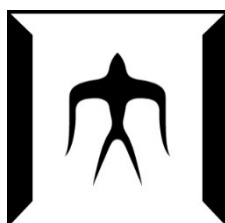


論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	イソオキサゾール環の高度官能基化と新規ヘテロ環構築への展開
Title(English)	
著者(和文)	津田正仁
Author(English)	Masato Tsuda
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12673号, 授与年月日:2024年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,岡田 智,田中 克典,清尾 康志,金子 寛彦,秦 猛志
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12673号, Conferred date:2024/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

令和五年度 学位論文

イソオキサゾール環の高度官能基化と新規ヘテロ環構築への展開



東京工業大学 生命理工学院

生命理工学系 ライフエンジニアリングコース

津田 正仁

目次

Abbreviations

第一章「序論」

1-1 はじめに	2
1-2 イソオキサゾールの性質	2
1-3 置換イソオキサゾールの合成法	4
1-4 イソオキサゾール環の官能基化	9
1-4-1 芳香族求電子置換反応	9
1-4-2 クロスカップリング	10
1-4-3 C-H 結合直接官能基化	12
1-5 カチオン性金 (I) 触媒による分子変換	13
1-5-1 プロパルギルアザ Claisen 転位反応	13
1-5-2 シリルアルキンの特異な反応	16
1-6 アザボリン	17
1-6-1 アザボリンの合成法	18
1-6-2 ヘテロ環縮環型アザボリンの合成法	20
1-7 骨格編集	21
1-7-1 カルベンを用いる骨格編集	23
1-7-2 亜鉛カルベノイド	24
1-8 本論文の概要	25
References	27

第二章「5 位におけるクロスカップリング反応による三置換イソオキサゾールの合成」

2-1 はじめに	32
2-2 研究計画	32
2-3 5 位のクロスカップリング反応による三置換イソオキサゾールの合成検討	33
2-3-1 イソオキサゾールトリフラートを基質としたクロスカップリングの検討	33
2-3-2 鈴木-宮浦カップリングによる三置換イソオキサゾール合成の検討	36
2-4 5-ハロゲン化イソオキサゾールの合成	40
2-4-1 イソオキサゾール 5 位の C-H ハロゲン化の検討	40
2-4-2 多置換イソオキサゾールの 5 位クロスカップリング反応の検討	42
2-5 まとめ	43
References	45
Experimental section	47

第三章「プロパルギルアザ Claisen 転位反応：5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールの合成」

3-1	はじめに	116
3-2	研究計画	116
3-3	プロパルギルアザ Claisen 転位反応の開発	117
3-3-1	反応条件最適化	117
3-3-2	単離条件の確立	122
3-3-3	構造要件の検討	123
3-3-4	基質適用範囲の探索	125
3-4	推定反応機構	127
3-5	5-アレニル-4-イソオキサゾールの誘導体化検討	130
3-6	アニリン誘導体への応用の検討	131
3-7	まとめ	133
	References	134
	Experimental section	135

第四章「含ホウ素縮環イソオキサゾール合成法の開発」

4-1	はじめに	210
4-2	研究計画	210
4-3	イソオキサゾロアザボリンの合成	211
4-3-1	三塩化ホウ素を用いたアザボリン環構築の検討	211
4-3-2	ホウ素上置換基の検討	213
4-3-3	反応条件最適化	215
4-3-4	基質適用範囲の探索	217
4-4	推定反応機構	219
4-5	誘導体化検討	219
4-6	まとめ	221
	References	223
	Experimental section	225

第五章「亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応の開発」

5-1	はじめに	296
5-2	研究計画	296
5-3	亜鉛カルベノイドによる環拡大反応の開発	297
5-3-1	反応条件最適化	297
5-3-2	基質適用範囲の探索	301
5-3-2-1	イソオキサゾールの環拡大反応	301
5-3-2-2	イソチアゾールとピラゾールの環拡大反応	303
5-3-2-3	環状オキシムの環拡大反応	304

5-3-2-4 飽和ヘテロ環化合物の環拡大反応	305
5-4 反応機構	309
5-4-1 亜鉛カルベノイドの検討	310
5-4-2 イソオキサゾールの環拡大反応	312
5-4-3 1,2-アゾールの環拡大反応	314
5-4-4 環状オキシムの環拡大反応	315
5-4-5 飽和ヘテロ環化合物の環拡大反応	316
5-5 まとめ	319
References	320
Experimental section	321
第六章「結論」	404
謝辞	

Abbreviations

Ac	acetyl	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
Ad	adamantyl	DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
Å	angstrom: 1 Å = 0.1 nm	DMAP	4-dimethylaminopyridine
aq.	aqueous	DME	1,2-dimethoxyethane
Ar	aryl	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
BAr ^F	tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl]borate	DMSO	dimethylsulfoxide
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	dppBz	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene
Bn	benzyl	dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
Boc	tertiary-butoxycarbonyl	dppf	1,1'-bis(diphenylphosphanyl) ferrocene
br	broad	dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl	E	electrophile
Bu	butyl	EI	electron ionization
c	centi-	ESI	electrospray ionization
°	degree	EWG	electron withdrawing group
°C	degrees celsius	dba	dibenzylideneacetone
Calcd	calculated	esp	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid
cat.	catalyst	Et	ethyl
cod	1,5-cyclooctadiene	equiv.	equivalent
COX	cyclooxygenase	FDA	food and drug administration
Cp	cyclopentadienyl	FT-IR	fourier transform infrared
Cp*	1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene	g	gram(s)
CPME	cyclopentyl methyl ether	G	Gibbs free energy
Cy	cyclohexyl	GPC	gel permeation chromatography
CyJohnPhos	2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl	h	hour(s)
d	doublet	HAT	hydrogen atom transfer
D	deuterium	Hex	hexyl
dd	double doublet	HFIP	hexafluoroisopropanol
δ	chemical shift in parts per million	HPLC	high performance liquid chromatography
Δ	heat, delta	HRMS	high-resolution mass spectrometry
dba	dibenzylideneacetone	Hz	hertz
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	<i>i</i> -	iso
DCE	1,2-dichloroethane	IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole
DFT	density functional theory	<i>J</i>	coupling constant
DG	directing group	JohnPhos	(2-biphenyl)di-tert-butylphosphine
		K	kelvin
		L	liter(s), ligand
		LAH	lithium aluminum hydride

LED	light emitting diode	q	quartet
M	moles per liter, metal	quant.	quantitative
m	meter(s), milli, multiplet	R	functional group
<i>m</i> -	meta	ρ	density
μ	micro, dipole moment	<i>rac</i> -	racemic
<i>m</i> CPBA	meta-chloroperbenzoic acid	λ	wave length
Me	methyl	r.t.	room temperature
Me-DalPhos		s	singlet
di(1-adamantyl)-2-dimethylaminophenylphosphine		S _E Ar	electrophilic aromatic substitution
MHz	megahertz	SET	single electron transfer
min	minute(s)	SM	starting material
mol	mole(s)	SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Mp	melting point	S _N Ar	nucleophilic aromatic substitution
MS	mass spectrometry, molecular sieves	t	triplet
MTBE		<i>t</i> -	tertiary
MW	micro wave	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>n</i> -	normal	<i>t</i> -BuBrettPhos	
N. D.	not detected	<i>t</i> -BuXPhos	
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	temp.	temperature
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene	TES	triethylsilyl
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide	Tf	trifluoromethanesulfonyl
NMR	nuclear magnetic resonance	Tfs	triftosyl
N. R.	no reaction		= 2-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl.
Nu	nucleophile	TFA	trifluoroacetic acid
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl	THF	tetrahydrofuran
<i>o</i> -	ortho	TIPS	triisopropylsilyl
<i>p</i> -	para	TLC	thin layer chromatography
Pen	pentyl	TM	transition metal
PG	protecting group	TMS	trimethylsilyl
pH	potential of hydrogen	TOF	time of flight
Ph	phenyl	Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
PIFA	[bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene	UV	ultra violet
Pin	pinacol	eV	electron volt(s)
Piv	pivaloyl	W	watt(s)
ppm	parts per million	X	halide, leaving group, counteranion
Pr	propyl	XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
PTLC	preparative thin layer chromatography		
Py	pyridine		

発表論文

原著論文

1. “Suzuki-Miyaura Cross-coupling of 3,4-disubstituted 5-bromoisoxazoles: An efficient access to trisubstituted isoxazoles”
Tsuda, M.; Morita, T.; Nakamura, H.
Tetrahedron Lett. **2021**, 75, 153185. DOI:10.1016/j.tetlet.2021.153185
2. “Synthesis of 4-Amino-5-allenylisoxazoles via Gold(I)-Catalyzed Propargyl Aza-Claisen Rearrangement”
Tsuda, M.; Fukuhara, S.; Morita, T.; Nakamura, H.
Org. Biomol. Chem. **2021**, 19, 1358. DOI:10.1039/D0OB02544E
3. “Synthesis of isoxazoloazaborines via Gold(I)-catalyzed propargyl aza-Claisen rearrangement/borylative cyclization cascade”
Tsuda, M.; Morita, T.; Nakamura, H.
Chem. Commun. **2022**, 58, 1942-1945. DOI:10.1039/D1CC07002A
4. “Methylene Insertion into Nitrogen-Heteroatom Single Bonds of 1,2-Azoles via a Zinc Carbenoid: An Alternative Tool for Skeletal Editing”
Tsuda, M.; Morita, T.; Morita, Y.; Takaya, J.; Nakamura, H.
Adv. Sci. **2023**. DOI:10.1002/advs.202307563.

参考論文

1. “Chemoselective α -Trifluoroacetylation of Amides Using Highly Electrophilic Trifluoroacetic Anhydrides and 2,4,6-Collidine”
Morita, T.; Makino, K.; **Tsuda, M.**; Nakamura, H.
Org. Lett. **2023**, 25(49), 8901-8905. DOI:10.1021/acs.orglett.3c03719

学会発表

国際学会における発表

1. (ポスター発表)

“Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Electrophilic Aromatic Substitution of Isoxazoles”

Masato Tsuda, Taiki Morita, Shintaro Fukuhara, Hiroyuki Nakamura

XII International Conference on Chemistry for Young Scientists (Mendeleev 2021), online, St. Petersburg, 5-120, September 2021.

2. (ポスター発表)

“Cationic Gold(I)-Catalyzed Aza-Propargyl Claisen Rearrangement: Synthesis of 5-Allenyl Isoxazoles”

Masato Tsuda, Shintaro Fukuhara, Taiki Morita, Hiroyuki Nakamura

The 3rd Japan-Russia Joint Forum for Education and Research, Yokohama, February 2020.

3. (ポスター発表)

“Cationic Gold(I)-Catalyzed Propargyl Aza-Claisen Rearrangement: Synthesis of 5-Allenyl-4-aminoisoxazoles”

Masato Tsuda, Taiki Morita, Shintaro Fukuhara, Hiroyuki Nakamura

The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), online, December 2021.

4. (口頭発表)

“Synthesis of Isoxazoloazaborines via Gold(I)-Catalyzed Propargyl Aza-Claisen Rearrangement/Borylative Cyclization Cascade”

Masato Tsuda, Taiki Morita, Hiroyuki Nakamura

The 9th European Conference on Boron Chemistry, Barcelona, SC2B, July 2022.

5. (ポスター発表)

“Methylene Insertion into Nitrogen-Heteroatom Bonds of 1,2-Azoles via a Zinc Carbenoid”

Masato Tsuda, Taiki Morita, Hiroyuki Nakamura

The 2023 Annual SPACC Meeting and The 3rd International OUS Frontier Symposium, Okayama, September, 2023.

6. (口頭発表)

“Skeletal Editing by Ring Expansion of Heterocycles via Methylene Insertion into Nitrogen-Heteroatom Bonds Using a Zinc Carbenoid”

Masato Tsuda, Taiki Morita, Yuto Morita, Jun Takaya, Hiroyuki Nakamura

12th Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemists (WOCJC-12), Yokohama, OP-13, January 2024.

国内学会における発表

1. (ポスター発表)
「カチオン性金 (I) 触媒を用いたアザプロパルギル Claisen 転位反応による 5-アレニルイソオキサゾールの合成」
津田正仁、盛田大輝、福原信太郎、中村浩之
第 66 回有機金属化学討論会、首都大学東京南大沢キャンパス、P3-23、2019 年 9 月
2. (口頭発表)
「金 (I) 触媒を用いたアザプロパルギル Claisen 転位反応による 5-アレニルイソオキサゾールの合成」
津田正仁、盛田大輝、福原信太郎、中村浩之
日本化学会第 100 春季年会、東京理科大学野田キャンパス、2H4-50、2020 年 3 月
3. (ポスター発表)
「金(I)触媒を用いたプロパルギルアザ Claisen 転位反応による 5-アレニルイソオキサゾールの合成」
津田正仁、盛田大輝、福原信太郎、中村浩之
第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2020、オンライン、P5-040、2020 年 10 月
4. (口頭発表)
「プロパルギルアザ Claisen 転位反応による 5-アレニルイソオキサゾールの合成とイソオキサゾロアザボリン環構築への展開」
津田正仁、盛田大輝、福原信太郎、中村浩之
日本化学会第 101 春季年会、オンライン、A11-2am-04、2021 年 3 月
5. (口頭発表)
「金(I)触媒およびパラジウム触媒を用いたイソオキサゾール 5 位修飾反応の開発」
津田正仁、盛田大輝、中村浩之
第 79 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、オンライン、B04、2021 年 5 月
6. (口頭発表)
「金 (I) 触媒によるプロパルギルアザ Claisen 転位反応を用いたイソオキサゾロアザボリンの合成と亜鉛カルベノイドによる N-O 結合へのメチレン挿入反応の開発」
津田正仁、盛田大輝、中村浩之
日本化学会第 102 春季年会、オンライン、K4-1pm-01、2022 年 3 月
7. (口頭発表およびポスター発表)
「金触媒によるプロパルギルアザ Claisen 転位反応を用いたイソオキサゾロアザボリンの合成と亜鉛カルベノイドによる N-O 結合へのメチレン挿入反応の開発」
津田正仁、盛田大輝、中村浩之
第 121 回有機合成シンポジウム、早稲田大学国際会議場、O-19、2022 年 11 月
8. (口頭発表)
「亜鉛カルベノイドを用いた 1,2-アゾール類の環拡大反応の開発」
津田正仁、盛田大輝、中村浩之

日本化学会第 103 春季年会、東京理科大学野田キャンパス、K703-3vn-03、**2023 年 3 月**

9. (口頭発表)

“Development of a new fused-ring system and ring expansion based on isoxazoles”

津田正仁

第 9 回野依フォーラム若手育成塾、**2023 年 7 月**

10. (口頭発表)

「亜鉛カルベノイドによる 1,2-アゾール類へのメチレン挿入反応の開発」

津田正仁、盛田大輝、中村浩之

第 52 回複素環化学討論会、東北大学百周年記念会館、1O-19、**2023 年 10 月**

その他（受賞歴）

1. 優秀ポスター発表賞、第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2020
2. 学生優秀発表賞、第 52 回複素環化学討論会

第一章

序論

1-1 はじめに

イソオキサゾールは 1,2-アゾールに分類される窒素-酸素結合を有する五員環ヘテロ芳香族化合物であり、その歴史は 1888 年の Claisen による合成に端を発する¹⁾。1,2-アゾール類は生体高分子中に見られることは少なく、それらの構造をもつ天然物は現在までわずかししか知られていない²⁾。イソオキサゾールが有する窒素-酸素結合は熱力学的に不安定である一方、イソオキサゾール骨格と様々な生体内分子との直接的な相互作用をもたらす。また、その結合を巧みに開裂させることでイソオキサゾール誘導体は合成化学的に有用な中間体としても機能する。このような有用性から、現代においてもイソオキサゾールを基軸とした有用物質の創出を目指し、多くの合成化学者によって新規合成法が開発されている。しかし、多置換イソオキサゾールの合成法において、位置選択的な置換基の導入が依然として困難である場合が多く、また官能基許容性も低い。その例として、芳香族化合物の修飾法として一般的な求電子置換反応が限られた場合にしか利用できないことや、クロスカップリング反応を用いた多置換体合成がしばしば困難であることがあげられる。反応の位置選択性を制御し、従来法では調製不可能な多置換イソオキサゾールの合成法を開発できれば、有用物質の創出に貢献できる。こうした背景のもと、本博士論文では、イソオキサゾールの 5 位の官能基化に焦点を当て、多置換イソオキサゾール合成法の開発、そして高度に官能基化されたイソオキサゾール環を足掛かりとする新規ヘテロ環化合物の構築を目指した。本章では、イソオキサゾールの基本的な性質、構築法、および 5 位を中心とした官能基化法について述べたのち、イソオキサゾールを用いた新規ヘテロ環合成法に関連する分野の現状を取り上げる。

1-2 イソオキサゾールの性質

イソオキサゾール (**1**) は先に述べた通り、1,2-アゾールに分類される芳香族化合物であり、分子内に窒素-酸素結合を有する五員環化合物である (Figure 1-1)。イソオキサゾール環で反応点となるのは 3、4、5 位の炭素であるが、これら 3 点の性質は区別可能である。最も求核性が高いのは 4 位であり、芳香族求電子置換反応は通常 4 位でのみ進行する。これに対し、3、5 位は求電子性が高く芳香族求核置換反応が起こりやすい³⁾。DFT 計算の結果、これら 3 点のプロトンの酸性度は 5 位が最も高く、次に 3 位、4 位が最も低いと予測されている⁴⁾。

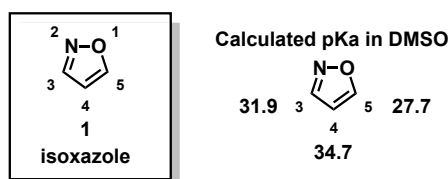


Figure 1-1. Structure and Calculated Acid Dissociation Constant of Isoxazole

イソオキサゾール環は様々な官能基を集積させられる母骨格としての役割を果たすだけでなく、環内の酸素原子は生体分子との水素結合の形成に寄与するなど、環自体も生物活性の発現に寄与する特性を有する。この特性から、イソオキサゾール環が導入された化合物は薬物動態の向上や毒性の軽減が期待され、医農薬品の分野においてイソオキサゾールは重要な環構造として利用される⁵⁾。実際 FDA によって承認された含窒素ヘテロ環を含む医薬品の内、イソオキサゾールの出現頻度は上

位 25 位以内に入る⁶⁾。イソオキサゾール骨格を含む生物活性物質の例を以下に示す (Figure 1-2)。上市薬であるイソオキサゾール **2-4** や農薬であるイソオキサゾール **5** はいずれも高度に官能基化された誘導体である。

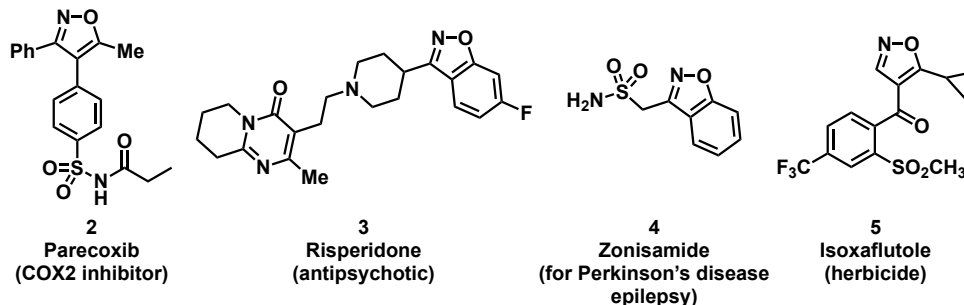
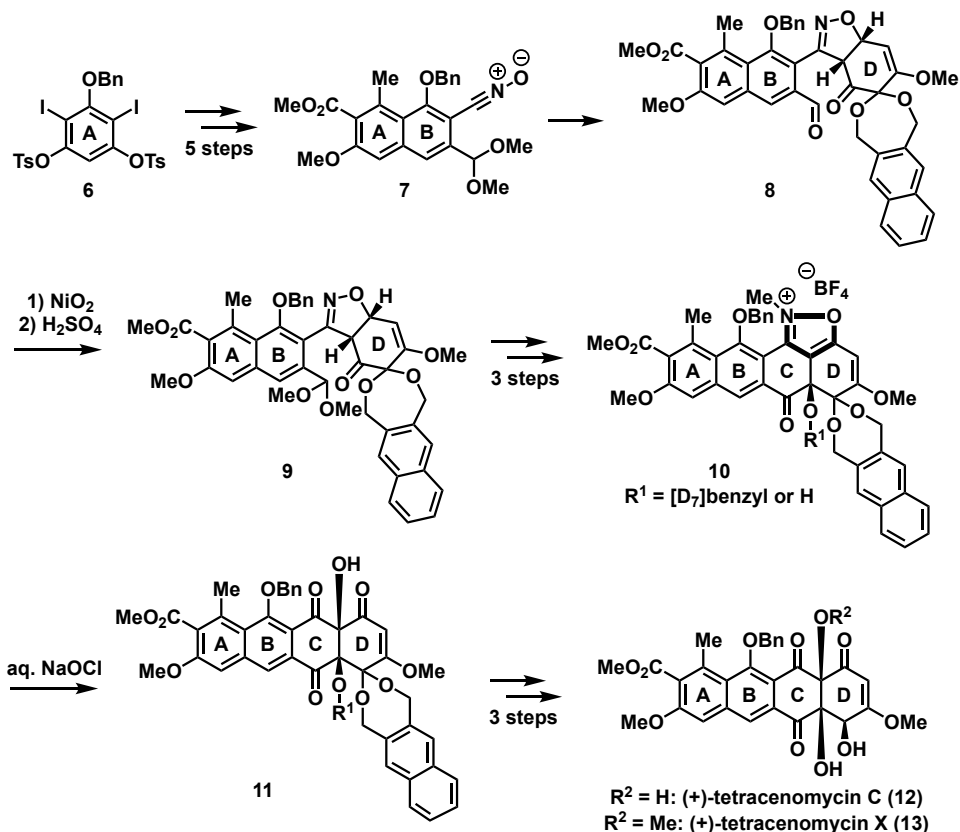


