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)	
Type(English)	Doctoral Thesis

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-アゾール	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	

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
Refere	ences	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		

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	
Experimental sections	

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」

はじめに	348
研究計画	348
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
-3-1 初期検討および生成物の構造決定	349
-3-2 反応条件の検討	353
-3-3 基質適用範囲の検討	354
-3-4 5-ヒドロキシイミダゾリンの変換	358
-3-5 推定反応機構	360
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
まとめ	366
ences	367
Experimental sections	
	はじめに 研究計画 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 3-1 初期検討および生成物の構造決定 3-2 反応条件の検討 3-3 基質適用範囲の検討 3-4 5-ヒドロキシイミダゾリンの変換 3-5 推定反応機構 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 まとめ ences

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 Csp³-H アルケニル 化反応の開発」

A-1 はじめに	
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	

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
Су	cyclohexyl
Cy3	cyanine dye 3
d	doublet
D	debye
δ	chemical shift in parts per million
Δ	heat, delta
Davepho	s 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
3	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	Pent	pentyl
IC ₅₀	half inhibiting concentration	Ph	phenyl
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-	phen	1,10-phenanthroline
	imidazolium Chloride	Pin	pinacol
IR	infrared	Piv	pivaloyl
J	coupling constant	ppm	parts per million
Johnphos	s 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl	рру	2-phenylpyridinato
L	liter(s), ligand	Pr	propyl
LC	liquid chromatography	PTLC	preparative thin layer chromatography
LED	light emitting diode	Ру	pyridine
LDA	lithium diisopropylamide	Pz	pyrazole
Lys	lysine	q	quartet
Μ	moles per liter, metal	quant.	quantitative
m	meter(s), milli, multiplet	R	functional group
<i>m</i> -	meta	λ	wavelength
μ	micro, dipole moment	RET	rearranged during transfection
max	maximum	r.t.	room temperature
<i>m</i> CPBA	meta-chloroperbenzoic acid	S	singlet
Me	methyl	S _E Ar	electrophilic aromatic substitution
MES	2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid	S_NAr	nucleophilic aromatic substitution
MHz	megahertz	SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl group
min	minute(s)	t	triplet
mol	mole(s)	t-	tertiary
MS	mass spectrometry, molecular sieves	TBAF	tetra-n-butylammonium fluoride
MW	microwave	TBS	tert-buthyldimethylsilyl
n	nano	temp.	temperature
<i>n</i> -	normal	TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	Tf	trifluoromethanesulfonyl
NHC	N-heterocyclic carbene	TFA	trifluoroacetic acid
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide	TFAA	trifluoroacetic anhydride
NISac	<i>N</i> -iodosaccharin	THF	tetrahydrofuran
NMO	N-methylmorpholine N-oxide	THP	tetrahydropyranyl
NMP	<i>N</i> -methylpyrroridone	TLC	thin layer chromatography
NMR	nuclear magnetic resonance	TM	transition metal
Nu	nucleophile	TMS	trimethylsilyl
ν	frequency	TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
OVA	ovalbumin	Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
<i>p</i> -	para	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ーブロモインドール(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ー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·LiCl¹²⁾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(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 "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¹HNMR 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) ¹⁰。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 SEAr 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。



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

CO₂Me 5 mol% DNBS NO2 [JohnphosAu(MeCN)]SbF₆ DCM, rt, 82% NO₂ CO₂Me DNBS J-DNBS 54 MeO₂Ç DNBS ^tBų ^tBu~ 53 5 mol% AuCl₃ DCM. rt. 75% Johnphos 55

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。



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⁴。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。

(a) Parallel 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。



Gibbs free energies of activation (ΔG[‡]_{298 K}, kcal⁻¹mol⁻¹) of C-H bond cleavage via the CMD pathway.



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 2H-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^a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 Υ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³⁰。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 Index³⁸⁾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 pKa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 pKa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 Index³⁸⁾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。



^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、"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 "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⁴⁰。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 shift⁶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

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

19

[°] 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λ_{max, abs}、最大発光波長をλ_{max, emis} として、次式によって算出される。

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 R³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 R³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) ⁵⁰。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 R³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。



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 ーブロモー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⁶⁰。



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⁾。





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、"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 (Me₃O·BF₄)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⁷⁰。



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⁾。





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

ー例として、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 "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 "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 "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⁸⁰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。





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。

ー方で、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

ー方、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 SEAr 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 Csp³-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 Csp³-H Alkenylation via Radical Relay

References

- 1) Brugnatelli G. G. Fis. Chim. 1818, 117.
- 2) Knorr, L. Ber. Dtsch. Chem. Ges, 1883, 16, 2597.
- (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.
- Garcia-Castro, M.; Kremer, L.; Reinkemeier, C. D.; Unkelbach, C.; Strohmann, C.; Ziegler, S.; C. Ostermann, C.; Kumar, K. *Nat. Commun.* 2015, *6*, 6516.
- Bakulina, O.; Merkt, F. K.; Knedel, T. –O.; Janiak, C.; Müller, T. J. J. Angew. *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.
- (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.
- (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.
- (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.
- (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.
- (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.
- (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 ¹⁰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)





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一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-トリフルオロメチルボロン酸、触媒として Pd₂(dba)₃、配位子と して P'Bu₃·HBF₄、塩基として炭酸ナトリウムを用い、THF/水混合溶媒中の、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、Ar²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-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-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ⁿを参考に、触媒として Pd₂(dba)₃、配位子として PCy₃·HBF₄、塩基としてリン 酸カリウムを用い、1,4-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-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⁾。





*Reaction conditions: 10 mol% Pd₂(dba)₃, 24 mol% PCy₃·HBF₄, K₃PO₄, 1,4-dioxane/H₂O 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-宮浦カップリングにより、高収率にて1,3-ジアリ ールピラゾールを合成する手法を確立した。

2-2 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-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ーブロモトルエンを 1.5 当量用いて反応を実施した。得られた粗生成物の ¹H 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) °。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

そこで他の条件を固定して配位子について検討した。P'Bu₃・HBF₄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 PCy₃・HBF₄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ー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 PCy₃・HBF₄を用い、4ーブロモトルエンを 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 PCy₃・HBF₄、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、PCv3・HBF4、

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%、PCy₃・ HBF₄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ー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ー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ートリル基を有す る 19e を基質とし、同様に 4ー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% PCy₃·HBF₄, 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 entry2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 cataCXiumA、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)	atoms	bond angles (°)	Pz-Ar	二面角
	N(1)-N(2)	1.361(2)	N(1)-N(2)-C(1)	112.5(2)		
	N(2)-C(1)	1.374(3)	N(2)-C(1)-C(2)	106.0(2)		36.7 *
	C(1)-C(2)	1.385(3)	C(1)-C(2)-C(3)	105.4(2)		
	C(2)-C(3)	1.424(3)	C(2)-C(3)-N(1)	111.0(2)	Pz—(\//_Me	47.2 °
	C(3)-N(1)	1.338(3)	C(3)-N(1)-N(2)	105.1(2)		
					Pz— NO ₂	63.3 °
					Pz—	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)。



N1 N2

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。



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

- 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.
- 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
- (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.
- 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.
- 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. Z014, 55, 1697.
- Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tome, A. C. *Modern Heterocyclic Chemistry*; VCH: Weinheim, 2011; Volume 2, pp 638-640.
- 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 ¹H, 67.8 MHz for ¹³C) or a JEOL Model ECP-400 (400 MHz for ¹H, 100 MHz for ¹³C) or a Bruker biospin AVANCE II (400 MHz for ¹H, 100 MHz for ¹³C) or a Bruker biospin AVANCE III (500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C) 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 CDCl₃ (7.26 ppm for ¹H, 77.0 ppm for ¹³C) or CD₂Cl₂ (5.30 ppm for ¹H) or DMSO-*d*₆ (2.5 ppm for ¹H, 39.5 ppm for ¹³C) or CD₃OD (3.31 ppm for ¹H, 49.5 ppm for ¹³C). 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 PremierTM 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 KMnO₄ 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, $\varphi = 16$ 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-1H-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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₅H₁₀N₃O₂S, 176.0494: found 176.0502.



3-Iodo-1H-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. Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over Na₂SO₄ 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. NaHCO₃, washed with brine, dried over Na₂SO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H, a), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H, b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₃H₄N₂I, 194.9419: found 194.9424.



3. General procedure for S_NAr reaction

To a stirred solution of 3-iodo-1H-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. NaHCO₃, washed with brine, dried over Na₂SO₄ 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₇N₃I, 295.9685: found 295.9677.



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

According to the general procedure, **17a** was obtained as a yellow solid in 95% yield. Mp 106-108 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₆N₃O₂I, 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'Bu₃·HBF₄ (0.050 equiv.) and Na₂CO3 (3.0 equiv.) in a mixture of THF (1.0 mL/mmol based on **17**) and H₂O (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}-1H-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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 142.7, 135.7, 133.7, 130.3 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.3, 126.1, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-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 C₁₇H₁₁N₃F₃, 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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₁₄N₃O, 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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₂N₃S, 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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₁₄N₃, 260.1188: found 260.1189.



1-(4-Nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.8, 145.4, 144.0, 135.6, 130.3 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.5, 126.1, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.3, 124.1 (q, *J*_{C-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 C₁₆H₁₀N₃O₂F₃, 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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₁₀N₃, 196.0875: found 196.0874.



第2章

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

To a sealed tube containing a magnetic stirring bar, Pd₂(dba)₃ (14.6 mg, 0.0169 mmol, 0.10 equiv.), PCy₃·HBF₄ (14.1 mg, 0.0407 mmol, 0.24 equiv.), K₃PO₄ (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 H₂O (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 MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₀N₄, 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'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 μ L, 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C 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 C₁₆H₁₃N₄, 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.), PPh₃ (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 NEt₃ (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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₁₆N₄O, 281.1402: found 281.1403.



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



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 MgSO₄ 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 ¹H NMR analysis.

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

Purification: column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and recrystallization from hexane/CH₂Cl₂; white solid; yield 50% (BRSM 75%); Mp 170-172 °C.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 145.2, 143.2, 139.3, 135.9, 132.8, 130.1 (q, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 129.6, 128.6, 126.8, 126.0, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.9, 124.2 (q, *J*_{C-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 C₂₄H₁₇N₃F₃, 404.1375: found 404.1375.



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

Purification: column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) and GPC; white amorphous solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 143.2, 141.9, 138.9, 136.9, 136.3, 132.7, 130.3, 130.0, 129.7 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 129.4, 129.2, 128.9, 128.3, 126.3, 125.1 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 124.8, 124.2 (q, *J*_{C-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 C₃₁H₂₃N₃F₃, 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 MgSO₄ 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%. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 144.7, 144.5, 143.8, 143.2, 135.9, 132.9, 130.2 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 126.0, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 124.8, 124.2 (q, *J*_{C-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 C₂₅H₁₇N₃F₃O₂, 448.1273: found 448.1284.



Methyl 4-[1-(4-cyanophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 151.8, 143.9, 142.8, 135.6, 133.9, 133.0, 130.7, 130.4 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.1, 128.7, 126.0, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.0, 124.1 (q, *J*_{C-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 C₂₅H₁₇N₃F₃O₂, 448.1273: found 448.1288.



4-[5-(2-Tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 144.4, 143.3, 136.9, 135.9, 132.9, 130.8, 130.2, 130.2 (q, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 129.9, 129.8, 126.4, 126.0, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-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 C₂₄H₁₆N₃F₃Na, 426.1194: found 426.1157.



4-[5-(Naphthalen-2-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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, 1), 6.97 (s, 1H, a); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.7, 145.1, 143.2, 135.8, 133.1, 133.1, 132.9, 130.2 (q, *J*_{C-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-F} = 3.8 Hz), 124.8, 124.2 (q, *J*_{C-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 C₂₇H₁₇N₃F₃, 440.1375: found 440.1393.



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

0.20 equiv. of Pd(OAc)₂, 0.30 equiv. of PCy₃·HBF₄, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.9, 150.2, 149.2, 142.6, 141.6, 135.8, 135.4, 133.2, 130.4 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 126.0, 125.8 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.0, 124.1 (q, *J*_{C-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 C₂₂H₁₄N₄F₃, 391.1171: found 391.1180.



4-[1-(4-Nitrophenyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.1, 146.5, 144.1, 143.1, 135.2, 134.0, 132.7, 130.6 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.3, 126.1, 125.8 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 124.9, 124.7, 124.0 (q, *J*_{C-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 C₂₃H₁₃N₄F₃O₂, 435.1069: found 435.1066.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-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/CH₂Cl₂ afforded **25 h** as a white solid in 62% yield. Mp 177-179 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₂₆H₂₁N₃O₃, 446.1475: found 446.1474.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-3-(2-tolyl)-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, 1), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, k); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₂₆H₂₁N₃O₂, 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 MgSO₄ 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}-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile (5a)

0.10 equiv. of Pd(OAc)₂, 0.15 equiv. of PCy₃·HBF₄, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 146.8, 142.7, 142.6, 139.8, 139.3, 135.5, 132.9, 131.1, 130.4 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.9, 129.9, 128.6, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.3, 124.9, 123.9 (q, *J*_{C-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 C₃₀H₁₉N₄O₂F₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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-F} = 32.0 Hz), 128.2, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.8, 124.7, 124.1 (q, *J*_{C-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 C₃₁H₁₉N₃O₄F₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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-F} = 32.0 Hz), 130.3, 130.1, 130.0, 128.4, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.0, 124.7, 124.0 (q, *J*_{C-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 C₃₂H₂₁N₄O₄F₃, 583.1593: found 583.1591.



