Hz), 146.8, 130.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.3 Hz), 127.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 126.6, 125.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.8 Hz), 120.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 7.3 Hz), 116.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 18.9 Hz), 113.4, 94.9, 68.8, 56.2, 44.2, 23.9, 11.2; FT-IR (neat): 3083, 2962, 2932, 1608, 1569, 1519, 1473, 1427, 1325, 1278, 1238, 1181, 1154, 1066, 1013, 980, 849 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{20}F_4N_2O_2 +H]^+$ 397.1534: found 397.1528.



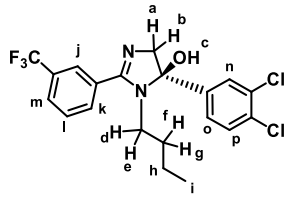
2-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ol (22m)

Following general procedure, **22m** was obtained (22.8 mg, 0.0599 mmol, 60%) as a white solid. Decomposition temperature: 106-109 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6); δ 7.76 (brs, 4H, l, m), 7.41 (dd, J = 6.4, 8.2 Hz, 1H, k), 7.19-7.17 (m, 1H, i), 7.15-7.12 (m, 1H, j), 6.74 (brs, 1H, c), 3.96 (d, J = 16.0 Hz, 1H, a or b), 3.87 (d, J = 16.0 Hz, 1H, a or b), 2.83-2.77 (m, 1H, d or e), 2.57-2.50 (m, 1H, d or e), 2.37 (s, 3H, n), 1.09-1.01 (m, 1H, f or g), 0.95-0.87 (m, 1H, f or g), 0.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 163.7, 163.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.9 Hz), 147.5, 139.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.2 Hz), 130.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.5 Hz), 127.3, 126.7, 124.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 2.3 Hz), 124.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 123.1, 117.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.4 Hz), 112.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.6 Hz), 93.7, 69.6, 43.9, 23.6, 19.5, 11.3; FT-IR (neat): 2968, 2934, 2873, 1620, 1587, 1455, 1408, 1381, 1327, 1297, 1242, 1165, 1097, 1033, 971, 947, 837 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{20}F_4N_2O +H]^+$ 381.1585: found 381.1589.



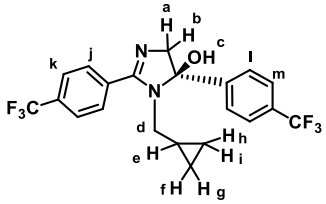
5-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-2-{3-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22n)

Following general procedure, **22n** was obtained (20.2 mg, 0.0468 mmol, 47%) as amorphous solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.92-787 (m, 3H, j, k, m), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H, n), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H, l), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H, p), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, o), 6.81 (brs, 1H, c), 3.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.83 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.16-3.08 (m, 1H, d or e), 2.78-2.71 (m, 1H, d or e), 1.23-1.17 (m, 1H, f or g), 0.95-0.88 (m, 3H, f or g, h), 0.52 (t, J = 7.1 Hz, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 163.6, 143.3, 132.1, 131.4, 131.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.9 Hz), 130.1, 129.1. 128.6, 126.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 125.9, 125.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.6 Hz), 94.1, 69.6, 42.2, 32.7, 19.9, 13.3; FT-IR (neat): 3073, 2961, 2873, 1624, 1581, 1491, 1469, 1377, 1308, 1257, 1229, 1171, 1072, 983, 910, 810 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ +H]$^+$ 431.0899: found 431.0894.



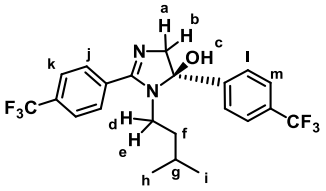
1-(Cyclopropylmethyl)-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22o)

Following general procedure, **22o** was obtained (31.2 mg, 0.0728 mmol, 73%) as a white solid. Decomposition temperature: 146-149 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H, j or k or l or m), 7.84-7.80 (m, 4H, j or k or l or m), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, j or k or l or m), 6.87 (brs, 1H, c), 4.00 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.86 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 2.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H, d), 0.59-0.51 (m, 1H, e), 0.10-0.04 (m, 1H, e or f or h or i), -0.11--0.16 (m, 1H, e or f or h or i), -0.25--0.29 (m, 1H, e or f or h or i), -0.65--0.70 (m, 1H, e or f or h or i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl/CD_3OD (25 : 1)) δ 164.2, 147.2, 135.2, 131.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 129.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.2 Hz), 128.5. 126.8, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 124.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.9 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.4 Hz), 94.0, 69.5, 46.8, 11.4, 5.1, 3.8; FT-IR (neat): 3083, 2933, 2858, 1595, 1520, 1456, 1411, 1325, 1234, 1164, 1126, 1067, 1018, 969, 847 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{21}H_{18}F_6N_2O$ +H]$^+$ 429.1396: found 429.1390.



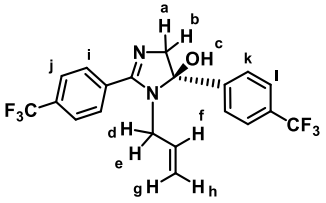
1-Isopentyl-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22q)

Following general procedure, **22q** was obtained (35.8 mg, 0.0806 mmol, 81%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H, j), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H, k), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H, l or m), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, l or m), 6.83 (brs, 1H, c), 3.98 (d, J = 16.3 Hz, 1H, a or b), 3.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.16-3.10 (m, 1H, d or e), 2.80-2.73 (m, 1H, d or e), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 1H, f), 0.47 (d, J = 6.1, 3H, h or i), 0.46 (d, J = 6.1, 3H, h or i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 163.6, 147.1, 134.8, 132.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 130.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.2 Hz), 128.6. 126.8, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.5 Hz), 125.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 94.3, 69.4, 40.8, 39.5, 25.9, 21.9; FT-IR (neat): 2961, 2932, 2873, 1622, 1600, 1521, 1469, 1412, 1370, 1326, 1235, 1168, 1069, 1018, 966, 847 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{22}H_{22}F_6N_2O + H]^+$ 445.1709: found 445.1706.



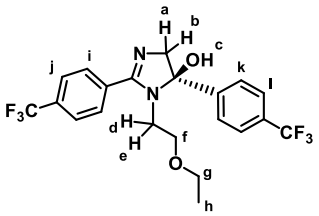
1-Allyl-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22r)

Following general procedure, **22r** was obtained (27.2 mg, 0.0656 mmol, 66%) as a white solid. Decomposition temperature: 125-127 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83-7.74 (m, 8H, i-l), 6.89 (brs, 1H), 5.55-5.47 (m, 1H, f), 4.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H, h), 4.64 (d, J = 17.3 Hz, g), 4.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.78 (dd, J = 6.7, 17.1 Hz, 1H, d or e), 3.47 (dd, J = 6.7, 17.1 Hz, 1H, d or e); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 163.6, 146.4, 135.3, 134.4, 132.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.8 Hz), 130.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 34.7 Hz), 128.8. 126.9, 125.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz), 125.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz), 123.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 116.9, 94.7, 69.2, 45.2; FT-IR (neat): 3081, 2939, 2860, 1620, 1560, 1541, 1455, 14121, 1326, 1298, 1235, 1167, 1068, 1018, 969, 846 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{16}F_6N_2O + H]^+$ 415.1240: found 415.1237.



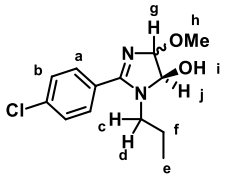
1-(2-Ethoxyethyl)-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22s)

Following general procedure, **22s** was obtained (37.3 mg, 0.0836 mmol, 84%) as amorphous solid. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H, i), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H, j), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H, k or l), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, k or l), 6.89 (brs, 1H, c), 4.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H, a or b), 3.33-3.29 (m, 1H, d or e), 3.11-3.05 (m, 1H, d or e), 3.02-2.94 (m, 4H, f, g), 0.91 (t, J = 7.0, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 162.5, 147.6, 135.1, 132.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.7 Hz), 130.1 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.0 Hz), 128.8. 126.6, 125.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.8 Hz), 125.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.6 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.0 Hz), 123.7 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.5 Hz), 93.8, 71.1, 69.1, 66.8, 42.4, 14.6; FT-IR (neat): 3066, 2934, 2867, 1620, 1571, 1522, 1411, 1353, 1237, 1163, 1071, 1019, 982, 845 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{21}H_{20}F_6N_2O + H]^+$ 447.1502: found 447.1504.



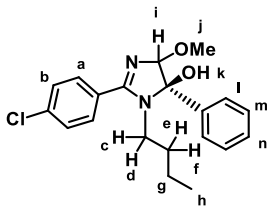
2-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22t)

Following general procedure, purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 50 : 50) afforded **22t** (27.4 mg, 0.102 mmol, 52%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) For a major isomer: δ 7.50-7.39 (m, 4H, a, b), 4.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, g or j), 4.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, g or j), 3.50 (s, 3H, h), 3.24-3.20 (m, 1H, c or d), 3.11-3.03 (m, 2H, c or d, i), 1.56-1.48 (m, 2H, f), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, e); For a minor isomer: δ 7.50-7.39 (m, 4H, a, b), 5.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, g or j), 5.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, g or j), 3.64 (s, 3H, h), 3.24-3.20 (m, 1H, c or d), 3.11-3.03 (m, 2H, c or d, i), 1.58-1.47 (m, 2H, f), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, e); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 166.6, 166.1, 137.1, 136.4, 130.1, 129.6, 129.3, 128.9, 128.8, 128.2, 101.2, 93.8, 90.7, 84.0, 57.3, 55.6, 46.7, 45.7, 22.3, 22.0, 11.2, 11.1; FT-IR (neat): 3265, 2963, 2930, 1647, 1606, 1579, 1557, 1457, 1245, 1092, 1014, 978, 837 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{13}H_{17}ClN_2O_2 + Na]^+$ 291.0871: found 291.0865.



1-Butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22u)

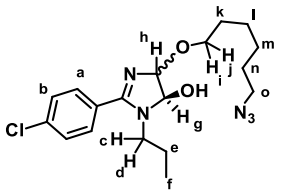
Following general procedure, purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 50 : 50) afforded **22u** (13.9 mg, 0.0388 mmol, 39%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, a), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, l), 7.44-7.31 (m, 5H, b, m, n), 4.93 (s, 1H, i), 4.55 (brs, 1H, k), 3.59 (s, 3H, j), 3.22-3.14 (m, 1H, c or d), 2.97-2.90 (m, 1H, c or d), 1.38-1.27 (m, 1H, e or f), 1.18-1.08 (m, 1H, e or f), 1.00 (quin, *J* = 7.2 Hz, 2H, g), 0.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, h); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 166.5, 143.3, 136.4, 129.9, 129.5, 128.8, 128.5, 128.1, 125.5, 101.8, 93.0, 57.6, 42.8, 32.4, 20.0, 13.5; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{23}ClN_2O_2 + H]^+$ 359.1521: found 359.1517.



4-{(6-Azidohexyl)oxy}-2-(4-chlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22v)

Following general procedure, purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 60 : 40) afforded **22v** (19.6 mg, 0.0516 mmol, 52%) as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) For a major isomer: δ 7.48-7.38 (m, 4H, a, b), 4.88 (s, 1H, g or h), 4.79 (s, 1H, g or h), 3.80 (dt, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, i or j), 3.52 (dt, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, i

or j), 3.27-3.17 (m, 3H, c or d, o), 3.10-3.01 (m, 1H, c or d), 1.68-1.40 (m, 10H, e, k-n), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, f); For a minor isomer: δ 7.48-7.38 (m, 4H, a, b), 5.17 (brs, 2H, g, h), 3.95 (dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H, i, j), 3.66 (dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H, i, j), 3.27-3.17 (m, 3H, c or d, o), 3.10-3.01 (m, 1H, c or d), 1.68-1.40 (m, 10H, e, k-n), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 166.4, 166.0, 136.7, 136.3, 130.1, 129.6, 129.3, 128.8, 128.8, 128.7, 100.7, 92.6, 91.0, 83.9, 69.8, 67.8, 51.4, 51.3, 46.8, 45.7, 29.6, 29.5, 28.8, 28.7, 26.5, 25.7, 25.6, 22.4, 22.0, 11.2, 11.1; FT-IR (neat): 3327, 2934, 2863, 1606, 1582, 1557, 1498, 1457, 1346, 1315, 1243, 1176, 1092, 1015, 957, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{18}H_{26}ClN_5O_2 + H]^+$ 380.1848: found 380.1843.

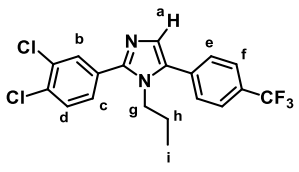


4. Dehydration of 5-Hydroxyimidazolines

2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazole (31a)

To a stirred solution of 2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (**22a**) (20.0 mg, 0.0479 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.50 mL), 2.6-lutidine (26.3 μL, 0.240 mmol, 5.0 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (10 μL, 0.0719 mmol, 1.5 equiv.) were added at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) to give 2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazole (**31a**) (15.2 mg, 0.0381 mmol, 79%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, b), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, e), 7.58-7.55 (m, 3H, d, f), 7.49 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H, c), 7.21 (s, 1H, a), 4.07 (t, *J* = 7.4, 2H, g), 1.35 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, h), 0.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, i); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 147.7, 134.0, 133.8, 133.3, 133.1, 131.1, 130.8, 130.7, 130.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.5 Hz), 129.4, 128.9, 127.9, 125.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.9 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.3 Hz), 47.0, 23.8, 10.6; FT-IR (neat): 2939, 1619, 1481, 1423, 1344, 1325, 1167, 1126, 1069, 1015, 943, 890, 849 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{19}H_{15}Cl_2F_3N_2 + H]^+$ 399.0637: found 399.0641.

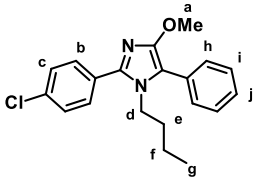


1-Butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-1*H*-imidazole (31b)

To a stirred solution of 1-butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (**22u**) (10.5 mg, 0.0293 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.50 mL), 2.6-lutidine (17.0 μL, 0.146 mmol, 5.0 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (8.25 μL, 0.0585 mmol, 2.0 equiv.) were added at 0 °C under an argon atmosphere.

After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) to give 1-butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-1*H*-imidazole (**31b**) (8.4 mg, 0.0246 mmol, 84%) as a colorless oil.

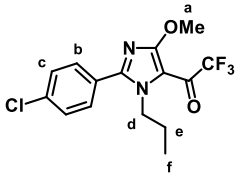
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, b), 7.44-7.43 (m, 6H, c, h, i), 7.33-7.29 (m, 1H, j), 4.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, d), 3.95 (s, 3H, a), 1.31-1.24 (m, 2H, e), 0.93 (sext, *J* = 7.4, 2H, f), 0.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, g); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 153.2, 141.5, 134.5, 130.3, 129.8, 129.0, 128.9, 128.7, 127.1, 113.1, 56.7, 45.3, 32.2, 19.3, 13.3; FT-IR (neat): 2959, 2930, 1604, 1583, 1519, 1482, 1443, 1329, 1094, 1013, 836 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{20}H_{21}ClN_2O + H]^+$ 341.1415: found 341.1410.



1-{2-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-1*H*-imidazol-5-yl}-2,2,2-trifluoroethan-1-one (31c)

To a stirred solution of 2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (**22t**) (32.6 mg, 0.121 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL), 2.6-lutidine (71 μL, 0.607 mmol, 5.0 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (34 μL, 0.243 mmol, 2.0 equiv.) were added at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) to give 1-{2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-1*H*-imidazol-5-yl}-2,2,2-trifluoroethan-1-one (**31c**) (18.6 mg, 0.0536 mmol, 44%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, b), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, c), 4.22-4.09 (m, 2H, d), 4.09 (s, 3H, a), 1.70 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H, e), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, f); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3Cl) δ 168.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 37.8 Hz), 163.6, 151.1, 136.9, 130.6, 129.3, 127.3, 116.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 288.4 Hz), 56.7, 49.0, 24.3, 10.8; FT-IR (neat): 2932, 1658, 1600, 1538, 1484, 1443, 1344, 1235, 1156, 1094, 1015, 982, 946, 838 cm^{-1}; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{15}H_{14}ClF_3N_2O_2 + Na]^+$ 369.0588: found 369.0587.



5. Labeling of Protein via Photolysis of Isoxazoles

Labeling of BSA Using 4-Alkoxyisoxazoles 9 and 46

To a solution of BSA (final concentration 10 μM) in 50 mM MES buffer (pH 7.4), **9** or **46** (a 100 mM stock solution in DMSO, final concentration 10 μM or 100 μM or 1 mM) were added. The mixture was irradiated

with 365 nm UV light (longwave ultraviolet lamp model B-100A, UVP, Upland, CA) on ice 5 cm from light source for 30 min. Then iodoacetamide (a 100 mM stock solution in H_2O, final concentration 1 mM) was added to the mixture at room temperature and incubated at 37 °C for 1 h. DBCO-Cy3 (a 10 mM stock solution in H_2O, final concentration 100 μM) was added and the mixture incubated at 37 °C for 1 h. The reaction was quenched with 5x SDS-PAGE sample buffer (50 mM Tris, pH 7.4, 4% SDS, 10% glycerol, 4% 2-thioethanol, and 50 μg/ml bromophenol blue). The mixture was boiled for 5 min and subjected to SDS-polyacrylamide gel (10% acrylamide) electrophoresis (PAGE). Fluorescence of modified proteins was detected with a Molecular Imager Fusion Solo S (VILBER LOURMAT). After obtaining fluorescent image, the same gel was visualized with Coomassie brilliant blue (CBB) stain and the image was obtained with a Molecular Imager ChemiDoc XRS system (Bio-Rad).

Labeling of Various Proteins Using 4-Alkoxyisoxazole 46

To a solution of SAv or CA or OVA (final concentration 10 μM) in 50 mM MES buffer (pH 7.4), labeling reagent **46** (a 100 mM stock solution in DMSO, final concentration 100 μM) were added and incubated for 30 min at room temperature. The mixture irradiated with 365 nm UV light (longwave ultraviolet lamp model B-100A, UVP, Upland, CA) on ice 5 cm from light source for 30 min. Except for SAv, iodoacetamide (a 100 mM stock solution in H_2O, final concentration 1 mM) was added to the mixture at room temperature and incubated at 37 °C for 30 min. Then DBCO-Cy3 (a 10 mM stock solution in H_2O, final concentration 100 μM) was added and the mixture incubated at 37 °C for 1 h. The reaction was quenched with 5x SDS-PAGE sample buffer. The mixture was boiled for 5 min and subjected to SDS-PAGE using 20% acrylamide gels. The fluorescence of modified proteins was detected with a Molecular Imager Fusion Solo S. After obtaining of fluorescent image, the same gel was visualized with CBB stain and obtained image with a Molecular Imager ChemiDoc XRS.

Labeling of NH_2-Blocked SAv

To a solution of BSA (final concentration 10 μM) in 50 mM MES buffer (pH 7.4), *N*-acetoxysuccinimide (a 100 mM stock solution in H_2O, final concentration 1 mM) were added and the mixture was incubated at room temperature for 1h. Then labeling reagent **46** (a 10 mM stock solution in DMSO, final concentration 100 μM) was added and incubated at room temperature for 30 min. The mixture was irradiated with 365 nm UV light on ice 5 cm from light source for 30 min. Then DBCO-Cy3 (a 10 mM stock solution in H_2O, final concentration 100 μM) was added and the mixture was incubated at 37 °C for 30 min. The reaction was quenched with 5x SDS-PAGE sample buffer. The mixture was boiled for 5 min and subjected to SDS- PAGE using 20% acrylamide gels. The fluorescence of modified proteins was detected with a Molecular Imager Fusion Solo S. After obtaining of fluorescent image, the same gel was visualized with CBB stain and obtained image with a Molecular Imager ChemiDoc XRS.

pH Dependence in labeling of SAv

To a solution of SAv (final concentration 10 μM) in 50 mM MES buffer (pH 5.0 or 6.0 or 7.4 or 8.0 or 9.0 or 10.0) the labeling reagent **46** (a 10 mM stock solution in DMSO, final concentration 100 μM) was added and

incubated at room temperature for 30 min. The mixture was irradiated with 365 nm UV light on ice 5 cm from light source for 30 min. Then DBCO-Cy3 (a 10 mM stock solution in H_2O, final concentration 100 μM) was added and the mixture was incubated at 37 °C for 30 min. The reaction was quenched with 5x SDS-PAGE sample buffer. The mixture was boiled for 5 min and subjected to SDS- PAGE using 20% acrylamide gels. The fluorescence of modified proteins was detected with a Molecular Imager ChemiDoc XRS System (Bio-Rad, CA). After obtaining of fluorescent image, the same gel was visualized with CBB stain and obtained image with a Molecular Imager ChemiDoc XRS.

6. Crystal data and structure refinement details for 22a.

Table 1. Crystal data for 22a.

Identification code	**22a**	
Chemical formula	$C_{19}H_{17}Cl_2F_3N_2O$	
Formula weight	417.24 g/mol	
Temperature	90(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.030 x 0.050 x 0.140 mm	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P 1 21/n 1	
Unit cell dimensions	a = 15.766(6) Å	α = 90°
	b = 7.075(3) Å	β = 91.878(5)°
	c = 17.137(6) Å	γ = 90°
Volume	1910.5(13) $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.451 g/cm^3	
Absorption coefficient	0.379 mm^{-1}	
F(000)	856	

Table 2. Data collection and structure refinement for 22a.

Theta range for data collection	1.73 to 29.07°
Index ranges	-20<=h<=19, -7<=k<=9, -11<=l<=23
Reflections collected	11115
Independent reflections	4653 [R(int) = 0.0637]
Coverage of independent	90.8%

reflections	
Absorption correction	Multi-Scan
Max. and min. transmission	0.9890 and 0.9490
Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXT 2014/5 (Sheldrick, 2014)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Refinement program	SHELXL-2016/6 (Sheldrick, 2016)
Function minimized	$\Sigma\ w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	4653 / 420 / 274
Goodness-of-fit on F^2	1.064
Final R indices	2497 data; $I>2\sigma(I)$ R1 = 0.0684, wR2 = 0.1686
	all data R1 = 0.1455, wR2 = 0.2041
Weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1000P)^2]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
Largest diff. peak and hole	1.322 and -0.521 eÅ^{-3}
R.M.S. deviation from mean	0.089 eÅ^{-3}

Table 3. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å^2) for 22a.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Cl1	0.94809(6)	0.29113(14)	0.41782(6)	0.0352(3)
O1	0.39968(15)	0.9722(4)	0.71917(16)	0.0312(6)
N1	0.31798(18)	0.1660(4)	0.63107(17)	0.0290(7)
C1	0.6612(3)	0.6564(6)	0.6928(2)	0.0482(11)
N2	0.22649(18)	0.2578(4)	0.72279(17)	0.0261(7)
Cl2	0.91625(6)	0.17199(14)	0.59253(6)	0.0356(3)
C2	0.5870(2)	0.5265(6)	0.6943(2)	0.0348(9)
C3	0.5976(2)	0.3430(6)	0.7197(2)	0.0354(9)
C4	0.5285(2)	0.2216(6)	0.7222(2)	0.0293(8)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C5	0.4486(2)	0.2833(5)	0.6983(2)	0.0253(8)
C6	0.4392(2)	0.4695(6)	0.6731(2)	0.0353(9)
C8	0.3716(2)	0.1568(5)	0.7044(2)	0.0262(8)
C7	0.5069(3)	0.5912(6)	0.6711(2)	0.0387(10)
C9	0.3075(2)	0.2311(6)	0.7653(2)	0.0284(8)
C10	0.2381(2)	0.2178(5)	0.6501(2)	0.0242(8)
C11	0.3465(3)	0.0642(6)	0.5629(2)	0.0393(10)
C12	0.3027(3)	0.8791(7)	0.5485(3)	0.0495(12)
C13	0.3368(4)	0.7803(9)	0.4764(3)	0.0786(18)
C14	0.1675(2)	0.2360(5)	0.5910(2)	0.0250(8)
C15	0.1801(2)	0.2999(6)	0.5156(2)	0.0311(9)
C16	0.1124(2)	0.3169(5)	0.4624(2)	0.0320(9)
C17	0.0312(2)	0.2729(5)	0.4854(2)	0.0268(8)
C18	0.0177(2)	0.2165(5)	0.5610(2)	0.0262(8)
C19	0.0852(2)	0.1976(5)	0.6137(2)	0.0246(8)
F1	0.7112(3)	0.6269(10)	0.7607(3)	0.0666(19)
F2	0.7132(5)	0.6214(12)	0.6385(4)	0.076(3)
F3	0.6425(4)	0.8324(7)	0.6969(6)	0.090(3)
F4	0.6725(6)	0.7707(14)	0.7509(4)	0.078(3)
F5	0.7333(5)	0.5765(14)	0.6767(6)	0.074(3)
F6	0.6516(5)	0.7829(12)	0.6301(5)	0.079(3)

Table 4. Bond lengths (Å) for 22a.

Cl1-C17	1.725(4)	O1-C8	1.399(4)
O1-H1	0.84	N1-C10	1.361(5)
N1-C11	1.456(5)	N1-C8	1.494(5)
C1-F3	1.282(6)	C1-F2	1.284(6)
C1-F4	1.290(7)	C1-F5	1.306(7)
C1-F1	1.400(6)	C1-F6	1.403(6)
C1-C2	1.488(6)	N2-C10	1.296(4)
N2-C9	1.461(4)	Cl2-C18	1.733(4)
C2-C3	1.378(6)	C2-C7	1.389(5)

C3-C4	1.389(5)	C3-H3	0.95
C4-C5	1.383(5)	C4-H4	0.95
C5-C6	1.392(5)	C5-C8	1.514(5)
C6-C7	1.373(6)	C6-H6	0.95
C8-C9	1.567(5)	C7-H7	0.95
C9-H9A	0.99	C9-H9B	0.99
C10-C14	1.486(5)	C11-C12	1.497(6)
C11-H11A	0.99	C11-H11B	0.99
C12-C13	1.531(7)	C12-H12A	0.99
C12-H12B	0.99	C13-H13A	0.98
C13-H13B	0.98	C13-H13C	0.98
C14-C15	1.389(5)	C14-C19	1.395(5)
C15-C16	1.386(5)	C15-H15	0.95
C16-C17	1.388(5)	C16-H16	0.95
C17-C18	1.378(5)	C18-C19	1.380(5)
C19-H19	0.95		

Table 5. Bond angles (°) for 22a.

C8-O1-H1	109.5	C10-N1-C11	129.6(3)
C10-N1-C8	108.2(3)	C11-N1-C8	118.2(3)
F3-C1-F2	112.4(5)	F4-C1-F5	109.6(6)
F3-C1-F1	102.9(5)	F2-C1-F1	102.6(5)
F4-C1-F6	101.6(5)	F5-C1-F6	100.8(5)
F3-C1-C2	114.6(4)	F2-C1-C2	114.4(5)
F4-C1-C2	117.5(4)	F5-C1-C2	115.2(6)
F1-C1-C2	108.4(4)	F6-C1-C2	109.9(4)
C10-N2-C9	107.5(3)	C3-C2-C7	120.0(4)
C3-C2-C1	120.0(4)	C7-C2-C1	120.0(4)
C2-C3-C4	120.4(4)	C2-C3-H3	119.8
C4-C3-H3	119.8	C5-C4-C3	120.2(4)
C5-C4-H4	119.9	C3-C4-H4	119.9
C4-C5-C6	118.5(3)	C4-C5-C8	121.1(3)
C6-C5-C8	120.3(3)	C7-C6-C5	121.8(4)

C7-C6-H6	119.1	C5-C6-H6	119.1
O1-C8-N1	111.1(3)	O1-C8-C5	108.4(3)
N1-C8-C5	110.4(3)	O1-C8-C9	113.6(3)
N1-C8-C9	100.7(3)	C5-C8-C9	112.6(3)
C6-C7-C2	119.1(4)	C6-C7-H7	120.4
C2-C7-H7	120.4	N2-C9-C8	106.5(3)
N2-C9-H9A	110.4	C8-C9-H9A	110.4
N2-C9-H9B	110.4	C8-C9-H9B	110.4
H9A-C9-H9B	108.6	N2-C10-N1	116.8(3)
N2-C10-C14	120.7(3)	N1-C10-C14	122.5(3)
N1-C11-C12	114.4(4)	N1-C11-H11A	108.7
C12-C11-H11A	108.7	N1-C11-H11B	108.7
C12-C11-H11B	108.7	H11A-C11-H11B	107.6
C11-C12-C13	111.1(4)	C11-C12-H12A	109.4
C13-C12-H12A	109.4	C11-C12-H12B	109.4
C13-C12-H12B	109.4	H12A-C12-H12B	108.0
C12-C13-H13A	109.5	C12-C13-H13B	109.5
H13A-C13-H13B	109.5	C12-C13-H13C	109.5
H13A-C13-H13C	109.5	H13B-C13-H13C	109.5
C15-C14-C19	119.0(3)	C15-C14-C10	122.4(3)
C19-C14-C10	118.4(3)	C16-C15-C14	120.6(4)
C16-C15-H15	119.7	C14-C15-H15	119.7
C15-C16-C17	119.4(4)	C15-C16-H16	120.3
C17-C16-H16	120.3	C18-C17-C16	120.3(3)
C18-C17-Cl1	121.1(3)	C16-C17-Cl1	118.7(3)
C17-C18-C19	120.3(3)	C17-C18-Cl2	121.2(3)
C19-C18-Cl2	118.5(3)	C18-C19-C14	120.3(3)
C18-C19-H19	119.9	C14-C19-H19	119.9

Table 6. Anisotropic atomic displacement parameters (Å^2) for 22a.

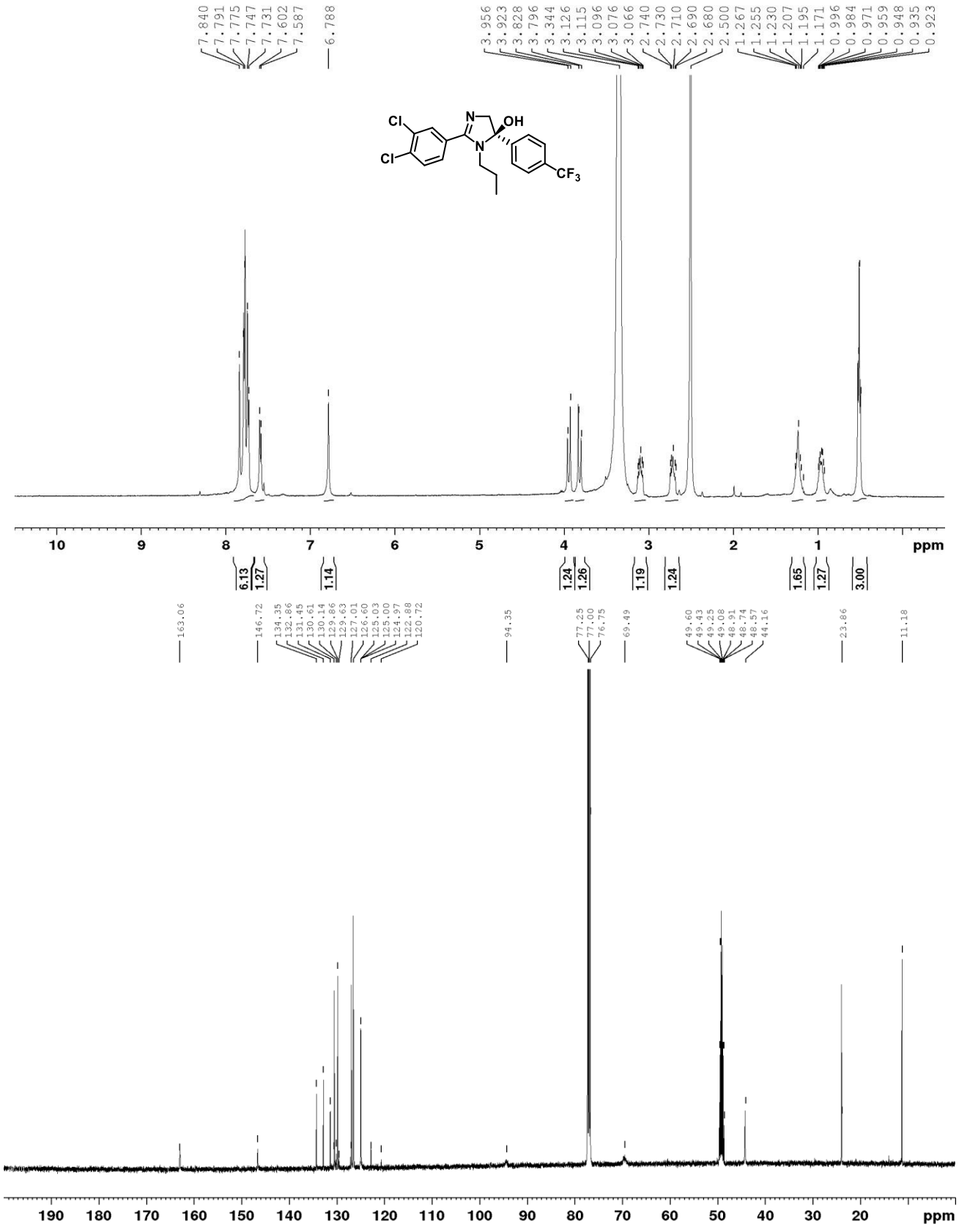
The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	0.0341(5)	0.0345(6)	0.0360(5)	-0.0017(4)	-0.0121(4)	0.0025(4)
O1	0.0248(14)	0.0221(14)	0.0469(17)	0.0054(11)	0.0033(12)	0.0002(11)
N1	0.0218(15)	0.0350(18)	0.0302(16)	-0.0041(13)	-0.0003(12)	0.0035(14)
C1	0.041(2)	0.044(3)	0.060(3)	-0.009(2)	0.013(2)	-0.011(2)
N2	0.0205(15)	0.0250(16)	0.0326(17)	0.0010(13)	-0.0036(12)	0.0006(13)
Cl2	0.0212(5)	0.0408(6)	0.0446(6)	0.0040(4)	-0.0011(4)	-0.0020(4)
C2	0.033(2)	0.030(2)	0.041(2)	-0.0072(16)	0.0064(17)	-0.0045(17)
C3	0.0250(19)	0.036(2)	0.045(2)	-0.0038(17)	-0.0006(16)	0.0009(17)
C4	0.0260(19)	0.025(2)	0.037(2)	0.0019(15)	-0.0006(15)	0.0023(16)
C5	0.0249(17)	0.0234(18)	0.0278(18)	0.0004(14)	0.0027(14)	0.0020(15)
C6	0.0264(19)	0.030(2)	0.050(2)	0.0028(17)	0.0001(17)	0.0050(17)
C8	0.0198(17)	0.0264(19)	0.0322(19)	-0.0007(15)	-0.0048(14)	0.0038(15)
C7	0.040(2)	0.024(2)	0.053(2)	0.0032(18)	0.0072(18)	0.0013(18)
C9	0.0195(18)	0.026(2)	0.039(2)	0.0004(16)	0.0014(15)	0.0030(15)
C10	0.0222(17)	0.0177(17)	0.0326(19)	0.0007(14)	-0.0006(14)	-0.0008(14)
C11	0.035(2)	0.044(3)	0.039(2)	-0.0050(18)	-0.0005(17)	0.0062(19)
C12	0.050(3)	0.045(3)	0.054(3)	-0.002(2)	0.008(2)	0.004(2)
C13	0.102(5)	0.062(4)	0.073(4)	-0.023(3)	0.026(3)	-0.005(3)
C14	0.0221(17)	0.0215(18)	0.0313(18)	-0.0014(14)	-0.0016(14)	0.0024(14)
C15	0.0264(19)	0.032(2)	0.035(2)	0.0018(16)	0.0009(16)	-0.0030(17)
C16	0.0315(19)	0.031(2)	0.034(2)	0.0027(16)	-0.0001(15)	0.0006(17)
C17	0.0265(19)	0.0239(19)	0.0295(19)	-	-	0.0034(15)

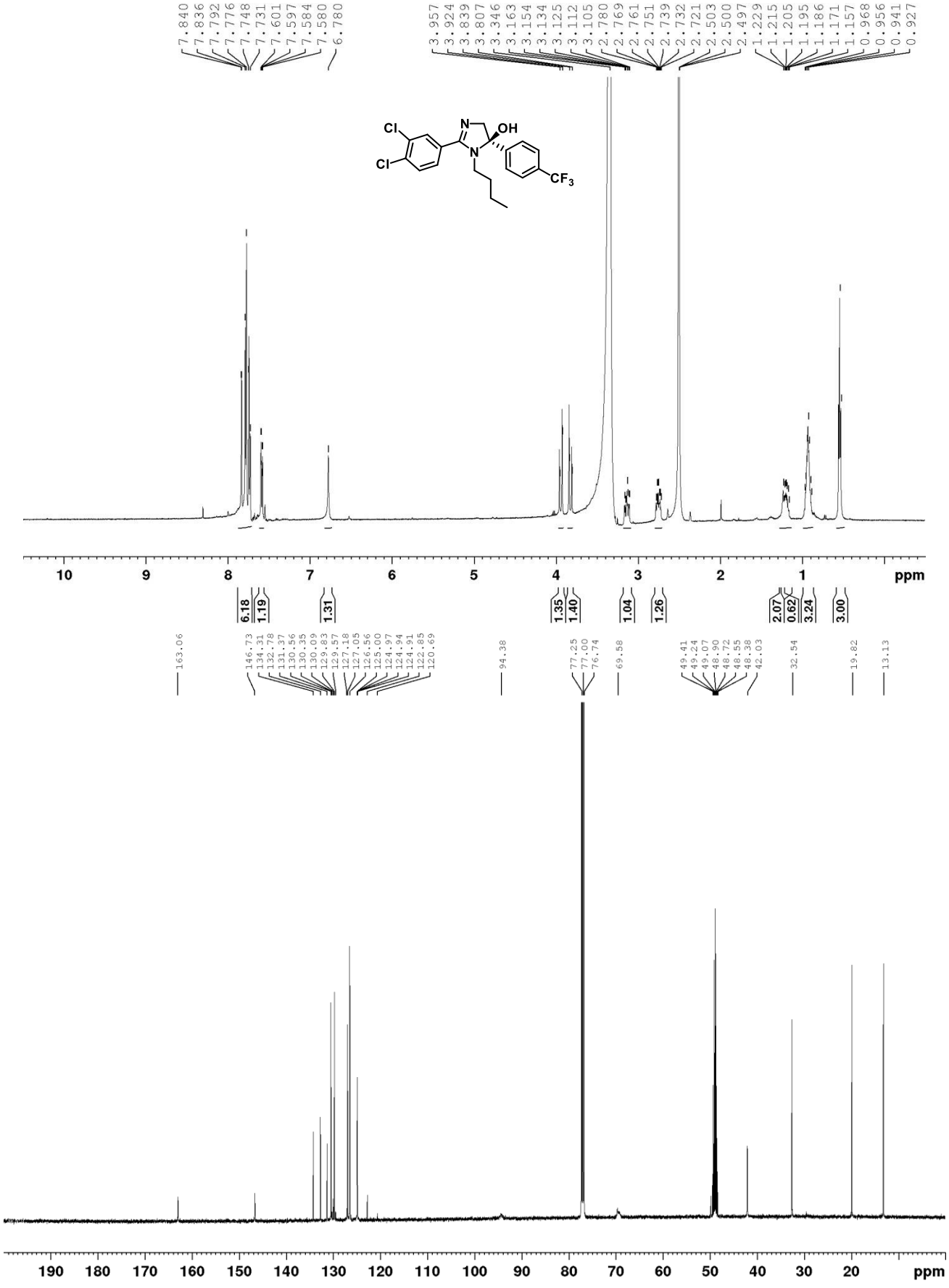
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
				0.0016(15)	0.0085(14)	
C18	0.0198(17)	0.0227(19)	0.036(2)	0.0009(15)	0.0004(14)	0.0013(15)
C19	0.0257(18)	0.0188(18)	0.0295(19)	-0.0005(14)	0.0011(14)	-0.0009(15)
F1	0.050(3)	0.070(4)	0.080(4)	-0.008(3)	-0.001(3)	-0.033(3)
F2	0.076(5)	0.090(6)	0.065(4)	-0.028(4)	0.045(4)	-0.049(4)
F3	0.058(4)	0.034(3)	0.178(8)	-0.013(4)	0.006(5)	-0.016(3)
F4	0.087(6)	0.084(6)	0.064(5)	-0.036(4)	0.037(4)	-0.060(5)
F5	0.040(4)	0.057(5)	0.125(8)	0.002(6)	0.022(5)	-0.014(3)
F6	0.069(5)	0.086(6)	0.082(5)	0.044(4)	-0.006(4)	-0.049(4)

8. NMR Spectra

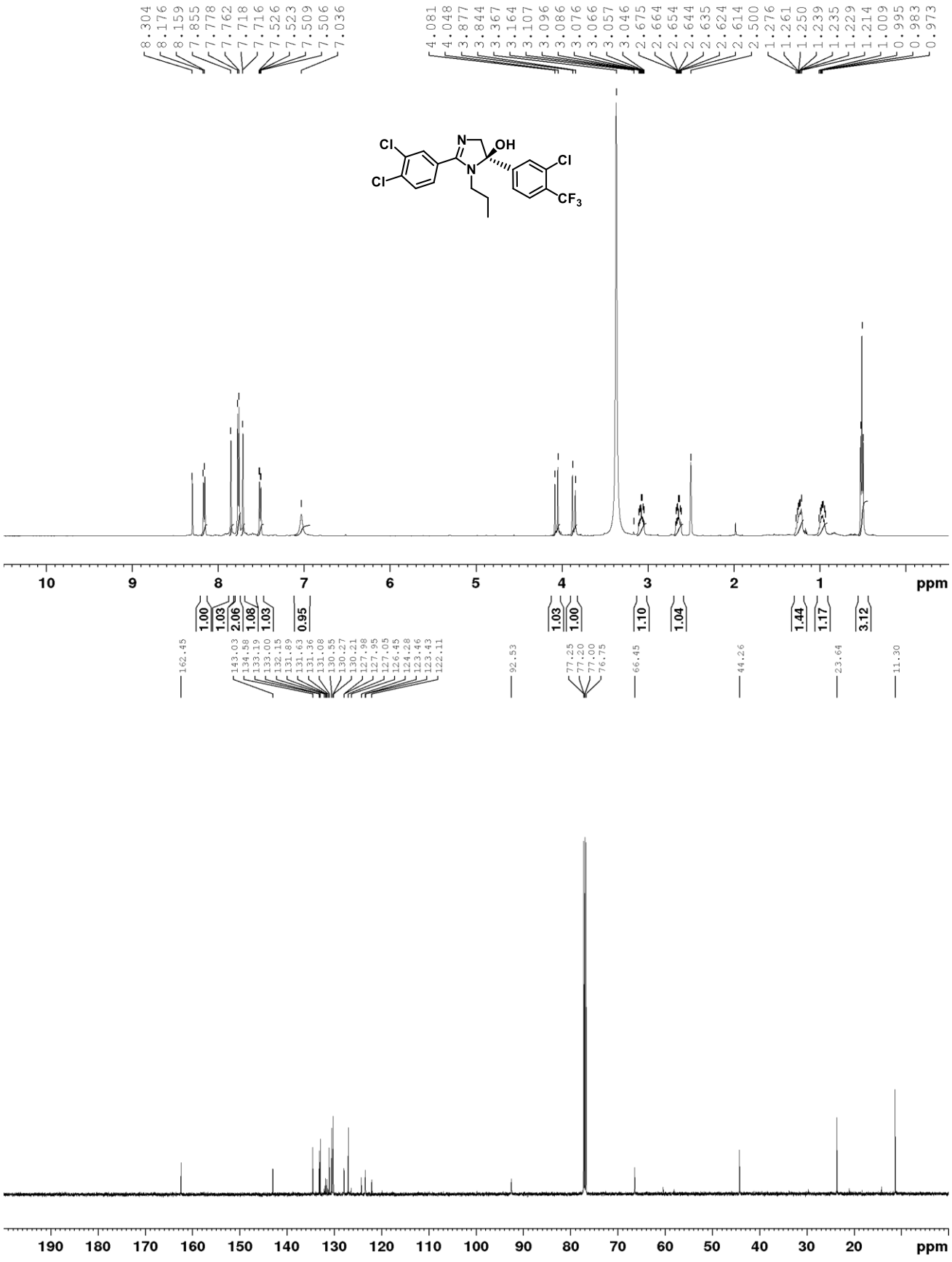
2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22a)



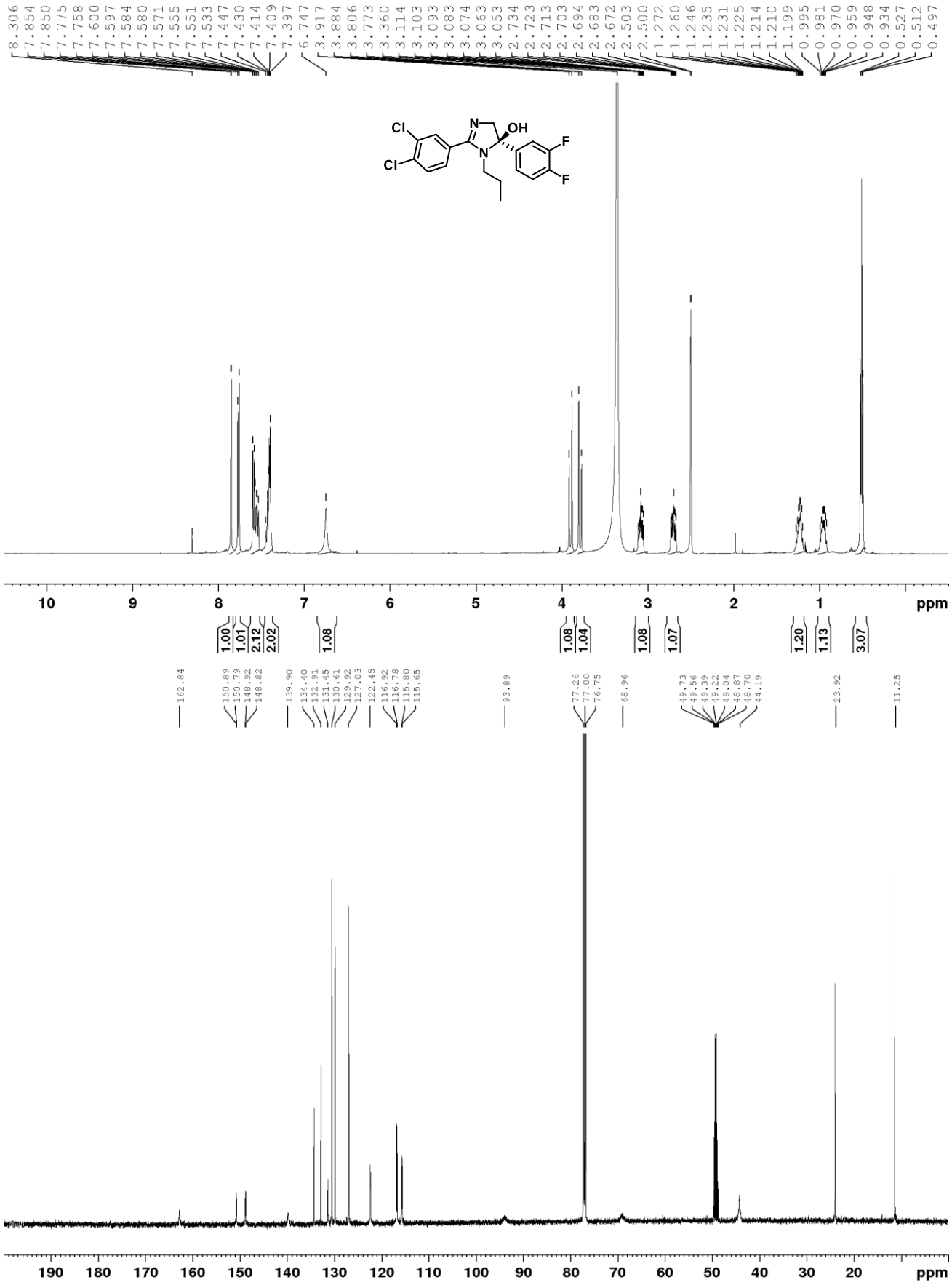
2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-butyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22b)



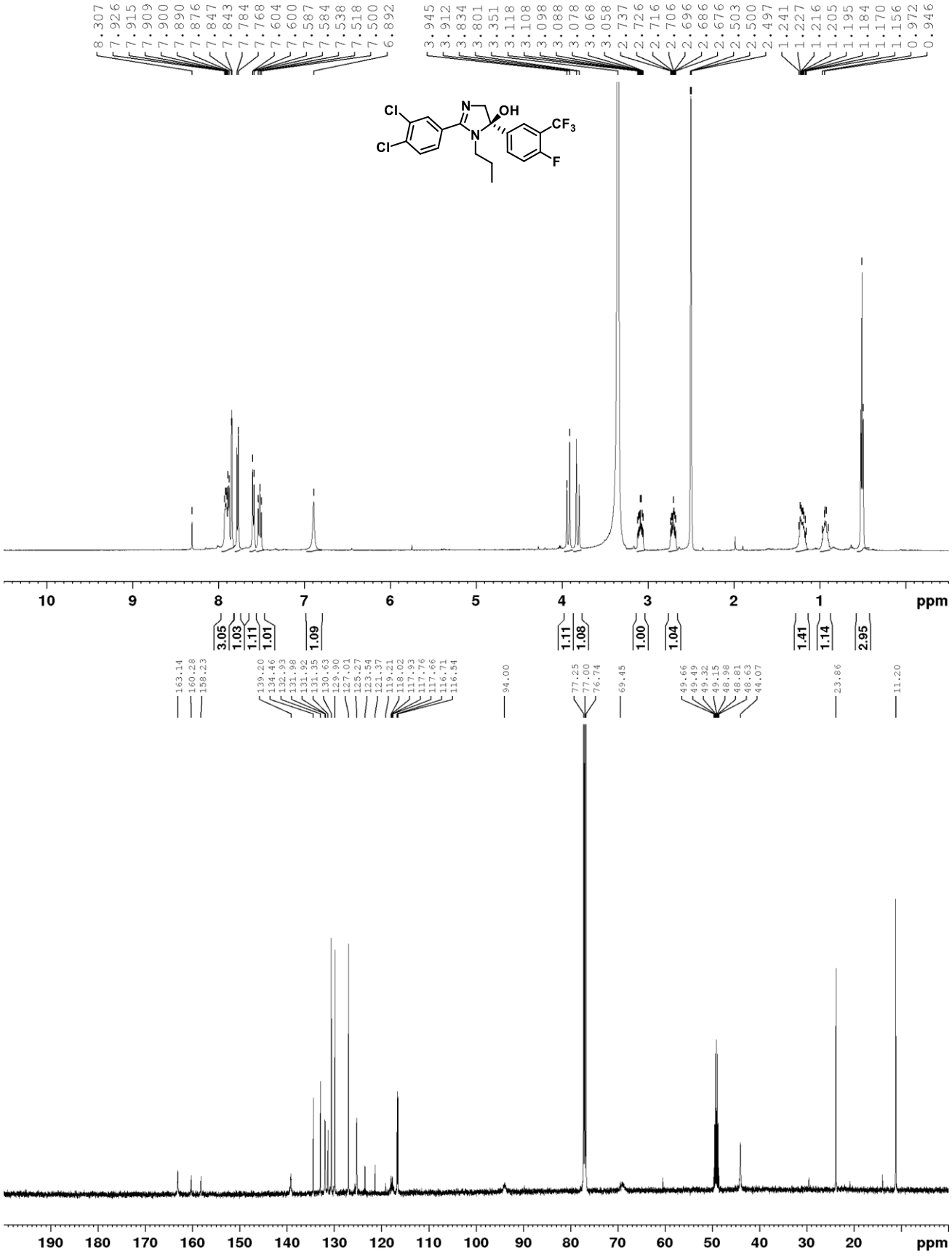
5-{2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl}-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-*1H*-imidazol-5-ol (22c)



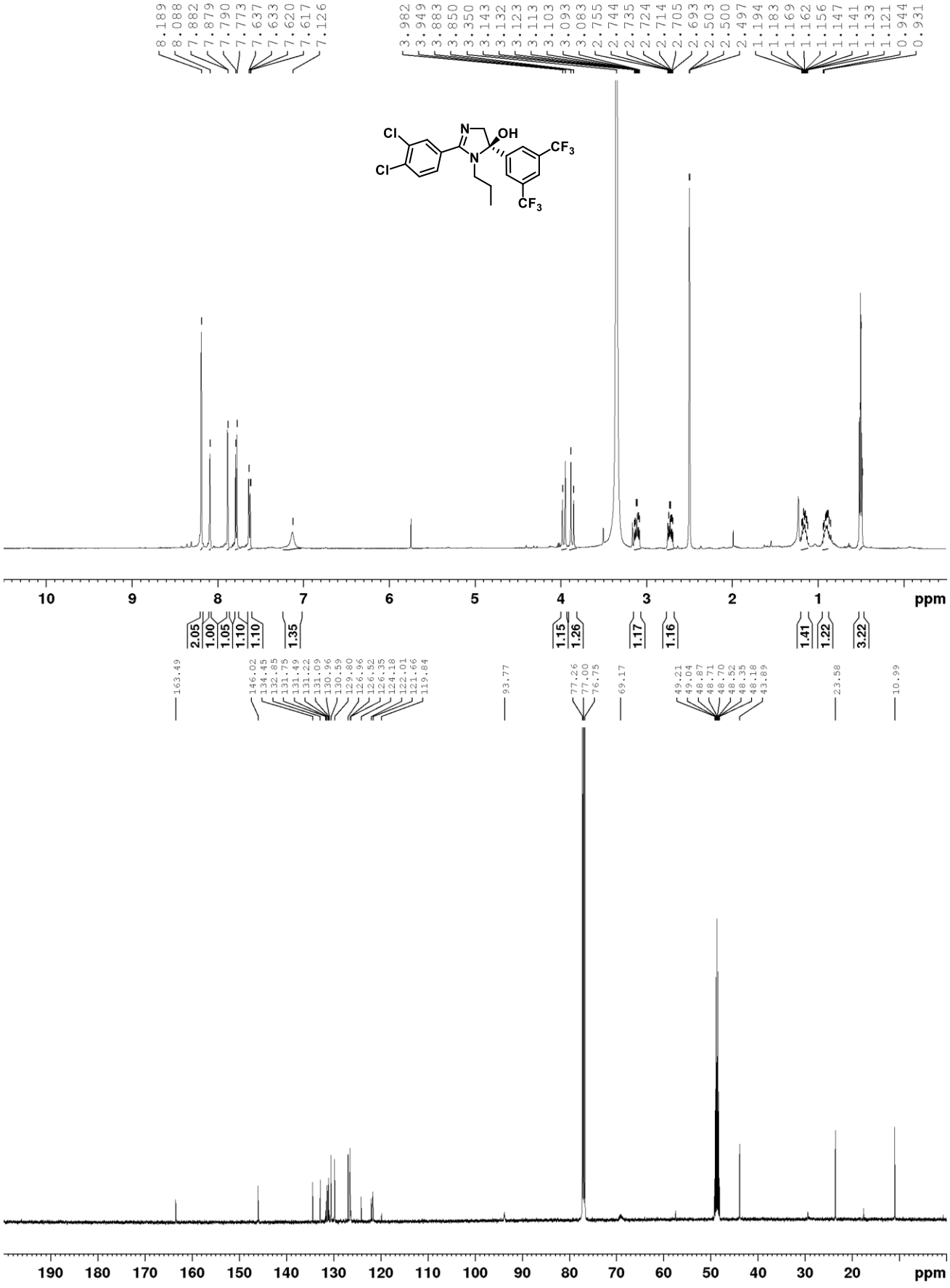
2-(3,4-Dichlorophenyl)-5-(3,4-difluorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22d)



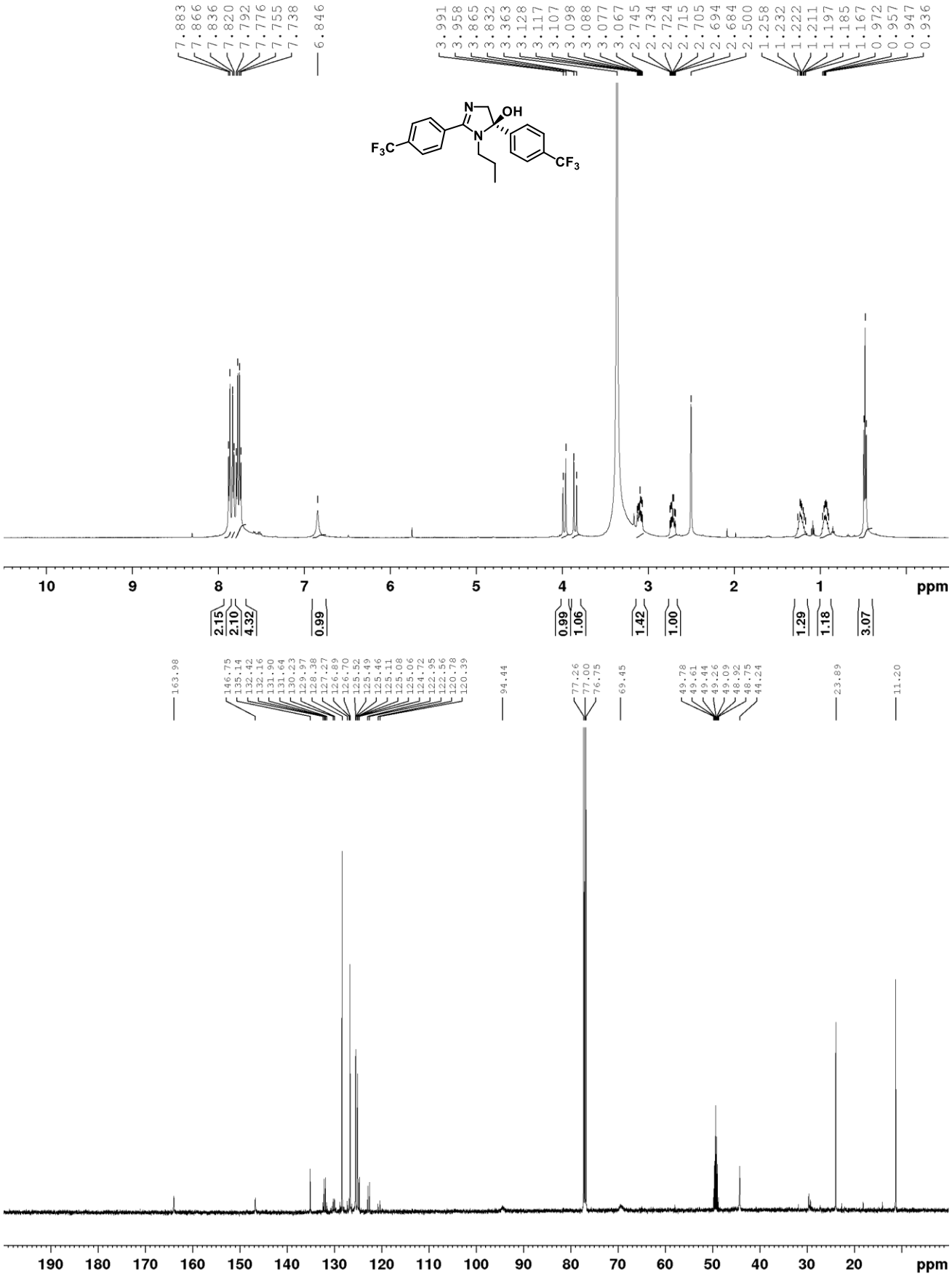
2-(3,4-Dichlorophenyl)-5-{4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22e)



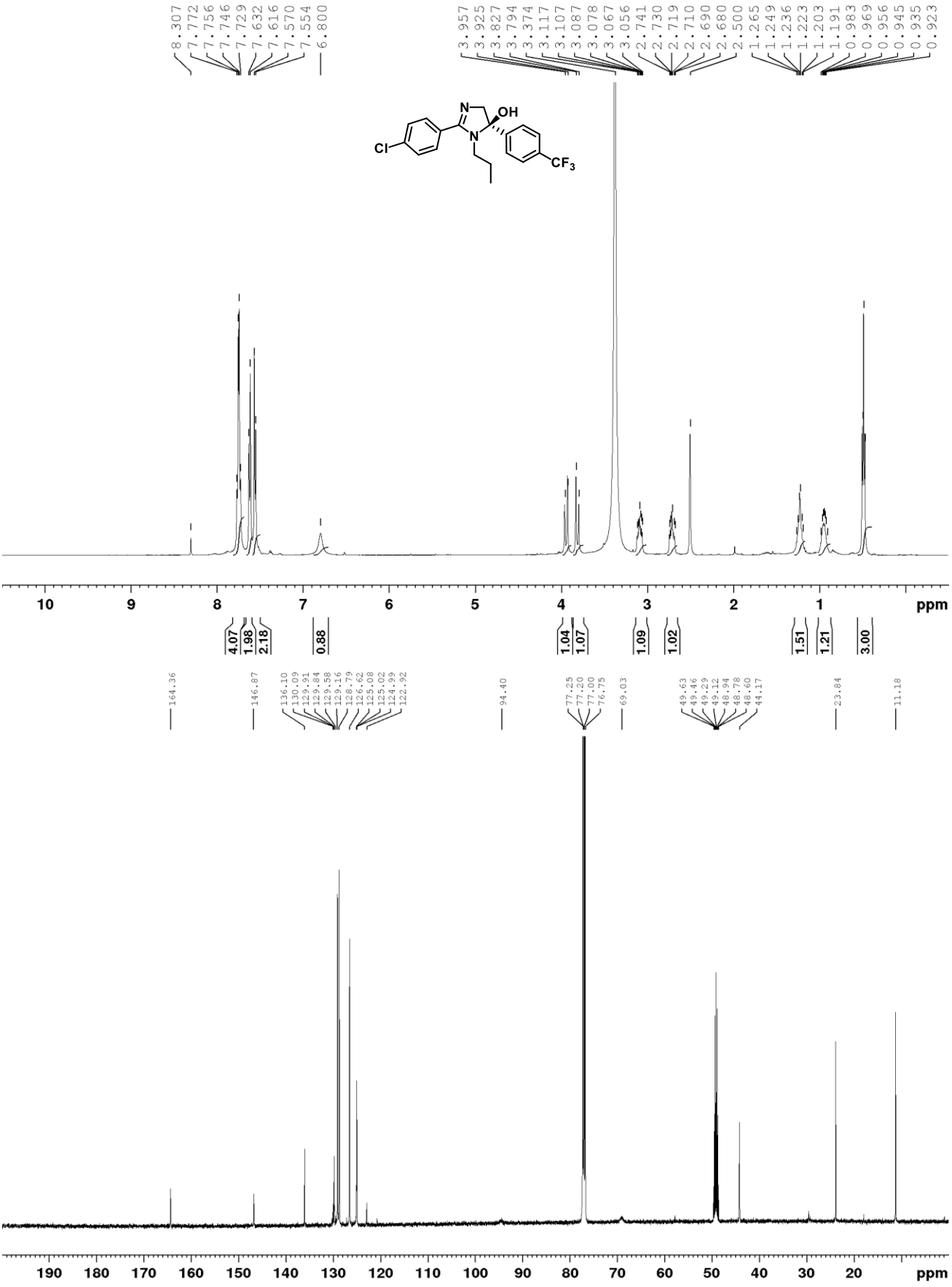
5-{3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl}-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22f)