Figure 1-2. Isoxazoles in Bioactive Compounds

また、窒素-酸素結合が温和な還元条件によって開裂できる⁷⁾ことから、イソオキサゾール環はマスクされた 1,3-ジカルボニル化合物として複雑な天然物合成における中間体として用いられる⁸⁾。近年の利用例として、鈴木らによるテトラセノマイシン C および X (**12**, **13**) の全合成を紹介する (Scheme 1-1)⁹⁾。鈴木らは、まずベンザイン前駆体 **6** を出発物質として、5 工程で A、B 環を有するニトリルオキシド **7** を調製し、1,3-双極子付加反応によって D 環が縮環したイソオキサゾリン **8** を形成したのち、脱水素化によってイソオキサゾール環 **9** を構築した。アセタールの脱保護およびベンゾイン縮合によって C 環を構築したのち、N-メチル化を経由した加水分解によってイソオキサゾールは 1,3-ジカルボニル **11** へと変換された。最後にアセタールおよびベンジル基の脱保護によって、テトラセノマイシン C および X (**12**, **13**) の合成が達成された。

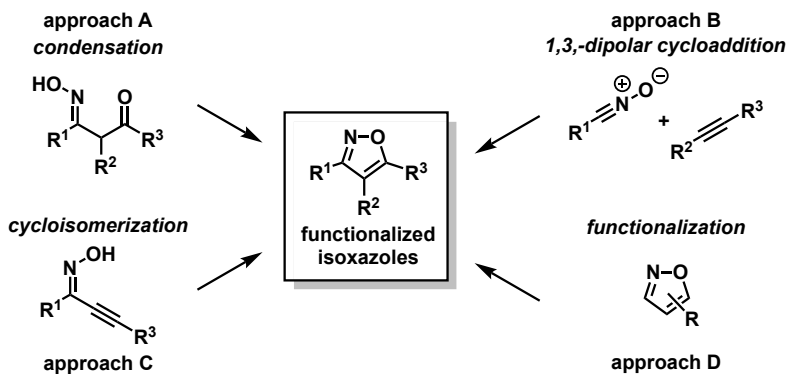


Scheme 1-1. Total Synthesis of (+)-Tetracenomycin C and X (12, 13)

以上で述べた通り、イソオキサゾール誘導体は生物活性物質の候補としてだけでなく、合成中間体としての利用価値をもつ。このため、多置換イソオキサゾールの合成法はこれまで盛んに研究されてきた。続いてイソオキサゾール環の構築法および官能基化法について述べる。

1-3 置換イソオキサゾールの合成法

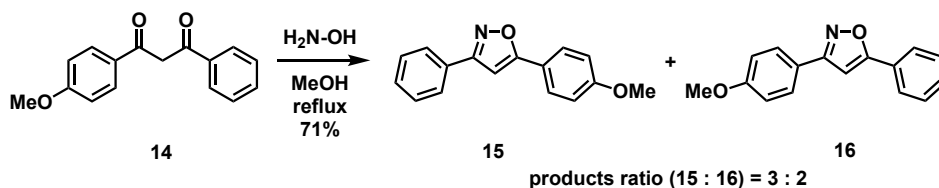
置換イソオキサゾールの合成法は、以下に示す 4 つのアプローチ A-D に分類することができる (Scheme 1-2) ¹⁰⁾。



Scheme 1-2. Synthetic Approaches towards Functionalized Isoxazoles

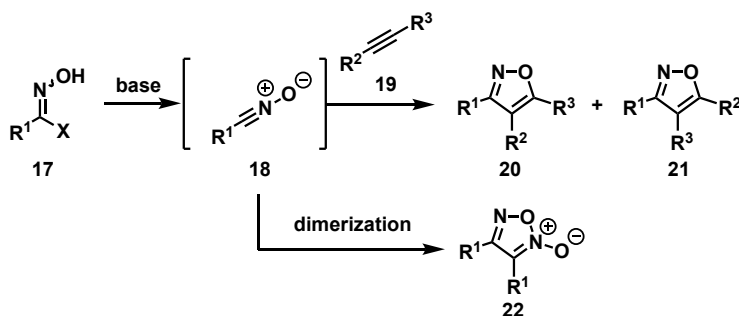
多くの場合、イソオキサゾール環は鎖状化合物から構築される。縮合 (approach A)、1,3-双極子付加反応 (approach B)、環化異性化 (approach C) は、置換基をもつフラグメントを連結させる手法である。以下、各アプローチについて具体例を示しつつその課題をまとめる。

縮合は最も古典的なイソオキサゾール合成法であり、1,3-ジカルボニル **14** とヒドロキシルアミンとの環化-脱水反応によりイソオキサゾール環を構築する (Scheme 1-3)¹¹⁾。本手法の問題点は位置選択的性にある。Scheme 1-3 に示した反応では、基質 **14** の 2 つのカルボニル基に明確な立体的または電子的な差がないために、位置異性体 **15** と **16** が 3 : 2 の生成比で与えられる。



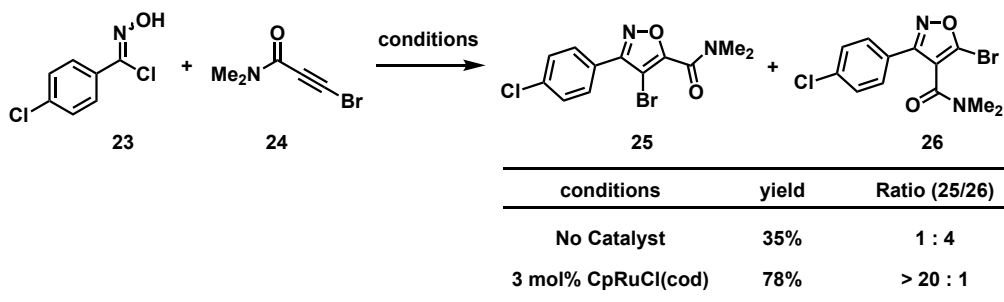
Scheme 1-3. Condensation of 1,3-Dicarbonyl Compound with Hydroxylamine

1,3-双極子付加反応はニトリルオキシド **18** とアルキン **19** からイソオキサゾール環を構築する (Scheme 1-4)。ニトリルオキシド **18** はクロロオキシム **17** に塩基を作用させることで反応系中にて調製可能である。生成物が位置異性体 **20**、**21** の混合物になることに加え、ニトリルオキシド **18** の二量化によるフロキサン **22** の生成が本合成法の問題点である。



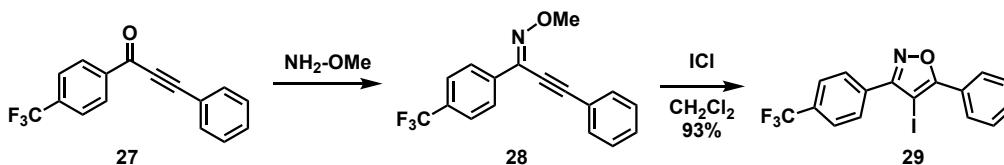
Scheme 1-4. 1,3-Dipolar Cycloaddition for Synthesis of Isoxazoles

近年、遷移金属触媒を用いた位置選択的な 1,3-双極子付加反応が検討されてきた。Fokin らはルテニウム触媒 CpRuCl(cod) の存在下、ブロモアルキン **23** を用いた 1,3-双極子付加反応により、4-ブロモイソオキサゾール **25** を良好な収率かつ高い位置選択性 (>20 : 1) で合成した (Scheme 1-5)¹²⁾。一方、触媒非存在下では、4 位ブロモ体 **25** と位置異性体 **26** が 1 : 4 の比で生成した。遷移金属触媒は反応位置を逆転させ、さらに高い選択性を発現させた。しかし、本条件が適用できるのは電子求引性置換基を有するアルキンに限られ、合成可能なのは 4 位ハロゲン化体のみである。



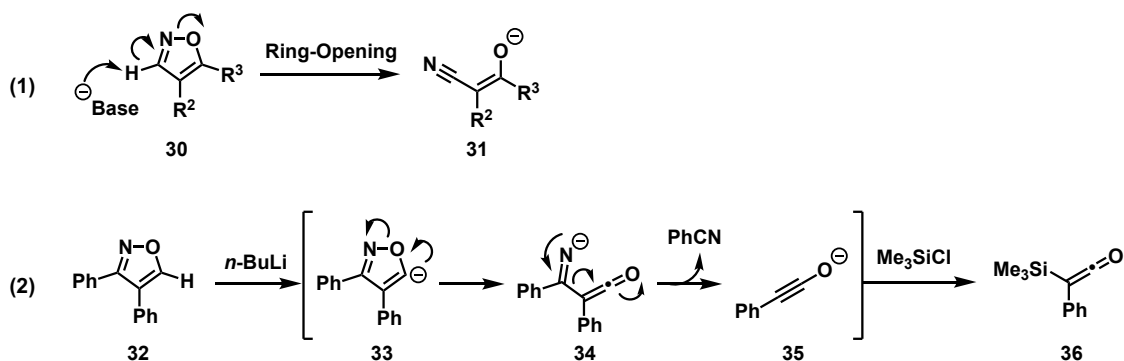
Scheme 1-5. Transitional Metal Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition

環化異性化 (approach C) では、イノンとヒドロキシアミンまたはその誘導体からオキシムを調製したのち、求電子剤を用いたアルキン部位の活性化による環化反応でイソオキサゾール環を構築する。Larock らはイノン **27** にヒドロキシシメチルアミンを作用させて *O*-メチルオキシム **28** を調製したのち、一塩化ヨウ素によるアルキンの活性化を経て三置換イソオキサゾール **29** を合成した (Scheme 1-6) ¹³。環化異性化は、縮合や 1,3-双極子付加環化と比較して位置選択性に優れる。しかしながら、環化異性化に適用できるオキシムは *Z* 体に限られる。オキシム合成の位置選択性は基質のカルボニルの置換基に依存するため、効率的なイソオキサゾール合成にはオキシムの位置選択的な合成が必要となる。



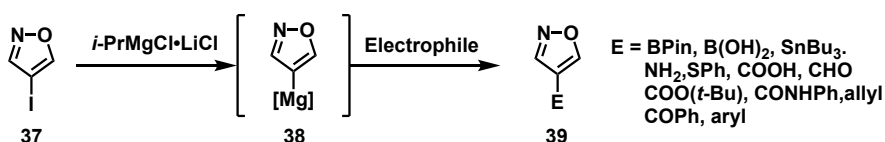
Scheme 1-6. Isoxazole Synthesis by Cycloisomerization

複数の鎖状化合物によるイソオキサゾール環の構築と対照的なアプローチとして、イソオキサゾール環に対する置換基導入 (approach D) がある。しかし、(ヘテロ) 芳香族化合物の修飾法として一般的なカルボアニオンの利用は、イソオキサゾールが塩基性条件下で不安定であるために困難である。イソオキサゾール 3 位のプロトンは、炭酸カリウムのような弱い塩基 ¹⁴⁾でも引き抜かれ、協奏的な窒素-酸素結合の開裂によってイソオキサゾール環が分解する (Scheme 1-7-1) ¹⁵⁾。また、5 位は、*n*-BuLi などの強塩基による脱プロトン化はイソオキサゾール環の開環を引き起こす (Scheme 1-7-2) ¹⁶⁾。Hoppe らはイソオキサゾール環の開裂によって生じるエチノラート **35** をトリメチルシリルクロリドによって捕捉し、ケテン **36** を収率 41% で得た。現在まで、イソオキサゾールの 3 位および 5 位でカルボアニオンを生じさせ求電子剤で捕捉した例はない。



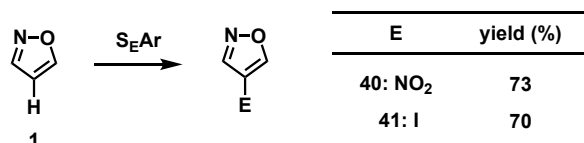
Scheme 1-7. Ring Opening of Isoxazoles by Deprotonation at C3/C5 Positions

一方、当研究室盛田は4-ヨードイソオキサゾール **37** を基質としたヨウ素-金属交換により4-イソオキサゾリルアニオン **38** を調製した (Scheme 1-8) ¹⁷⁾。希釈条件によってイソオキサゾール環の開裂は完全に抑制され、調製したカルボアニオン **38** の求電子剤での補足を経由した4位への官能基導入が実現した。

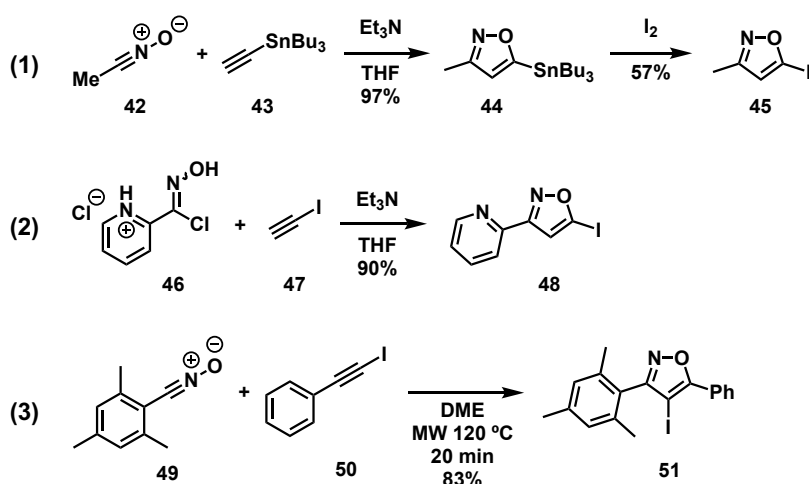


Scheme 1-8. Preparation of 4-Isoxazolylanion Species

また、一般的な芳香族化合物の置換基導入法である芳香族求電子置換反応は4位に限られる。ニトロ化 ¹⁸⁾および当研究室で開発されたヨウ素化 ¹⁷⁾によって無置換イソオキサゾールは4位が選択的に修飾される (Scheme 1-9)。このため、芳香族求電子置換反応ではイソオキサゾールの3位や5位をハロゲン化できず、官能基化の前駆体として有用なハロゲン化体の合成法は大きく制限される。

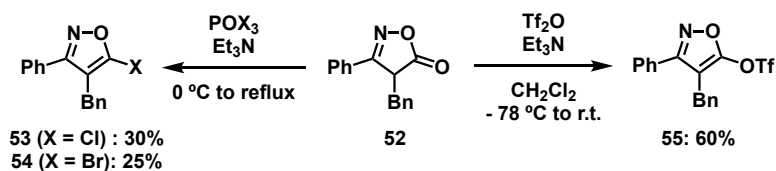
Scheme 1-9. S_EAr Reaction at the C4 Position of Isoxazoles

中でも、5-ヨードイソオキサゾールの合成法は2例に限られる。スタニルアルキン **43** を用いる1,3-双極子付加反応により5-スタニルイソオキサゾール **44** を調製したのち、スタニル基をヨウ素へと変換する手法 (Scheme 1-10-1) ¹⁹⁾、およびヨードアルキン **47** を用いる1,3-双極子付加反応 ²⁰⁾ (Scheme 1-10-2) である。これら末端アルキンを用いる1,3-双極子付加反応では5-ヨードイソオキサゾールが選択的に生成する。一方、Browne らは、内部アルキンであるヨードアルキン **50** を1,3-双極子付加反応に用いた際、4-ヨードイソオキサゾール **51** を選択的に得た (Scheme 1-10-3) ²¹⁾。すなわち、1,3-双極子付加反応では三置換の5-ヨードイソオキサゾールの合成は困難である。



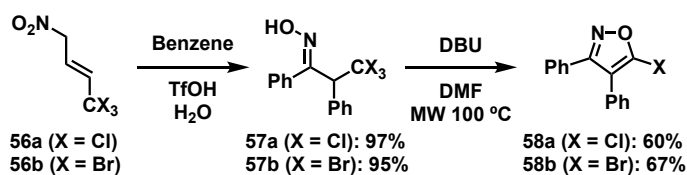
Scheme 1-10. Synthesis of 5-Iodoisoxazoles

Jurberg らは、イソオキサゾロン **52** にハロゲン化ホスホリルを作用させ、三置換 5-クロロイソオキサゾール **53** および 5-ブロモイソオキサゾール **54** を合成した (Scheme 1-11) ²²⁾。また、トリフルオロメタンスルホン酸無水物との反応によりトリフラート体 **55** も合成した。イソオキサゾロン **52** は 5-ヒドロキシイソオキサゾールと互変異性の関係にあるため、求電子的ハロゲン化剤であるハロゲン化ホスホリルまたはスルホン酸無水物を作用させると 5 位 (擬) ハロゲン化体が得られた。



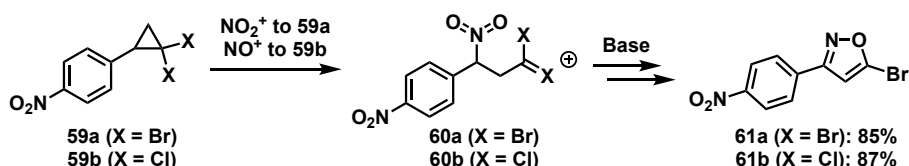
Scheme 1-11. Synthesis of 5-(Pseude)Halogenated Isoxazoles

Vasilyev らは、オキシムを経由する 5-クロロおよび 5-ブロモイソオキサゾールの合成を報告した (Scheme 1-12) ²³⁾。β 位にトリクロロメチルおよびトリブロモメチル基をもつオキシム **57** は、マイクロ波反応装置を用いた DMF 溶媒で 100 °C の条件下、塩基として DBU を用いることで環化が進行し、5-ハロゲン化イソオキサゾール **58** を与えた。本手法は三置換イソオキサゾールを与えるが、オキシム **57** の合成段階において導入される二つの置換基は同一になるため、基質適用範囲に著しい制限がある。



Scheme 1-12. 5-Chloro/Bromo Isoxazoles Synthesis by Cycloisomerization

また、Lin らはジハロゲン化シクロプロパン **59a**、**59b** に対してニトロニウムイオン²⁴⁾、またはニトロソニウムイオン²⁵⁾を作用させ、ハロゲン化イソオキサゾール **61a** および **61b** を得た (Scheme 1-13)。ニトロニウムイオンまたはニトロソニウムイオンの付加によってシクロプロパン環が開裂したのち、ハロゲンを脱離基とする環化反応を経由してイソオキサゾール環が形成される機構が提唱された。しかし、本反応においてシクロプロパンの置換基はアリール基に限定され、合成可能なビルディングブロックは著しい制限を受ける。



Scheme 1-13. Synthesis of 5-Bromo or Chloro Isoxazoles from Cyclopropane

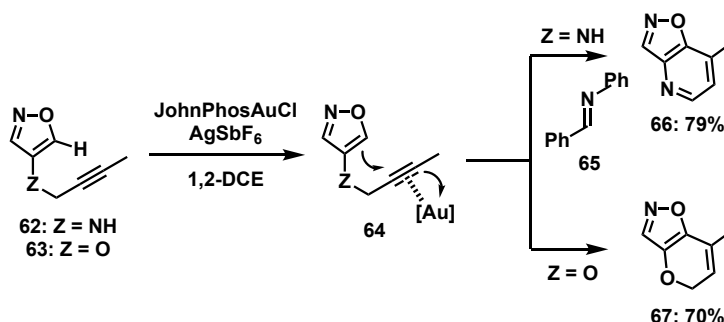
以上述べた通り、鎖状ユニットからイソオキサゾール環を構築するアプローチ A-C は置換基の影響を受けるために位置選択的な合成は困難である。また、イソオキサゾール環への置換基導入によるアプローチ D も、イソオキサゾール環の塩基性条件下での不安定さや前駆体の合成法の乏しさによって大きく制限され、一般的な芳香族化合物の修飾反応の多くは適用できない。続いて、イソオキサゾール環の修飾反応についてその詳細を述べる。