4-[1-(4-Nitrophenyl)-4-(4-tolyl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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-F} = 32.7 Hz), 129.6, 128.3, 127.9, 125.3 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.8, 124.7, 124.1 (q, *J*_{C-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 C₃₀H₁₉N₄O₂F₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.5, 146.4, 144.0, 140.1, 135.4, 133.7, 133.2, 132.6, 132.6, 130.8, 130.1 (q, $J_{C-F} = 32.0$ Hz), 129.5, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 126.6, 126.6, 125.3 (q, $J_{C-F} = 3.1$ Hz), 124.9, 124.7, 124.3, 124.0 (q, $J_{C-F} = 272.4$ 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 C₃₃H₁₉N₄O₂F₃, 561.1538: found 561.1544.



4-[1-(4-Nitrophenyl)-4-(pyridin-3-yl)-3-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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%. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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-F} = 32.8 Hz), 128.4, 125.9, 125.6 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.9, 124.7, 123.9 (q, *J*_{C-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 C₂₈H₁₆N₅O₂F₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₃₂H₂₄N₄O₅, 567.1639: found 567.1639.



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-3-(2-tolyl)-1H-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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, 1); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₃₂H₂₄N₄O₄, 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	$\alpha = 95.000(2)^{\circ}$	
	b = 11.1183(10) Å	$\beta = 109.9670(19)^{\circ}$	
	c = 12.9373(10) Å	$\gamma = 97.176(2)^{\circ}$	
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 $({\rm \AA}^2)$ 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)
01	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
С9-Н9	0.95	C11-N4	1.145(3)
C12-C13	1.394(3)	C12-C17	1.401(3)
C13-C14	1.381(3)	С13-Н13	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)	С20-Н20	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)	С23-Н23	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
С30-Н30	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.

106.00(17)	N2-C1-C12	124.78(16)
129.15(18)	C1-C2-C3	105.41(17)
122.82(18)	C3-C2-C19	131.76(18)
111.01(17)	N1-C3-C25	119.21(17)
129.75(17)	C5-C4-C9	120.89(18)
119.49(18)	C9-C4-N2	119.57(17)
119.68(19)	С6-С5-Н5	120.2
120.2	C5-C6-C7	119.57(19)
120.2	С7-С6-Н6	120.2
120.43(18)	C6-C7-C11	120.32(19)
119.24(19)	C9-C8-C7	119.9(2)
120.1	С7-С8-Н8	120.1
119.51(19)	С8-С9-Н9	120.2
120.2	N4-C11-C7	179.1(2)
118.79(19)	C13-C12-C1	121.32(19)
119.87(18)	C14-C13-C12	120.3(2)
119.8	C12-C13-H13	119.8
121.5(2)	C13-C14-H14	119.3
119.3	C16-C15-C14	117.9(2)
120.5(3)	C14-C15-C18	121.6(2)
121.7(2)	C17-C16-H16	119.1
119.1	C16-C17-C12	119.8(2)
120.1	C12-C17-H17	120.1
109.5	C15-C18-H18B	109.5
109.5	C15-C18-H18C	109.5
109.5	H18B-C18-H18C	109.5
119.20(18)	C24-C19-C2	121.49(18)
119.17(17)	C21-C20-C19	120.71(18)
119.6	С19-С20-Н20	119.6
118.40(18)	C22-C21-H21	120.8
120.8	C21-C22-C23	122.37(18)
	106.00(17) 129.15(18) 122.82(18) 111.01(17) 129.75(17) 129.75(17) 119.49(18) 120.2 120.2 120.43(18) 119.24(19) 120.1 119.51(19) 120.2 118.79(19) 120.2 119.87(18) 119.87(18) 119.87(18) 119.8 121.5(2) 119.3 120.5(3) 121.7(2) 119.1 120.1 109.5 109.5 109.5 109.5 109.5 119.20(18) 119.17(17) 119.6 118.40(18) 120.8	

C21-C22-N3	118.50(17)	C23-C22-N3	119.11(18)
C24-C23-C22	118.41(19)	С24-С23-Н23	120.8
С22-С23-Н23	120.8	C23-C24-C19	120.83(19)
С23-С24-Н24	119.6	С19-С24-Н24	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)
С27-С26-Н26	119.5	С25-С26-Н26	119.5
C26-C27-C28	119.74(19)	С26-С27-Н27	120.1
С28-С27-Н27	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)	С30-С29-Н29	120.1
С28-С29-Н29	120.1	C29-C30-C25	120.8(2)
С29-С30-Н30	119.6	С25-С30-Н30	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	С101-С102-Н102	120.0
С103-С102-Н102	120.0	C104-C103-C102	120.0
С104-С103-Н103	120.0	С102-С103-Н103	120.0
C103-C104-C105	120.0	C103-C104-H104	120.0
C105-C104-H104	120.0	C106-C105-C104	120.0
С106-С105-Н105	120.0	C104-C105-H105	120.0
C105-C106-C101	120.0	C105-C106-H106	120.0
С101-С106-Н106	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	С203-С202-Н202	120.0
С201-С202-Н202	120.0	C204-C203-C202	120.0
С204-С203-Н203	120.0	С202-С203-Н203	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
С201-С207-Н20В	109.5	H20A-C207-H20B	109.5
С201-С207-Н20С	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 $({\rm \AA}^2)$ 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)
01	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}-1H-pyrazol-5-yl]benzonitrile (5d)







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)-1H-pyrazol-5-yl}benzoate (5g)



Ethyl 4-{1-(4-cyanophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-3-(2-tolyl)-1H-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、Ar¹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·H₂O、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

^aLang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.



Cs₂CO₃ DMF. 120 °C. 40 h 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。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 PCy₃・HBF₄、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 ¹H 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。

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

^dSames 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 3-5. 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)Cl₂·CH₂Cl₂、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。PCy₃·HBF₄、P'Bu₃·HBF₄、cataCXiumA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¹H 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 PCy₃·HBF₄、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ージオキサ ン中 120 ℃にて反応させる条件を method C、触媒として Pd(dppf)・CH₂Cl₂、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。

N-N 5 H 4c	Me I H 10 mol% Pd(dppf)Cl ₂ •CH ₂ Cl ₂ 20 mol% ligand, Ag ₂ CO ₃ solvent, 60 °C, 24 h		9a		$+$ NO_{2} NO_{2} NO_{2} NO_{2} NO_{2} NO_{2}		[~] NO₂
entry	solvent	ligand	4c (%)	ratio ^a 9a (%)	10 (%)	isolated yield of (9a)	
1 <i>^b</i>	H ₂ O	PPh ₃	26	37	37	28 %	
2	H ₂ O / MeCN (9:1)	PPh_3	44	40	17	35 %	
3	H ₂ O / MeCN (8:2)	PPh_3	58	32	10	-	
4	H ₂ O / MeCN (7:3)	PPh_3	79	17	4	-	
5	H ₂ O / MeCN (9:1)	PCy₃·HBF₄	62	17	22	-	
6	H ₂ O / MeCN (9:1)	P ^t Bu₃·HBF₄	71	12	17	-	
7	H ₂ O / MeCN (9:1)	cataCXium A	50	18	32	-	
8	H ₂ O / MeCN (9:1)	Johnphos	41	46	13	46%	

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

^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。 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、

"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。



Figure 3-3. The Effect of Carboxylate Anion on the C-H Cleavage Step $101\,$

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、Ar²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¹H 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

^fDaugulis 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)^の。



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[®]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

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 Ar¹ および Ar² 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

^εYu 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)ⁿ。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。



^hYu 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Arl および Ar²上の置換基ではなく、導入する Ar³上の置換基であることが判明した。すなわち Ar³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¹H 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 Ar³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Ar¹、Ar²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。



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、Ar¹上に電子供与性基、Ar²および Ar³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、Ar¹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 Ar¹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 Ar¹上の置 換基が電子求引性基である場合、Ar¹上のプロトンの酸性度が増すために、Scheme 3-8 で述べた Ar¹ 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 Ar⁴一つ分、分子量の大きい化合物の生成が確認された。 Ar²およびAr³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 Ar¹-Ar³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、Ar⁴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[®] 405ⁱ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)。





化合物 2q-2t, 2v



Figure 3-7

化合物 13a, 13d-13g



化合物 13j-13l





蛍光発光スペクトル





Figure 3-10

化合物 2q-2r, 2v



Figure 3-11





Figure 3-12





Figure 3-13

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
2 r	247	25,500	439	17,700
2s	270	11,100	436	14,100
2t	263	24,300	436	15,200
2 v	247	23,000	438	17,700
1 3 a	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	-	-
131	253	18,900	-	-
Alexa Fluor [®] 405	400	35,000	424	1,420

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

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ⁱ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。

i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。





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}。







Figure 3-17. Pyrazole Dyes Exerting Large Stokes Shift

References

- (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 (1.2 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. NH₄Cl. 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 = 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. NH₄Cl. 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 = 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8 (d, *J*_{C-F} = 245.8 Hz), 140.8, 136.3, 126.5, 120.6 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 115.9 (d, *J*_{C-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 C₉H₈N₂F, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₁₁N₂, 175.0871: found 175.0877.



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

According to the method A, **4c** was obtained as a colorless oil in 99% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₁₁N₂, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₁₃N₂O, 189.1028: found 189.1019.



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

According to the general procedure, **4c** was obtained as a colorless oil in 15% yield (method A) or 89% yield (method B). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂) 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 C₉H₇N₂Cl₂, 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 MgSO₄ 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 MgSO₄ 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)-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₁₄N₃O₂, 280.1086: found 280.1081.



1-(4-Fluorophenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.8 (d, *J*_{C-F} = 248.1 Hz), 141.5, 140.5, 135.9 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 133.8, 130.3 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.9, 127.0 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 116.1 (d, *J*_{C-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 C₁₆H₁₀N₂O₄, 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%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz), 159.6, 142.9, 140.3, 136.4 (d, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 130.3, 126.9 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 122.8, 115.8 (d, *J*_{C-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 C₁₆H₁₃N₂OF, 269.1090: found 269.1075.



1-(4-Methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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%). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 141.4, 140.1, 134.1, 133.0, 130.0 (d, *J*_{C-F} = 31.9 Hz), 128.8, 126.7, 125.3 (d, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 123.9 (d, *J*_{C-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 C₁₇H₁₄N₂OF₃, 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. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₁₇N₂O₂, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₁₇H₁₇N₂O, 265.1341: found 265.1341.



5-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₁₈H₁₇N₂O₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₁₄N₃O₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₁₇H₁₃N₃O, 276.1137: found 276.1134.



Ethyl 4-{1-(4-methoxyphenyl)-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₁₅H₁₃N₃O, 252.1137: found 252.1138.



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

According to the method C-1 (**2d** : ArBr = 1.2 : 1.0), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 85 : 15) afforded **91** as a colorless oil in 58% yield (BRSM 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₂₆H₂₄N₂O, 381.1967: found 381.1973.



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

According to the method C-1, purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **91** as a yellow solid. Mp 240-242 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 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 C₂₂H₁₇N₄F₄, 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, $Pd(OAc)_2(0.10 \text{ equiv.})$, 1,10-phenanthroline (0.30 equiv.), K₃PO₄ (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 MgSO₄ 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}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.7, 139.9, 138.4, 137.3, 136.7, 136.4, 135.8, 131.2, 129.8, 129.0 (q, $J_{C-F} = 32.8$ Hz), 128.3, 125.7 (q, $J_{C-F} = 32.8$ Hz), 125.2, 124.0 (q, J_{C-F} = 32.8 Hz), 125.0 (q, J_{C-F} = 32.8 Hz), 125.2, 125.0 (q, J_{ 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 C₂₃H₁₆N₃O₂F₃, 424.1273: found 424.1278.



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%). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 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

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.



or i or j), 3.79 (s, 3H, h or i or j), 3.78 (s, 3H, h or i or j), ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3, 158.3, 158.0,

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%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.8, 158.7, 139.7, 139.1, 136.7, 133.0, 131.6, 128.0 (q, $J_{C-F} = 32.0 \text{ Hz}$), 127.7, 126.5, 125.3 (q, $J_{C-F} = 3.8 \text{ Hz}$), 124.2 (q, $J_{C-F} = 271.7$ 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 C₂₃H₁₃N₂F₇, 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; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.8, 158.4, 139.4, 137.1, 134.0, 132.8, 130.7, 130.0 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 129.2, 126.6, 125.3 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.7, 123.8 (q, *J*_{C-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 C₂₄H₁₉N₂O₂F₃, 425.1477: found 425.1460.