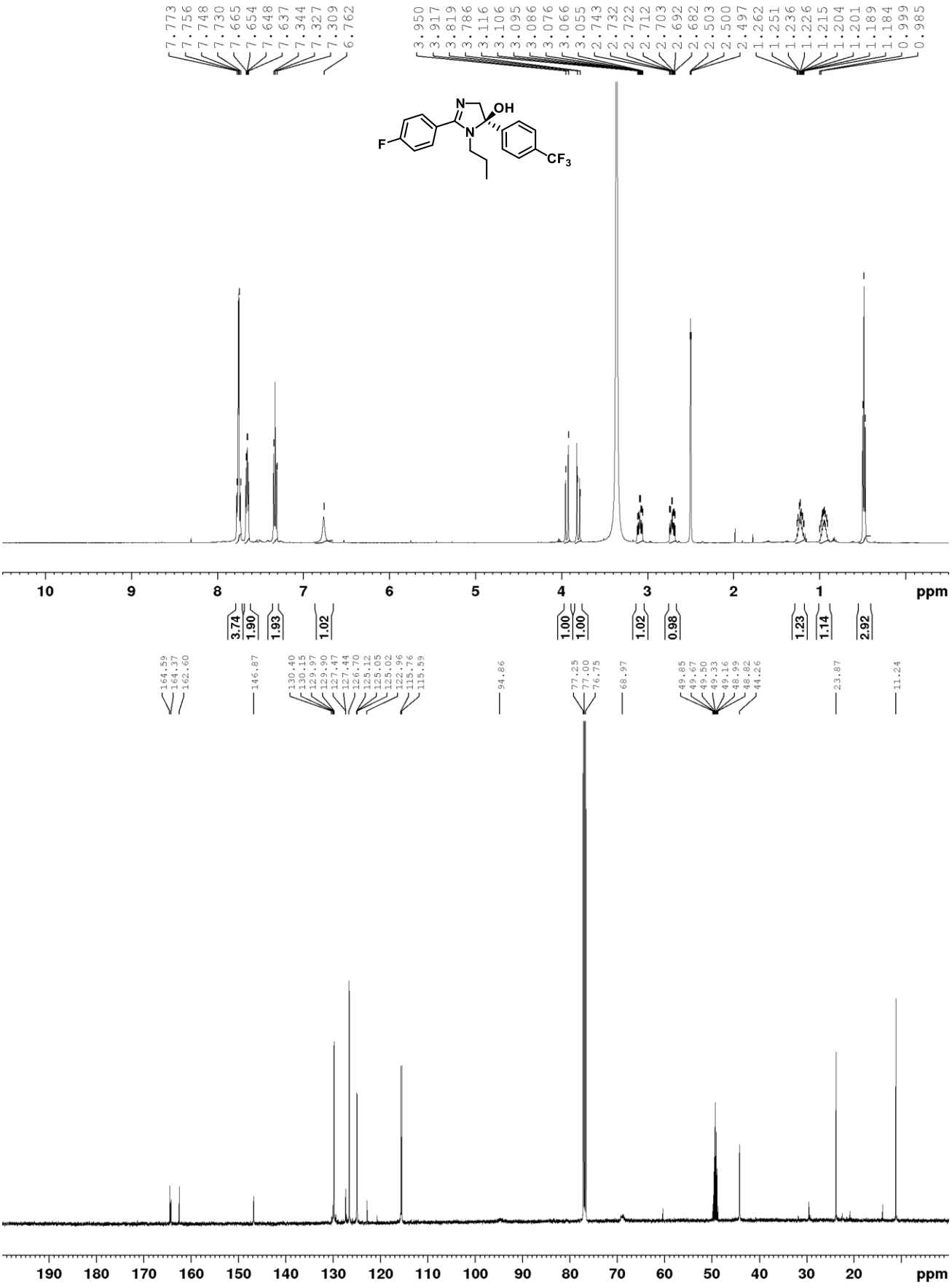
1-Propyl-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22g)



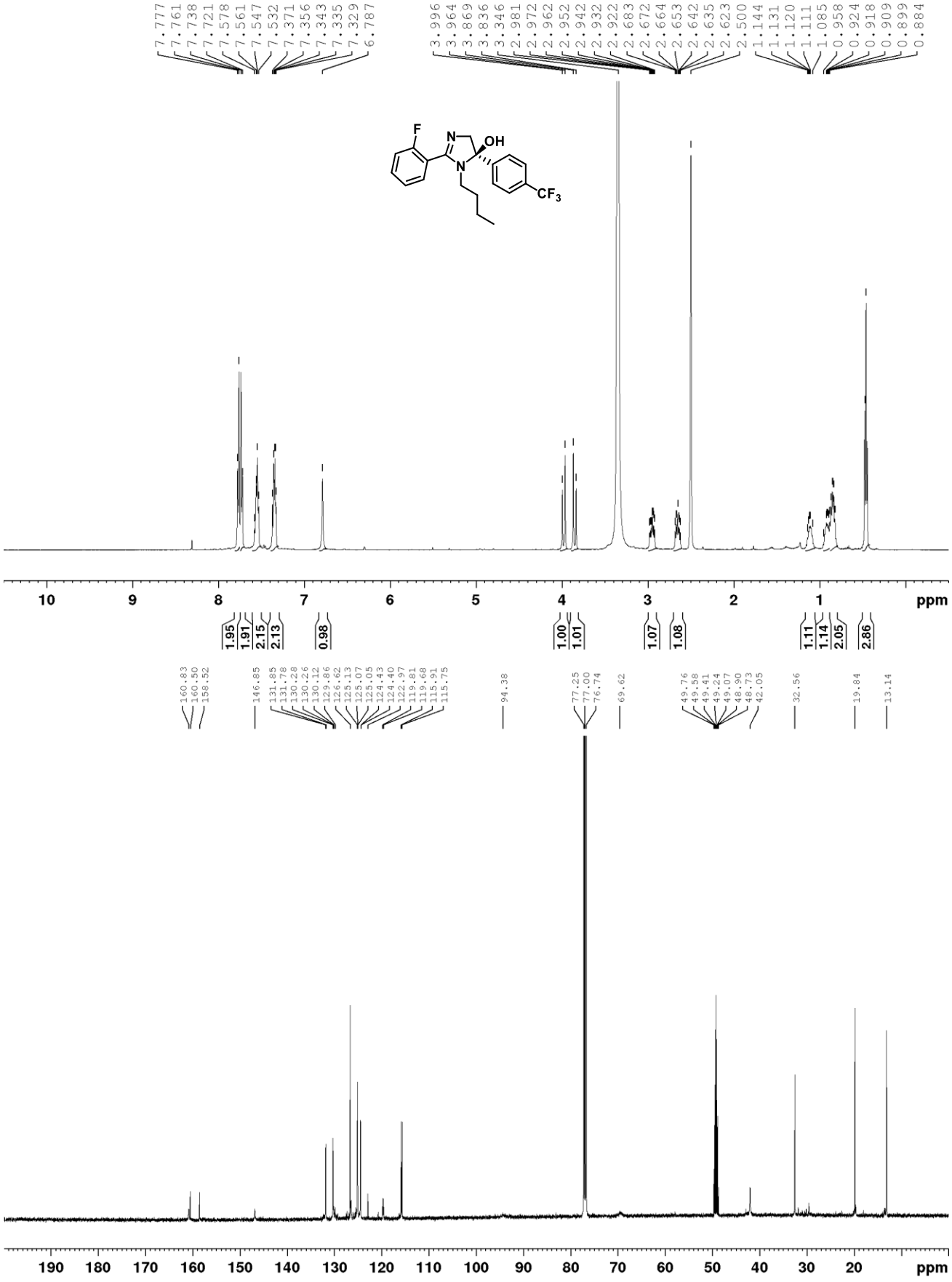
2-(4-Chlorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22h)



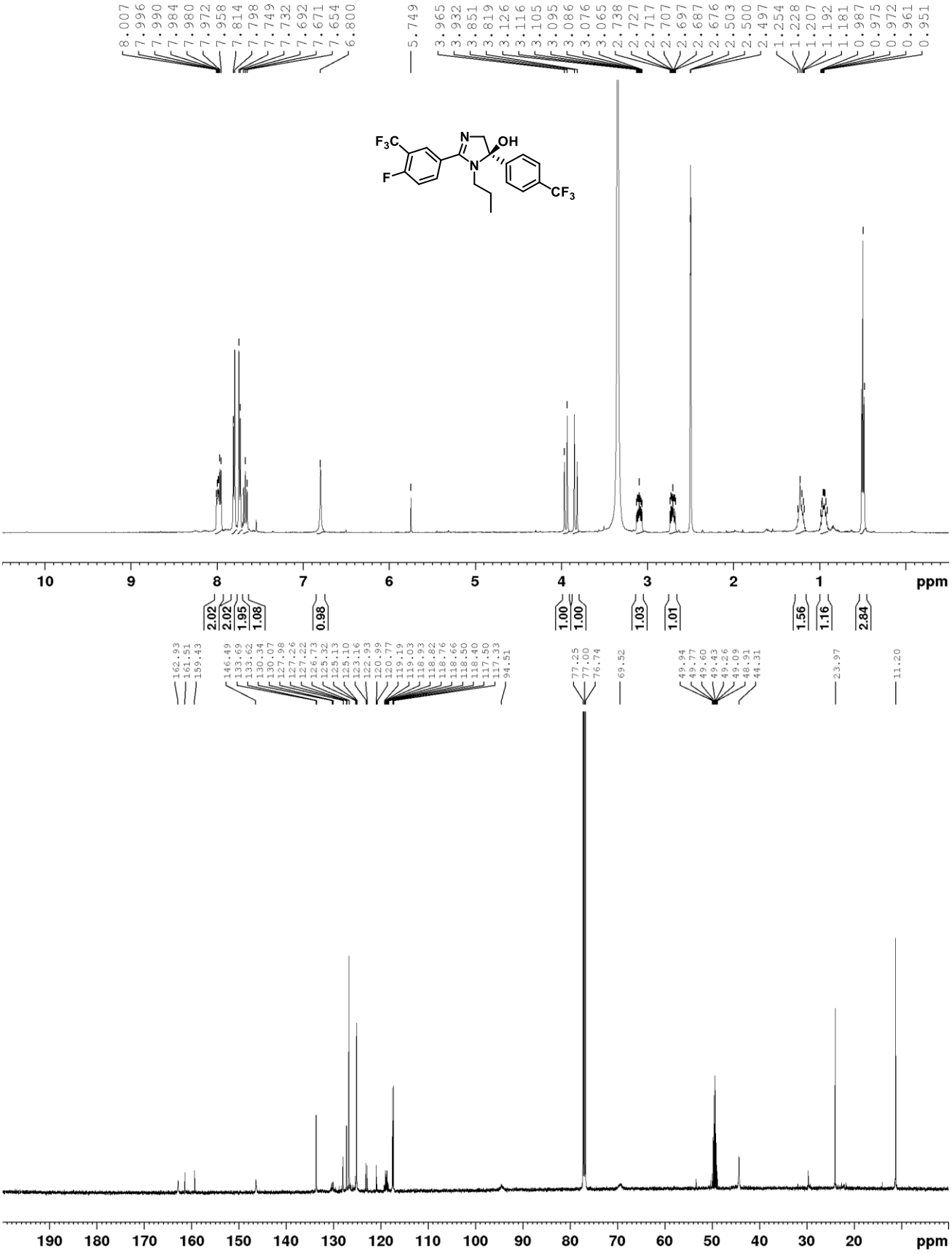
2-(4-Fluorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22i)



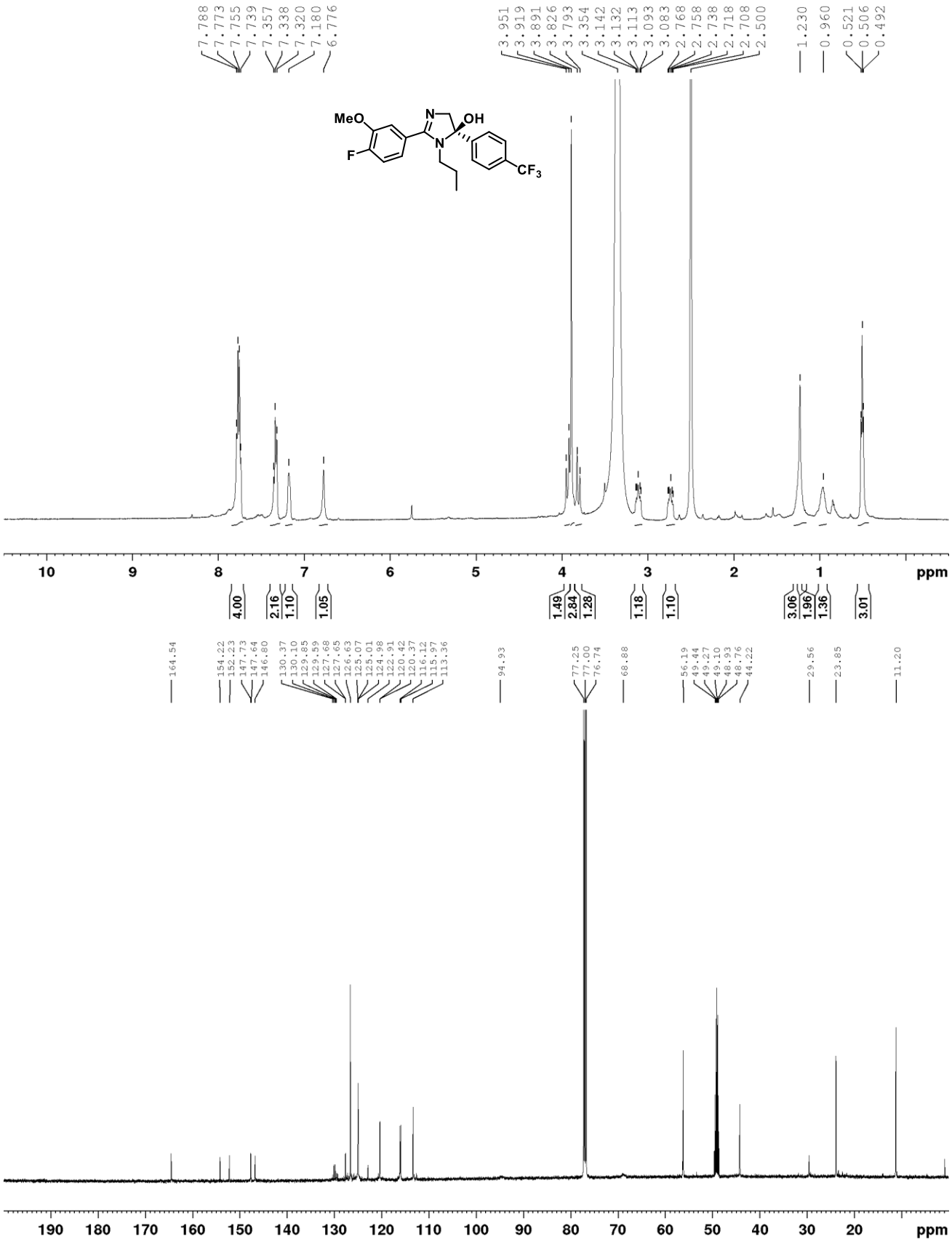
1-Butyl-2-(2-fluorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22j)



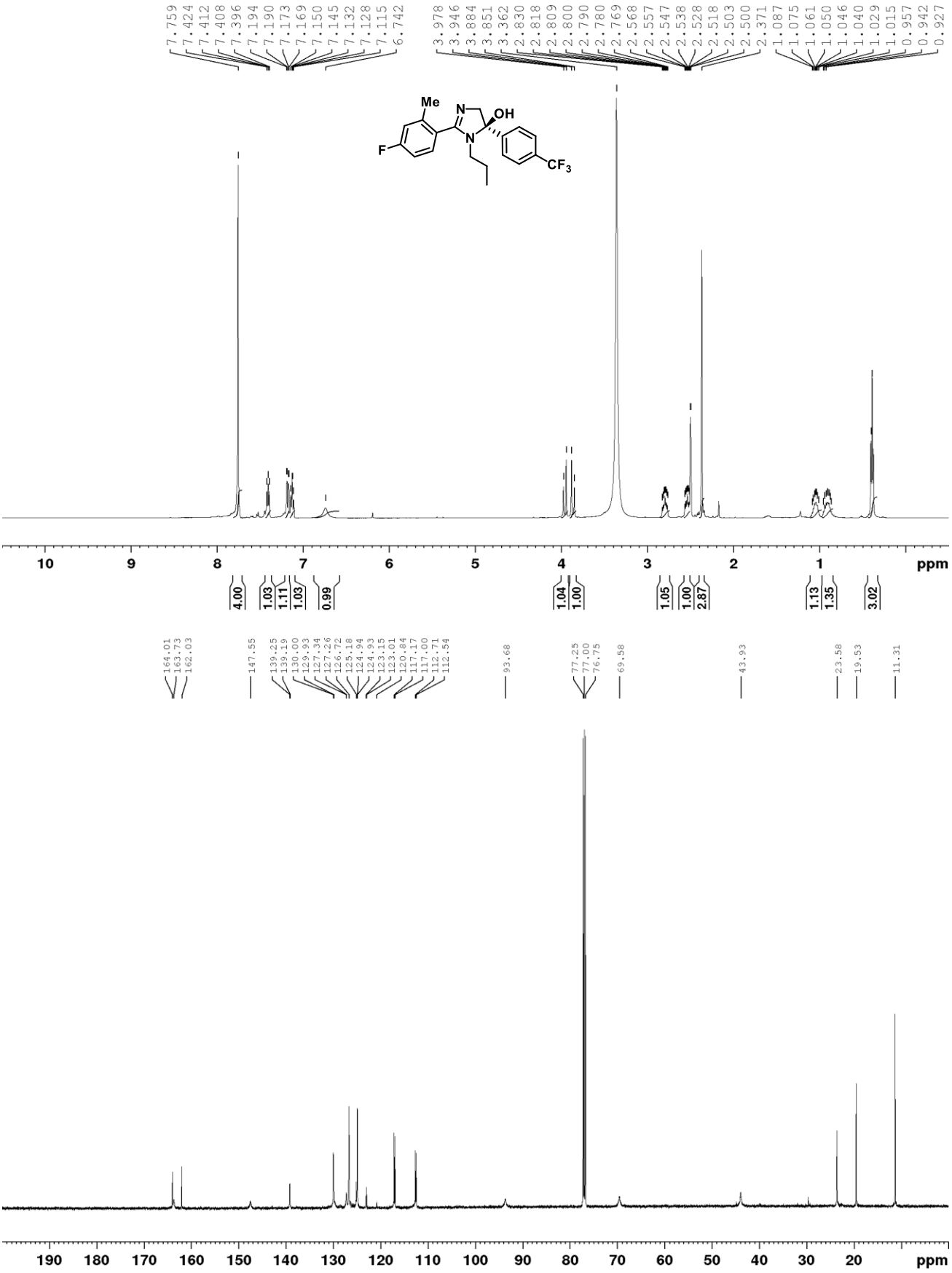
2-{4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl}-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22k)



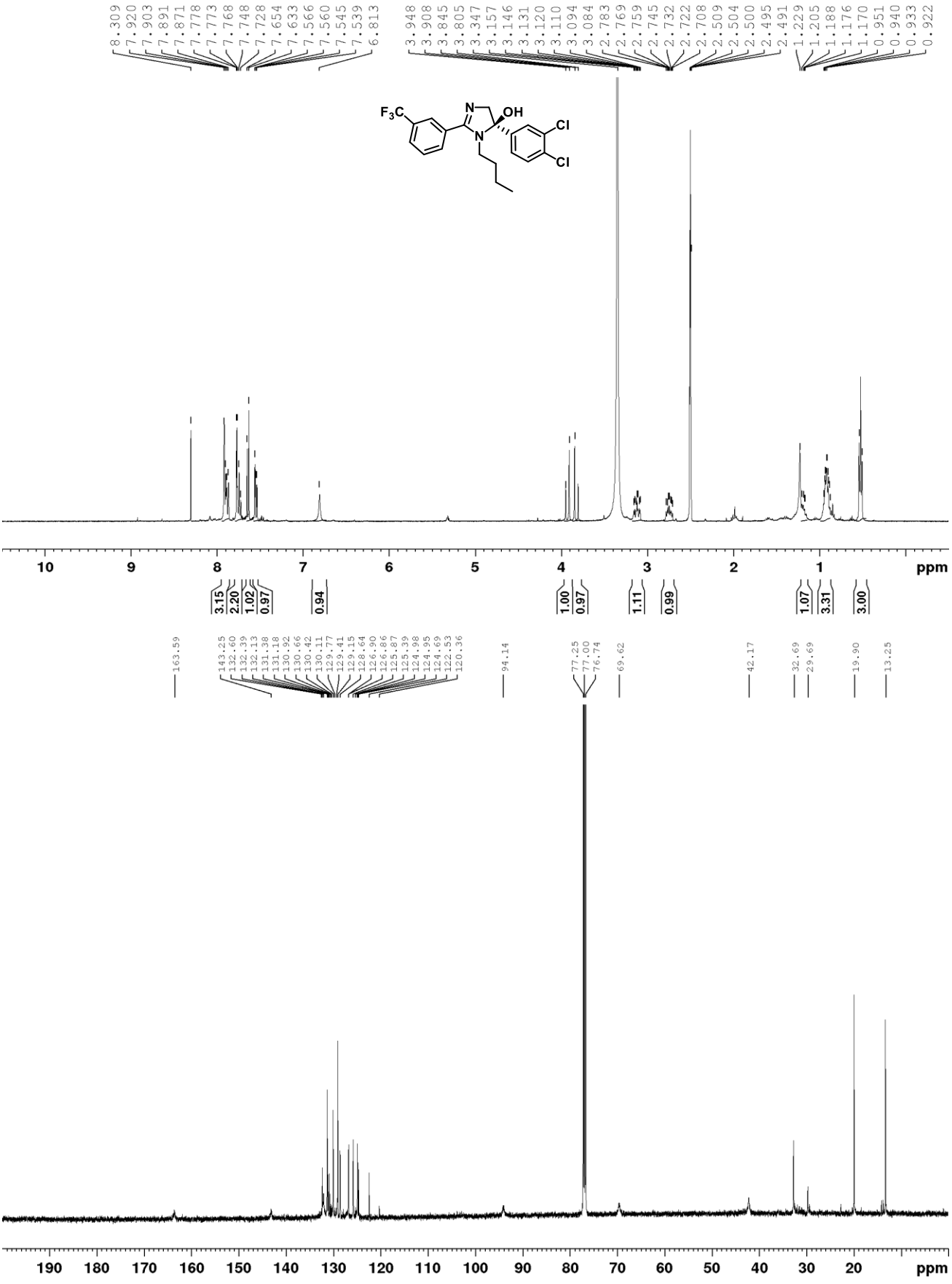
2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22l)



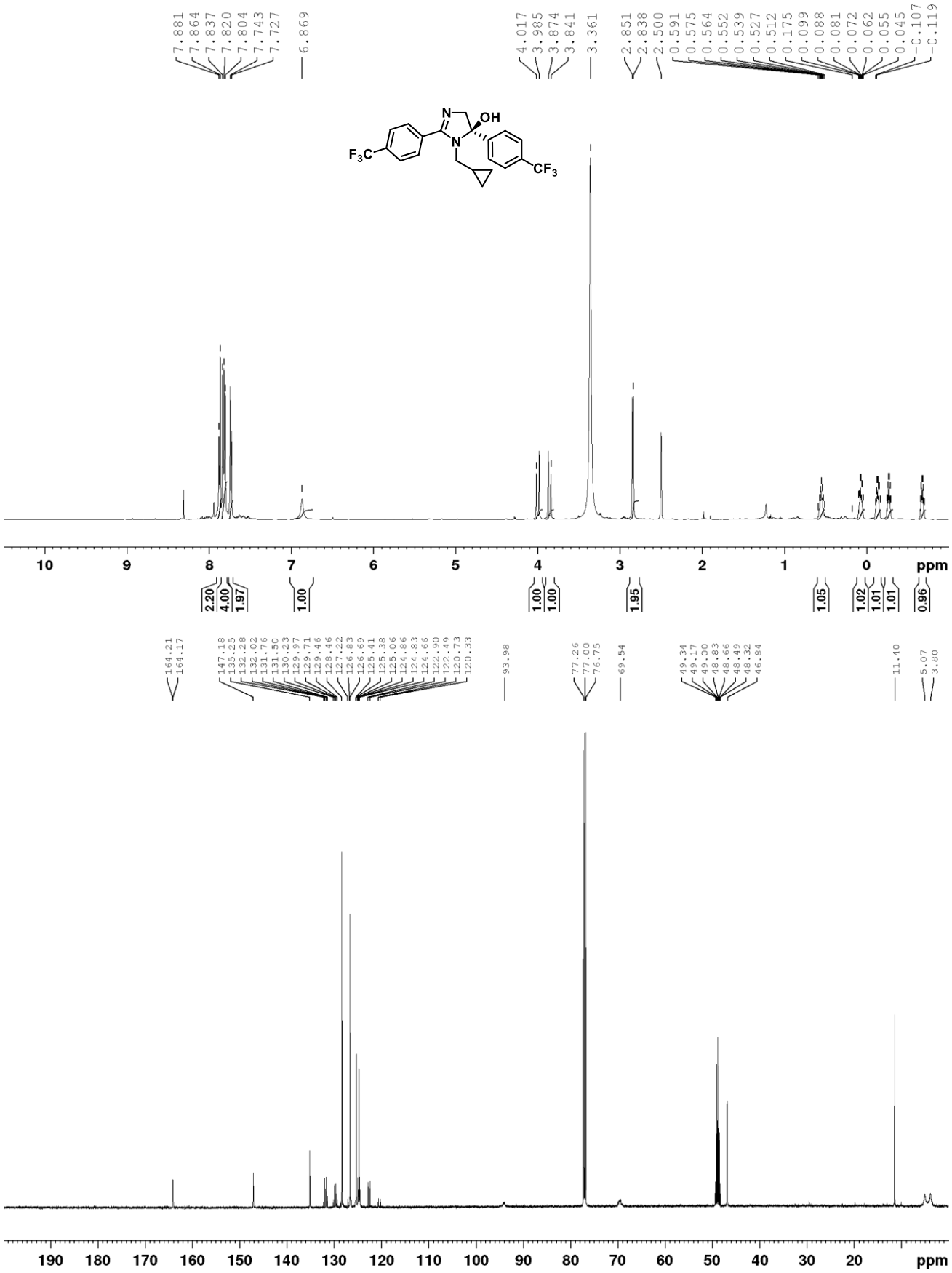
2-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ol (22m)



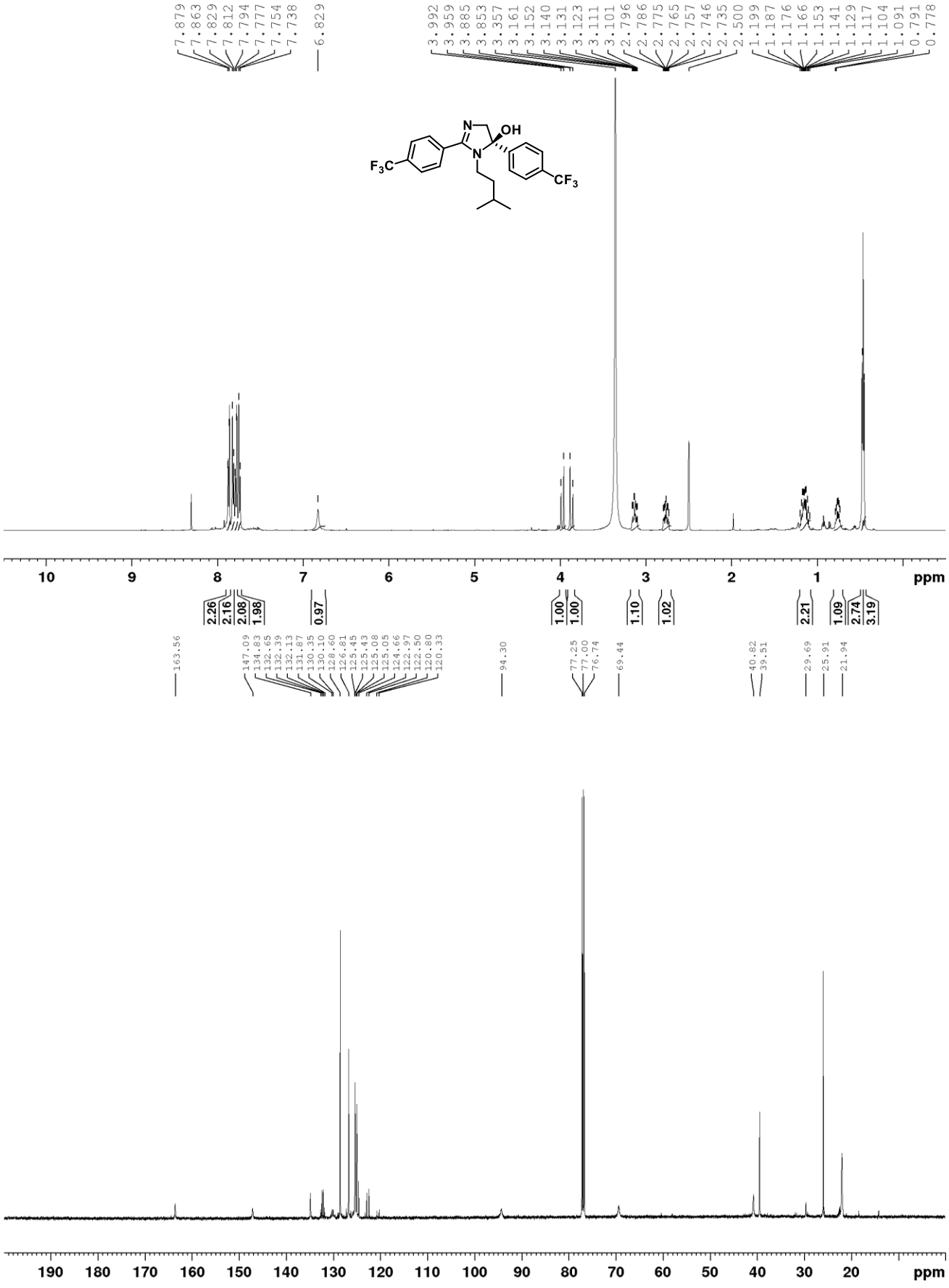
5-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-2-{3-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22n)



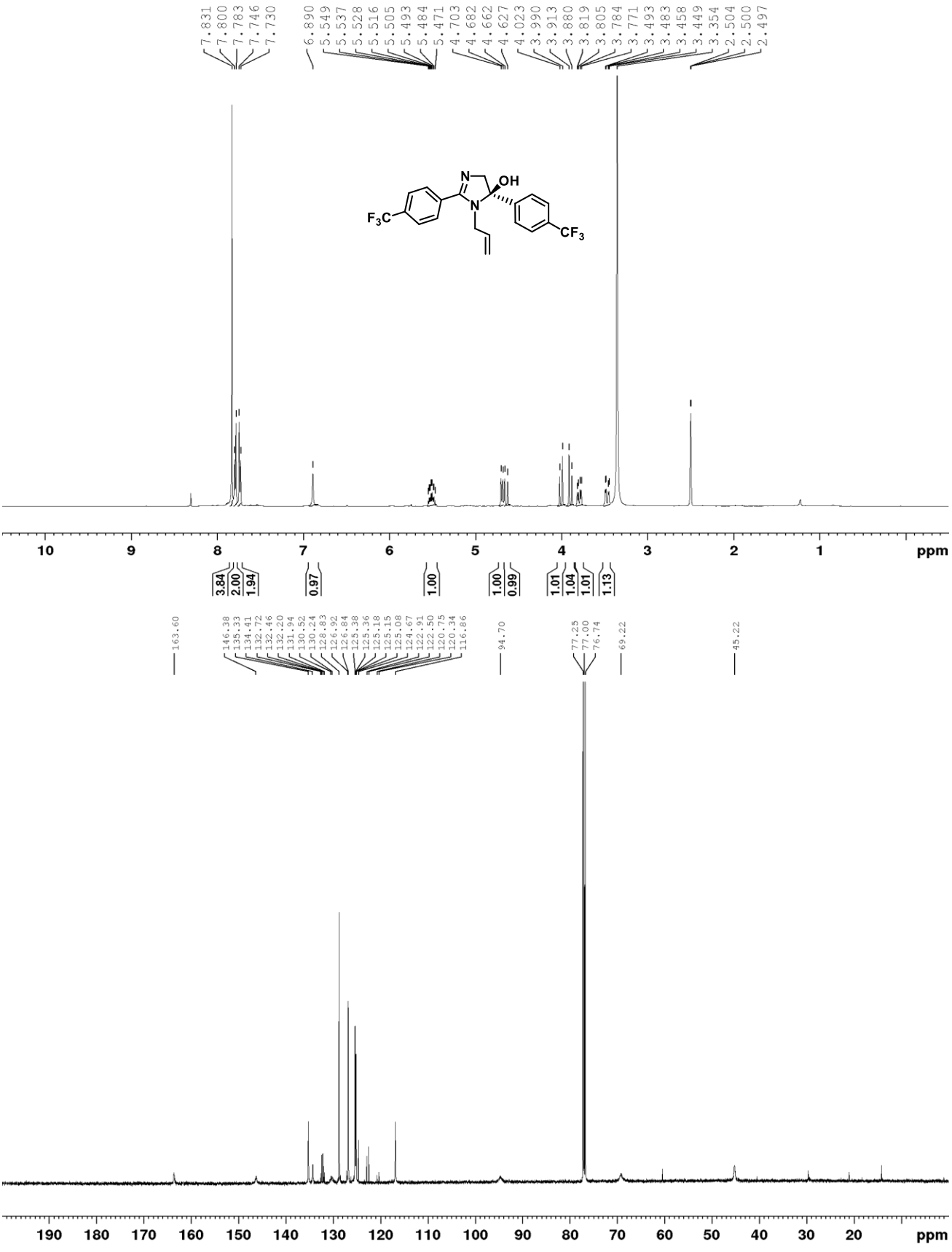
1-(Cyclopropylmethyl)-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22o)



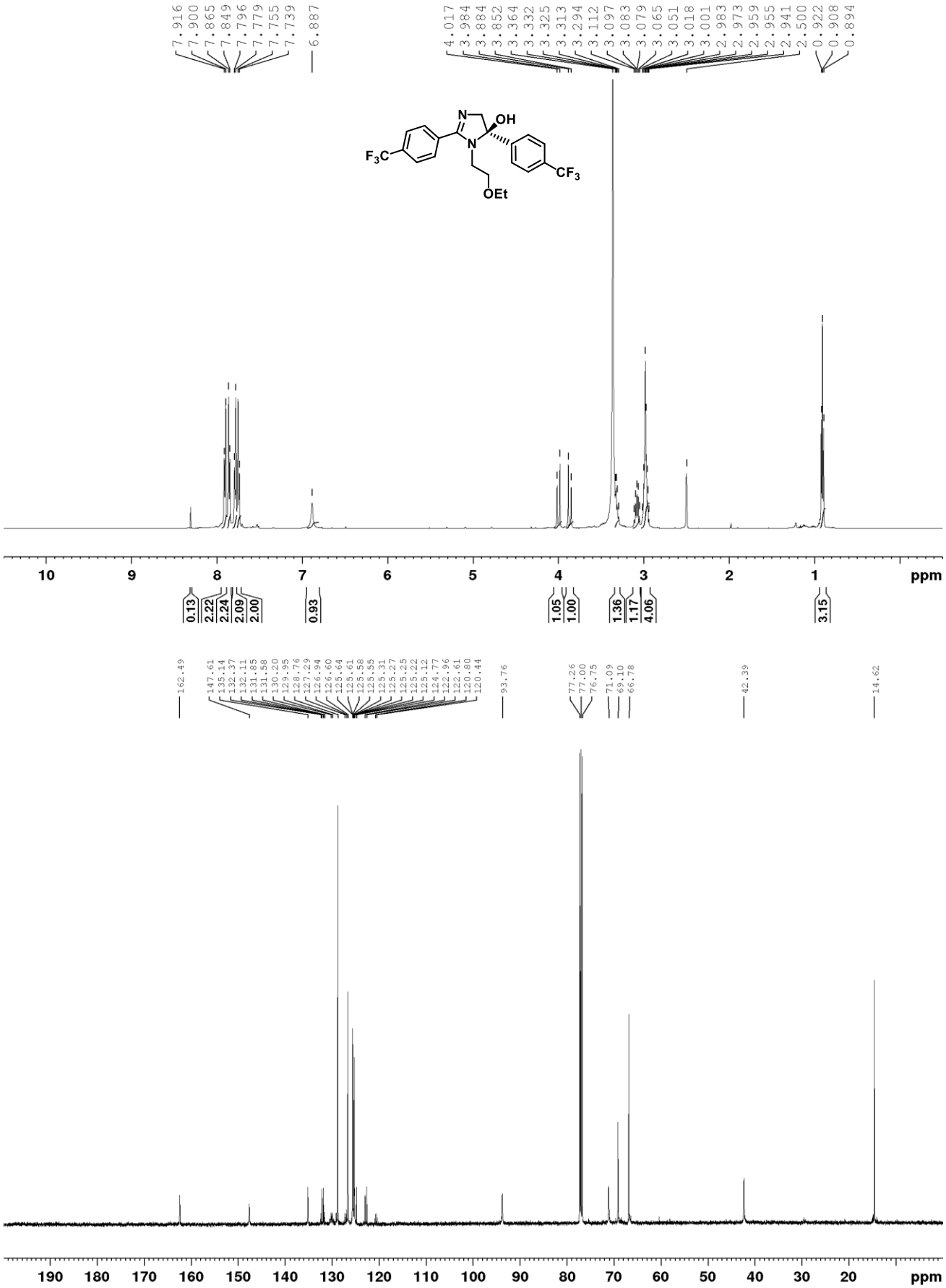
1-Isopentyl-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22p)



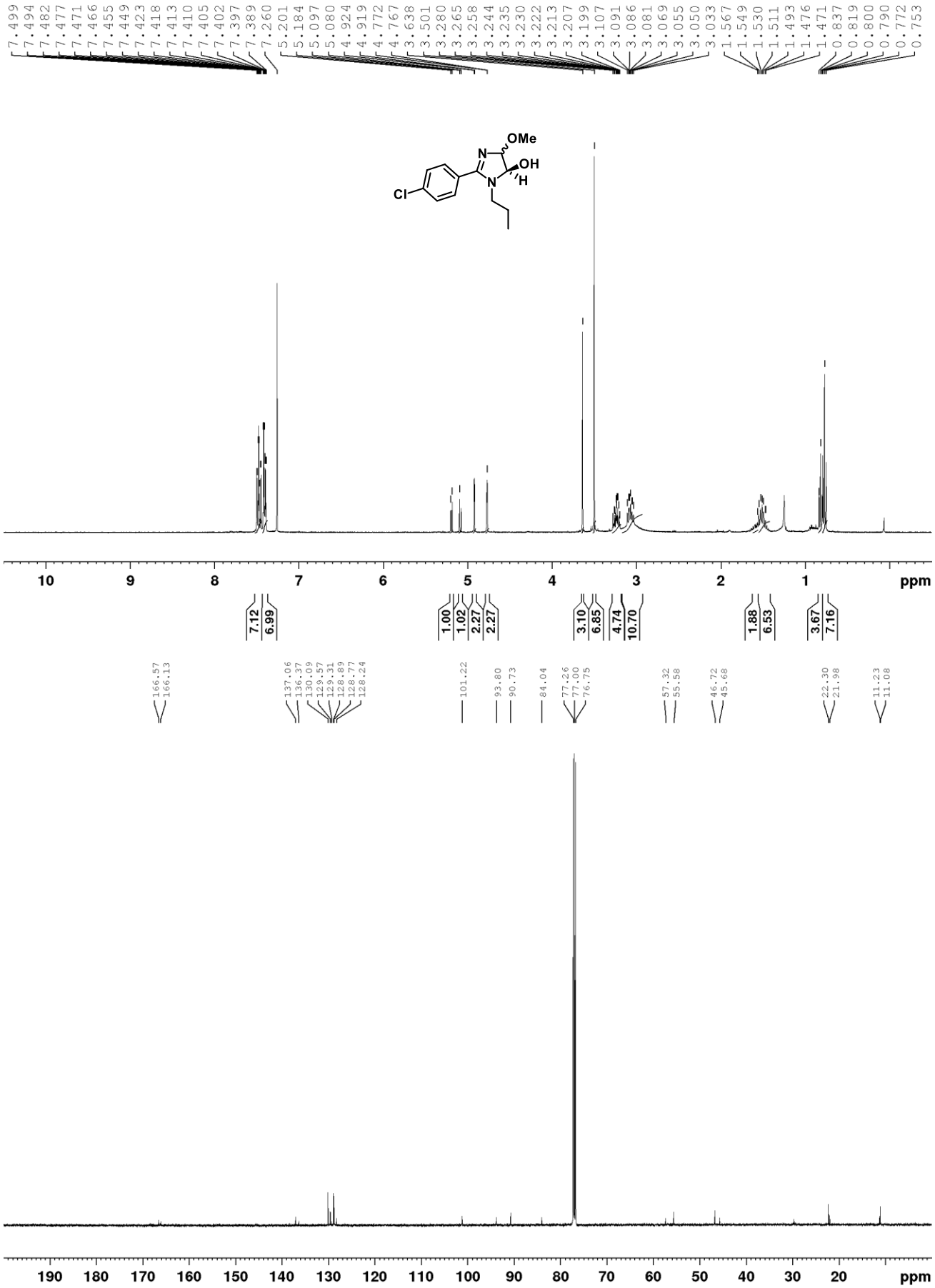
1-Allyl-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22r)



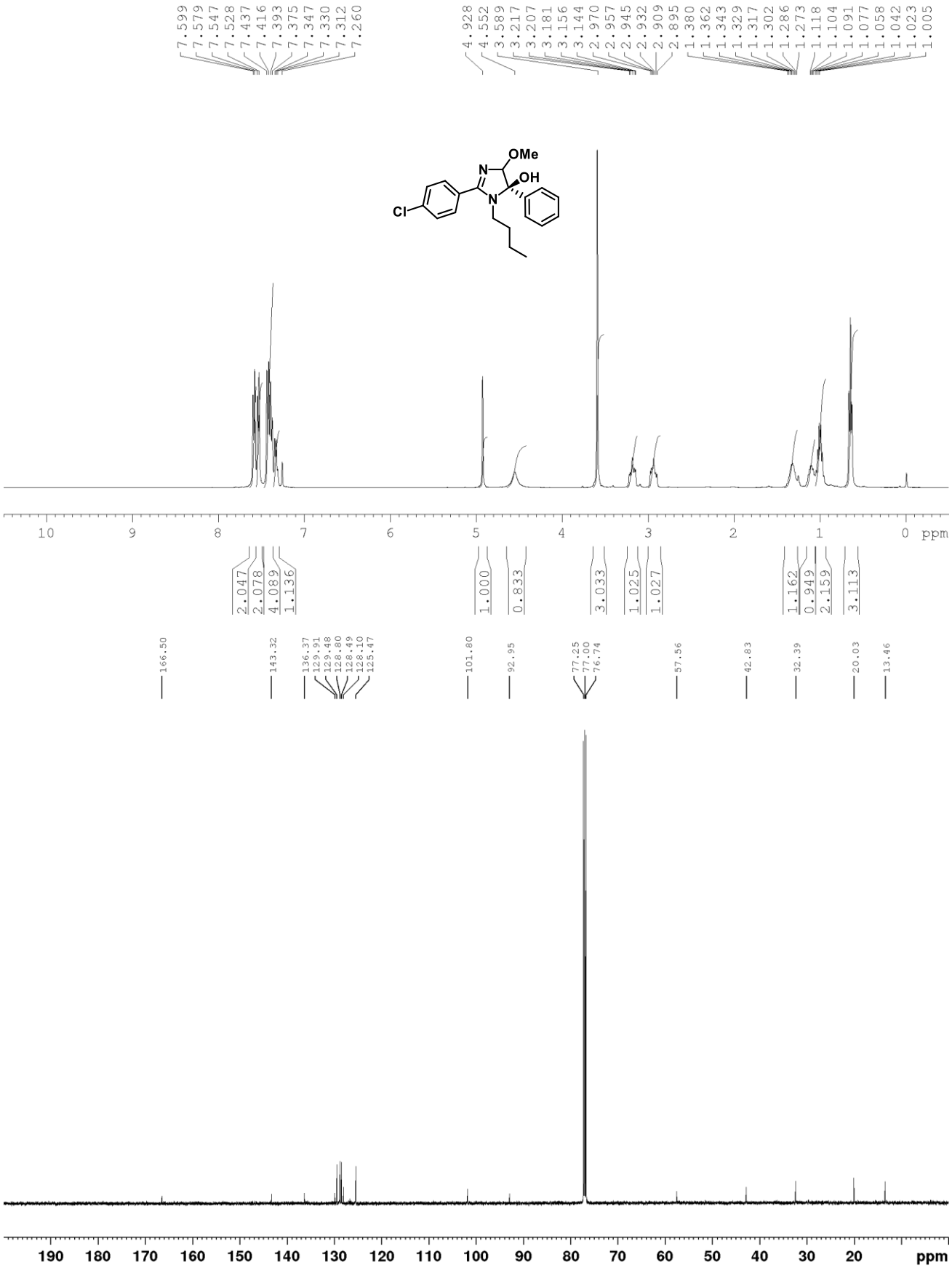
1-(2-Ethoxyethyl)-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22s)



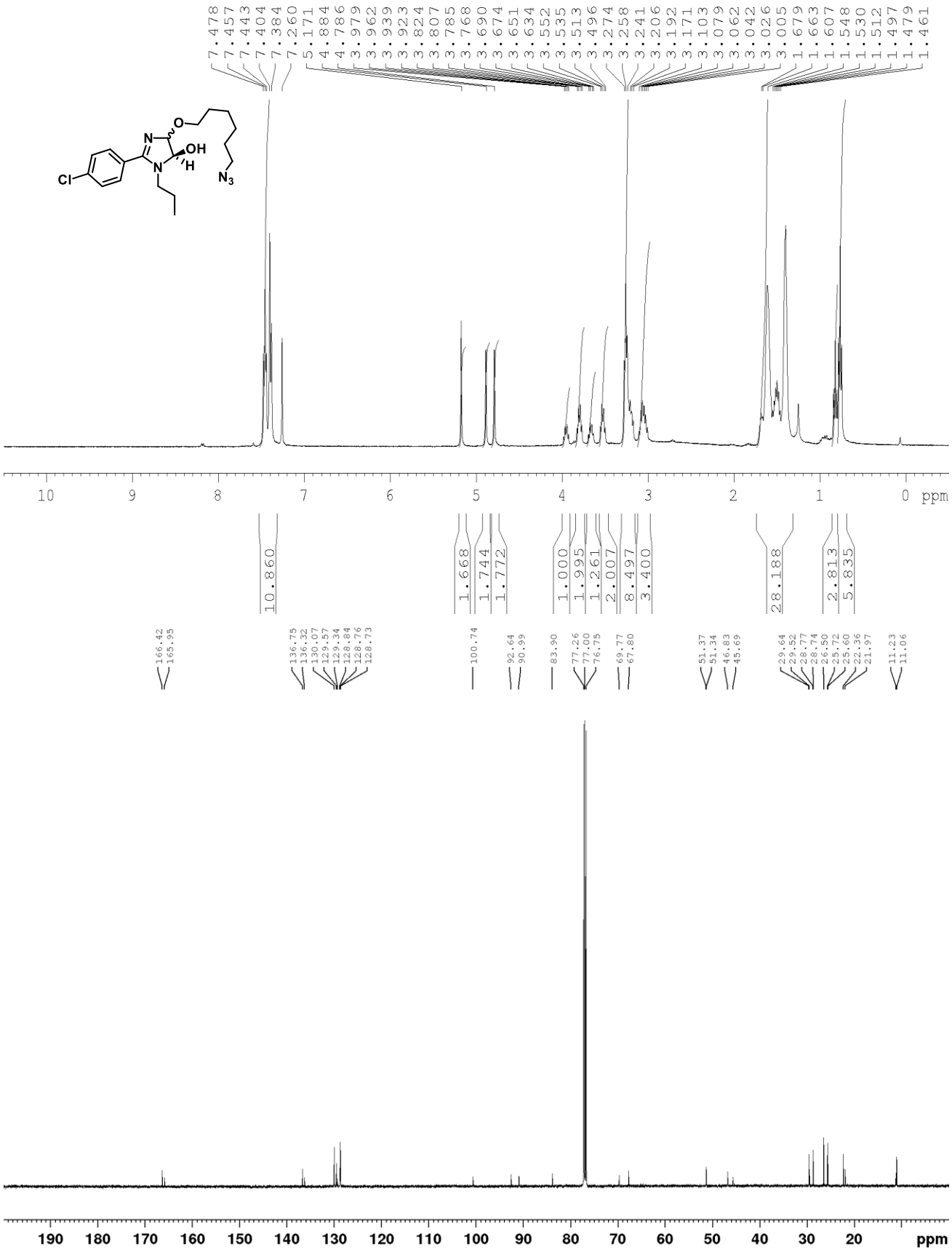
2-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22t)



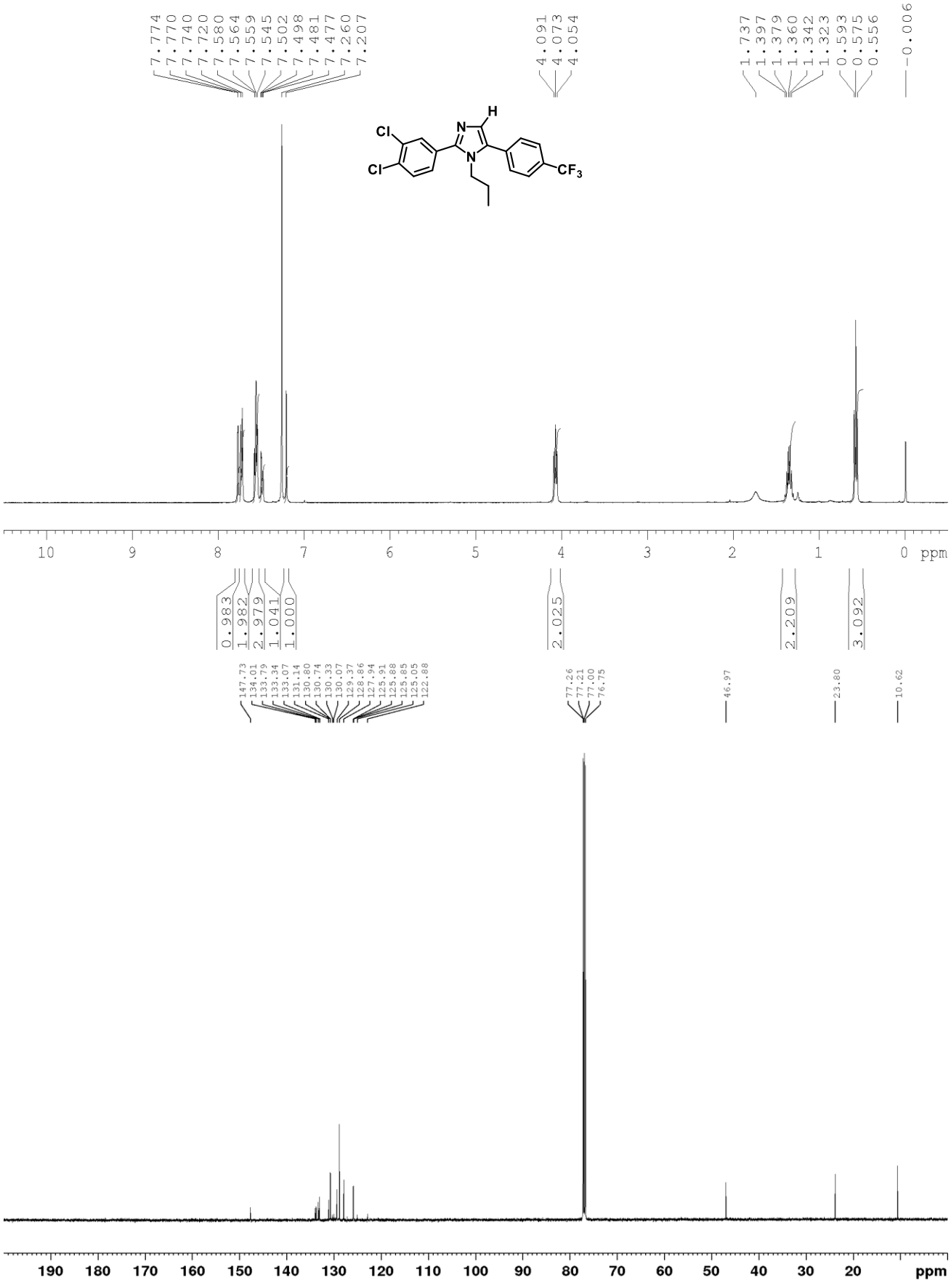
1-Butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22u)



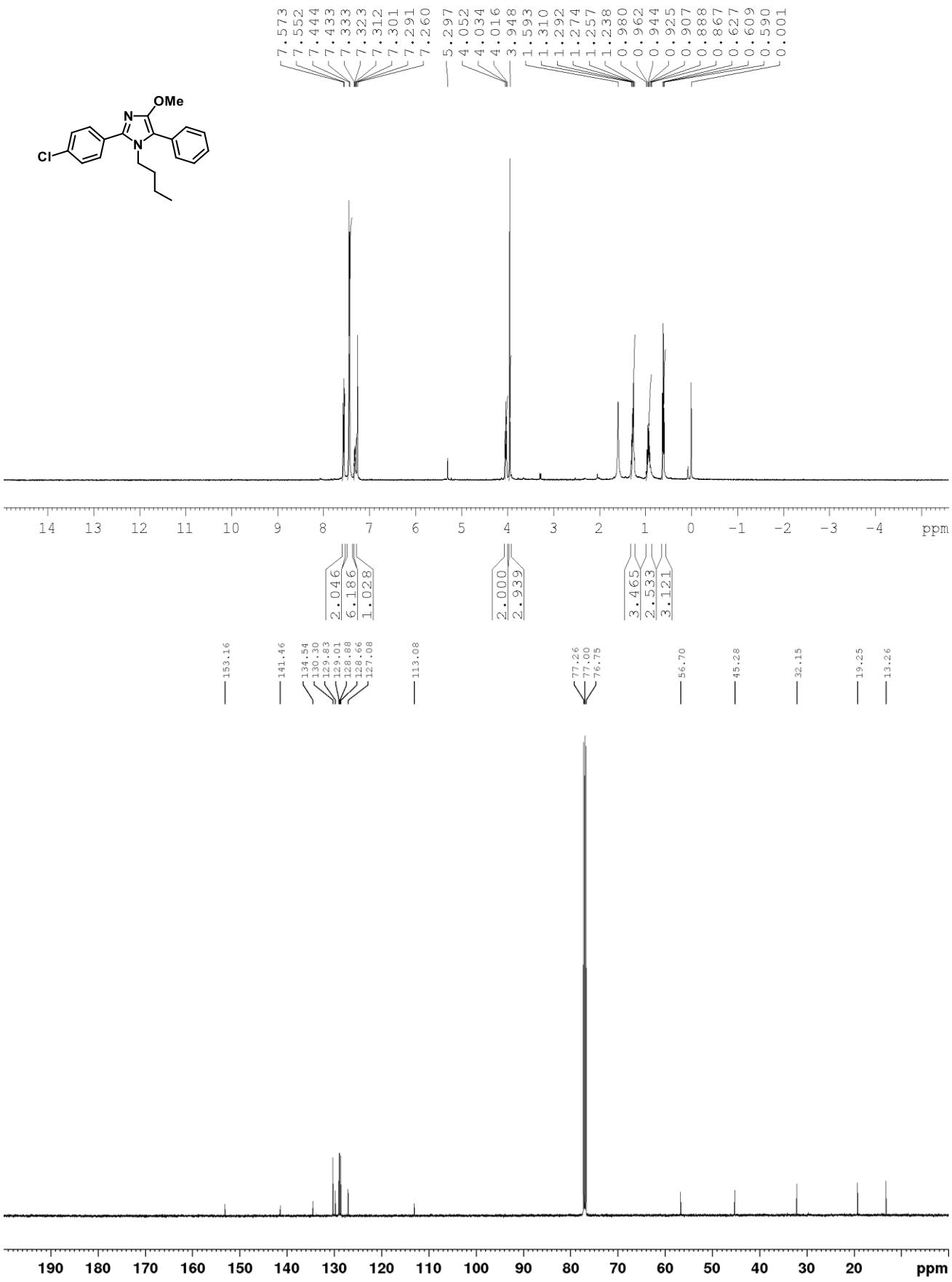
4-{(6-azidohexyl)oxy}-2-(4-chlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (22v)



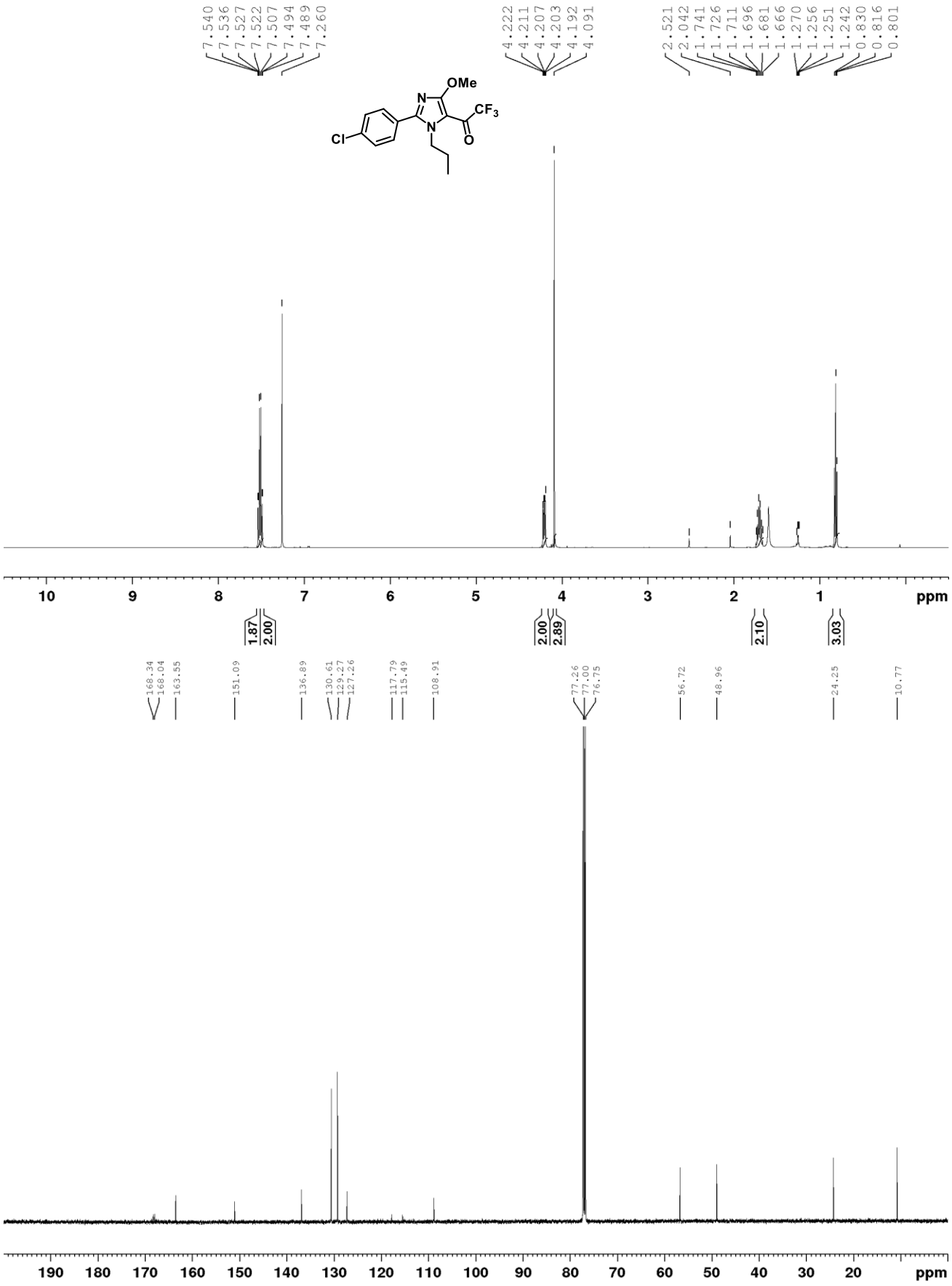
2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazole (31a)



1-Butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-1*H*-imidazole (31b)



1-{2-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-1*H*-imidazol-5-yl}-2,2,2-trifluoroethan-1-one (31c)



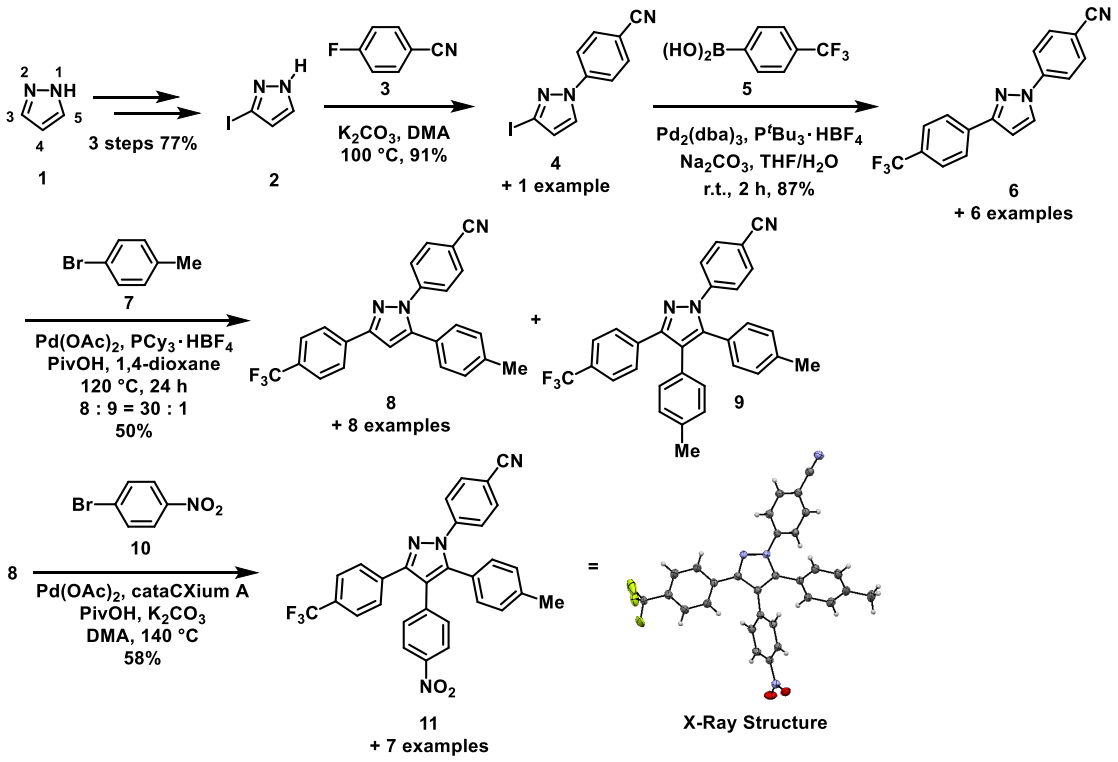
第 7 章

結論

本論文は、複素環化合物として 1,2－アゾールに着目し、直接的官能基化を基盤とした合成法開発と、光応答性分子としての利用について述べたものである。1,2－アゾールのなかでもピラゾールとイソオキサゾールは機能性分子として有用であり、新規誘導体の創出が求められているものの、従来の合成法、すなわち複数の鎖状化合物を用いた環構築法では位置選択性や原料の入手容易性が問題となることに加え、合成困難な誘導体も多く、供給可能な化合物の構造多様性が制限されていた。さらに、1,2－アゾールは光応答性分子として特異な性質をもつが、系統的な知見に乏しいため、これが材料開発や有機反応に有効利用されたことはほとんどなかった。以上の背景をふまえ、筆者はアゾール環の直接官能基化を基盤として、多置換ピラゾールの効率的合成法の開発と発光特性と構造との相関の解明、ならびにイソオキサゾールへの置換基導入法と縮環骨格構築法の開発に成功し、さらにイソオキサゾールの光分解反応を利用した有機反応を見出した。
以下、各章を総括する。