1-4 イソオキサゾール環の官能基化

芳香族化合物の官能基化のために一般的に用いられる芳香族求電子置換反応、クロスカップリング、C-H 結合直接官能基化について、イソオキサゾールの官能基化法の現状を述べる。

1-4-1 芳香族求電子置換反応

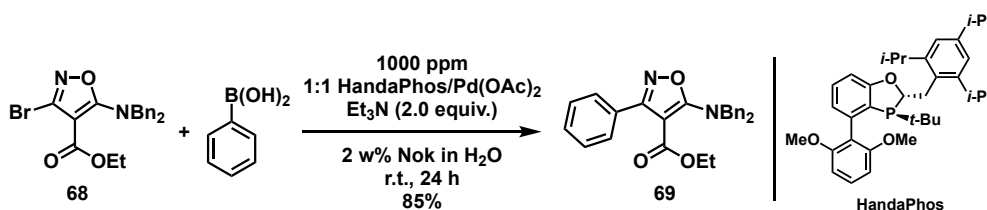
先述の通り、イソオキサゾールはその求核性の低さゆえに、芳香族求電子置換反応は困難である。4 位以外での芳香族求電子置換反応の唯一の例として、当研究室盛田、福原は金触媒を用いたイソオキサゾールの 5 位における芳香族求電子置換型反応を報告した (Scheme 1-14)²⁶⁾。プロパルギルアミノイソオキサゾール **62** およびプロパルギルオキシイソオキサゾール **63** に対してカチオン性金(I)触媒を作用させ、イソオキサゾロピリジン **66** およびピラノイソオキサゾール **67** を得た。ピラノイソオキサゾール **67** は従来法では供給困難な新規複素環化合物である。プロパルギルアミノイソオキサゾール **62** を基質とした場合、*N*-フェニルベンズアルジミン (**65**) を水素受容体として添加するとピリジン **66** の収率が大幅に向上した。5 位での芳香族求電子置換型反応を経由する本反応は、縮環イソオキサゾール合成への新しい合成アプローチを提示した。

Scheme 1-14. Intramolecular S_EAr Type Reaction at the C5 Position of Isoxazoles

1-4-2 クロスカップリング

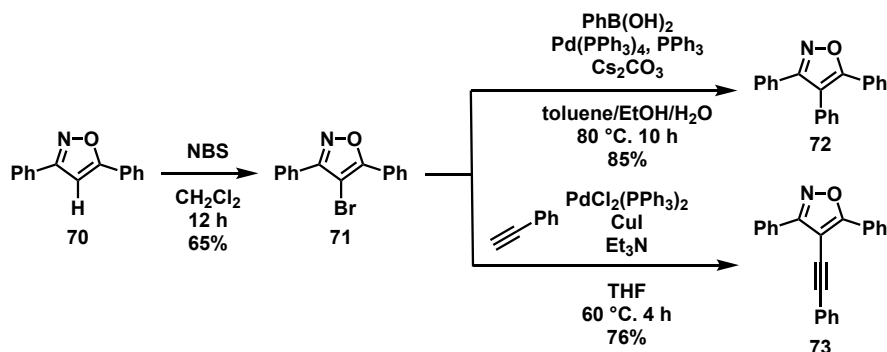
遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応は、イソオキサゾールの3つすべての反応点で行うことが知られる。しかし、前節で述べたように前駆体であるハロゲン化イソオキサゾールの効率的な合成法が無いため、イソオキサゾールを基質とするクロスカップリングの報告例は限られる。

イソオキサゾールの3つの反応点のうち、3位でのクロスカップリング反応の報告は1例のみである。Lipshutz らは、3-ブロモイソオキサゾール **68** とフェニルボロン酸との鈴木-宮浦クロスカップリングにより対応するカップリング体 **69** を収率 85% で得た (Scheme 1-15) ²⁷⁾。しかしながら、本反応で用いられた 3-ブロモイソオキサゾール **68** の調製法は報告されていない。



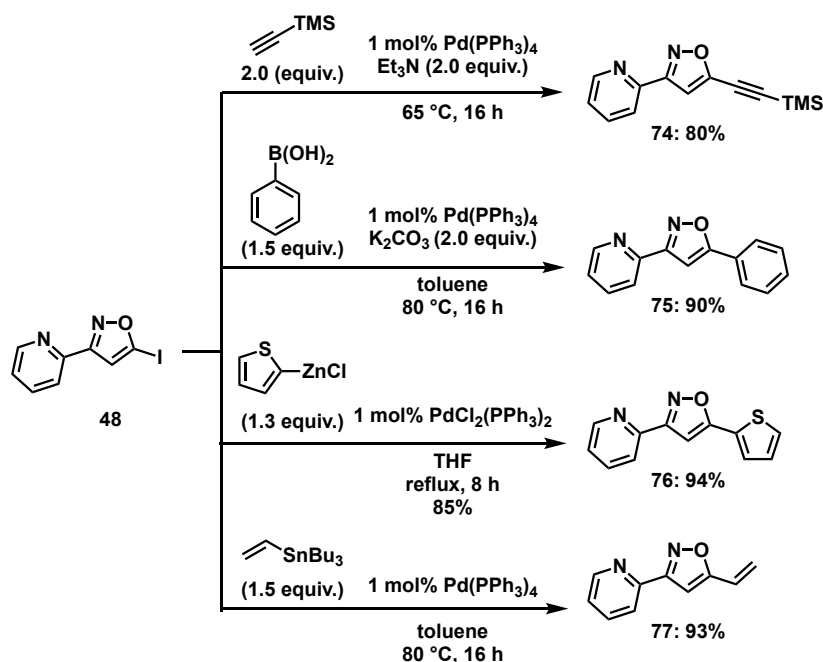
Scheme 1-15. Cross Coupling at the C3 Position

イソオキサゾールの4位は芳香族求電子置換反応によってハロゲン化できるため、4位でのクロスカップリング反応は比較的多くの報告例がある。Liu らは三置換 4-ブロモイソオキサゾールにおける鈴木-宮浦カップリングと菌頭カップリングを報告した (Scheme 1-16) ²⁸⁾。3,5-ジフェニルイソオキサゾール (**70**) を *N*-ブロモスクシンイミドによってブロモ化した 4-ブロモイソオキサゾール **71** は、フェニルボロン酸との鈴木-宮浦カップリングでカップリング体 **72** を収率 85% で、エチニルベンゼンとの菌頭カップリングによってカップリング体 **73** を収率 76% で与えた。



Scheme 1-16. Cross Coupling at the C4 Position of Isoxazoles

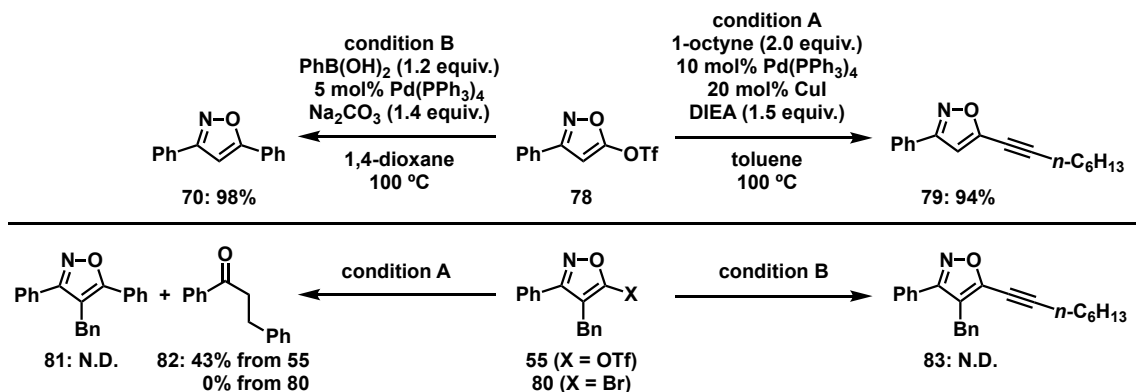
5 位でのクロスカップリング反応は、前述の通り基質合成が比較的容易な 3,5-二置換イソオキサゾールを基質とする反応が多い²⁹⁾。一例として、Ku らによる 5 位クロスカップリングの例を示す (Scheme 1-18)²⁰⁾。Ku らは、ヨードアセチレンより 5-ヨードイソオキサゾール **48** を調製し、これを反応基質とした菌頭カップリング、鈴木-宮浦カップリング、右田-小杉-Stille クロスカップリング、Heck 反応により、対応するカップリング体 **74-77** をそれぞれ高収率で得た。これらは、クロスカップリング反応は 5 位への置換基の導入法として優れることを示す。



Scheme 1-17. Cross Coupling at the C5 Position of Isoxazoles

一方で、合成法が確立されていない三置換 5 位ハロゲン化イソオキサゾールのクロスカップリングは困難である場合が報告されている。Jurburg らは二置換イソオキサゾール **78** で最適化したクロスカップリングの反応条件が、三置換イソオキサゾール **55** に適用できない例を報告した (Scheme 1-18)²²⁾。3,5-二置換のトリフラート体 **78** で最適化した反応条件では、三置換トリフラート体 **55** は三置換イソオキサゾール **81** を与えず、基質 **55** が分解したケトン **82** を収率 43%で与えた。また、菌頭

カップリング反応 (condition B) では、目的物 **83** は得られず複雑な混合物が得られた。また、ブロモ体 **80** が基質の場合、鈴木-宮浦カップリングは全く進行せず、菌頭カップリングではトリフレート体の場合と同じく複雑混合物を与えた。

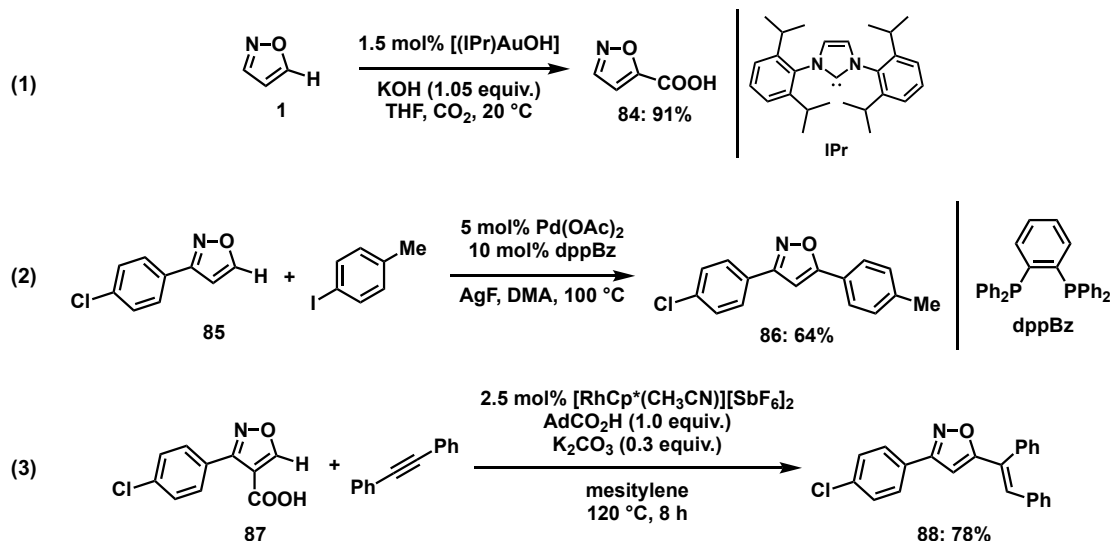


Scheme 1-18. Cross Coupling at the C5 Position of Trisubstituted Isoxazoles

以上述べた通り、クロスカップリング反応によりイソオキサゾールの各反応点へ置換基導入が可能であるが、3位や5位に活性化基を有するイソオキサゾールの合成法が未確立なため、本手法による三置換イソオキサゾールの合成例はほとんどない。ハロゲン化イソオキサゾールの新規合成法開発およびクロスカップリング反応による三置換体合成法が確立できれば、多様な三置換イソオキサゾールを創出する有用な手法になる。

1-4-3 C-H 結合直接官能基化

活性化基が必要なクロスカップリングに対し、C-H 結合直接官能基化は活性化基をもたない基質に直接置換基を導入できる。ここではイソオキサゾールの C-H 結合直接官能基化を紹介する。4位の官能基化は報告例が多い¹⁰⁾が、3位の官能基化は現在まで達成されていない。一方で、近年5位のC-H 結合直接官能基化が数例報告された (Scheme 1-19-1)。Nolan らは、金触媒を利用して無置換イソオキサゾール **1** をカルボキシル化した³⁰⁾。先述の通り、イソオキサゾールは塩基性条件下で不安定であるが、Nolan らは塩基の使用を最小量に抑えることでイソオキサゾールの開環を抑制した。笹井らは、パラジウム触媒を用いて5位を直接アリール化した (Scheme 1-19-2)³¹⁾。本反応では高温条件下で塩基を用いるため、3位に置換基をもたないイソオキサゾールでは開環のおそれがある。また、当研究室 Yugandar はロジウム触媒を用いたヒドロアリール化反応を報告した (Scheme 1-19-3)³²⁾。配向基として4位に導入されたカルボキシル基は、5位の C-H 結合活性化に寄与するとともに脱炭酸により消失した。本反応も、3位に置換基をもたないイソオキサゾールを基質とすると開環するおそれがある。



Scheme 1-19. C-H Activation at the C-5 Position of Isoxazole

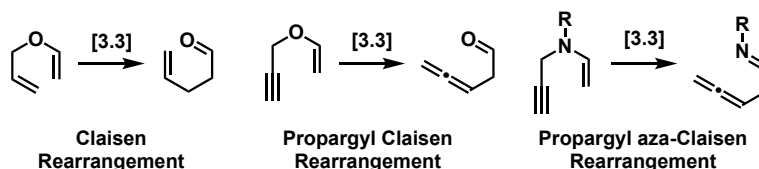
本節を小括すると、様々な多置換イソオキサゾールの合成法が報告されているが、鎖状分子からの位置選択的な環構築は未だ困難であり、遷移金属触媒を用いたカップリング反応や直接官能基化においても、原料合成の困難さやイソオキサゾール環が耐える温和な反応条件が少ないという課題が残る。位置選択的な合成が困難な反応前駆体の合成や置換基導入の新たな反応条件を発見は、多置換イソオキサゾールの新たな合成法として有用である。

1-5 カチオン性金 (I) 触媒による分子変換

カチオン性金 (I) 触媒は、アルキンやアルケン、アレンの活性化による多様な分子変換を可能にするため、これを用いた有機合成反応は近年著しい発展を遂げた³³⁾。特にアルキン選択的な求電子活性化は、多くの官能基が共存する天然物合成において用いられる³⁴⁾。

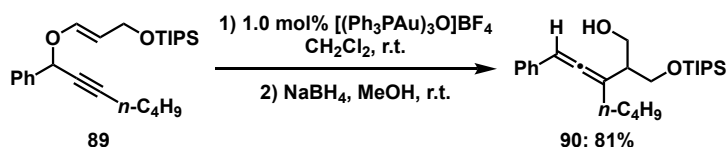
1-5-1 プロパルギルアザ Claisen 転位反応

1912 年に Claisen によって報告されて以来³⁵⁾、Claisen 転位反応は有機合成の最も基礎的な反応の一つとして重用され、天然物合成にも多用されてきた。アリルビニルエーテルから γ,δ -不飽和カルボニル化合物を与える Claisen 転位反応は、その前駆体の調製法だけでなく適用可能な基質構造が拡張されてきた。プロパルギルビニルエーテルを基質とした反応は、プロパルギル Claisen 転位反応として知られる (Scheme 1-20)。この変法は、官能基化されたアレンの合成法として近年注目を集め³⁶⁾、アレンのタンデム反応による複雑骨格の挙構築は天然物合成に応用される³⁷⁾。さらに、そのエーテル部位の酸素原子を窒素に置き換えた基質の Claisen 転位反応はプロパルギルアザ Claisen 転位反応と呼ばれ、含窒素ヘテロ環化合物を与える反応の推定機構として提唱された。



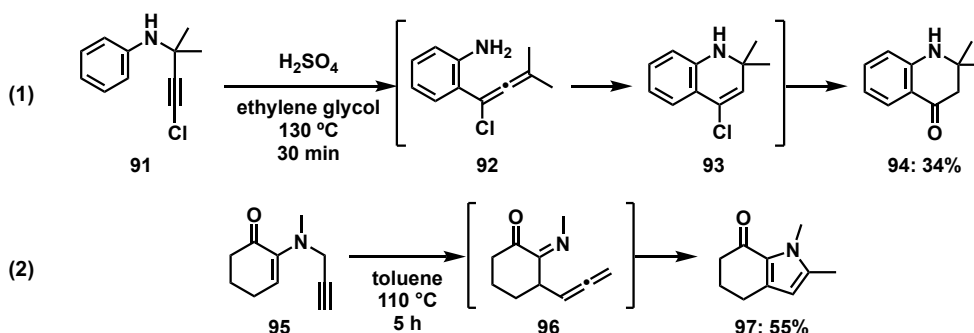
Scheme 1-20. Three Types of Claisen Rearrangement

初期のプロパルギル Claisen 転位反応は、通常の Claisen 転位反応より高温な条件を必要とするため官能基許容性に課題があった。しかし、Toste らはカチオン性金 (I) 触媒を用いることで室温条件でのプロパルギル Claisen 転位反応に成功した (Scheme 1-21)³⁸⁾。ジクロロメタン溶媒中、プロパルギルビニルエーテル **89** に金触媒を作用させ、生じたアレニルケトン還元することによりアレニルアルコール **90** を収率 81% で得た。この報告を発端として、金属触媒によるプロパルギル Claisen 転位反応の研究が進展した。



Scheme 1-21. Gold-Catalyzed Propargyl Claisen Rearrangement

一方、プロパルギルアザ Claisen 転位反応は 1990 年に Hansen らによって初めて報告された (Scheme 1-22-1)³⁹⁾。Hansen らは、アルキン上にクロロ基を有するプロパルギルアニリン **91** をエチレングリコール中酸性条件下で加熱することで環化体 **94** を収率 34% で得た。Claisen 転位反応によって *o*-アミノアレニル **92** が生成し、続く分子内環化および加水分解を経て環化体 **94** が生じるという反応機構が提唱された。また、Pardo らは、電子求引性基で活性化されたプロパルギルエナミン **95** をトルエン中で加熱することでピロール **97** を収率 55% で得た (Scheme 1-22-2)⁴⁰⁾。この場合も、転位によって生じたアレニルエナミン **96** の分子内環化を経由する反応機構が提唱された。

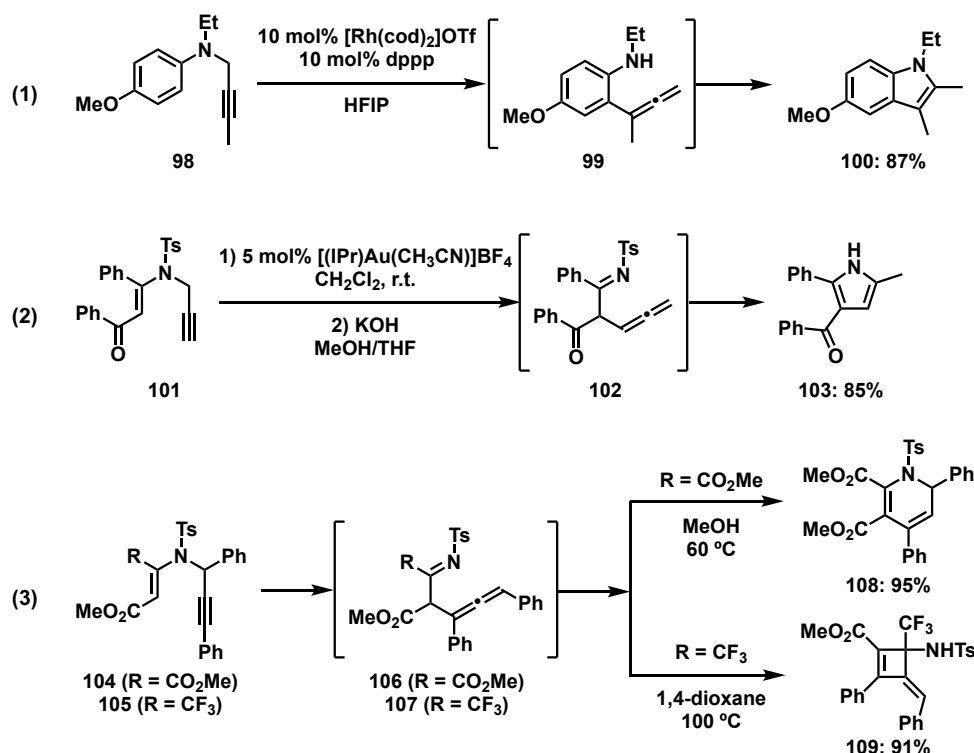


Scheme 1-22. Pioneer Works for Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