1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1, 139.5, 138.3, 136.2, 133.5, 132.5, 130.7 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.7, 128.7 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.1, 126.7, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.6 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-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 C₂₄H₁₆N₂OF₆, 463.1245: found 463.1241.



1-(4-Fluorophenyl)-4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz), 159.6, 158.3, 139.5, 138.7, 136.3 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 131.7, 129.0, 126.8 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 125.3, 122.2, 121.9, 115.6 (d, *J*_{C-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 C₂₃H₁₉N₂O₂F, 375.1509: found 375.1558.



1-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.5 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz), 160.0, 139.8, 139.5, 136.6, 136.0 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 131.6, 128.3 (q, *J*_{C-F} = 31.9 Hz), 127.8, 126.9 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 121.5, 120.8, 115.7 (d, *J*_{C-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 C₂₃H₁₆N₂OF₄, 413.1277: found 413.1283.



1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (d, *J*_{C-F} = 248.9 Hz), 158.7, 140.0, 137.3, 135.9 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 133.8, 130.7, 130.5 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.3, 127.0 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 125.6 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.4, 123.8 (q, *J*_{C-F} = 272.4 Hz), 123.0, 115.9 (d, *J*_{C-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}-1H-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; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.8 (d, *J*_{C-F} = 258.1 Hz), 139.9, 138.3, 135.9, 135.5 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 133.2, 131.0 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.7, 128.9 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.1, 127.1 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 125.9 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 125.6 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.4 Hz), 121.8, 116.0 (d, *J*_{C-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 C₂₃H₁₃N₂F₇, 451.1045: found 451.1063.



1-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-4-(4-tolyl)-1H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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

C₂₃H₁₉N₃O₃, 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₂₅H₂₁N₃O₅, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₂₁H₁₆N₄O₃, 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%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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)-1H-pyrazol-4-yl)benzonitrile (130)

Following work-up procedure B (X = 1.20), purification by column chromatography (hexane : ethyl acetate = 80 : 20) afforded **130** as a yellow solid in 7% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, $Pd(OAc)_2(0.20 \text{ equiv.})$, 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}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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-F} = 32.0 Hz), 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.3, 124.6, 124.1 (q, *J*_{C-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 C₃₀H₂₂N₃O₃F₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): 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-F} = 3.8 Hz), 124.9 (q, *J*_{C-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 C₃₁H₂₅N₂O₃F₃, 531.1896: found 531.1891.



1,3,5-Tris(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.7, 158.9, 148.3, 142.0, 136.9, 136.6, 132.8, 131.6, 130.8, 129.3 (q, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 128.9 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 126.7, 128.5, 125.3, 125.3, 124.2 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-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}-1H-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 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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-F} = 3.1 Hz), 123.9 (q, *J*_{C-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 C₃₁H₂₅N₂O₃F₃, 531.1896: found 531.1870.



1,4-Bis(4-methoxyphenyl)-3,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1, 158.9, 148.5, 140.1, 136.6, 133.5, 132.7, 131.7, 130.6, 130.0 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 129.5 (q, *J*_{C-F} = 31.9 Hz), 128.3, 126.8, 125.2, 125.2, 124.4, 124.3 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 123.9 (q, *J*_{C-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}-1H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₃₁H₂₂N₂O₂F₆, 569.1664: found 569.1666.



1-(4-Methoxyphenyl)-3,4,5-tris{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 C₃₁H₁₉N₂OF₉, 607.1432: found 607.1454.



1-(4-Fluorophenyl)-3,4,5-tris(4-methoxyphenyl)-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz), 159.3, 159.2, 158.3, 150.0, 141.1, 136.4 (d, *J*_{C-F} = 1.1 Hz), 131.7, 131.6, 129.5, 127.0 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 125.8, 125.6, 122.3, 119.7, 115.6 (d, *J*_{C-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}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.5 (d, *J*_{C-F} = 248.1 Hz), 159.5, 158.6, 148.7, 141.6, 136.9, 136.1 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 131.7, 131.6, 129.4 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.0, 128.3, 127.0 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 125.1 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.3 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 121.8, 120.4, 115.7 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 113.9, 113.9, 55.1, 55.1.



1-(4-Fluorophenyl)-3,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-pyrazole (21)

Following the general procedure (X = 1.5), purification by GPC and HPLC afforded **2l** as a white solid in 19% (BRSM 30%) yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (d, *J*_{C-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-F} = 32.7 Hz), 129.0 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.5, 127.0 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz), 125.4, 125.4, 124.2 (q, *J*_{C-F} = 274.2 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 274.2 Hz), 121.1, 119.3, 115.8 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 114.2, 55.2.



1-(4-Fluorophenyl)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-5-({4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (d, *J*_{C-F} = 248.1 Hz), 159.4, 158.7, 150.3, 139.7, 135.9 (d, *J*_{C-F} = 2.2 Hz), 133.7, 131.7, 130.6, 130.1 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.4, 127.1 (d, *J*_{C-F} = 8.3 Hz), 123.3, 125.3 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.8, 123.9 (q, *J*_{C-F} = 276.3 Hz), 120.7, 115.9 (d, *J*_{C-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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,

 $J = 8.7 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{e}, 6.82 \text{ (d}, J = 8.7 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{f}, 3.81 \text{ (s}, 3\text{H}, \text{i}); {}^{13}\text{C} \text{ NMR} (100 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3): \delta 161.9 \text{ (d}, J_{\text{C-F}} = 248.8 \text{ Hz}), 159.0, 149.0, 140.2, 136.4, 135.7 \text{ (d}, J_{\text{C-F}} = 2.3 \text{ Hz}), 133.3, 131.6, 130.6, 130.3 \text{ (q}, J_{\text{C-F}} = 33.5 \text{ Hz}), 129.7 \text{ (q}, J_{\text{C-F}} = 32.7 \text{ Hz}), 128.3, 127.1 \text{ (d}, J_{\text{C-F}} = 9.1 \text{ Hz}), 125.4 \text{ (q}, J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}), 125.2 \text{ (q}, J_{\text{C-F}} = 2.8 \text{ Hz}), 124.1, 124.2 \text{ (q}, J_{\text{C-F}} = 271.6 \text{ Hz}), 123.8 \text{ (q}, J_{\text{C-F}} = 271.7 \text{ Hz}), 121.4, 116.1 \text{ (d}, J_{\text{C-F}} = 22.8 \text{ Hz}), 114.2, 55.2.$



1-(4-Fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.8 (d, *J*_{C-F} = 248.1 Hz), 159.7, 150.5, 140.0, 136.5, 135.5 (d, *J*_{C-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-F} = 8.4 Hz), 125.6 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 125.4 (q, *J* = 3.1 Hz), 124.6, 124.1 (q, *J*_{C-F} = 272.1 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 119.5, 116.0 (d, *J*_{C-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 C₃₁H₂₅N₂O₃F₃, 531.1896: found 531.1892.



1-(4-Fluorophenyl)-3,4,5-tris{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (d, *J*_{C-F} = 249.7 Hz), 149.1, 140.5, 135.9, 135.8, 135.3 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 132.7, 131.2 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.7, 130.6, 130.1 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.6 (q, *J* = 33.5 Hz), 128.5, 127.5 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 125.4 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 272.1 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 123.7 (q, *J* = 272.4 Hz), 120.1, 116.2 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz); FT-IR (neat) 1619, 1497, 1326, 1168, 1126, 1069, 958, 844 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₁₆N₂F₁₀, 595.1232: found 595.1227.



1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-tolyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.1, 150.3, 140.0, 137.8, 136.8, 133.4, 132.5, 130.8, 130.6, 130.3 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.5, 129.1, 128.9 (q, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 128.3, 126.9, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 125.3 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-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 C₃₁H₂₂N₂OF₆, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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-F} = 32.7 Hz), 128.9 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 126.8, 125.8, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 125.3 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-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 C₃₂H₂₂N₂O₃F₆, 597.1613: found 597.1619.



Ethyl 4-[1-(4-methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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-F} = 32.7 Hz), 129.9, 129.7, 129.3 (q, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 128.2, 126.8, 125.6, 125.5, 124.1 (q, *J*_{C-F} = 279.3 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-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 C₃₃H₂₄N₂O₃F₆, 611.1769: found 611.1765.



4-[1-(4-Methoxyphenyl)-4,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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-F} = 33.5 Hz), 129.5 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 128.7, 126.7, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 125.5 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-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}-1H-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; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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-F} = 31.2 Hz), 129.5 (q, *J*_{C-F} = 33.5 Hz), 128.6, 126.8, 125.7 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 273.2 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 123.3, 119.7, 114.3, 55.5; FT-IR (neat) 1620, 1517, 1404, 1326, 1252, 1168, 1125, 125.7 (neat) 1620, 1517, 1404, 1360, 125, 125.7 (neat) 1620

1068, 973, 836 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): [M+H]⁺ calcd. for C₂₉H₁₉N₃OF₆, 540.1511: found 540.1512.



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

Following the general procedure (X = 0.50), purification GPC afforded **2w** as a white solid in 21% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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.

Identification code	2a			
Empirical formula	$C_{30}H_{22}F_3N_3O_3$			
Formula weight	529.50			
Temperature	93(2) K			
Wavelength	1.54186 Å			
Crystal system	Triclinic			
Space group	<i>P</i> -1			
Unit cell dimensions	a = 8.35178(15) Å	$\alpha = 98.9165(10)^{\circ}.$		
	<i>b</i> = 12.5122(2) Å	$\beta = 94.6962(10)^{\circ}.$		
	c = 12.8114(2) Å	$\gamma = 98.7581(10)^{\circ}$.		
Volume	1299.53(4) Å ³			
Ζ	2			
Density (calculated)	1.353 Mg/m ³			
Absorption coefficient	0.867 mm ⁻¹			
<i>F</i> (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<= <i>h</i> <=10, -14<= <i>k</i> <=14, -1	1 <i>5</i> <= <i>l</i> <=1 <i>5</i>		
Reflections collected	14045			
Independent reflections	4653 [<i>R</i> (int) = 0.0685]			
Completeness to theta = 67.686°	98.3 %			
Absorption correction	Semi-empirical from equiva	lents		
Refinement method	Full-matrix least-squares on	F^2		
Data / restraints / parameters	4653 / 0 / 354			
Goodness-of-fit on F^2	0.932			
<pre>Final R indices [I>2sigma(I)]</pre>	$R_1 = 0.0615, wR_2 = 0.1539$			
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			

	X	у	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)	

Table 2. Atomic coordinates ($x \ 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $x \ 10^3$) for 2a. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

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)

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

Table 3. Bond lengths [Å] and angles $[\circ]$ for 2a.

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:

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²	
$\overline{\mathbf{C}(1)}$	24(2)	22(2)	27(2)	4(1)	2(1)	2(1)	
C(1)	54(2)	25(2)	37(2)	4(1)	2(1)	3(1)	
C(2)	35(2)	20(2)	34(2)	3(1)	0(1)	3(1)	
C(3)	35(2)	31(2)	33(2) 22(2)	2(1)	I(1)	2(1)	
C(4)	38(2)	29(2)	32(2)	I(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)	
x- /		(-)	- (-)	- (-)	(-)	- 1 - 7	

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

151

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)

	х	У	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 5. Hydrogen coordinates ($x~10^4$) and isotropic $\,$ displacement parameters (Å $^2x~10~^3$) for 2a.