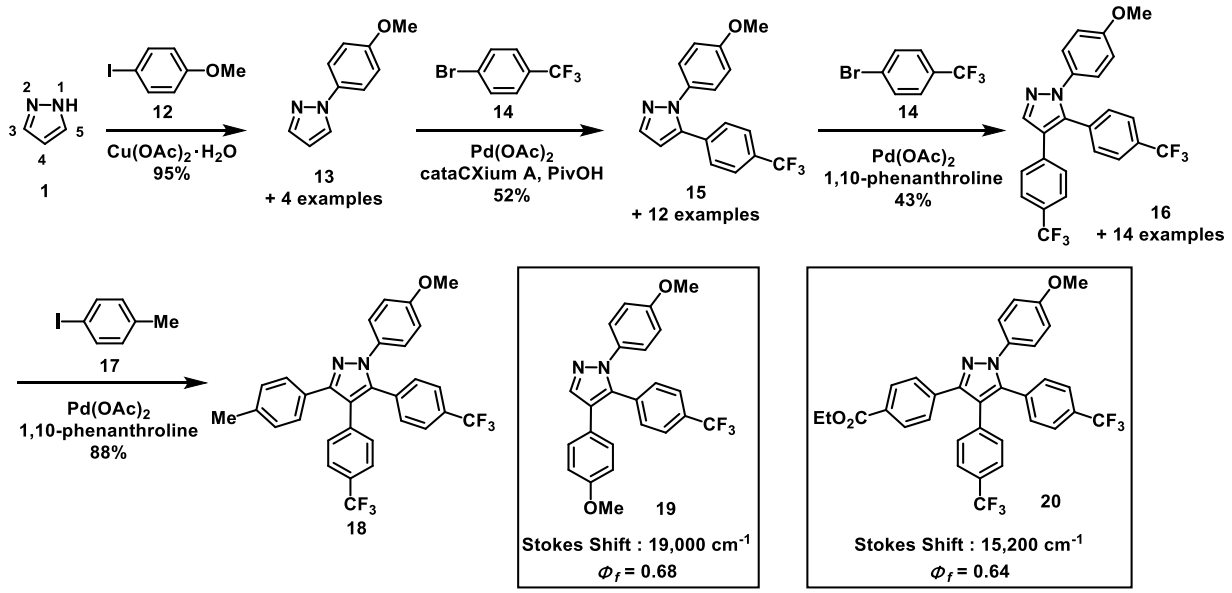
第 1 章「序論」では、1,2－アゾールの特徴や医農薬品や材料、および有機合成における中間体としての有用性について説明し、とくに多置換のピラゾールとイソオキサゾールが光応答性分子として特異な機能をもちながら、この性質についての系統的な知見に乏しいことを述べた。また、さらなる有用化合物の創出に際し、従来の置換 1,2－アゾール合成法の問題点を指摘し、連続的カップリングによるピラゾール合成法の確立と、イソオキサゾールの直接官能基化法の開発の必要性を述べ、本研究の意義を明らかにした。

第 2 章「3－ヨードピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発」では、3－ヨードピラゾール(**2**)をプラットフォームとして、これに対する連続的なカップリングによるアリール 4 置換ピラゾール合成法の開発を目指した（Scheme 7-1）。所属研究室で懸案課題となっていた、1,3－ジアリールピラゾール **6** の位置選択的な 5 位 C-H アリール化反応に取り組んだ結果、高位置選択的な C-H アリール化反応の条件を見出した。さらに、得られた 3 置換ピラゾール **8** の 4 位での C-H アリール化にも成功し、連続的カップリングによる 4 置換ピラゾール **11** の合成を達成した。基質適用範囲を検討し、多様なアリール 4 置換ピラゾールを合成するとともに、アリール基上の置換基が C-H アリール化反応におよぼす影響についての知見を得た。



Scheme 7-1. Sequential Cross-Coupling of Using 3-Iodopyraole (2) as a Platform

第 3 章「ピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発と機能評価」では、第 2 章で確立した合成法よりも、短工程かつ基質適用範囲の広い合成法を開発し、これまでに発光特性が評価されていないかった、1,4,5−3 置換ピラゾール、およびアリール 4 置換ピラゾールの機能を評価した。検討の結果、無置換ピラゾール(**1**)を出発原料として、入手容易な原料のみを用い、わずか 4 工程にて 4 置換ピラゾールを合成する手法を開発し、多種多様な 23 種の 4 置換ピラゾールを合成した（Scheme 7-2)。合成した化合物の吸収・発光スペクトル測定を行い、ピラゾール系色素として最大の Stokes Shift（19,000 cm^{-1}）と良好な蛍光量子収率（Φ_f = 0.68）をもつ 3 置換ピラゾール **19** を見出した。またさらなる分子修飾の足がかりとなるエステルを有し、かつ大きな Stokes Shift（15,200 cm^{-1}）と良好な蛍光量子収率（Φ_f = 0.64）をもつ 4 置換ピラゾール **20** も見出した。



Scheme 7-2. Synthesis of Tetraaryl Pyrazoles via N-H/C-H Direct Arylations and Pyrazoles Dyes

さらに、構造と機能の関係についての考察から、大きな Stokes shift を示すピラゾール系色素の設計指針として、次の 2 点を提示した。すなわち、1) ピラゾール環上の隣接した炭素上に芳香環を連結すること、および 2) 1 位窒素上に電子豊富な芳香環を導入することの 2 点である（Figure 7-1）。これらの設計指針は、いずれも過去に報告されていないことから、今後のピラゾールを基軸とする色素の開発、ひいては Stokes shift の大きな色素の創製に大きく貢献するものと考えている。

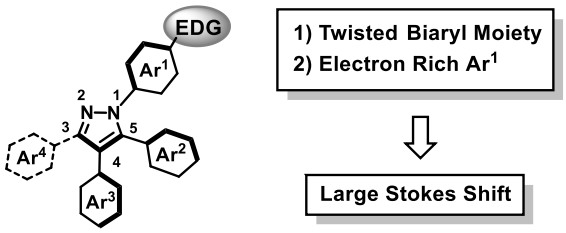
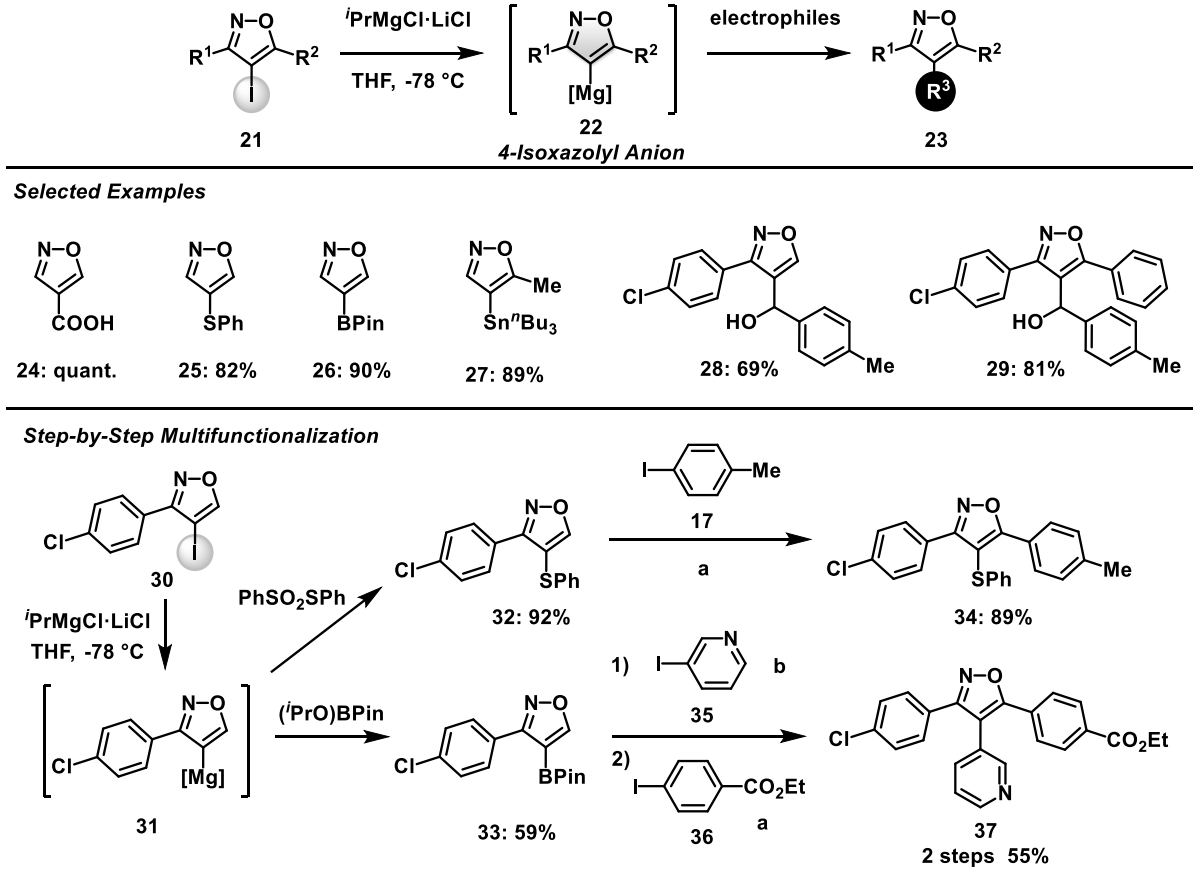


Figure 7-1. Pyrazole Dyes Exerting Large Stokes Shift

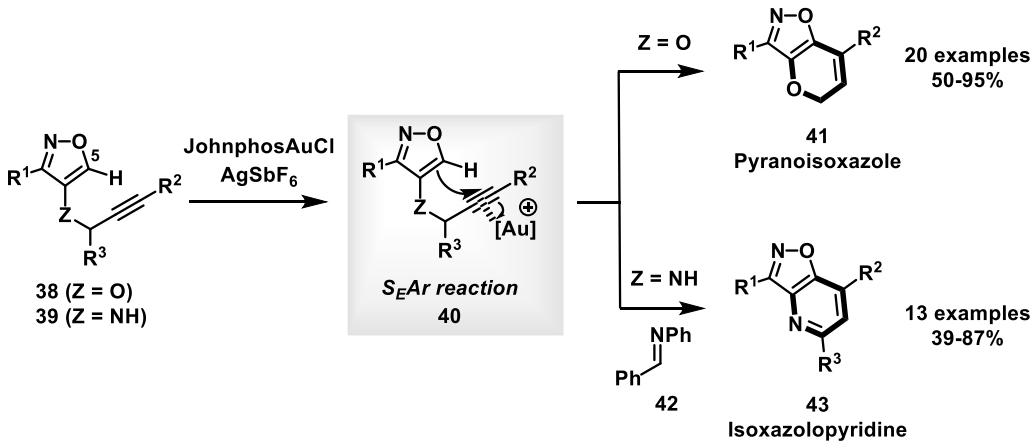
第 4 章「4−イソオキサゾリルアニオンを利用する置換イソオキサゾール合成法の開発」では、塩基性条件下での不安定性ゆえに、これまで成功例のなかった 4−イソオキサゾリルアニオン **22** の調製と、これと求電子剤との反応によるイソオキサゾールへの置換基導入法の確立を目指した（Scheme 7-3）。無置換イソオキサゾールを原料として用い、まず高収率かつグラムスケールでの実施が可能な 4 位ヨウ素化反応の条件を見出した。続いて 4−イソオキサゾリルアニオンの調製を検討した結果、希釈条件下で ^{i}PrMgCl･LiCl を用いたヨウ素−マグネシウム交換により、イソオキサゾールの分解を抑制し、望む 4−イソオキサゾリルアニオン **22** の調製に成功した。このカルボアニオンと求電子剤との反応により、4 位への多様な置換基導入法を確立した。3 位または 5 位に置換基を有するイソオキサゾールも本手法を用いて官能基化できることを示し、さらに 5 位での C-H アリール化反応を駆使することで、逐次的な置換基導入による全置換イソオキサゾールの合成を初めて実現した。従来

法では供給困難とされていた誘導体も、本手法を用いることで容易に合成できることから、本研究はイソオキサゾールを基軸とする新たな有用化合物の創製に大きく寄与すると考えている。



Scheme 7-3. Functionalization of Isoxazoles via 4-Isoxazolyl Anion Species

第 5 章「金(I)触媒を用いるイソオキサゾールの芳香族求電子置換型分子内環化反応」では、芳香族求電子置換反応によるイソオキサゾールの直接修飾を基盤とする、縮環イソオキサゾールの新たな合成アプローチの開発に取り組んだ（Scheme 7-4）。イソオキサゾールは求核性が低いために、これまで 5 位での芳香族求電子置換反応は報告されていなかった。また、縮環イソオキサゾールは生物活性物質としての利用が見出されていながら、構築可能な複素環化合物は著しく限定されていた。そこで、第 4 章で開発した手法をもとに、分子内にプロパルギルオキシ基を有する基質 **38** を設計し、π酸性金属触媒によるヒドロアリール化反応を検討した。その結果、5 位での芳香族求電子置換型反応を初めて実現し、新規 2 環性化合物であるピラノイソオキサゾール **41** の合成に成功した。また、プロパルギルアミノ基を有する基質 **39** の環化反応も検討し、脱水素化剤として *N*－フェニルベンズアルジミン(**42**)の添加が鍵であることを明らかにした。また、本手法を基にして、タンデム環化による 4 環性骨格の一挙構築や、プロパルギルクライゼン転位反応も見出した。今後は 5 位での芳香族求電子置換型反応を利用した新しいイソオキサゾール誘導体の合成が発展するものと考えている。



Scheme 7-4. Developed Synthetic Approach toward Fused Isoxazoles via S_EAr Reaction

第 6 章「イソオキサゾールの光分解を利用した 5−ヒドロキシイミダゾリンの合成とタンパク質ラベル化への展開」では、イソオキサゾールの光分解反応への新たな利用価値の付与を目指し、イソオキサゾールの光分解反応により生じる高反応性中間体の求核剤による捕捉を検討した (Figure 7-2)。その結果、水存在下でアミンを用いてアシルアジリンを捕捉することで、5−ヒドロキシイミダゾリン **46** が得られることを見出した。5−ヒドロキシイミダゾリンは不安定なヘミアミナール部位をもつため合成困難であるが、本反応によって、従来法で得られない誘導体の供給が可能となった。なお、本反応はアシルアジリン中間体 **45** のカルボニル基に求核剤を付加させた初の例である。さらに、求核剤としてタンパク質中に含まれるリジン残基を用いることで、本手法がタンパク質ラベル化法に応用できることを明らかにした。本研究によりイソオキサゾールの光分解反応に新たな利用価値が見出されたことで、本反応を利用した新たな分子変換法の発展が期待される。

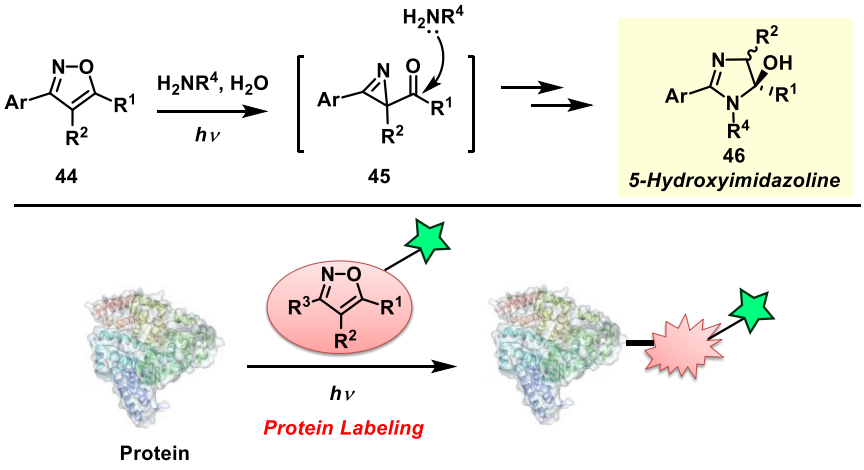


Figure 7-2. Synthesis of 5-Hydroxyimidazoline and Protein Labeling Based on Isoxazole Photolysis

第 7 章「結論」では、本論文を総括した。

付章

可視光照射下パラジウム触媒を用いる

シリルエーテルの遠隔位 Csp^3-H アルケニル化反応の開発

A－1　はじめに

序論において、有機合成化学における新たな分子変換法として直接官能基化法の重要性を述べた。本論文ではヘテロ芳香族化合物を直接的官能基化の対象としてきたが、脂肪族化合物を対象とした有機合成反応の開発は、近年最も関心を集める研究課題となっている。すなわち、脂肪族化合物中に含まれる Csp^3-H 結合を位置選択的に活性化し、官能基を導入する手法が盛んに研究されている。しかしながら、分子内に数多く存在する Csp^3-H 結合を区別し、位置選択的に活性化することは容易ではない。この課題を解決しつつ、有機分子を直接官能基化する手法として、1) 遷移金属触媒による C-H 結合活性化の位置を、配向基を用いて制御する手法（Figure A-1 a）[1]、2) 適切な配位子をもつロジウム（II）カルベン/ナイトレン錯体の C-H 挿入反応を行う方法（Figure A-1 b）[2]の 2 つが精力的に研究されてきた。しかしながら、1 つ目の手法では一般に、高温での加熱や化学量論量の酸化剤を必要とするため、基質の適用範囲は限定的である。2 つ目の手法では、1 つ目の手法と比較して温和な条件下で反応が進行するものの、高い位置選択性を実現するための最適な配位子は基質に依存し、配位子設計の一般的指針は確立されていない。

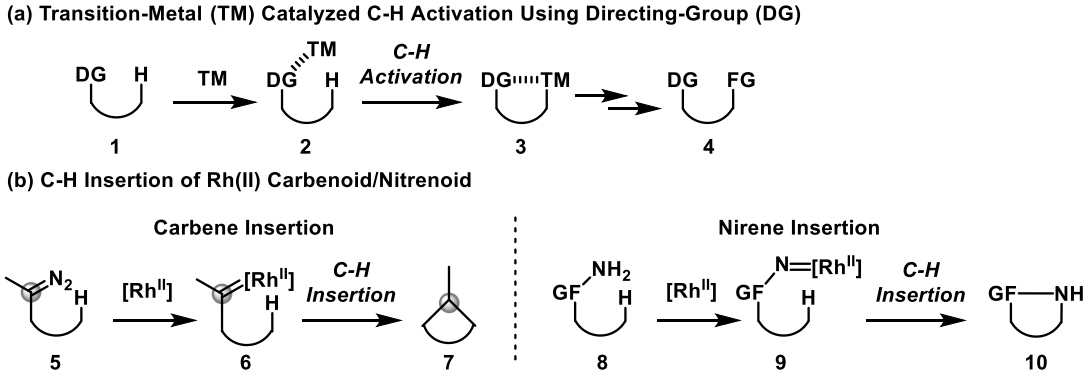
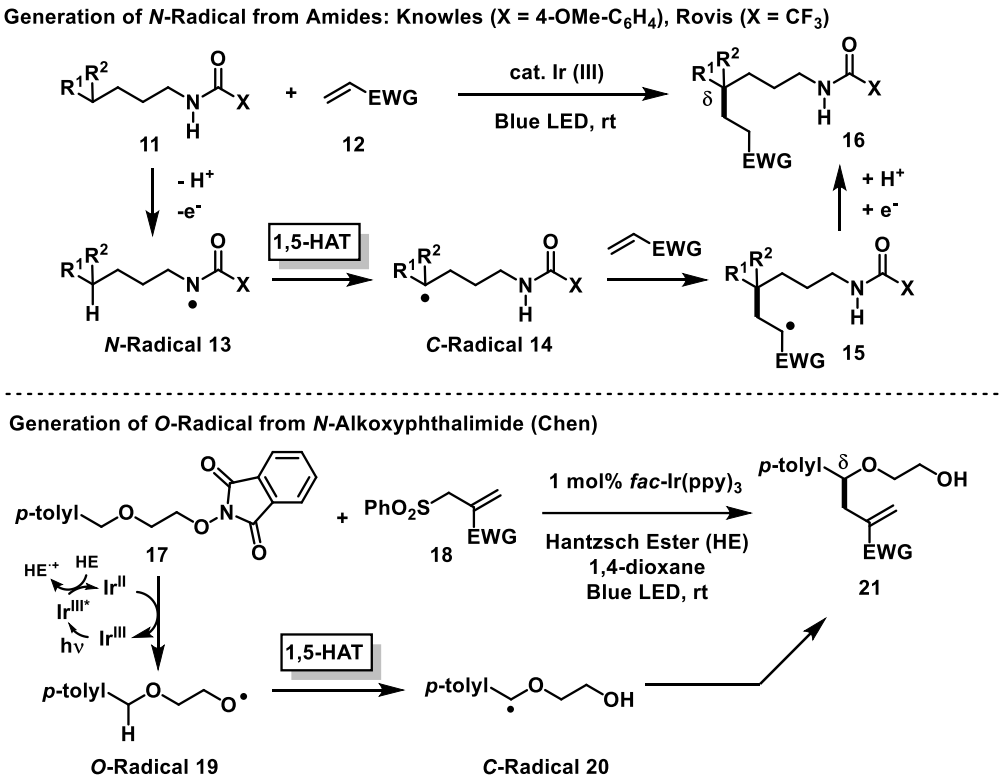


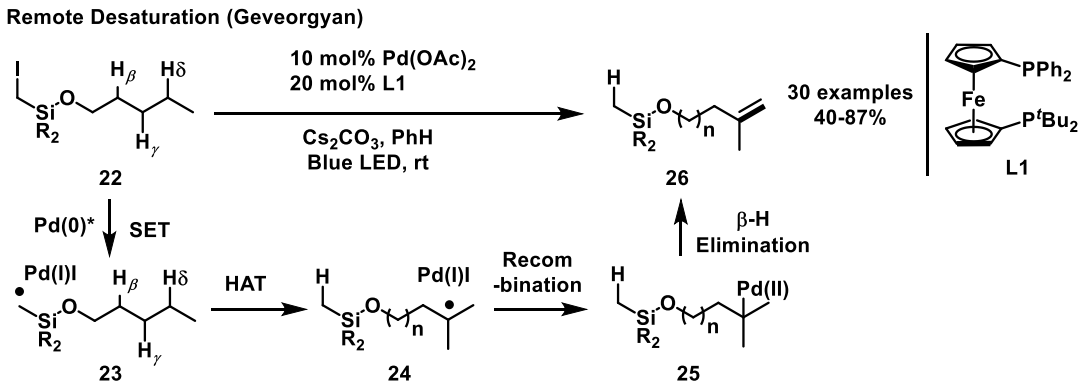
Figure A-1. General Strategies for Regioselective Csp^3-H Functionalization

上記の手法とは異なるアプローチとして、近年では可視光照射下で光酸化還元触媒を用いた、分子内水素移動を経るラジカル的官能基化法が注目されている（Scheme A-1）[3]。本手法では光酸化還元触媒を用いて、まず窒素ラジカルまたは酸素ラジカルを生成させる。続いて、これらの不安定ラジカルによる、分子内の特定の位置の水素原子の引き抜きにより新たな炭素ラジカルを生成させる。実際に、Knowles ら [4a]、および Rovis ら [4b]は、活性化基をもたないアミド **11** から酸化的に窒素ラジカル **13** を発生させたのち、1,5－水素移動と、続くアルケン **12** への炭素ラジカル **14** の付加により、アミドの遠隔位における Csp^3-H アルキル化を達成した。また、Chen らはフタルイミド部位を活性化基として用いることで、基質 **17** の 1 電子還元により酸素ラジカル **19** が生成することを見出し、これを利用した形式的なアルコールの遠隔位における Csp^3-H アルキル化反応を報告している [5]。これらの反応は温和な室温条件下、高い位置選択性をもって進行し、かつ官能基許容性にも優れる。しかしながら、これまで報告された反応はいずれも、窒素/酸素ラジカルの生成と続く 1,5－水素移動を利用するため、他の位置は官能基化できない。また、これまでに導入された官能基はアルキル基のみであり、他の官能基の導入は達成されていなかった。



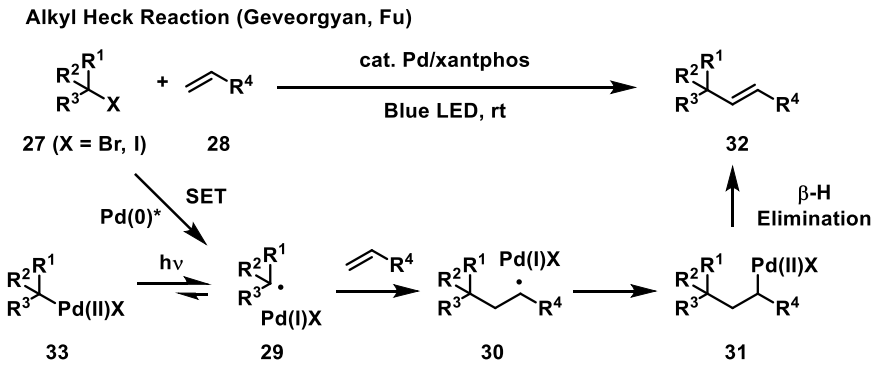
Scheme A-1. Visible-Light-Induced Remote Csp^3-H Alkylation via 1,5-HAT

一方、Gevorgyan らは可視光照射下でパラジウム触媒を用いた、シリルエーテル **22** の遠隔位における不飽和化反応を報告している（Scheme A-2）[6]。本反応では、可視光照射下で励起したパラジウムから、ヨウ化アルキル部位に対して 1 電子が供与されることで、パラジウムーラジカル複合体 **23** が形成される。この活性種は、形式的にアルキルラジカルと 1 価のパラジウム錯体の複合体と捉えることができる。続いて、図のシリルメチルラジカルが、分子内のβ, γ, δ位のいずれかの位置から水素を引き抜くことで、新たにアルキルラジカル **24** が生じる。その後、このラジカル種と 1 価のパラジウムとの再結合と、続くβ－水素脱離が進行することで、最終生成物であるアルケン **26** が得られる。なお、水素移動が起きる速度は、γ位 > β位 >δ位の順であると報告されている。



Scheme A-2. Visible-Light Induced Palladium-Catalyzed Remote Desaturation of 22

また、Gevorgyan ら [7]、および Fu ら [8]により、可視光照射下でパラジウム触媒を用いた、アルキルハライド **27** とアルケン **28** とのカップリング反応も開発されている（Scheme A-3）。これらの反応においては、可視光照射下でパラジウムからアルキルハライドへ 1 電子が移動してアルキルラジカル **29** が生じたのち、これがアルケンに付加する。新たに生じたアルキルラジカル **30** は 1 価のパラジウムと再結合し、続いてβ－水素脱離が進行して、最終生成物である置換アルケン **32** が得られるものと提唱されている。なお、Fu らは、パラジウムーラジカル複合体 **29** と 2 価のアルキルパラジウム錯体 **33** は平衡関係にあり、可視光照射下ではこの平衡がパラジウムーラジカル複合体 **29** に偏っているものと考察している [9]。以上の例で示した通り、光触媒としてのパラジウムの最大の特徴は、ラジカル種との再結合とβ－水素脱離により、最終生成物としてアルケンを与える点にある。

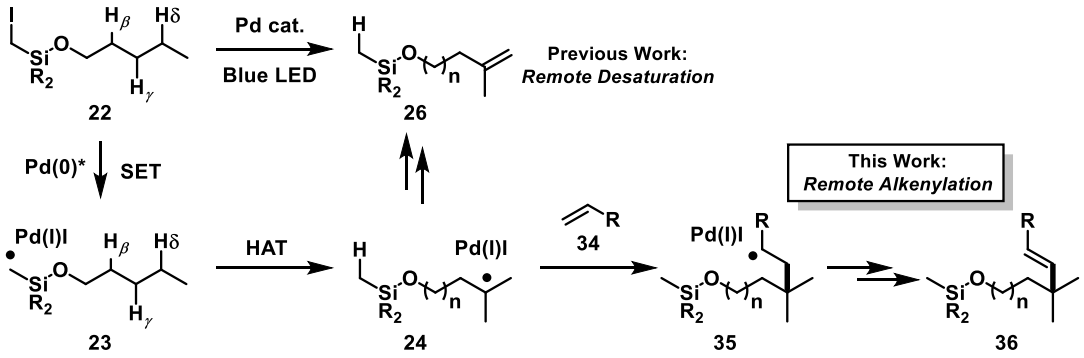


Scheme A-3. Visible-Light Induced Palladium-Catalyzed Alkyl Heck Reaction

以上の研究背景をふまえ、本研究では可視光照射下でパラジウム触媒を用いた、シリルエーテルの遠隔位におけるアルケニル化反応の開発を目指すこととした。本反応を開発できれば、入手容易なアルコールのβ, γ, δ位における新たな直接官能基化法を提供できるだけでなく、水素移動を経る触媒的かつラジカル的な Csp^3-H アルケニル化反応を初めて実現できると考えた。

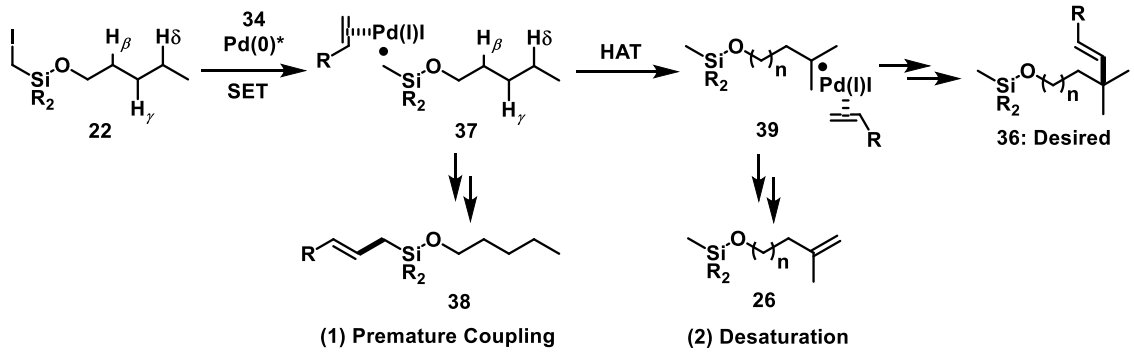
A－2　研究計画

研究背景で述べた通り、（ヨードメチル）シリルエーテル **22** に対し、可視光により励起されたパラジウム錯体から 1 電子が供与されると、パラジウムーラジカル複合体 **23** が生じる。この複合体は、形式的にシリルメチルラジカルと 1 価のパラジウム錯体として捉えることができる。このシリルメチルラジカルが、分子内の第 3 級炭素から水素を引き抜くことで、より安定な第 3 級アルキルラジカル **24** が生成する。先行研究として、この第 3 級アルキルラジカル **24** と 1 価のパラジウム錯体との再結合と続くβ－水素脱離を利用することで、シリルエーテルの遠隔位におけるアルケン部位の構築が報告されている。そこで本研究では、この第 3 級アルキルラジカル **24** を分子間での炭素－炭素結合形成反応に用いようと考えた（Scheme A-4）。すなわち、水素移動後に生じる求核性の高い第 3 級アルキルラジカル **24** は、外部から加えたアルケン **34** に対して付加しうると考えた。この付加反応ののち、新たに生じたアルキルラジカル **35** は 1 価のパラジウムと再結合し、最後にβ－水素脱離が進行することで、最終生成物として置換アルケン **36** が得られるものと考えた。



Scheme A-4. Design of Remote Csp^3-H Alkenylation via Radical Relay

本反応を実現するにあたり、次の 2 点が問題となる（Scheme A-5）。すなわち、1) 水素移動の前にアルケンとのカップリング反応が進行してアリルシラン **38** が生成すること、2) 水素移動後にアルケンへの付加が進行せず、望まないアルケン **26** が生成することである。1 つ目の問題点は、1 電子移動後に生じるパラジウムーラジカル複合体の近傍に過剰量のアルケンが存在する場合に起きる可能性が高い。すなわち、シリルメチルラジカルの近傍に存在する 1 価のパラジウム錯体にアルケンが配位していると、この副反応が起きやすくなるのではないかと考えた。現段階ではパラジウムーラジカル複合体の性質についての基礎的な知見に乏しいため、上記の考察は憶測の域を出ないものの、アルケン存在下でのパラジウムーラジカル複合体に対し、配位子や溶媒が大きな影響をおよぼすものと考え、これらについて検討し、1 つ目の問題を解決できないかと考えた。2 つ目の問題点については、先行研究においてすでに、第 3 級アルキルハライド **27** と 1 置換アルケン **28** とのカップリング反応が報告されている（Scheme A-3）。よって、1 置換アルケンとの分子間反応は望まないアルケンの生成に優先して進行すると考えた。一方で、過去に報告のない、かさ高いアルケンや求電子性の低いアルケンを用いると、アルキルラジカル **39** のアルケンへの付加が遅くなり、望まないアルケン **26** が副生する恐れがある。すなわち、2 つ目の問題は用いるアルケンに依存すると考え、使用可能なアルケンについて詳細に検討することとした。



Scheme A-5. Two Pathways for Byproducts 38 and 26

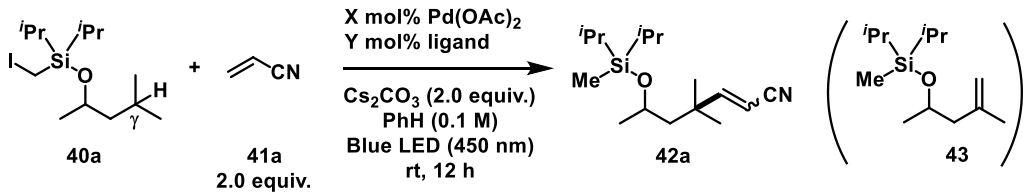
A−3　シリルエーテルのγ位における C-H アルケニル化反応の条件検討

A−3−1　アクリロニトリルとのカップリング反応

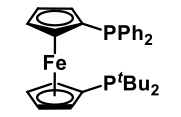
研究計画に従い、（ヨードメチル）シリルエーテル **40a** を基質とし、青色 LED（波長 450 nm）に

よる可視光照射下でパラジウム触媒を用い、シロキシ基のγ位におけるアクリロニトリル(**41a**)とのカップリング反応を検討した（Table A-1）。entry 1 にて、先行研究[6]を参考に 10 mol%の酢酸パラジウムと、配位子としてフェロセン構造を有する L1 を 20 mol%用いたところ、望むアルケニル化体 **42a** はほとんど生成しなかった。この際、望まないアルケン **43** もほとんど生成せず、多くの原料が回収されたことから、可視光照射により励起されたパラジウム触媒から基質 **40a** への 1 電子移動が起きていないものと考えた。つぎに、配位子を xantphos に変更して反応を実施したところ、全く反応が進行しなかった。先行研究において、xantphos を配位子とするパラジウム錯体が可視光により励起され、ヨウ化アルキルに対して 1 電子を供与することが示されている[7,8]。したがって、entry 2 においても、上述と同様にして 1 電子移動が妨げられているために反応が進行しなかったものと考えた。なお、entry 2 の反応条件からアクリロニトリルを除いて反応を試みたところ、アルケン **43** の生成が GC-MS 解析により確認できたことから、アクリロニトリルが 1 電子移動過程を妨げていたことがわかった。

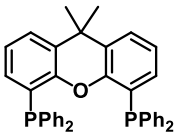
Table A-1. Condition Screening



entry	ligand	X	Y	NMR yield of 42a (%)
1	L1	10	20	trace
2	xantphos	10	20	No Reaction
3	xantphos	10	25	trace
4	xantphos	10	30	77(82[a])
5	xantphos	10	40	71
6	xantphos	10	50	25
7	xantphos	8	24	73
8	xantphos	5	15	-[b]
9	-	10	-	No Reaction
10	xantphos	0	40	No Reaction
11	xantphos	10	30	No Reaction



L1



xantphos

[a]Light source: Blue LED (427 nm), [b]Coversion of 40a was <70%

先行研究において、可視光により励起されて 1 電子移動を起こすパラジウム錯体の構造は明らかにされていない。しかしながら、アクリロニトリル存在下でその過程が妨げられていることから、上記の反応条件下でアクリロニトリルがパラジウム触媒に対して配位し、生じる錯体 **45** または **46** が可視光を吸収しなかったものと考えた（Figure A-2 a）。したがって、このアクリロニトリルの配位を抑制することができれば、ホスフィンのみが配位したパラジウム錯体 **44** または **48** は可視光を吸収するものと期待できる。実際の反応系中には、それぞれ異なる配位子をもつパラジウム錯体が存

在しうるが、反応系中に過剰量のホスフィンが存在していれば、望むホスフィン錯体の割合が増加し、1 電子移動が起きる確率が高まると予想した（Figure A-2 b）。

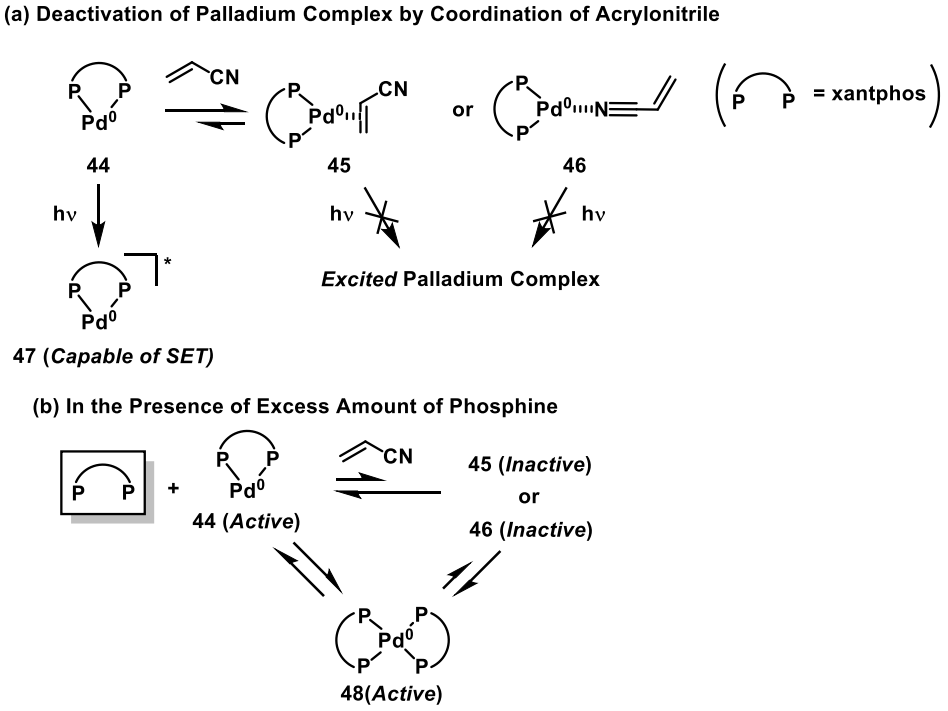
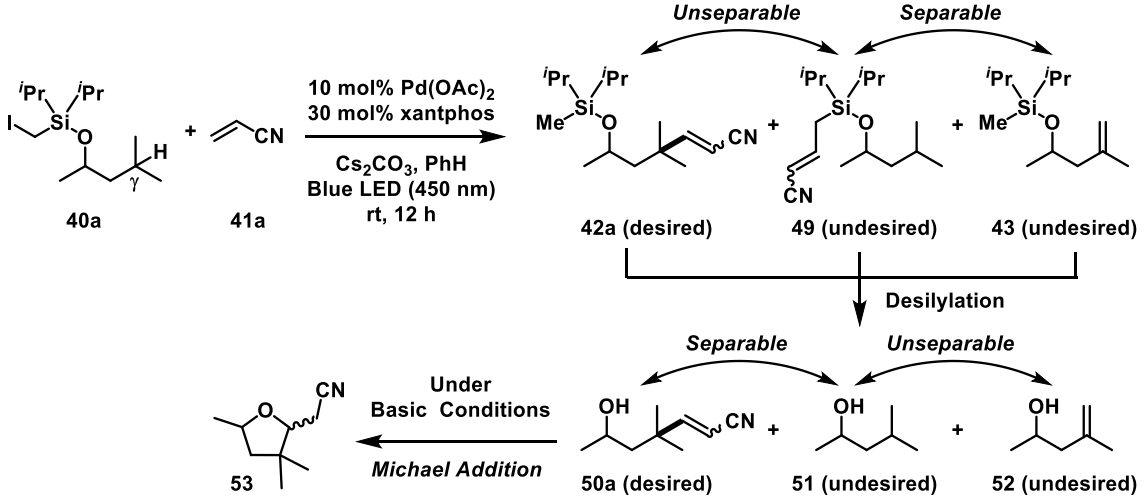


Figure A-2. Deactivation of Palladium Complex by Coordination of Acrylonitrile

そこで、配位子を xantphos に固定し、用いる配位子の量を検討した（Table A-1, entry 3-6）。entry 2 に示した通り、xantphos の量が 20 mol%のときは全く反応が進行しなかったが、xantphos の量を 25 mol%とするとわずかながら反応が進行し、GC-MS 解析により目的物の生成を確認した（entry 3）。つぎに、30 mol%の xantphos を用いたところ、全ての原料が消費され、粗生成物の ^{1}H NMR 解析から望む **42a** が収率 77%で生成したことを確認した（entry 4）。なお、照射光の波長を 427 nm としたところ、収率が若干向上して 82%となった。これらの結果から、さきの考察で述べた通り、パラジウムに対して過剰量のホスフィンを用いることで、アクリロニトリルの配位が抑制され、可視光を吸収できるホスフィン錯体の生成割合が増加したため、反応が進行したものと考えている。なお、xantphos の使用量を 40 mol%に増加させると若干の収率低下がみられ（entry 5）、さらに 50 mol%まで増加させると収率は 25%まで低下した（entry 6）。これは、大過剰量のホスフィンが存在している状況下では、基質 **40a** とパラジウム触媒の接近が妨げられたためと考えている。以上より、酢酸パラジウムと xantphos の最適比は 1：3 であることがわかったため、つぎに触媒量の低減を検討した。酢酸パラジウムを 8 mol%、xantphos を 24 mol%用いたところ、収率は若干低下したものの、原料 **40a** はすべて消費された（entry 7）。しかしながら、酢酸パラジウムを 5 mol%、xantphos を 15 mol%用いたところ、原料 **40a** の転化率は 70%以下となったことから、少なくとも酢酸パラジウムを 8 mol%用いる必要があることが明らかになった。なお、xantphos を除いた場合（entry 9）や酢酸パラジウムを除いた場合（entry 10）、または光を照射しない場合（entry 11）においては全く反応が進行しなかったことから、これら 3 つの因子が本反応に不可欠であることも明らかにした。

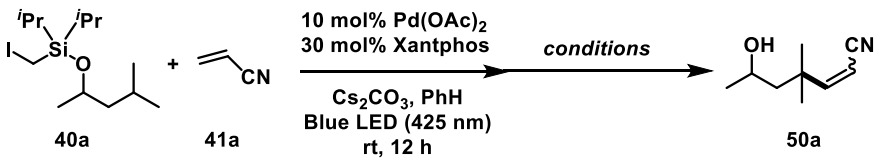
以上の検討結果より、シリルエーテルのγ位における Csp^3-H アルケニル化反応を実現した。つぎに、望むアルケン **42a** の単離を検討した。研究計画で述べた通り、本反応では、アリルシラン **49** やアルケン **43** の副生が懸念された（Scheme A-6）。実際にこれらの副生成物は、GC-MS および ^{1}H NMR 解析からその生成を確認した。光反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより目的物 **42a** の単離を試みたところ、望まないアルケン **43** は除去できたが、目的物 **42a** とアリルシラン **49** の分離は困難であった。そこで、光反応後の粗生成物に対して官能基変換を施すことで、目的とするアルケンを得ることとした。すなわち、3 つのシリルエーテルからそれぞれのシリル基を除去すれば、目的物 **50a** のみがシアノ基をもち、副生成物と比較して極性が高いため、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離できると期待した。



Scheme A-6. Purification Problem Caused by Byproducts

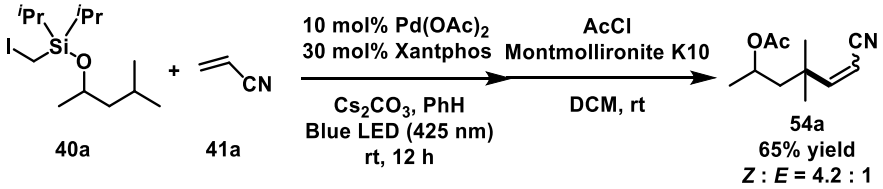
なお、シリル基を除去する際に、TBAF などの塩基を用いると分子内で Michael 付加反応が進行してテトラヒドロフラン **53** が副生する恐れがあるため、酸性条件を用いることとした（Table A-2）。まず entry 1 ではメタノール溶媒中、酸として CSA を作用させたところ、脱シリル化が進行し、期待通りに副生成物の除去が容易となり、目的物 **50a** が収率 71%で得られた（entry 1）。entry 2 では酸として塩酸を用いたが、脱シリル化反応はほとんど進行しなかった。なお、entry 1 よりも温和な条件を確立できないかと考え、entry 3 ではふっ化水素－ピリジンを作用させたが、分子内 Michael 付加反応が抑制できず、目的物 **50a** の収率は 48%に低下した。

Table A-2. Investigation of Desilylation



entry	conditions	yield of 50a (%)
1	CSA, MeOH, 0 °C, 1 h	71 (*Z* : *E* = 2.2 : 1)
2	HCl, MeOH, 0 °C, overnight	Low Coversion
3	HF·Pyridine, THF, rt	48

上記の検討で、望むカップリング体をアルコールへ変換したのちに単離する手法を確立した。しかしながら、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製中に望まない生成物の副生が観察された。副生成物の構造は同定できていないが、アルコール **50a** が分子内 Michael 付加反応を起こした可能性があると考え、アルコールを保護することとした（Scheme A-7）。すなわち、脱シリル化と、生じたアルコールのアセチル化を連続的に行うこととした。既知の報告を参考に [10]、アルケニル化反応で得られた粗生成物に対して、ジクロロメタン溶媒中、固体酸として Montmollironite K10 存在下でアセチルクロリドを作用させたところ、望む反応が進行し、アセタート **54a** が収率 65%で得られた。また、生成物 **54a** は精製中に分解することなく、容易に取り扱うことができた。



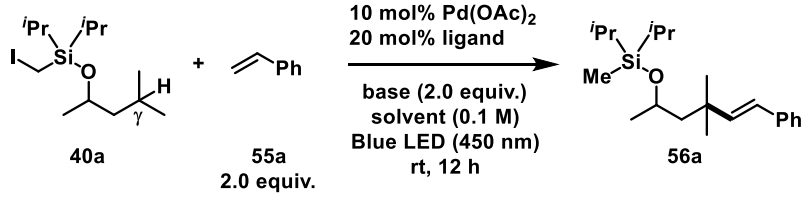
Scheme A-7. Deprotection/Acetylation in 2nd Step

以上の検討により、望むアルケンを、副反応を抑制しつつ単離する手法の確立に成功した。

A−3−2　スチレンとのカップリング反応

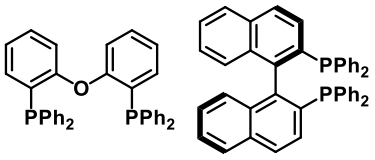
前項では電子不足アルケンであるアクリロニトリルを用いて検討したが、本項ではスチレン(**55a**)を用いて検討した（Table A-3）。Figure A-2 で示した、電子豊富な 0 価パラジウムに対するアルケンの配位は、スチレンの方がアクリロニトリルよりも電子豊富なため起こりにくいと考え、酢酸パラジウムに対して 2 倍量の xantphos を用いることとした（アクリロニトリルとの反応では 3 倍量用いた。）。まず溶媒としてベンゼンを用いてスチレンとのカップリング反応を試みたところ、原料 **40a** は完全に消失し、目的物 **56a** の生成が GC-MS 解析により観測されたが、収率は 40%に留まった。この主な原因は、水素移動前のカップリング反応で生じるアリルシラン **57a** が目的物とほぼ等量生成したことである。そこで溶媒をベンゼンからトリフルオロメチルベンゼンに変更して反応を実施したところ、目的物 **56a** の収率が 65%に向上した。この際、アリルシランの生成量が約 1/3 に減少したことを GC-MS 解析により確認した。続いて配位子として、フェロセン型配位子 L1 や DPEphos、(*R*)-BINAP またはトリフェニルホスフィンを用いたところほとんど反応が進行しなかった（entry3-7）。よって本反応には xantphos が適していると判断した。entry 7, 8 では塩基として第 3 級アミンを用いたが、この場合もほとんど反応は進行しなかった。なお、本反応においても酢酸パラジウムと xantphos の比を検討したが、ホスフィンの量を減じても増加させても、目的物 **56a** とアリルシラン **57a** の生成比には大きな影響を与えなかった。以上より、スチレンとの反応ではアリルシランの生成を完全に抑制することは困難と判断し、これ以上の検討は断念した。

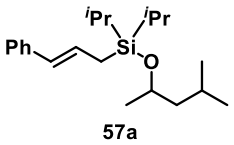
Table A-3. Remote Alkenylation Using Styrene



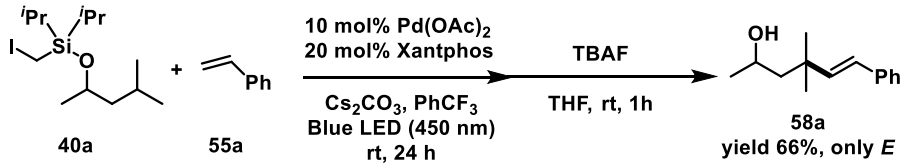
entry	ligand	base	solvent	GC Yield of 56a (%)
1	xantphos	Cs_2CO_3	PhH	40
2	xantphos	Cs_2CO_3	$PhCF_3$	65
3	L1	Cs_2CO_3	$PhCF_3$	trace
4	DPEphos	Cs_2CO_3	$PhCF_3$	trace
5	(*R*)-BINAP	Cs_2CO_3	$PhCF_3$	No Reaction
6[a]	PPh_3	Cs_2CO_3	$PhCF_3$	trace
7	xantphos	DIEA	$PhCF_3$	trace
8	xantphos	Cy_2NMe	$PhCF_3$	trace

[a] 10 mol% of $Pd(PPh_3)_4$ was used.





以上の検討結果から、中程度の収率ながら望むアルケニル化体 **56a** が得られることを見出した。しかしながら、A－3－1 で述べた反応と同様、目的物 **56a** とアリルシラン **57a** の分離は困難であった。よって、光反応後に脱シリル化を行うことで、望むアルケニル化体をアルコールとして得ることとした（Scheme A-8）。実際に、光反応後の混合物をショートパスカラムにより精製して塩基や触媒を除いたのち、THF 溶媒中で TBAF を用いてシリル基を除去することで、望むアルコール **58a** を収率 66%で得た。以上より、スチレンを用いたアルケニル化反応と、続く TBAF を用いた脱シリル化により、望むアルケニル化体の単離に成功した。



Scheme A-8. Deprotection Using TBAF in 2nd Step

A－4　基質適用範囲の検討

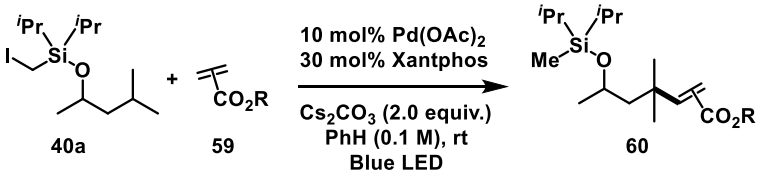
A－3 の検討で、デザインしたアルケニル化反応を実現した。つぎに本節では、この反応の基質適用範囲を詳細に調査することとした。

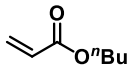
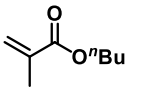
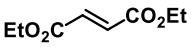
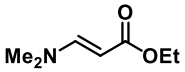
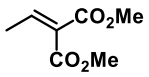
A－4－1　電子不足アルケンの適用範囲

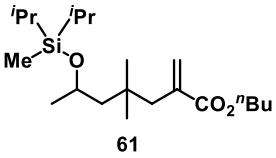
本項では使用可能な電子不足アルケンについての検討結果を述べる。A－3－1 で述べた通り、本反応は電子不足アルケンのパラジウム（0）錯体への配位により、1 電子移動の過程が妨げられる恐れがある。そこで、他の電子不足アルケンを使用しても目的物を与えるか検討することとした。

まず、電子不足アルケンとしてアクリル酸エステル **59** を検討した（Table A-4）。entry 1 においてアクリル酸ブチル(**59a**)を用いたところ、アリルシランが多く生成し、目的物の収率は 40%以下に留まった。これは、1 電子移動後のパラジウムに対してアクリル酸エステルが配位しやすいため、水素移動前のカップリング反応が進行しやすくなったためではないかと考えた。この望まない配位は、アルケンを 1,1－2 置換アルケンとすれば、パラジウムとアルケンとの間に立体反発が生じて抑制されると考えた。そこで、entry 2 でメタクリル酸ブチル(**59b**)を用いたところ、目的物の収率が 59%に向上した。なお、この際に最終段階β－水素脱離はアルケン上のメチル部位にて位置選択的に進行したため、形式的にアリル化体 **61** が得られた。アルケンの置換様式が本反応に大きく影響するものと考え、フマル酸ジエチル(**59c**)（entry 3）や 3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(**59d**)（entry 4）を用いたところ、望む炭素―炭素結合の形成に優先してβ－水素脱離が進行したため、目的物はほとんど、もしくは全く得られなかった。entry 5 にて 2 つの電子求引性基をもつアルケン **59e** を用いた際も同様に、β－水素脱離が優先して目的物は全く得られなかった。

Table A-4. Reactions Using Acrylate Derivatives

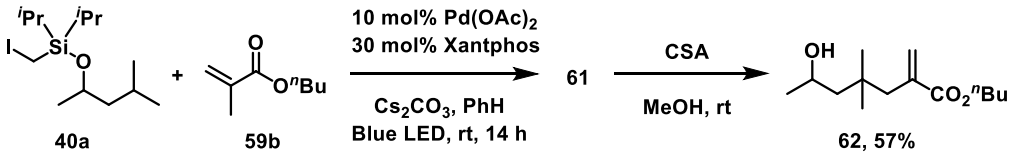


entry	Alkene	59	NMR Yield (%)
1		59a	< 40
2		59b	59%[a]
3		59c	< 22
4		59d	0%
5		59e	0%



[a] Product was 1,1-disubstituted alkene 61.