遷移金属触媒によるプロパルギル Claisen 転位反応の発展は、プロパルギルアザ Claisen 転位反応の研究を促進した。榛澤らは、ロジウム触媒を用いて *N*-プロパルギルアニリン **98** よりインドール **100** を収率 87% で得た (Scheme 1-23-1)⁴¹⁾。反応機構に関して詳細な言及はないが、ロジウム触媒の

アルキンの活性化により Claisen 転位反応が進行して *o*-アレニルアニリン **99** が形成され、これが速やかに環化することでインドール骨格が形成したと推察された。また、同グループはカチオン性金 (I) 触媒を利用したピロール合成も報告しており、プロパルギルエナミン **101** に対してカチオン性金 (I) 触媒を作用させ、ピロール **103** を収率 85% で得た (Scheme 1-23-2)。

一方、Wan らは、*N*-スルホン化したプロパルギルエナミン **104**、**105** を基質とし、加熱条件下によるプロパルギルアザ Claisen 転位反応を報告した (Scheme 1-23-3) ⁴²⁾。メタノール溶媒中、還流条件下でプロパルギルエナミン **104** はジヒドロピリジン **108** を収率 95% で与えた。図中の置換基 R をトリフルオロメチル基としたプロパルギルエナミン **105** は 1,4-ジオキサン溶媒中で加熱すると、シクロブテン **109** が収率 91% を与えた。プロパルギル位のアリール基、およびアルケン部位の電子求引性置換基は本反応に必須であるため、これらの反応に適用できる基質は限られるが、溶媒やアルケン上の置換基を変えることで、プロパルギルアザ Claisen 転位反応によってピロールだけでなく六員環 **108**、四員環 **109** を選択的に合成可能であることが示された。Wan らは、アレン中間体 **107** が反応系中で生成しシクロブテン **109** へと変換されることを ¹H NMR での反応追跡により明らかにした。



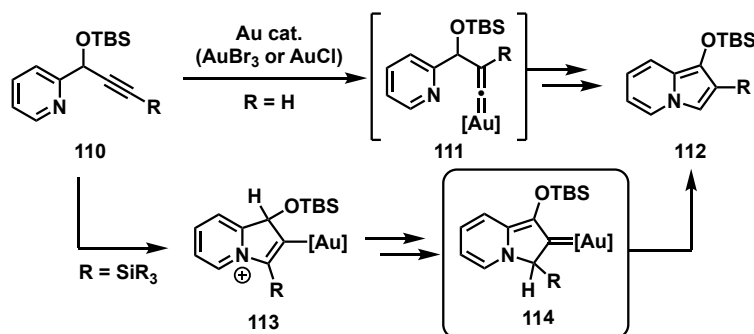
Scheme 1-23. Examples Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

以上述べた通り、プロパルギルアザ Claisen 転位反応とは、プロパルギルビニルアミンやプロパルギルアリルアミンから含窒素ヘテロ環を構築する反応において提唱された反応である。しかし、報告されているすべての反応においてアレンはタンデム型反応で消費されており、アレン中間体の単離や分子間反応へ応用した例は無い。アレン中間体の単離は、反応機構の解明に貢献するとともに新規複素環化合物の前駆体への応用につながる。

1-5-2 シリルアルキンの特異な反応

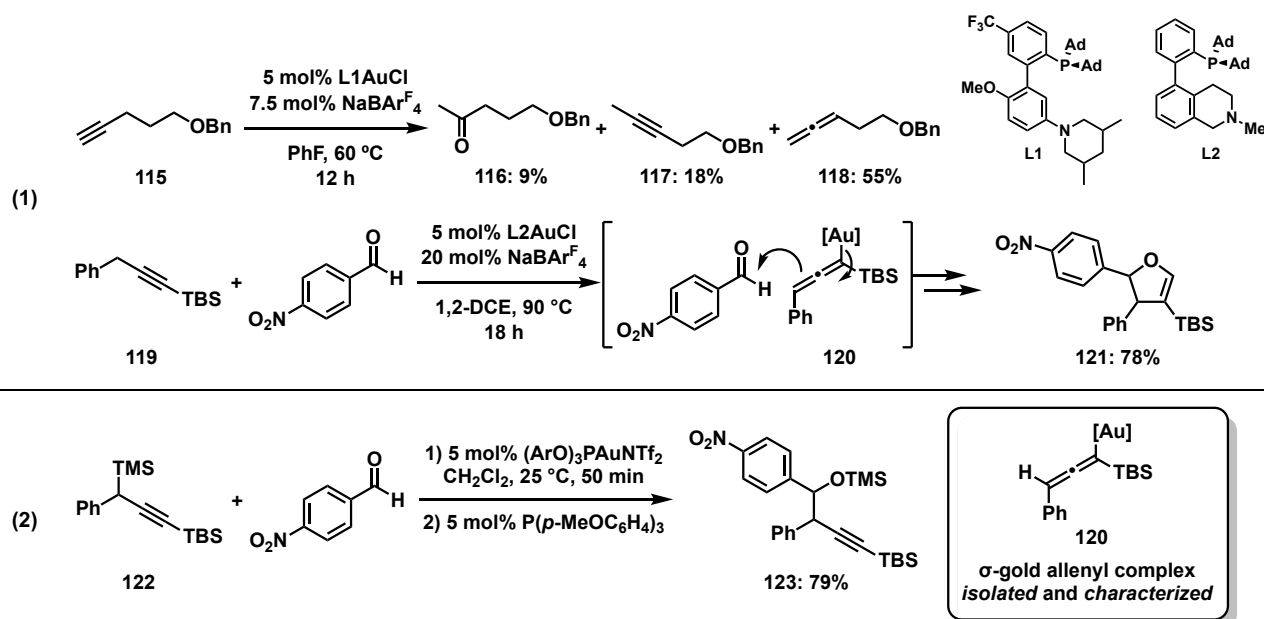
カチオン性金 (I) 触媒によるアルキン選択的な求電子活性化において、アルキン上の置換基は反応に大きく影響する。ここではシリルアルキンに見られる特異的な反応を紹介する。

Gevorgyan らは、金触媒によるシリルアルキン **110** の環化異性化において、一般的な反応機構として考えられていた金ビニリデン錯体 **111** を中間体とする経路ではなく、金カルベン中間体 **114** を経由する反応機構を提唱した (Scheme 1-24) ⁴³⁾。これは、ビニリデン中間体 **111** を経由する際の 1,2-水素転位よりもカルベン中間体 **114** を経由する際の 1,2-シリル転位の方が速度論的に有利であることによる。金カルベン中間体 **114** の存在は DFT 計算と速度論的同位体効果の実験の両方によって支持された。



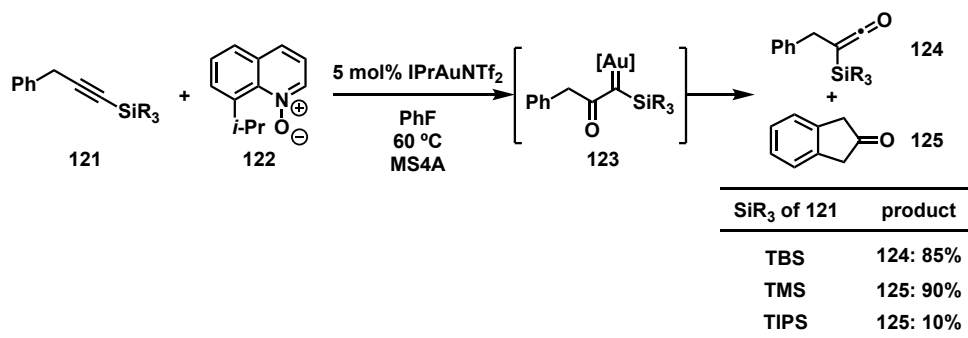
Scheme 1-24. Formation of Au-Carbene 96 Assisted by Silylalkyne

Zhang らは、反応中間体として生じる σ -アレニル金の合成反応への応用を目指し、シリルアルキン **119** のプロパルギル位の C-H 結合の直接官能基化を報告した (Scheme 1-25-1) ⁴⁴⁾。アルキンの 1,3-ジエンへの異性化を目指した先行研究において、同グループはアルキン **115** に金触媒を作用させジエン体ではなくアレン **118** を得た ⁴⁵⁾。これは σ -アレニル金中間体の存在を示唆したため、 σ -アレニル金中間体による求電子剤の捕捉へと展開された。アルキン上へのシリル基の導入は、 β 効果による脱プロトン化の促進、またアレニル金中間体のプロトンによる分解の抑制が狙いであった。しかし、目的物である C-H 官能基化されたシリルアルキンではなく、予期せぬジヒドロフラン **121** を得た。Ballesteros らはプロパルギル位をシリル化したシリルアルキン **122** を用いることで、Zhang らが当初目的としていたシリルアルキンをシリルエーテル **123** として単離し、また提唱されていた σ -アレニル金中間体 **120** の単離および構造同定を達成した (Scheme 1-25-2) ⁴⁶⁾。



Scheme 1-25. C–H Activation via a σ-Allenylgold Intermediate

また、Zhang らは、金触媒存在下でシリルアルキン **121** と酸化剤であるキノリン *N*-オキシド **122** を反応させ、金カルベン中間体 **123** を経由する Wolff 転位によるケテン **124** を得た (Scheme 1-26)⁴⁷⁾。この Wolff 転位反応はケイ素上の置換基に大きく影響を受けた。シリル基が TMS 基である場合ベンゼン環上で C–H 挿入反応が進行して環化体 **125** が得られ、一方でかさ高い TIPS 基を用いると著しく収率が低下し、TBS 基を用いた場合のみ Wolff 転位が円滑に進行した。



Scheme 1-26. Gold-Catalyzed Wolff Rearrangement of Silylalkynes

以上の通り、シリルアルキンに対して金触媒を作用させると他のアルキンでは見られない反応が進行する場合があるが、多くの場合反応機構の詳細は明らかになっていない。シリルアルキン特異的な反応性の制御は、従来法では不可能な構造変換につながる。

1-6 アザボリン

アザボリンとはベンゼン環を構成する 2 つの炭素原子がホウ素および窒素原子で置き換わった複素環化合物の総称であり、2 つのヘテロ原子の位置の違いによって 3 つの異性体が存在する (Figure

1-3)⁴⁸⁾。ホウ素-窒素（以下 BN とする）ユニットは炭素間二重結合と等電子的であり、ベンゼンと等電子体であるアザボリンは芳香族性を有する。また、炭素間二重結合と BN 結合は価電子の総数は同じであるが、BN 結合はより弱い結合エネルギーをもち、また炭素間結合には無い双極子モーメントを有する。このため、BN 芳香族化合物はベンゼン環には無い特性を示す。近年、BN 芳香族化合物は有機合成化学における基礎研究にとどまらず、これらの化合物を基軸とした有用物質の創成研究が材料化学の分野で進んでいる⁴⁹⁾。また、創薬化学においても BN 芳香族化合物の有用性を示す報告がある⁵⁰⁾。BN 芳香族化合物の新規合成法の開発および新規誘導体の創出は、BN 化合物の特性を活かした機能性分子の開発を促進する。

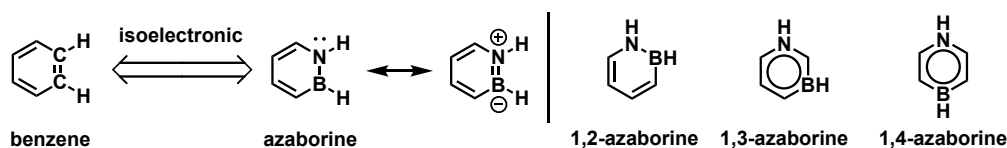
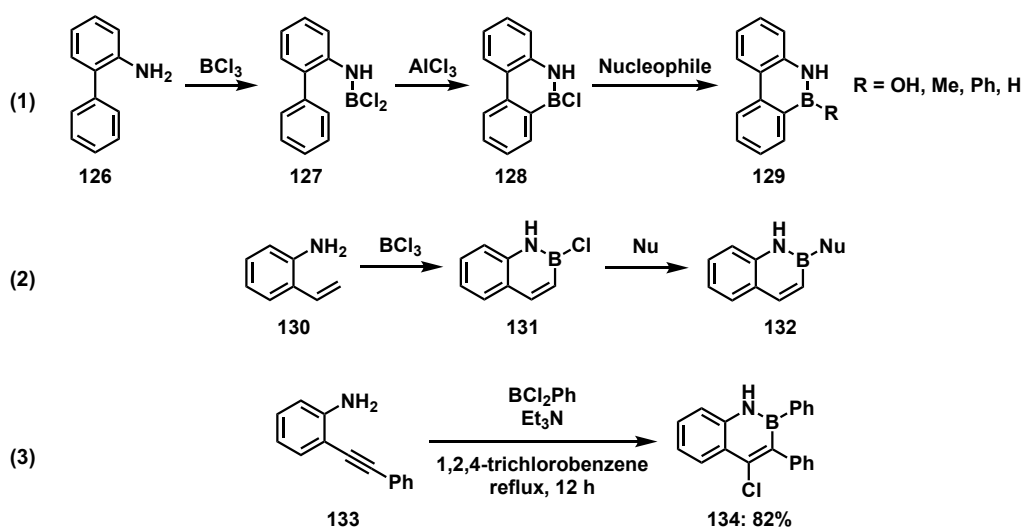


Figure 1-3. Three Isomers of Azaborine

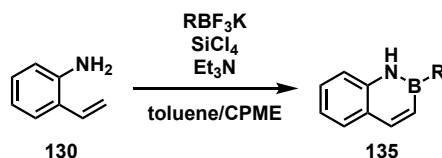
1-6-1 アザボリンの合成法

3つの異性体のうち比較的合成研究が進む1,2-アザボリン誘導体の主な合成法を述べる。1958年、Dewarらは初のBN芳香族化合物として、9,10-アザボラフェナントレン **129** の合成を報告した (Scheme 1-27-a)⁵¹⁾。o-フェニルアニリン (**126**) と三塩化ホウ素から得られたBN結合を有する中間体 **127** は、続くボラFriedel-Crafts反応によってアザボリン環 **128** を与えた。そして求核置換反応によるホウ素上への置換基を導入によって、BNフェナントレン **129** が得られた。Dewarらはo-アミノスチレン (**130**) を原料とすることでBNナフタレン **132** も合成した (Scheme 1-29-b)⁵²⁾。アルキンもBN環形成の足場として適用可能であり、Peiらはオルト位にエチニル基を有するアニリン誘導体 **133** を用いたBNナフタレン合成法を開発した (Scheme 1-27-c)⁵³⁾。また、アニリンに反応系中でアルキンを導入してBN環を形成する手法も知られる⁵⁴⁾。



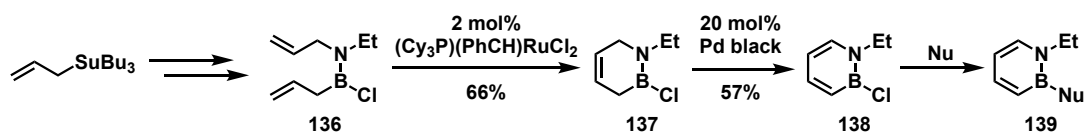
Scheme 1-27. Synthesis of Azaboranaphthalene

一方、Molander らは三塩化ホウ素から発生する塩化水素が 1,2-アザボリン環合成の収率低下を引き起こすことに着目し、有機トリフルオロボレート塩と四塩化ケイ素から生じるジハロゲン化ボランを用いた 1,2-アザボリン合成法を開発した (Scheme 1-28) ⁵⁵⁾。Molander らは本手法を用いて、ホウ素原子に対するアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、(ヘテロ) アリール基など種々の置換基導入に成功した。



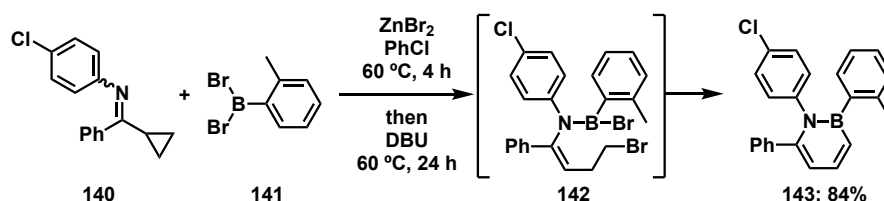
Scheme 1-28. Molander's Method to Synthesize 1,2-Azaborines

なお、単環の 1,2-アザボリンは上述の合成戦略では合成不可能である。Liu らは、Ashe らの合成アプローチ ⁵⁶⁾をもとにオレフィンメタセシスを用いた単環 1,2-アザボリンの合成法を開発した (Scheme 1-29) ⁵⁷⁾。アリルトリブチルスズより誘導したジエン **136** から、第一世代グラブス触媒を用いたオレフィンメタセシスによって BN 六員環 **137** を得たのち、パラジウムブラックによる脱水素化反応によって単環 1,2-アザボリン **138** を合成した。最後にクロロ体 **138** に対して種々の求核剤を作用させ、ホウ素上に置換基を有するアザボリン **139** を合成した。



Scheme 1-29. Synthesis of 1,2-Azaborines by Using Metathesis

Liu らの合成アプローチは複数の工程や高活性な中間体の取り扱いを必要とし、さらにアザボリン環上に導入可能な置換基は限定的であった。Dong らは、シクロプロピルケトンから調製したイミン **140** とジブromoボラン **141** を用いた、比較的温和な条件での単環 1,2-アザボリン **143** の合成法を開発した (Scheme 1-30) ⁵⁸⁾。この合成法ではわずか二工程で最大で四つの置換基を有する単環 1,2-アザボリンが構築可能である。



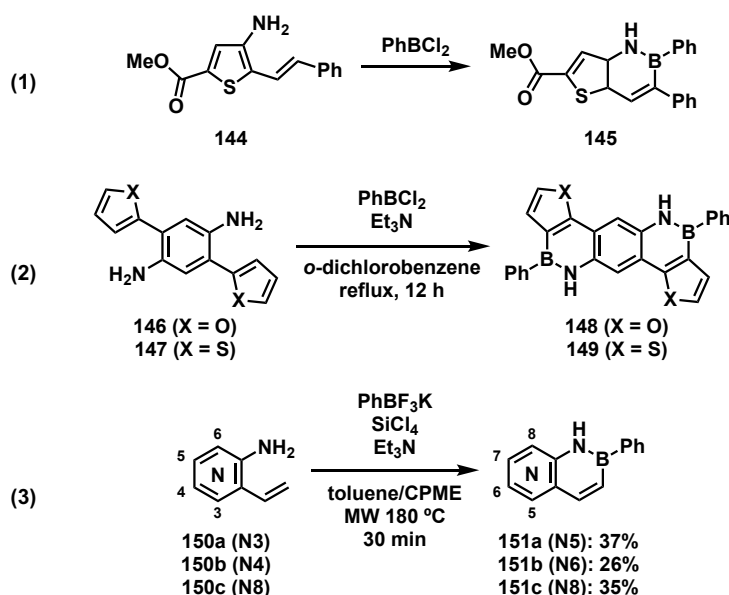
Scheme 1-30. Dong's Synthetic Approach to Monocyclic 1,2-Azaborine

新規 BN 芳香族化合物の報告は増加の一途を辿るが、1,2-アザボリン環の合成アプローチは、上述

した *o*-ビニルアニリン類縁体の環化が多くを占め、Liu や Dong らのような新規合成法の報告は少ない。機能性分子を指向した BN 芳香族化合物の多くは単純な芳香族炭化水素を主骨格とする π 拡張型の縮環アザボリンである。続いて BN 芳香族化合物に多様性を与える方法として、ヘテロ環と縮合したアザボリン環の合成について述べる。

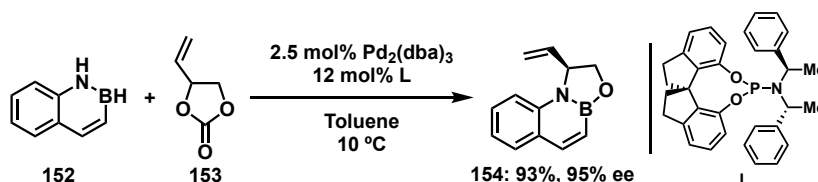
1-6-2 ヘテロ環縮環型アザボリンの合成法

1,2-アザボリンの典型的な合成アプローチは、強酸性・高温条件や高反応性の有機金属試薬を用いるため、ヘテロ環と縮合したアザボリンの合成例はわずかである。Dewar らは、アミノ基とオレフィン部位を有するチオフェン **144** に対しフェニルジクロロボランを作用させることで、含硫黄縮環アザボリン **145** を得た (Scheme 1-31-1) ⁵⁹⁾。しかし、本反応の収率および実験の詳細は明らかではない。Feng らはボラ Friedel-Crafts 型の反応でチオフェンやフランと縮環したアザボリン **148**、**149** を得たものの、反応の進行には 180 °C の高温条件を要した (Scheme 1-31-2) ⁶⁰⁾。Roumbouts らは、3 種のビニルピリジンアミン **150a-c** から 3 つのピリジン縮環型アザボリン **151a-c** を得た (Scheme 1-31-3) ⁶¹⁾。しかし、この条件はマイクロ波照射をともなう高温条件を要し、さらに収率は低いことから、ヘテロ環を母骨格としたビニルアニリン誘導体の反応性の低さ、さらに副反応が懸念される。