_

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



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



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



1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-3,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-1H-pyrazole (20)


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







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 ハロゲンー金属交換による 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。

^aDFT 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)。

$$31.9 \xrightarrow{34.7} 5 27.7$$
34.7
Figure 4-1
182



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 NO₂⁺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

^bScheme 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。

N− R ² // 4 H		R ¹ _	[I] [⊕] → R ^{2 √}	
entry	R ¹	R ²	reagent	yield
1	Me	Н	NIS, TFA	80%
2	Me	Ме	l 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⁸⁰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。







2) Deprotonation by in-situ Generated Isoxazolyl Anion



3) Nucleophilic Attack by Carboanion Species



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。entry1ではアルキルリチウムを、entry2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^eを参考に、マグネシウムアミドとして TMPMgCl・LiCl⁹⁾や(TMP)₂Mg・ 2LiCl¹⁰⁾、亜鉛アミドとして(TMP)₂Zn・2MgCl・2LiCl¹¹⁾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。

N-	O 5 H H THF. T ℃	№	-O [M] electro	ophile >	N-O E	
10)	່ 1	7		18	
entry	base	Х	electrophile	т	results	
1	ⁿ BuLi	1.1	-	-78	decomposed	
2	LDA	1.1	-	-78	decomposed	
3	TMPMgCI-LiCI	1.1	CH₃C ₆ H₄CHO	-20	decomposed	~
4	(TMP) ₂ Mg·2LiCl	1.1	CH₃C ₆ H₄CHO	-40	decomposed	
5	(TMP) ₂ Zn · 2MgCl · 2LiCl	1.1	D ₂ O	0	decomposed	

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

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ー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。entry7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

[°]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2g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)。

	N−O // .\	reagent	N−0			
	\checkmark –	solvent temp.				
	10		12			
entry	reagent	solvent	temp. (°C)	yield (%) ^a		
1	NIS	TFA	50 to 70	9	\leq	I—I
2	NIS	TfOH	50	13	0	
3	DIH	TFA	50	29	NIS	5
4	DIH	TfOH	50	2		
5	NISac	TFA	50	trace		
6	NISac	TfOH	50	3	o N	ő
7	NIS	TFA	MW 120	70	DIH	NISac
8 ^b	NIS	TFA	MW 120	69	_	

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

^alsolated yield. ^bGram 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 °C 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 "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 "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 "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 (ⁱPrMgCl·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 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、ⁱPrMgCl・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。

$\xrightarrow{\text{t}} \begin{bmatrix} N - 0 \\ \downarrow \\ I p. \end{bmatrix}$	CO ₂	→ ^{N-O} CO ₂ H
24		25
nt X(M)	temp. (°C)	yield ^a
i 0.3	-78	_b
LiCI 1.0	-78	_b
LiCI 0.1	-78	quant.
LiCI 0.1	-20	quant.
	t 1p. [M] 24 nt X (M) i 0.3 LiCl 1.0 LiCl 0.1 LiCl 0.1	$\frac{t}{1p.} \begin{bmatrix} N-O \\ [M] \\ [M] \end{bmatrix} \frac{CO_2}{then H^4}$ $\frac{24}{rt}$ $\frac{1}{rt}$

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

^aIsolated yield. ^bComplex 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 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¹H 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 Pd2(dba)3、配位子として P'Bu3・HBF4、 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)。

	N-0	ⁱ PrMgCl·LiCl	_ [N	-0)	electrophiles	N-0 // \	
		THF	- (N	/g]	0 °C to rt	R	
	12	-78 0, 50 mm	2	26			
entry	electrophile	product	yield (%)	entry	electrophiles	product	yield (%)
1	OMe		80 e	7 ^a	Br_/=	N-0 36	84
2	O Me Me	Me OH 31	55	8 ^a			0
3	Boc ₂ O	N-0 0'Bu 32	88	9 ^{<i>b</i>}	I-CO2Et	N-O	61
4	DMF	N-O	83			CO ₂ Et	
5	PhNCO		64	10 ⁶	O CI	O 39	trace
6*	O →−Ph CI	0° NHPh 34 N=0 0° Ph 35	52	11ª			0

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

^a CuCN·2LiCI (0.2 equiv.) was added.

^b ZnCl₂ (1.1 equiv.) and 3 mol% Pd₂(dba)₃, 6 mol% P^tBu₃·HBF₄ were added.

つぎに、炭素-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*-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-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*-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

^a CuCN·2LiCI (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)

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mCPBA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℃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 BF₃・OEt₂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。



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 mCPBA (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(entry3)。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¹HNMR 解析により確認している。また、二炭酸ジーtertー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)。

	R ¹ // R ² <i>THF</i> -78 °C, 30 min	$\left[\begin{array}{c} N-O\\ R^1 \\ [Mg] \end{array}\right]$	$\xrightarrow{\text{electrophiles}} \mathbb{R}^{1} \xrightarrow{\mathbb{N}} \mathbb{R}^{3}$	∼R²
entry	substrate	electrophile	product	yield (%)
1		MeO	MeO HeO H	63
2	N−0 (/)5	Sn ⁿ Bu₃Cl	N-O Me 51 Sn ⁿ Bu ₃	89
3	50 SMe	CO2	N-O // Me 52 CO ₂ H	93
4		Me	CI HO 54 Me	69
5		PhSO₂SPh	CI SPh	92
6		BPin(O ⁱ Pr)	CI 56 S5 N-O BPin	59
7		Boc ₂ O	CI-CO ₂ ^t Bu 57	trace
8		Me	CI HO HO Me	81

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

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。これに対し、ヨウ素-金属交換によ

*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⁾。



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⁶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 ℃ 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 196



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

以上の検討の結果、4-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% Pd₂(dba)₃, 24 mol% PCy₃·HBF₄, K₃PO₄, 1,4-dioxane/H₂O, 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「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

- (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.
- (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.
- 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.
- (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. NaHCO₃ was added. The mixture was poured into diethyl ether, the aqueous layer was extracted with two portions of Et₂O. The combined extract was washed with 10% aq. Na₂S₂O₃ and brine, dried over MgSO₄ 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); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H, c), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, a), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, b); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 161.2, 136.5, 129.9, 129.0, 126.3, 57.7⁹; FT-IR (neat) 1601, 1504, 1442, 1404, 1365,1352, 1130, 1101, 978, 887 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): [M]⁺ calcd. for C₉H₅ClINO, 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. NaHCO₃ 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. Na₂S₂O₃ and brine, dried over MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H, a), 8.29 (s, 1H, b); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 154.0, 55.2⁹; FT-IR (neat) 3376, 1654, 1457, 1089 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): [M]⁺ calcd. for C₃H₂NOI, 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.), $P'Bu_3 \cdot HBF_4$ (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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 147.7, 132.1, 130.1 (q, $J_{C-F} = 32.6$ Hz), 126.6, 126.2 (q, $J_{C-F} = 3.6$ Hz), 123.9 (q, $J_{C-F} = 270.43$ 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 C₁₀H₆F₃NO, 213.0401: found 213.0400.



4-(Phenylethynyl)isoxazole (22)

To a stirred solution of PdCl₂(PPh₃)₂ (3.6 mg, 0.00513 mmol, 0.020 equiv.), CuI (2.0 mg, 0.00103 mmol, 0.040 equiv.) and NEt₃ (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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H, a), 8.39 (s, 1H, b), 7.50 (m, 2H, c), 7.36 (m, 3H, d, e); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₇NO, 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 μ L, 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 CO₂ 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 MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H, a), 8.65 (s, 1H, b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₄H₃NO₃, 113.0113: found 113.0120.



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

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 μ L, 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 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 70 : 30 to give isoxazol-4-yl(*p*-tolyl)methanole (**30**) (39.0 mg, 0.206 mmol, 80%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₁₁NO₂, 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 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 60 : 40 to give 2-(isoxazol-4-yl)propan-2-ol (**31**) (155.0 mg, 1.22 mmol, 55%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H, a), 8.23 (s, 1H, b), 1.54 (s, 6H, c); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₆H₉NO₂, 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 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 to give *tert*-butyl isoxazole-4-carboxylate (32) (38.3 mg, 0.226 mmol, 88%) as a colorless oil..

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H, a), 8.52 (s, 1H, b), 1.56 (s, 9H, c); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₈H₁₁NO₃, 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 μ L, 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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (s, 1H, c), 9.04 (s, 1H, a), 8.67 (s, 1H, b); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₄H₃NO₂, 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 μ L, 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 (33.3 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 50 : 50 to give *N*-phenylisoxazole-4-carboxamide (34) (30.8 mg, 0.163 mmol, 64%) as a white solid.

Mp 138-140 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 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 C₁₀H₈N₂O₂, 188.0586: found 188.0580.



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

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 μ L, 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 μ L, 0.0512 mmol, 0.20 equiv.) and benzoyl chloride (35.7 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 90 : 10 to give isoxazol-4-yl(phenyl)methanone (**35**) (21.4 mg, 0.124 mmol, 52%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₇NO₂, 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 μ L, 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 μ L, 0.0512 mmol, 0.20 equiv.) and allyl bromide (28.8 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 90 : 10 to give 4-allylisoxazole (**36**) (23.5 mg, 0.215 mmol, 84%) as a white amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₆H₇NO, 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 μ L, 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 ZnCl₂ in THF (282 μ L, 0.282 mmol, 1.1 equiv.) was added at -78 °C. After being stirred at 0 °C for 10 min, Pd₂(dba)₃ (7.0 mg, 0.00764 mmol, 0.030 equiv.), P'Bu₃·HBF₄ (4.4 mg, 0.0152 mmol, 0.060 equiv.), and ethyl 4-iodobenzoate (47.5 μ L, 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₁₁NO₃, 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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H, a), 8.04 (s, 1H, b), 3.07 (brs, 2H, c); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₃H₄N₂O, 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 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 80 : 20 to give 4-(phenylthio)isoxazole (42) (37.6 mg, 0.212 mmol, 82%) as a colorless oil..

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H, a), 8.27 (s, 1H, b), 7.29-7.19 (m, 5H, c, d, e); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₇NOS, 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 μ L, 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 MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H, a), 8.40 (s, 1H, b), 1.31 (s, 12H, c); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₁₄BNO₃, 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 μ L, 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 MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give isoxazol-4-ylboronic acid (44) (180.6 mg, 0.926 mmol, quant.) as a white solid.

 $Mp > 230 \text{ °C}; {}^{1}\text{H NMR} (500 \text{ MHz, CD}_{3}\text{OD}) \delta 8.93 (s, 1\text{H}, a), 8.50 (s, 1\text{H}, b); {}^{13}\text{C NMR} (125 \text{ MHz, CD}_{3}\text{OD}) \delta 165.4, 153.9; \text{FT-IR (neat) } 3378, 3131, 1582, 1447, 1357, 1308, 1219, 1118,$

973 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): [M]⁺ calcd. for C₃H₄BNO₃, 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 μ L, 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*}Bu₃Cl (83.5 μ L, 0.308 mmol, 1.2 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was acidified with aq. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 4-(tributylstannyl)isoxazole (45) (103 mg,

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₂₉NOSn, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 GPC to give (3-methoxyphenyl)(5-phenylisoxazol-4-yl)methanol (49) (31.1 mg, 0.111 mmol, 63%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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^{*n*}Bu₃Cl (253 μ L, 0.932 mmol, 1.1 equiv.) was added. After being stirred at 0 °C for 1 h, the reaction mixture was acidified with aq. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 95 : 5 to give 5-methyl-4-(tributylstannyl)isoxazole (**51**) (281.8 mg, 0.757 mmol, 89%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 μ L, 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 CO₂ 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 MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid (**52**) (46.2 mg, 0.363 mmol, 93%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.5 (brs, 1H, c), 8.53 (s, 1H, a), 2.74 (s, 3H, b); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 μ L, 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 μ L, 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. NH₄Cl. 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 = 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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 94 : 6 to give 3-(4-chlorophenyl)-4-(phenylthio)isoxazole (**55**) (30.2 mg, 0.105 mmol, 92%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₀ClNOS, 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 μ L, 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 MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₇BCINO₃, 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 μ L, 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 μ L, 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. NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₃H₁₈ClNO₂, 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 μ L, 3.0 equiv.) and 30% H₂O₂ (111 μ L, 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 MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H, a), 8.20 (s, 1H, b), 6.27 (brs, 1H, c); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₃H₃NO₂, 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 MgSO₄ 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₄H₉ClN₂O, 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); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₂H₁₆CINOS, 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); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₃H₁₇ClN₂O₃, 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-{4-(Trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (21)



4-(Phenylethynyl)isoxazole (22)



Isoxazole-4-carboxylic acid (25)



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







Isoxazole-4-carbaldehyde (33)



N-Phenylisoxazole-4-carboxamide (34)



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





4-Allylisoxazole (36)











230









(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)



3-(4-Chlorophenyl)-4-(pyridin-3-yl) isoxazole (63)







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¹¹や、笹井らが報告した C-H アリール化²⁰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(炭素一炭素結合の形成) 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 AgSbF₆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 ℃ 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 ℃ 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 ¹H NMR 解析により確認できた (entry 3)。なお、この際の ¹H 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 媒活性が低下^aしたものと考えている。なお、entry 6 では AgSbF₆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 ℃ に加熱しても多くの原料が回収された。entry 10-20 では亜鉛

$$\begin{array}{cccc} & (Au) & (Au)$$

Scheme 5-2. Formation of σ , π -Digold Complex

^aEchavarren 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⁾。

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。

	Ę	N.	-O H	cat. DCE, <i>T</i> °C	•	N-O O		
6a (0.1 mmol, 0.1 M) 11a								
entry	cat.	<i>T</i> [°C]	6a : 11a	yield (%) ^a	entry	cat.	<i>T</i> [°C]	yield (%)
1	5 mol% JohnphosAuCl 5 mol% AgShE	r.t.	-	N. R.	10	10 mol% ZnBr ₂	80	trace
2	5 mol% JohnphosAuCl	50	-	trace	11	10 mol% Znl ₂	80	trace
	5 mol% AgSbF ₆				12	10 mol% Zn(OTf) ₂	80	trace
3	5 mol% JonnphosAuCi 5 mol% AgSbF ₆	80	33 : 67	_b	13	10 mol% Zn(OAc) ₂	80	N.R.
4	10 mol% JohnphosAuCl 10 mol% AgSbF ₆	80	4 : 96	53	14	10 mol% CuCl ₂	80	N.R.
5	20 mol% JohnphosAuCl	80	0 · 100	60°	15	10 mol% CuBr ₂	80	trace
Ŭ	20 mol% AgSbF ₆		0.100		16	10 mol% Cu(OTf) ₂	80	trace
6	10 mol% JohnphosAuCl	80	-	trace	17	10 mol% Cu(OAc) ₂	80	N. R.
7	10 mol% PtCl ₂	80	94:6	5	18	10 mol% PdCl ₂	80	trace
8	10 mol% PtCl ₄	80	74 : 26	18	19	10 mol% Pd(OAc) ₂	80	N. D.
9	10 mol% AuCl ₃	80	67:33	25	20	10 mol% [RhCl(cod)] ₂	80	trace