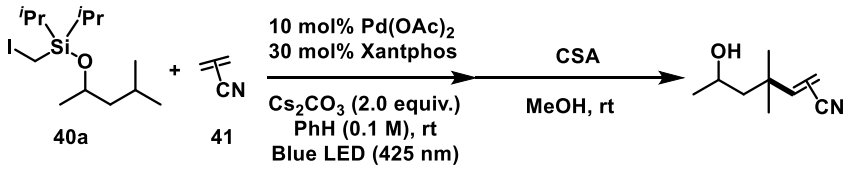
なお、entry 2 にて得られたアリル化体 **61** の単離は困難であったため、光反応後に脱シリル化を行うことで、対応するアルコール **62** として得た（収率 57%）（Scheme A-9）。

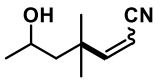
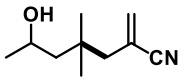
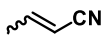
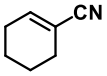


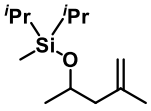
Scheme A-9. Remote Alkenylation Using Butyl Methacrylate

以上の検討から、アルケンの置換様式が本反応に大きな影響をおよぼすことが示唆されたため、つぎにアクリロニトリルの誘導体を用いて検討した（Table A-5）。entry 1 は Table A-2, entry 1 で示した結果であり、望むアルコール **50a** の収率は 71%であった。entry 2 においてアクリロニトリルのα位にメチル基をもつメタクリロニトリル(**41b**)を用いたところ、収率は 35%と低いものとなった。さらに、β位にメチル基をもつクロトニトリル(**41c**)を用いたところ、望まないアルケン **43** のみが生成した（entry 3）。以上の検討から、本反応は置換基を多くもつアルケンを用いると、望む炭素－炭素結合の形成過程が不利になる傾向が観察された。実際に、entry 2, 3 で用いたアルケンよりもさらに置換基の多い 1－シアノシクロヘキセン(**41d**)を用いると、全く目的物は得られず、望まないアルケン **43** のみが生成した（entry 4）。

Table A-5. The Effect of Substitution Pattern

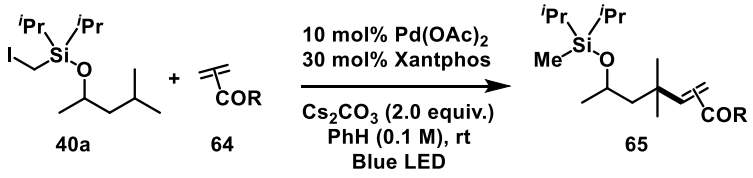


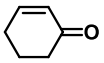
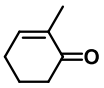
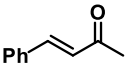
entry	41	Alkene	Product	Yield (%)
1	41a		 50a	71
2	41b		 63	35
3	41c		-	0
4	41d		-	0


43
Byproduct via Desaturation

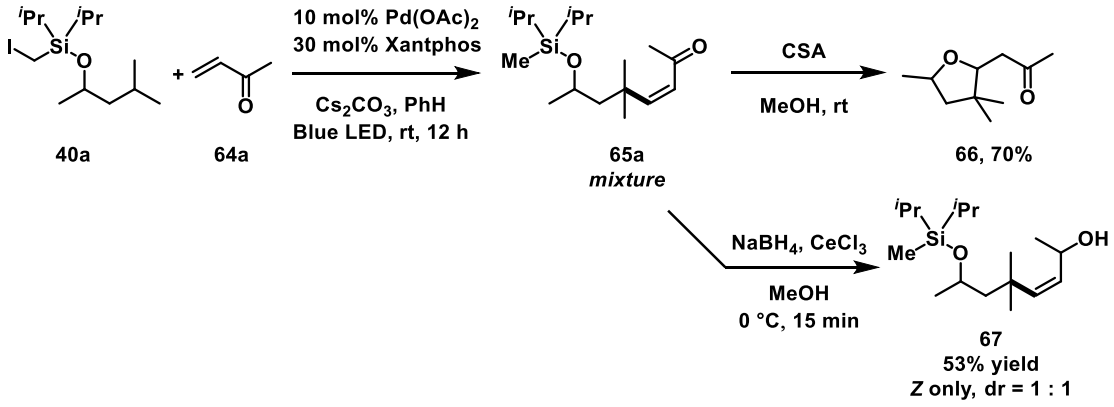
つぎに、α, β－不飽和ケトン **64** を用いて検討した（Table A-6）。まず entry 1 ではメチルビニルケトン(**64a**)を用いて反応を実施したところ、水素移動に続く炭素－炭素結合形成が問題なく進行し、望むアルケニル化体が収率 69%で生成した。この結果と対照的に、entry 2-4 ではそれぞれ用いるアルケンとして、1,1－2 置換体 **64b**、1,2－2 置換体 **64c**、3 置換体 **64d** を用いて光反応を実施したところ、目的物は一切得られず、望まないアルケンのみが生成した。この結果からも、本反応はアルケンのかさ高さに大きな影響を受けることが示唆された。なお、entry 5 では *trans*－ベンジリデンアセトン(**64e**)を用いたが、この際は一切反応が進行せず原料が回収された。これは、*trans*－ベンジリデンアセトンが可視光を吸収し、パラジウム触媒の励起を妨げたためであると考えている。

Table A-6. Reactions Using α, β－Unsaturated Ketones



entry	64	Alkene	NMR Yield (%)
1	64a		69
2	64b		0
3	64c		0
4	64d		0
5	64e		No Reaction

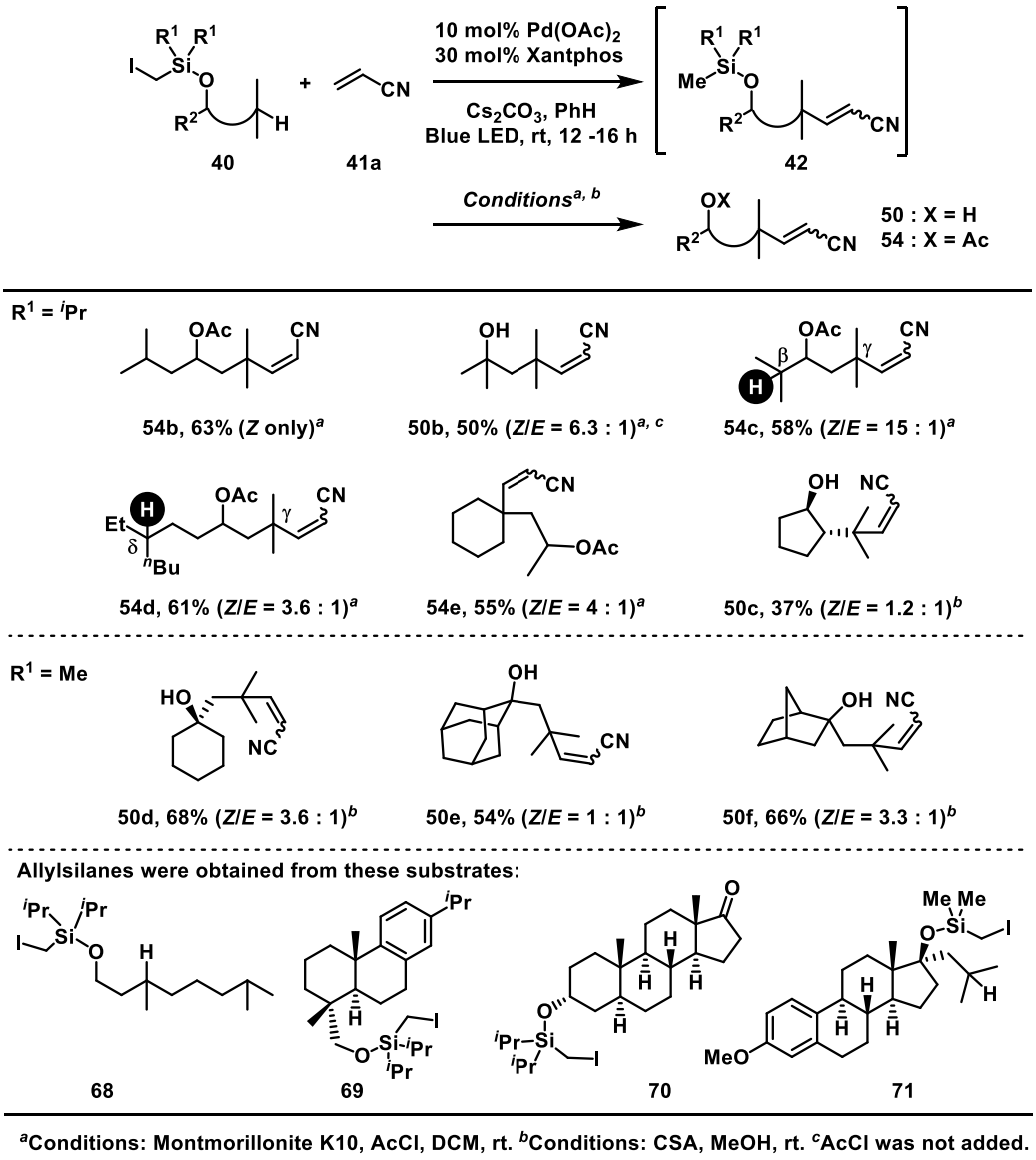
なお、entry 1 にて望むアルケニル化体 **65a** の生成は ^{1}H NMR 解析により確認できたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離は困難であったため、2 段階目の官能基変換を検討した（Scheme A-10）。Scheme A-9 と同様に酸性条件下でシリル基を除去したところ、生じたアルコールの分子内 Michael 付加反応により、テトラヒドロフラン **66** が収率 70%で得られた。この結果から、Michael 付加反応の抑制は困難と考え、ケトンを還元することとした。すなわち、$CeCl_3$ 存在下で水素化ほう素ナトリウムを作用させることでケトンの 1,2－還元を行ったところ、目的物の分離が容易となり、対応するアリルアルコール **67** が収率 53%で得られた。



Scheme A-10. Remote Alkenylation Using Methyl Vinyl Ketone Followed by Luche Reduction

A－4－2　アクリロニトリルとのカップリング反応における基質適用範囲

前項で電子不足アルケンの適用範囲を明らかにした。本項では電子不足アルケンとしてアクリロニトリル(**41a**)を用い、シリルエーテル **40** の適用範囲を調査することとした（Scheme A-11）。まず A－3－1 で用いた基質と類似した、対称構造をもつシリルエーテル用いたところ、望むアセタート **54b** が収率 63%で得られた。また、第 3 級アルコールの誘導体も基質として用いることもでき、対応するアルケニル化体 **50b** を収率 50%で得た。つぎに、γ位に加えてβ位にも第 3 級炭素をもつ基質を用いたところ、γ位にて位置選択的に水素移動が起き、望むアルケニル化体 **54c** を収率 58%で得た。γ位に加えてδ位にも第 3 級炭素をもつ基質を用いた場合も同様に、γ位選択的にアルケニル化反応が進行し、望むアセタート **54d** を収率 61%で得た。つぎに、環状化合物が本反応に適用できるか検討した。まず 6 員環の炭素上でのアルケニル化反応を試みたところ、望む位置にて反応が進行し、目的物 **54e** が収率 55%で得られた。また、ヒドロキシ基とイソプロピル基が 5 員環上に隣接して配置された基質の場合、低収率（37%）ながら望むシクロペンタノール誘導体 **50c** が得られた。これまでの検討では基質中のケイ素は 2 つのイソプロピル基で置換されていたが、このかさ高いシリル基は第 3 級アルコールへの導入が困難な場合があった。そこで、それらのイソプロピル基をメチル基に変更し、第 3 級アルコールから誘導したシリルエーテルを用いて検討することとした。その結果、シクロヘキサン環やアダマンタン骨格、またはノルボルネン骨格を有する誘導体から、対応するアルケニル化体が得られた（**50d**: 68%, **50e**: 54%, **50f**: 66%）。



Scheme A-11. Substrate Scope of Remote Alkenylation at γ-Position Using Acrylonitrile

なお、第 1 級アルコールから得られるシリルエーテル **68** や、アビエチン酸の誘導体 **69**、アンドロステロンの誘導体 **70**、およびエストロンの誘導体 **71** を本反応に用いると、水素移動前にアクリロニトリルとの反応が進行してアリルシランのみを与えた。第 1 級アルコールの誘導体を用いた場合は、第 2 級および 3 級アルコールの誘導体を用いた場合とは異なり、Thorpe-Ingold 効果を受けないため、水素移動に有利な配座をとりづらくなったものと考えている（Figure A-3 a）。天然物の誘導体 **69**-**71** においては、反応点の周辺が立体的に遮へいされている点が、Scheme A-11 の上段で用いた化合物と異なっている。とくにアンドロステロンの誘導体 **70** について、アクリロニトリルの非存在下で 1,6－水素移動が問題なく進行することを確認したことから、アクリロニトリル存在下での水素移動過程が妨げられたものと考えている（Figure A-3 b）。すなわち、1 電子移動後に生じるパラジウムーラジカル複合体の近傍の、立体的に混み合った位置にアクリロニトリルが存在しているため、配座自由度がある程度制限されており、水素移動に有利な配座を取りづらくなったものと考えている。

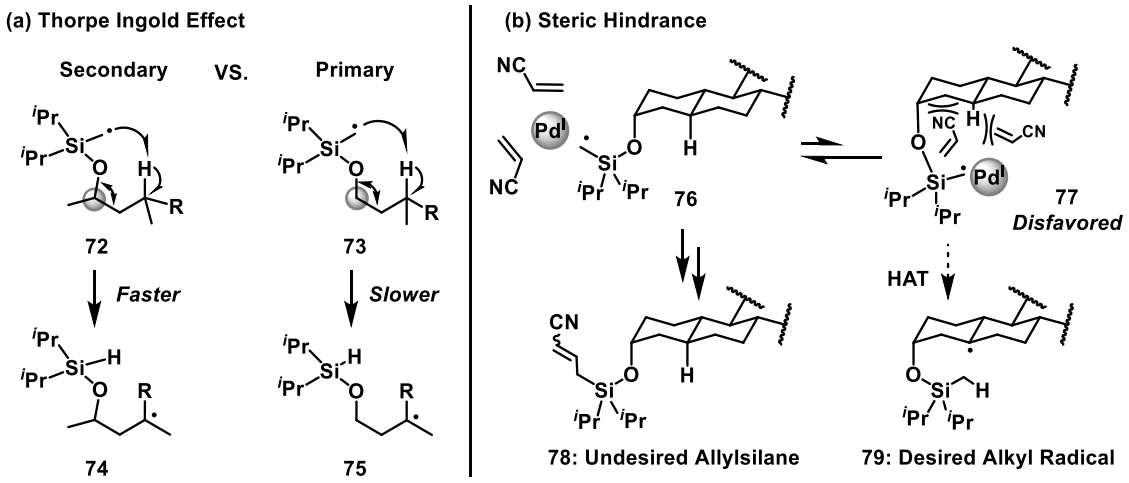


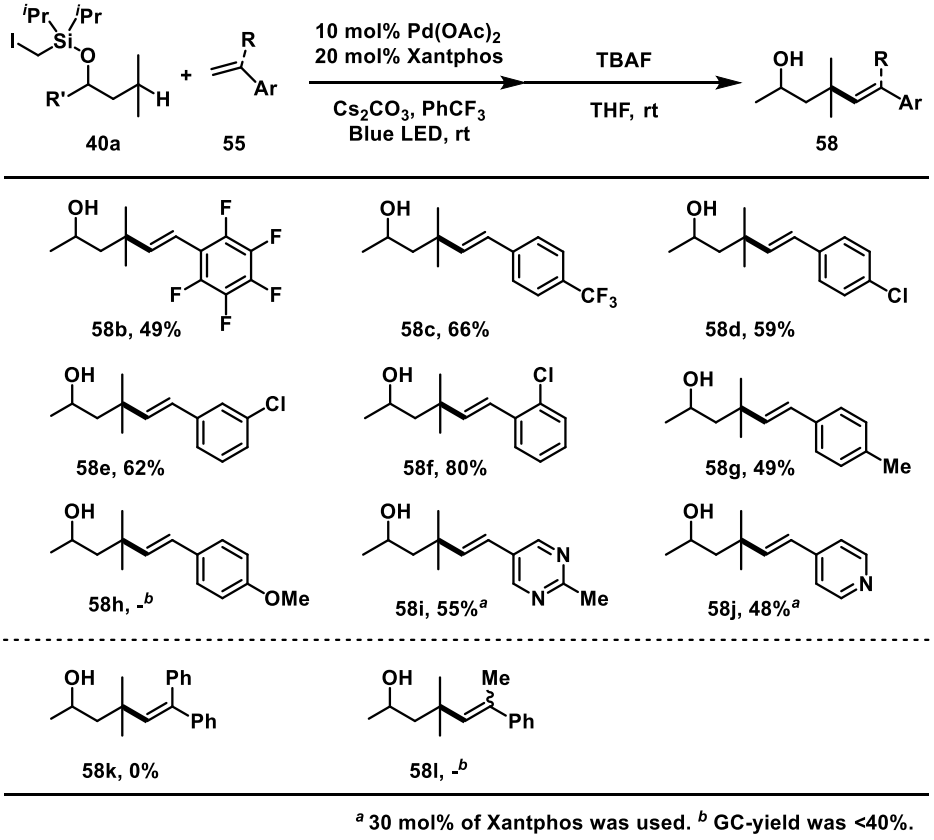
Figure A-3. Reasons for Slow HAT Process

以上より、シリルエーテルのγ位におけるアルケニル化反応の基質適用範囲を明らかにした。前項での検討結果とも併せて、本反応は基質やアルケンの構造に極めて大きな影響を受けることが示されたが、これらの知見はパラジウムーラジカル複合体の性質の理解を深める有用なものであると考えている。

A－4－3　スチレン誘導体を用いたアルケニル化反応の基質適用範囲

本項ではスチレン誘導体とのカップリング反応における基質適用範囲を調査した。まず基質を **40a** に固定して、種々の置換基をもつスチレン誘導体とのカップリング反応を検討した（Scheme A-12）。芳香環上に複数のフッ素原子やトリフルオロメチル基をもつスチレンを検討したところ、48 時間と長い反応時間を要したものの、対応するアルケニル化体が得られた（**58b**: 49%, **58c**: 66%）。芳香環が塩素原子で置換されている場合、置換基の位置によらず、目的物が中程度から良好な収率で得られた（**58d**: 59%, **58e**: 62%, **58f**: 80%）。つぎに、電子供与性基であるメチル基を有する 4－ビニルトルエンを用いたところ、目的物 **58g** が収率 49%で得られた。さらに電子供与性の高いメトキシ基に置換基を変更したところ、約 30%もの望まないアルケンおよびアリルシランが生成した。これらの結果から、本反応には電子豊富なスチレン誘導体は適さないことが示唆された。続いて、スチレンのベンゼン環を、Lewis 塩基性部位をもつピリミジン環やピリジン環に変えて検討した。まず xantphos を 20 mol%用いて反応を実施したところ全く反応が進行しなかった。これは、ヘテロ環中の Lewis 塩基性部位がパラジウム触媒に配位することで、触媒が失活したものと考えた。そこで、配位子の量を 30 mol%に増加して反応を実施したところ反応が進行し、ピリミジンをもつアルケン **58i** が収率 55%で、ピリジン環をもつアルケン **58j** が収率 48%で得られた。最後に 1,1－2 置換アルケンを用いて反応を試みた。1,1－ジフェニルエチレンを用いたところ、望みの位置でのアルケニル化反応は起きず、アリルシランが主生成物として得られた。これは、ジフェニルエチレンの反応性が高すぎるため、水素移動前にシリルメチルラジカルがアルケンに付加したものと考えた。そこで比較的反応性の低いα－メチルスチレンを用いて反応を実施したところ、水素移動は起きたものの、望まないアルケンが主生成物であることを GC-MS 解析により観測した。前項での検討から、パラジウムーラジカル複

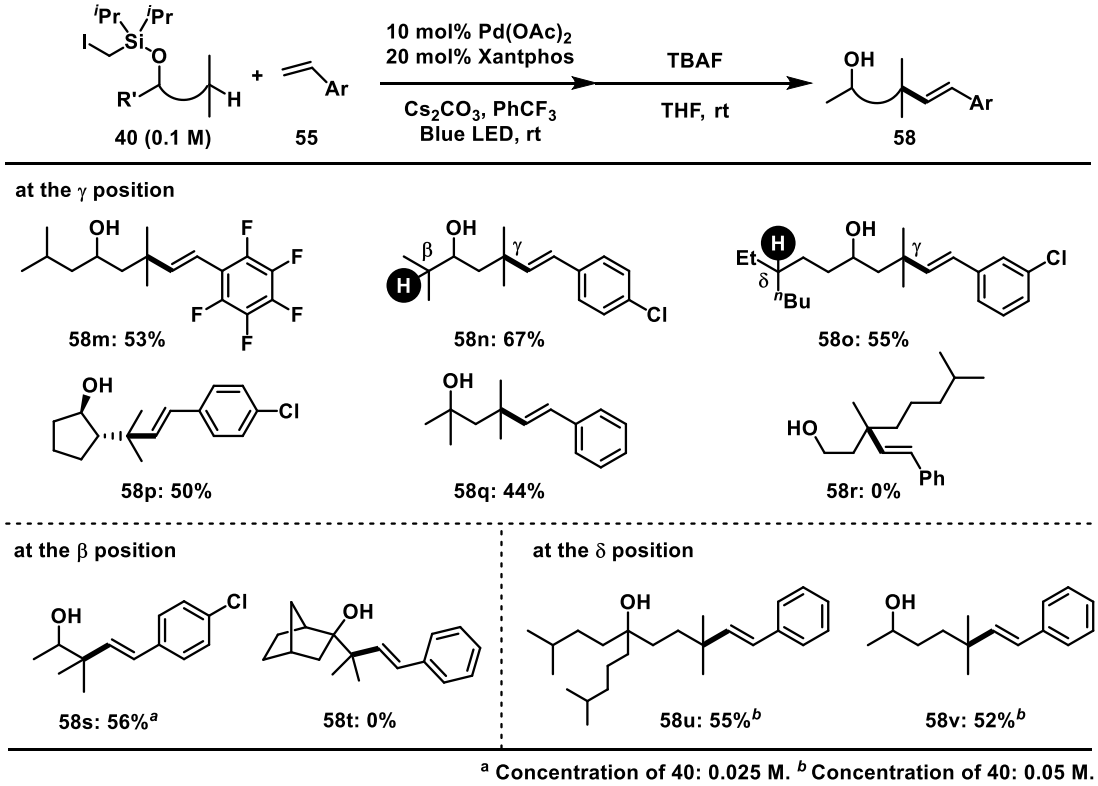
合体の反応性は、複合体周辺の立体的要因に大きく影響されることが示唆されているため、α－メチルスチレンを用いた場合もアルケン上のメチル基が立体障害となってアルキルラジカルの付加を抑制したものと考えているが、これは推測の域を出ない。



Scheme A-12. Scope and Limitation of Styrene Derivatives

以上の検討より、本反応ではハロゲン等で置換されたスチレン誘導体が基質として適することがわかった。この知見をもとに、さらに基質適用範囲を調査した（Scheme A-13）。まず、Scheme A-11での検討で使用したものと同様の基質を用い、シリルエーテルのγ位におけるアルケニル化反応を検討した。対称構造をもつ基質を用いたところ、問題なく望むアルケニル化体 **58m** が得られた。β位にも第 3 級炭素をもつ基質を用いたところ、γ位にて位置選択的にアルケンとのカップリング反応が進行し、望むアルケニル化体 **58n** を収率 67%で得た。また、δ位にも第 3 級炭素をもつ基質を用いた場合も同様に、γ位選択的にアルケニル化反応が進行し、アルコール **58o** を収率 55%で得た。5 員環上の隣接した位置に酸素官能基とイソプロピル基をもつ基質を使用することもでき、対応するシクロペンタノール誘導体 **58p** を収率 50%で得た。なお、第 3 級アルコール **58q** の収率は 44%となった。Scheme A-8 で示した通り、構造が類似した第 2 級アルコール **58a** の収率は 66%であったことから、反応点周辺の立体障害が増すことで、水素移動に有利な配座を取りづらくなったため、アリルシランが多く副生したものと考えている。また、アクリロニトリルとのカップリング反応と同様、第一級アルコール **58r** は全く得られず、1 段階目の反応においてアリルシランが主生成物として得られた。この結果から、スチレンとの反応においても、1 級アルコール誘導体は水素移動に有利な配座を取りづらいことが示唆された。

スチレン類とのカップリング反応において、シリルエーテルのγ位だけでなく、β位やδ位における反応も試みることとした。まずβ位にのみ第三級炭素をもつシリルエーテルを基質とし、アルケニル化体 **58s** の合成を試みた。基質の濃度を 0.1 M として光反応を実施したところ、望むβ位でのアルケニル化はほとんど進行せず、アリルシランが主生成物として得られた。これは、β位での水素移動がγ位での水素移動よりも遅いため、この濃度条件下では水素移動が進行する前に、シリルメチルラジカルがアルケンに付加したためであると考えた。そこで、希釈条件下でシリルメチルラジカルとアルケンとの分子間反応を遅くすることで水素移動が起きるものと考え、基質の濃度を 4 倍希釈し、0.025 M として反応を実施した。その結果、期待した通りにアリルシランの生成が抑制され、望むアルコール **58s** が収率 56%で得られた。しかしながら、基質の濃度を変更して光反応を実施しても、ノルボルネン骨格を有する第 3 級アルコール **58t** は得られなかった。これは、Figure A-3 b で述べた通り、反応点周辺の立体障害が大きいため、パラジウムーラジカル複合体が水素移動に有利な配座を取りづらくなったためであると考えている。最後に、δ位におけるアルケニル化反応を検討した。先行研究において、δ位での水素移動反応は、γ位やβ位よりも遅いことが示されたが、基質の濃度を 0.05 M として光反応を実施したところ、望む第 3 級アルコール **58u** が収率 55%で、第 2 級アルコール **58v** が収率 52%で得られた。

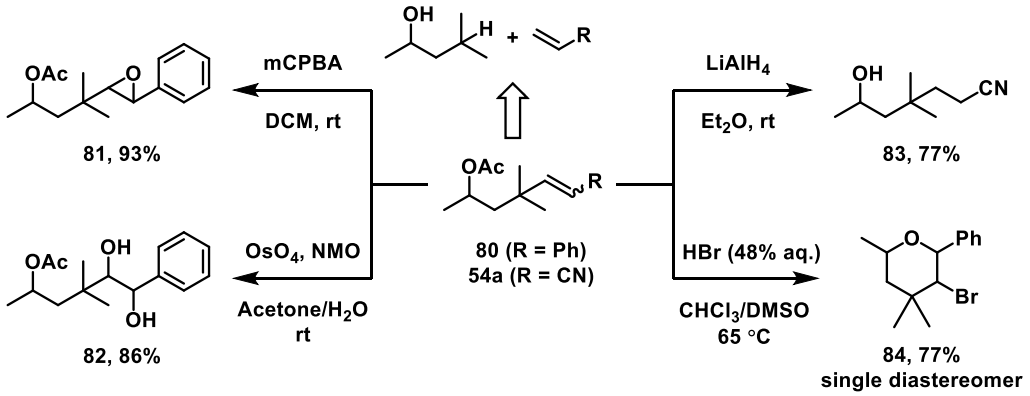


Scheme A-13. Substrate Scope of Remote Alkenylation Using Styrenes

以上の検討により、本反応におけるスチレン類、およびシリルエーテルの適用範囲を明らかにするとともに、基質の濃度調節による、シリルエーテルのβ位やδ位でのアルケニル化反応も実現した。

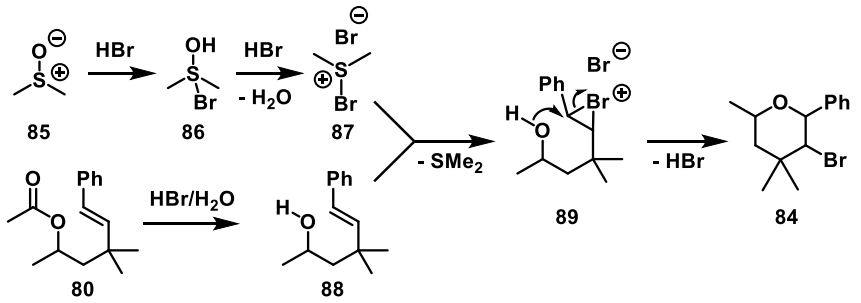
A－5　生成物の官能基変換

これまでの検討により、アルコールを出発物質として 1)（ヨードメチル）シリル化、2) 遠隔位のアルケニル化、3) シリル基の除去（およびアルコールのアセチル化）の三段階を経ることで、出発物質の遠隔位にアルケニル基を導入する手法を開発した。本節では、開発した手法の有用性を実証するべく、導入したアルケンを足掛かりとする官能基変換を検討した（Scheme A-14）。まず、*m*CPBA を用いてアルケン **80** のエポキシ化を行ったところ、望むエポキシド **81** が高収率（93%）で得られた。アルケン部位の酸化反応として、基質 **80** に対して触媒量の四酸化オスミウムと *N*－メチルモルホリンオキシドを作用させたところ、ジヒドロキシル化反応が進行し、ジオール **82** が収率 86%で得られた。つぎに、ニトリルをもつ基質 **54a** に対して水素化アルミニウムリチウムを作用させたところ、アセタートの還元とα,β－不飽和ニトリルの 1,4－還元が進行し、対応するアルコール **83** が得られた。また、基質 **80** に対し、$CHCl_3$/DMSO (1：1)の混合溶媒中、臭化水素を作用させたところ、テトラヒドロピラン **84** が収率 77%で得られた。



Scheme A-14. Derivatization of *O*-Acetyl Alcohols

上記スキーム中のテトラヒドロピラン **84** の生成機構を下記に示す（Scheme A-15）。まず DMSO **(85)**と臭化水素が反応して、ジメチルスルホニウムブロミド **87** が生成する [11]。一方で、基質 **80** は臭化水素や水による加水分解を受けてアルコール **88** に変換される。続いて、ブロモジメチルスルホニウムブロミド **87** と中間体 **88** のアルケン部位が反応し、ジメチルスルフィドの放出を伴いながらブロモニウムカチオン **89** が生成する。最後に、このブロモニウムカチオン **89** 中の、フェニル基の安定化効果を受けてより求電子性の高いベンジル位に対し、分子内のアルコール部位が求核攻撃することで、6 員環が形成されたものと考えている。

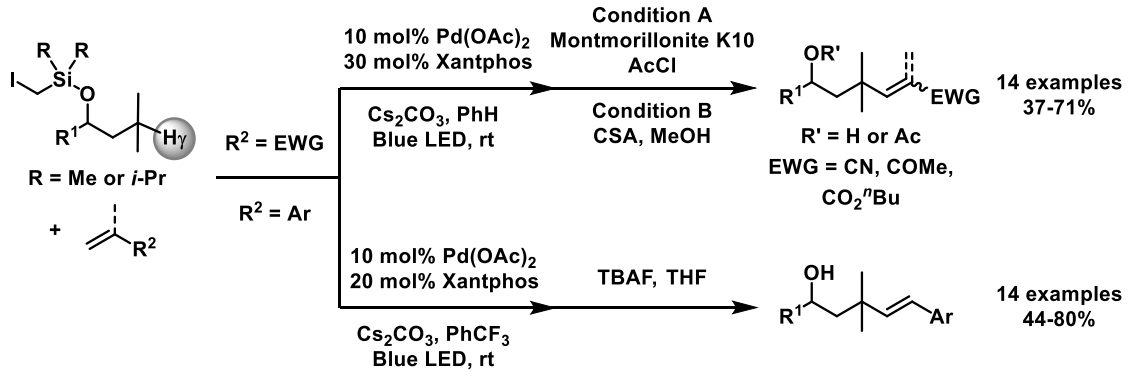


Scheme A-15. Plausible Mechanism of the Formation of Tetrahydropyran 84

以上、アルケンを足掛かりとした 1 段階の官能基変換により、これまでの検討で得た生成物を様々な誘導体に変換できることを示した。シリルエーテルを足掛かりとした Csp^3-H アルケニル化を経て、これらの官能基化された誘導体に導く手法はこれまでにないことから、従来法とは全く異なる合成アプローチを開拓したものと考えている。

A－6　まとめ

本章では、可視光照射下でパラジウム触媒を用い、1 電子移動と続く水素移動を経る、シリルエーテルの遠隔位におけるアルケニル化反応の開発を目指した。まずアルケンとしてアクリロニトリルを用いて反応条件を検討した。その結果、電子不足アルケンの存在下でパラジウム触媒が失活することを明らかにするとともに、ホスフィン配位子の量を調節することで目的とするアルケニル化反応を進行させることに成功した。副生成物の分離が困難であったが、2 段階目の官能基変換としてシリル基の除去を行うことで望むアルケニル化体を単離する手法を確立した。続いて、スチレンや、より求電子性の高いアルケンとのカップリング反応を検討し、本反応におけるアルケンの適用範囲を明らかにした。また、シリルエーテルの適用範囲を詳細に検討し、γ位だけでなく、β位やδ位においても反応が進行することを明らかにした。以上の検討により、パラジウムーラジカル複合体の反応性を理解する上で重要な知見を数多く得た。さらに、得られた生成物のアルケンを足がかりとする化学修飾も検討し、開発した手法の有用性を示した [12]。



Scheme A-16. Summary

References

1) (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (b) Zhu, R. –Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y. –Q.; Yu. J. –Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578.
2) (a) Davies, H. M. L.; Manning, A. R. *Nature* **2008**, *451*, 417. (b) Slattery, C. N.; Ford, A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6681. (c) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.
3) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 62.
4) (a) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539*, 268. (b) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Nature* **2016**, *539*, 272.
5) Zhang, J.; Li, Y.; Zhang, F.; Hu, C.; Chen, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1872.
6) Parasram, M.; Chuentragool, P.; Wang, Y.; Shi, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14857.
7) (a) Kurandina, D.; Parasram, M.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14212. (b) Kurandina, D.; Rivas, M.; Radzhabov, M.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 357.
8) Wang, G. –Z.; Shang, R.; Cheng, W. –M.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18307.
9) Leeuwen, P. W. N. M. V.; Roobeek, C. F.; Huis, R. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *142*, 233.
10) Movassagh, B.; Lakouraj, M. M.; Fasihi, J. *J. Chem. Reseach (S)*, **2000**, 348.
11) Karki, M.; Magolan, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3701.
12) Chuentragool, P.[†]; Yadagiri, D.[†]; Morita, T.[†]; Sarkar, S.; Parasma, M.; Wang, Y.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1794 ([†]These authors contributed equally.).

Experimental

1. General Procedures for Preparation of Substrates

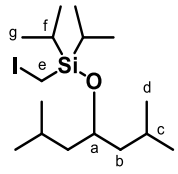
Method A: To a stirred solution of alcohol (1.1 equiv.) and imidazole (2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 or THF (3 mL/mmol of alcohol), chloro(iodomethyl)diisopropylsilane (1.0 equiv.) was added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred until completion of the reaction as judged by GC/MS analysis, the reaction mixture was diluted with hexanes and then filtered. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography in hexanes.

Method B: To a stirred mixture of tertiary alcohol (1.1 equiv.) and imidazole (2.0 equiv.) in CH_2Cl_2 or THF (3 mL/mmol of alcohol), chloro(bromomethyl)dimethylsilane (1.0 equiv.) was added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred until completion of the reaction as judged by GC/MS analysis, the reaction mixture was diluted with hexanes and then filtered. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. To the residue, NaI (3.0 equiv.) and MeCN (5 mL/mmol of alcohol) were added. The mixture was heated to 85 °C for 1 h. After completion, the mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc, then washed with aq. $Na_2S_2O_3$ and water, dried over Na_2SO_4 and concentrated and purified by flash chromatography in hexanes.

Substrate **40a** was prepared according to previous report.[1]

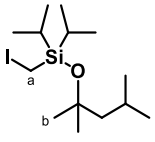
{(2,6-dimethylheptan-4-yl)oxy}(iodomethyl)diisopropylsilane (40b)

40b was prepared according to the general method A in quantitative yield (407 mg, 1.02 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.00-3.95 (m, 1H, a), 2.08 (s, 2H, e), 1.75-1.67 (m, 2H, c), 1.35-1.33 (m, 4H, f, b), 1.24-1.16 (m, 2H, b), 1.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H, d or g), 1.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H, d or g), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, d or g), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, d or g). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.8, 17.6, 17.9, 23.0, 24.5, 46.9, 70.0. HRMS (CI+) calcd. for $C_{16}H_{35}OSi$ [M]-1: 397.1424, found: 397.1420.



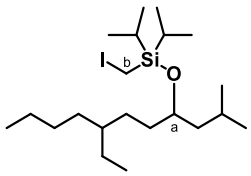
{(2,4-Dimethylpentan-2-yl)oxy}(iodomethyl)diisopropylsilane (40c)

40c was prepared according to the general method A in 75% yield (1.38 g, 3.73 mmol). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.11 (s, 2H, a), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.42-1.41 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.95 (s, 3H, b), 0.93 (s, 3H, b). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13.4, 17.8, 18.0, 24.4, 25.0, 30.6, 53.7, 74.9. HRMS (CI+) calcd. for $C_{14}H_{31}OSiI$ [M]-1: 369.1111, found: 369.1116.



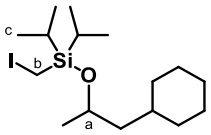
{(7-Ethyl-2-methylundecan-4-yl)oxy}(iodomethyl)diisopropylsilane (40d)

40d was prepared according to the general method A in 77% yield (542 mg, 1.16 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.93-3.89 (m, 1H, a), 2.08 (s, 2H, b), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.34 (dt, *J* = 2.2, 6.6 Hz, 2H), 1.29-1.18 (m, 14H), 1.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H), 0.91-0.88 (m, 9H), 0.84 (dt, *J* = 3.0, 7.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$):δ ppm 10.9, 11.0, 12.7, 12.8, 14.2, 17.6, 17.9, 23.0, 23.1, 23.1, 24.6, 25.8, 26.0, 27.8, 27.9, 28.9, 29.0, 32.8, 32.9, 34.2, 34.3, 39.0, 39.1, 46.2, 71.8. HRMS (CI+) calcd. for $C_{21}H_{45}OSiI$ [M]-1: 467.2207, found: 467.2198.



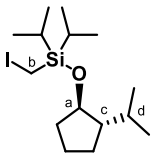
{(1-cyclohexylpropan-2-yl)oxy}(iodomethyl)diisopropylsilane (40e)

40e was prepared according to the general method A in 89% yield (531 mg, 1.34 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.11-4.05 (m, 1H, a), 2.08 (s, 2H, b), 1.74-1.66 (m, 6H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 8H), 1.10-1.06 (m, 12H, c), 0.93-0.87 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.6, 12.6, 17.5, 17.5, 17.8, 17.8, 24.2, 26.3, 26.4, 26.6, 33.6, 33.8, 34.3, 47.8, 67.1. HRMS (CI+) calcd. for $C_{16}H_{33}OSiI$ [M]+1: 395.1268, found: 395.1257.



(Iodomethyl)diisopropyl{(2-isopropylcyclopentyl)oxy}silane (40f)

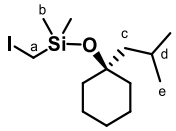
40f was prepared according to the general method A in 72% yield (415 mg, 1.09 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.11-4.08 (m, 1H, a), 2.08 (s, 2H, b), 1.75-1.57 (m, 6H), 1.54-1.50 (m, 1H, c), 1.26-1.17 (m, 1H, d), 1.08 (dt, *J* = 2.6, 7.9 Hz, 12H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.4, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.5, 12.6, 17.5, 17.5, 17.7, 17.8, 19.1, 21.9, 22.3, 25.8, 29.4, 35.8, 54.9, 77.6. HRMS (CI+) calcd. for $C_{15}H_{30}OSiO$ [M]-1: 381.1111, found: 381.1097.



(Iodomethyl){(1-isobutylcyclohexyl)oxy}dimethylsilane (40g)

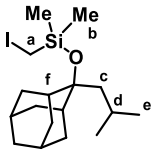
40g was prepared according to the general method B in 98% yield (415 mg, 1.17 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.05 (s, 2H, a), 1.80-1.72 (m, 1H, d), 1.52-1.54 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, c), 1.36 (brs, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, e), 0.30 (s, 6H, b). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ

ppm 0.35, 23.1, 23.7, 25.0, 25.7, 38.8, 49.3, 77.3. HRMS (EI+) calcd. for $C_{13}H_{27}OSiI$ [M]: 354.0876, found: 354.0881.



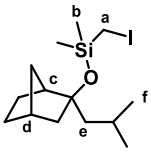
(Iodomethyl){(2-isobutyladamantan-2-yl)oxy}dimethylsilane (40h)

40h was prepared according to the general method B in quantitative yield (384 mg, 0.944 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.17 (s, 1H, f), 2.14 (s, 1H, f), 2.10 (s, 2H, a), 1.91-1.84 (m, 3H), 1.77 (brs, 4H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, c), 1.50 (brs, 1H), 1.47 (brs, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, e), 0.34 (s, 6H, b). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.27, 23.1, 25.1, 27.3, 33.5, 34.9, 37.8, 38.5, 46.7, 81.8. HRMS (EI+) calcd. for $C_{17}H_{31}OSiI$ [M]-1: 405.1111, found: 405.1097.



(Iodomethyl){(2-isobutylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)oxy}dimethylsilane (40i)

40i was prepared according to the general method B in 74% yield (248 mg, 0.677 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, c or d), 2.16 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, c or d), 2.07 (s, 2H, a), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H, e), 1.44-1.38 (m, 3H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, f), 0.32 (s, 6H, a). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -0.23, 22.2, 24.6, 24.6, 24.8, 29.0, 36.9, 45.8, 47.1, 51.9, 83.7. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{27}OSiI$ [M]: 366.0876, found: 366.0869.



2. Radical Relay Heck Reaction

General procedure A: deprotection/acetylation cascade

An oven dried 3 mL Wheaton V-vial containing a stirring bar was charged with tethered alcohols **X** (0.2 mmol), xantphos (34.7 mg, 0.06 mmol) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.6 mmol) and $Pd(OAc)_2$ (4.5 mg, 0.02 mmol) in dry and degassed benzene (2 mL) under N_2 atmosphere (glovebox). After the reaction vessel was capped with a pressure screw cap, acrylonitrile (26.6 μL, 0.4 mmol) was added out of glovebox. The vial was irradiated with 40 W Kessil LED PR160-427nm for 12-24 h (monitored by GC/MS), with cooling from a fan (vial temperature reached 37 °C). The vial distance from the lamp was about 2-3 cm. The resulting mixture was passed through a pad of Celite, and concentrated under a reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL), and montmorillnotite K10 (50 mg) and acetyl chloride (142 μL, 2.0 mmol) were added. After being stirred for 1-3

h, the resulting mixture was passed through a pad of Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography in hexanes/EtOAc to afford *O*-acetyl alcohols.

General procedure B: deprotection using CSA/MeOH

An oven dried 3 mL Wheaton V-vial containing a stirring bar was charged with tethered alcohols **X** (0.2 mmol), xantphos (34.7 mg, 0.06 mmol) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.6 mmol) and $Pd(OAc)_2$ (4.49 mg, 0.02 mmol) in dry and degassed benzene (2.0 mL) under N_2 atmosphere (glovebox). After the reaction vessel was capped with a pressure screw cap, corresponding alkene (0.4 mmol) was added out of glovebox. The vial was irradiated with 40 W Kessil LED PR160-427nm for 12-24 h (monitored by GC/MS), with cooling from a fan (vial temperature reached 37 °C). The vial distance from the lamp was about 2-3 cm. The resulting mixture was passed through a pad of silica gel with hexane/EtOAc (80:20), and concentrated under a reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (2.0 mL), and (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid (CSA) (60.4 mg, 0.26 mmol) was added. After being stirred for 3-12 h, the resulting mixture was poured into water with EtOAc. The aqueous layer was extracted with two portions of EtOAc. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by column chromatography in hexanes/EtOAc to afford corresponding alcohols.

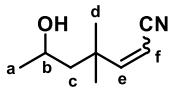
General procedure C: deprotection using TBAF

An oven dried 3 mL Wheaton V-vial containing a stirring bar was charged with tethered alcohols **X** (0.2 mmol), xantphos (34.7 mg, 0.04 mmol) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.4 mmol) and $Pd(OAc)_2$ (4.49 mg, 0.02 mmol) in dry and degassed trifluorotoluene (2.0 mL) under N_2 atmosphere (glovebox). After the reaction vessel was capped with a pressure screw cap, corresponding styrene derivative (0.4 mmol) was added out of glovebox. The vial was irradiated with 34 W Blue LED lamp (Kessil KSH150B LED Grow Light) for 16-48 h (monitored by GC/MS), with cooling from a fan (vial temperature reached 37 °C). The vial distance from the lamp was about 2-3 cm. The resulting mixture was passed through a pad of silica gel with hexane/EtOAc (80:20), and concentrated under a reduced pressure. The residue was dissolved in THF (2.0 mL), and TBAF (4.0 mL, 1.0 M THF,) was added. After being stirred for 2-12 h, the resulting mixture was quenched with 1M HCl, and poured into water with EtOAc. The aqueous layer was extracted with two portions of EtOAc. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by column chromatography in hexanes/EtOAc to afford corresponding alcohols.

6-Hydroxy-4,4-dimethylhept-2-enenitrile (50a)

50a was prepared according to the general procedure B in 71% yield (21.7 mg, 0.142 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.83 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H (**A**), f), 6.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H (**B**), f), 5.26 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H (**B**), e), 5.23 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H (**A**), e), 3.98-3.93 (m, 1H (**B**), b), 3.88-3.84 (m, 1H (**A**), b), 1.71 (dd, *J* = 9.0, 14.5 Hz, 1H (**B**), c), 1.60-1.55 (m, 1H (**a**), c), 1.56 (dd, *J* = 2.9, 14.5 Hz, 1H (**B**), c), 1.46 (dd, *J* = 2.7, 14.5 Hz, 1H (**A**), c), 1.33 (s, 3H (**B**), d), 1.29 (s, 3H (**B**), d), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H (**B**), a), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H (**A**), a), 1.11 (s, 6H (**A**), d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 25.5, 25.6, 26.0, 26.8, 26.9, 28.3, 37.6,

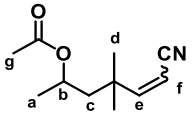
38.1, 51.0, 51.8, 65.2, 65.5, 95.3, 96.0, 116.9, 118.0, 163.4, 165.1. HRMS (EI+) calcd. for $C_9H_{16}ON$ [M]: 154.1232, found: 154.1234.



E (**A**)/*Z* (**B**) = 1 : 2.2

6-Cyano-4,4-dimethylhex-5-en-2-yl acetate (54a)

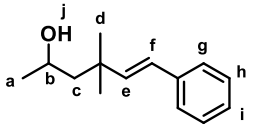
1x was prepared according to the general procedure A in 65% yield (25.5 mg, 0.131 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.70 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H (**A**), f), 6.33 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H (**B**), f), 5.26 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H (**B**), e), 5.15 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H (**A**), e), 5.03-4.97 (m, 1H (**B**), b), 4.96-4.92 (m, 1H (**A**), b), 2.00 (s, 3H (**A**), g), 1.99 (s, 3H (**B**), g), 1.92 (dd, *J* = 9.3, 14.9 Hz, 1H (**B**), c), 1.82 (dd, *J* = 9.9, 14.7 Hz, 1H (**A**), c), 1.60 (dd, *J* = 2.9, 14.7 Hz, 1H (**B**), c), 1.47 (dd, *J* = 2.2, 14.7 Hz, 1H (**A**), c), 1.28 (s, 3H (**B**), d), 1.25 (s, 3H (**B**), d), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H (**B**), a), 1.18 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H (**A**), a), 1.08 (s, 3H (**A**), d), 1.05 (s, 3H (**A**), d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.4, 21.6, 24.2, 26.8, 28.0, 28.1, 37.3, 37.8, 48.2, 48.4, 67.4, 68.2, 95.7, 95.8, 116.4, 162.2, 164.3, 170.3. HRMS (EI+) calcd. for $C_{11}H_{18}O_2N$ [M]: 196.1338, found: 196.1332.



E (**A**)/*Z* (**B**) = 1 : 4.2

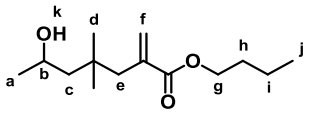
(*E*)-4,4-Dimethyl-6-phenylhex-5-en-2-ol (58a)

58a was prepared according to the general procedure C in 66% yield (54.0 mg, 0.264 mmol) from 0.4 mmol of **1a**. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, g), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 7.7 Hz, 2H, h), 7.21 (dd, *J* = 7.2, 7.3 Hz, 1H, i), 6.37 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, f), 6.31 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, e), 3.98-3.95 (m. 1H, b), 1.68-1.63 (m, 2H, c, j), 1.53 (dd, *J* = 2.5, 14.3 Hz, 1H, c), 1.20 (s, 3H, d), 1.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, a), 1.16 (s, 3H, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 24.8, 26.5, 29.1, 36.0, 52.5, 65.7, 126.1, 126.3, 127.1, 128.5, 137.4, 140.4. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{20}O$ [M]: 204.1514, found: 204.1516.



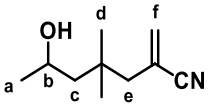
Butyl 6-hydroxy-4,4-dimethyl-2-methyleneheptanoate (62)

62 was prepared according to the general procedure B in 57% yield (27.8 mg, 0.115 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, f), 5.50 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H, f), 4.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, g), 4.01-3.98 (m, 1H, b), 2.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, e), 2.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, e), 1.72 (brs, 1H, k), 1.69-1.63 (m, 2H, h), 1.43-1.36 (m, 3H, c, i), 1.30 (dd, *J* = 3.1, 14.7 Hz, 1H, c), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, a), 0.96-0.93 (m, 6H, j, d), 0.89 (s, 3H, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13.7, 19.2, 26.1, 27.1, 27.5, 30.6, 33.7, 43.2, 50.4, 64.7, 65.5, 127.8, 138.5, 168.6. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{27}O_3$ [M]: 243.1960, found: 243.1957.



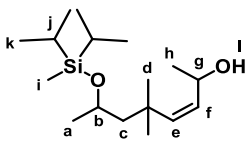
6-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-methyleneheptanenitrile (63)

63 was prepared according to the general procedure B in 35% yield (11.6 mg, 0.0694 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.97 (s, 1H, f), 5.72 (s, 1H, f), 4.03-3.99 (m, 1H, b), 2.33 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, e), 2.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, e), 1.50 (dd, *J* = 8.8, 14.6 Hz, 1H, c), 1.36 (dd, *J* = 2.5, 14.6 Hz, 1H, c), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, a), 1.05 (s, 3H, d), 1.02 (s, 3H, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 26.2, 27.1, 27.6, 34.0, 46.8, 50.1, 65.4, 120.2, 134.3. HRMS (EI+) calcd. for $C_{11}H_6ON$ [M]: 168.0449, found: 168.0452.



Synthesis of (*Z*)-7-[{Diisopropyl(methyl)silyl}oxy]-5,5-dimethyloct-3-en-2-ol (67) by remote heck reaction followed by Luche Reduction

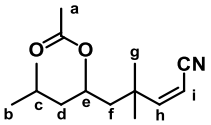
An oven dried 3 mL Wheaton V-vial containing a stirring bar was charged with silyl ether **40a** (71.3 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), xantphos (34.7 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv.) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv.) and $Pd(OAc)_2$ (4.49 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) in dry benzene (2.0 mL) under N_2 atmosphere (glovebox). After the reaction vessel was capped with a pressure screw cap, methyl vinyl ketone (32.4 μL, 0.4 mmol, 2.0 equiv.) was added out of glovebox. The vial was irradiated with 34 W Blue LED lamp (Kessil KSH150B LED Grow Light) for 12 h (monitored by GC/MS), with cooling from a fan (vial temperature reached 37 °C). The vial distance from the lamp was about 2-3 cm. The resulting mixture was passed through a pad of silica gel with hexane/EtOAc (80:20), and concentrated under a reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.0 mL), and $CeCl_3$ (59.2 mg. 0.24 mmol) was added. To this mixture, $NaBH_4$ (18.9 mg, 0.5 mmol) was added at 0 °C. After being stirred for 15 min, the mixture was poured into 1M HCl with EtOAc. The aqueous layer was extracted with two portions of EtOAc. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (95 : 5) to afford corresponding alcohol **67** in 53% yield (33.1 mg, 0.105 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, f), 5.41-5.36 (m, 1H, e), 4.28-4.24 (m, 1H, g), 3.87-3.83 (m, 1H, b), 1.62-1.58 (m, 1H, c), 1.45-1.38 (m, 2H, c, l), 1.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, a), 1.13 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, h), 1.03 (s, 3H ,d), 1.01-0.96 (m, 15H, d, k), 0.93-0.86 (m, 2H, j), 0.00 (s, 3H, i). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm-7.44, -7.42, 13.4, 13.4, 17.5, 17.5, 17.6, 23.5, 25.8, 25.9, 26.8, 27.3, 28.8, 29.1, 34.9, 35.0, 53.1, 66.6, 69.2, 69.3, 129.9, 141.0, 141.1. HRMS (CI+) calcd. for $C_{17}H_{36}O_2Si$ $[M+H]^+$: 301.2563, found: 301.2551.



dr = 1 : 1

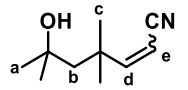
(*Z*)-8-cyano-2,6,6-trimethyloct-7-en-4-yl acetate (54b)

54b was prepared according to the general procedure **A** in 63% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.35 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, i), 5.26 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, h), 5.09-5.06 (m, 1H, e), 1.99 (s, 3H, a), 1.87 (dd, *J* = 9.2, 14.9 Hz, 1H, f), 1.63 (dd, *J* = 2.8 Hz, 1H, f), 1.56-1.46 (m, 2H, d), 1.30 (s, 3H, g), 1.30-1.25 (m, 1H, c), 1.24 (s, 3H, g), 0.91-0.89 (m, 6H, b). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.4, 22.5, 22.9, 24.6, 26.7, 28.3, 37.7, 45.1, 47.3, 69.8, 95.8, 116.5, 162.4, 170.4. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{23}O_2N$ $[M+H]^+$: 238.1807, found: 238.1809.



6-Hydroxy-4,4,6-trimethylhept-2-enenitrile (50b)

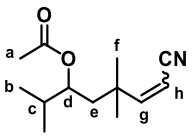
50b was prepared according to the general procedure A, without acetyl chloride, in 50% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.92 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.14H (**A**), e), 6.56 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.91H (**B**), e), 5.26 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.91H (**B**), d, 5.24 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.14H (**A**), d), 1.79 (s, 1.97H (**B**), b), 1.68 (s, 0.38H (**A**), b), 1.36 (s, 5.35H (**B**), a or c), 1.26 (s, 5.43H (**B**), a or c), 1.22 (s, 1.07H (**A**), a or c), 1.16 (s, 1.03H (**A**), a or c). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 26.7, 28.0, 29.1, 31.7, 38.4, 38.9, 54.8, 55.4, 71.7, 71.8, 94.8, 95.4, 116.9, 118.4, 163.9, 166.0. HRMS (EI+) calcd. for $C_{10}H_{17}ON$ $[M+H]^+$: 168.1388, found: 168.1387.



E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 6.3

6-Hydroxy-4,4,7-trimethyloct-2-enenitrile (54c)

54c was prepared according to the general procedure A in 58% yield (26.0 mg, 0.116 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$; for *Z* isomer): δ ppm 6.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, h), 5.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, g), 4.89-4.86 (m, 1H, d), 2.00 (s, 3H, a), 1.86-1.78 (m, 2H, c, e), 1.62 (dd, *J* = 1.7, 14.9 Hz, e), 1.29 (s, 3H, f), 1.23 (s, 3H, f), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, b).^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 17.5, 17.8, 21.2, 23.7, 28.4, 32.6, 37.1, 43.1, 74.2, 95.7, 117.9, 164.1, 170.7. HRMS (EI+) calcd. for $C_{13}H_{22}O_2N$ [M]: 224.1651, found: 224.1643.

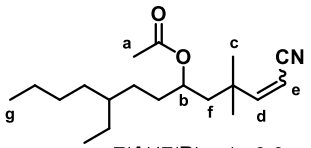


E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 15

9-Ethyl-6-hydroxy-4,4-dimethyltridec-2-enenitrile (54d)

54d was prepared according to the general procedure A in 61% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 0.2H (**A**), e), 6.34 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.73H (**B**), e), 5.25 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.68H (**B**), d), 5.14 (d, *J* = 16.6 Hz, 0.2H (**A**), d), 4.98-4.87 (m, 1H, b), 2.02 (s, 0.67H (**A**), a), 2.00 (s, 2.28H (**B**), a), 1.89

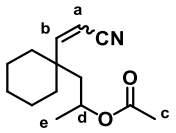
(dd, *J* = 9.5, 14.6 Hz, 0.76H (**B**), f), 1.78 (dd, *J* = 9.5, 15.0 Hz, 0.25H (**A**), f), 1.63 (dd, *J* = 2.6, 15.0 Hz, 0.78H (**B**), f), 1.53- 1.50 (m, 0.28H (**A**), f), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 5H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, g), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, g). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.7, 10.8, 14.1, 17.1, 17.2, 21.3, 21.4, 23.9, 25.6, 25.7, 26.7, 28.1, 28.1, 28.2, 28.3, 28.9, 28.9, 32.7, 32.8, 32.8, 37.3, 37.7, 38.6, 38.6, 46.5, 46.7, 70.9. 71.7, 95.6, 95.8, 116.4, 117.8, 162.3, 164.3, 170.4, 170.6. HRMS (ESI) calcd. for $C_{19}H_{33}O_2N$ [M+Na]$^+$: 330.2409, found: 330.2404.



E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 3.6

1-{1-(2-Cyanovinyl)cyclohexyl}propan-2-yl acetate (54e)

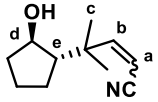
54e was prepared according to the general procedure A in 55% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.59 (d, *J* = 16.9 Hz, 0.15H (**A**), a), 6.30 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.71H (**B**), a), 5.41 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.70H (**B**), b), 5.21 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H (**A**), b), 5.03-4.94 (m, 1H, d), 2.02 (s, 0.63H (**A**), c), 2.00 (s, 2.37H (**B**), c), 1.73 (dd, *J* = 9.5, 15.0 Hz, 1H), 1.62- 1.50 (m, 4H), 1.41-1.28 (m, 7H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 2.37H (**B**), e) 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.63H (**A**), e). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.3, 21.5, 21.7, 21.8, 22.3, 22.5, 25.6, 25.7, 36.1, 36.4, 41.2, 46.5, 67.8, 97.7, 116.5, 161.6, 170.4. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{21}O_2N$ [M]+: 235.1572, found: 235.1562.



E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 4.7

4-(2-Hydroxycyclopentyl)-4-methylpent-2-enenitrile (50c)

50c was prepared according to the general procedure B in 37% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.78 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.43H (**A**), a), 6.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H (**B**), a), 5.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.56H (**B**), b), 5.28 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.4H (**A**), b), 4.07-3.97 (m, 1H, d), 1.87-1.78 (m, 1H, e), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.28 (s, 3H, c), 1.08 (s, 1.43H (**A**), c), 1.06 (s, 1.67H (**B**), c). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 23.3, 23.9, 24.2, 24.4, 25.3, 27.2, 36.9, 37.0, 40.5, 57.6, 58.6, 74.6, 74.8, 96.3, 97.2, 116.9, 117.9, 161.9, 163.7. HRMS (EI+) calcd. for $C_{11}H_{17}ON$ [M+H]$^+$: 180.1388, found: 180.1383.

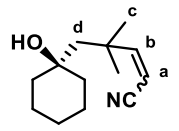


E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 1.2

5-(1-Hydroxycyclohexyl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (50d)

5a0d was prepared according to the general procedure **B** in 68% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz,

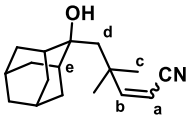
$CDCl_3$): δ ppm 6.96 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.25H (**A**), a), 6.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.89H (**B**), a), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.82H (**B**), b), 5.22 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.3H (**A**), b), 1.75 (s, 1.46H (**B**), d), 1.63 (s, 0.45H (**A**), d), 1.61-1.48 (m, 8H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.36 (s, 5.1H (**B**), c), 1.16 (s, 1.67H (**A**), c). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 22.0, 25.4, 28.3, 29.4, 38.9, 39.1, 39.2, 55.2, 72.4, 94.4, 95.0, 117.0, 164.3, 166.2. HRMS (EI+) calcd. for $C_{13}H_{21}ON$ $[M]^+$: 207.1623, found: 207.1616.



E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 3.6

5-(2-Hydroxyadamantan-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (50e)

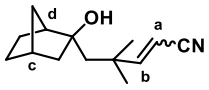
50e was prepared according to the general procedure **B** in 54% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.67 (d, *J* = 16.5 Hz, 0.54H (**A**), a), 6.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.52H (**B**), a), 5.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 0.48H (**B**), b), 5.19 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.54H (**A**), b), 2.12-2.08 (m, 2H, e), 1.98 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.83-1.78 (m, 4H), 1.74-1.68 (m, 5H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.37 (s, 3H, c), 1.17 (s, 3H, c). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 26.7, 27.1, 27.1, 28.4, 29.4, 32.8, 32.9, 34.6, 38.1, 38.4, 38.6, 38.6, 39.2, 49.9, 50.8, 75.9, 76.0, 93.6, 94.5, 117.2, 118.3, 165.0, 166.5. HRMS (EI+) calcd. for $C_{17}H_{25}ON$ $[M]^+$: 259.1936, found: 259.1943.



E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 1

5-(2-Hydroxybicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (**50f**)

50f was prepared according to the general procedure **C** in 65% yield. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm, only protons of alkenes and bridgehead positions are integrated, 6.97 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.22H (**A**), a), 6.60 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.73H (**B**), a), 5.21 (d, *J* = 16.7 Hz, 0.19H (**A**), b), 5.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.75H (**B**), b), 2.19 (s, 1H, c or d), 2.12-2.06 (s, 1H, c or d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 22.0, 27.6, 28.0, 28.1, 28.4, 28.6, 29.3, 29.7, 37.4, 38.7, 39.0, 48.3, 48.4, 48.9, 49.0, 54.0, 54.7, 77.2, 79.8, 94.2, 95.0, 117.0, 118.2, 165.1, 166.6. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{21}ON$ $[M]^+$: 219.1623, found: 219.1623.

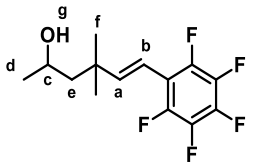


E(**A**)/*Z*(**B**) = 1 : 3.3

(*E*)-4,4-dimethyl-6-(perfluorophenyl)hex-5-en-2-ol (58b)

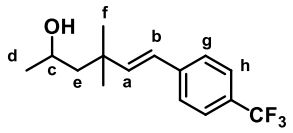
58b was prepared according to the general procedure C in 49% yield (28.7 mg, 0.0975 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.63 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, b), 6.20 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, a), 3.96-3.92 (m, 1H, c), 1.64 (dd, *J* = 8.4, 14.5 Hz, 1H, e), 1.54 (dd, *J* = 2.9, 14.3 Hz, 1H, e), 1.38 (brs, 1H, g), 1.19-1.18 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 25.2, 26.7, 27.8, 37.1, 52.1, 65.6, 110.5, 150.3. ^{19}F NMR (367 MHz,

$CDCl_3$): δ ppm -163.8 (dt, *J* = 6.9, 20.6 Hz), -158.1 (t, *J* = 20.6 Hz), -144.1 (dd, *J* = 6.9, 21.8 Hz). HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{15}OF_5$ [M]: 294.1043, found: 294.1047.



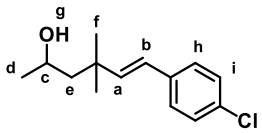
(*E*)-4,4-dimethyl-6-{4-(trifluoromethyl)phenyl}hex-5-en-2-ol (58c)

58c was prepared according to the general procedure C in 66% yield (35.7 mg, 0.131 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, h), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, g), 6.43 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, b), 6.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, a), 3.99-3.93 (m, 1H, c), 1.66 (dd, *J* = 8.6, 14.3 Hz, 1H, c), 1.53 (dd, *J* = 2.8, 14.3 Hz, 1H, c), 1.20-1.17 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 25.1, 26.6, 28.6, 36.2, 52.3, 65.7, 124.2 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 271.8 Hz), 124.9, 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz), 126.2, 128.8 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 31.5 Hz), 141.1, 143.4. ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -62.9 (s). HRMS (EI) calcd. for $C_{15}H_{19}OF_3$ [M]: 272.1388, found: 272.1388.



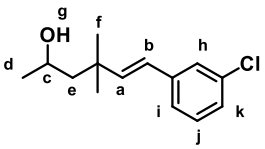
(*E*)-6-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58d)

58d was prepared according to the general procedure C in 59% yield (28.0 mg, 0.117 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, i), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, h), 6.29 (brs, 2H, a, b), 3.96-3.93 (m, 1H, c), 1.64 (dd, *J* = 8.7, 14.2 Hz, 1H, e), 1.56 (brs, 1H, g), 1.52 (dd, *J* = 2.5, 14.2 Hz, 1H, e), 1.18-1.15 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 24.9, 26.5, 28.9, 36.0, 52.4, 65.7, 125.0, 127.3, 128.7, 123.6, 136.0, 141.2. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{19}OCl$ [M]: 238.1125, found: 238.1125.



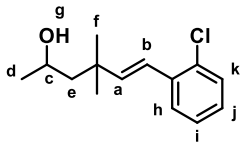
(*E*)-6-(3-chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58e)

58e was prepared according to the general procedure C in 62% yield (29.7 mg, 0.124 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.36 (s, *J* = 7.5 Hz, 1H, h), 7.22-7.16 (m, 3H, i-k), 6.34 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, b), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H. a), 3.97-3.95 (m, 1H, c), 1.68 (brs, 1H, g), 1.65 (dd, *J* = 8.8, 14.3 Hz, 1H, e), 1.53-1.50 (m, 1H, e), 1.19-1.15 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 25.0, 26.6, 28.7, 36.1, 52.4, 65.7, 124.4, 124.9, 126.0, 129.7, 134.5, 139.4, 142.1 HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{19}OCl$ $[M]^+$: 238.1125, found: 238.1131.



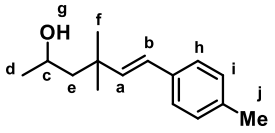
(*E*)-6-(2-chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58f)

58f was prepared according to the general procedure C in 80% yield (38.0 mg, 0.159 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.50-7.49 (m, 1H, h), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, k), 7.20 (dd, *J* = 7.1, 7.6 Hz, 1H, i or j), 7.16-7.13 (m, 1H, i or j), 6.73 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, b), 6.28 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, a), 4.00-3.97 (m, 1H, c), 1.67 (dd, *J* = 8.8, 14.4 Hz, 1H, e), 1.59 (brs, 1H, g), 1.54 (dd, *J* = 2.6, 14.4 Hz, 1H, e), 1.22-1.17 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 24.9, 26.5, 28.9, 36.4, 52.4, 65.7, 122.6, 126.7, 126.8, 128.1, 129.6, 132.3, 135.8, 143.6. HRMS (ESI) calcd. for $C_{14}H_{19}OCl$ [M]+1: 239.1203, found: 239.1212.



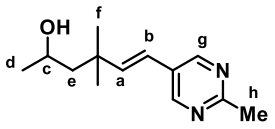
(*E*)-4,4-Dimethyl-6-(*p*-tolyl)hex-5-en-2-ol (58g)

58g was prepared according to the general procedure C in 49% yield (21.4 mg, 0.0980 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, h), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, i), 6.34 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, b), 6.26 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, a), 3.97-3.95 (m, 1H, c), 1.68 (brs, 1H, g), 1.65 (dd, *J* = 8.8, 14.3 Hz, 1H, e), 1.53-1.50 (m, 1H, e), 1.19-1.15 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.1, 24.8, 26.4, 29.2, 35.9., 52.5, 65.7, 126.0, 129.2, 134.6, 136.8, 139.3. HRMS (EI+) calcd. for $C_{15}H_{22}O$ [M]: 218.1671, found: 218.1661.



(*E*)-4,4-Dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)hex-5-en-2-ol (58i)

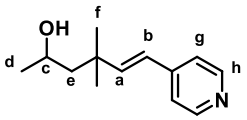
58i was prepared according to the general procedure C in 55% yield (24.3 mg, 0.110 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.59 (s, 2H, g), 6.41 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, b), 6.21 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, a), 3.96-3.91 (m, 1H, c), 2.70 (s, 3H, h), 1.65 (dd, *J* = 8.4, 14.3 Hz, 1H, e), 1.52 (dd, *J* = 2.8, 14.3 Hz, 1H, e), 1.18-1.17 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 25.3, 25.6, 26.8, 28.2, 36.4, 52.1, 65.6, 119.0, 127.9, 144.2, 154.2, 166.2. HRMS (EI+) calcd. for $C_{13}H_{21}ON_2$ [M]: 221.1654, found: 221.1660.



(*E*)-4,4-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)hex-5-en-2-ol (58j)

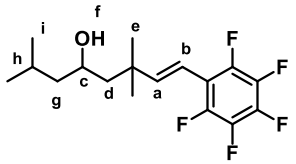
58j was prepared according to the general procedure C in 48% yield (20.9 mg, 0.0953 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, h), 7.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, g), 6.56 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, b), 6.26 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, a), 3.95-3.92 (m, 1H, c), 1.65 (dd, *J* = 8.6, 14.5 Hz, 1H, e), 1.53 (dd, *J* = 2.7, 14.5 Hz, 1H, e), 1.19-1.17 (m, 9H, d, f). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 25.2, 26.7, 28.3, 36.3, 52.2, 65.6,

120.7, 123.8, 140.1, 145.7, 150.0. HRMS (EI+) calcd. for $C_{13}H_{20}ON$ [M]: 206.1544, found: 206.1541.