Scheme 1-31. The Reported Heterocycle-Fused Azaborines

ヘテロ環を母骨格にアザボリン環を構築するこれらのアプローチに対し、先にアザボリン環を構築して後からヘテロ環を縮合するアプローチがある。当研究室盛田、村上は、双性イオン型 π -アリルパラジウム種を用いた 1,2-アザボリンの N-H/B-H 二官能基化によるオキサザボロリジン合成法を開発した (Scheme 1-32) ⁶²⁾。キラルなホスホロアミダイト配位子 **L** を用いることでビニルエチレンカーボネート **153** の不斉付加環化に成功し、不斉炭素原子を有する BN 芳香族化合物 **154** を初めて合成した。



Scheme 1-32. Synthesis of Oxazaborolidine 154 via Palladium Catalyzed B-H/N-H Double Functionalization

以上の通り、ヘテロ環と縮合した BN 芳香族化合物の合成法は少ないため、BN ユニットによって特徴付けられるその物性は未知である。新規合成法の開発は化学的知見の拡充だけでなく、BN 芳香族化合物を基軸とした機能性分子開発の契機となる。

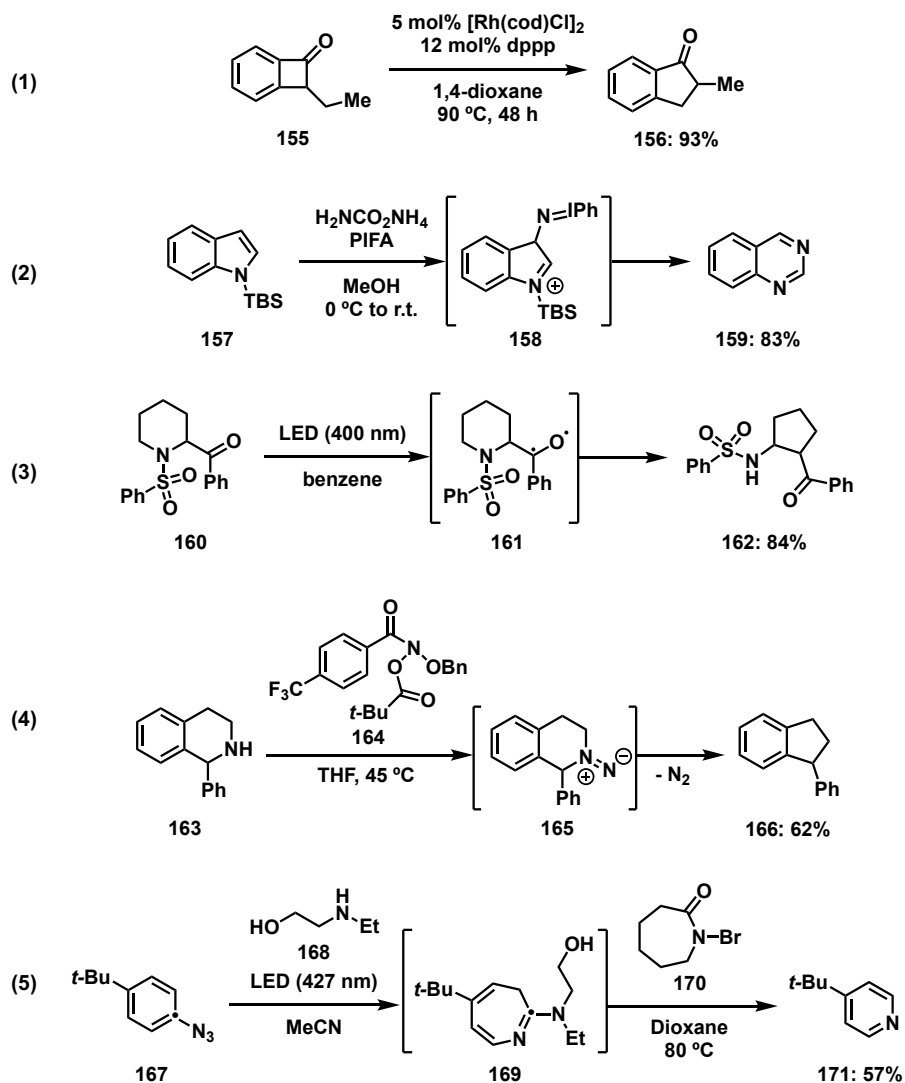
1-7 骨格編集

ヘテロ環合成法の開発は単に有機合成化学の発展だけでなく、分子の多様性が求められる創薬化学において重要である⁶³⁾。通常分子構造を複雑化させるためには、母骨格や側鎖構造に対する官能基導入や、側鎖間の連結による環化などのアプローチがとられる。そのため、母骨格を変化（スキップ・ホッピング）させるためには、異なるヘテロ環を再び一から合成する必要がある。また、ヘテロ環の種類によって化学的性質が異なるため、同じ合成経路を採用できる保証はない。この課題への解決策の一つとして、複雑な置換基を有するヘテロ環の環構造を直接改変する「骨格編集（Skeletal Editing）」と称される概念が近年注目を集める⁶⁴⁾。骨格編集は、一原子単位での環拡大・環縮小・原子交換の三つのアプローチに大きく分類される。以下、各アプローチの例を紹介する。

Dong らは、ロジウム触媒を用いたシクロブテノン **155** の環拡大反応を報告した（Scheme 1-33-1）⁶⁵⁾。ロジウム触媒がカルボニル炭素を含む炭素間結合を活性化し、β-水素脱離、再挿入、そして還元的脱離を経ることで側鎖上の炭素原子が環構造へ内部へと転位した。一方で、Morandi らは、アスコルビン酸と超原子価ヨウ素試薬（PIFA）から発生するナイトレンをインドール **157** の 2 位、3 位の炭素間二重結合で捕捉することで、窒素原子の挿入に成功した（Scheme 1-33-2）⁶⁶⁾。

Sarpong らは、環状アミン **160** に対し可視光を照射することでビラジカル種 **161** を発生させ、窒素原子を環外に追い出す反応を開発した（Scheme 1-33-3）⁶⁷⁾。環状アミン **160** のみが可視光で励起するという分子設計により、生成物 **162** が選択的に得られた。Levin らは、窒素上に二つのヘテロ原子を有するアノマーアミド **164** を用いることで、環状アミン **163** の窒素原子を窒素分子として直接削除する反応を開発した（Scheme 1-33-4）⁶⁸⁾。アノマーアミド **164** とアミン **160** が縮合して生成する活性化アミンは、エステル脱離によってイソジアゼン **165** を与え、イソジアゼン **165** は分子窒素の放出をともなうラジカル開裂および再環化によって脱窒素体 **165** を与えた。

また、同じく Levin らは、アリールアジド **167** に可視光を照射することで高反応性のナイトレン中間体を発生させ、そのナイトレンの転位によってアゼピン中間体 **169** を調製した。添加したアミノアルコール **168** の付加反応によって形成されたスピロ環の脱離にともない、アリールアジドのイプソ位由来の炭素原子がカルベンとして脱離し、ベンゼン環はピリジン **171** へと変換された（Scheme 1-33-5）⁶⁹⁾。



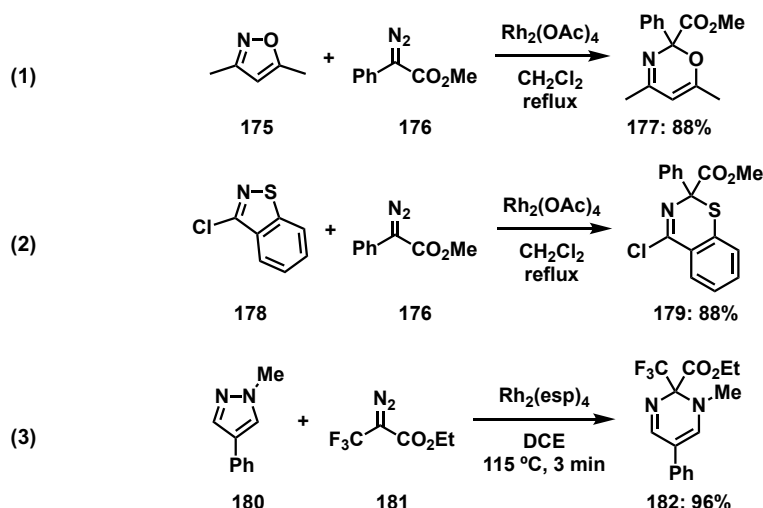
Scheme 1-33. Three Approaches of Skeletal Editing

これらの反応は、環内や側鎖上のヘテロ原子を足掛かりとした反応であり、ナイトレンやビラジカルなどの高反応性活性種の発生・捕捉が鍵となる。これらの高反応性活性種はしばしば望まぬ位置への挿入反応をとまなうため、適切な反応基質の設計が必要である。

1-7-1 カルベンを用いる骨格編集

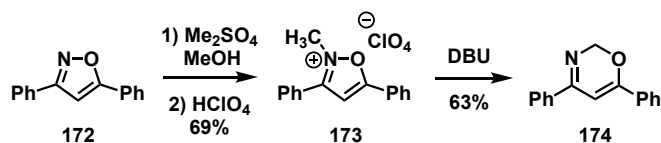
高い反応性を有するカルベンや遷移金属カルベン錯体は、C-H 活性化をはじめとして多くの挿入反応に用いられてきた。カルベン類縁体、特にロジウムカルベン錯体の挿入反応は環拡大反応に広く用いられ、これまでベンゼン、ピロール、ピリジンなどの環状化合物に対する挿入反応が報告された⁷⁰⁾。1,2-アゾールも例に漏れず窒素-ヘテロ原子結合への挿入を経由する環拡大反応^aが報告されている。

Davies らは、ジアゾ化合物 **176** と酢酸ロジウム (II) から生じるロジウムカルベン錯体がイソオキサゾール **175** の窒素-酸素結合に挿入することを見出した (Scheme 1-35-1)⁷³⁾。本反応はイソチアゾール **178** の窒素-硫黄結合への挿入反応に対しても適用可能であった (Scheme 1-35-2)。Novikov らは、ロジウム錯体 $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ を触媒とすると、トリフルオロメチル基を有するジアゾ化合物から生じるロジウムカルベン錯体がピラゾールの窒素-窒素に挿入することを見出した (Scheme 1-35-3)⁷⁴⁾。しかし、本反応は高温条件を要し、さらに基質適用範囲は一定の置換基パターンを有するピラゾールに限られた。Bi らは Novikov らの条件を発展させ、ロジウム錯体 $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ あるいは銀触媒 $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}(\text{thf})$ と *o*-トリフルオロメチルフェニルスルホニル (Tfs) ヒドラゾンを組み合わせると⁷⁵⁾、40 °C の温度条件下で 1,2-アゾールに汎用可能な挿入反応が進行することを見出した⁷⁶⁾。



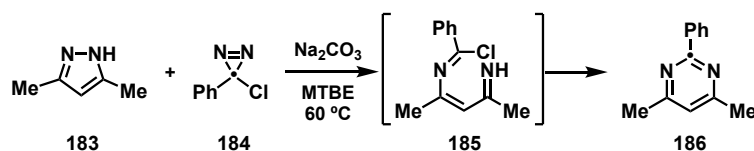
Scheme 1-35. Ring Expansion using Rhodium Carbene Complex

^a 西尾らは窒素原子のアルキル化と強塩基による 1,2-転位反応を経由する環拡大反応を報告した (Scheme 1-34)⁷¹⁾。イソオキサゾール **172** をジメチル硫酸によってアルキル化し、続いて次亜塩素酸を作用させることでイソオキサゾリウム塩 **173** を調製した。この塩 **173** に DBU を作用させてイソオキサゾリウムイリドを発生させると、六員環オキサジン **174** へと環拡大反応が進行した。同様に、Chen らは *N*-ベンジルピラゾリウムに炭酸カルシウムを作用させることで環拡大体を得た⁷²⁾。これらの合成法は、複数の工程による収率の減少、強塩基の使用による低い官能基許容性が課題である。



Scheme 1-34. Stepwise Procedure for Ring Expansion

一方、Levin らは、クロロ基を有するジアジリン **184** を塩基で処理して生じる遊離カルベンを用いたピラゾール **183** の環拡大反応を報告した (Scheme 1-36) ⁷⁷⁾。本反応はロジウムカルベン錯体の反応と異なり、生成物として芳香族化したピリミジン **187** が得られた。この反応を説明するために、活性種由来のクロロ基が脱離基となる求核置換反応によって閉環するという反応機構が理論計算によって提唱された。なお、クロロジアジリンから生じる遊離カルベンがピロールの炭素間二重結合に挿入し、ピリジンを与えることも知られる ⁷⁸⁾。



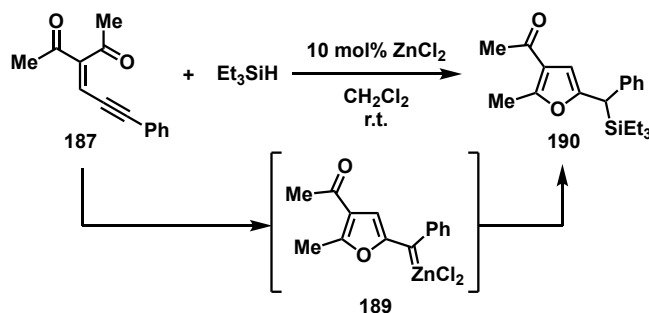
Scheme 1-36. Ring Expansion using a Free Carbene

以上をまとめると、1,2-アゾールの環拡大反応は報告例こそあるものの、従来法では高価な遷移金属触媒、高反応性活性種、あるいは複数工程を避けることは困難である。カルベン類縁体を使用する場合、その前駆体は安定化のために特定の置換基を必要とするため、導入可能な置換基には制限がある。温和な活性種を用いて従来法では導入不可能なパターンの一原子ユニットの挿入が実現できれば、1,2-アゾール類をはじめとするヘテロ環化合物の骨格編集として従来法とは相補的な手法になる。

1-7-2 亜鉛カルベノイド

遷移金属カルベン錯体 ($[M]=CR^1R^2$) と比較して温和な反応性を示すカルベン類縁体として、亜鉛カルベノイド ($RZnCH_2X$) が知られる。1958 年に Simmons と Smith がシクロプロパン化を報告して以来、半世紀以上にわたって亜鉛カルベノイドはシクロプロパン化の試薬として用いられてきた ⁸⁰⁾。一方で、亜鉛カルベノイドはアルケン選択的なシクロプロパン化以外ほとんど反応が知られない。シクロプロパン化の副反応である O-H 結合への挿入 ⁸¹⁾ や、ケイ素-水素結合やゲルマニウム-水素結合への挿入 ⁸²⁾ の報告はあるものの、有機合成へと展開した例はない。

一方で、Vincente らは、ハロゲン化亜鉛 (II) とアルキン **187** から触媒的に亜鉛カルベン錯体 **188** ($[Zn]=CR^1R^2$) が形成することを見出し、この亜鉛カルベン錯体のケイ素-水素結合への挿入反応を報告した (Scheme 1-37) ⁸³⁾。亜鉛カルベン錯体はシクロプロペンからも調製可能であり、亜鉛カルベノイドと同様にシクロプロパン化に応用できるだけでなく、ホウ素-水素結合にも挿入することが報告された ⁸⁴⁾。また、ボレート配位子を有する亜鉛カルベン錯体が炭素-水素結合や炭素-塩素結合に挿入するという報告もある ⁸⁵⁾。亜鉛カルベン錯体を用いた合成は依然として報告例が限られるものの、高価で希少な遷移金属に対して安価で豊富に存在する亜鉛を活かした合成法の開発は環境負荷への観点からも価値が高い。



Scheme 1-37. Insertion of Zinc Carbene Complex into Si-H Bond

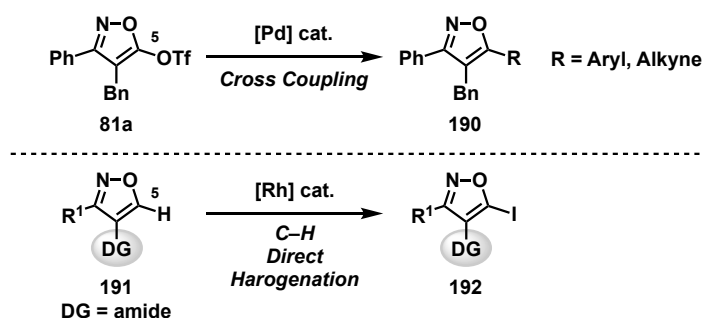
以上の通り、亜鉛カルベノイドはシクロプロパン化に有用な試薬である一方で、他の反応例はほとんど知られていない。しかし、類似の性質を有する亜鉛カルベン錯体がシクロプロパン化とは異なる様式の挿入反応を引き起こしたという報告から、亜鉛カルベノイドにおいても未知の反応性が存在するという仮説を立てた。この未知の反応性を見出すことができれば、適用される反応が固定化された亜鉛カルベノイドの新しい合成応用につながる。

1-8 本論文の概要

本論文は、「イソオキサゾール環の高度官能基化と新規ヘテロ環構築への展開」と題し、以下六章から構成される。

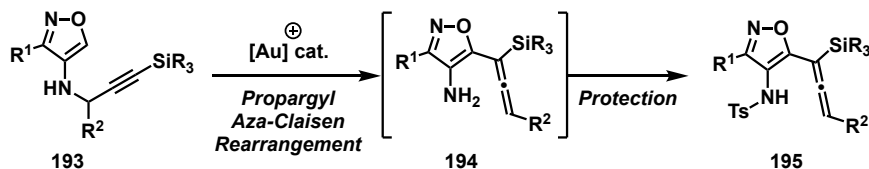
第一章「序論」では、医薬品として有用なイソオキサゾールに着目し、従来の合成法を概説するとともに、古典的な多置換イソオキサゾールの合成法における位置選択性や、直接的官能基化やクロスカップリング反応が抱える問題点を指摘した。また、カチオン性金触媒反応における顕著な置換基効果、BN 芳香族化合物の合成が抱える課題、1,2-アゾールを中心とした環拡大反応の現状を取り上げ、三章以下に続く本研究における反応の特異性を示した。そして、イソオキサゾール環の官能基化および構造変換における課題について述べ、本研究の目的と意義を明らかにした。

第二章「5 位におけるクロスカップリング反応による三置換イソオキサゾールの合成」では、過去の報告において困難とされた、クロスカップリング反応による三置換イソオキサゾールの合成を検討した。まず、本章の Scheme 1-18 で示した報告を参考に、過去に困難とされていた基質 **81a** を用いたクロスカップリング反応の実現を目指した。また、5-ヨードイソオキサゾール **192** の新規合成法を開発すべく、ロジウム触媒を用いた C-H 結合直接ハロゲン化反応を検討した。(Scheme 1-38)。



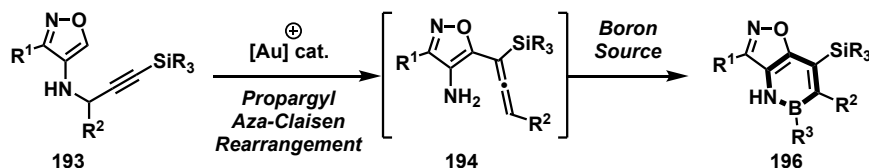
Scheme 1-38. Cross Coupling and Direct Halogenation at the C5 Position of Isoxazoles

第三章「プロパルギルアザ Claisen 転位反応：5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールの合成」では、プロパルギルアミノイソオキサゾール **193** を基質としたプロパルギルアザ Claisen 転位反応の開発に取り組み、過去に単離例が無い Claisen 転位反応の生成物であるアレニル **194** の単離および構造同定を目指した。(Scheme 1-39)。構造要件の検討によって本反応がシリルアルキン特異的であることを明らかにしたのち、アニリン誘導体へと本反応の基質の一般化を図った。



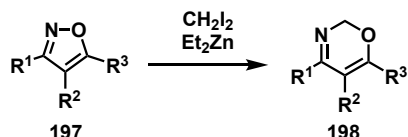
Scheme 1-39. Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

第四章「含ホウ素縮環イソオキサゾール合成法の開発」では、第三章で開発した手法で調製可能になったアレニル **194** の初の分子間反応への応用として、新規ヘテロ環の構築を目指した。5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **194** を *o*-アレニルアニリンの類縁体とみなし、種々の求電子的ホウ素試薬を作用させることで、イソオキサゾール環が縮環したアザボリン、すなわちイソオキサゾロアザボリン **196** の合成を検討した (Scheme 1-40)。