Table 5-1. Catalyst Screening for Hydroarylation of Propargylether 6a

^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 で配位子をトリーtertー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 やとし て、Sphos (entry 6)、'BuXphos (entry 7)、Ruphos (entry 8)、Brettphos (entry 9)、'BuBrettphos (entry 10)、および Dalphos⁵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。

0	N-O H	10 mol% LAuCl 10 mol% AgSbF ₆ 		
	6a		11a	
	entry	L	NMR Yield (%) ^a	
-	1	Johnphos	60	
	2	PPh ₃	36	Johnphos: R ¹ = ^t Bu, R ² = R ³ = H
	3	PEt ₃	44	Sphos: $R^1 = Cy$, $R^2 = OMe$, $R^3 = H$
	4	PCy ₃	57	^t BuXphos: R ¹ = ^t Bu, R ² = R ³ = Cy Ruphos: R ¹ = ^t Bu, R ² = O ⁱ Pr, R ³ = H
	5	₽ ^t Bu ₃	51	
	6	Sphos	61	R
	7	^t BuXphos	58	MeO ^{N-P} R // ^P r R-P
	8	Ruphos	56	
	9	Brettphos	60	OMe
	10	^t BuBrettphos	60	Brettphos: R = Cy Dalphos (Buller Dauton R = Cy (R = 1-Admantyl)
	11	Dalphos	58	BuBrettphos: K = Bu

Table 5-2. Ligand Screening

^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。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ー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。

\square	N-O L	10 mol 10 mol	I% JohnphosAu(I% AgX		N-O
6a (0.1 mmol, 0.1 M))	Solvent 80 °C, 3 h) 0 11a
	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	

Table 5-3. Counter Cation and Solvent Effect

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 R² 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 R²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 R² 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 R²

つぎに置換基 R²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 R²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 R²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 R²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(111: 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 R²が アルコキシカルボニル基である場合、対応する生成物 110 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 R²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 R¹の適用 範囲を調査した(Scheme 5-5)。置換基 R¹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 R¹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 R²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、R¹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(R¹=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 R¹の適用範囲を明らかにした。



Scheme 5-5. Scope of Substituent R¹

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¹H 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。

^bLee 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 ℃ 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。

	N-O	20 mo	I% cat.	N−O ∥Ph	
	HN 7a	Ph D(r.t.,	CE 12 h	25a	
entry	catalyst	yield (%) ^a	entry	catalyst	yield (%) ^a
1	ZnCl ₂	0	9	CuBr	0
2	ZnBr ₂	7	10	Cul	0
3	Znl 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	[lr(cod)(PCy ₃)(Py)]PF ₆	0
7	Cu(OTf) ₂	0	15	Ph ₃ PAuCl/AgSbF ₆	50
8	CuCl	0	16	JohnphosAuCl/AgSbF ₆	54

Table 5-4. Catalyst Screening for Intramolecular Cyclization of Propargylamine 7a

^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。



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)。

N-0 ≮		20 mol% Johnp 20 mol% AgSbl	N-O ½Ph		
HN 7a	Ph	additive (1.0 equiv.) DCE rt, 12 h		N 25a	
	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 Yiel	d.	

Table 5-5. Oxidant Effect

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

(Scheme 5-12)。よって、金の脱離を伴わすにフロトンか捕捉されて、アルケニル金中間体 31 か生成したのち、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℃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 ℃ 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 ¹H 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。

。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)。





N-0		20 mol% L/ 20 mol% A	AuCl gSbF ₆	N-O	Ph	NPh U	NHPh ↓
HN 7a	// Pn	Additive (1 DCE, <i>T</i> °	.0 equiv.) C, time	N⇒25a	<i>N</i> -phenyl	Ph benzaldimine (34)	Ph 35
_	entry	L	<i>Т</i> (°С)	time (h)	additive	yield (%) ^a	
	1	Johnphos	rt	12	-	54	
	2	PPh ₃	rt	12	-	50	
	3	Johnphos	rt	12	А	45 ^b	
	4	Johnphos	60	3	Α	84	
	5 ^c	Johnphos	60	3	Α	87	
	6	Johnphos	rt	12	PhCHO	50	
-	7 ^c	PPh ₃	60	3	Α	60	

Table 5-6. Addition of Hydrogen Acceptor

^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(R¹=H)を基質として、アルキン上の置換基R²やプロパルギル位の置換基R³ 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 R²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 R²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、¹³C 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 R² 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R³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、R²がフェニル基でR³がメチル基である場合、生成物25kが収率53%で得られたが、 R²がフェニル基でR³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 R² が TMS 基で R³ がメチル基の場合、全く目的物 251 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 R¹ 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

⁴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

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

っぎに、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 ¹H 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 ℃ 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



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。

¹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。





(b) Factors for Slow Hydride Transfer





Two hydrogen atoms can be transferred. Only one hydrogen atom can be transferred.

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。

⁸プロパルギルビニルエーテルを基質とした[3,3]ー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 から炭素一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

N К Н	-O N R 7j or 7	TMS	20 mol% LAu0 20 mol% AgSt DCE, r.t., 2 h	F_6	N-O TMS N R 25j or 25l	+ $N-0$ NH ₂ TMS NH ₂ R 56 or 57
	entry	7	L	R	pyridine	allene
	1 ^a	7j	Johnphos	н	25j, 45%	0%
	2	7j	Johnphos	н	25j, 45%	56, 55%
	3	7j	Ph ₃ P	н	25j, 49%	0%
	4	71	Johnphos	Ме	251, 0%	57, 46%

Table 5-8. Propargyl Claisen Rearrangement of Propargylamine Containing Silyl Group

^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 71 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¹H 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。



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 71 に特有の反応であるこ とが強く示唆された。



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一窒素結 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 71

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¹⁰。



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.
- (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.
- (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 chloride¹ (1.49 g, 6.98 mmol) and trimethylsilylacetylene (1.06 mL, 7.68 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL), NEt₃ (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); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 159.4, 131.4 (q, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 130.1, 129.7, 129.5, 126.6 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-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 C₁₀H₆F₃NO, 213.0408: found 213.0409.



Synthesis of 3-pentylisoxazole

To a stirred solution of hexanal oxime² (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 MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 1,2-dichloroethane (14.7 mL), then vinyl acetate (678 μ L, 7.34 mmol) and NEt₃ (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 MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. 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 MgSO₄ 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. NaHCO₃ was added. The mixture was poured into diethyl ether, the aqueous layer was extracted with two portions of Et₂O. The combined extract was washed with 10% aq. Na₂S₂O₃ and brine, dried over MgSO₄ 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 160.3, 131.7, 131.1 (q, *J*_C+F = 32.8 Hz), 129.2, 128.7, 126.8 (q, *J*_C-F = 3.9 Hz), 125.4 (q, *J*_C-F = 4.0 Hz), 123.7 (q, *J*_C-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 C₁₀HsF₃INO 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (d, *J*_{C-F} = 250.5 Hz), 162.6, 161.3, 130.6 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 123.9 (d, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-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 C₉H₅FINO, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₈H₁₂INO, 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 ⁱPrMgCl·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 Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (15 mL), then NaOH (1.01 g, 25.3 mmol) in H₂O (13 mL) and 30% H₂O₂ (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 MgSO₄ 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 ; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H, a), 8.28-7.97 (m, 2H, b), 7.49-7.44 (m, 3H, c, d); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 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 C₉H₇NO₂, 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; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H, a), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, b), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, c); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) 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 C₉H₆CINO₂, 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; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 153.5, 144.1, 139.8, 132.0 (q, *J*_{C-F} = 32.3 Hz), 131.5, 130.4, 130.5, 127.0 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.7 (q, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 124.5 (q, *J*_{C-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 C₁₀H₆F₃NO₂, 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; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 164.9 (d, $J_{C-F} = 248.3$ Hz), 154.1, 143.7, 139.5, 130.4 (d, $J_{C-F} = 8.3$ Hz), 126.1 (d, $J_{C-F} = 3.4$ Hz), 116.5 (d, $J_{C-F} = 22.0$ 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 C₉H₆FNO₂, 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; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 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 C₁₀H₉NO₃, 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 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 C₇H₅NO₂S, 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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₈H₁₃NO₂, 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), Cs₂CO₃ (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 MgSO₄ 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: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₉NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₈₀O₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₁₇NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₁₇NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₁H₂₉NO₃Si, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₈H₁₃NO₂, 275.0946: found 275.0955.



4-[{3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl}oxy]-3-phenylisoxazole (6h)

To a mixture of Pd(PPh₃)Cl₂ (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.), NEt₃ (87.5 μ L, 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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₉H₁₅NO₃, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₁H₁₇NO₄, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 AgNO₃ (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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₈BrNO₂, 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 μ L, 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 MgSO₄ 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 (**6**) (82.2 mg, 0.303 mmol, 74%) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₇NO₂Si, 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 CuSO₄·5H₂O (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 (**6**k) (165.0 mg, 0.5930 mmol, 1.1 equiv.) and *N*,4-dimethylbenzenesulfonamide (109.9 mg, 0.593 mmol, 1.0 equiv.), K₃PO₄ (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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₀H₁₈N₂O₄S, 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 μ L, 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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 (60)

Following the representative procedure, purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 97 : 3) afforded **60** (44.1 mg, 0.178 mmol, 78%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₀ClNO₂, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.7, 141.7, 140.6, 136.0, 132.0, 130.8 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 129.0, 128.7, 126.3, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 125.3, 123.7 (q, *J*_{C-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 C₁₉H_{18d}lF₃NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 142.0, 140.7, 131.8, 131.1 (q, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 130.5, 129.2, 129.1, 128.8, 128.4, 126.4 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 123.9 (q, *J*_{C-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 C₁₉H₁₂F₃NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.6 (d, *J*_{C-F} = 249.8 Hz), 152.6, 141.5, 140.5, 129.4 (q, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 115.7 (q, *J*_{C-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 C₁₇H₁₈FNO₂, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₄H₁₃NO₃, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₉NO₂S, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₁₇NO₂, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₂₃NO₂, 261.1729: found 261.1725.



4-(But-2-yn-1-yloxy)isoxazole (6y)

For the synthesis of this compound, K₂CO₃ and acetone was used instead of Cs₂CO₃ 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H, b), 8.20 (s, 1H, a), 4.54 (s, 2H, c), 1.86 (s, 3H, d); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₇H₇NO₂, 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 H₂O (100 μ L), CuCl (2.4 mg, 0.0246 mmol, 0.10 equiv.) and NH₂OH·HCl (1.7 mg, 0.0246 mmol, 0.10 equiv.), *n*-butylamine (73 μ L, 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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.), PPh₃ (174.9 mg, 0.667 mmol, 1.5 equiv.) and but-3-yn-1-ol (50 μ L, 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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.1, 141.6, 140.4, 129.8, 128.6, 127.9, 127.3, 79.6, 70.3, 70.3, 19.5.

$$g \xrightarrow{f} (a) \xrightarrow{e} (b) \xrightarrow{h} (a) \xrightarrow{d} (b) \xrightarrow{d} (b)$$

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 μ L, 1.57 mmol, 1.2 equiv.) and Cs₂CO₃ (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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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·H₂O (590.2 mg, 3.14 mmol) and KI (433.8 mg, 2.61 mmol), NaNO₂ (144.3 mg, 2.09 mmol in H₂O (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(PPh₃)₂Cl₂ (14.7 mg, 0.0209 mmol) and CuI (8.0 mg, 0.0420 mmol). The, THF (1.0 mL), trimethylsilylacetylene (71 μ L, 0.513 mmol) and triethylamine (146 μ L, 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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-5H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₉NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₈₀O₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₁₇NO₂, 267.1259: found 267.1258.



7-(tert-Butyl)-3-phenyl-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₁₇NO₂, 255.1259: found 255.1257.



7-[3-{(tert-Butyldimethylsilyl)oxy}propyl]-3-phenyl-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₁H₂₉NO₃Si, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₈H₁₃NO₂, 275.0946: found 275.0950.



7-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-5H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₉H₁₅NO₃, 305.1052: found 305.1054.



Ethyl 4-(3-phenyl-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₁H₁₇NO₄, 347.1158: found 347.1154.



7-Bromo-3-phenyl-5H-pyrano[2,3-d]isoxazole (111)

The reaction was performed at 60 °C for 1 h. Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 90 : 10) afforded **111** (14.3 mg, 0.0514 mmol, 57%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₇NO₂Si, 271.1029: found 271.1033.



N, 4-dimethyl-N-(3-phenyl-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₀H₁₈N₂O₄S, 382.0987: found 382.0992.