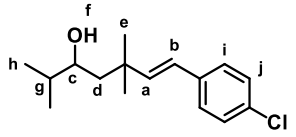
(*E*)-2,6,6-Trimethyl-8-(perfluorophenyl)oct-7-en-4-ol (58m)

58m was prepared according to the general procedure C in 53% yield (35.7 mg, 0.106 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.64 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, b), 6.20 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, a), 3.82-3.79 (m, 1H, c), 1.75-1.69 (m, 1H, d or g), 1.61-1.52 (m, 2H, d or g), 1.43-1.37 (m, 1H, d or g), 1.31 (brs, 1H, f), 1.21-1.15 (m, 7H, e, h), 0.91-0.89 (m, 6H, i). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 22.0, 23.3, 24.5, 26.6, 28.1, 37.2, 48.2, 119.0, 127.9, 144.2, 154.2, 166.2. ^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -163.7 (dt, *J* = 6.9, 20.6 Hz), -158.0 (t, *J* = 20.6 Hz), -144.1 (dd, *J* = 6.9, 20.6 Hz). HRMS (CI+) calcd. for $C_{17}H_{21}OF_5$ [M]+1: 337.1591, found: 337.1595.



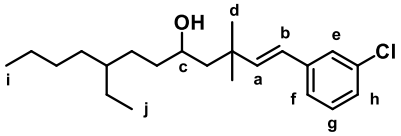
(*E*)-7-(4-Chlorophenyl)-2,5,5-trimethylhept-6-en-3-ol (58n)

58n was prepared according to the general procedure C in 67% yield (35.7 mg, 0.134 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, j), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, i), 6.29 (brs, 2H, a, b), 3.52-3.49 (m, 1H, c), 1.75-1.69 (m, 1H, g), 1.62-1.56 (m, 1H, d), 1.53-1.51 (m, 1H, d), 1.47 (brs, 1H, f), 1.17 (s, 3H, e), 1.17 (s, 3H, e), 0.91-0.88 (m, 6H, h). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 17.1, 18.5, 26.6, 28.8, 34.6, 36.0, 47.5, 124.9, 127.3, 128.6, 132.6, 136.1, 141.4. HRMS (EI) calcd. for $C_{16}H_{23}OCl$ [M]: 266.1438, found: 266.1431.



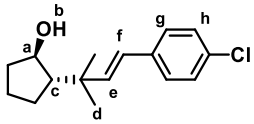
(*E*)-1-(3-Chlorophenyl)-8-ethyl-3,3-dimethyldodec-1-en-5-ol (58o)

58o was prepared according to the general procedure C in 55% yield (38.8 mg, 0.111 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.36 (s, 1H, e), 7.22-7.16 (m, 3H, f-h), 6.35 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, a), 6.28 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, b), 3.71-3.68 (m, 1H, c), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 11H), 1.18 (s, 3H, e), 1.16 (s, 3H, e), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, i), 0.83 (dt, *J* = 2.2, 7.3 Hz, 3H, j). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.8, 10.8, 14.1, 23.1, 25.8, 25.9, 26.5, 28.9, 28.9, 32.7, 32.8, 35.9, 36.1, 38.8, 50.8, 69.9, 124.4, 124.8, 126.0, 127.0, 129.7, 134.5, 139.4, 142.3. HRMS (CI+) calcd. for $C_{22}H_{35}OCl$ [M]-1: 349.2298, found: 349.2290.



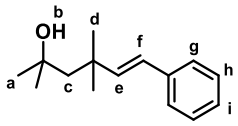
2-{(*E*)-4-(4-Chlorophenyl)-2-methylbut-3-en-2-yl}cyclopentan-1-ol (58p)

58p was prepared according to the general procedure C in 50% yield (26.3 mg, 0.0993 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, h), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, g), 6.31 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, f), 6.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, e), 4.09-4.06 (m, 1H, a), 1.83-1.54 (m, 6H), 1.40 (brs, 1H, b), 1.38-1.32 (m, 1H, c), 1.14 (s, 3H, d), 1.11 (s, 3H, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm23.3, 24.5, 26.3, 27.3, 36.5, 37.9, 58.9, 75.0, 125.5, 127.3, 128.6, 132.5, 136.3, 139.8. HRMS (EI) calcd. for $C_{16}H_{21}OCl$ [M]: 264.1281, found: 264.1270.



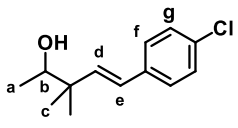
(*E*)-2,4,4-Trimethyl-6-phenylhex-5-en-2-ol (58q)

58q was prepared according to the general procedure C in 44% yield (19.0 mg, 0.0870 mmol). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, g), 7.30 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 2H, h), 7.20 (dd, *J* = 7.3, 7.8 Hz, 1H, i), 6.39 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, f), 6.34 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, e), 1.75 (s, 2H, c), 1.55 (brs, 1H, b), 1.25-1.23 (m, 12H, a, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 29.5, 31.2, 36.8, 55.7, 72.2, 125.5, 126.0, 126.9, 128.6, 137.7, 140.9. HRMS (EI+) calcd. for $C_{15}H_{22}O$ [M]: 218.1671, found: 218.1674.



(*E*)-5-(4-Chlorophenyl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-ol (58s)

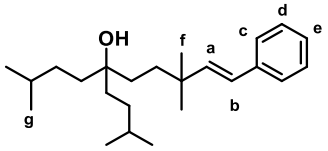
58s was prepared according to the modified general procedure C in 56% yield (0.025 M concentration was used for the Heck reaction). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.33-7.23 (m, 4H, f, g), 6.35 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, e), 6.22 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, d), 3.66-3.55 (m, 1H, b), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, a), 1.11 (s, 6H, c). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 17.9, 22.2, 23.7, 41.4, 74.5, 127.3, 128.6, 132.7, 136.0, 137.7. HRMS (EI+) calcd. for $C_{13}H_{17}ClO$ $[M]^+$: 224.09680, found: 224.09647



(*E*)-5-Isopentyl-2,8,8-trimethyl-10-phenyldec-9-en-5-ol (58u)

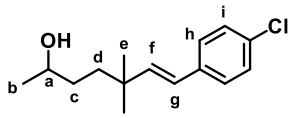
58u was prepared according to the modified general procedure C in 55% yield (0.05 M concentration was used for the Heck reaction). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, c), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, d), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, e), 6.29 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, b), 6.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, a), 1.52-1.44

(m, 2H), 1.42-1.35 (m, 8H), 1.16-1.11 (m, 4H), 1.11 (s, 6H, f), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H, g). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 22.7, 27.2, 28.6, 32.4, 33.7, 36.0, 36.5, 36.8, 74.4, 126.0, 126.8, 128.5, 137.9, 140.4. HRMS (EI+) calcd. for $C_{24}H_{40}O$ [M]$^+$: 344.30792, found: 344.30765



(*E*)-7-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethylhept-6-en-2-ol (58v)

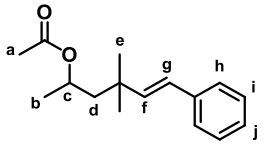
58v was prepared according to the modified general procedure C in 52% yield (0.05 M concentration was used for the Heck reaction). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.29-7.23 (m, 4H, h, i), 6.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, g), 6.14 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, f), 3.78-3.71 (m, 1H, a), 1.55-1.50 (m, 1H, c), 1.42-1.34 (m, 3H, c, d), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, b), 1.10 (s, 6H, e). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 23.6, 27.1, 34.4, 36.0, 39.0, 68.7, 125.0, 127.2, 128.6, 132.3, 136.4, 140.1. HRMS (ES+) calcd. for $C_{15}H_{21}ClO$ [M+H]$^+$: 253.1359, found: 253.1363.



3. Derivatization of products obtained by remote alkenylation

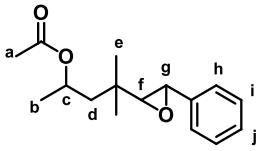
O-Acetylation

To a stirred solution of alcohol **58a** (142 mg, 0.695 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3.0 mL), acetic anhydride (197 μL, 2.08 mmol, 3.0 equiv.), pyridine (281 μL, 3.47 mmol, 5.0 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (8.5 mg, 0.0695 mmol, 0.1 equiv.) were added at room tempeature under an argon atmosphere. After being stirred until completion of the reaction judged by TLC analysis, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 1M HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of CH_2Cl_2. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 95 : 5 to give (*E*)-4,4-dimethyl-6-phenylhex-5-en-2-yl acetate (**80**) (143.0 mg, 0.580 mmol, 84%) as a colorless oil. 0.54. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, h), 7.28 (dd, *J* = 7.3, 7.5 Hz, 2H, i), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, j), 6.26 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, g), 6.19 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, f), 5.07-5.01 (m, 1H, c), 1.84 (dd, *J* = 8.8, 14.7 Hz, 1H, d), 1.81 (s, 3H, a), 1.50 (dd, *J* = 2.7, 14.7 Hz, 1H, d), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, b), 1.14 (s, 3H, e), 1.11 (s, 3H, e). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.4, 21.9, 26.7, 28.4, 35.7, 49.0, 68.3, 125.3, 126.0, 126.8, 128.5, 137.8, 139.9, 170.1. HRMS (EI+) calcd. for $C_{16}H_{22}O_2$ [M]: 246.1620, found: 246.1619.



Epoxidation

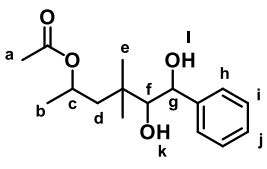
To a stirred solution of *O*-acetyl alcohol **80** (24.6 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL), *m*CPBA (37 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) was added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred for 24 h, the reaction mixture was poured into aq. $NaHCO_3$ (sat) with diethyl ether. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 90 :10 to give 4-methyl-4-(3-phenyloxiran-2-yl)pentan-2-yl acetate (**81**) (24.3 mg, 0.0926 mmol, 93%). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm7.34-7.23 (m, 10H, h-j), 5.17-5.12 (m, 1H, c), 5.12-5.06 (m, 1H, c), 3.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, g), 3.69 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H, g), 2.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, f), 2.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, f), 1.91 (s, 3H, a), 1.86 (dd, *J* = 5.3, 14.3 Hz, 1H, d), 1.79 (dd, *J* = 5.5, 14.7 Hz, 1H, d), 1.60 (s, 3H, a), 1.49 (dd, *J* = 2.4, 14.7 Hz, 1H, d), 1.49 (dd, *J* = 2.2, 14.3 Hz, 1H, d), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, b), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, b), 1.04 (s, 3H, e), 1.02 (s, 3H, e), 0.96 (s, 3H, e), 0.94 (s, 3H, e). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.0, 21.3, 21.9, 22.0, 22.0, 23.3, 23.9, 24.9, 33.8, 33.8, 46.4, 46.5, 55.1, 55.6, 67.9, 68.1, 69.8, 69.9, 125.4, 125.8, 127.9, 128.0, 128.4, 137.8, 138.0, 170.7. HRMS (ESI) calcd. for $C_{16}H_{22}O_3$ [M]+Na: 285.1467, found: 285.1472.



dr 1 : 1.5

Dihydroxylation

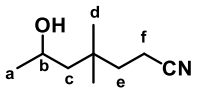
To a stirred solution of *O*-acetyl alcohol **80** (24.6 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in acetone-water (6:1) (1.75 mL) were added OsO_4 (2.5 mg, 0.001 mmol, 0.01 equiv.) and NMO (14.1 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) at room temperature. After stirring was continued for 20 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous saturated $Na_2S_2O_3$ solution, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, and dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexanes : ethyl acetate = 84 :16 to give 5,6-dihydroxy-4,4-dimethyl-6-phenylhexan-2-yl acetate (**82**) (24.1 mg, 0.0860 mmol, 86%) as a 1:1 mixture of disateromers. Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.35-7.25 (m, 10H, h-j), 5.12-5.11 (m, 1H, c), 5.04-5.03 (m, 1H, c), 4.84 (s, 1H, g), 4.78 (s, 1H, g), 3.47 (s, 1H, f), 3.45 (s, 1H, f), 2.99 (brs, 1H, k or l), 2.86 (brs, 1H, k or l), 2.60 (brs, 1H, k or l), 2.56 (brs, 1H, k or l), 1.98 (s, 3H, a), 1.95 (s, 3H, a), 1.97-1.91 (m, 1H, d), 1.78 (dd, *J* = 8.8, 14.8 Hz, 1H, d), 1.64 (dd, *J* = 2.4, 14.6 Hz, 1H, d), 1.39 (dd, *J* = 2.2, 14.5 Hz, 1H, d), 1.22-1.21 (m, 6H, b), 1.01 (s, 3H, e), 0.99 (s, 3H, e), 0.96 (s, 3H, e), 0.92 (s, 3H, e). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 21.5, 21.5, 22.2, 22.3, 23.9, 23.9, 24.4, 24.5, 37.4, 44.5, 45.3, 68.6, 68.8, 71.7, 71.8, 80.5, 81.0, 126.0, 126.1, 127.6, 127.7, 128.5, 128.6, 143.9, 144.0, 170.7, 170.9. HRMS (ESI) calcd. for $C_{16}H_{24}O_4$ [M]+Na: 303.1572, found: 303.1575.



dr 1 : 1

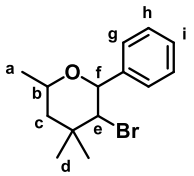
1,4-Reduction

To a stirred solution of $LiAlH_4$ (4.55 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) in Et_2O (2.0 mL) at 0 °C, olefin **54a** (19.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in Et_2O (2.0 mL) was added under an argon atmosphere. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated Na_2SO_4. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexanes : ethyl acetate = 90 : 10 to give 6-hydroxy-4,4-dimethylheptanenitrile (**83**) (12.0 mg, 0.0769 mmol, 77%). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.00-3.96 (m, 1H, b), 2.42-2.36 (m, 1H, f), 2.30-2.23 (m, 1H, f), 1.84-1.78 (m, 1H, e), 1.68-1.62 (m, 1H, e), 1.44 (dd, *J* = 8.8, 14.6 Hz, 1H, c), 1.27 (dd, *J* = 2.2, 14.6 Hz, 1H, c), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, a), 0.98 (s, 3H, d), 0.95 (s, 3H, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.5, 26.4, 27.2, 27.5, 32.7, 49.5, 65.2, 120.8. HRMS (EI+) calcd. for $C_9H_{18}ON$ [M]: 156.1388, found: 156.1390.



Brominative Cyclization

A solution of HBr (48% aq, 0.5 mmol, 5.0 equiv.) in DMSO (0.5 mL) was added to a reaction vial containing a magnetic stir bar and the olefin **80** (24.6 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in $CHCl_3$ (0.5 mL). The reaction vial was capped and stirred at 65 °C until complete disappearance of starting material was observed by TLC and GC-MS. The reaction was quenched by water and extracted with with two portions of diethyl ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, and solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexanes : ethyl acetate = 95 :5 to give 3-bromo-4,4,6-trimethyl-2-phenyltetrahydro-2H-pyran (**84**) (21.6 mg, 0.0767 mmol, 77%). Colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.39-7.29 (m, 5H, g-i), 4.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, f), 3.98-3.94 (m, 1H, b), 3.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, e), 1.75 (dd, *J* = 2.0, 13.8 Hz, 1H, c), 1.62-1.54 (m, 1H, c), 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, a), 1.13 (s, 3H, d), 1.11 (s, 3H, d). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 14.1, 21.5, 21.6, 22.7, 29.4, 31.2, 31.5, 31.9, 35.8, 38.1, 48.3, 59.5, 66.8, 69.7, 80.3, 127.1, 127.7, 128.2, 128.3, 140.4. HRMS (EI+) calcd. for $C_{14}H_{19}OBr$ [M]: 282.0619, found: 282.0616.

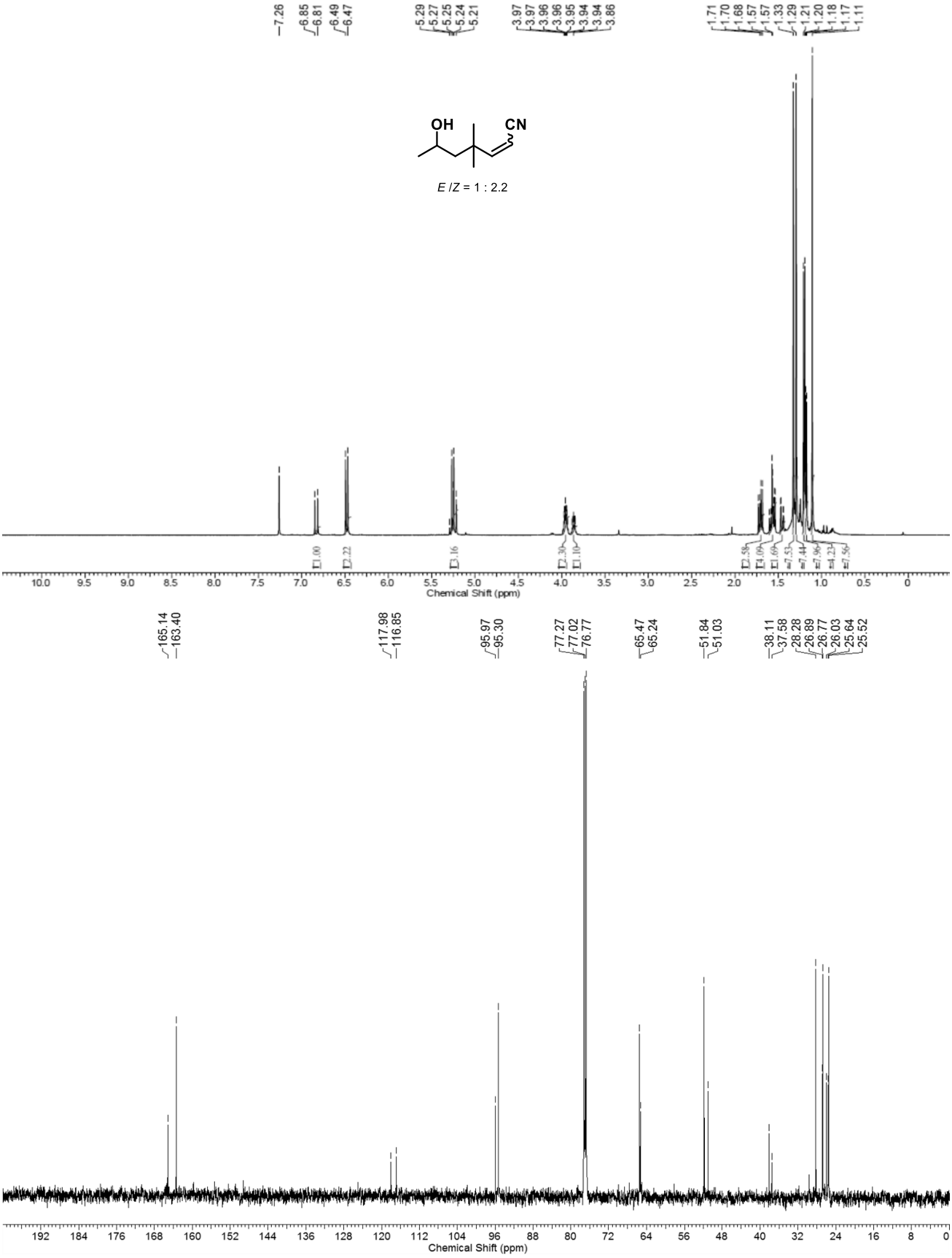


Reference

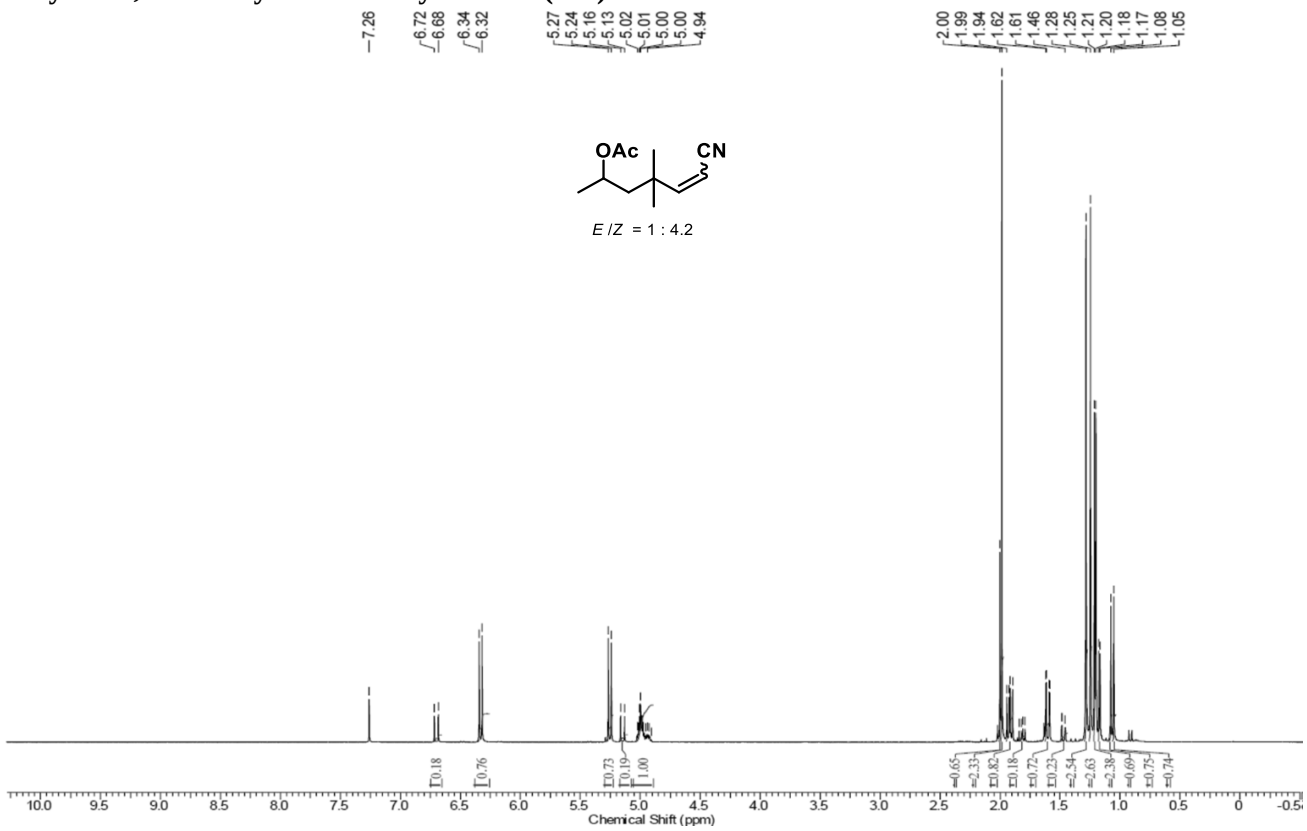
1. Parasram, M.; Chuentragool, P.; Wang, Y.; Shi, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14857.

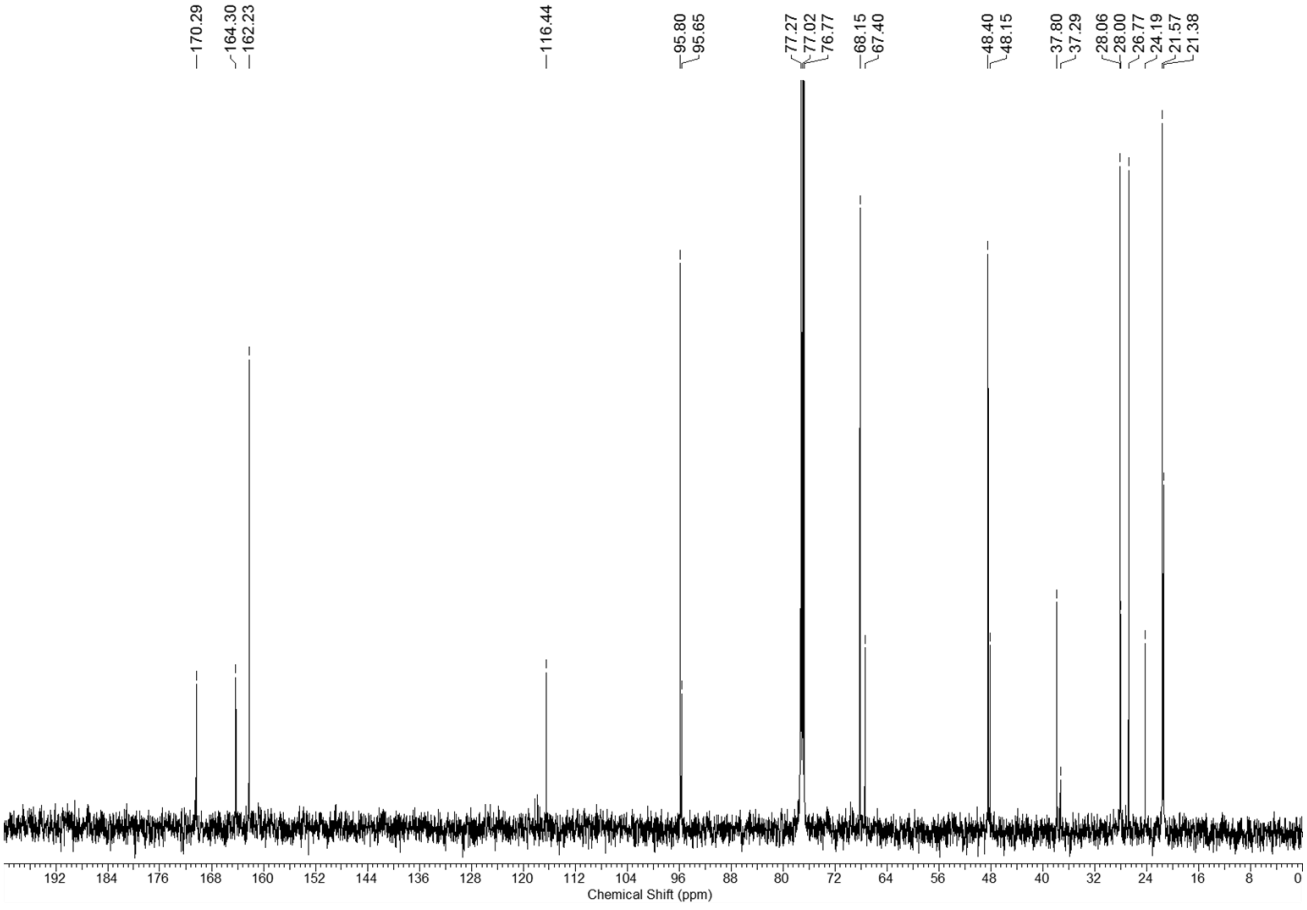
4. NMR Spectra

6-Hydroxy-4,4-dimethylhept-2-enenitrile (50a)

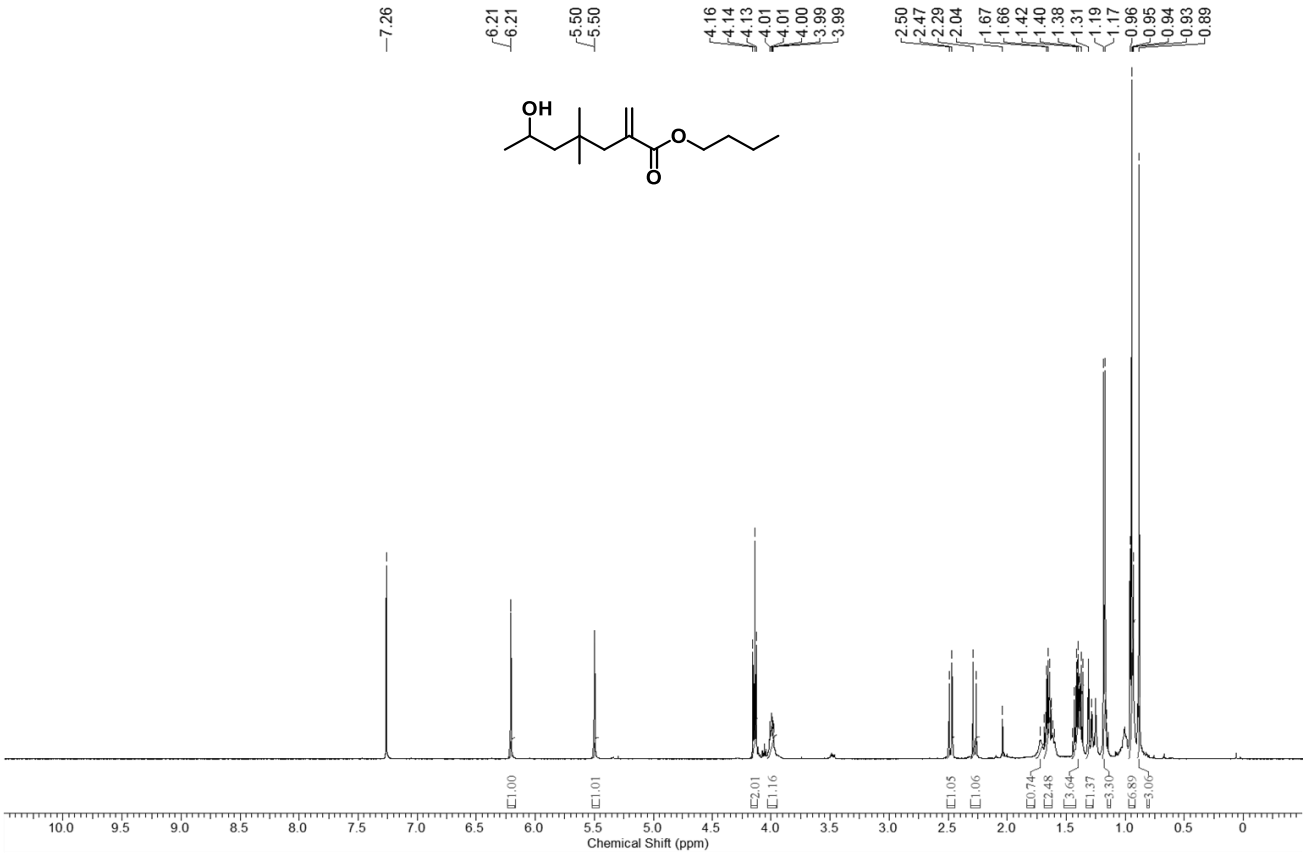


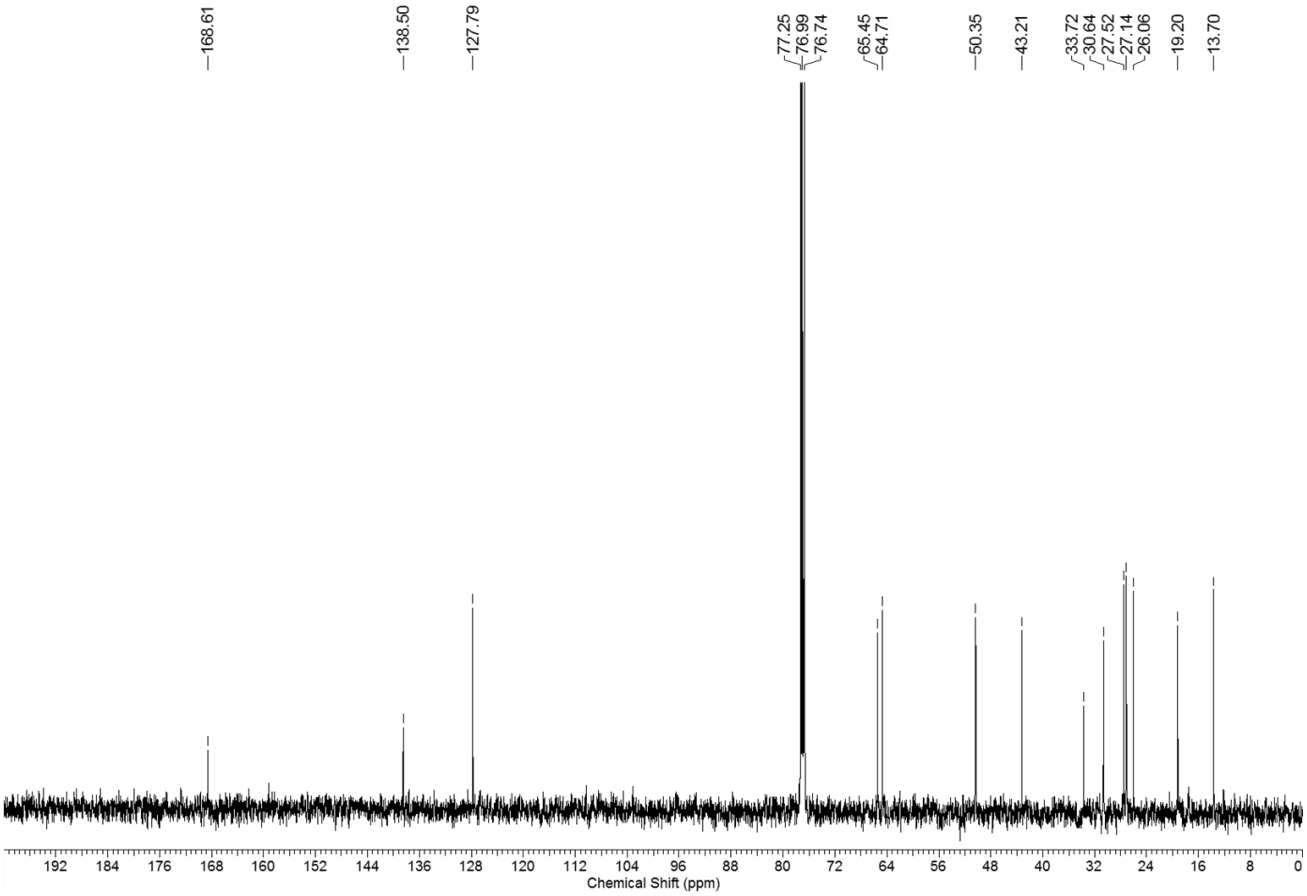
6-Cyano-4,4-dimethylhex-5-en-2-yl acetate (54a)



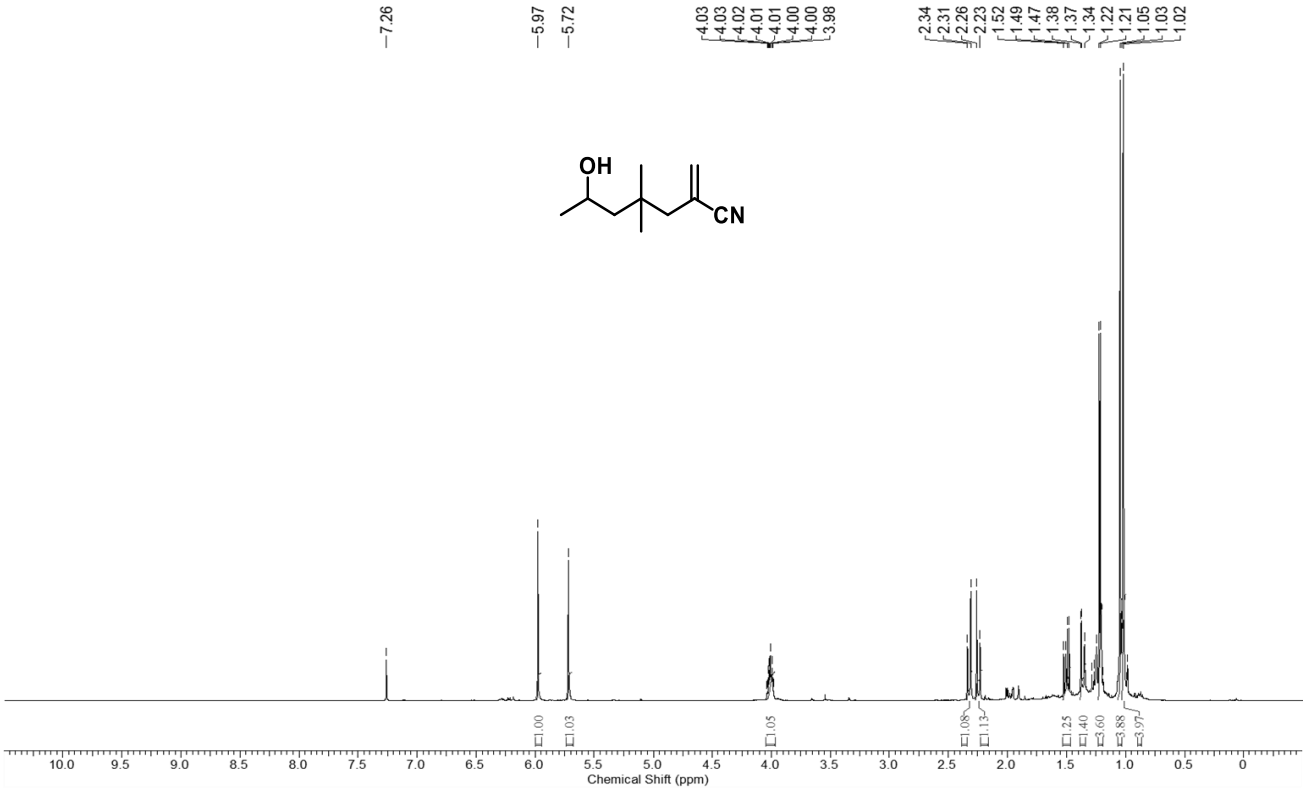


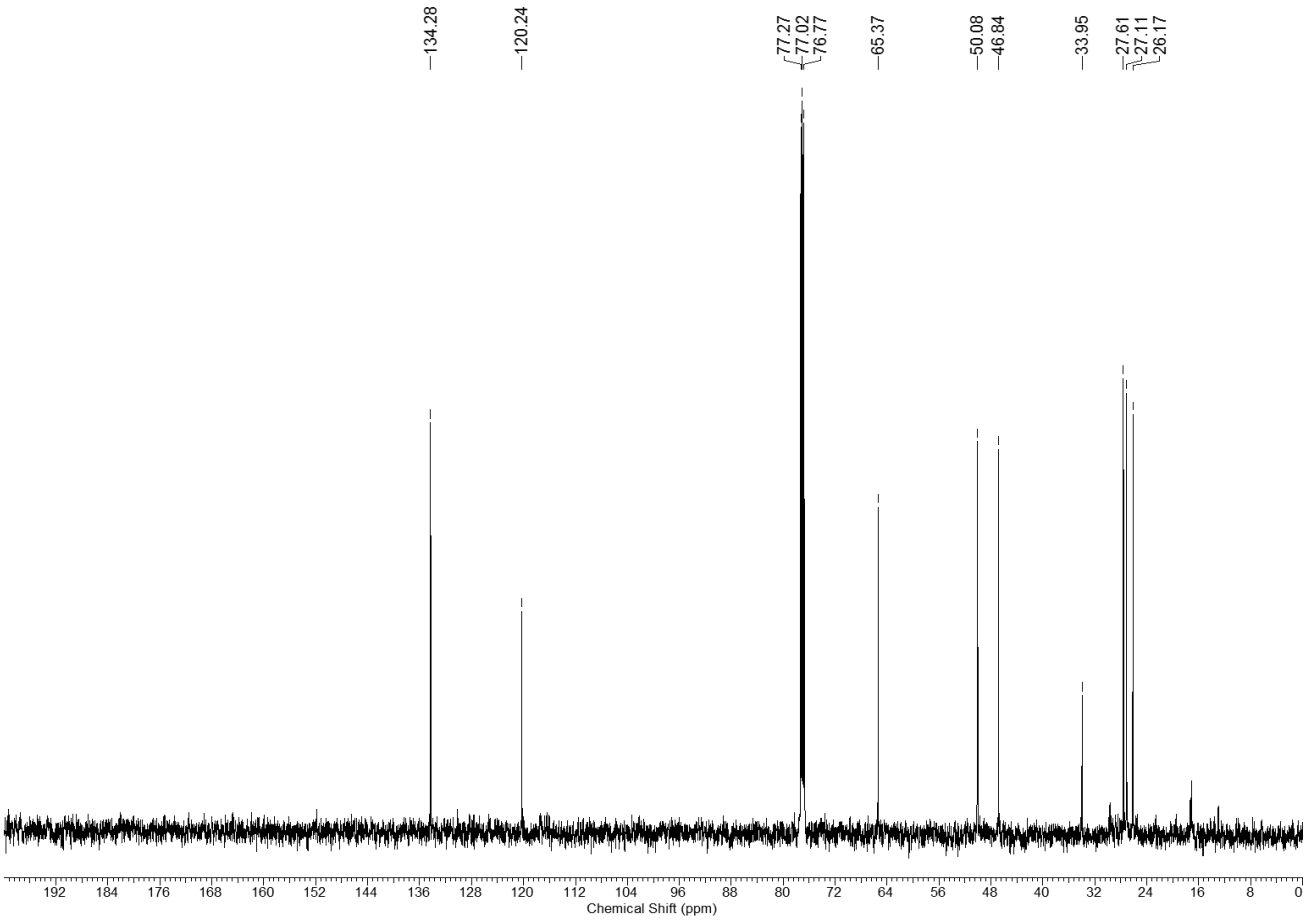
Butyl 6-hydroxy-4,4-dimethyl-2-methyleneheptanoate (62)



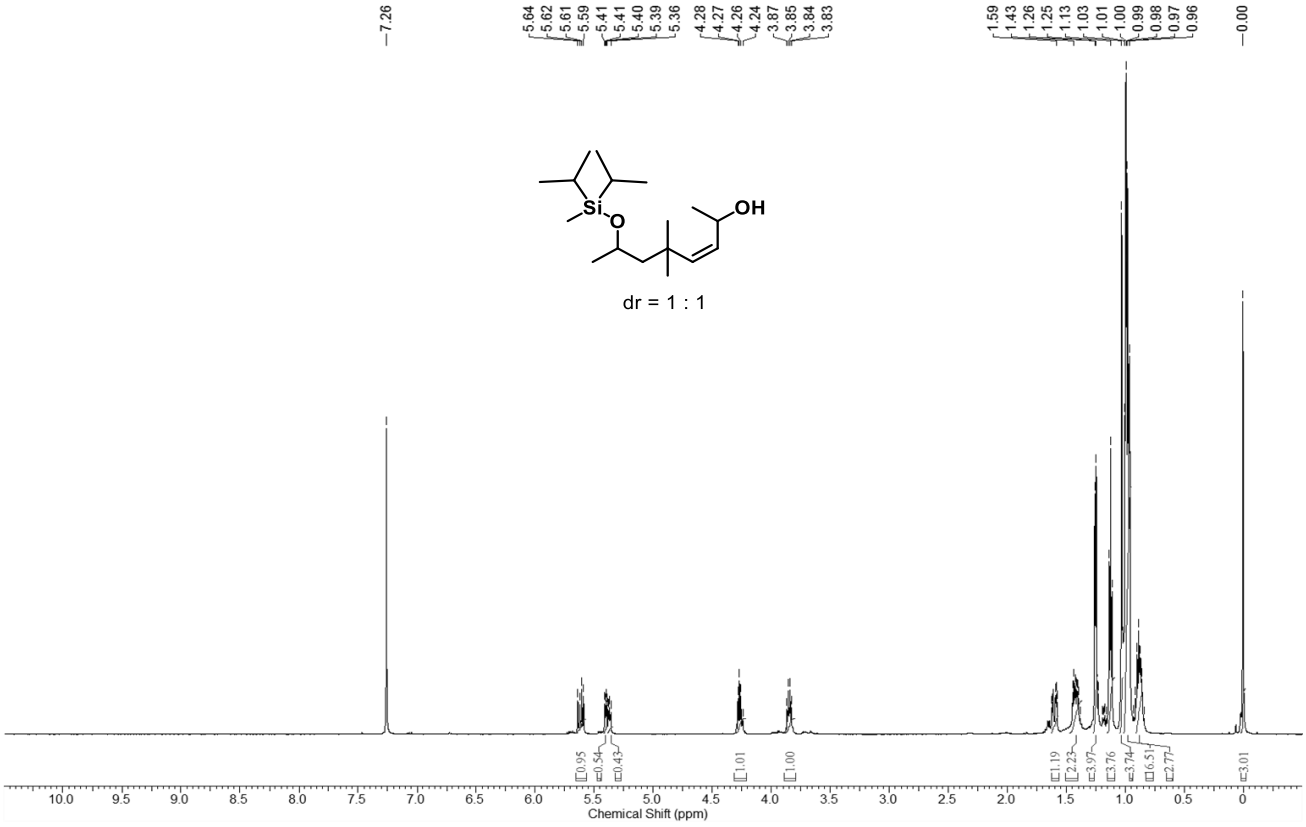


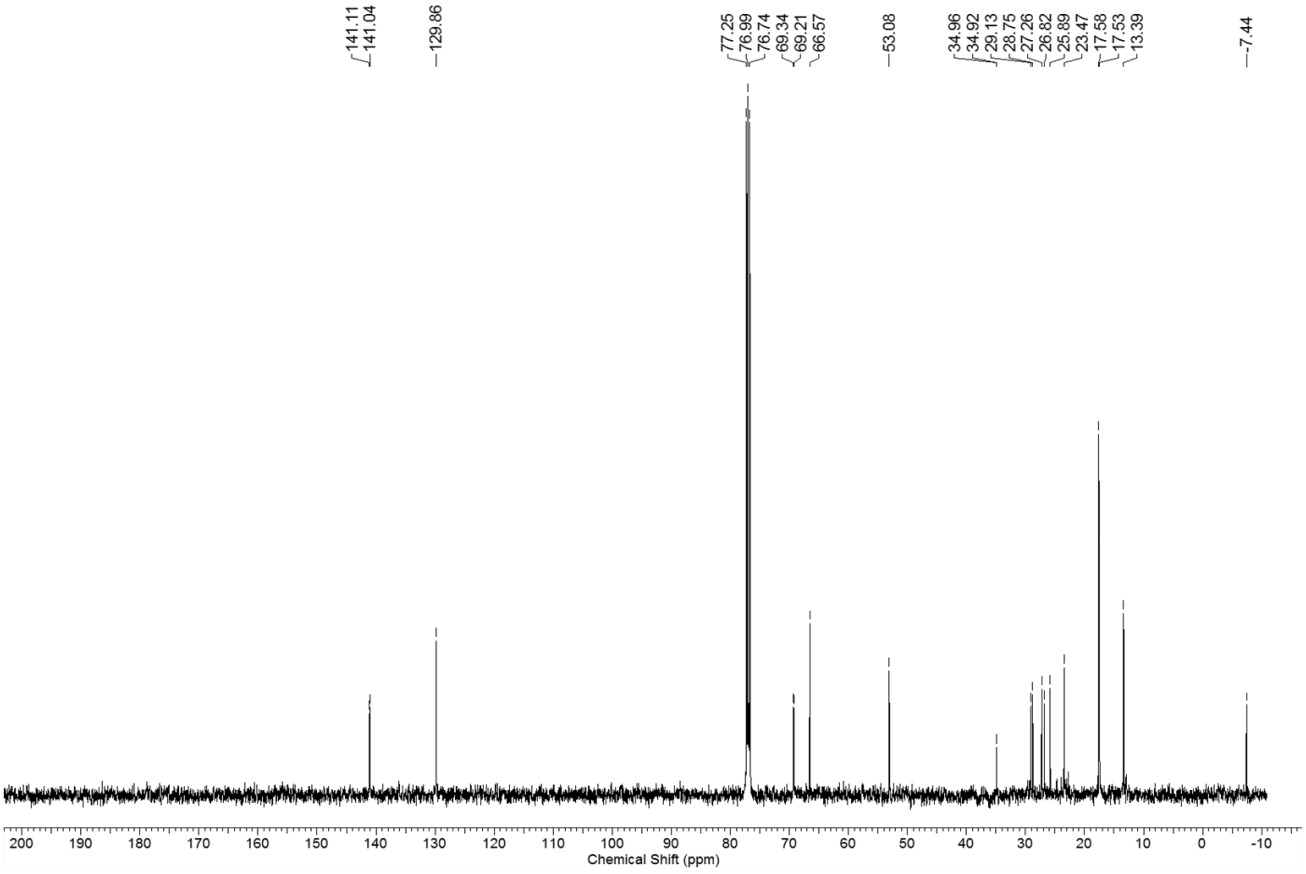
6-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-methyleneheptanenitrile (63)



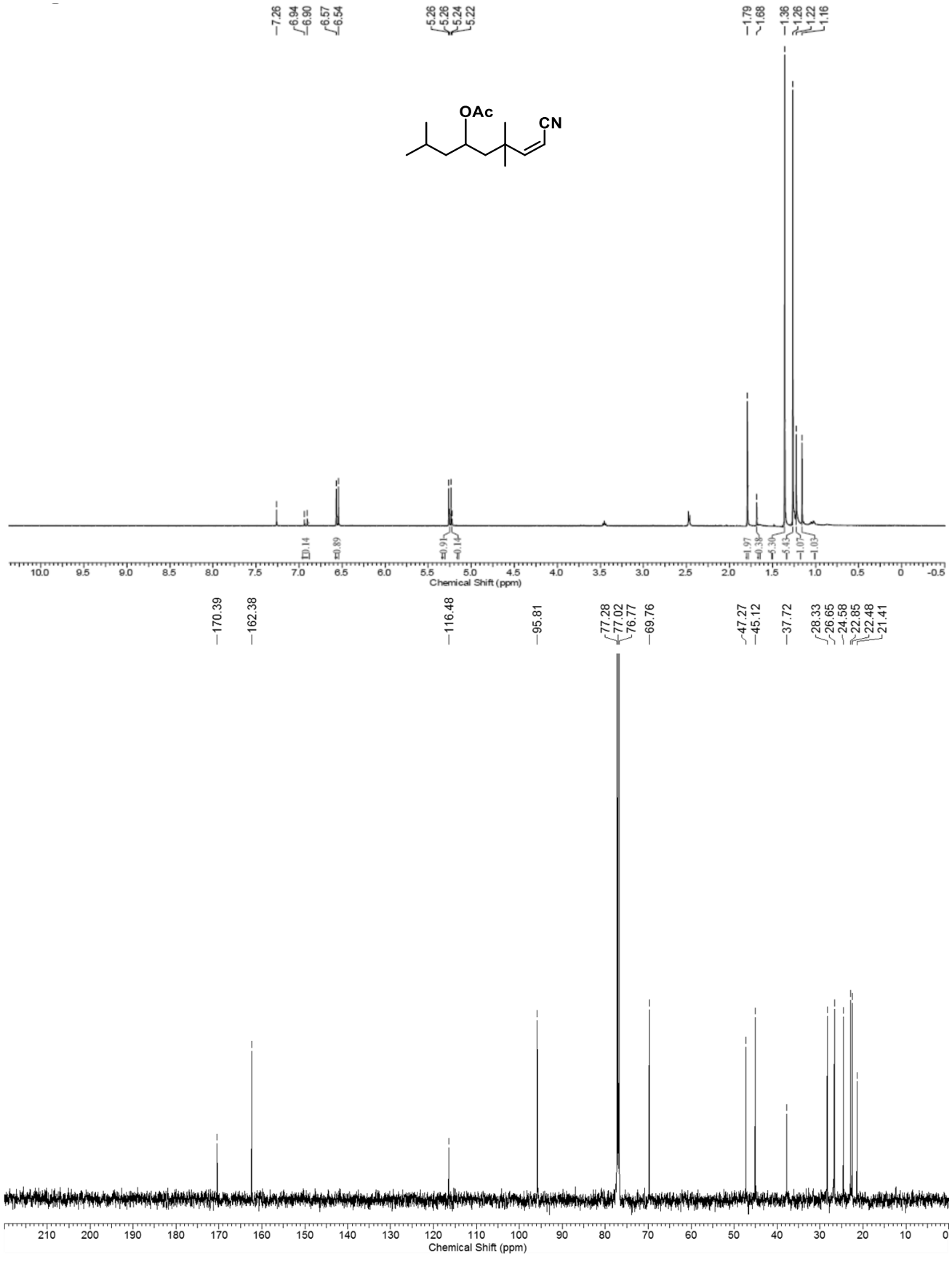


(*Z*)-7-[{Diisopropyl(methyl)silyl}oxy]-5,5-dimethyloct-3-en-2-ol (67)

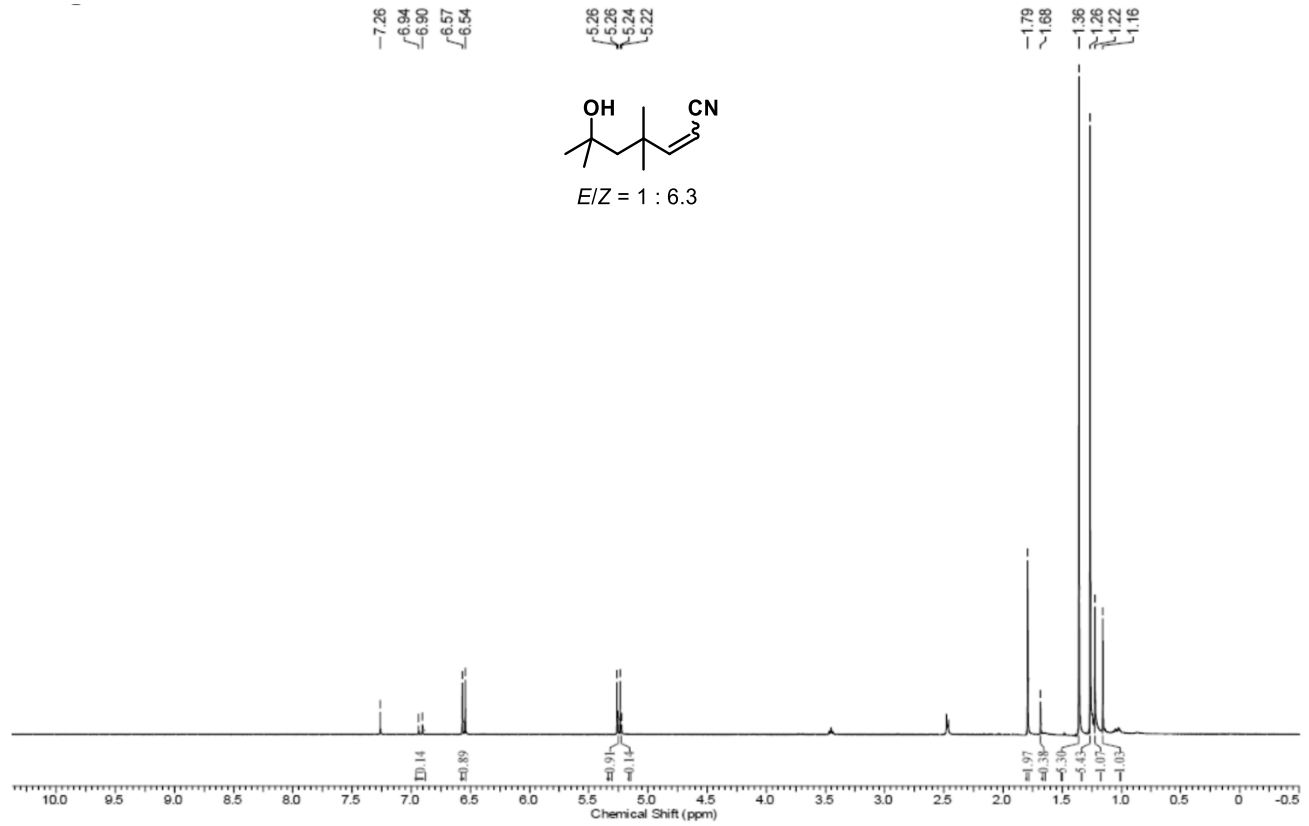




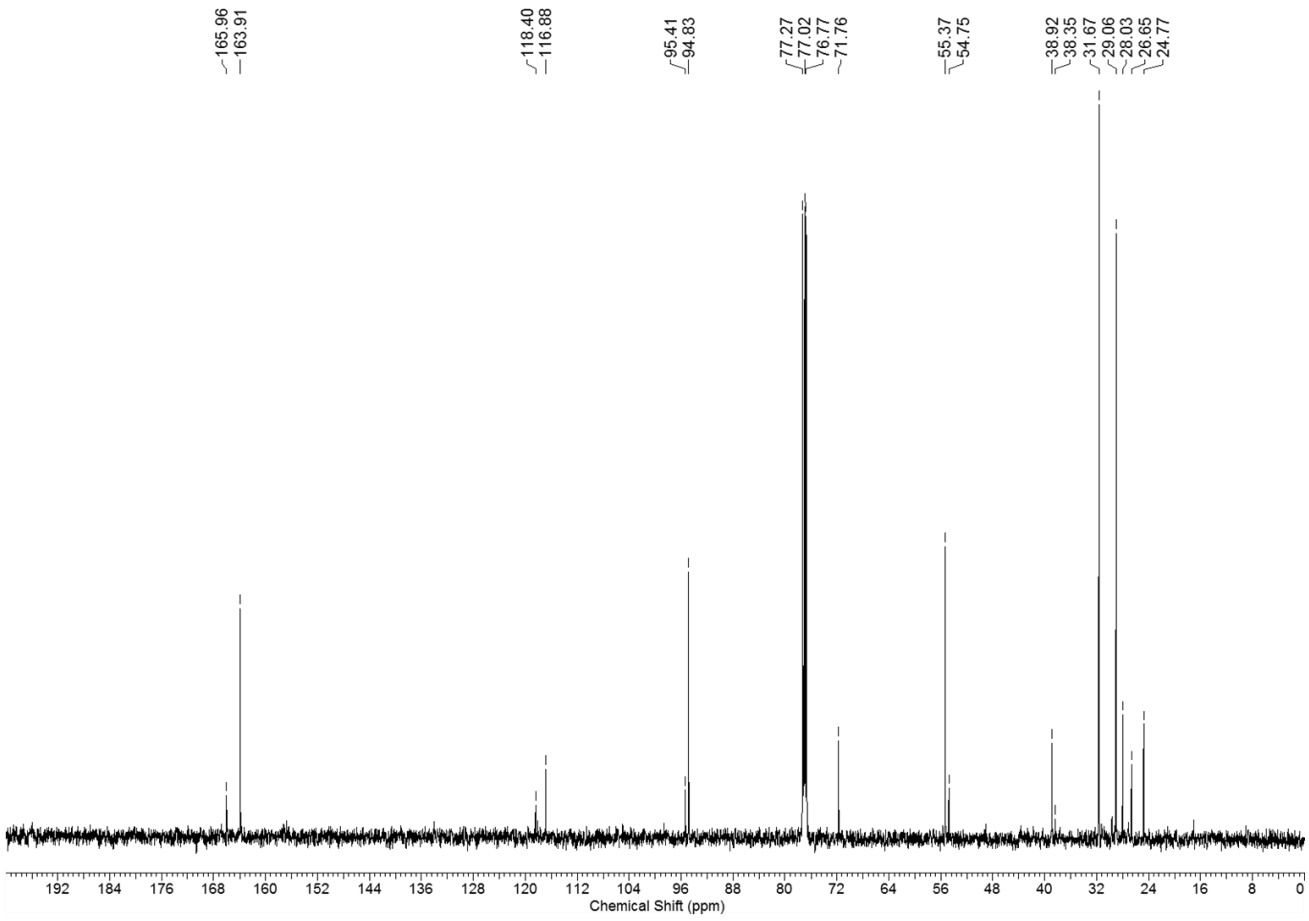
(*Z*)-8-Cyano-2,6,6-trimethyloct-7-en-4-yl acetate (54b)



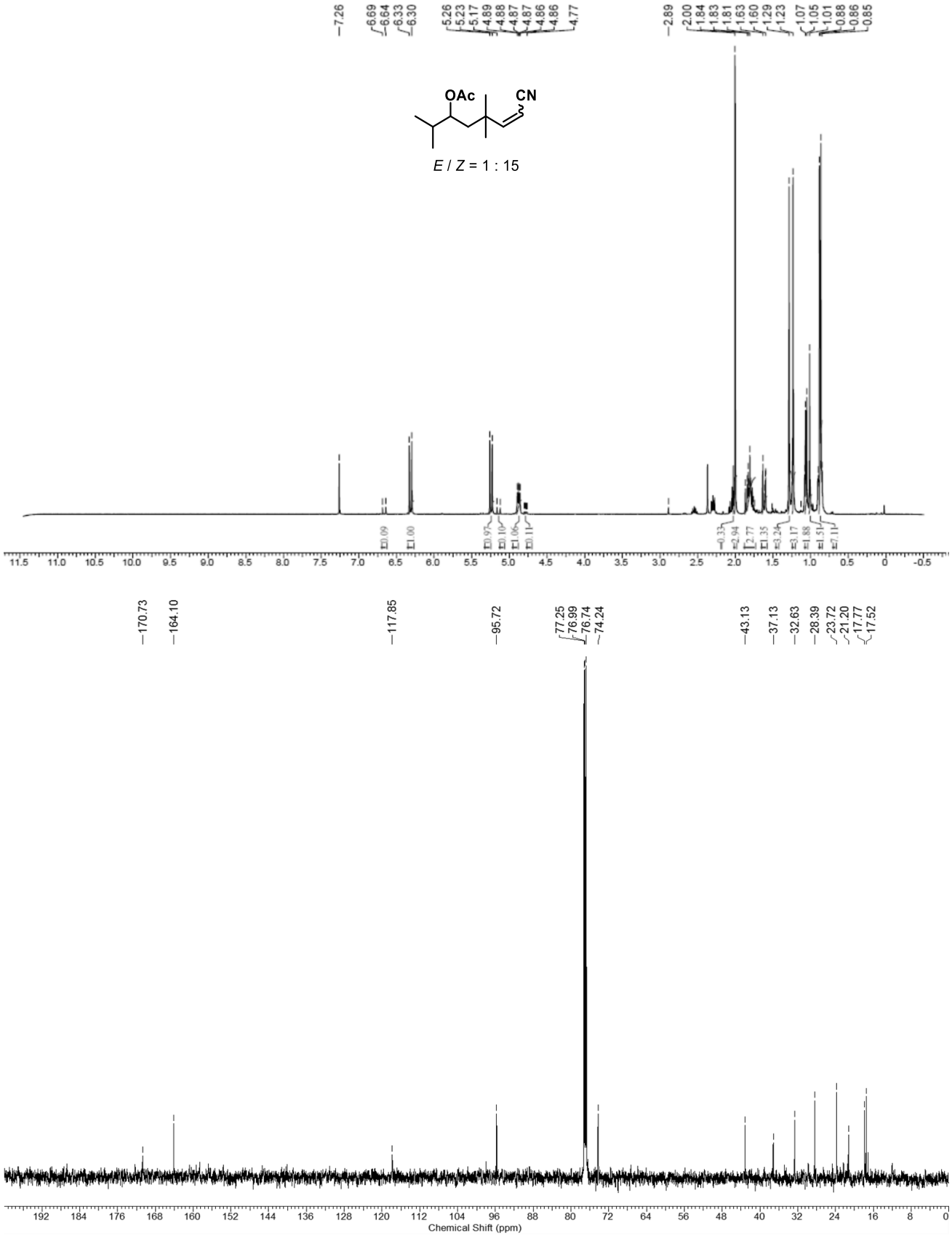
6-Hydroxy-4,4,6-trimethylhept-2-enenitrile (50b)