Scheme 1-40. Synthesis of Isoxazoloazaborine via Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

第五章「亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応の開発」では、亜鉛カルベノイドにおける未知の反応性の開拓を目指し、亜鉛カルベノイドの窒素-酸素結合への挿入によるイソオキサゾールの環拡大反応を追究した。まず、イソオキサゾール **197** の環拡大反応による種々の 1,3-オキサジン **198** の合成を目指した。さらに、本手法の適用範囲を窒素-ヘテロ原子結合を有するヘテロ環に対して拡大するだけでなく、密度汎関数法を用いた理論計算によってその反応機構の解明に取り組んだ。



Scheme 1-41. Ring Expansion of Isoxazole Using a Zinc Carbenoid

第六章「結論」では、本論文を総括している。

References

- (1) Claisen, L.; Lowman, O. *Chemische Berichte*, **1888**, 21, 1149.
- (2) (a) Noe, F. F.; Fowden, L. *Nature* **1959**, 184, B. A. 69. (b) Bowden, K.; Dryadale, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 12, 727. (c) Eugster, C. H. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1969**, 27, 261. (d) Kusumi, T.; Chang, C. C.; Wheeler, M.; Kubo, I.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3451. (e) Murai, Y.; Nakagawa, T.; Okumura, K.; Uno, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3227. (f) Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735. 137, 292.
- (3) (a) Moore, J. E.; Goodenough, K. M.; Spinks, D.; Harrity, J. P. A. *Synlett* **2002**, 12, 2071. (b) Rostovskii, N. V.; Agafonova, A. V.; Smetanin, I. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Ruvinskaya, J. O.; Starova, G. L. *Synthesis* **2017**, 49, 4478.
- (4) Shen, K.; Fu, Y.; Li, J.-N.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1568.
- (5) (a) Chikkula, K. V.; Raja, S. *Int. Jour. Pharm. Pharm. Sci.* **2017**, 9, 13. (b) Pairas, G. N.; Perperopoulou, F.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *ChemMedChem* **2017**, 12, 408. (c) Zhu, J.; Mo, J.; Lin, H.-Z.; Chen, Y.; Sun, H.-P. *Bio. Med. Chem.* **2018**, 26, 3065.
- (6) (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845. (b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
- (7) Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5826.
- (8) (a) Heasley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8474. (b) Charest, M. G.; Lerner, C. D.; Brubaker, J. D.; Siegel, D. R.; Myers, A. G. *Science* **2005**, 308, 395.
- (9) Sato, S.; Sakata, K.; Hashimoto, Y.; Takikawa, H.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12608.
- (10) (a) Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2583. (b) Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Synthesis* **2017**, 49, 2351. (c) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 1159.
- (11) Bandiera, T.; Grünanger, P.; Albini, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 1423.
- (12) Oakdale, J. S.; Sit, R. K.; Fokin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 11101.
- (13) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9643.
- (14) Fukuhara, S.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *ACS Omega* **2018**, 3, 16472.
- (15) De Munno, A.; Bertini, V.; Lucchesini, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1121.
- (16) Schollkopf, I.; Hoppe, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 765.
- (17) Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13580.
- (18) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedov, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *ARKIVOC* **2005**, 3, 179.
- (19) Kondo, Y.; Uchiyama, D.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4249.
- (20) Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Sharma, P.; Pu, Y.-M.; Raje, P.; Morton, H.; King, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4185.
- (21) Crossley, J. A.; Browne, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5414.
- (22) Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y. Jr.; Suzukawa, V.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3022.
- (23) Golushko, A. A.; Sandzhieva, M. A.; Ivanov, A. Y.; Boyarskaya, I. A.; Khoroshilova, O. V.; Barkov, A. Y.; Vasilyev, A. V. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10142.

- (24) Lin, S.-T.; Lin, L.-H.; Yao, Y.-F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3155.
- (25) Lin, S.-T.; Kuo, S.-H.; Yang, F.-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5229.
- (26) Fukuhara, S.; Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 433.
- (27) Handa, S.; Andersson, M. P. Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4914.
- (28) Sun, Y.; Abdukader, A.; Zhang, H.; Yang, Z.; Liu, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55786.
- (29) (a) Meijer, F. A.; Doveston, R. G.; de Vries, R. M. J. M.; Vos, G. M.; Vos, A. A. A.; Leysen, S.; Scheepstra, M.; Ottmann, C.; Milroy, L.-G.; Brunsveld, L. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 241. (b) Ren, F.; Deng, G.; Wang, H.; Luan, L.; Meng, Q.; Xu, Q.; Xu, H.; Xu, X.; Zhang, H.; Zhao, B.; Li, C.; Guo, T. B.; Yang, J.; Zhang, W.; Zhao, Y. Jia, Q.; Lu, H.; Xiang, J.-N.; Elliott, J. D.; Lin, X. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4286. (c) Sugimoto, T.; Shimazaki, Y.; Manaka, A.; Tanikawa, T.; Suzuki, K.; Nanaumi, K.; Kaneda, Y.; Yamasaki, Y. Sugiyama, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5739. (d) Zeng, Q.; Allen, J. G.; Bourbeau, M. P.; Wang, X.; Yao, G.; Tadesse, S.; Rider, J. T.; Yuan, C. C.; Hong, F.-T.; Lee, M. R.; Zhang, S.; Lofgren, J. A.; Freeman, D. J.; Yang, S.; Li, C.; Tominey, E.; Huang, X.; Hoffman, D.; Yamane, H. K.; Fotsch, C.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1559.
- (30) Boogaerts, I. I. F., Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858.
- (31) Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9572.
- (32) (a) Yugandar, S.; Morita, T.; Nakamura, H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8625. (b) Yugandar, S.; Nakamura, H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8382.
- (33) (a) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331. (b) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567. (c) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.
- (34) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448.
- (35) Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
- (36) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458.
- (37) For synthesis of natural products via propargyl Claisen rearrangements, see: (a) Murray, L. A. M.; Fallon, T.; Sumby, C. J.; George, J. H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8312. (b) Keßberg, A.; Lübken, T.; Metz, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3006. (c) Vece, V.; Jakkeppally, S.; Hanessian, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4277. (d) Zhang, B.; Wang, X.; Cheng, C.; Sun, D.; Li, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7484. (e) Zhang, B.; Zheng, W.; Wang, X. Sun, D.; Li, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10435.
- (38) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978.
- (39) Bermettler, P.; Hansen, H. -J. *Helvetica Chimica Acta* **1990**, *73*, 1515.
- (40) Cossy, J.; Poitevin, C.; Sallé, L.; Pardo, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6709.
- (41) (a) Saito, A.; Kanno, A.; Hanzawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3931. (b) Saito, A.; Oda, S.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 372.
- (42) (a) Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1693. (b) Xin, X.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4065. (c) Xin, X.; Wang, D.; Wu, F.; Wang, C.; Wang, H.; Li, X.; Wan, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4512.
- (43) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538.
- (44) Li, T.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17439.

- (45) Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc. Chem.* **2014**, *136*, 8887.
- (46) Fernández, S.; González, J.; Santamaria, J.; Ballesteros, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1.
- (47) Zheng, Y.; Zhang, J.; Cheng, X.; Xu, X.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5241.
- (48) (a) Bhattacharjee, A.; Davies, G. H. M.; Saeednia, B.; Wisniewski, S. R.; Molander, G. A. *Adb. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1. (b) Giustra, Z. X.; Liu, S.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1184. (c) Campbell, P. G.; Marwitz, A. J. V.; Liu, S. -Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6074.
- (49) (a) Oda, S.; Kumano, W.; Hama, T.; Kawasumi, R.; Yoshiura, L.; Hatakeyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *132*, 1. (b) Hatakeyama, T.; Shiren, K.; Nakajima, K.; Nomura, S.; Nakatsuka, S.; Kinoshita, K.; Ni, J.; Ono, Y.; Ikuta, T. *Adv. Mater.* **2016**, *28*, 2777.
- (50) Rombouts, F. J. R.; Tovar, F.; Austin, N.; Tresadern, G.; Trabanco, A. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9287.
- (51) Dewar, M. J. S.; Kubba, V. P.; Pettit, R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3073.
- (52) Dewar, M. J. S.; Dietz, R. J. *Chem. Soc.* **1959**, 2728.
- (53) Zhuang, F. -D.; Han, J. -M.; Tang, S.; Yang, J. -H.; Chen, Q. -R.; Wang, J. -Y.; Pei, J. *Organometallics* **2017**, *36*, 2479.
- (54) (a) Paetzold, P. I.; Stohr, G.; Maisch, H.; Lenz, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2881. (b) Paetzold, P.; Stanescu, C.; Stubenrauch, J. R.; Bienmuller, M.; Englert, U. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2004**, *630*, 2632.
- (55) (a) Wisniewski, S. R.; Guenther, C. L.; Argintaru, O. A.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 365. (b) Davies, G. H. M.; Zhou, Z. -Z.; Jouffroy, M.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 549.
- (56) Ashe, A. J.; Fang, X. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2089.
- (57) Marwitz, A. J. V.; Abbey, E. R.; Jenkins, J. T.; Zakharov, L. N.; Liu, S. -Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4905.
- (58) Lyu, H.; Tugwell, T. H.; Chen, Z.; Kukier, G. A.; Turluk, A.; Wu, Y.; Houk, K. N.; Liu, P.; Dong, G. *Nat. Chem.* **2023**. DOI: 10.1038/s41557-023-01343-6.
- (59) Dewar, M. J. S.; Marr, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782.
- (60) Wang, X.; Zhang, F.; Liu, J.; Tang, R.; Fu, Y.; Wu, D.; Xu, Q.; Zhuang, X.; He, G.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5714.
- (61) Casado, M. R. S.; Jiménez, M. C.; Bueno, M. A.; Barriol, M.; Leenaerts, J. E.; Pagliuca, C.; Lamenca, C. M.; De Lucas, A. I.; García, A.; Trabanco, A. A.; Rombouts, F. J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5221.
- (62) Morita, T.; Murakami, H.; Asawa, Y.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113558.
- (63) Campos, K. R.; Coleman, P. J.; Alvarez, J. C.; Dreher, S. D.; Garbaccio, R. M.; Terrett, N. K.; Tillyer, R. D.; Truppo, M. D.; Parmee, E. R. *Science* **2019**, *363*, eaat0805.
- (64) (a) Joyson, B. W.; Ball, L. T. *Helv. Chim. Acta* **2023**, *106*, e202200182. (b) Jurczyk, J.; Woo, J.; Kim, S. F.; Dherange, B. D.; Sarpong, R.; Levin, M. D. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 352.
- (65) Chen, P.; Sieber, J.; Senanayake, C. H.; Dong, G. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5440.
- (66) Reisenbauer, J. C.; Green, O.; Franchino, A.; Finkelstein, P.; Morandi, B. *Science* **2022**, *377*, 1104.
- (67) Jurczyk, J.; Lux, M. C.; Adpressa, D.; Kim, S. F.; Lam, Y. -H.; Yeung, C. S.; Sarpong, R. *Science* **2021**, *373*, 1004.
- (68) Kennedy, S. H.; Dherange, B. D.; Berger, K. J.; Levin, M. D. *Nature* **2021**, *593*, 223.
- (69) Pearson, T. J.; Shimazumi, R.; Driscoll, J. L.; Dherange, B. D.; Park, D.-I.; Levin, M. D. *Science* **2023**, *381*,

1474.

- (70) Liu, Z.; Sivaguru, P.; Ning, Y.; Wu, Y.; Bi, X. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301227.
- (71) Kashima, C.; Tsuda, Y.; Imada, S.; Nishio, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1980**, 1866.
- (72) Chen, Q.; Liu, X.; Guo, F.; Chen, Z. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6792.
- (73) (a) Manning, J. R.; Davies, H. M. L.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6901. (b) Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602.
- (74) Koronatov, A. N.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9210.
- (75) Liu, Z.; Cao, S.; Yu, W.; Wu, J.; Yi, F.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Chem* **2020**, *6*, 2110.
- (76) Li, L.; Ning, Y.; Chen, H.; Ning, Y.; Sivaguru, P.; Liao, P.; Zhu, Q.; Ji, Y.; de Ruiter, G.; Bi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202313807.
- (77) Hyland, E. E.; Kelly, P. Q.; McKillop, A. M.; Dherange, B. D. I.; Levin, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 19258.
- (78) Dherange, B. D.; Kelly, P. Q.; Liles, J. P.; Sigman, M. S.; Levin, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11337.
- (79) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323.
- (80) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651.
- (81) Takakis, I. M.; Rhodes, Y. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3496.
- (82) (a) Kondo, H.; Yamanoi, Y.; Nishimura, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6671. (b) Nishimura, J.; Furukawa, J.; Kawabata, N. *J. Organometal. Chem.* **1971**, *29*, 237.
- (83) (a) Mata, S.; López, L. A.; Vincente, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7930. (b) Vincente, R.; González, J.; Riesgo, L.; González, J.; López, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8063.
- (84) Zhao, X.; Jia, J.; Li, Z.; Li, H.; Wang, Y.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13053.
- (85) (a) Kulkarni, N. V.; Das, A.; Jayaratna, N. B.; Yousufuddin, M.; Dias, H. V. R. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 5151. (b) Kulkarni, N. V.; Dash, C.; Jayaratna, N. B.; Ridlen, S. G.; Khani, S. K.; Das, A.; Kou, X.; Yousufuddin, M.; Cundari, T. R.; Dias, H. V. R. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 11043.

第二章

5 位におけるクロスカップリング反応による

三置換イソオキサゾールの合成

2-1 はじめに

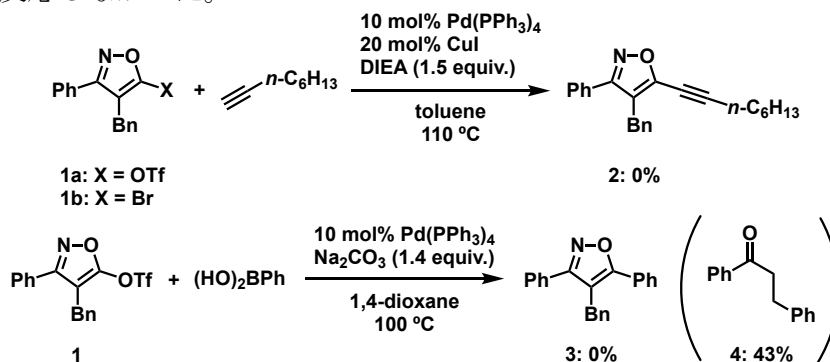
多置換ヘテロ芳香族化合物の合成戦略として遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応が広く応用されているが、イソオキサゾールを基質としたクロスカップリング反応の報告例は少ない。特に、三置換イソオキサゾールのクロスカップリングは困難と知られる¹⁾。クロスカップリング反応による三置換体合成法開発が停滞している原因の一つは、前駆体であるハロゲン化イソオキサゾールの合成法が未確立であるためである。過去のハロゲン化体の合成法は基質適用範囲が狭く、また位置選択性の制御が困難という問題を抱える。そこで本章では、まず既知の5-ハロゲン化イソオキサゾールを用い、これまで困難とされたクロスカップリング反応による三置換体合成の実現を目指した。さらにC-H結合のハロゲン化反応による5-ハロゲン化イソオキサゾールの合成、および続くクロスカップリング反応による三置換体合成法の開発を目指した。

2-2 研究計画

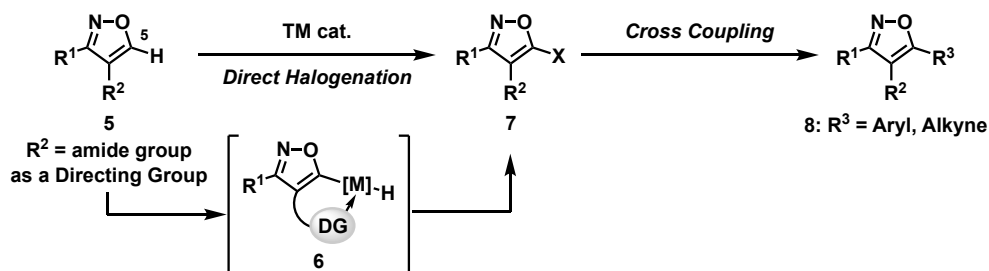
イソオキサゾールの5位を反応点とするクロスカップリングについて、3,5-二置換イソオキサゾールの合成例は数多く報告されているが、三置換イソオキサゾールの合成例はほとんどない。さらにJurbergらはクロスカップリング反応による三置換体の合成が困難な例を報告した^a。そこで、まずこの先行研究と同じ基質を用い、クロスカップリング反応による三置換体合成の反応条件を検討した。

さらに、新たな5-ハロゲン化イソオキサゾールの合成法として、5位でのC-H結合のハロゲン化反応を着想した。すなわち、5位選択的な反応のためにイソオキサゾール**5**の4位に配向基を導入し、ロジウム触媒によるC-H結合のハロゲン化反応を検討した(Scheme 2-2)。そして、得られたハロゲン化イソオキサゾール**7**を用いたクロスカップリング反応を実証し、三置換イソオキサゾール合成法としての有用性を示した。

^a Jurbergらは、菌頭カップリング、および鈴木-宮浦カップリングによる三置換体イソオキサゾールの合成は困難であると報告した(Scheme 2-1)¹⁾。アルキンとのカップリングでは、イソオキサゾリルトリフラート**1a**、ブロモイソオキサゾール**1b**のいずれも複雑混合物を与えた。ホウ酸とのカップリングではイソオキサゾリルトリフラート**1a**はケトン**4**を収率43%で与え、ブロモイソオキサゾール**1b**は全く反応しなかった。



Scheme 2-1. Cross Coupling of Trisubstituted Isoxazoles



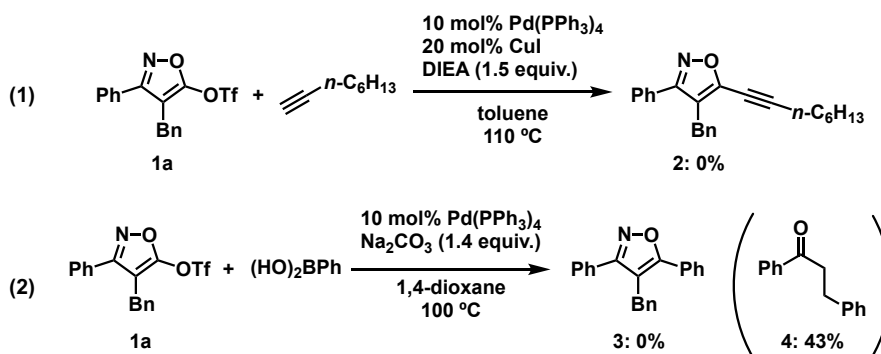
Scheme 2-2. C-H direct Halogenation and Cross Coupling at the C5 Position of Isoxazoles

2-3 5位におけるクロスカップリング反応による三置換イソオキサゾールの合成検討

前節で述べた Jurberg らにより検討されたイソオキサゾリルトリフラート **1a** と 5-ブロモイソオキサゾール **1b** 用い、クロスカップリング反応による三置換イソオキサゾールの合成を検討した。

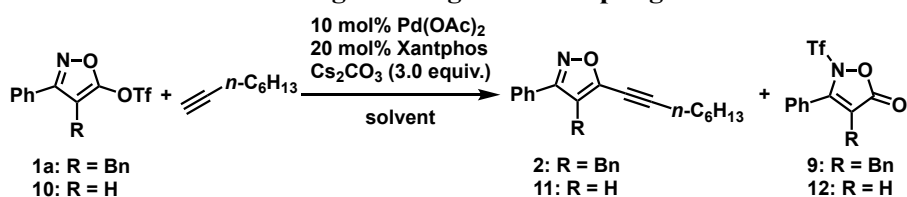
2-3-1 イソオキサゾリルトリフラートを基質としたクロスカップリングの検討

まず、先行研究の反応条件で菌頭カップリング反応を試みた (Scheme 2-3-1)。イソオキサゾール **1a** を基質とし、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ およびヨウ化銅(I)、塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用い、トルエン溶媒中 110°C で 1-オクチンと混合した。しかし、1-オクチンが二量化するだけであり、目的物 **2** は生成しなかった。また、イソオキサゾール **1** とフェニルボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応を、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、塩基として炭酸ナトリウムを用い、1,4-ジオキサン溶媒中 100°C で試みた (Scheme 2-3-2)。こちらもカップリング生成物 **3** は生成せず、イソオキサゾール **1** が開環したケトン **4** が収率 43%で生成した。これらの結果は Jurberg らの報告と合致し、基質 **1** のクロスカップリング反応が困難であることが改めて示唆された。

Scheme 2-3. Cross Coupling of Trisubstituted Isoxazole **1a**

イソオキサゾロトリフラート **1a** を基質としたクロスカップリングの問題点は、アルキンやホウ酸などのカップリングパートナーと反応する前に基質が分解してしまうことにある。二つのカップリング反応の条件での分解物は異なるが、触媒サイクルにおけるトランスメタル化よりも早くイソオキサゾールの分解が進行していると推察した。そこで、複雑混合物を与えた菌頭カップリングでの分解物の特定を検討した (Table 2-1)。

Table 2-1. Condition Screening of Sonogashira Coupling of Isoxazoles 1a and 10



entry	R	solvent	condition	yield (%) ^a
1	10: H	benzene	no change	11: 84
2	1a: Bn	benzene	no change	2: 27
3	1a: Bn	toluene	no change	9: 33
4	1a: Bn	PhCF_3	no change	9: 76
5	1a: Bn	toluene	without 1-Octyne	9: 61
6	10: H	PhCF_3	without 1-Octyne	12: 42

^a Isolated yield.