3-(4-Chlorophenyl)-7-methyl-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₀ClNO₂, 247.0400: found 247.0398.



3-(4-Chlorophenyl)-7-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-5H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 150.3, 137.0, 136.1, 136.0, 131.0 (q, *J*_{C-F} = 131.0 Hz), 129.7, 129.1, 128.2, 127.1, 126.1, 125.8 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 125.0, 123.9 (q, *J*_{C-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 C₁₉H_{18d}F₃NO₂, 377.0430: found 377.0437.



7-Phenyl-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}-5H-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; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 149.9, 136.8, 132.6, 131.0 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.7, 130.1, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 126.8, 126.5 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 123.9 (q, *J*_{C-F} F = 272.4 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-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 C₁₉H₁₂F₃NO₂, 343.0820: found 343.0821.



3-(4-Fluorophenyl)-7-pentyl-5H-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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.6 (d, *J*_{C-F} = 250.0 Hz), 155.6, 150.0, 135.6, 130.9, 128.9 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 124.2 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-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 C₁₇H₁₈FNO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₄H₁₃NO₃, 243.0895: found 243.0898.



7-Methyl-3-(thiophen-2-yl)-5H-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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₉NO₂S, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₁₇NO₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₆H₂₃NO₂, 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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H, d), 5.37 (m, 1H, b), 4.86 (m, 2H, a), 2.06 (s, 3H, c); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₇H₇NO₂, 137.0477: found 137.0480.



5. General procedures for synthesis of 3-substituted-4-aminoisoxazoles

To a mixture of 4-chloro-N-hydroxybenzimidoyl chloride¹ (2.38 g, 12.5 mmol) and ethyl (E)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate⁸ (21.2 g, 12.5 mmol) in MeCN (2.0 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), NEt₃ (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 MgSO4 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 MgSO4 and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in tertbutyl alcohol (3.0 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), diphenyl phosphoryl azide (2.7 mL, 12.5 mmol) and NEt₃ (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-1yl)acrylate) was added to the residue. After being stirred at room temperature for 3 h, saturated aq. NaHCO3 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 MgSO4 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C9H7ClN2O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C10H10N2O, 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); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₈H₁₄N₂O, 154.1106: found 154.1109.



6. General procedures for N-propargylation of 4-aminoisoxazoles

A mixture of aldehyde⁹ (1.2 equiv.), 4-aminoisoxazole (1.0 equiv.) and MgSO₄ (1.5 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (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 NaBH₃CN (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 MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified silica gel column chromatography to give 4-(propargylamino)isoxazoles.

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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₂H₁₀N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₇H₈N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₁₆N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₁₄N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₂N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₂N₂O₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₂N₂O₂, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 141.8, 132.1, 130.4 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.0, 126.4, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-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 C₁₃H₉F₃N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₆H₆F₃N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₁₄N₂OSi, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.2, 142.9, 131.8, 129.1, 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 C₁₃H₁₂N₂O, 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 **71** (104 mg, 0.500 mmol, 50%) as a white solid. Mp 44 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₁₆N₂OSi, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₉H₁₅N₂O₂ 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₈H₁₃ClN₂O, 308.0716: found 308.0720.



3-Pentyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (70)

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **70** (193 mg, 0.720 mmol, 36%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₂₀N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 141.9, 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 C₂₀H₁₄N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C1₂H₈N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₇H₆N₂O, 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: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₁H₁₄N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₁₂N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₀N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₀N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₀N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₇F₃NO₂, 264.0510: found 264.0512. The spontaneous N-O bond cleavage of isoxazolopyridine (**6h**) occurred during ¹³C NMR measurement, therefore, we could not obtain ¹³C 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₁₂N₂OSiu, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₃H₁₀N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₉H₁₄N₂O, 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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₇H₇NO₂, 306.0560: found 306.0535.



3-Pentyl-7-phenylisoxazolo[4,5-b]pyridine (250)

Purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) afforded **250** (18.9 mg, 0.071 mmol, 71%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₇H₈N₂O, 266.1419: found 266.1419.



8. Deuterium labeling study

Deuterium labeling study



Scheme S-1 Cyclization of deuterio 25a.





Figure S-2. Crude ¹H NMR spectrum of cyclization of 7a-*d* with imine 34 (CDCl₃, 400 MHz)



Figure S-3. Crude ¹H NMR spectrum of cyclization of 7a with imine 34 (CDCl₃, 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 AgSbF₆ (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; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₂₀H₁₂N₂O, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H, a), 4.94 (s, 2H, c), 3.35 (brs, 2H, b), 0.29 (s, 9H, d); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₁₄N₂OSi, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 C₁₀H₁₄N₂O, 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 0.3	0.048 x 0.062 x 0.312 mm		
Crystal system	monoclinic			
Unit cell dimensions	a = 14.6413 Å	$\alpha = 90.000^{\circ}$		
	$b=6.0849~\text{\AA}$	$\beta = 90.915^{\circ}$		
	c = 17.5805 Å	$\gamma = 90.000^{\circ}$		
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; Ι>2σ(Ι)	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 +2 F_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 $({\rm \AA}^2)$ for 47.

 $U(\mbox{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized $U_{\mbox{ij}}$ 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)
01	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)
С2-Н2	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)
С5-Н5	0.95	C4-C3	1.390(2)
C4-H4	0.95	С3-Н3	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)
С20-Н20	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)
С3-С2-Н2	119.9	С1-С2-Н2	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	С6-С5-Н5	119.7
C5-C4-C3	119.97(15)	С5-С4-Н4	120.0
С3-С4-Н4	120.0	C2-C3-C4	120.05(14)
С2-С3-Н3	120.0	С4-С3-Н3	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)	С7-С8-Н8	118.5
С9-С8-Н8	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
С18-С20-Н20	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)
С12-С13-Н13	119.9	C14-C13-H13	119.9
C13-C12-C11	120.98(15)	C13-C12-H12	119.5
С11-С12-Н12	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
С9-С10-Н10	119.8		

Table 6. Anisotropic atomic displacement parameters $({\rm \AA}^2)$ 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}	\mathbf{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)
01	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. Acta 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.
- 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.
- 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-Bromo-3-phenyl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]isoxazole (111)



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}-5H-pyrano[2,3-d]isoxazole (11q)



7-Phenyl-3-{3-(trifluoromethyl)phenyl}-5H-pyrano[2,3-d]isoxazole (11r)

0.880 -0.002 2.439 2.424 2.408 1.651 1.631 -7.946 -7.935 -4.972 -4.967 962 401393 384 622 607 593 1.96 1.96 2.33 29.57 27.32 2.10 7 10 9 8 6 3 2 4 1 ppm 2.15 2.07 -22.38 4.03 164.59 135.61 130.95 128.90 128.83 124.24 124.21 $\bigwedge^{115.92}_{115.75}$ 149.99 13.98 $\bigwedge^{77.25}_{76.74}$ 69.16 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 70 50 40 90 80 60 30 20 ppm

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-Methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25b)













7-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25h)





5-Methyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (25k)









3-Pentyl-7-phenylisoxazolo[4,5-b]pyridine (250)











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

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(entry3)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、^IHNMR 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

^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 ¹H 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(R¹, OR², R³)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(OR²)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-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-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-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)。

CI
$$N=0$$

 $N=0$
 N

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、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。



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

°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 ー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 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

^eMES 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

^a 1a (0.05 mmol), $H_2 N^n Pr$ (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 Ar²上の置換基を 変更して光反応を実施した。その結果、Ar²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、Ar²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 Ar²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、Ar²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 Ar¹上の置換基を変更した。その結果、Ar¹ 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%)。Ar¹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、Ar¹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、Ar¹を 3-(トリフルオロメチル)フェニル基、Ar²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。





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(entry3)。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

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 ℃ 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 ¹H 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 ℃ 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(OR¹) 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。





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

「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¹⁶⁰⁾やニトロ基¹⁶⁰⁾、および モルホリノ基¹⁶⁰⁾が用いられている(Scheme 6-11)。



Scheme 6-11. Substitution Reaction of 4-Chloroimidazole

⁸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 359

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 R¹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 R¹と Ar¹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 R¹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、¹H 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 CDCl₃/CD₃OD (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'のケトー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。



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、薬剤一ア 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10μMのBSAと 各化合物を共存させ、0 ℃ 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 ℃ 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 Cv3 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1000μM,26は 100 uM 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。

^hScheme 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10µM、ラベル化剤の濃度を100µM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。





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-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.
- (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.
- 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.
- 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.
- (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.
- 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.
- (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.
- (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.
- (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.
- (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 chloride¹ (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. ¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 169.4, 161.3, 134.5, 133.4, 132.2 (q, *J*_{C-F} = 32.9 Hz), 131.1, 130.1, 128.7, 128.6, 126,2 (q, *J*_{C-F} = 5.6 Hz), 125.9, 123.6 (q, *J*_{C-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 [C₁₆H₈Cl₂F₃NO]⁺, 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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 165.7, 161.2, 134.6, 133.4, 133.0 (q, *J*_{C-F} = 33.8 Hz), 132.2, 131.1, 129.8, 129.0, 128.7, 128.6, 128.0 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 126.0, 124.2 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 122.8 (q, *J*_{C-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 [C₁₆H₇Cl₃F₃NO +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. ¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.8, 161.2, 151.6 (dd, $J_{C-F} = 12.7, 254.1$ Hz), 150.7 (dd, $J_{C-F} = 13.2, 250.4$ 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, $J_{C-F} = 18.0$ Hz), 115.2 (d, $J_{C-F} = 19.4$ Hz), 97.8; FT-IR (neat): 1645, 1516, 1497, 1432, 1360, 1273, 1178, 878, 821 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₅H₇Cl₂F₂NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.4, 161.3, 160.6 (dq, *J*_{C-F} = 1.9, 261.7 Hz), 134.5, 133.4, 131.3 (d, *J*_{C-F} = 9.1 Hz), 131.1, 128.6, 128.5, 125.9, 125,0 (dq, *J*_{C-F} = 1.7, 4.2 Hz), 123.7 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz), 122.0 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 119.5 (dq, *J*_{C-F} = 13.4, 33.6 Hz), 118.1 (dq, *J*_{C-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 [C₁₆H₇Cl₂F₄NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 167.7, 161.5, 134.8, 133.5, 132.9 (q, *J*_{C-F} = 33.9 Hz), 131.1, 128.9, 128.7, 128.2, 125.9, 125,8 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 123.9-123.7 (m), 122.8 (q, *J*_{C-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 [C₁₇H₇Cl₂F₆NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.00-7.95 (m, 4 H, b, d), 7.78-7.75 (m, 4H, c, e), 6.96 (s, 1H, a); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 169.4, 162.0, 132.2 (q, $J_{C-F} = 32.9$ Hz), 132.1, 132.1 (q, $J_{C-F} = 32.9$ Hz), 130.2, 127.2, 126.1, 126.0, 123.8 (q, $J_{C-F} = 272.2$ Hz), 123.7 (q, $J_{C-F} = 272.2$ Hz), 98.9; FT-IR (neat): 1647, 1541, 1456, 1438, 1386, 1329, 1173, 1111, 1016, 951, 846 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₇H₉F₆NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 169.0, 162.2, 136.3, 132.0 (q, *J*_{C-F} = 32.9 Hz), 130.3, 129.3, 128.1, 127.2, 126.1, 126,1 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-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 [C₁₆H₉ClF₃NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.9, 163.9 (d, *J*_{C-F} = 250.3 Hz), 162.2, 131.9 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 130.4, 128.7 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 126,1 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 126.1, 124.9 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 272.5 Hz), 116.1 (d, *J*_{C-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 [C₁₆H₉F₄NO +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. ¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.6, 160.3 (d, *J*_{C-F} = 251.6 Hz), 131.9 (d, *J*_{C-F} = 8.6 Hz), 131.9 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.5, 129.1 (d, *J*_{C-F} = 2.6 Hz), 126.1, 126.1 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 124.7 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 272.4 Hz), 116.8 (d, *J*_{C-F} = 21.9 Hz), 116.4 (d, *J*_{C-F} = 21.9 Hz), 101.5 (d, *J*_{C-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 [C₁₆H₉F₄NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 169.6, 161.2, 160.7 (dq, J = 2.0, 260.8 Hz), 132.3 (q, $J_{C-F} = 32.8$ Hz), 132.2 (d, $J_{C-F} = 8.9$ Hz), 130.1, 126.2 (q, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 126.2, 125.9-125.8 (m), 125.4 (q, $J_{C-F} = 3.8$ Hz), 123.6 (q, $J_{C-F} = 272.5$ Hz), 122.2 (d, $J_{C-F} = 272.7$ Hz), 119.5-119.1 (m), 117.9 (d, $J_{C-F} = 21.2$ 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 [C₁₇H₈F₇NO]⁺, 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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.8, 162.3, 153.6 (d, *J*_{C-F} = 250.6 Hz), 148.1 (d, *J*_{C-F} = 11.1 Hz), 131.9 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 130.3, 126.0, 125.1 (d, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 123.6 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz), 119.7 (d, *J*_{C-F} = 7.4 Hz), 116.4 (d, *J*_{C-F} = 19.2 Hz), 111.4 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 98.7 (d, *J*_{C-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 [C₁₇H₁₁F₄NO₂ +Na]⁺ 360.0618: found 360.0614.