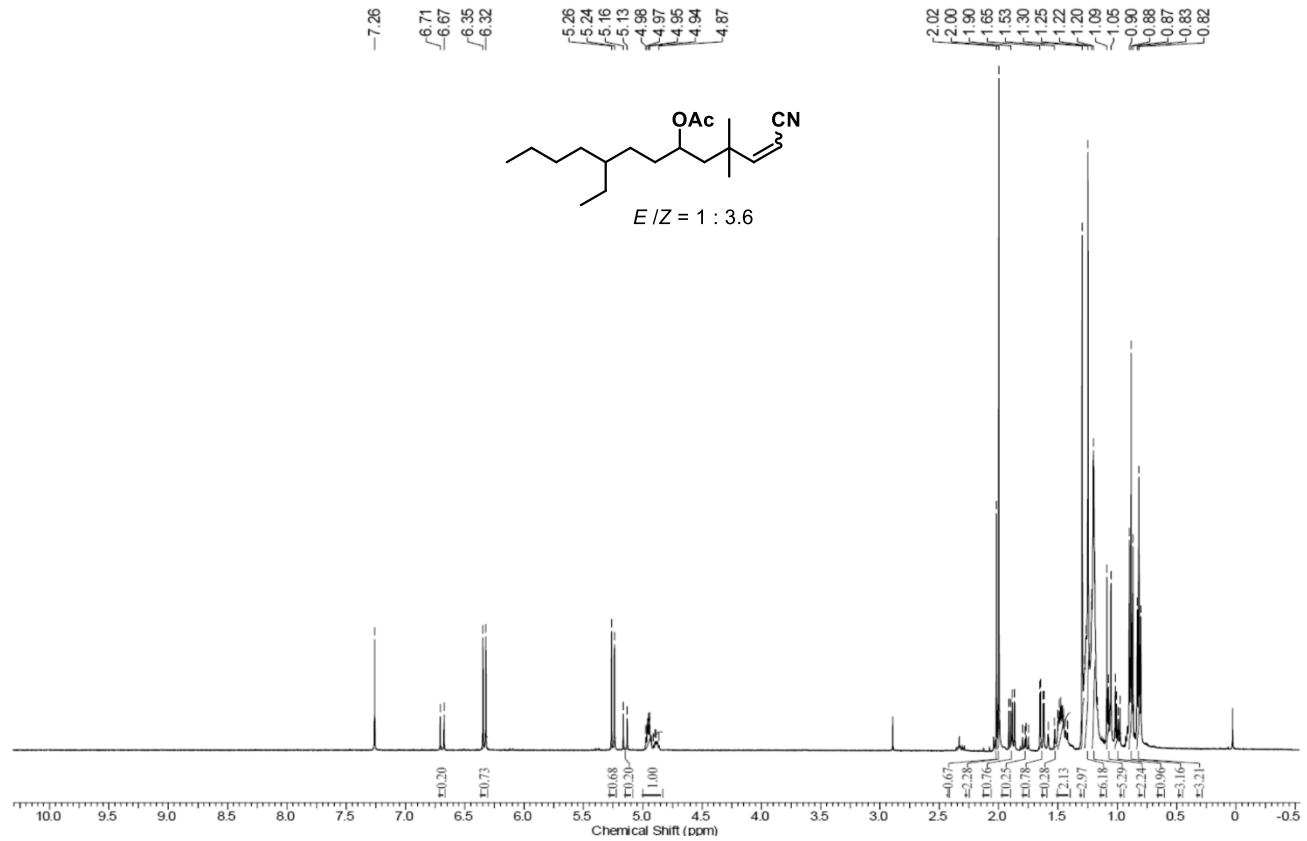
E/*Z* = 1 : 6.3

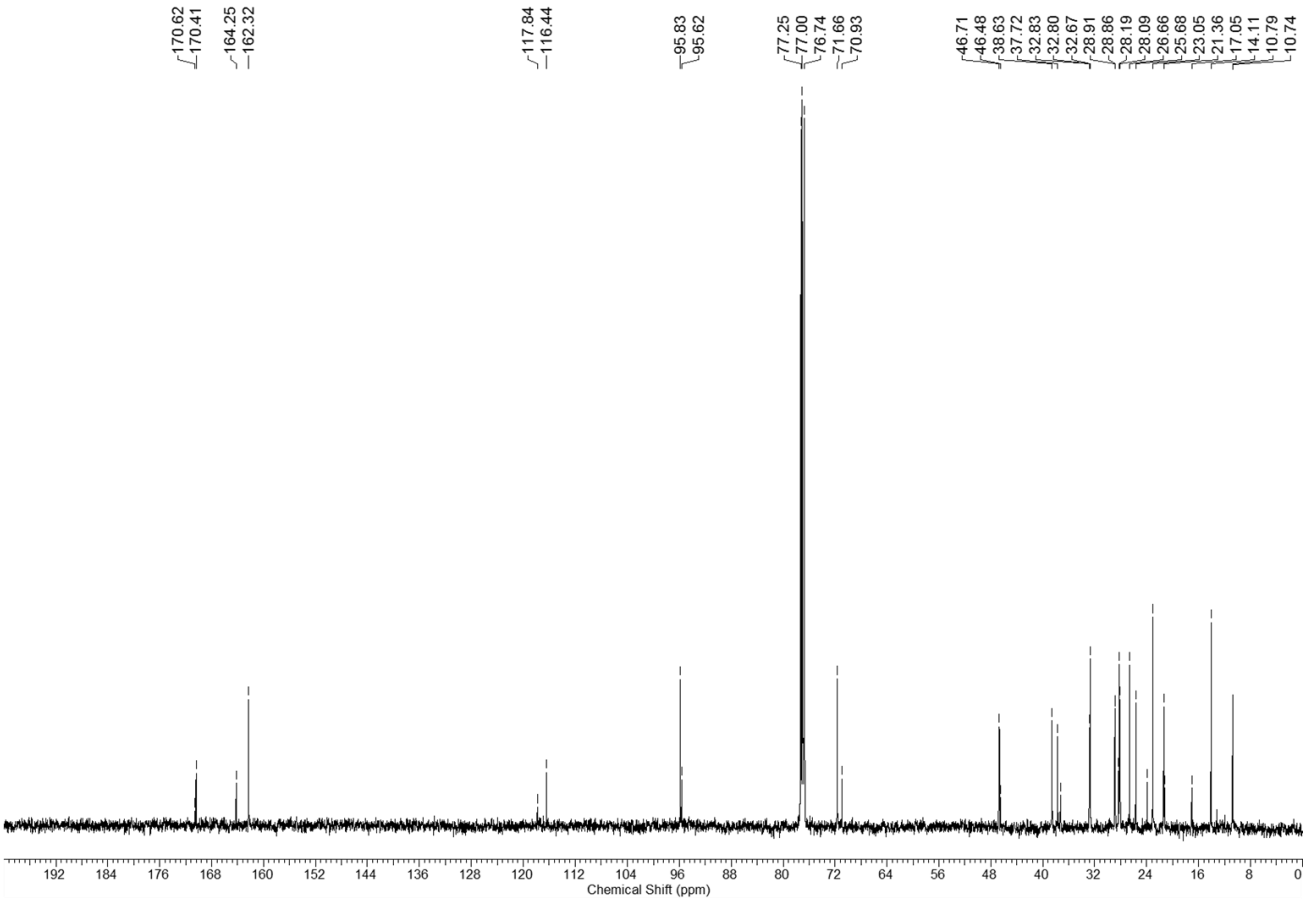


6-Hydroxy-4,4,7-trimethyloct-2-enenitrile (54c)

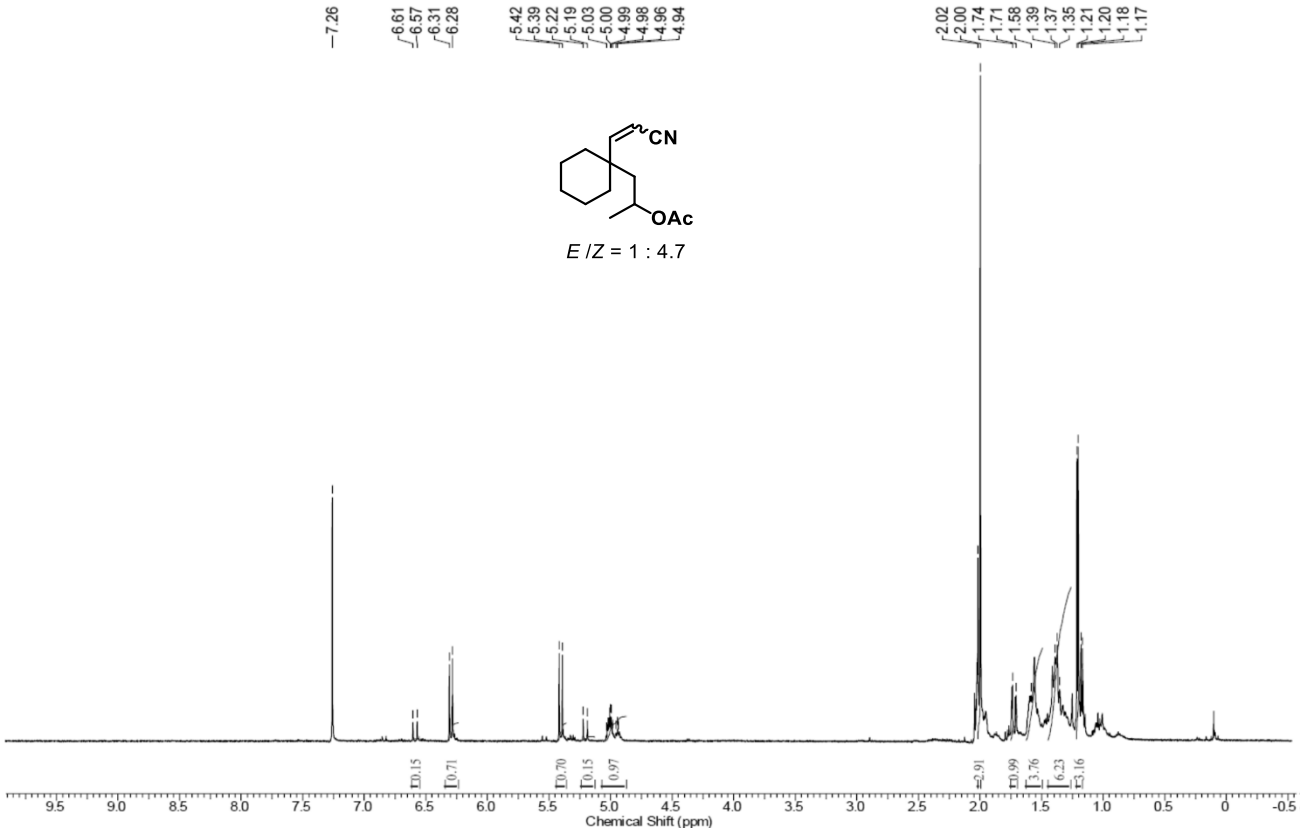


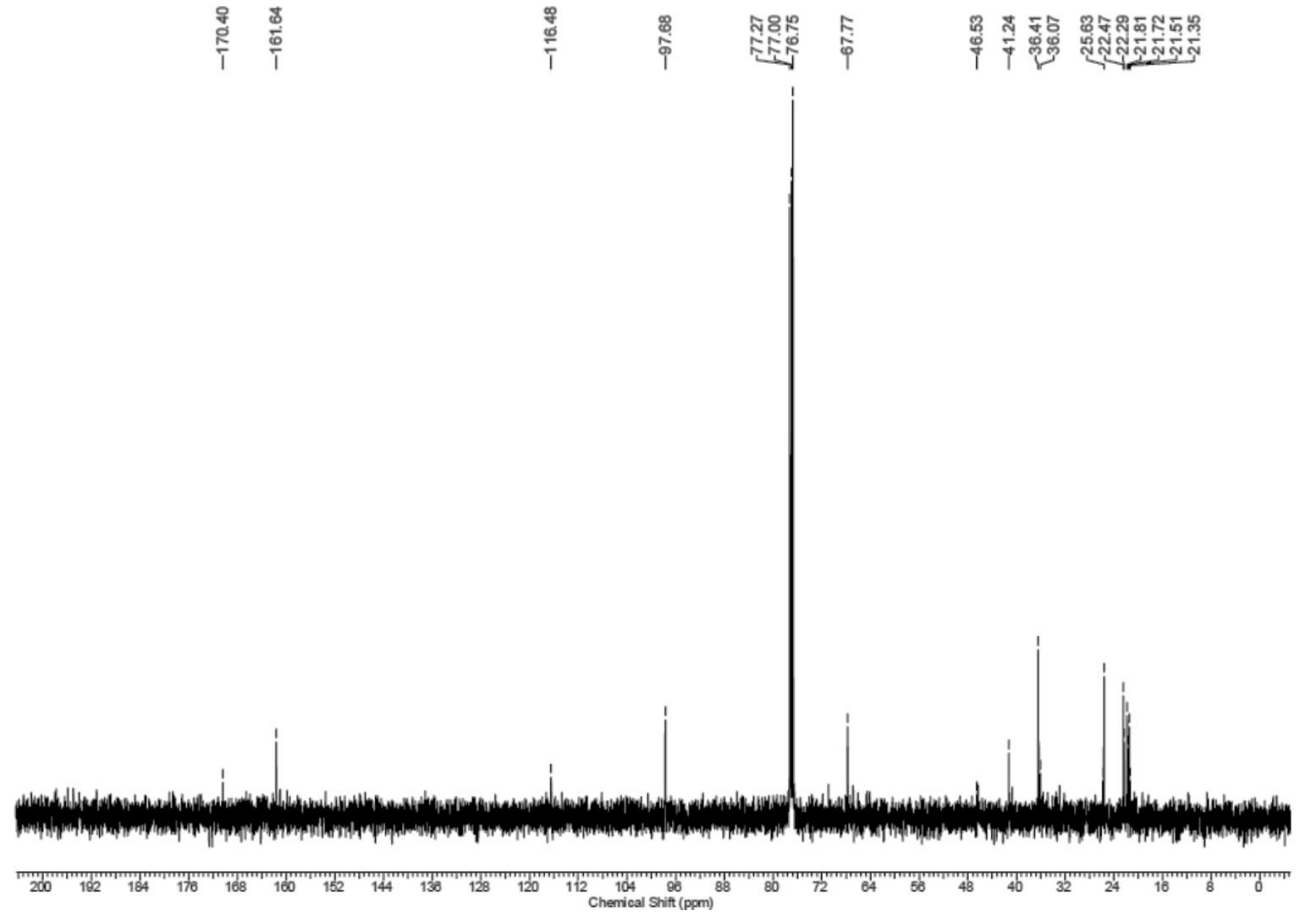
9-Ethyl-6-hydroxy-4,4-dimethyltridec-2-enenitrile (54d)



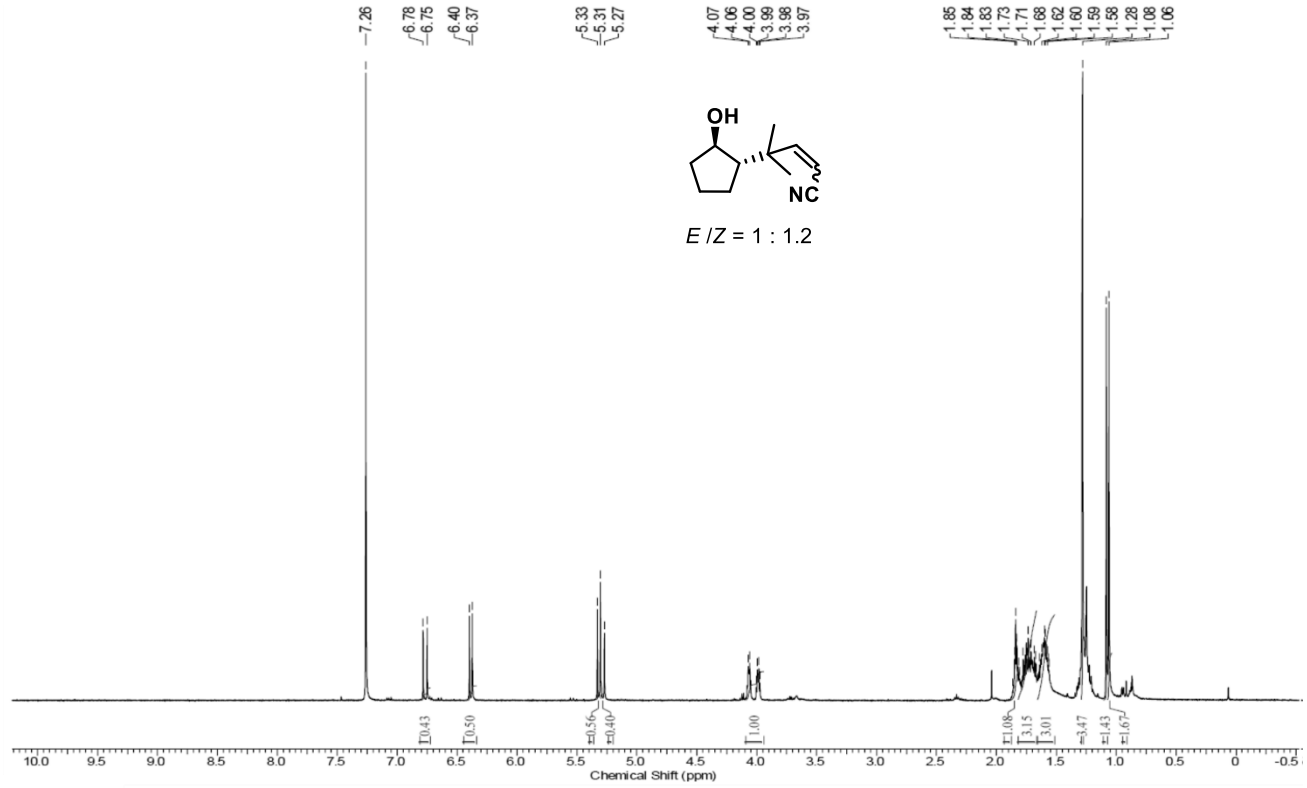


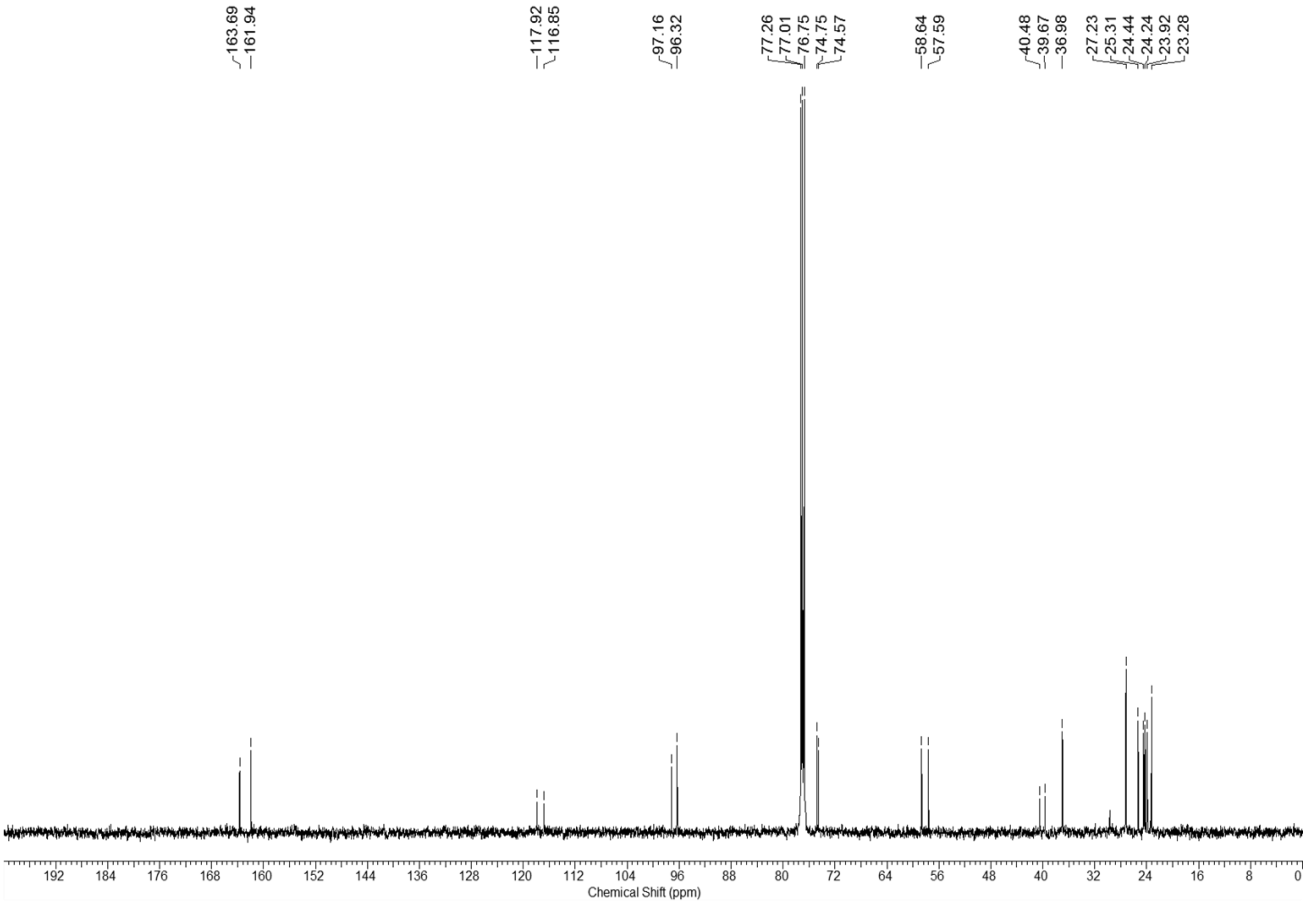
1-{1-(2-Cyanovinyl)cyclohexyl}propan-2-yl acetate (54e)



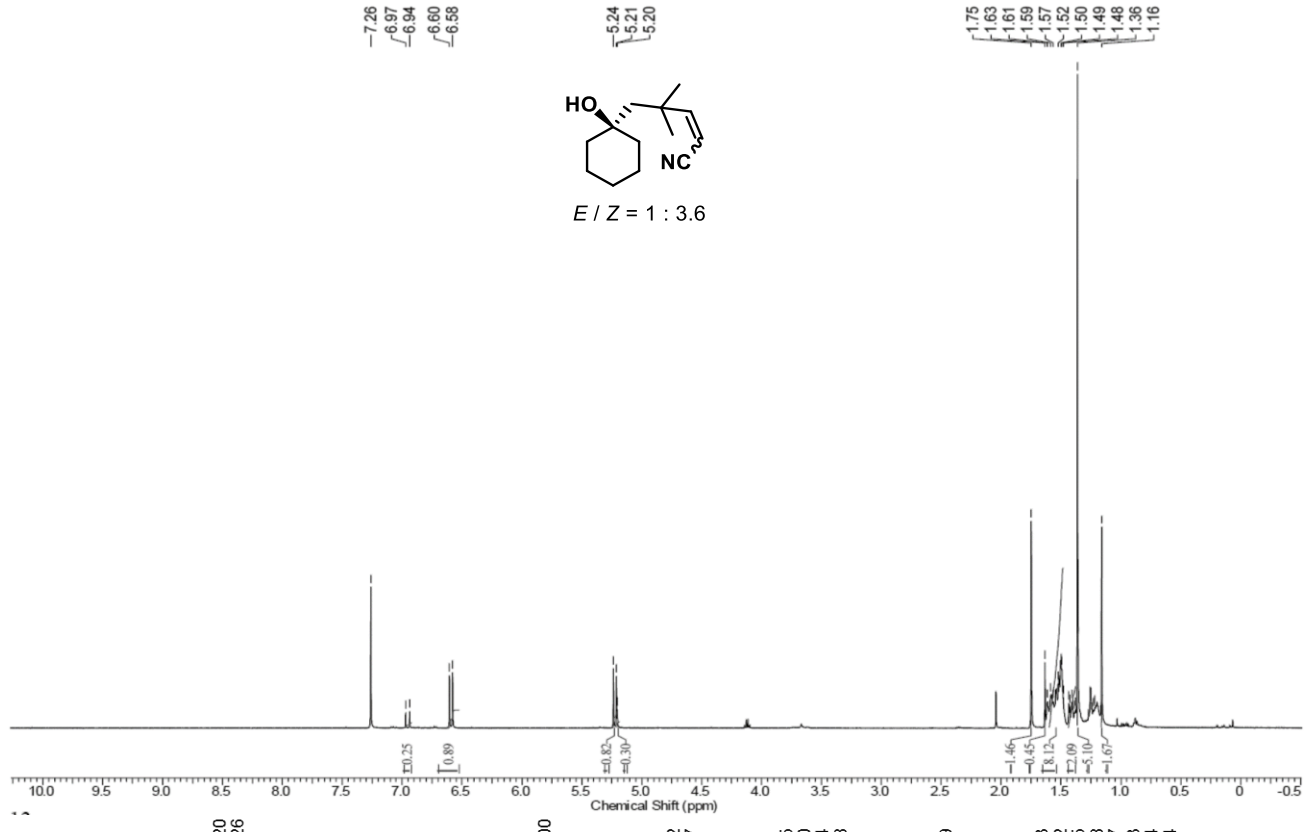


4-(2-Hydroxycyclopentyl)-4-methylpent-2-enenitrile (50c)

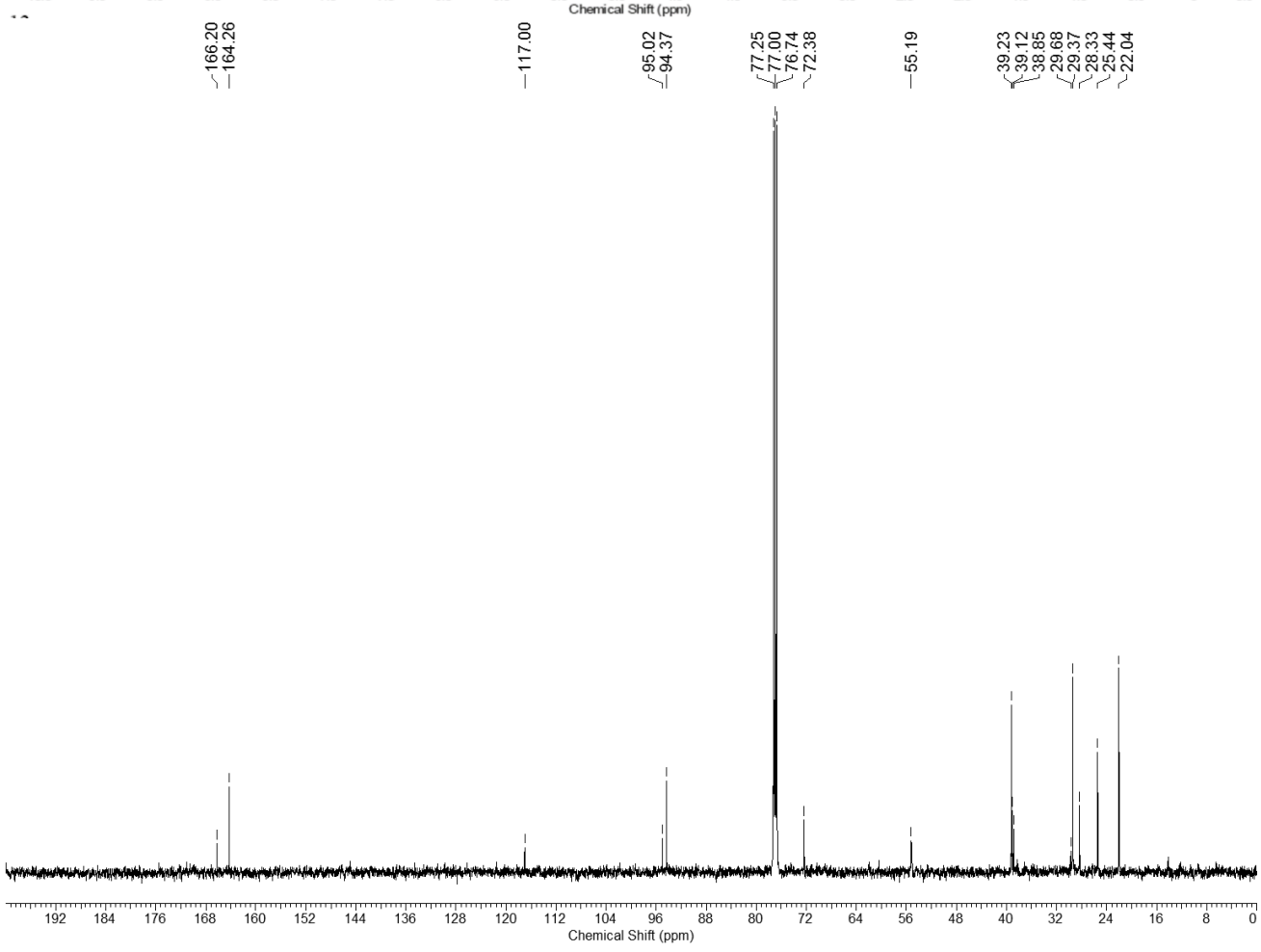




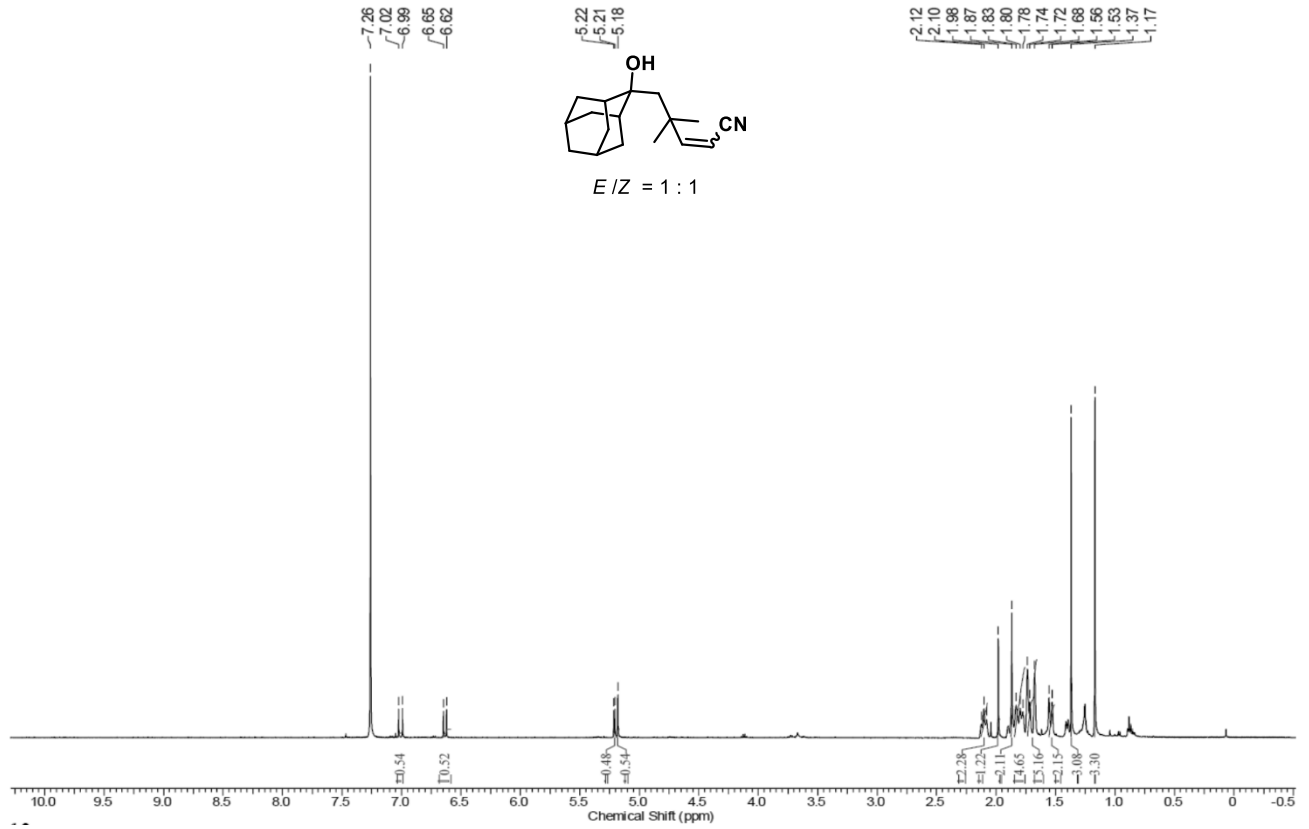
5-(1-Hydroxycyclohexyl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (50d)

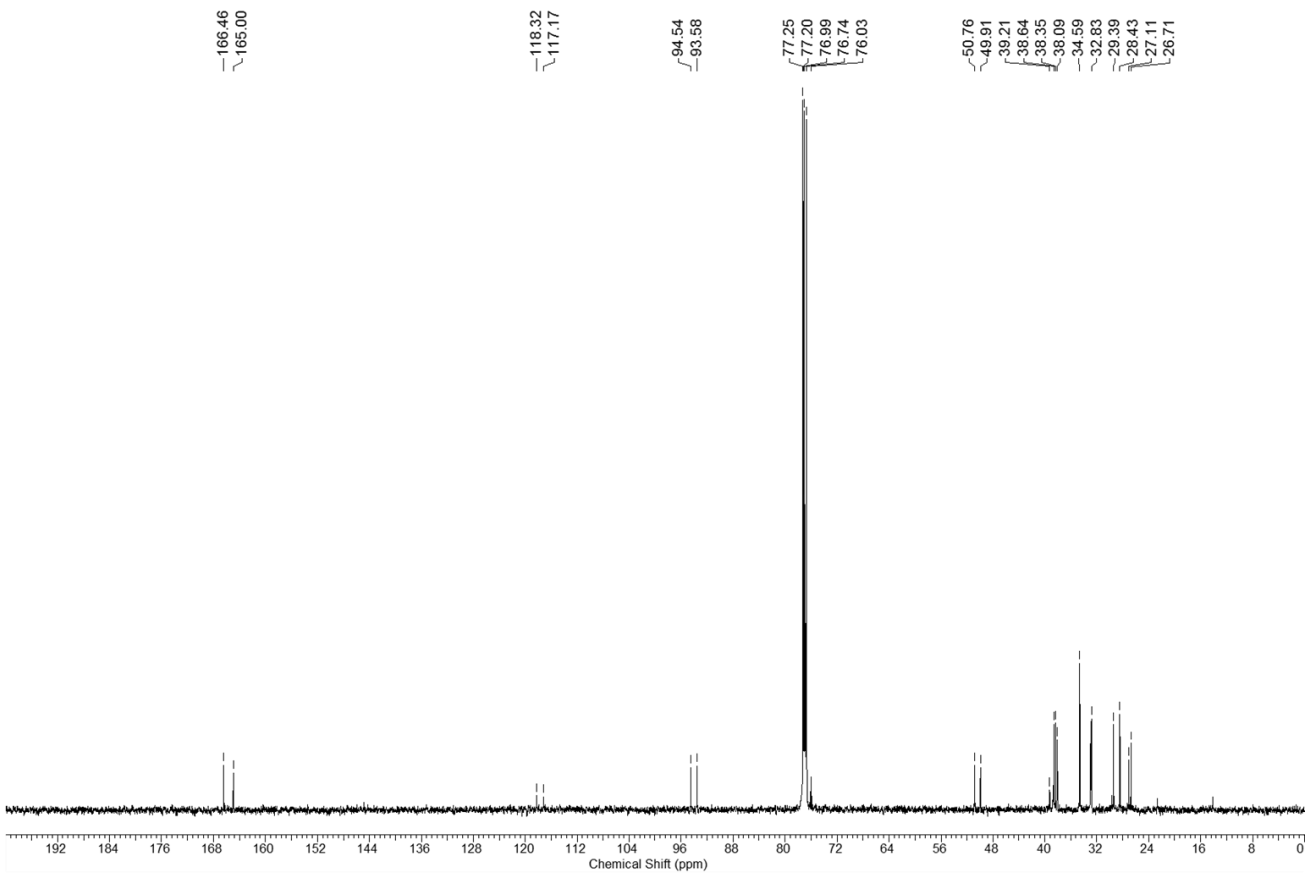


E / *Z* = 1 : 3.6

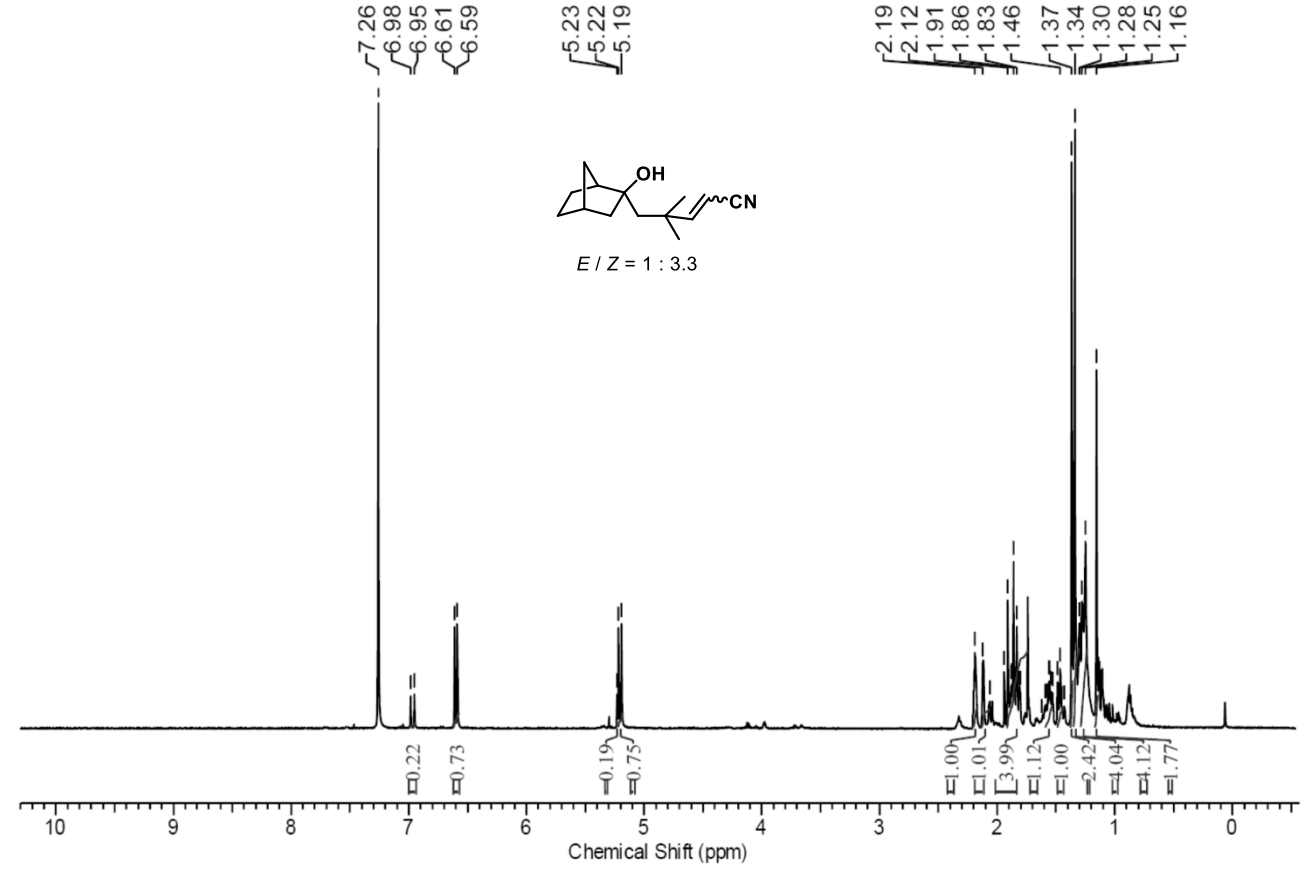


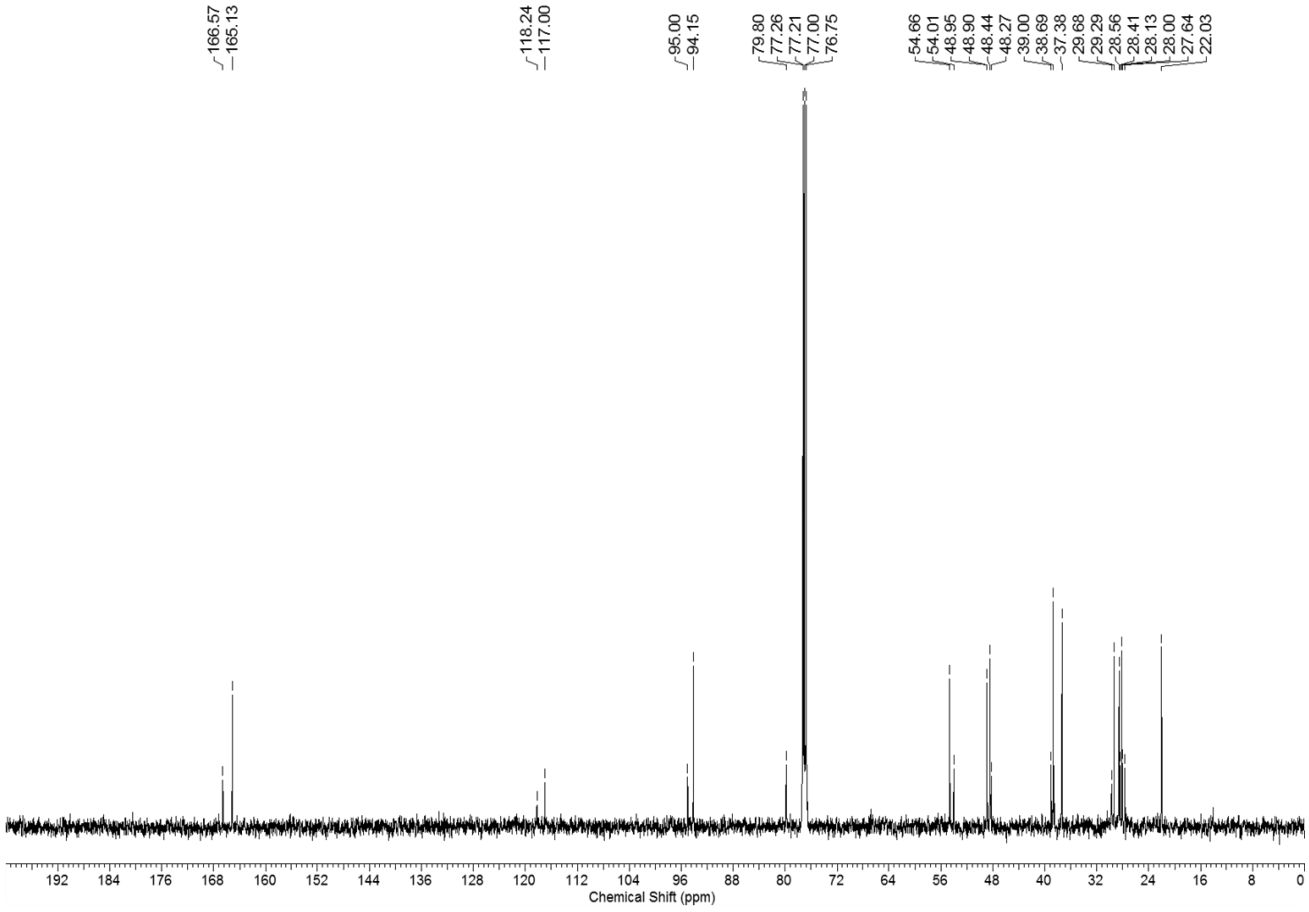
5-(2-Hydroxyadamantan-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (50e)





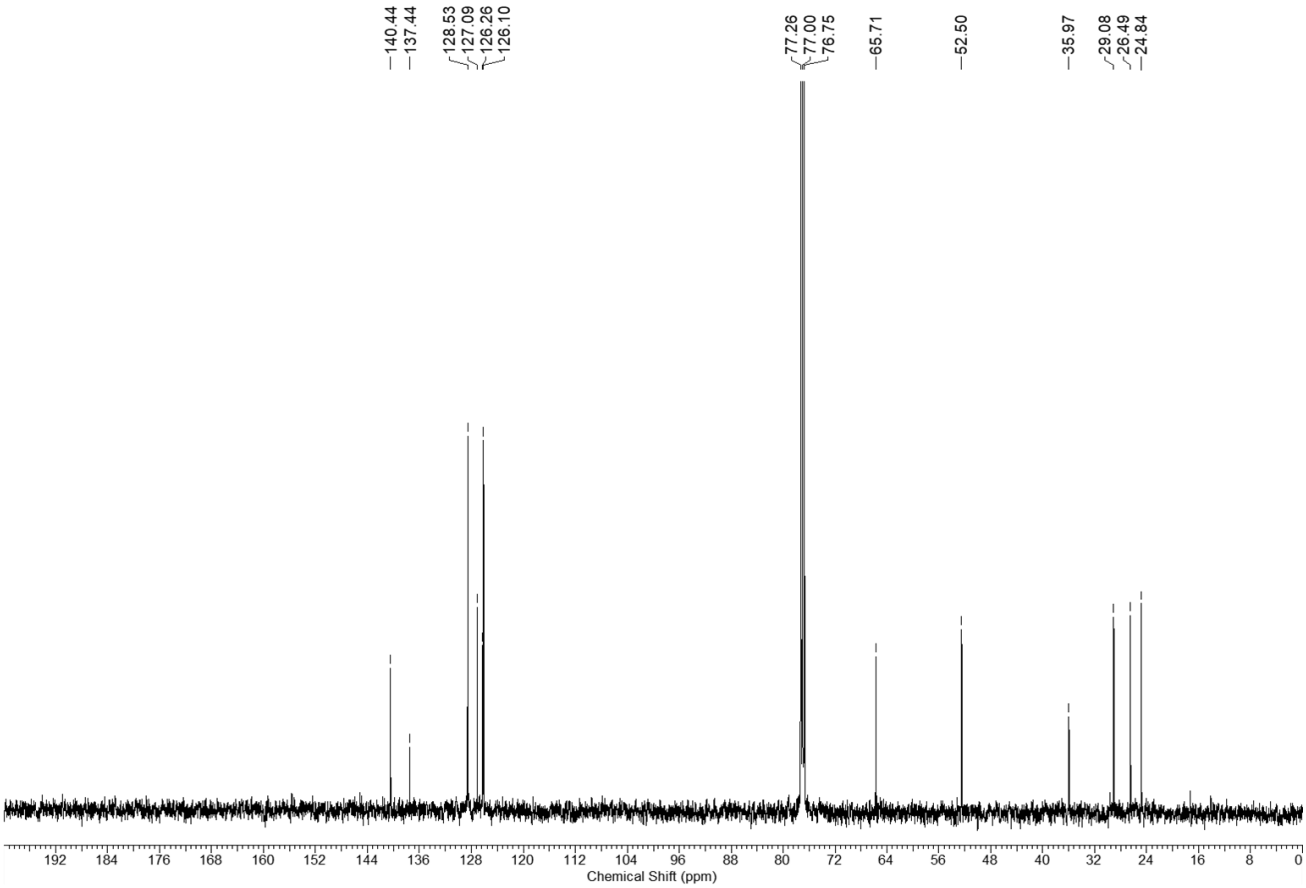
5-(2-Hydroxybicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (50f)



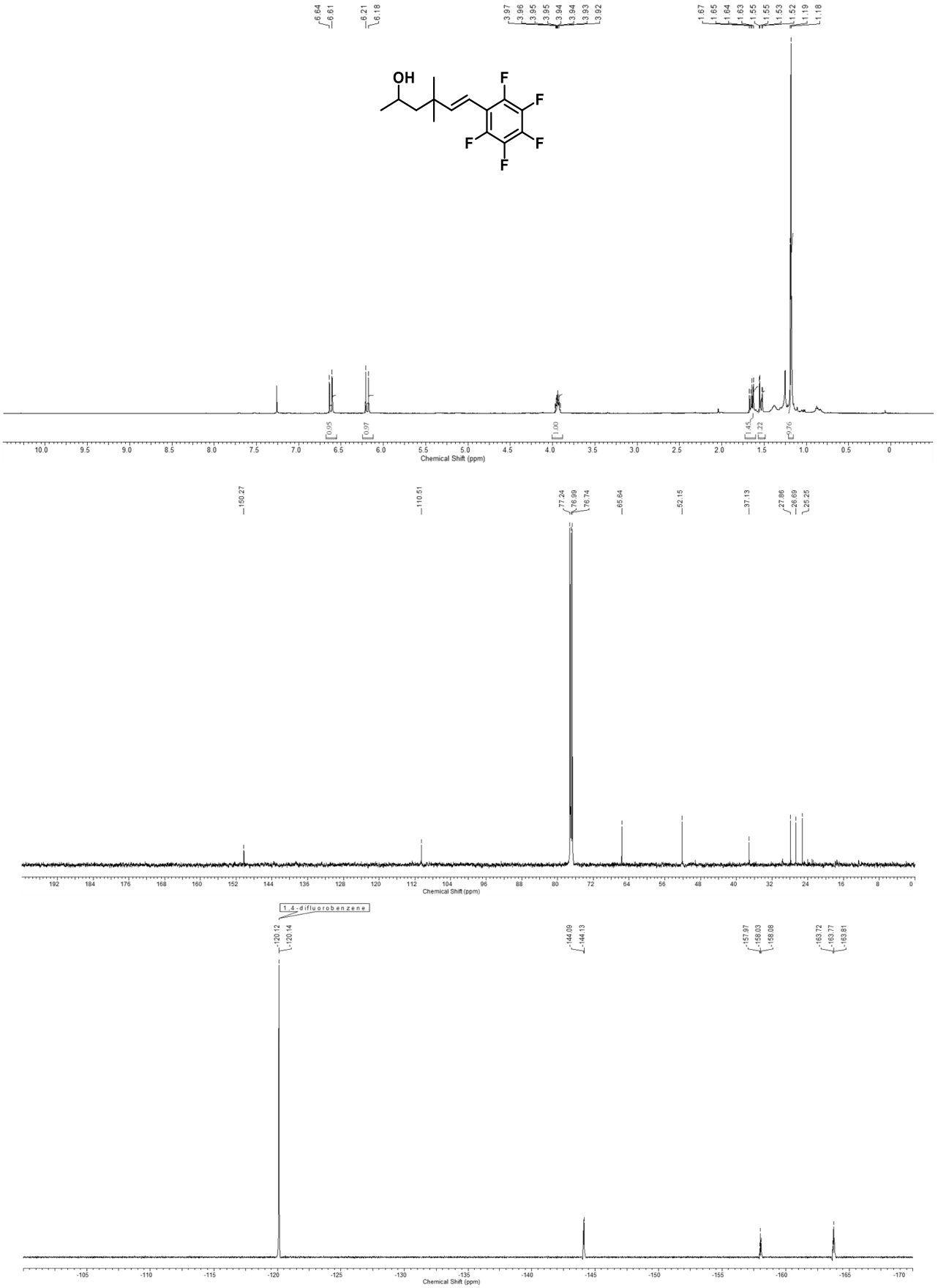


(*E*)-4,4-Dimethyl-6-phenylhex-5-en-2-ol (58a)

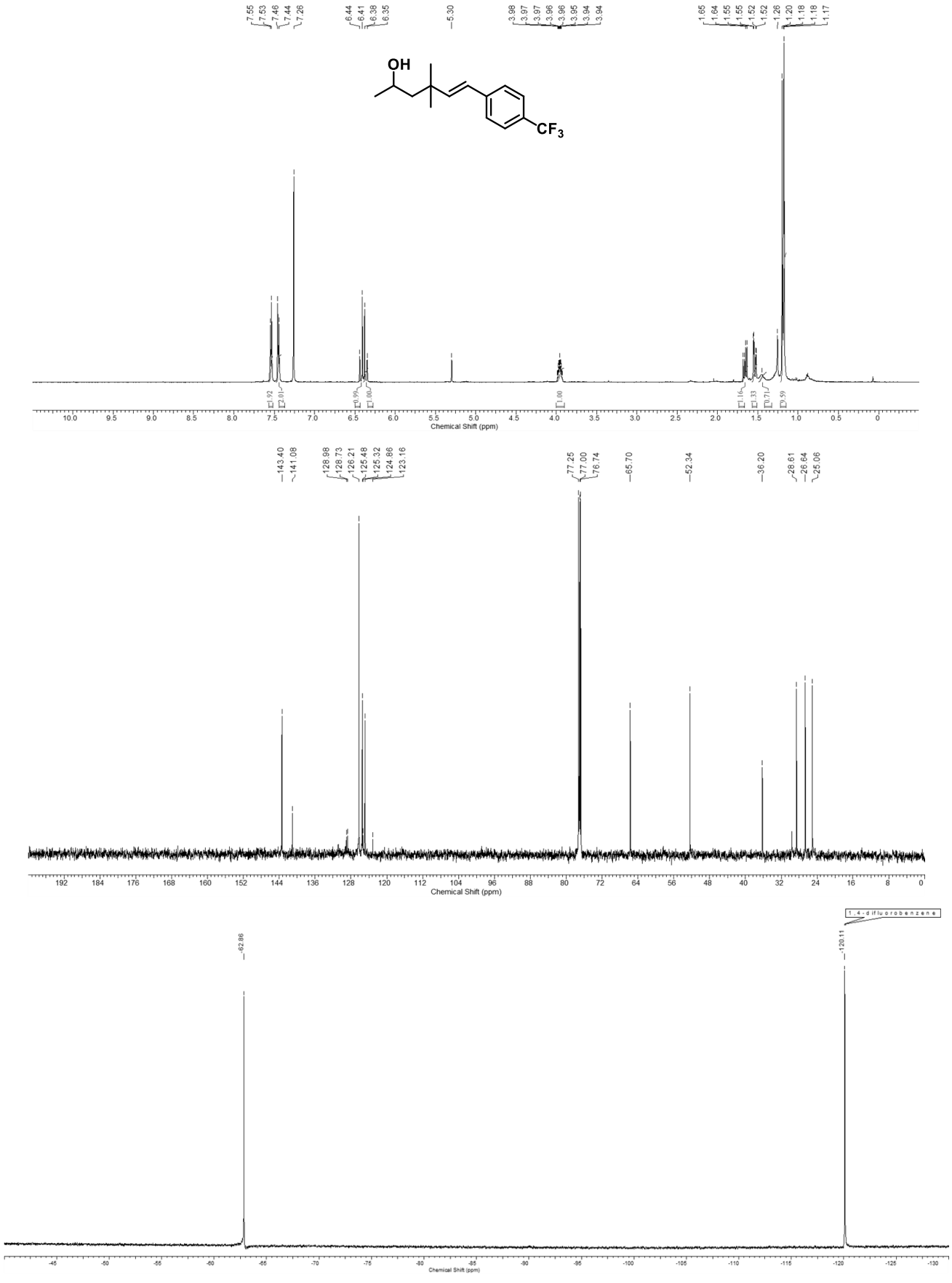




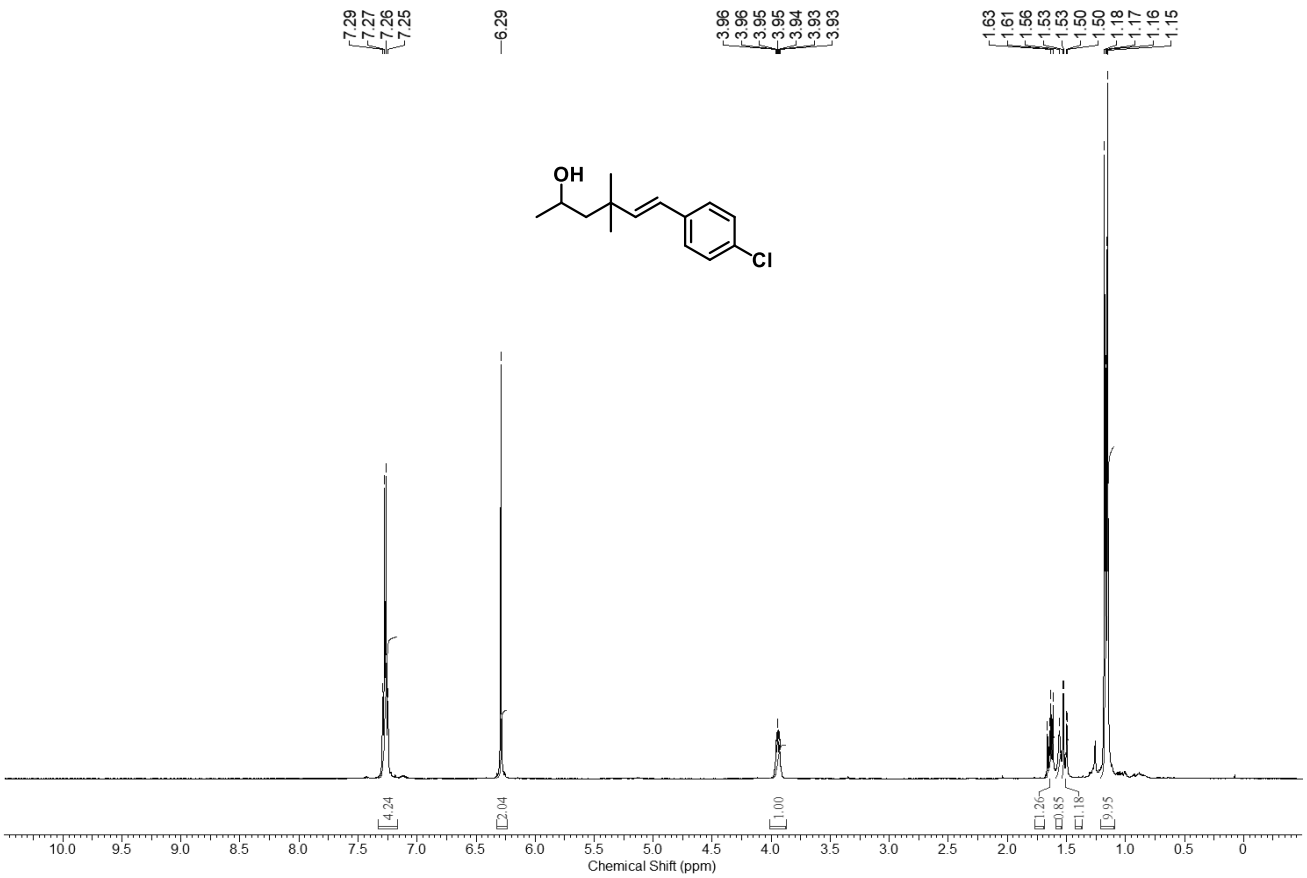
(*E*)-4,4-dimethyl-6-(perfluorophenyl)hex-5-en-2-ol (58b)

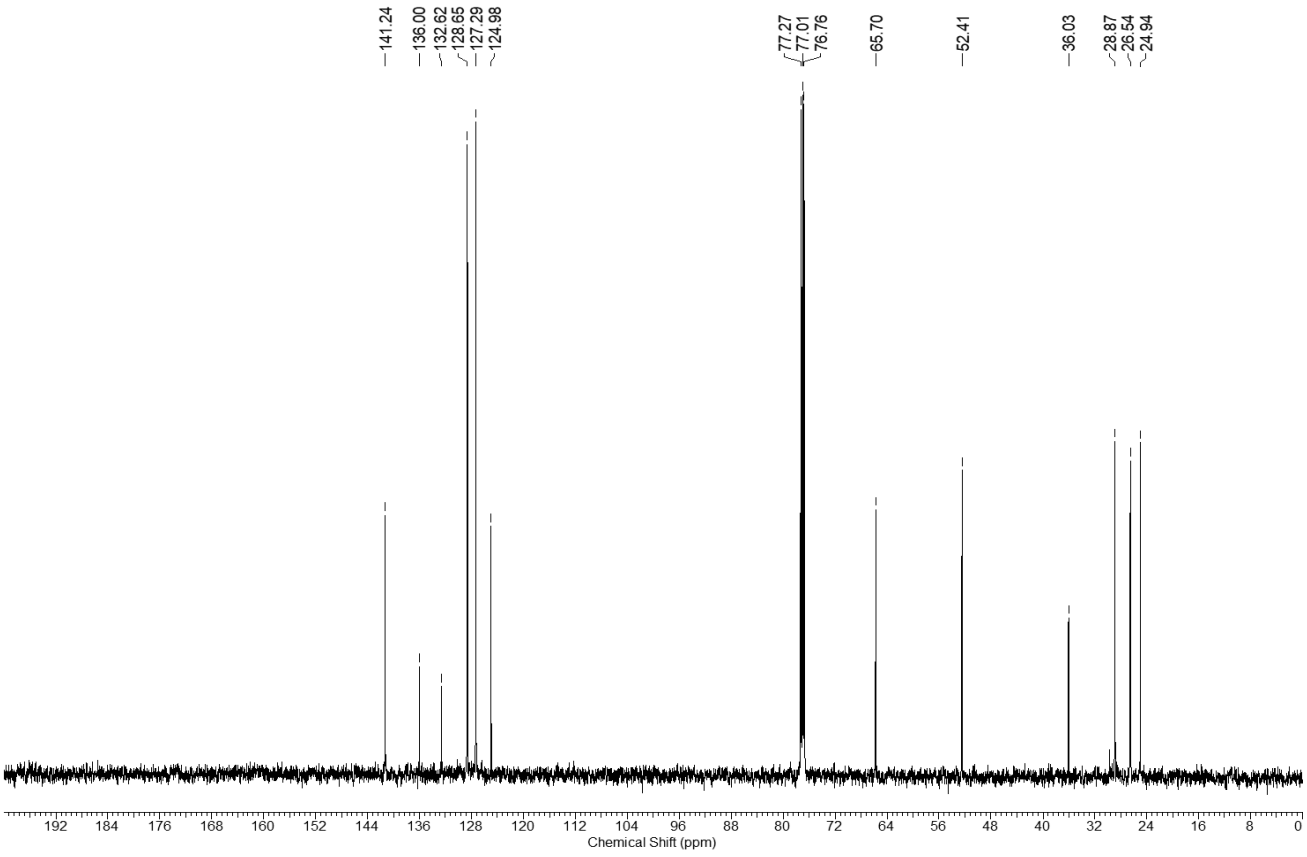


(*E*)-4,4-dimethyl-6-{4-(trifluoromethyl)phenyl}hex-5-en-2-ol (58c)