反応条件を検討した結果、触媒として酢酸パラジウム、配位子として Xantphos、塩基として炭酸セシウム、そして溶媒としてベンゼンを用いた条件で 1-オクチンとのクロスカップリングが進行した (entries 1 and 2)。二置換体 **10** を基質とした場合、先行研究の収率を上回る 84%の収率で生成物 **11** が得られ、三置換体 **1a** を基質とすると生成物 **2** が 27%の収率で得られた。しかし、溶媒をトルエンや α,α,α -トリフルオロトルエンに変更するとカップリング生成物 **2** ではなく、トリフルオロメタンスルホニル基がイソオキサゾール環の窒素原子上に転位した異性体であるイソオキサゾロン **9** が得られた (entries 3 and 4)。アルキンが存在しない条件でもイソオキサゾロン **9** が得られた (entry 5)。この異性化は二置換体 **10** でも進行しイソオキサゾロン **12** が得られた (entry 6)。イソオキサゾリルトリフラート **1a** はカップリングパートナーが存在しない場合パラジウム触媒存在下で異性化すること、そしてこの副反応は反応溶媒の影響を大きく受けることが明らかになった (entry 2 vs. entry 3)。なお、生成物 **9** と **12** は NMR や質量分析による構造同定が困難であった。生成物 **12** の単結晶 X 線

構造解析を行った結果、その構造は基質 **10** のトリフルオロメタンスルホニル基が 2 位の窒素に転位した異性体^b、すなわちイソオキサゾロン **12** であった (Figure 2-1)。

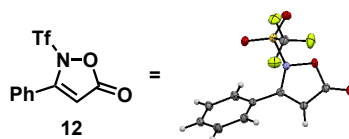
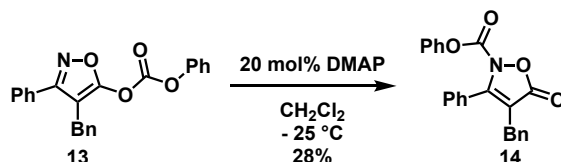


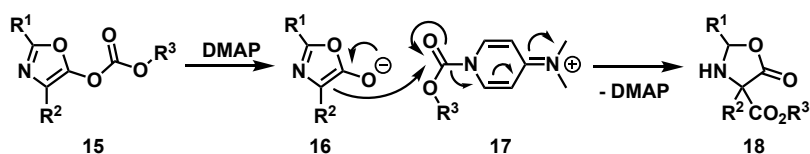
Figure 2-1. X-ray Structure of **12**

つぎに、イソオキサゾリルトリフラート **1a** からイソオキサゾロン **9** への異性化の抑制を目指した (Table 2-2)。すなわち、ベンゼン溶媒中、触媒として $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、塩基として炭酸セシウムを用いる条件にて、パラジウム触媒の配位子を検討した。まず、Buchwald 配位子の JohnPhos (entry 1) と XPhos (entry 2) を用いたが、カップリング生成物 **2** は全く得られず、イソオキサゾロン **9** がそれぞれ収率 30%、25%で得られた。続いて、ホスフィン配位子を検討した。トリフェニルホスフィン痕跡量のカップリング生成物 **2** を与えたが、イソオキサゾロン **9** が 45%で得られた (entry 3)。 $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (entry 4)、 $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (entry 5)、 $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \cdot \text{HBF}_4$ (entry 6) はいずれもカップリング生成物 **2** を与えず、異性体 **6** のみを与えた (entry 4: 29%, entry 5: 91%, entry 6: 26%)。つぎに、二座配位子を検討した。DPEPhos はカップリング生成物 **2** を痕跡量与えたが、異性体 **9** を収率 36%で与えた (entry 7)。*rac*-BINAP は全くカップリング体を与えず、異性体 **9** のみを収率 13%で与えた (entry 8)。*dppf* は痕跡量のカップリング生成物 **3** を与えたが、異性体 **9** を 18%の収率で与えた (entry 9)。*dppe* を用いてもカップリング生成物 **2** は得られず、異性体 **9** を収率 57%で与えた (entry 10)。また、NHC 配位子である IPr を用いると反応系中が複雑化し、カップリング生成物 **2** および異性体 **9** はほとんど得られなかった (entry 11)。これらの結果より、三置換イソオキサゾリルトリフラート **1a** はパラジウム触媒によってイソオキサゾロン **9** へ転位するため、クロスカップリングの基質として適切でないと判断した。

^b De Castro らは、触媒量の DMAP 存在下で、5 位に炭酸フェニルエステルを有するイソオキサゾール **13** がイソオキサゾロン **14** へと異性化する反応を報告した²⁾ (Scheme 2-4)。なお、オキサゾール **15** を基質とする同様の転位反応は Steglich 転位反応として知られる³⁾ (Scheme 2-5)。



Scheme 2-4. Rearrangement to Isoxazolone



Scheme 2-5. Steglich Rearrangement

Table 2-2. Condition Screening of Sonogashira Coupling

entry	ligand	coupling product 2 (%) ^a	isoxazalone 9 (%) ^a
1	JohnPhos	0	30
2	XPhos	0	25
3	PPh ₃	trace	45
4	P(o-Tol) ₃	0	29
5	PCy ₃ •HBF ₄	0	91
6	P(t-Bu) ₃ •HBF ₄	0	26
7	DPEPhos	trace	36
8	<i>rac</i> -BINAP	0	13
9	dppf	trace	18
10	dppe	0	57
11	IPr	trace	trace

^aNMR yield using dibromoethane as an internal standard.

Jurberg らは三置換イソオキサゾリルトリフラート **1a** を基質とする菌頭カップリング反応は進行しないと報告したが、パラジウム触媒存在下でのイソオキサゾリルトリフラート **1a** のイソオキサゾロン **9** へ異性化がその一因であったと推察した。

2-3-2 鈴木-宮浦カップリングによる三置換イソオキサゾール合成の検討

つづいて、イソオキサゾリルトリフラート **1** を基質とする鈴木-宮浦カップリングを検討した (Table 2-3)。すなわち、1,4-ジオキサン溶媒中、塩基としてリン酸三カリウム、カップリングパートナーとしてフェニルボロン酸を用いて、種々のパラジウム触媒を用いた鈴木-宮浦カップリングを実施した。既に述べた通り、Pd(PPh₃)₄ を触媒として用いると目的物 **3** は全く生成しなかった (entry 1)。一方、Pd(dppf)Cl₂ を触媒とするとカップリング生成物 **3** が収率 80% で得られた (entry 2)。なお、この際ケトン **4** が収率 11% で副生した。様々なパラジウム触媒を検討したが、ケトン **4** が生成する場合 (entries 3 and 4) あるいは全く反応しない場合 (entries 5 and 6) の一方で、カップリング生成物 **3** は得られなかった。続いて、パラジウム触媒を Pd(OAc)₂ で固定し、配位子を検討した (entries 7-10)。その結果、配位子 dppf はカップリング生成物 **3** を収率 50% で与えたが、ケトン **4** も収率 24% で生成した (entry 7)。その他の配位子 dppe (entry 8)、dppBz (entry 9)、Xphos (entry 10) は目的物を全く与えず、原料が回収された。

Table 2-3. Condition Screening of Suzuki Miyaura Cross Coupling

entry	catalyst	coupling product 3 (%) ^a	ketone 4 (%) ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄	0	31
2	Pd(dppf)Cl ₂	80	11
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	0	23
4	PdCl ₂	0	25
5	Pd ₂ (dba) ₃	0	0
6	Pd(OAc) ₂	0	0
7	Pd(OAc) ₂ /dppf	50	24
8	Pd(OAc) ₂ /dppe	0	53
9	Pd(OAc) ₂ /dppBz	0	0
10	Pd(OAc) ₂ /Xphos	0	0

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

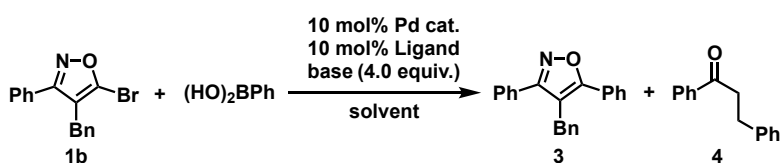
先行研究において、イソオキサゾリルトリフラート **1** は鈴木-宮浦カップリングの反応条件で分解したが、条件次第では三置換イソオキサゾール **3** が良好な収率で得られた (entry 2, Table 2-3)。しかしながら、ケトン **4** の副生を抑制することは困難であった。

ケトン **4** の生成を抑制するべく、反応性が比較的低い 5-ブロモイソオキサゾール **2** を基質とした鈴木-宮浦カップリング反応を検討した (Table 2-4)。5-ブロモイソオキサゾール **1b** とフェニルボロン酸に対し、パラジウム触媒、塩基、溶媒の検討を行なった。まず、塩基をリン酸三カリウム、溶媒を 1,4-ジオキサンに固定して、100 °C の条件にてパラジウム触媒を検討した (entries 1-3)。Pd(PPh₃)₄ はカップリング生成物 **3** を収率 67% で与えたが、ケトン **4** が収率 24% で生成した (entry 1)。酢酸パラジウムでは原料の 62% が残存し、目的物 **3** の収率は 13% に留まった (entry 2)。Pd₂(dba)₃ に対して 20 mol% の P(*t*-Bu)₃・HBF₄ を配位子として用いると、カップリング生成物 **3** の収率は 40% であったが、ケトン **4** の生成が痕跡量に抑えられた (entry 3)。

つぎに、触媒と配位子を Pd₂(dba)₃ と P(*t*-Bu)₃・HBF₄ に固定し、溶媒を検討した (entries 4-13)。なお、沸点が 100 °C 以下の溶媒については、反応温度を沸点付近の温度に適宜調整した。テトラヒドロフランまたはジメトキシエタンは、カップリング生成物 **3** をそれぞれ収率 49%、57% で与えた (entries 4 and 5)。芳香族系溶媒であるトルエンは収率 61% でカップリング生成物 **3** を与え (entry 6)、ハロゲン系溶媒の 1,2-ジクロロエタンは収率 67% でカップリング体 **3** を与えた (entry 7)。アルコール系溶媒であるメタノールでは反応が全く進行せず (entry 8)、イソプロパノール (entry 9)、ヘキサフルオロプロパノール (entry 10) でも大幅に収率が低下した (entry 9: 5%, entry 10: 11%)。高極性溶媒のアセトニトリル (entry 11) と DMF (entry 12) ではカップリング体 **3** の収率が向上した (entry 11: 65%, entry 12: 77%)。これらの結果より溶媒は DMF が最適であった。

最後に塩基を検討した (entries 13-18)。炭酸ナトリウムでは原料 **1b** が 9% 残存したが、カップリング生成物 **3** が収率 80% で得られた (entry 13)。炭酸カリウムでは原料 **1b** が完全に消費され、カップリング生成物の収率は 88% であり、ケトン **4** の生成は 5% まで抑制された (entry 14)。カップリング生成物 **3** とケトン **4** との分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーでは困難であったが、GPC を用いた精製によりカップリング体 **3** を収率 73% で単離した。その他の塩基として、炭酸セシウム (entry 15)、フッ化カリウム (entry 16)、酢酸ナトリウム (entry 17)、*tert*-ブトキシカリウム (entry 18) を試みたが、最高でも収率は 60% に留まった (entry 15: 50%, entry 16: 60%, entry 17: 6%, entry 18: 0%)。

Table 2-4. Condition Screening of Suzuki Miyaura Cross Coupling



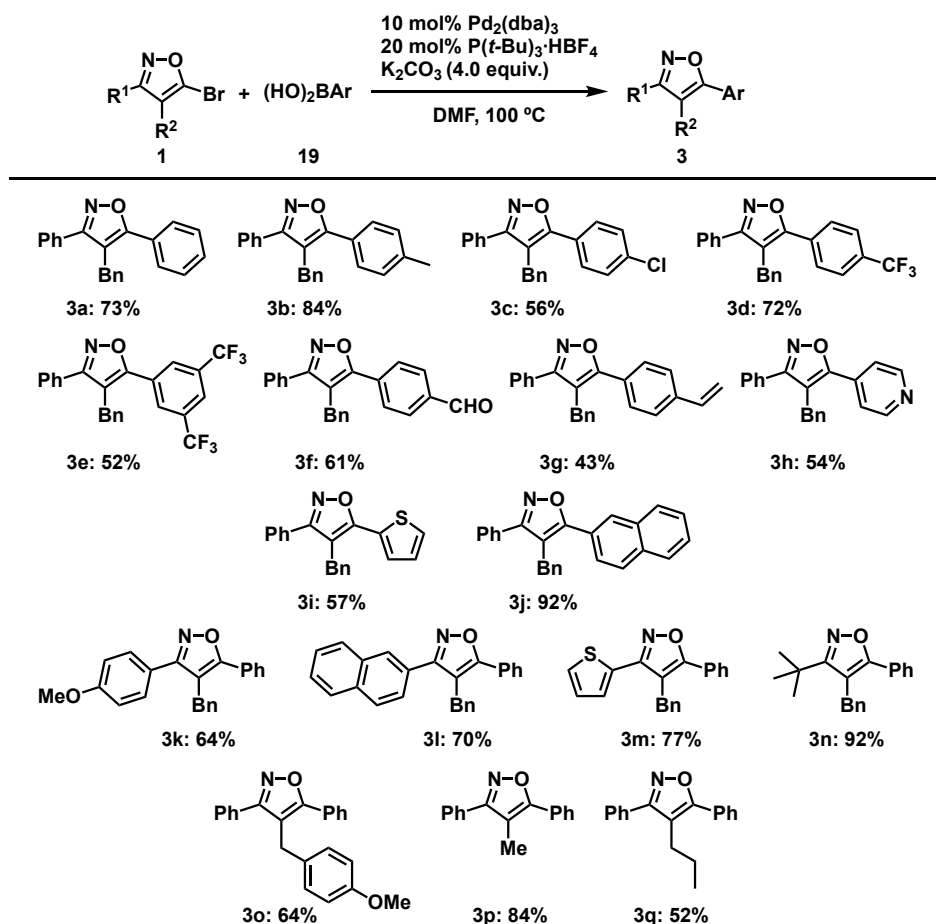
entry	catalyst	base	solvent	temp (°C)	SM 1b (%) ^a	product 3 (%) ^a	ketone 4 (%) ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄	K ₃ PO ₄	1,4-dioxane	100	0	67	24
2	Pd(OAc) ₂	K ₃ PO ₄	1,4-dioxane	100	62	13	8
3	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	1,4-dioxane	100	39	40	trace
4	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	THF	60	10	49	trace
5	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	DME	80	31	57	trace
6	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	toluene	100	3	61	2
7	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	1,2-DCE	80	7	67	2
8	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	MeOH	80	100	0	0
9	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	<i>i</i> -PrOH	80	85	5	0
10	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	HFIP	80	59	11	trace
11	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	MeCN	80	0	65	trace
12	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₃ PO ₄	DMF	100	0	77	2
13	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	Na ₂ CO ₃	DMF	100	9	80	5
14	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	K ₂ CO ₃	DMF	100	0	88(73) ^b	5
15	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	Cs ₂ CO ₃	DMF	100	19	50	6
16	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	KF	DMF	100	23	60	5
17	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	NaOAc	DMF	100	73	6	5
18	Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄	<i>t</i> -BuOK	DMF	100	complex mixture		

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

^b Isolated yield.

先行研究の条件では 5-ブロモイソオキサゾール **1b** を基質とすると鈴木-宮浦カップリングは全く進行しなかったが、反応触媒として Pd₂(dba)₃、配位子として P(*t*-Bu)₃·HBF₄、塩基として炭酸カリウム、溶媒として DMF を用いる条件で収率良くクロスカップリングが進行することを明らかにした。

続いて、この条件を用いて鈴木-宮浦カップリングの基質適用範囲を検討した。すなわち、5-ブロモイソオキサゾール **1** と種々のアリールボロン酸 **19** とのカップリング反応を検討した (Scheme 2-6)。



Scheme 2-6. Substrate Scope of Suzuki-Miyaura Cross Coupling

まず、3 位にフェニル基、4 位にベンジル基を有する 5-ブロモイソオキサゾール **1** に対し、種々のボロン酸を検討した。先述のフェニルボロン酸 **6a** を用いたカップリングでは、生成物 **4a** が単離収率 73% で得られた。*p*-トリルボロン酸 **6b** を用いると収率が向上し、収率 84% で対応するカップリング生成物 **4b** が得られた。なお、フェニルボロン酸 **6a** を用いた際は生成物と副生成物ケトン **5** の分離が困難であったが、生成物 **4** の極性が置換基によって変化した結果、**4a** 以外の生成物は容易に単離が可能であった。電子求引性置換基であるクロロ基 (**6c**) とトリフルオロメチル基 (**6d**) をパラ位に有するアリールボロン酸では、それぞれ中程度の収率でカップリング生成物が得られた (**4c**: 56%、**4d**: 72%)。ホルミル基を有するアリールボロン酸 **6f** も許容され、カップリング生成物 **4f** が収率 61% で得られた。4-ビニルフェニルボロン酸 **6g** を用いると、スチレンを有するカップリング生成物 **4g** が収率 43% で得られた。ヘテロアリールボロン酸 (**6h** および **6i**) を検討すると、ピリジンを含む **4h** が収率 54%、チオフェンを有する **4i** が収率 57% で得られた。また、2-ナフチルボロン酸 **6j** を用いたところ、高収率にてカップリング体 **4j** が得られた (**4j**: 92%)。

続いて、ボロン酸をフェニルボロン酸 **6a** に固定し、イソオキサゾールの置換基を検討した。まず

は、3位の置換基について検討した。電子供与性の置換基であるメトキシ基を有する場合、カップリング生成物 **4k** が収率 64% で得られた。2-ナフチル基やチオフェンを置換基として有する場合もカップリングは進行し、目的物 **4l**、**4m** をそれぞれ収率 70%、77% で得た。アルキル基として *tert*-ブチル基を有するイソオキサゾールは良好な収率でカップリング生成物 **4n** を与えた (92%)。また、イソオキサゾールの 4 位の置換基については、*p*-メトキシベンジル基、メチル基、*n*-プロピル基を有するイソオキサゾールが中程度から良好な収率で目的物を与えた (**4o**: 64%, **4p**: 84%, **4q**: 52%)。

以上の結果より、5-ブロモイソオキサゾール **1** を原料とした鈴木-宮浦クロスカップリングによる三置換イソオキサゾール合成を実証した。4 位の置換基がアルキル鎖である 5-ブロモイソオキサゾール **1** は従来法にて容易に調製できることから、本反応条件を用いれば容易な三置換イソオキサゾール合成が可能である。

2-4 5-ハロゲン化イソオキサゾールの合成

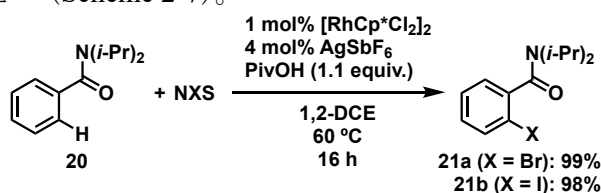
序論で述べた通り、従来法では合成可能な 5 位ハロゲン化イソオキサゾールの種類は極めて限定的である。特に、5-ヨードイソオキサゾールの合成は難しく、特に 4 位に置換基を有する 5-ヨードイソオキサゾールの合成は全く報告例がない⁴⁾。そこで 5 位ハロゲン化イソオキサゾールの新規合成法を開発しクロスカップリング反応に応用できれば、前節の合成法では実現できない置換基パターンの三置換イソオキサゾールの合成も可能になると考えた。

2-4-1 イソオキサゾール 5 位の C-H ハロゲン化の検討

序論で述べた通り、当研究室 Yugandar、盛田らは、4 位に配向基としてカルボニル基を有するイソオキサゾールに対し、ロジウム触媒による 5 位の C-H 官能基化反応を報告した⁵⁾。また、Glorius らはアミドを配向基とし、ロジウム触媒を用いた芳香族化合物の C-H 結合のハロゲン化反応を報告した⁶⁾。これらの知見を組み合わせ、イソオキサゾール 4 位にアミド基を配向基として導入し、ロジウム触媒を用いたイソオキサゾール 5 位の C-H 結合のハロゲン化反応を着想した。