3-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}isoxazole (211)

Purification by silica gel column chromatography afforded **211** (180.5mg, 0.562 mmol, 70%) as a white solid. Mp 71-72 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃Cl) δ 168.0, 163.3 (d, *J*_{C-F} = 249.4 Hz), 162.0, 139.7 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 131.9 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 131.2 (d, *J*_{C-F} = 8.8 Hz), 130.4, 126.0, 126,0 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.5 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-F} = 272.3 Hz), 117.8 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 113.1 (d, *J*_{C-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 [C₁₇H₁₁F₄NO +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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.5, 161.9, 134.7, 133.6, 131.5 (q, $J_{C-F} = 32.7$ Hz), 131.2, 129.9, 129.6, 129.5, 127.6, 126.8, 126.8 (q, $J_{C-F} = 4.7$ Hz), 124.8, 123.7 (q, $J_{C-F} = 272.5$ Hz), 123.6 (q, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 98.3; FT-IR (neat): 1582, 1551, 1461, 1424, 1380, 1277, 1216, 1168, 1032, 966, 897 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₆H₈Cl₂F₃NO +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-ol²⁾ (101.3 mg, 0.518 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (1.0 mL), Cs₂CO₃ (253.1 mg, 0.777 mmol, 1.5 equiv.) and methyl iodide (65 μ L, 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 MgSO₄ 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, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₁₀H₈ClNO₂ +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), ⁱPrMgCl·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 μ L, 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 Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (1.1 mL), then H₂O (980 μ L), NaOH (41.3 mg, 1.03 mmol, 3.0 equiv.) and 30% H₂O₂ (117 μ L, 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 dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (1.1 mL), then H₂O (980 μ L), NaOH (41.3 mg, 1.03 mmol, 3.0 equiv.) and 30% H₂O₂ (107 μ L, 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 MgSO₄ 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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00-7.96 (m, 4H, a, c), 7.54-7.48 (m, 4H, b, d), 7.43-7.39 (m, 1H, e); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) 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 [C₁₅H₁₀ClNO₂ -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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.97-7.94 (m, 4H, b, d), 7.53-7.44 (m, 5H, c, e, f), 3.73 (s, 3H, a); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₁₆H₁₂ClNO₂ +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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₁₅H₁₇ClN₄O₂ +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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₂₁H₂₁ClN₄O₂ +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 H₂O (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. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84-7.73 (m, 6H, i, k, 1, 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (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-F} = 3.7 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-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 [C₁₉H₁₇Cl₂F₃N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (20 : 1)) δ 163.1, 146.7, 134.3, 132.8, 131.4, 130.6, 130.0 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.8, 127.0, 126.6, 125.0 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 123.9 (q, *J*_{C-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 [C₂₀H₁₉Cl₂F₃N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 162.5, 143.0, 134.6, 133.2, 133.0, 131.7 (q, *J*_{C-F} = 33.1 Hz), 131.1, 130.5, 130.3, 130.2, 128.0 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 127.1, 123.4 (q, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 123.4 (q, *J*_{C-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 [C₁₉H₁₆C3₂F₃N₂O +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. ¹H 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, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, j, 1 or n or m), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, k), 7.60-7.53 (m, 2H, 1 or m or n), 7.45-7.40 (m, 2H, 1 or m or n), 6.75 (brs, 1H, c), 3.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, hz, 1H,

= 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (25 : 1)) δ 162.8, 149.9 (d, J_{C-F} = 248.2 Hz), 149.8 (d, J_{C-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-F} = 17.3 Hz), 115.7 (d, J_{C-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 [C₁₈H₁₆Cl₂F₂N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (20 : 1)) δ 163.1, 159.3 (d, *J*_{C-F} = 257.5 Hz), 139.2, 134.5, 132.9, 132.0 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 131.4, 130.6, 129.9, 127.0, 125.3, 122.5 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz), 117.9 (dq, *J*_{C-F} = 12.3, 33.4 Hz), 116.6 (d, *J*_{C-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 [C₁₉H₁₆Cl₂F₄N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (20 : 1)) δ 163.5, 146.0, 134.4, 132.8, 131.4 (q, *J*_{C-F} = 33.5 Hz), 131.1, 130.6, 129.8, 127.0, 126.5, 123.1 (q, *J*_{C-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 [C₂₀H₁₆Cl₂F₆N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (25 : 1)) δ 164.0, 146.8, 135.1, 132.0 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 130.1 (q, *J*_{C-F} = 33.0 Hz), 128.4, 127.3, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 125.1 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.3 Hz), 123.6 (q, *J*_{C-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 [C₂₀H₁₈F₆N₂O +H]⁺ 417.1396: found 417.1398.



2-(4-Chlorophenyl)-1-propyl-5-{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1H-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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (25 : 1)) δ 164.4, 146.9, 136.1, 130.0 (q, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 129.8, 129.2, 128.8, 126.6, 125.0 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-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 [C₁₉H₁₈ClF₃N₂O +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. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H, k or l), 7.74

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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (25 : 1)) δ 164.4, 163.6 (d, $J_{C-F} = 250.5$ Hz), 146.9, 130.0 (q, $J_{C-F} = 32.1$ Hz), 129.9 (d, $J_{C-F} = 8.5$ Hz), 127.5 (d, $J_{C-F} = 3.6$ Hz), 126.7, 125.0 (q, $J_{C-F} = 3.5$ Hz), 124.0 (q, $J_{C-F} = 271.9$ Hz), 115.7 (d, $J_{C-F} = 21.8$ 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 [C₁₉H₁₈F₄N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (20 : 1)) δ 160.8, 159.5 (d, *J*_{C-F} = 249.0 Hz), 146.9, 131.8 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz), 130.3 (d, *J*_{C-F} = 2.7 Hz), 130.0 (q, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 126.6, 125.1 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.4 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 271.7 Hz), 119.7 (d, *J*_{C-F} = 15.7 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-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 [C₁₉H₁₈F₄N₂O +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. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00-7.96 (m, 2H, i, k), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 1 or m), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 1 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CDF₃OD (25 : 1)) δ 162.9, 160.5 (d, *J*_{C-F} = 261.1 Hz), 146.5, 133.7 (d, *J*_{C-F} = 7.8 Hz), 130.2 (q, *J*_{C-F} = 33.2 Hz), 128.0, 127.2 (d, *J*_{C-F} = 4.2 Hz), 126.7, 125.1 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 124.4 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 272.6 Hz), 118.8 (dq, *J*_{C-F} = 12.9, 33.5 Hz), 117.4 (d, *J*_{C-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, **221** was obtained (22.4 mg, 0.0558 mmol, 56%) as a white solid. Decomposition temperature: 166-168 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79-7.74 (m, 4H, 1, 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (20 : 1)) δ 164.5, 153.2 (d, *J*_{C-F} = 250.0 Hz), 147.7 (d, *J*_{C-F} = 10.9 Hz), 146.8, 130.0 (q, *J*_{C-F} = 32.3 Hz), 127.7 (d, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 126.6, 125.0 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 271.8 Hz), 120.4 (d, *J*_{C-F} = 7.3 Hz), 116.0 (d, *J*_{C-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 [C₂₀H₂₀F₄N₂O₂ +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 163.7, 163.0 (d, *J*_{C-F} = 248.9 Hz), 147.5, 139.2 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 130.0 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 127.3, 126.7, 124.9 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz), 123.1, 117.1 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 112.6 (d, *J*_{C-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 [C₂₀H₂₀F₄N₂O +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. ¹H 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, 1), 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 163.6, 143.3, 132.1, 131.4, 131.0 (q, $J_{C-F} = 32.9$ Hz), 130.1, 129.1. 128.6, 126.9 (q, $J_{C-F} = 3.7$ Hz), 125.9, 125.0 (q, $J_{C-F} = 3.1$ Hz), 123.6 (q, $J_{C-F} = 272.6$ 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 [C₂₀H₁₉Cl₂F₃N₂O +H]⁺ 431.0899: found 431.0894.



1-(Cyclopropylmethyl)-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ol (220)

Following general procedure, **220** was obtained (31.2 mg, 0.0728 mmol, 73%) as a white solid. Decomposition temperature: 146-149 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl/CD₃OD (25 : 1)) δ 164.2, 147.2, 135.2, 131.9 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 129.8 (q, *J*_{C-F} = 32.2 Hz), 128.5. 126.8, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.8 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 271.9 Hz), 123.6 (q, *J*_{C-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 [C₂₁H₁₈F₆N₂O +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. ¹H 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, 1 or m), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 1 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 163.6, 147.1, 134.8, 132.1 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 130.2 (q, *J*_{C-F} = 32.2 Hz), 128.6. 126.8, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 125.1 (q, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.3 Hz), 123.6 (q, *J*_{C-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 [C₂₂H₂₂F₆N₂O +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. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 163.6, 146.4, 135.3, 134.4, 132.3 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 130.4 (q, *J*_{C-F} = 34.7 Hz), 128.8. 126.9, 125.4 (q, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 125.2 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz), 123.6 (q, *J*_{C-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 [C₂₀H₁₆F₆N₂O +H]⁺ 415.1240: found 415.1237.



1-(2-Ethoxyethyl)-2,5-bis{4-(trifluoromethyl)phenyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ol (22s)

Following general procedure, **22s** was obtained (37.3 mg, 0.0836 mmol, 84%) as amorphous solid. ¹H 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 162.5, 147.6, 135.1, 132.0 (q, *J*_{C-F} = 32.7 Hz), 130.1 (q, *J*_{C-F} = 32.0 Hz), 128.8. 126.6, 125.6 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 125.3 (q, *J*_{C-F} = 3.6 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.0 Hz), 123.7 (q, *J*_{C-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 [C₂₁H₂₀F₆N₂O +H]⁺ 447.1502: found 447.1504.



2-(4-Chlorophenyl)-4-methoxy-1-propyl-4,5-dihydro-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₁₃H₁₇ClN₂O₂ +Na]⁺ 291.0871: found 291.0865.



1-Butyl-2-(4-chlorophenyl)-4-methoxy-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₂₀H₂₃ClN₂O₂ +H]⁺ 359.1521: found 359.1517.



4-{(6-Azidohexyl)oxy}-2-(4-chlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-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. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₁₈H₂₆ClN₅O₂ +H]⁺ 380.1848: found 380.1843.



4. Dehydration of 5-Hydroxyimidazolines

2-(3,4-Dichlorophenyl)-1-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-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 CH₂Cl₂(0.50 mL), 2.6-lutidine (26.3 μ L, 0.240 mmol, 5.0 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (10 μ L, 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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 147.7, 134.0, 133.8, 133.3, 133.1, 131.1, 130.8, 130.7, 130.4 (q, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 129.4, 128.9, 127.9, 125.9 (q, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 124.0 (q, *J*_{C-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 [C₁₉H₁₅Cl₂F₃N₂ +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 CH₂Cl₂ (0.50 mL), 2.6-lutidine (17.0 μ L, 0.146 mmol, 5.0 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (8.25 μ L, 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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) 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 [C₂₀H₂₁ClN₂O +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 CH₂Cl₂ (1.5 mL), 2.6-lutidine (71 μ L, 0.607 mmol, 5.0 equiv.) and trifluoroacetic anhydride (34 μ L, 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 MgSO₄ 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.

¹H NMR (500 MHz, CD₃Cl) 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); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ 168.2 (q, *J*_{C-F} = 37.8 Hz), 163.6, 151.1, 136.9, 130.6, 129.3, 127.3, 116.6 (q, *J*_{C-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 [C₁₅H₁₄ClF₃N₂O₂ +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 μ M) in 50 mM MES buffer (pH 7.4), **9** or **46** (a 100 mM stock solution in DMSO, final concentration 10 μ M or 100 μ M 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 H₂O, 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 H₂O, final concentration 100 μ M) 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 μ g/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 μ M) in 50 mM MES buffer (pH 7.4), labeling reagent **46** (a 100 mM stock solution in DMSO, final concentration 100 μ M) 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 H₂O, 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 H₂O, final concentration 100 μ M) 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 NH₂-Blocked SAv

To a solution of BSA (final concentration 10 μ M) in 50 mM MES buffer (pH 7.4), *N*-acetoxysuccinimide (a 100 mM stock solution in H₂O, 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 μ M) 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 H₂O, final concentration 100 μ M) 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 μ M) 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 μ M) 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 H₂O, final concentration 100 μ M) 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	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 7.075(3) Å	$\beta = 91.878(5)^{\circ}$
	c = 17.137(6) Å	$\gamma = 90^{\circ}$
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 independen	it 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	$\Sigma \mathrm{w}(\mathrm{F_o}^2 - \mathrm{F_c}^2)^2$		
Data / restraints / parameters	4653 / 420 / 274		
Goodness-of-fit on F ²	1.064		
Final R indices	2497 data; I>2σ(I)	R1 = 0.0684, wR2 = 0.1686	
	all data	R1 = 0.1455, wR2 = 0.2041	
Weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1000P)^2]$		
weighting scheme	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 $({\rm \AA}^2)$ 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)
01	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)
C12	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)	С2-С3-Н3	119.8
С4-С3-Н3	119.8	C5-C4-C3	120.2(4)
С5-С4-Н4	119.9	С3-С4-Н4	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	С5-С6-Н6	119.1
O1-C8-N1	111.1(3)	O1-C8-C5	108.4(3)
N1-C8-C5	110.4(3)	01-C8-C9	113.6(3)
N1-C8-C9	100.7(3)	C5-C8-C9	112.6(3)
C6-C7-C2	119.1(4)	С6-С7-Н7	120.4
С2-С7-Н7	120.4	N2-C9-C8	106.5(3)
N2-C9-H9A	110.4	С8-С9-Н9А	110.4
N2-C9-H9B	110.4	С8-С9-Н9В	110.4
Н9А-С9-Н9В	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)
С16-С15-Н15	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 $({\rm \AA}^2)$ for 22a.