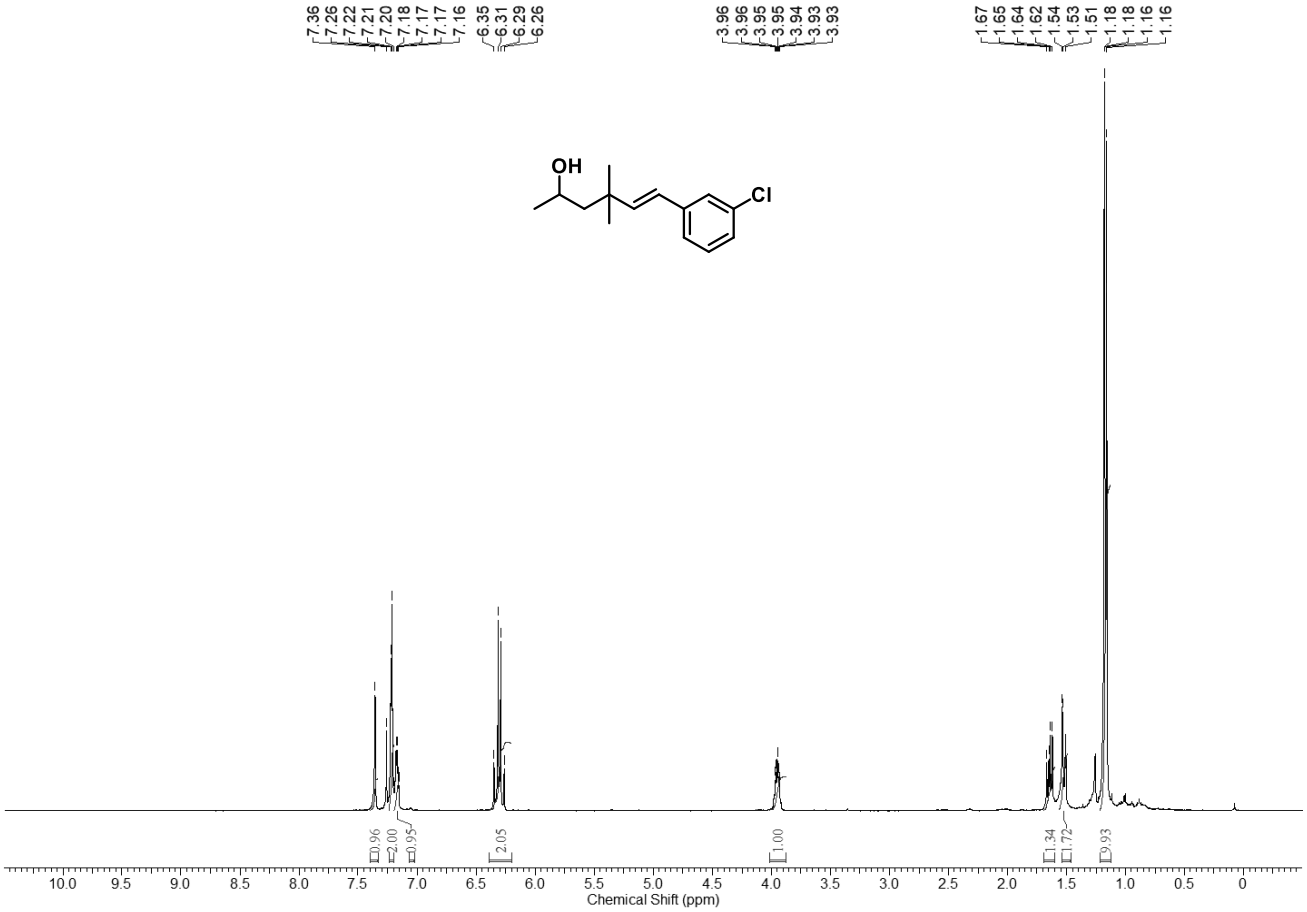


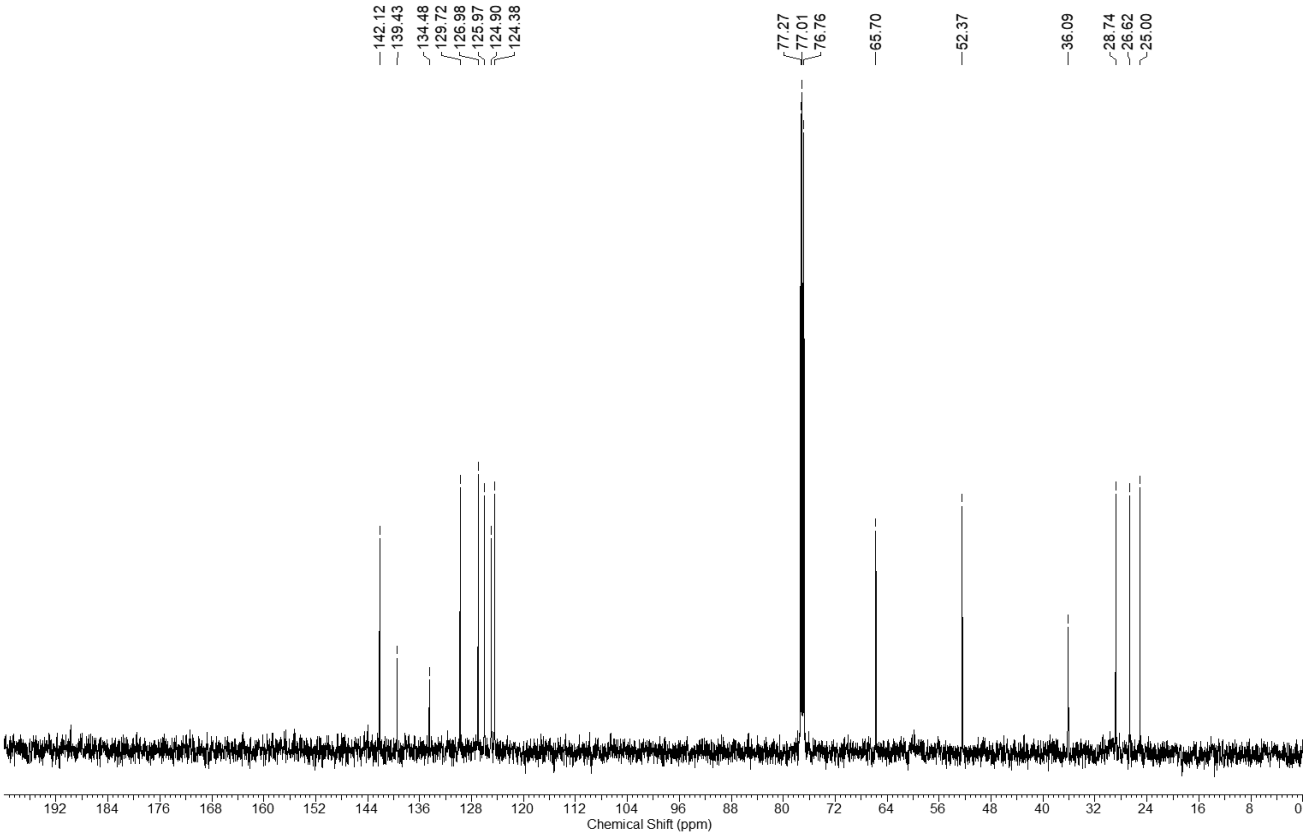
(*E*)-6-(4-Chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58d)



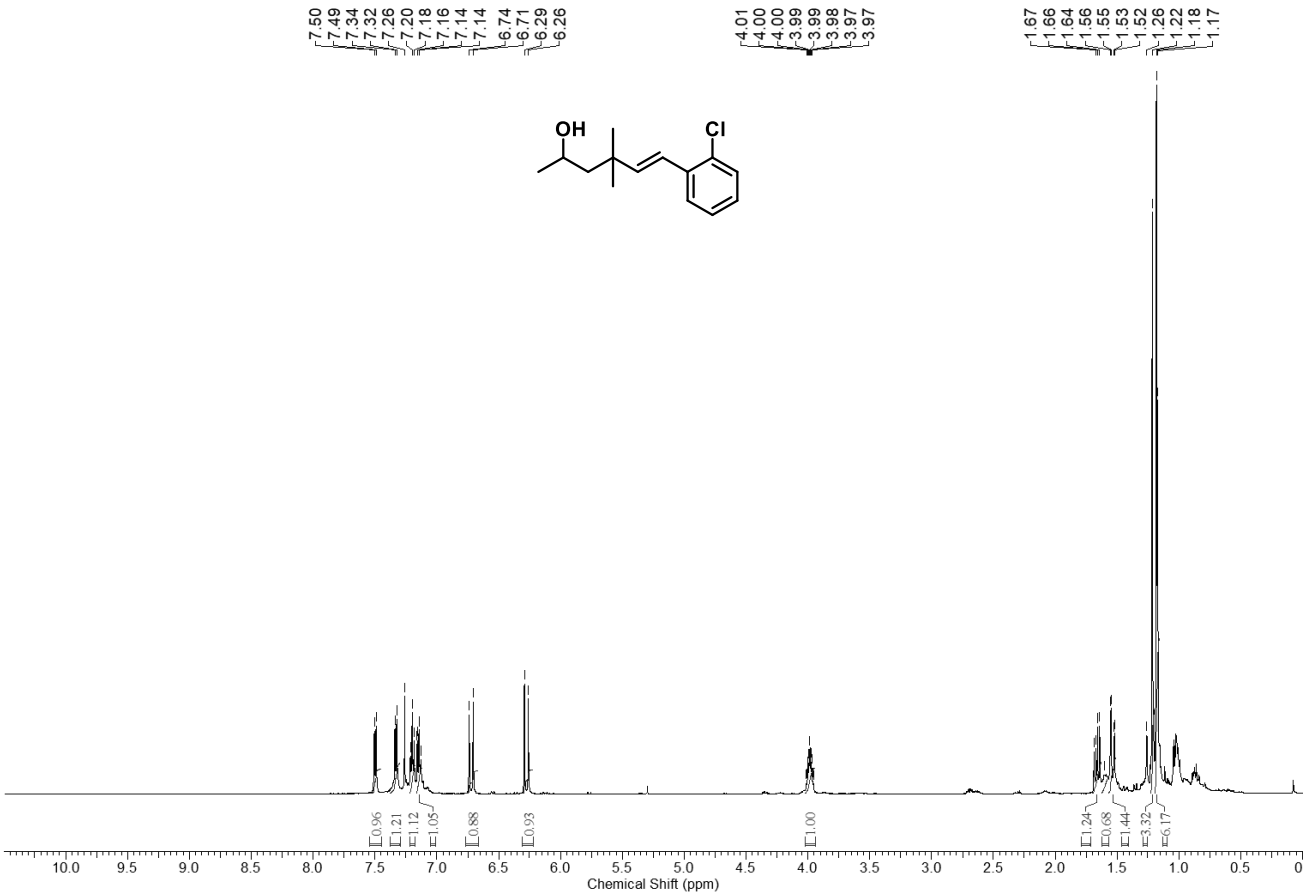


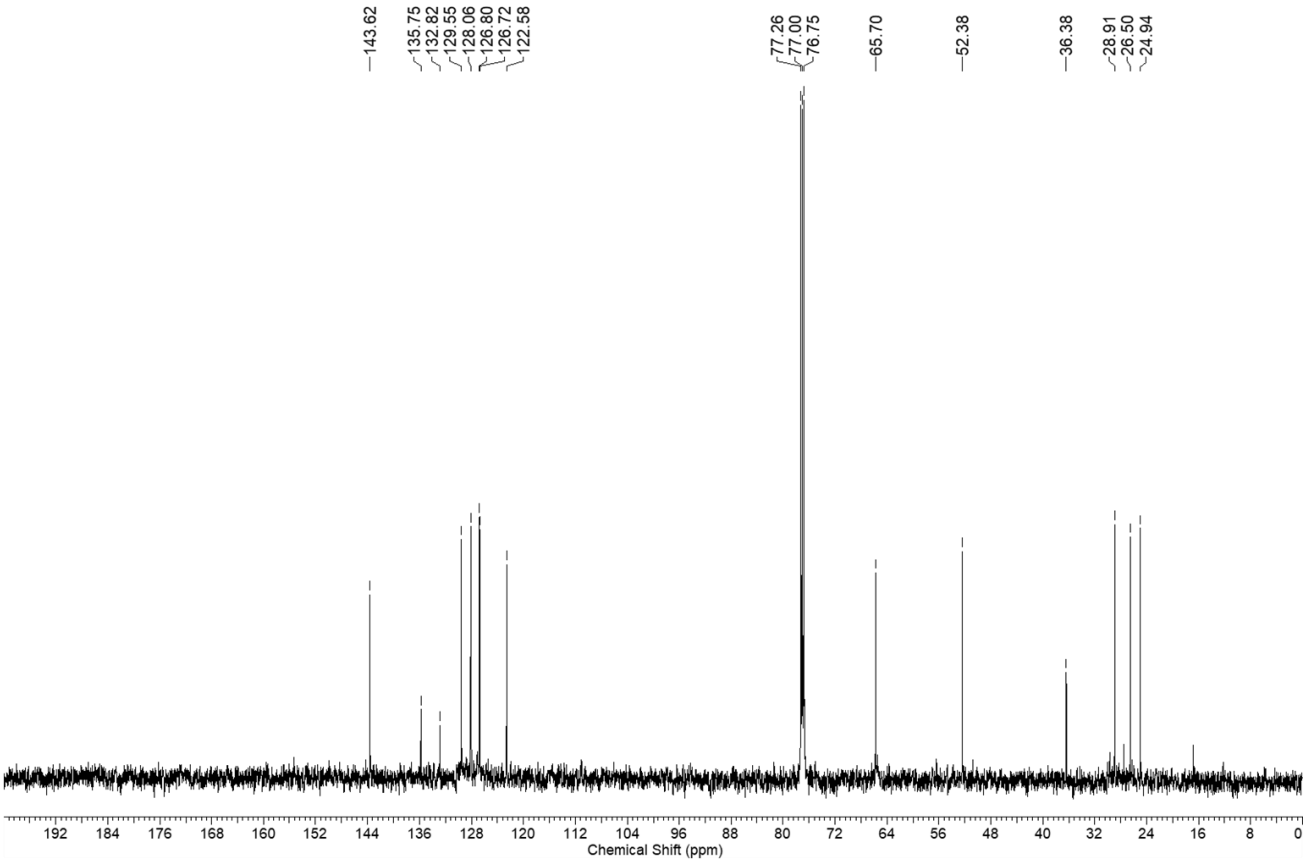
(*E*)-6-(3-chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58e)



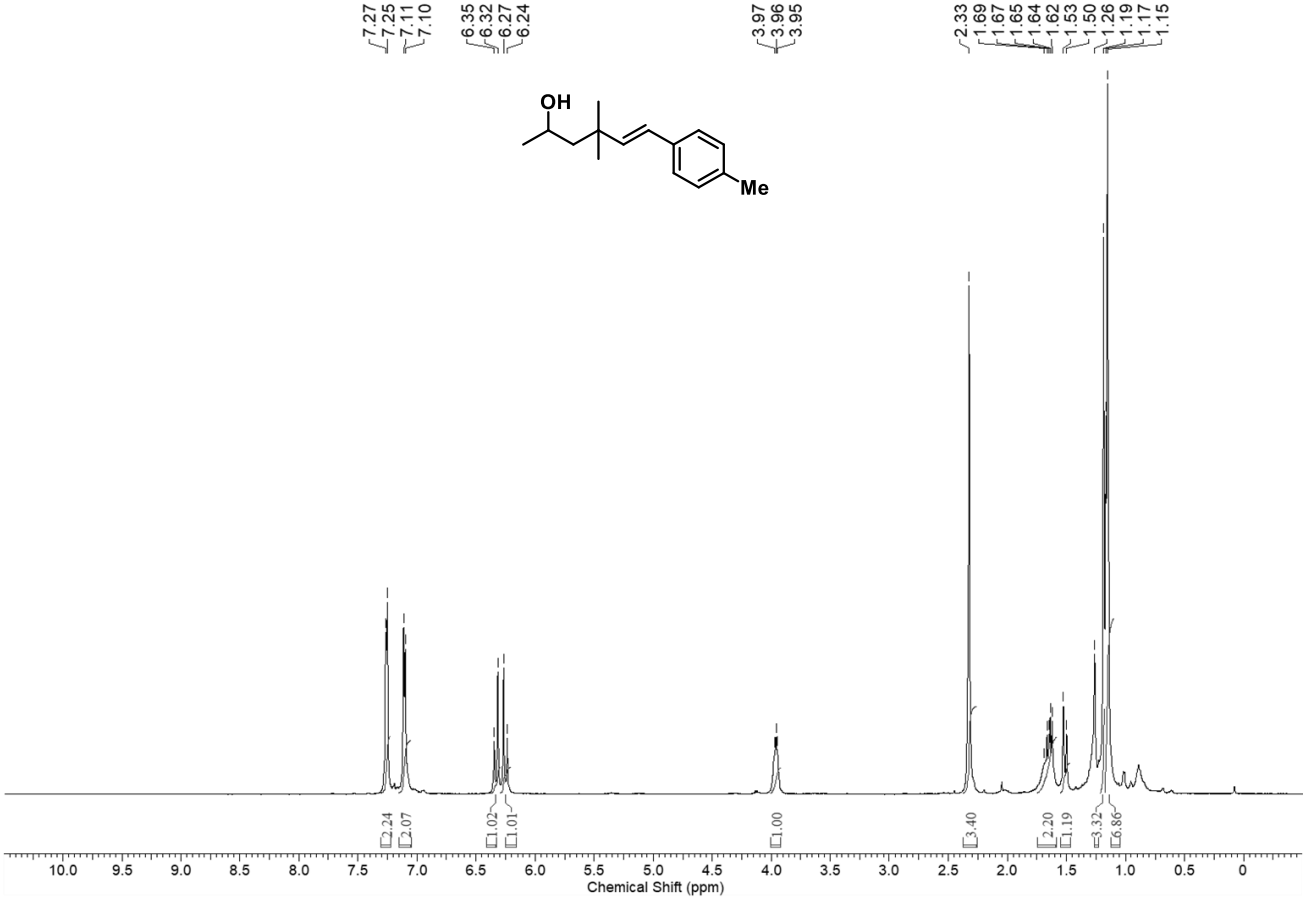


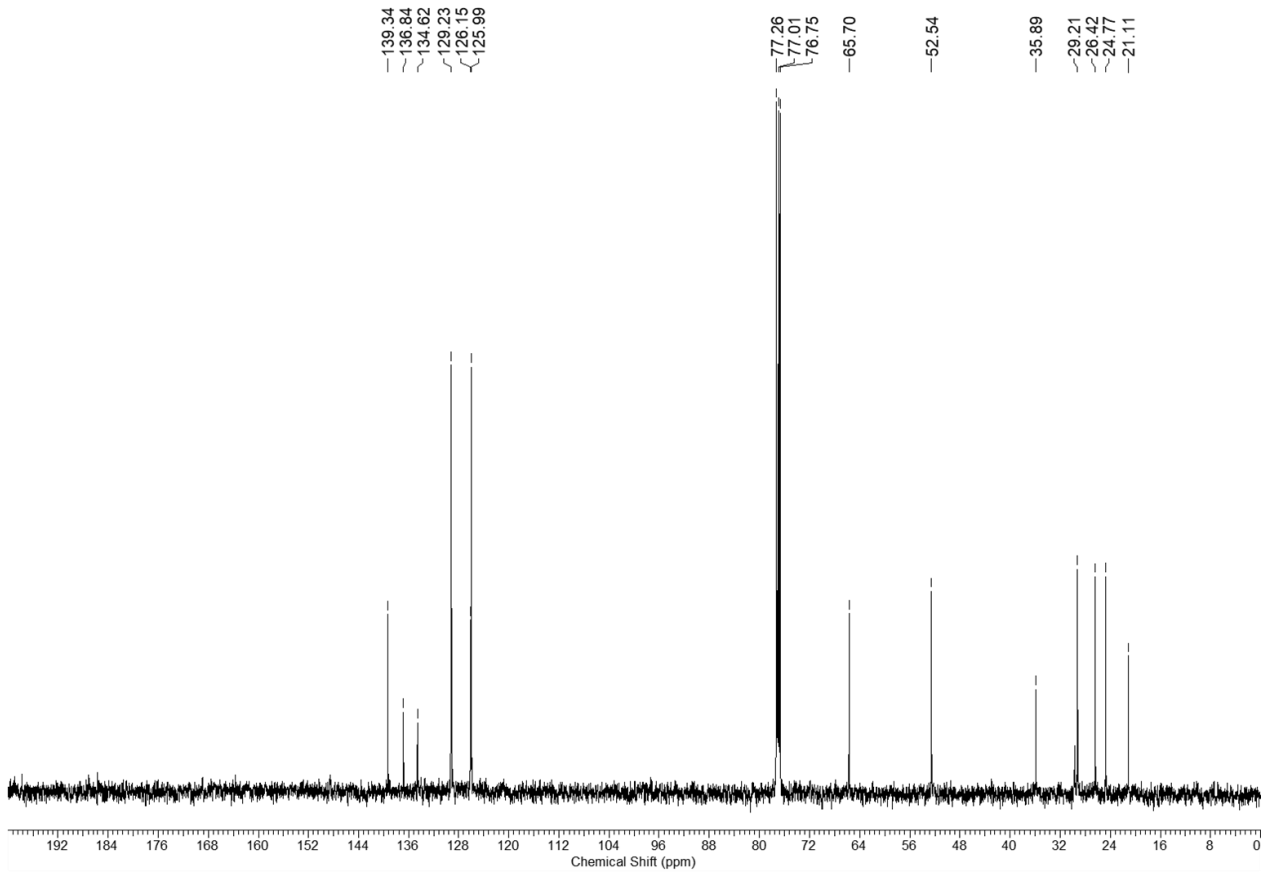
(*E*)-6-(2-chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58f)



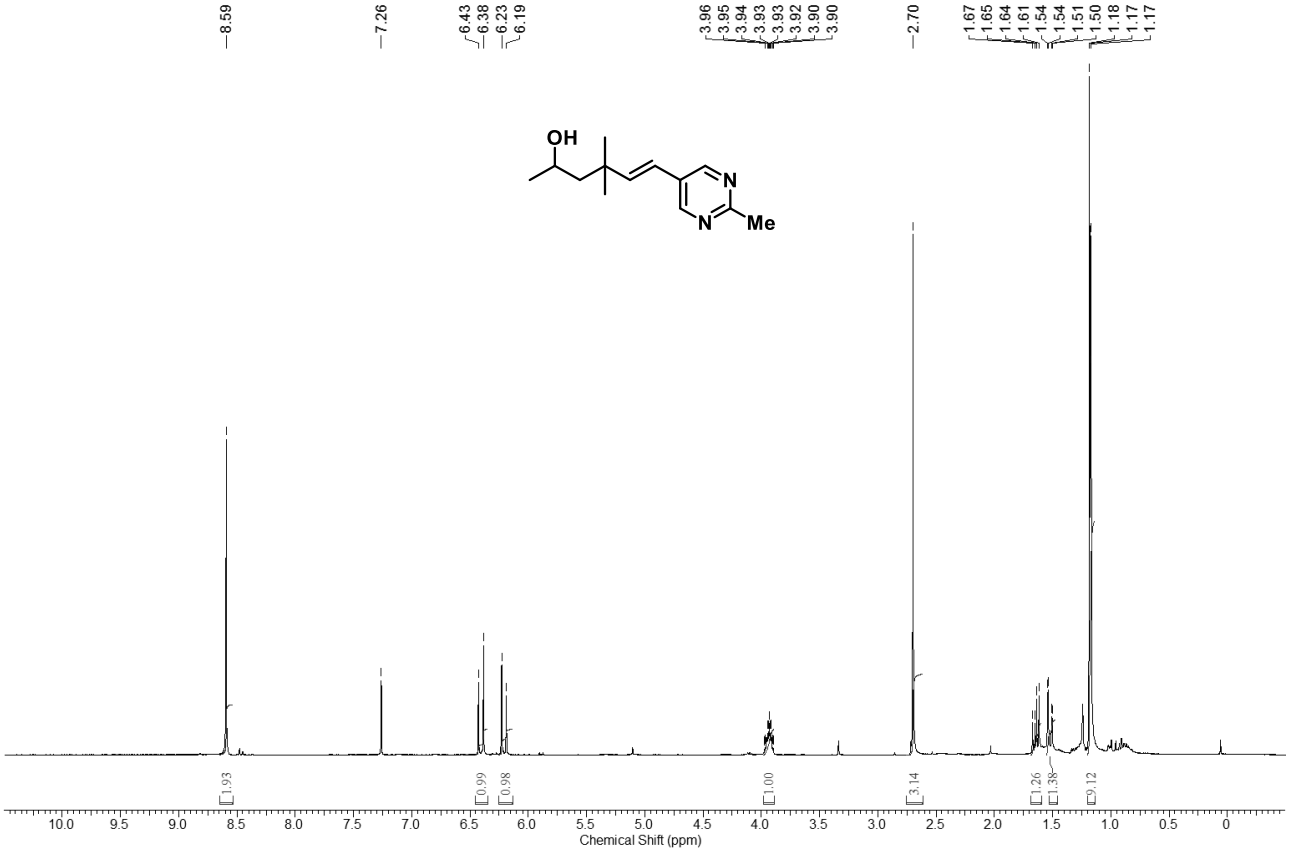


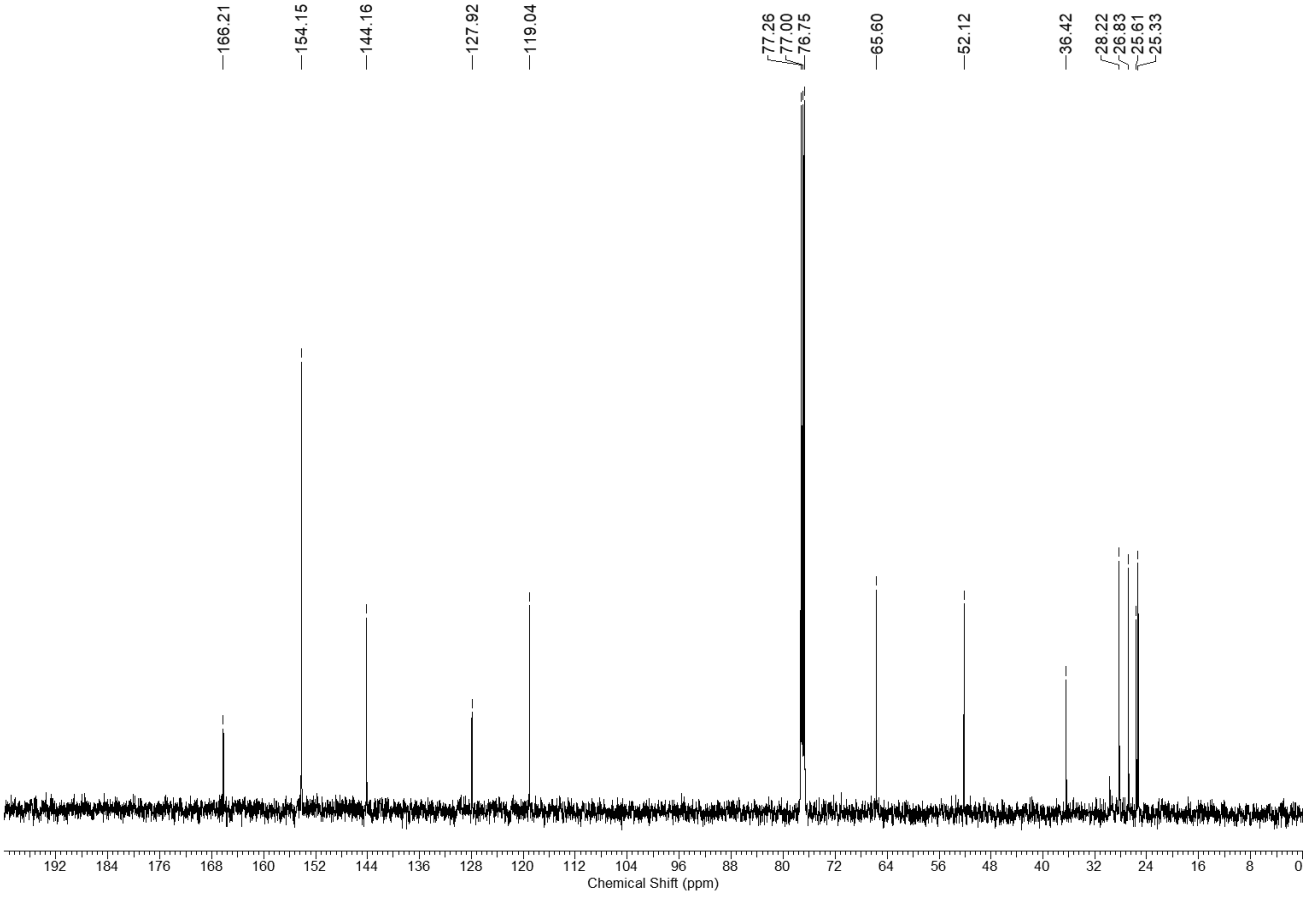
(*E*)-4,4-Dimethyl-6-(*p*-tolyl)hex-5-en-2-ol (58g)



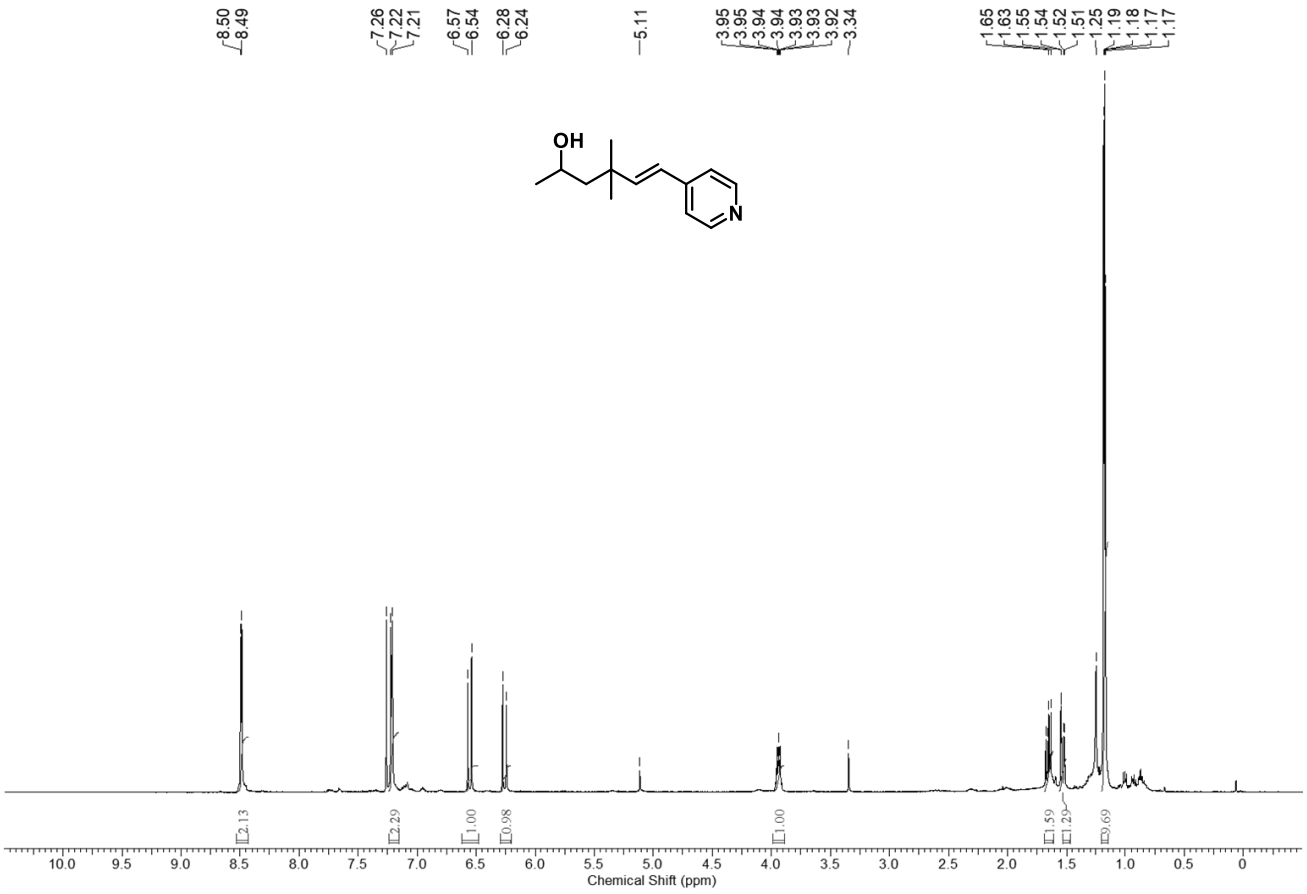


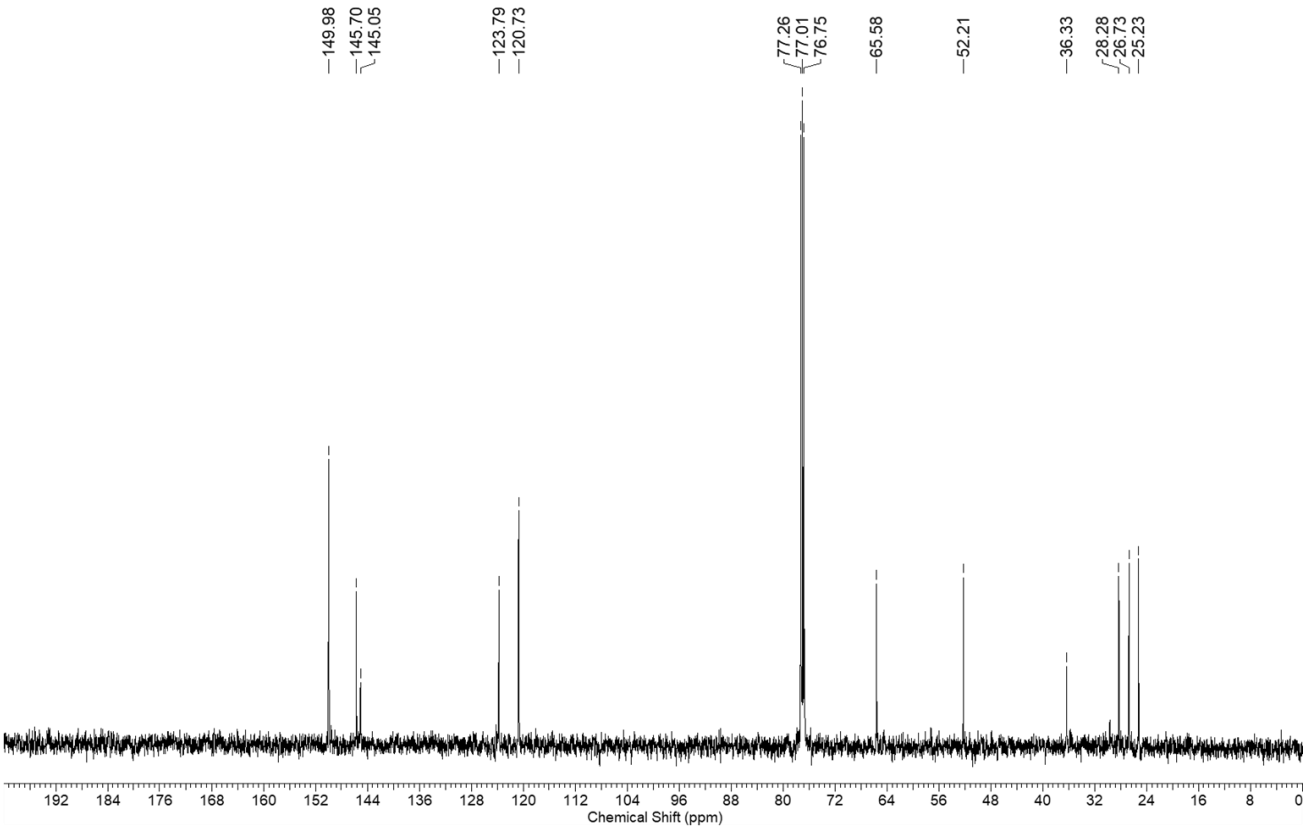
(*E*)-4,4-Dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)hex-5-en-2-ol (58i)



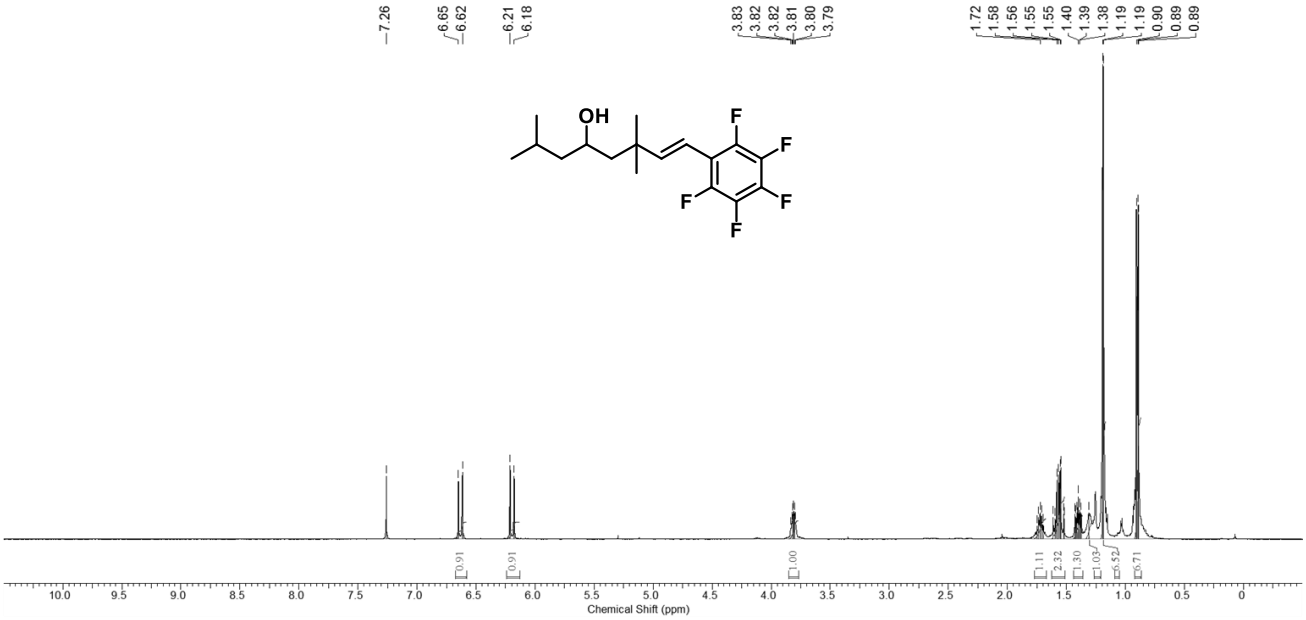


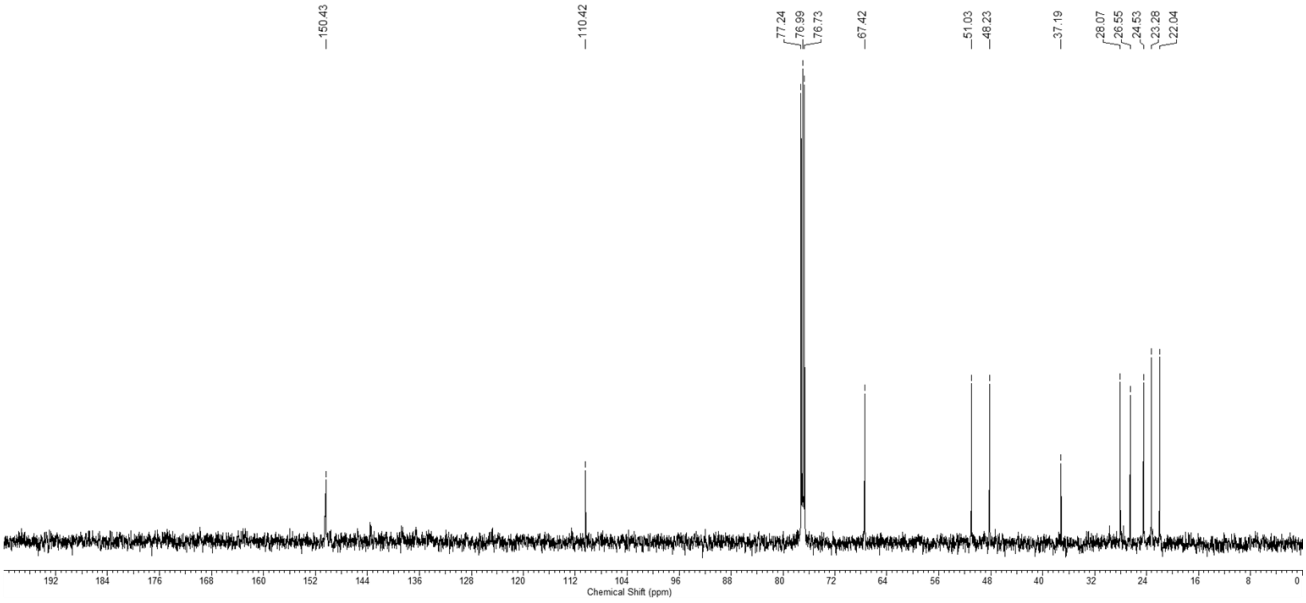
(*E*)-4,4-dimethyl-6-(pyridin-4-yl)hex-5-en-2-ol (58j)

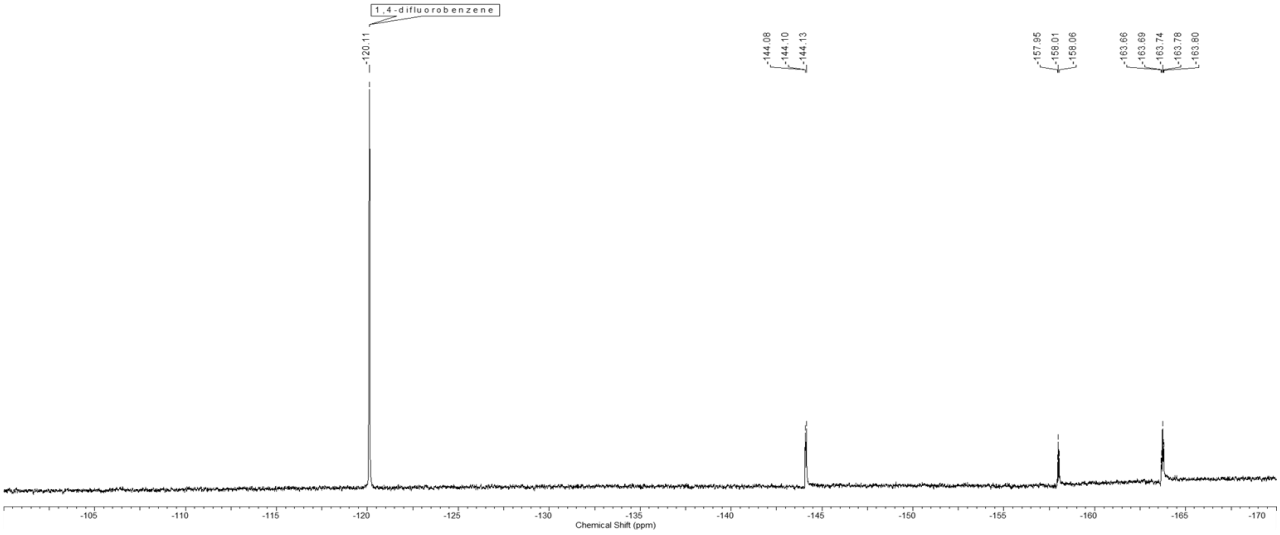




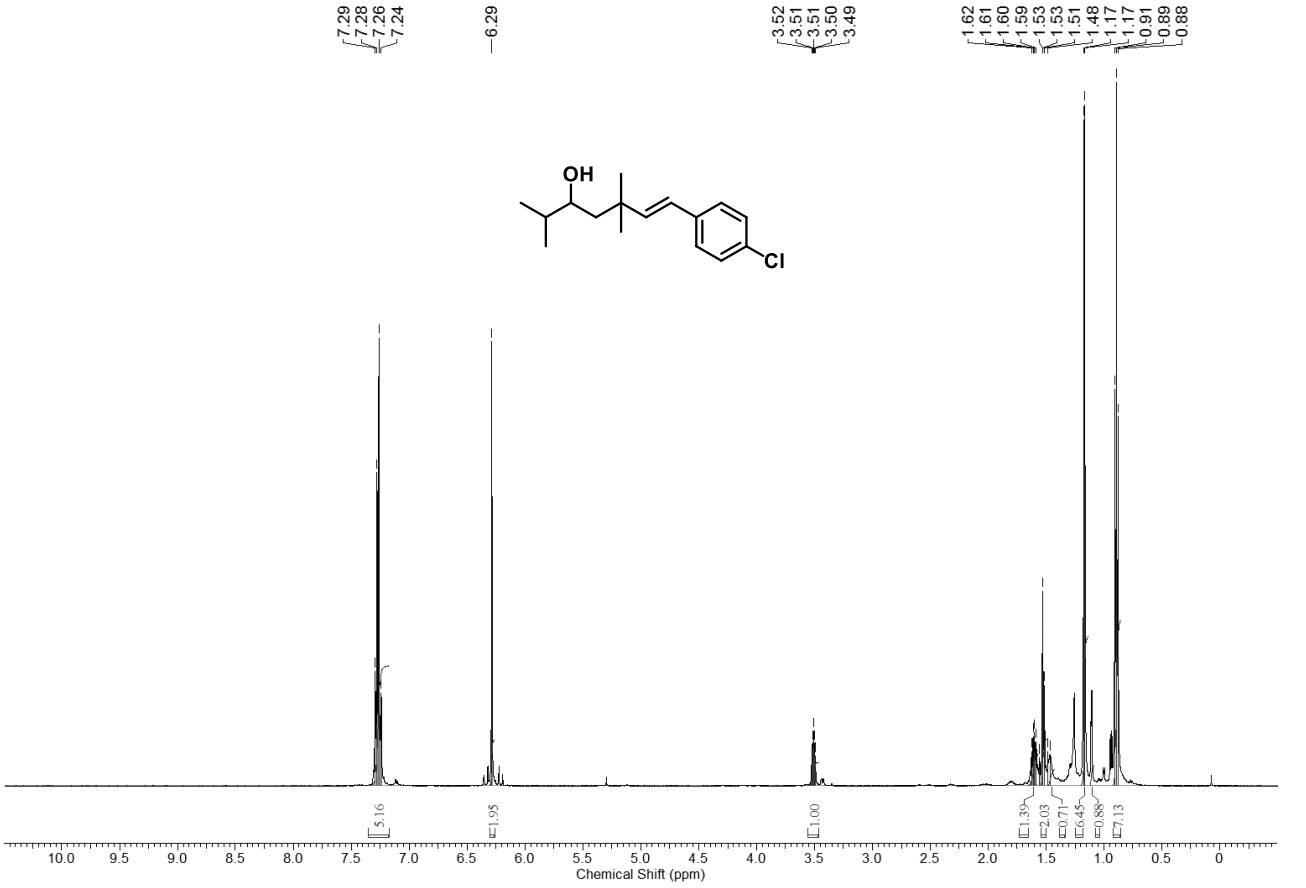
(*E*)-2,6,6-Trimethyl-8-(perfluorophenyl)oct-7-en-4-ol (58m)

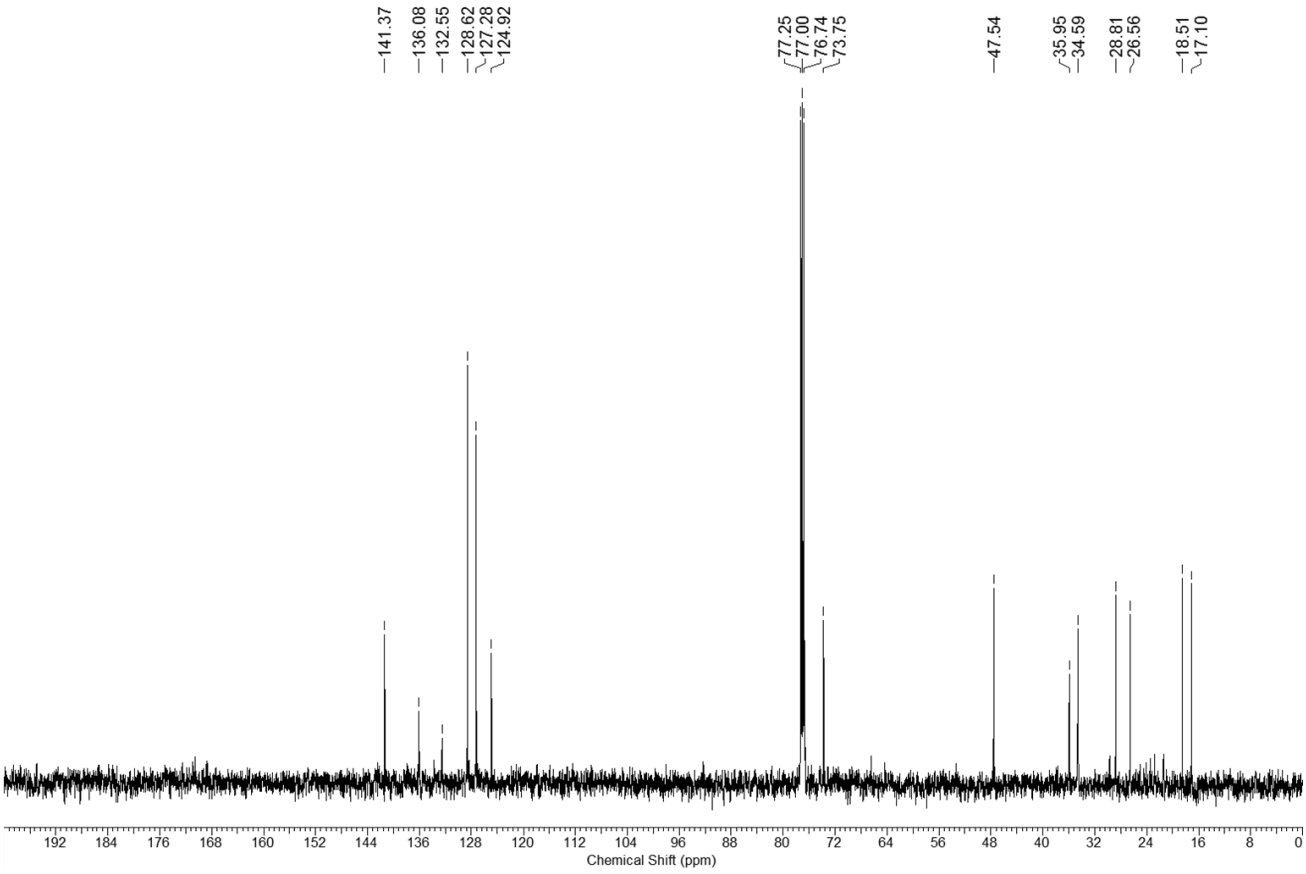






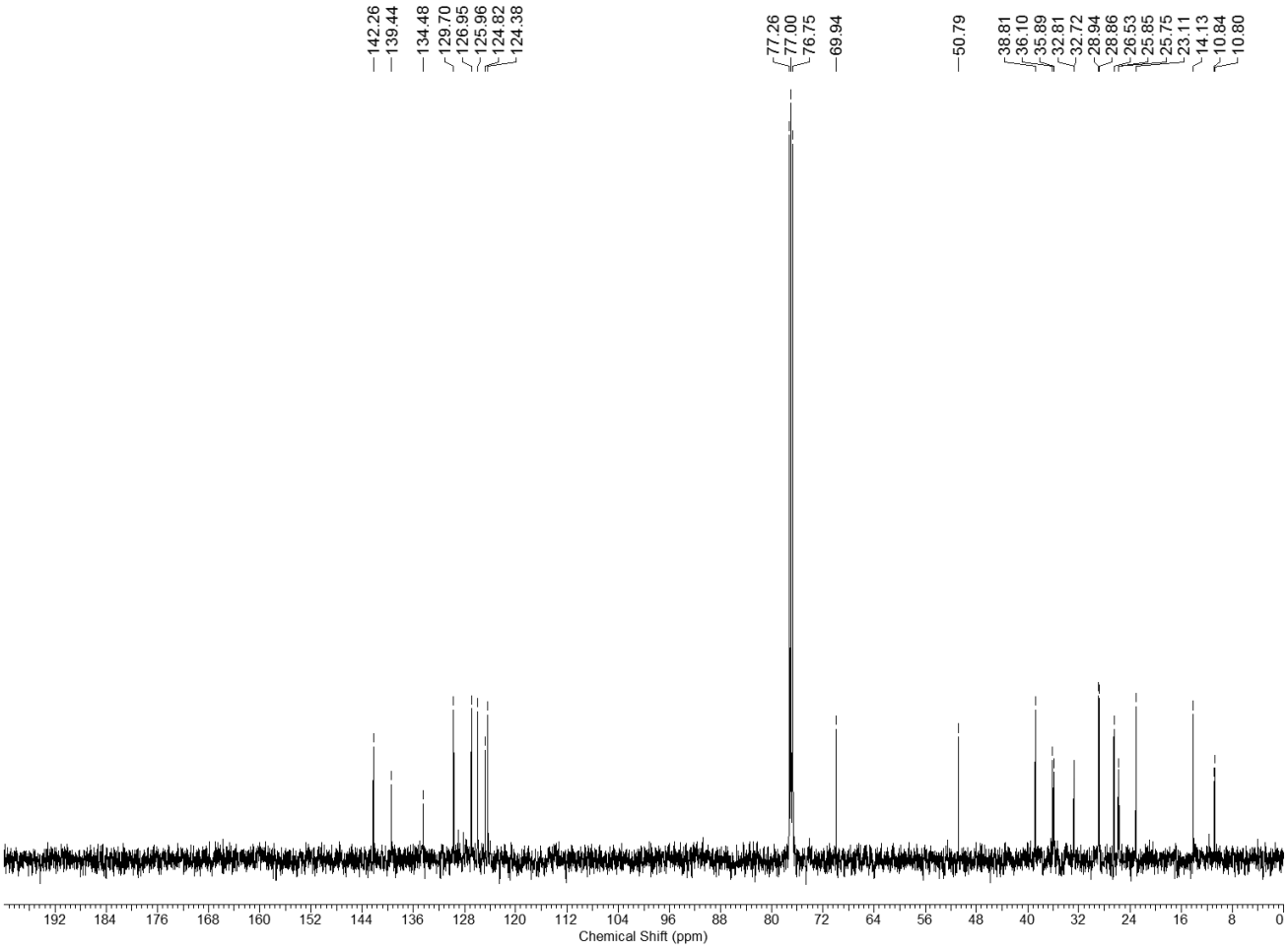
(*E*)-7-(4-Chlorophenyl)-2,5,5-trimethylhept-6-en-3-ol (58n)



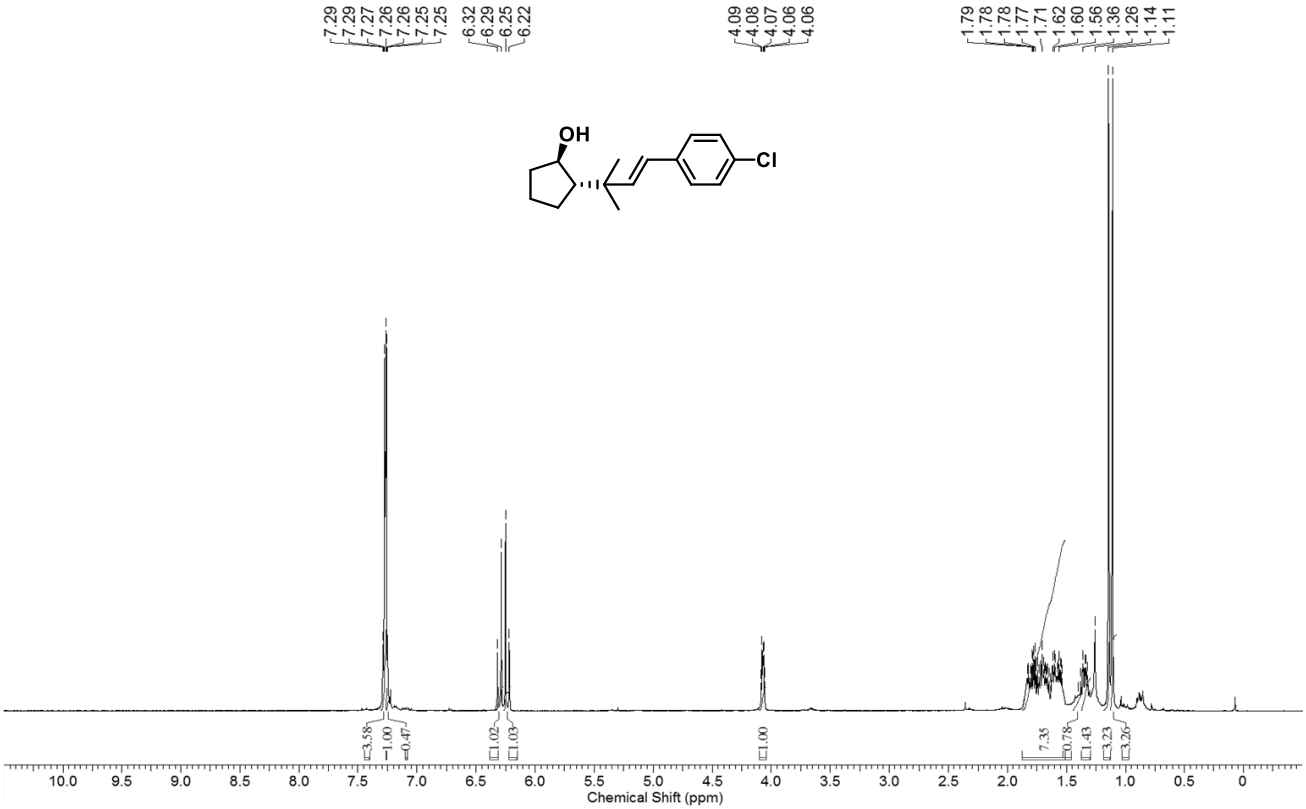


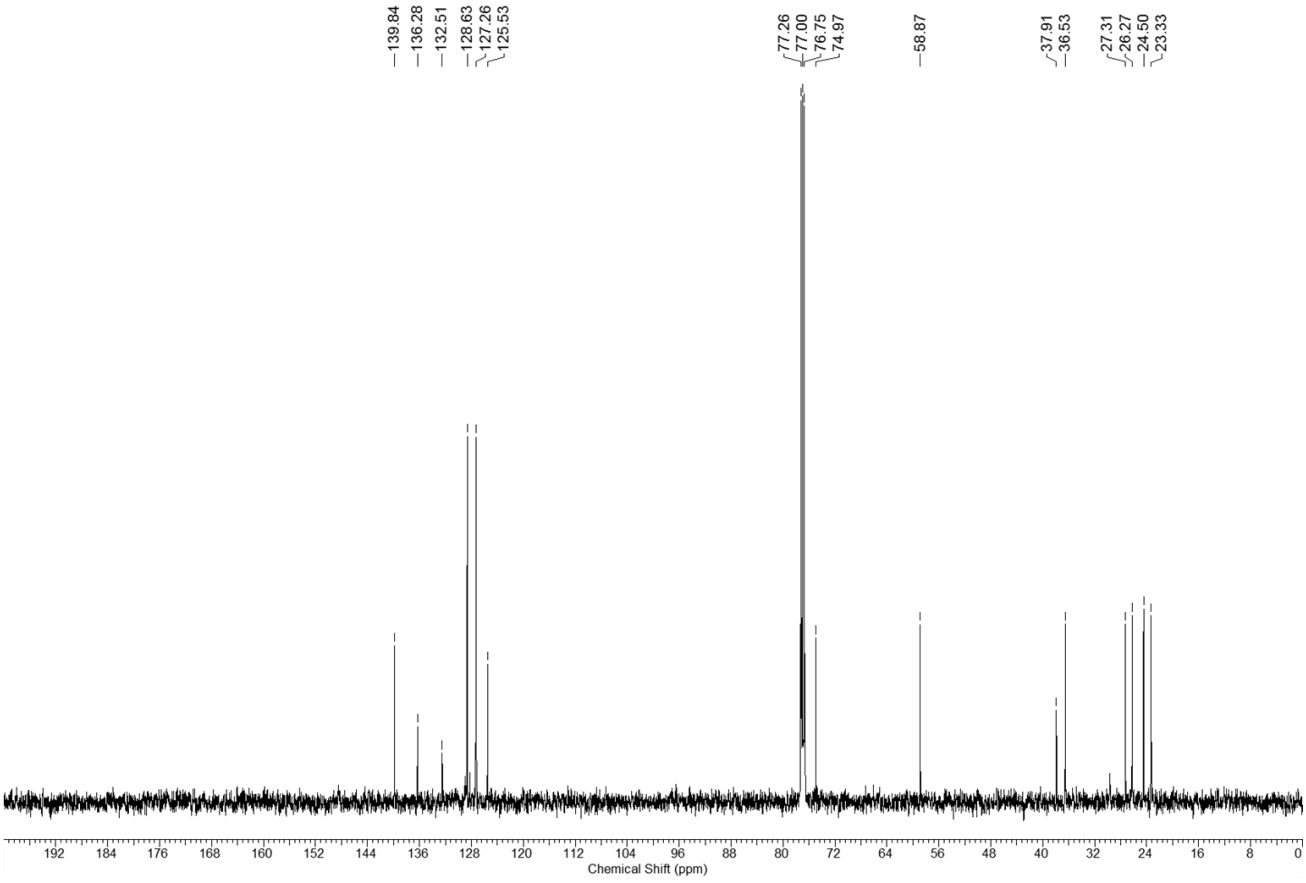
(*E*)-1-(3-Chlorophenyl)-8-ethyl-3,3-dimethyldodec-1-en-5-ol (58o)



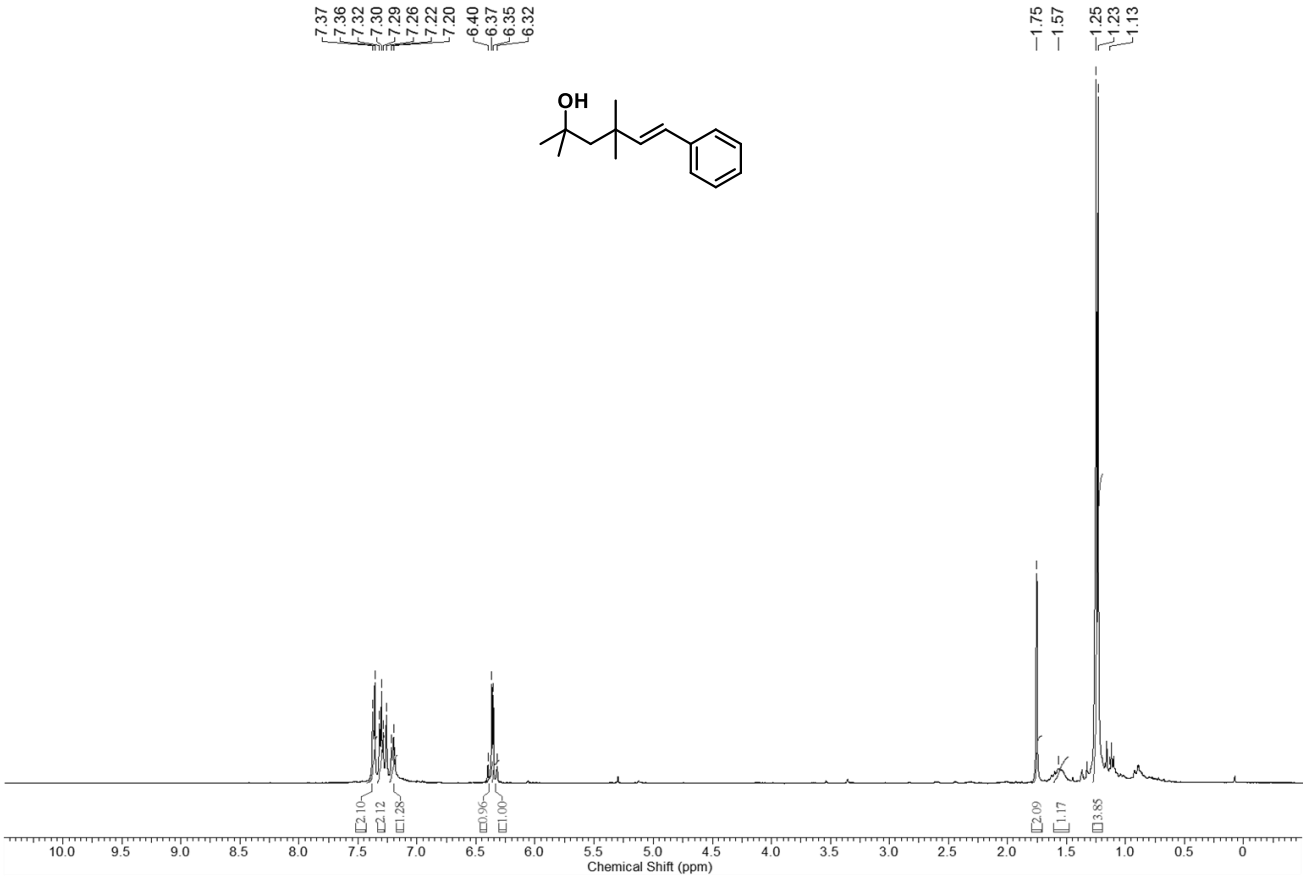


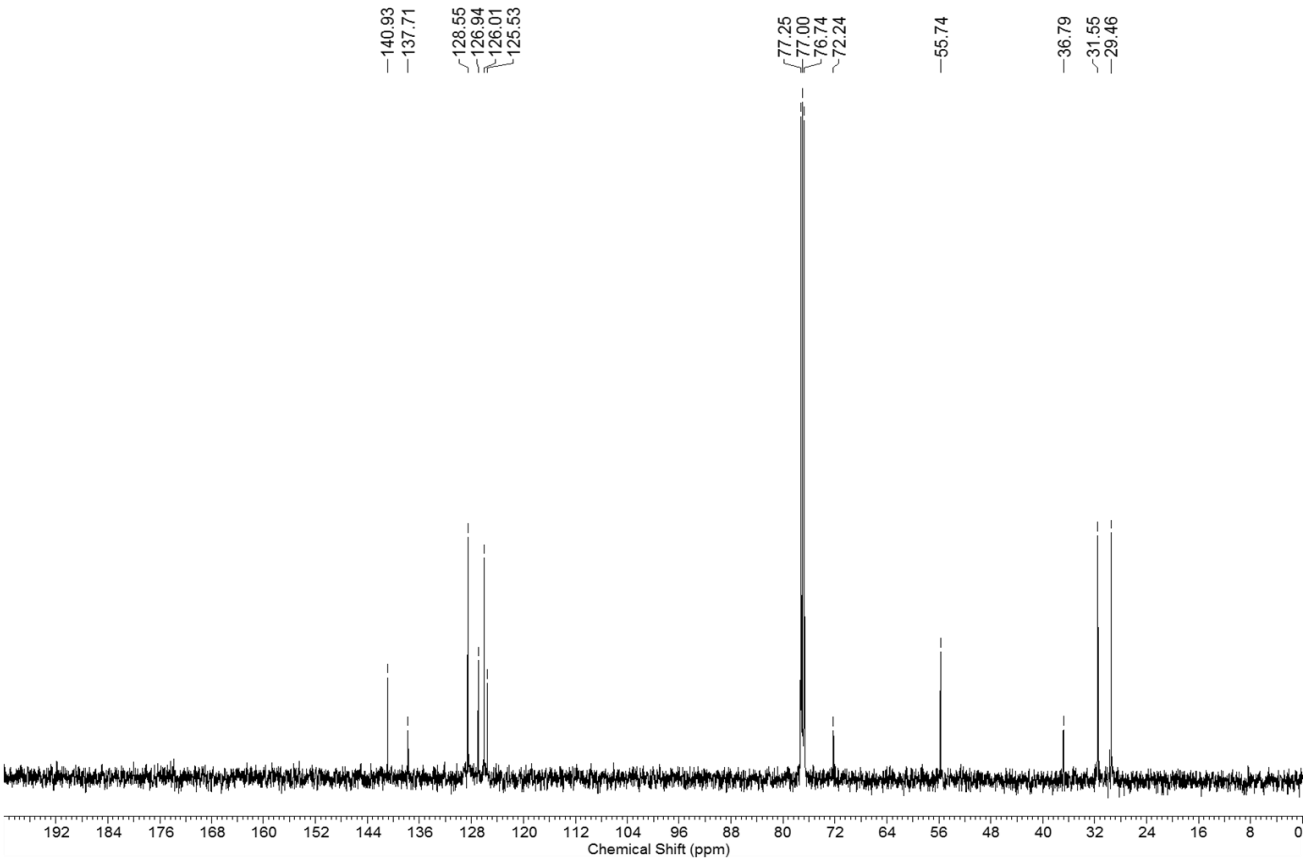
2-{(*E*)-4-(4-Chlorophenyl)-2-methylbut-3-en-2-yl}cyclopentan-1-ol (58p)



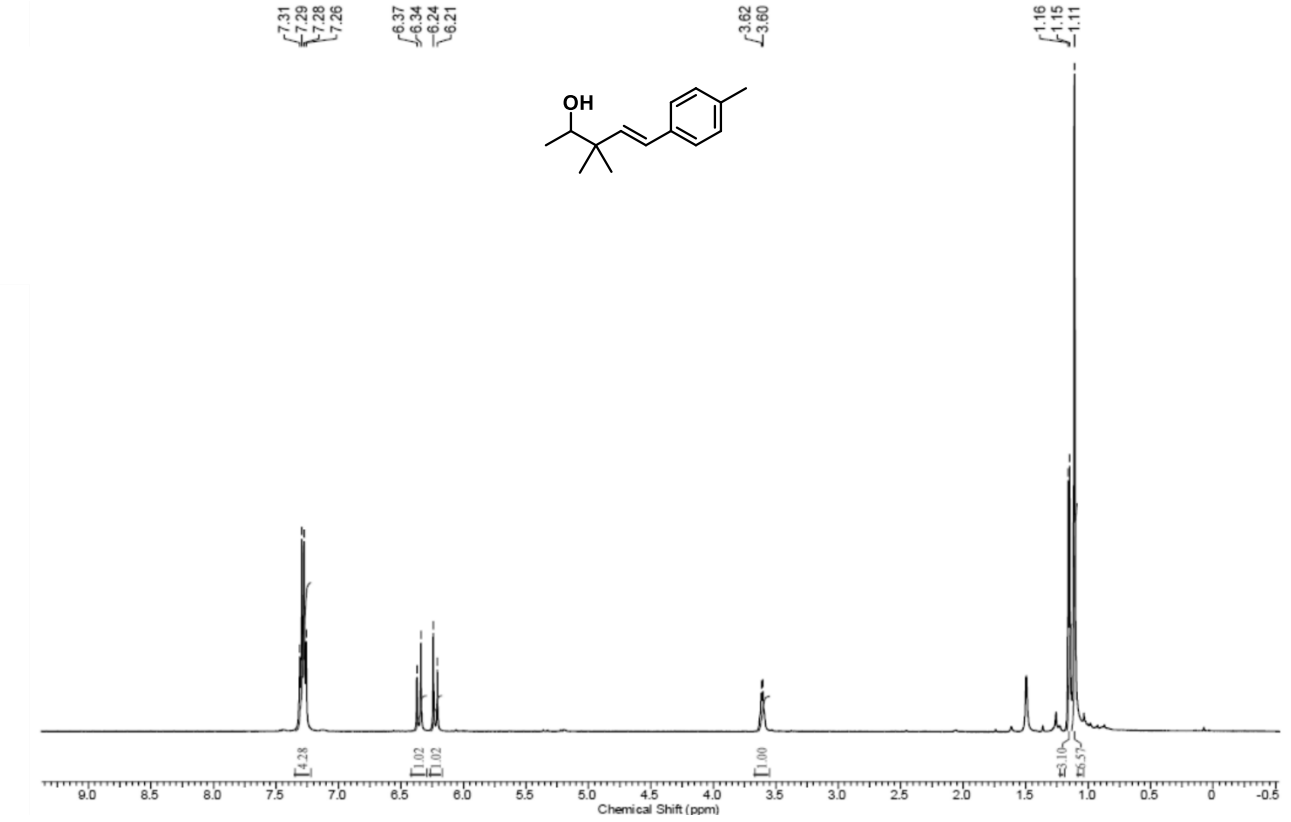


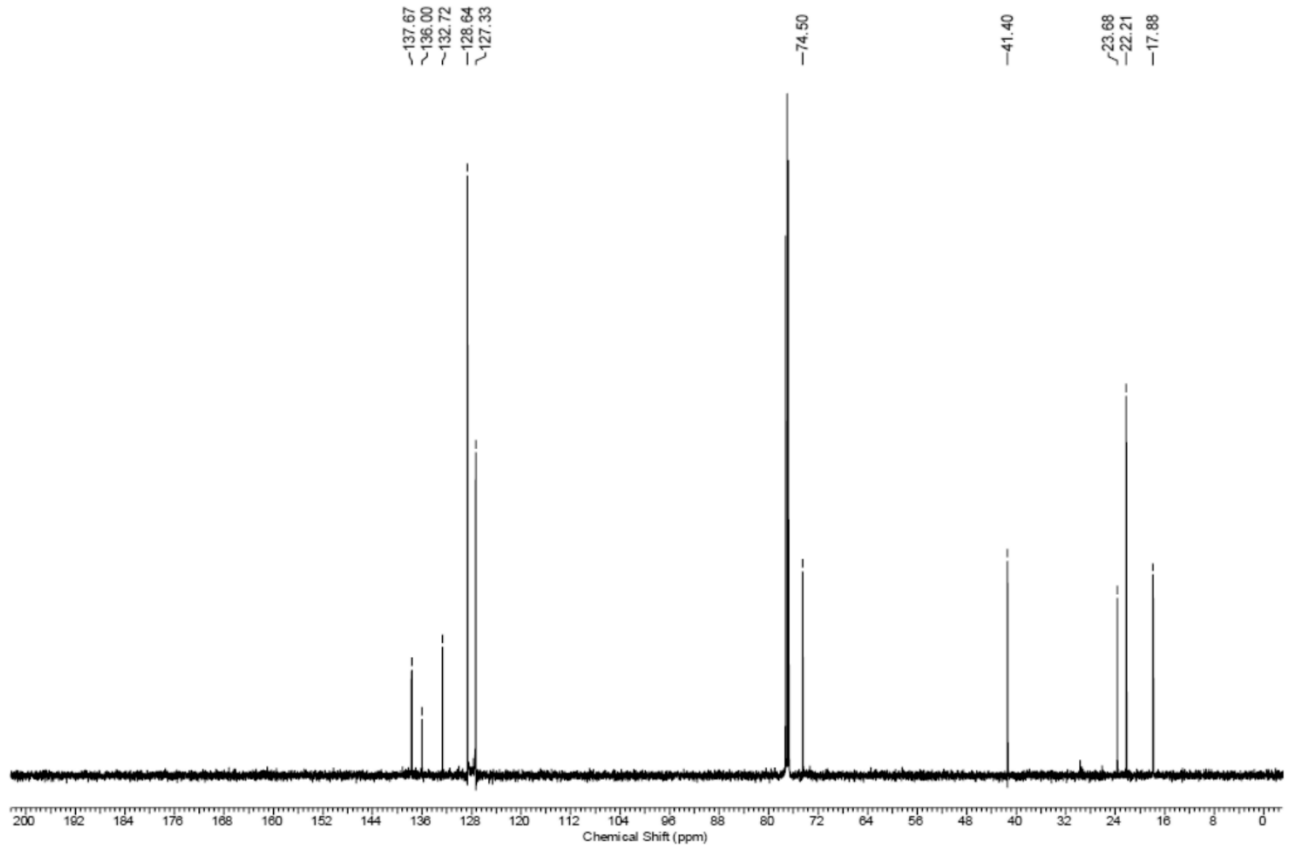
(*E*)-2,4,4-Trimethyl-6-phenylhex-5-en-2-ol (58q)



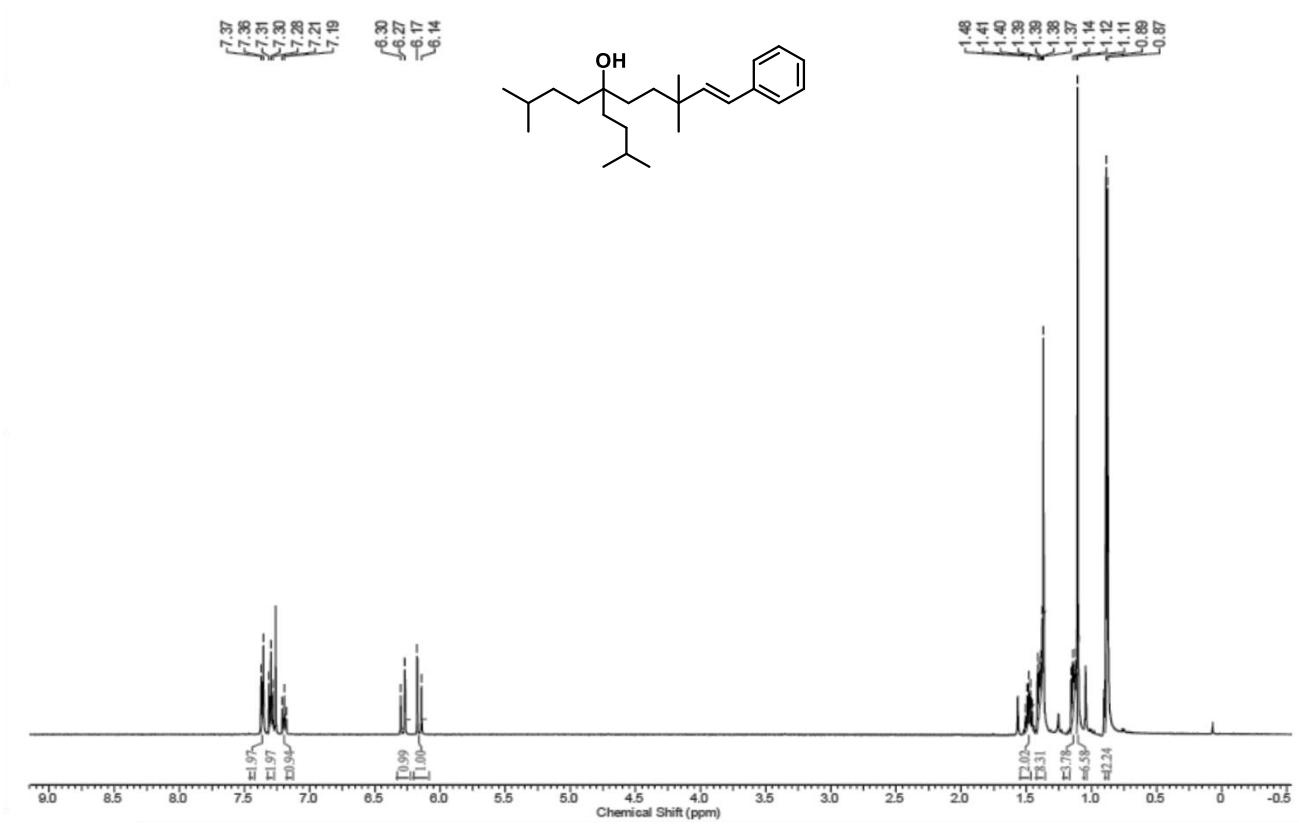


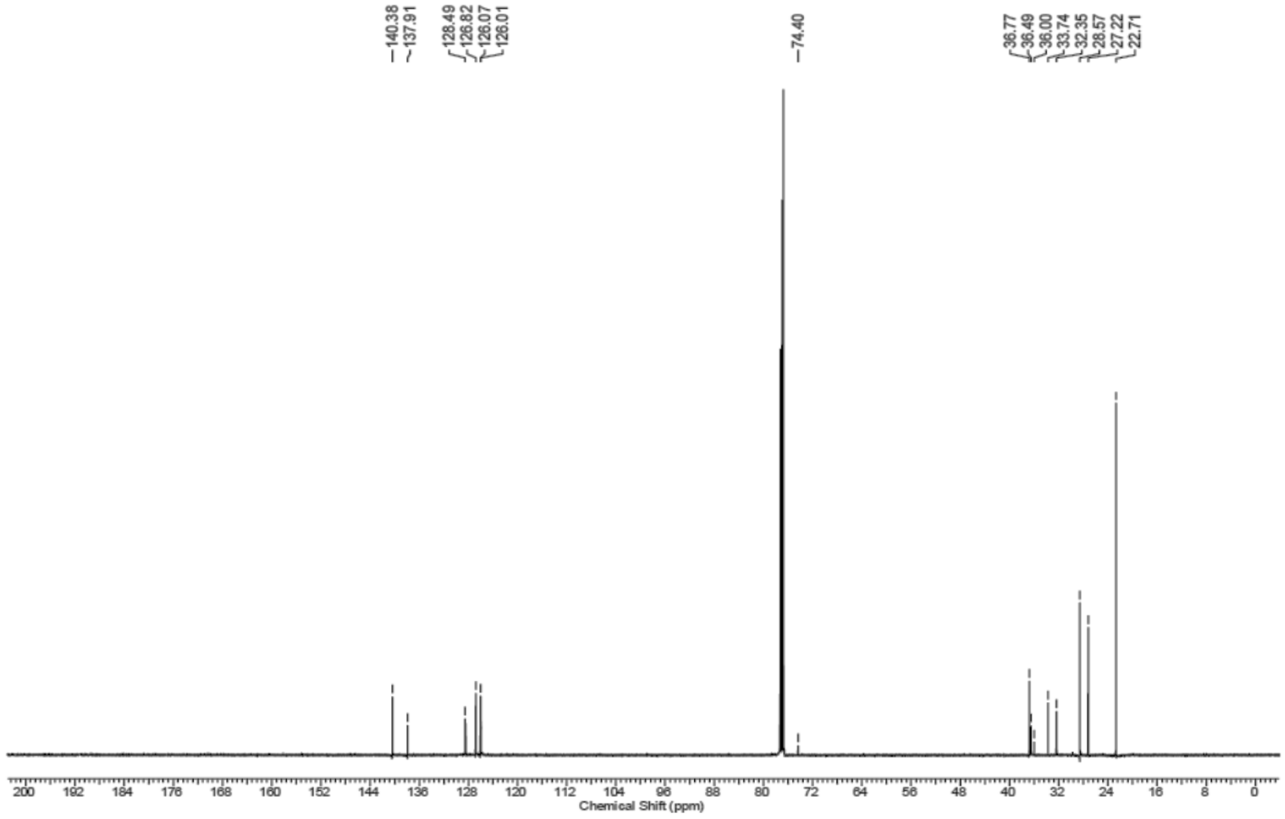
(*E*)-5-(4-Chlorophenyl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-ol (58s)



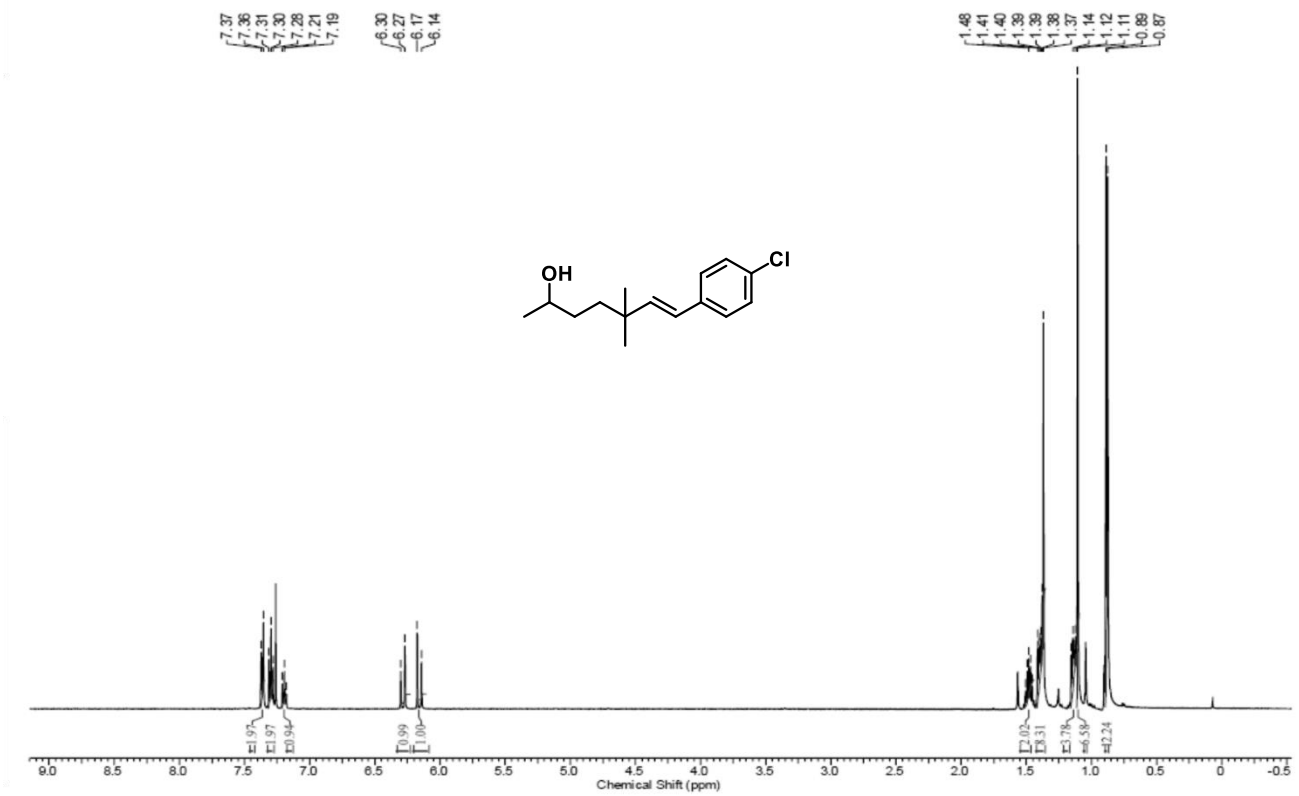


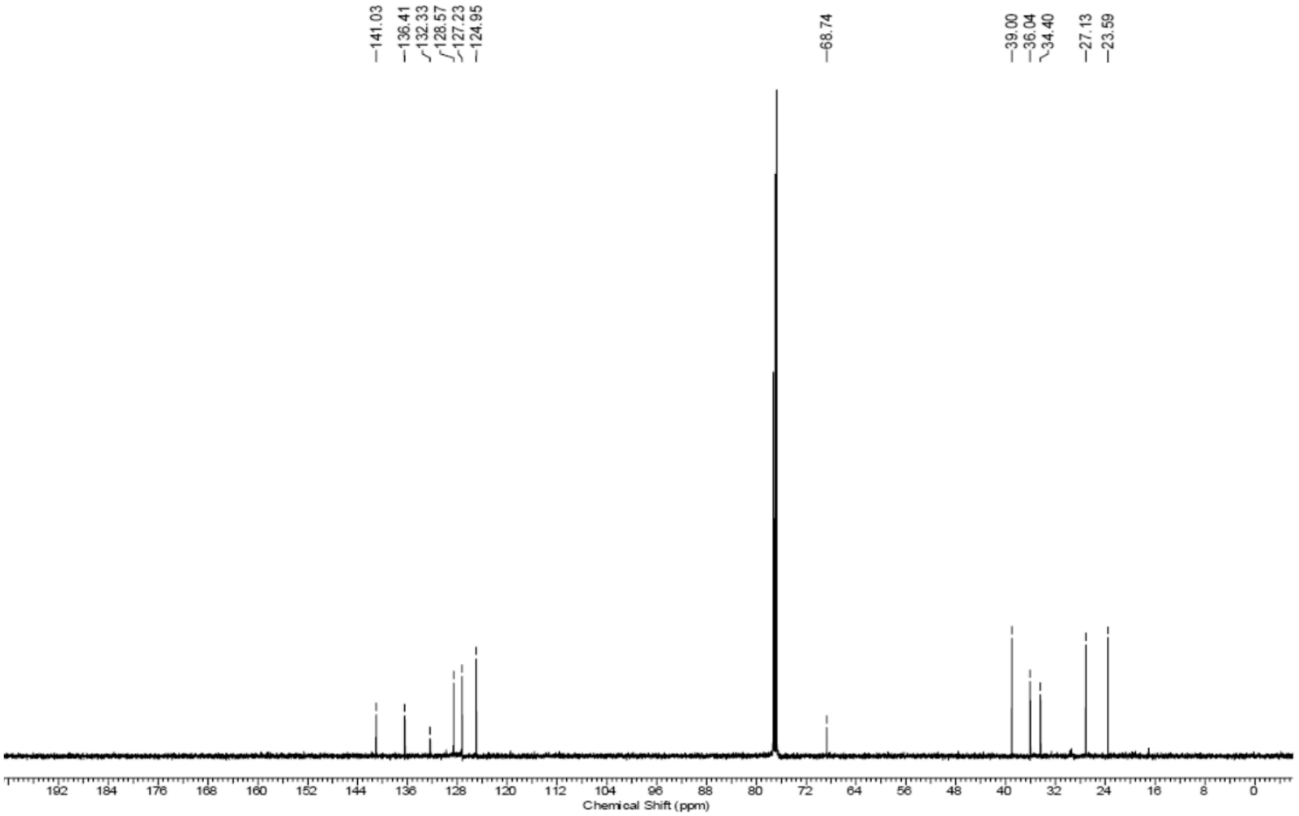
(*E*)-5-Isopentyl-2,8,8-trimethyl-10-phenyldec-9-en-5-ol (58u)



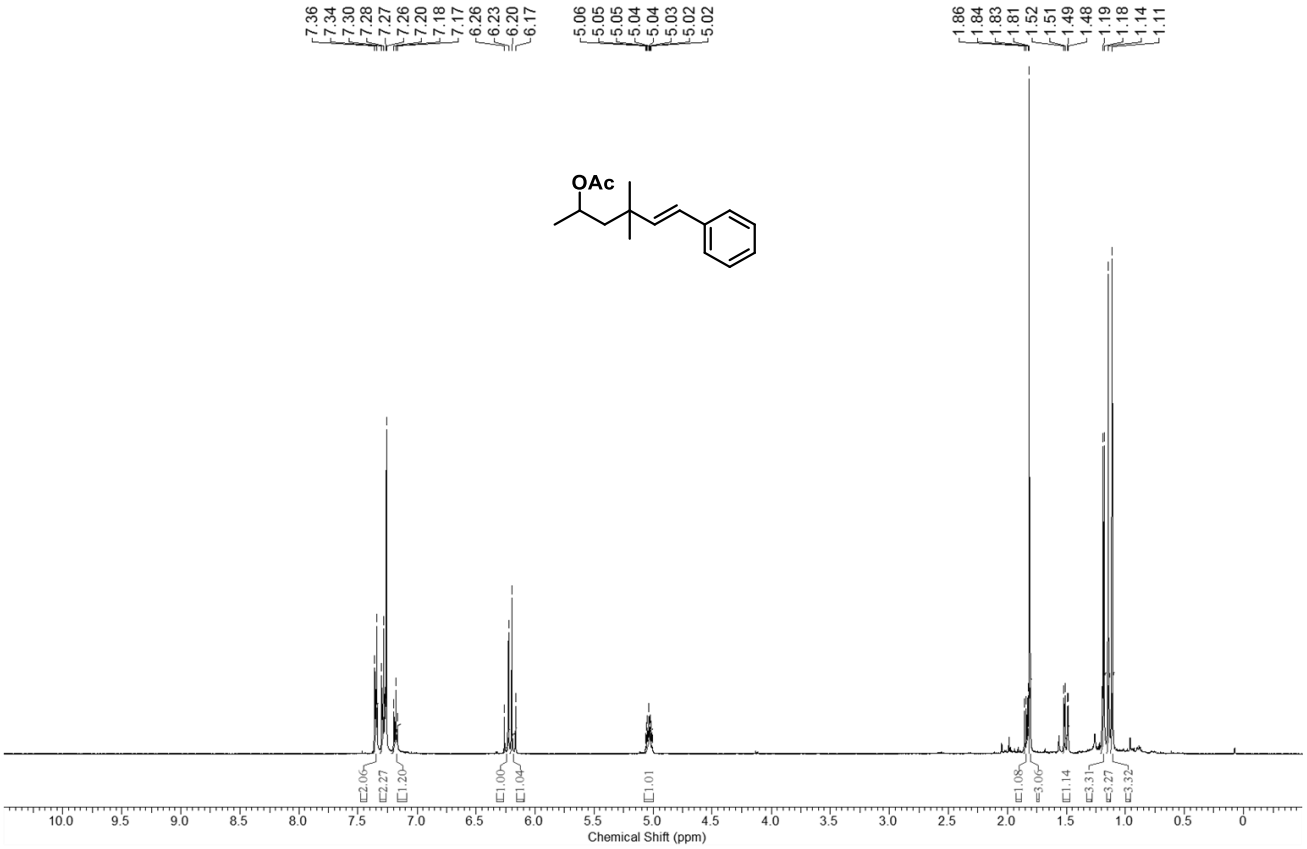


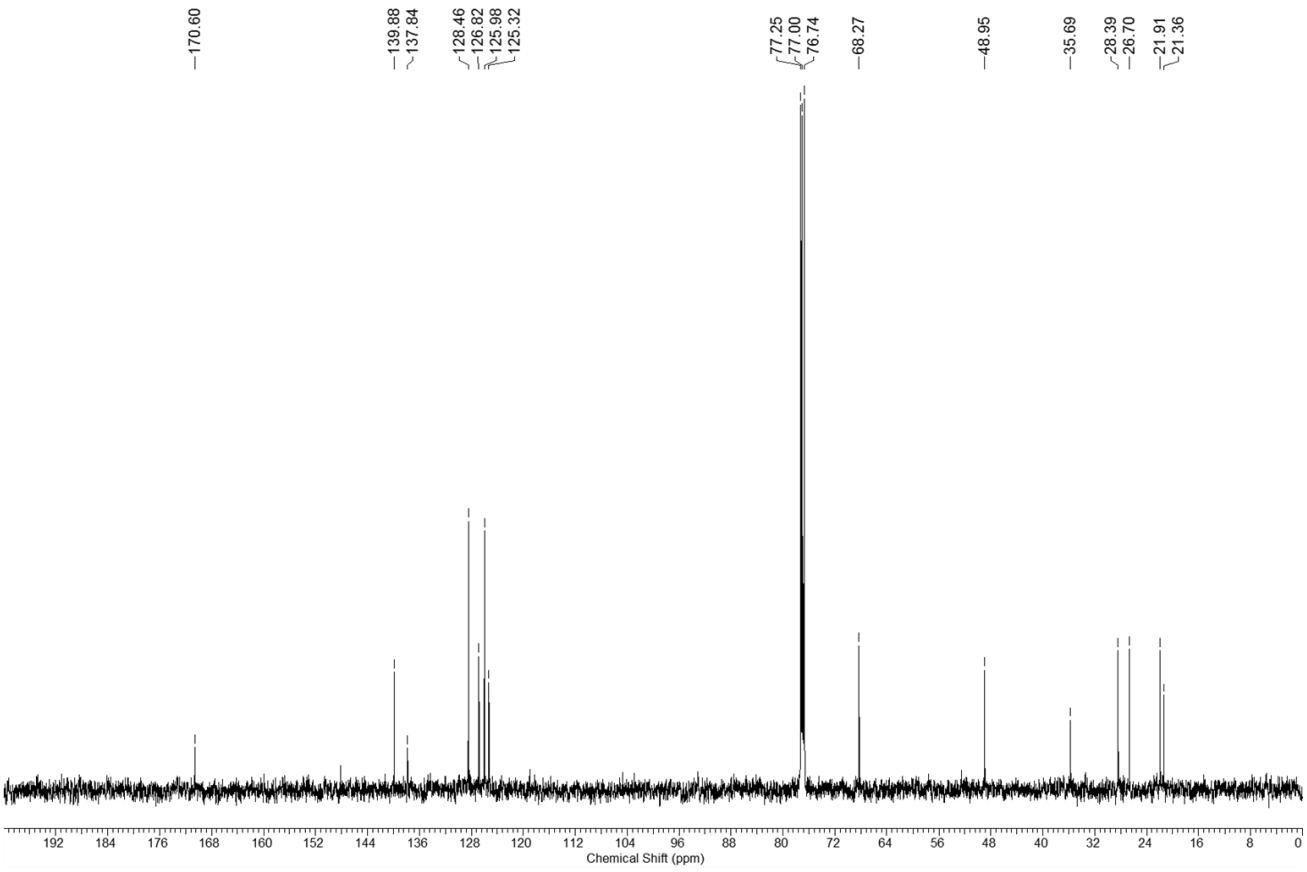
(*E*)-7-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethylhept-6-en-2-ol (58v)



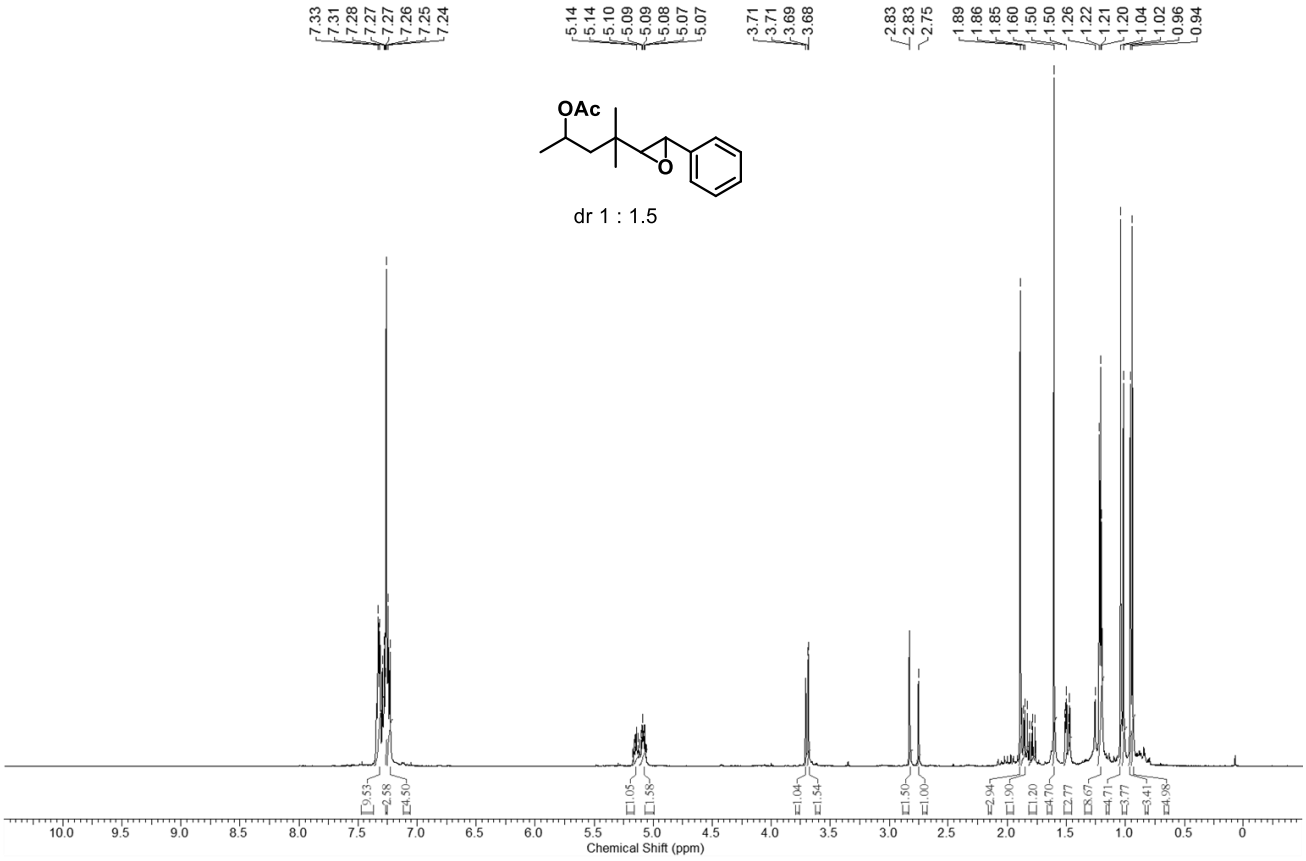


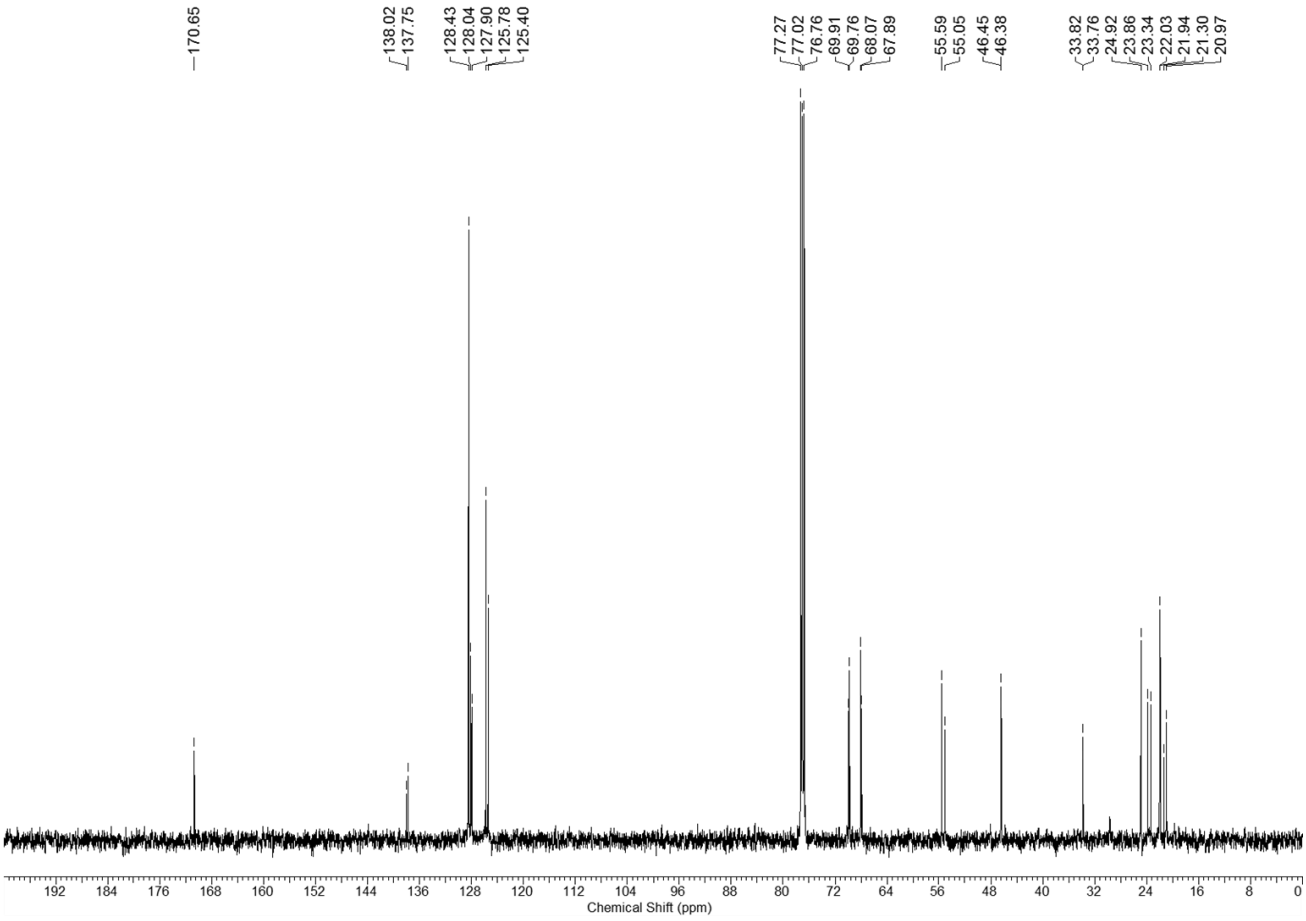
(*E*)-4,4-Dmethyl-6-phenylhex-5-en-2-yl acetate (80)



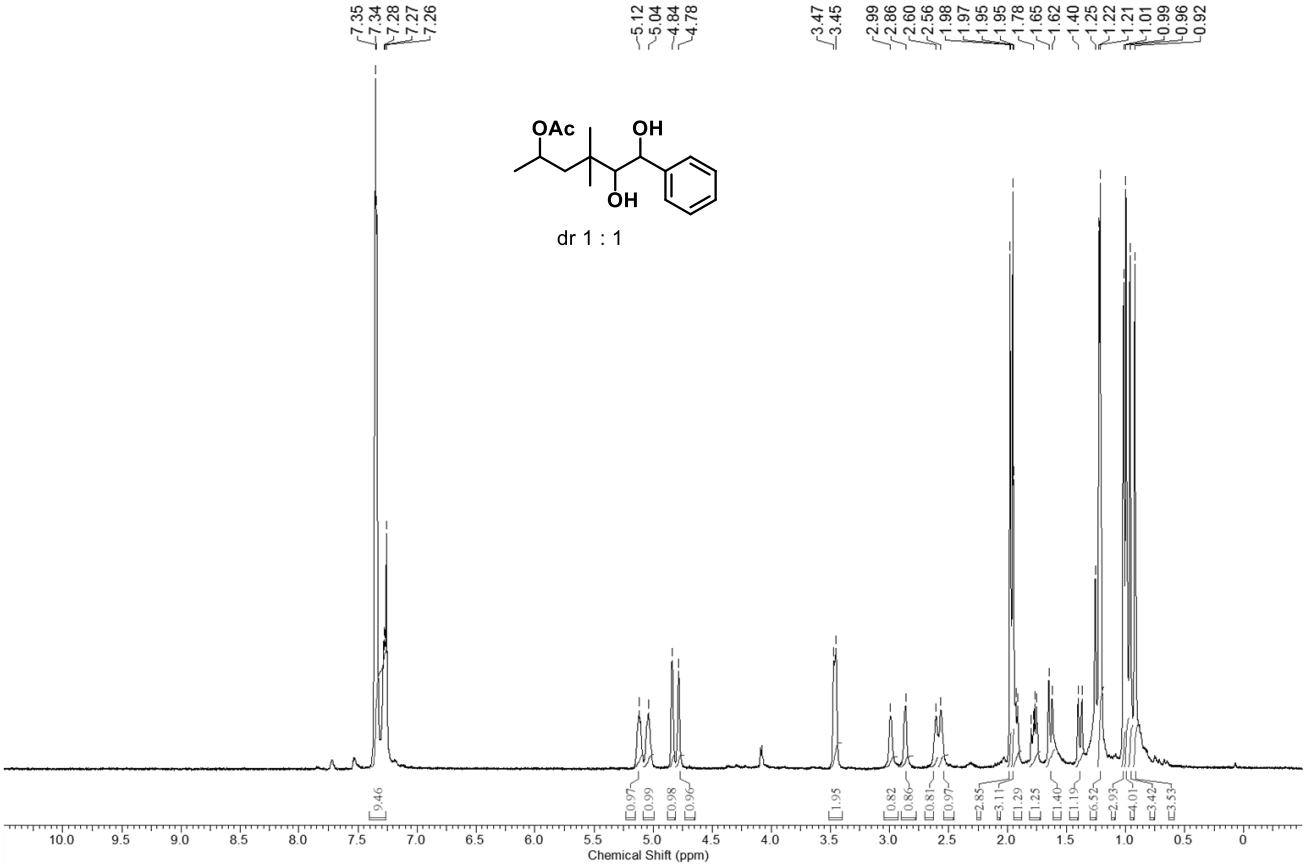


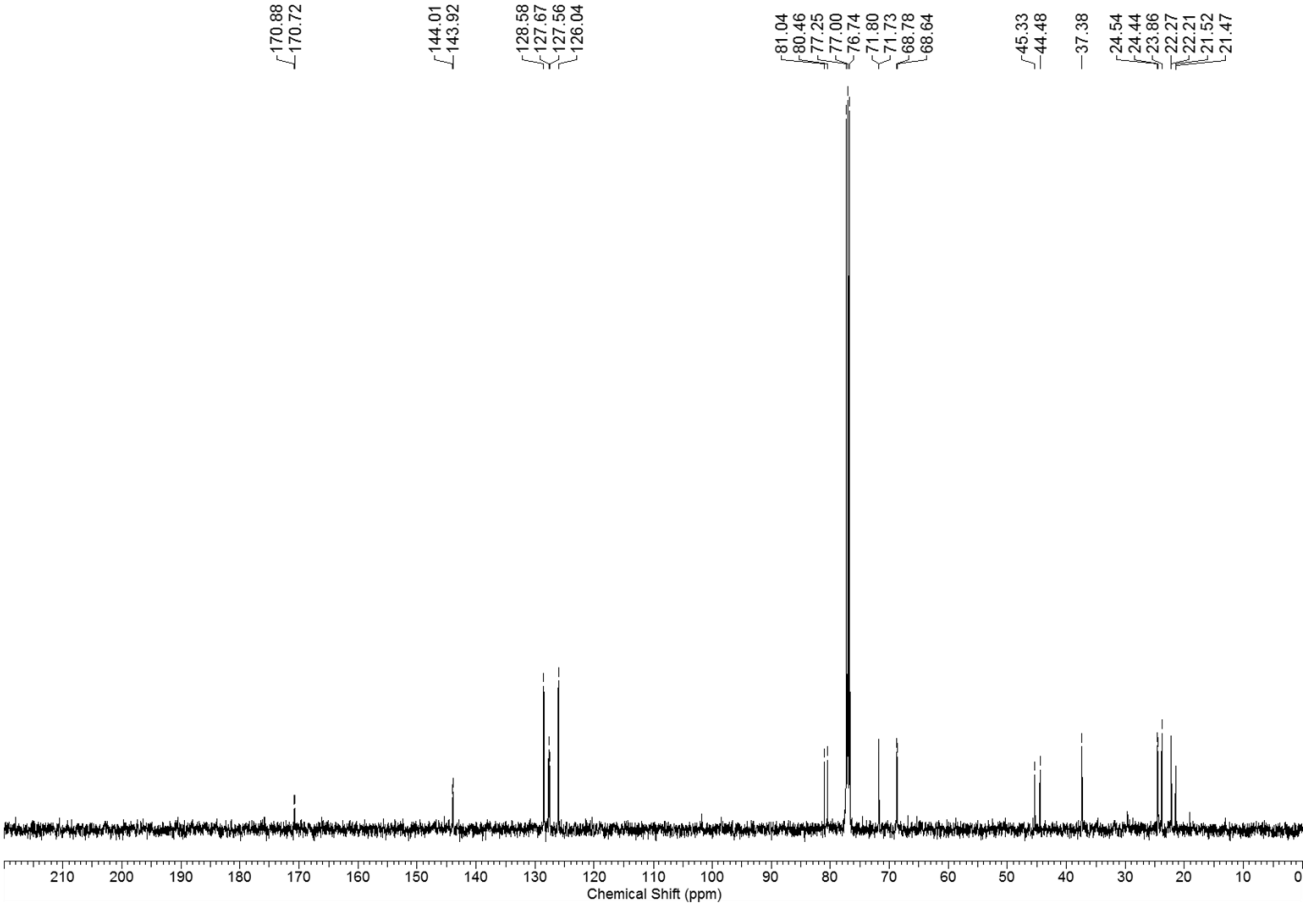
4-Methyl-4-(3-phenyloxiran-2-yl)pentan-2-yl acetate (81)



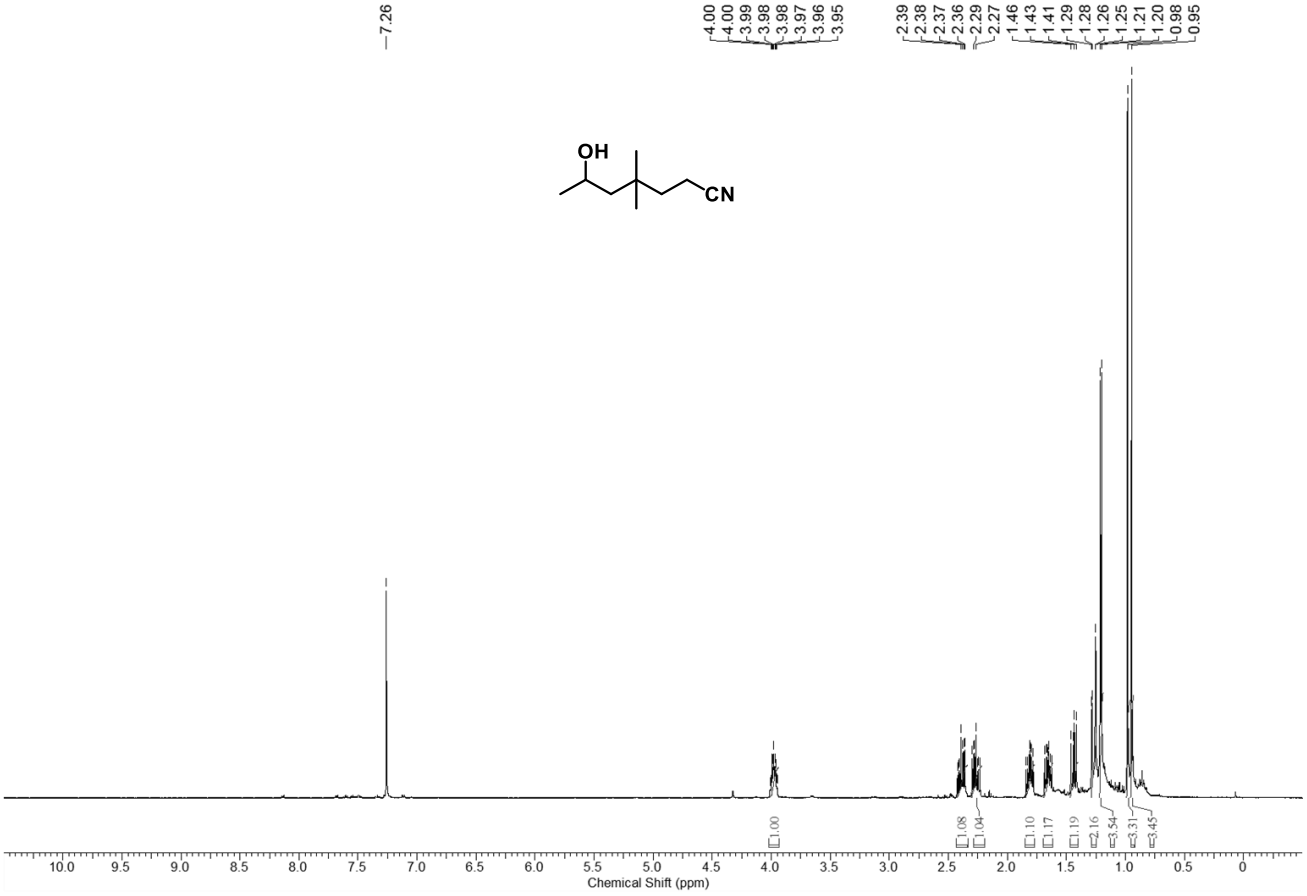


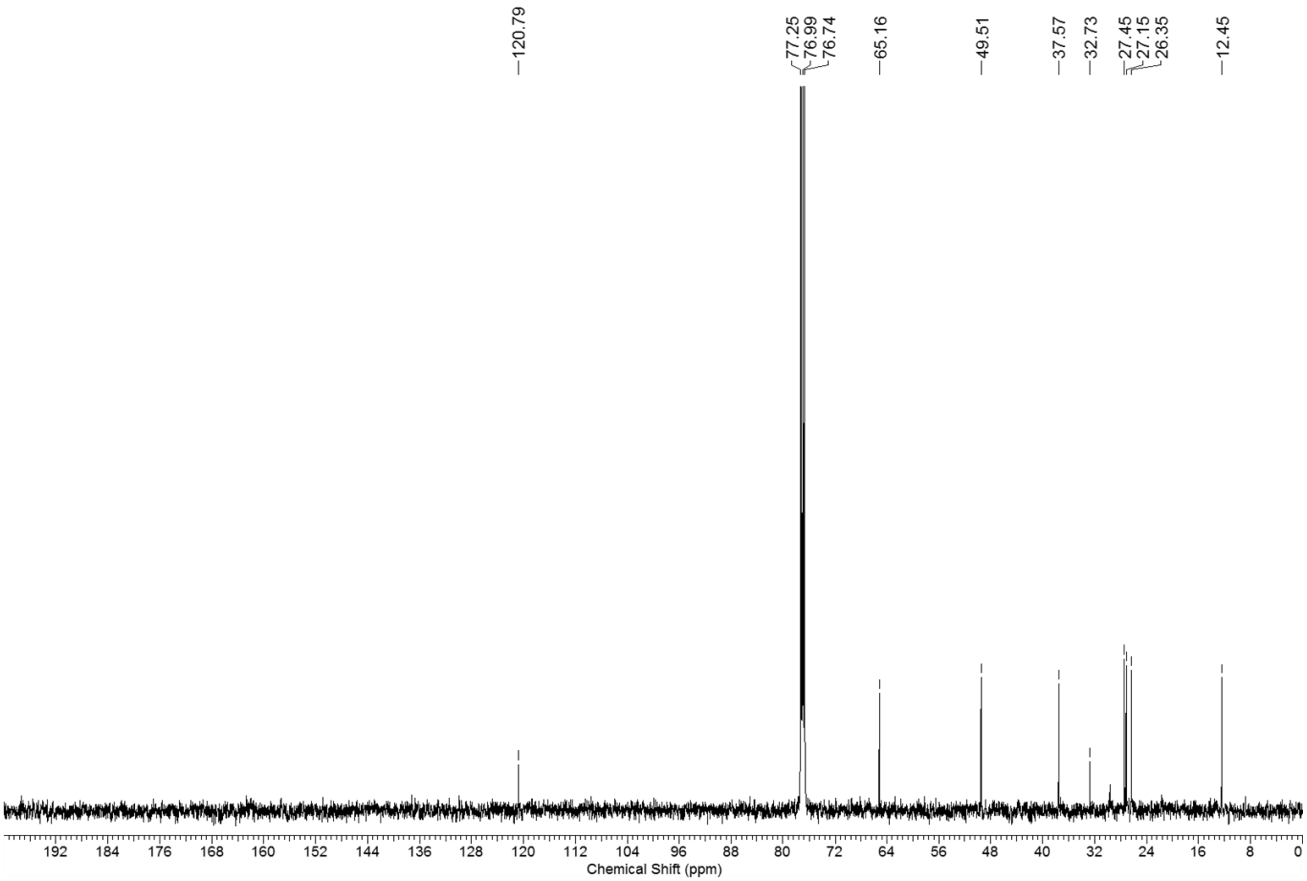
5,6-Dihydroxy-4,4-dimethyl-6-phenylhexan-2-yl acetate (82)



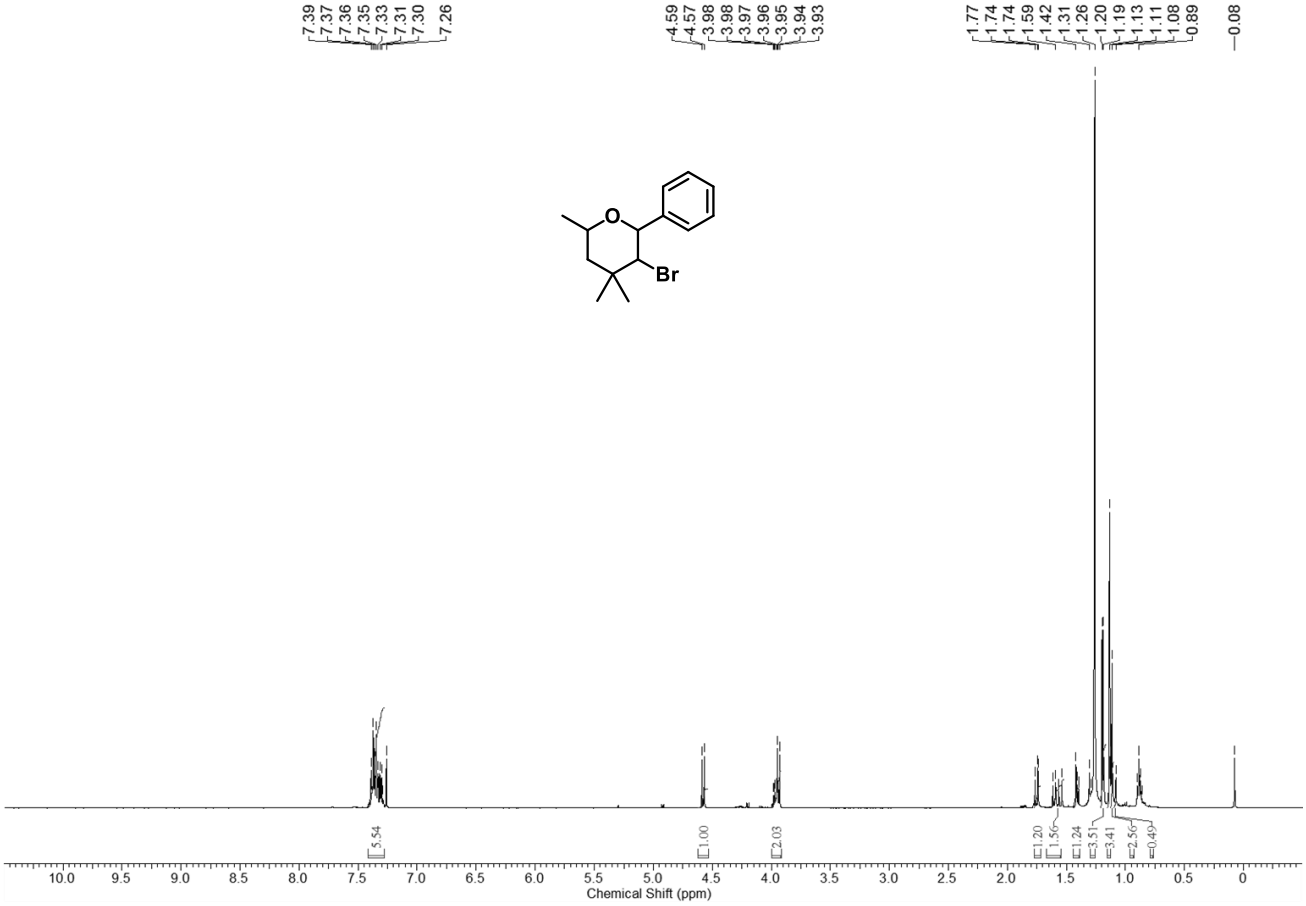


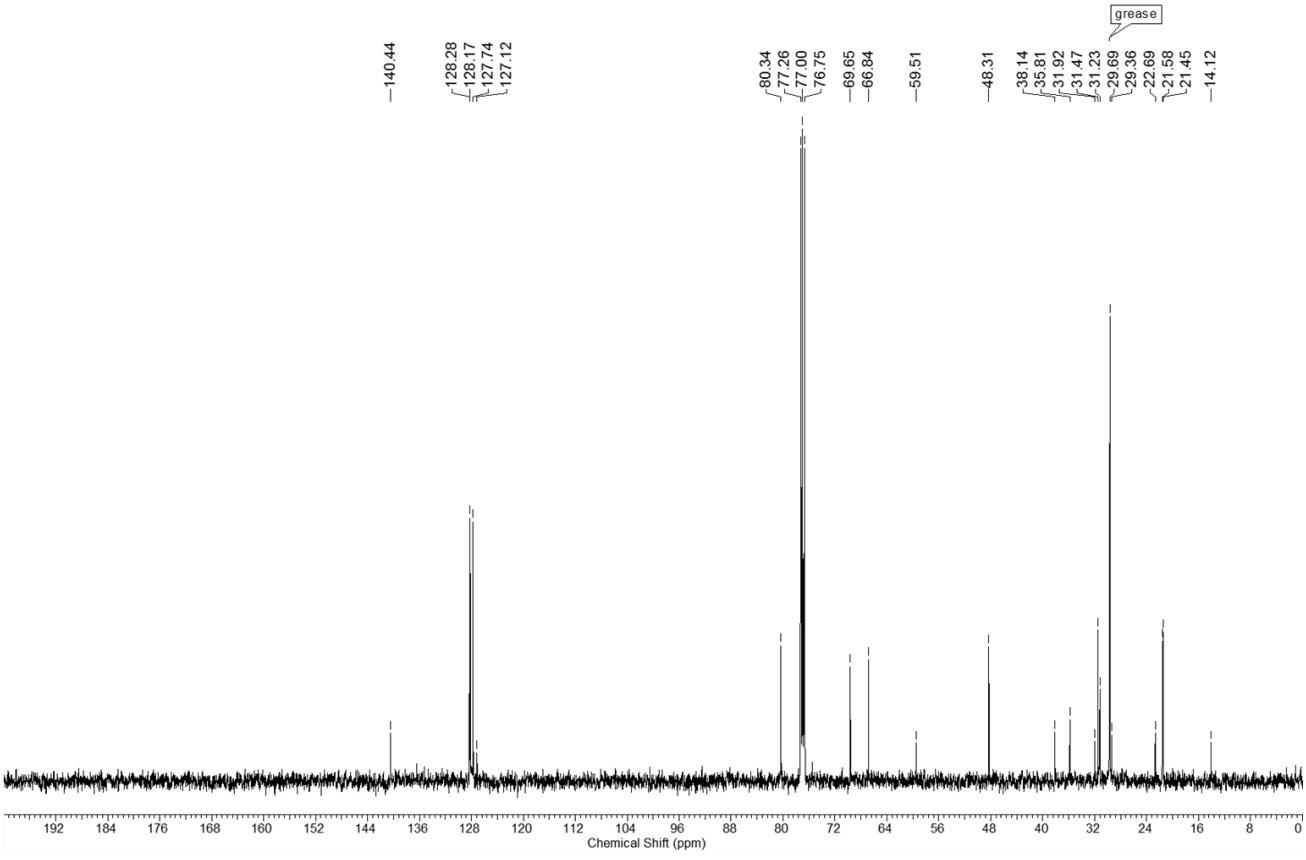
6-Hydroxy-4,4-dimethylheptanenitrile (83)





3-Bromo-4,4,6-trimethyl-2-phenyltetrahydro-2*H*-pyran (84)





謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導御鞭撻いただきました中村浩之教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、常に鋭い御助言と御指導御鞭撻いただきました布施新一郎准教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、温かい励ましと御助言を下さいました田中浩士准教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、御助言、御指導をいただきました米国イリノイ大学シカゴ校の Vladimir Gevorgyan 教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、温かい励ましと御助言を下さいました田中健教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、ご協力いただきました東京工業大学の和田雄二教授、植草秀裕准教授、佐藤伸一助教、上本紘平博士、清悦久博士、および東京大学の米谷真人特任准教授に感謝いたします。

2019 年 2 月