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

U11 U_{22} U₃₃ U13 **U**₁₂ U₂₃ 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) 0.0035(14)0.0041(13) 0.0003(12) $C1 \quad 0.041(2) \quad 0.044(3) \quad 0.060(3)$ -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) 0.0064(17)0.041(2)0.0072(16) 0.0045(17)0.0009(17)C3 0.0250(19) 0.036(2) 0.045(2)0.0038(17) 0.0006(16) 0.0019(15) 0.0006(15) C4 0.0260(19) 0.025(2) 0.037(2)0.0023(16) C5 0.0249(17) 0.0234(18) 0.0278(18) 0.0004(14) 0.0027(14) 0.0020(15) 0.050(2) C6 0.0264(19) 0.030(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)0.0062(19)0.0050(18) 0.0005(17) 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) 0.0024(14)0.0014(14) 0.0016(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)0.0006(17)0.0001(15) C17 0.0265(19) 0.0239(19) 0.0295(19) -0.0034(15)

392

	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)	-	0.0011(14)	-
	0.0237(10)	0.0100(10)	0.0275(17)	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





395



 $5-\{2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl\}-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-older (1000)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-older (1000)-1-propyl-5-older (1000)-1-propyl-5-old$ (22c)





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)



$1-Butyl-2-(2-fluorophenyl)-5-\{4-(trifluoromethyl)phenyl\}-4, 5-dihydro-1 H-imidazol-5-ol~(22j)$



$\label{eq:linear} 2-\{4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl\}-1-propyl-5-\{4-(trifluoromethyl)phenyl\}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl\}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl\}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(trifluoromethyl)phenyl}-4, 5-dihydro-1H-propyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)phenyl-5-(trifluoromethyl)ph$



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 (220)



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($\phi_f=0.68$)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($\phi_f=0.64$)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¹PrMgCl・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。



b) 10 mol% Pd₂(dba)₃, 24 mol% PCy₃·HBF₄, K₃PO₄, 1,4-dioxane/H₂O, 100 °C, 18 h.

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 Csp³-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 Csp³-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 Csp³-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)¹¹、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)²⁰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 Csp³-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 6^{4a)}、および Rovis 6^{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 Csp³-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 Csp³-H アルキル化反応を報告している⁵⁰。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 Csp³-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)^の。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[¬]、および Fu ら[®]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。





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 Csp³-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 Csp³-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

付章

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)。entry1にて、先行研究のを参考に10mol%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20mol%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、entry2におい ても、上述と同様にして1電子を供与することが示されている^{7,8)}。したがったものと考えた。 なお、entry2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。

′Pr, I⊾	/Pr Si	± 🔊	Xn Yn	nol% Pd nol% lig	(OAc) ₂ and [/] Pr /Pr	/ ['] Pr / Pr
~	40a	+	Cs _ź Blu	2CO ₃ (2.0 PhH (0. ue LED (rt, 12	D equiv.) 1 M) 450 nm) 42	a $(Me^{-5})^{\circ}$
	entry	ligand	х	Y	NMR yield of 42a (%)	
	1	L1	10	20	trace	
	2	xantphos	10	20	No Reaction	\square
	3	xantphos	10	25	trace	PPh ₂ Fe
	4	xantphos	10	30	77(82 ^a)	P ^t Bu ₂
	5	xantphos	10	40	71	L1
	6	xantphos	10	50	25	\bigvee
	7	xantphos	8	24	73	
	8	xantphos	5	15	_b	
	9	-	10	-	No Reaction	xantphos
	10	xantphos	0	40	No Reaction	
	11	xantphos	10	30	No Reaction	

Table A-1. Condition Screening

^aLight source: Blue LED (427 nm), ^bCoversion 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)。

(a) Deactivation of Palladium Complex by Coordination of Acrylonitrile





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¹H 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 Csp³-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 ¹H 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。



[′] Pr∖∕′Pr I∖∕Si∖o	=	10 mol% Pd(OAc) ₂ 30 mol% Xantphos	conditions	OH CN 50a
بل 40a	41	CN Cs ₂ CO ₃ , PhH Blue LED (425 nm) la rt, 12 h		
	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	
<u> </u>		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

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

[/] Pr ISi	/Pr ℃ + Ŧ	10 mol% Pd(OAc) ₂ 30 mol% Xantphos		ⁱ Pr, ⁱ Pr Me ^{-Si} O	
40	20 ₂ R a 59	Cs ₂ CO PhH Bl	₃ (2.0 equiv.) (0.1 M), rt lue LED	60	
entry	Alkene	59	NMR Yield (%)	-	
1	o o″Bu	59a	< 40		
2	O″Bu	59b	59% ^a	ⁱ Pr, ^j Pr Me ^{-Si} O	
3	EtO ₂ CO ₂ Et	59c	< 22	61 € CO2 [™] Bu	
4	Me ₂ N OEt	59d	0%		
5	CO ₂ Me CO ₂ Me	59e	0%		

Table A-4. Reactions Using Acrylate Derivatives

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。

^{*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)。





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、望む炭素一炭素結 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-シアノシクロへキセン(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)。





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

なお、entry 1 にて望むアルケニル化体 65a の生成は ¹H 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、CeCl₃ 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&位にも第3級炭素をもつ基質を用いた場合も同様に、y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%)。



^aConditions: Montmorillonite K10, AcCl, DCM, rt. ^bConditions: CSA, MeOH, rt. ^cAcCl was not added.

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 ー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-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-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。



^{*a*} 30 mol% of Xantphos was used. ^{*b*} GC-yield was <40%.

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8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、8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、8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。



^a Concentration of 40: 0.025 M. ^b Concentration of 40: 0.05 M.

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、mCPBA 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、CHCl₃/DMSO (1:1)の混合溶媒中、臭化水素を作用させたところ、テ



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 Csp³-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8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。





References

- (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.
- (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.
- (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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.8, 17.6, 17.9, 23.0, 24.5, 46.9, 70.0. HRMS (CI+) calcd. for C₁₆H₃₅OSi [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). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.4, 17.8, 18.0, 24.4, 25.0, 30.6, 53.7, 74.9. HRMS (CI+) calcd. for C₁₄H₃₁OSiI [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₂₁H₄₅OSiI [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₆H₃₃OSiI [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₅H₃₀OSiO [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ

ppm 0.35, 23.1, 23.7, 25.0, 25.7, 38.8, 49.3, 77.3. HRMS (EI+) calcd. for C₁₃H₂₇OSiI [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₇H₃₁OSiI [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₂₇OSiI [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 Cs₂CO₃ (130 mg, 0.6 mmol) and Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.02 mmol) in dry and degassed benzene (2 mL) under N₂ atmosphere (glovebox). After the reaction vessel was capped with a pressure screw cap, acrylonitrile (26.6 μ L, 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 CH₂Cl₂ (2.0 mL), and montmorillnotite K10 (50 mg) and acetyl chloride (142 μ L, 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 N₂ 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 MgSO₄ 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 N₂ 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 MgSO₄ 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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.



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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₁H₁₈O₂N [M]: 196.1338, found: 196.1332.



(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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₂₀O [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₂₇O₃ [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 26.2, 27.1, 27.6, 34.0, 46.8, 50.1, 65.4, 120.2, 134.3. HRMS (EI+) calcd. for C₁₁H₆ON [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 silvl ether 40a (71.3 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), xantphos (34.7 mg, 0.06 mmol, 0.3 equiv.) and Cs₂CO₃ (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 N₂ 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 CeCl₃ (59.2 mg. 0.24 mmol) was added. To this mixture, NaBH₄ (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 MgSO₄ 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₇H₃₆O₂Si [M+H]⁺: 301.2563, found: 301.2551.



(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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₂₃O₂N [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₀H₁₇ON [M+H]⁺: 168.1388, found: 168.1387.



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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃; 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).¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₃H₂₂O₂N [M]: 224.1651, found: 224.1643.



9-Ethyl-6-hydroxy-4,4-dimethyltridec-2-enenitrile (54d)

54d was prepared according to the general procedure A in 61% yield. Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₉H₃₃O₂N [M+Na]⁺: 330.2409, found: 330.2404.



1-{1-(2-Cyanovinyl)cyclohexyl}propan-2-yl acetate (54e)

54e was prepared according to the general procedure A in 55% yield. Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₂₁O₂N [M]+: 235.1572, found: 235.1562.



4-(2-Hydroxycyclopentyl)-4-methylpent-2-enenitrile (50c)

50c was prepared according to the general procedure B in 37% yield. Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₁H₁₇ON [M+H]⁺: 180.1388, found: 180.1383.



5-(1-Hydroxycyclohexyl)-4,4-dimethylpent-2-enenitrile (50d)

5a0d was prepared according to the general procedure B in 68% yield. Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₃H₂₁ON [M]⁺: 207.1623, found: 207.1616.



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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₇H₂₅ON [M]⁺: 259.1936, found: 259.1943.



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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₂₁ON [M]⁺: 219.1623, found: 219.1623.



 $E(\mathbf{A})/Z(\mathbf{B}) = 1:3.3$

(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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 25.2, 26.7, 27.8, 37.1, 52.1, 65.6, 110.5, 150.3. ¹⁹F NMR (367 MHz,

CDCl₃): 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 C₁₄H₁₅OF₅ [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 25.1, 26.6, 28.6, 36.2, 52.3, 65.7, 124.2 (q, *J*_{C-F} = 271.8 Hz), 124.9, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 126.2, 128.8 (q, *J*_{C-F} = 31.5 Hz), 141.1, 143.4. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -62.9 (s). HRMS (EI) calcd. for C₁₅H₁₉OF₃ [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₁₉OCl [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₁₉OCl [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₁₉OCl [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₅H₂₂O [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. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₃H₂₁ON₂ [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₃H₂₀ON [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): 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 C₁₇H₂₁OF₅ [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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), 0.91-0.88 (m, 6H, h). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₆H₂₃OCl [M]: 266.1438, found: 266.1431.



(E)-1-(3-Chlorophenyl)-8-ethyl-3,3-dimethyldodec-1-en-5-ol (580)

580 was prepared according to the general procedure C in 55% yield (38.8 mg, 0.111 mmol). Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₂₂H₃₅OCl [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₆H₂₁OCl [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₅H₂₂O [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 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 C₁₃H₁₇ClO [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 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 C₂₄H₄₀O [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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 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 C₁₅H₂₁ClO [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 CH₂Cl₂ (3.0 mL), acetic anhydride (197 μ L, 2.08 mmol, 3.0 equiv.), pyridine (281 μ L, 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 CH₂Cl₂ and washed with 1M HCl. The aqueous layer was extracted with two portions of CH₂Cl₂. 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 = 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₆H₂₂O₂ [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 CH₂Cl₂ (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. NaHCO₃ (sat) with diethyl ether. The aqueous layer was extracted with two portions of diethyl ether. 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 = 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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* = 2.2, 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₆H₂₂O₃ [M]+Na: 285.1467, found: 285.1472.



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 OsO₄ (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 Na₂S₂O₃ solution, and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, and dried over MgSO₄ 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₆H₂₄O₄ [M]+Na: 303.1572, found: 303.1575.



1,4-Reduction

To a stirred solution of LiAlH₄ (4.55 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) in Et₂O (2.0 mL) at 0 °C, olefin **54a** (19.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (2.0 mL) was added under an argon atmosphere. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated Na₂SO₄. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was dried over MgSO₄ 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.5, 26.4, 27.2, 27.5, 32.7, 49.5, 65.2, 120.8. HRMS (EI+) calcd. for C₉H₁₈ON [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 CHCl₃ (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 MgSO₄, 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. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 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 C₁₄H₁₉OBr [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







Butyl 6-hydroxy-4,4-dimethyl-2-methyleneheptanoate (62)

6-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-methyleneheptanenitrile (63)









6-Hydroxy-4,4,6-trimethylhept-2-enenitrile (50b)



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-(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-(2-chlorophenyl)-4,4-dimethylhex-5-en-2-ol (58f)









(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 (580)



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-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)


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、上本絋平博士、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