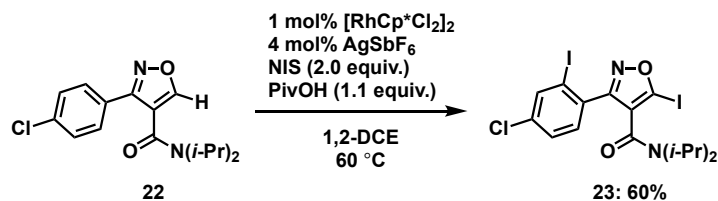
まず、3 位に *p*-クロロフェニル基、4 位にジイソプロピルアミド基を有するイソオキサゾール **10** を基質とし、Glorius らが見出したハロゲン化反応の条件に従ってイソオキサゾール 5 位のヨウ素化反応を試みた (Scheme 2-8)。すなわち、1,2-ジクロロエタン溶媒中、1 mol% の [RhCp*Cl₂]₂ と 4 mol% の AgSbF₆ を触媒とし、ヨウ素化剤として *N*-ヨードスクシンイミド、ピバル酸を添加剤とし、60 °C の加熱条件下で基質 **22** の 5 位ヨウ素化を試みた。しかしながら、イソオキサゾール環の 5 位のみがヨウ素化された生成物は得られず、*p*-クロロフェニル基上でもヨウ素化反応が進行したジヨード体 **23** が収率 60% で得られた。これは、イソオキサゾール環自体が配向基として作用し⁷⁾、*p*-クロロフ

⁶⁾ Glorius らは、ロジウム (III) 触媒を用いた、芳香族化合物の C-H 結合の活性化によるブロモ化およびヨウ素化を報告した⁶⁾ (Scheme 2-7)。



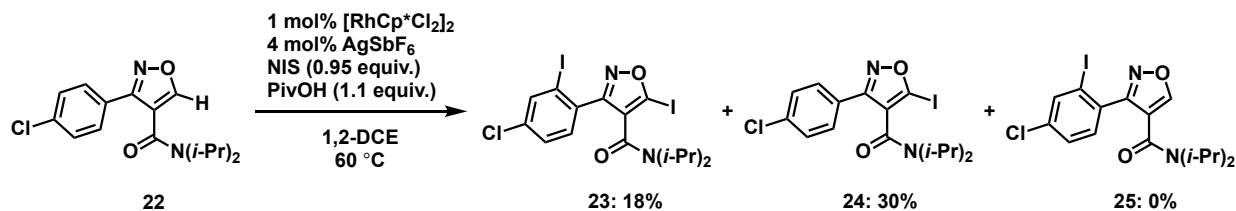
Scheme 2-7. Rhodium Catalyzed C-H Bond Halogenation

エニル基の炭素-水素結合も活性化されたためと推察した。



Scheme 2-8. Direct Iodination at the C5 Position of Isoxazole 22

イソオキサゾール環以外の C-H 結合でのヨウ素化反応を抑制するために、ヨウ素化試薬を基質 **22** に対して 0.95 当量用いてヨウ素化を試みた (Scheme 2-9)。反応速度差による位置選択的なヨウ素化を期待したが、イソオキサゾール環のみがヨウ素化された生成物 **24** の収率は 30%にとどまり、ジヨード体 **23** が収率 18%で得られた。*p*-クロロフェニル基のみがヨウ素化された生成物 **25** は得られず、イソオキサゾール 5 位のヨウ素化により *p*-クロロフェニル基での炭素-水素結合が活性化されることが示唆された。



Scheme 2-9. Examination of Reactivity of Direct Halogenation of Isoxazole 25

そこで、3 位にアルキル基を有するイソオキサゾールについて 4 位の配向基を検討した (Table 2-5)。すなわち、Scheme 2-8 と同じ反応条件のもと、イソオキサゾールの 3 位と 4 位の置換基を検討した。まず、3 位の置換基 R^1 を *tert*-ブチル基とし、配向基 R^2 を検討した。第二級のアミドである *n*-ブチルアミドをもつ基質 **26a** では、ヨウ素体 **15a** が収率 83%で得られた (entry 1)。*N*-アセチルアミノ基を有する基質 **14c** では反応はほとんど進行せず、配向基に用いるアミド基はカルボニル炭素がイソオキサゾール環側である向きが適切であった (entry 2)。つぎに、置換基 R^1 を *n*-ペンチル基として、配向基 R^2 の検討を行なった。*n*-ブチルアミドをもつ基質 **26c** では、ヨウ素体 **27c** が収率 64%で得られた (entry 3)。また、第三級アミドであるジイソプロピルアミドを配向基とする基質 **26d** は収率 63%でヨウ素体 **27d** を与えた (entry 4)。

Table 2-5. Condition Screening for Iodination of 5-allenylisoxazoles

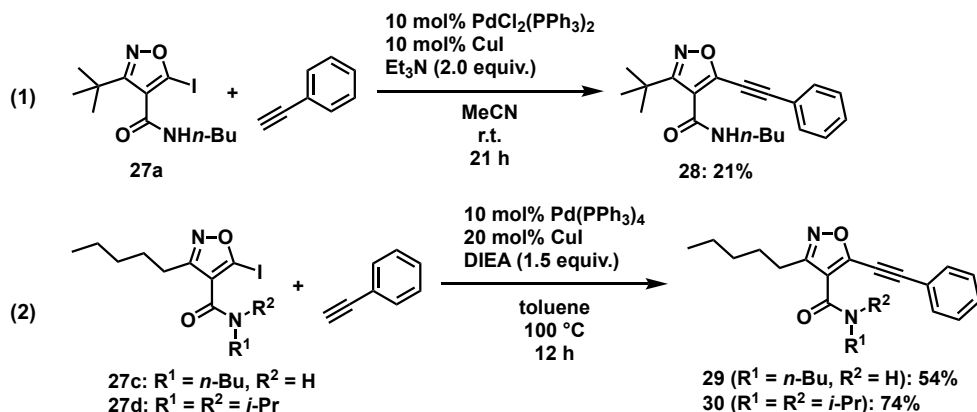
$ \begin{array}{c} \text{1 mol\% [RhCp}^*\text{Cl}_2\text{]}_2 \\ \text{4 mol\% AgSbF}_6 \\ \text{NIS (2.0 equiv.)} \\ \text{PivOH (1.1 equiv.)} \\ \xrightarrow[\text{60 } ^\circ\text{C}]{\text{1,2-DCE}} \end{array} $				
entry	substrate	R ¹	R ²	product (%) ^a
1	26a	<i>t</i> -Bu	CONH(<i>n</i> -Bu)	27a: 83
2	26b	<i>t</i> -Bu	NHCOCH ₃	27b: trace
3	26c	<i>n</i> -Pen	CONH(<i>n</i> -Bu)	27c: 64
4	26d	<i>n</i> -Pen	CON(<i>i</i> -Pr) ₂	27d: 63

^a Isolated yield.

イソオキサゾールの4位への適切な配向基の導入により、5位のC-H結合のヨウ素化反応を達成した。イソオキサゾール5位でのC-H結合のハロゲン化反応はこれまで報告例がなく、さらに得られた生成物は過去の合成法で調製できないことから、本反応は5-ヨードイソオキサゾールの合成法として有用であると考えられる。

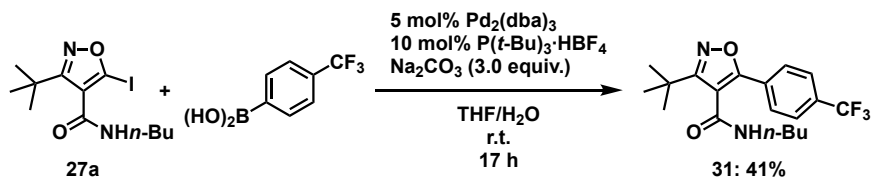
2-4-2 多置換イソオキサゾールの5位クロスカップリング反応の検討

前節で合成した5-ヨードイソオキサゾールを用いて、菌頭カップリングを検討した。まず、3位に*tert*-ブチル基を有し、4位に第二級アミドをもつイソオキサゾール**27a**を検討した (Scheme 2-10-1)。すなわち、触媒量のPdCl₂(PPh₃)₂およびヨウ化銅(I)の存在下、ヨードイソオキサゾール**27a**とエチニルベンゼンとのカップリングを試みた。その結果、21%と低収率ながらも対応する三置換体**28**が得られた。つぎに、3位に*n*-ペンチル基を有する2つのイソオキサゾール**27c-d**を検討した (Scheme 2-10-2)。すなわち、トルエン溶媒中、イソオキサゾール**27c**または**27d**を基質とし、触媒量のPd(PPh₃)₄とヨウ化銅の存在下、100 °Cでエチニルベンゼンと反応させた。第二級アミドをもつイソオキサゾール**27c**からは対応するカップリング体**29**が収率54%で得られ、第三級アミドを有するイソオキサゾール**15f**からはカップリング体**30**が収率74%で得られた。



Scheme 2-10. Sonogashira and Suzuki–Miyaura Coupling for Trisubstituted Isoxazoles

また、*tert*-ブチル基を有するイソオキサゾール **27a** に対し、触媒量の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ と配位子 $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \cdot \text{HBF}_4$ を用い、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応を検討したところ、カップリング体 **17** が収率 41% で得られた。



Scheme 2-11. Sonogashira Coupling of Trisubstituted Isoxazoles **15e** and **15f**

以上の検討より、C-H 結合のハロゲン化によって合成した新規 5-ヨードイソオキサゾール **27** はクロスカップリング反応の基質、すなわち 5 位への置換基導入の前駆体として有効であることが示された。クロスカップリング反応の条件最適化や、他のカップリング反応への応用は検討できていないが、最高収率 74% でカップリング生成物が得られたことから、本合成法は三置換イソオキサゾールの合成法として有用であると判断した。

2-5 まとめ

本章では、三置換イソオキサゾールの合成法として十分に確立されていない 5 位のクロスカップリング反応に着目し検討した。まず先行研究においてクロスカップリング反応が困難と報告されていたイソオキサゾールトリフラート **1a** およびブロモイソオキサゾール **1b** を用い、菌頭カップリング反応および鈴木-宮浦カップリング反応を検討した。その結果、トリフラート体の異性化反応、すなわちトリフルオロメタンスルホニル基の転位によってイソオキサゾロン **9** (または **12**) が生成することを見出し、イソオキサゾールトリフラート **1a** を用いるクロスカップリング反応が困難である原因を明らかにした。続いて、ブロモイソオキサゾール **1b** へ反応基質を変更し、適切な触媒条件を見出したことで種々の三置換イソオキサゾール **3** の合成に成功した⁸⁾。また、5-ヨードイソオキサゾールの新規合成法として、4 位にアミドを配向基とし、ロジウム触媒を用いる C-H ヨウ素化反応を開発した。これにより、従来法では合成困難なヨードイソオキサゾール **27** の供給を可能にした。さらに、得られたヨウ素化誘導体を用いたクロスカップリング反応を検討し、新規三置換イソオキサゾールの合成法を開発した (Figure 2-2)。

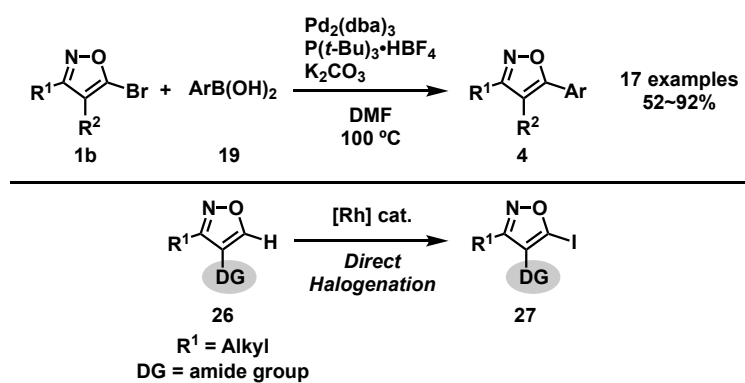


Figure 2-2. Cross Coupling of Trisubstituted Isoxazoles and Synthesis of 5-Iodoisoxazoles

References

- (1) Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y. Jr.; Suzukawa, V.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3022.
- (2) De Castro, P. P.; Dos Santos, J. A.; De Siqueira, M. M.; Batista, G. M. F.; Dos Santos, H. F.; Amarante, G. *W. J. Org. Chem.* **2019**, 84, 12573.
- (3) Steglich, W.; Hofle, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 61.
- (4) Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Sharma, P.; Pu, Y.-M.; Raje, P.; Howard, M.; King, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4185.
- (5) (a) Yugandar, S.; Nakamura, H. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8382. (b) Yugandar, S.; Morita, T.; Nakamura, H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 8625.
- (6) Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8298.
- (7) Kumar, P.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2134.
- (8) Tsuda, M.; Morita, T.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 75, 153185.

Experimental section

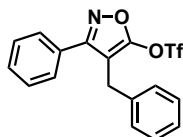
General techniques

NMR spectra were recorded on a Bruker biospin AVANCE III (500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C) instrument in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in units parts per million (ppm) relative to the signal (0.00 ppm) for internal tetramethylsilane for solutions in CDCl_3 (7.26 ppm for ^1H , 77.16 ppm for ^{13}C). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s; singlet, d; doublet, dd; doublet of doublets, t; triplet, q; quartet, sep; septet, m; multiplet, br; broad, J ; coupling constants in Hertz. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Only the strongest and/or structurally important peaks are reported as IR data given in cm^{-1} . Mass spectra were measured using a Bruker micrOTOF II. HRMS (ESI-TOF) was calibrated as sodium formate. 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). Gel permeation chromatography (GPC) for purification was performed on Japan Analytical Industry Model LC- 9225 NEXT (recycling preparative HPLC) and a Japan Analytical Industry Model UV-600 NEXT ultra violet detector with a polystyrene gel column (JAIGEL-1H, 20 mm $\times$ 600 mm), using chloroform as solvent (3.5 mL/min). Column chromatography was performed on Silica Gel 60 N, purchased from Fuji Silysia Chemical LTD.

1. Preparation of isoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate and 5-bromo isoxazole¹⁾

4-Benzyl-3-phenylisoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate (1a)

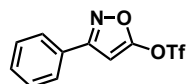
To a mixture of 4-benzyl-3-phenylisoxazol-5(4*H*)-one²⁾ (2.51 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) and triethylamine (2.79 mL, 20.0 mmol, 2.00 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (50 mL), Ti_2O (2.46 mL, 15.0 mmol, 1.50 equiv.) was added under -78°C . The mixture was stirred under -78°C for 30 min, warmed up to room temperature and stirred at this temperature for additional 30 min. The reaction was quenched by addition of water. The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was removed in vacuo, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) to give 4-benzyl-3-phenylisoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate **1a** (2.67 g, 6.98 mmol, 70%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 15;9.0, 136.6, 130.6, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.2, 118.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 320$ Hz), 103.8, 27.5; FT-IR (neat): 3138, 3055, 3078, 1617, 1580, 1468, 1440, 1224, 1132, 832 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$, 406.0331; found 406.0341.



3-Phenylisoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate (10)

To a mixture of 3-phenylisoxazol-5(4*H*)-one³⁾ (1.84 g, 11.4 mmol) and triethylamine (2.00 mL, 14.6 mmol) in dry CH_2Cl_2 (35 mL), Ti_2O (1.80 mL, 11.0 mmol) was added under -78°C . The mixture was stirred under -78°C for 30 min, warmed up to room temperature and stirred at this temperature for additional 30 min. The

reaction was quenched by addition of water. The resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) to give 3-phenylisoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate **10** (936 mg, 3.19 mmol, 28%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 6.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 161.7, 131.2, 129.3, 128.0, 126.7, 118.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 320$ Hz), 89.0; FT-IR (neat): 3137, 3128, 3079, 1617, 1508, 1224, 1132, 832 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$, 406.0331; found 406.0341.

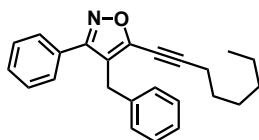


2. General procedure for Sonogashira coupling for isoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate

To a mixture of isoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate (1.00 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.100 equiv.), Xantphos (0.200 equiv.) and caesium carbonate (3.00 equiv.) in benzene (0.100 M), 1-octyne (2.00 equiv.) was added. After being stirred at room temperature for 6 h, the reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give trisubstituted isoxazoles.

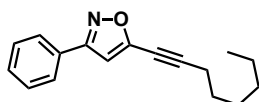
4-Benzyl-5-(hept-1-yn-1-yl)-3-phenylisoxazole (2)

Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) afforded 4-benzyl-5-(hept-1-yn-1-yl)-3-phenylisoxazole **3** (9.4 mg, 0.027 mmol, 27%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3 H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 153.4, 138.8, 129.7, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 126.6, 118.9, 103.1, 67.8, 31.4, 28.9, 28.6, 28.1, 22.6, 19.8, 14.2; FT-IR (neat): 2949, 2927, 2855, 1652, 1635, 1456, 1072, 1339, 942 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{H}]^+$, 344.2009; found 344.2016.



5-(Hept-1-yn-1-yl)-3-phenylisoxazole (11)

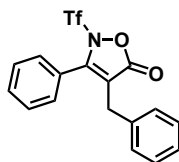
Purification by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) afforded 5-(hept-1-yn-1-yl)-3-phenylisoxazole **9** (6.8 mg, 0.027 mmol, 27%) as a yellow oil. The analytical data obtained are in accordance with the literature.¹⁾



4-Benzyl-3-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)isoxazol-5(2H)-one (9)

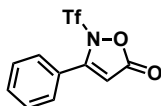
Following the general procedure, 3-(4-chlorophenyl)-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide **9** was

obtained (435 mg, 1.42 mmol, 46%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 3.71 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 158.6, 136.7, 132.4, 129.2, 129.1, 128.1, 127.3, 125.8, 119.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 327$ Hz), 114.1, 28.8; FT-IR (neat): 3088, 3065, 3031, 3005, 2984, 1790, 1644, 1227, 1132, 883 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$, 406.0331; found 406.0341.

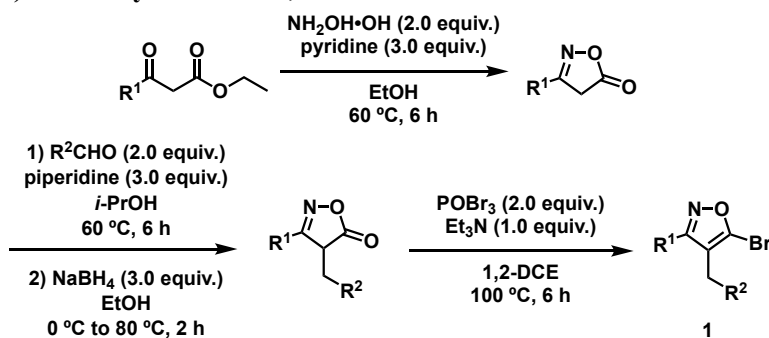


3-Phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)isoxazol-5(2H)-one (12)

Following the general procedure, 3-(4-chlorophenyl)-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide **12** was obtained (435 mg, 1.42 mmol, 46%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.59 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 5.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 165.4, 133.3, 129.1, 128.9, 122.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 315$ Hz), 101.6; FT-IR (neat): 2920, 2862, 2360, 1792, 1771, 1120, 765 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$, 315.9862; found 315.9857.



General procedure (A) for the synthesis of 3,4-disubstituted-5-bromoisoxazoles^{1, 2)}



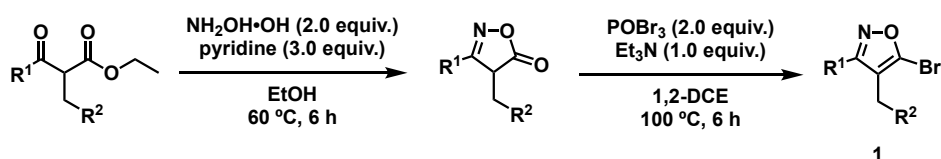
To a mixture of the corresponding β -ketoester (1.0 equiv.) and pyridine (3.0 equiv.) in ethanol (1.0 M), hydroxylamine hydrochloride (2.0 equiv.) was added. After being stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 6 h, the reaction mixture was quenched by adding water and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with 1M HCl and brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in isopropanol (0.4 M). To this solution, the corresponding aldehyde (2.0 equiv.) and piperidine (3.0 equiv.) were added at room temperature. After being stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 6 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was dissolved in ethanol (0.1 M) and sodium borohydride (3.0 equiv.) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$. After being stirred at room temperature for 30 min, the mixture was heated to 80 $^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Then, the residue was poured

into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

The residue was mixed with POBr_3 (2.0 equiv.) and dissolved into 1,2-dichloroethane. After cooling the mixture to 0 °C, triethylamine (1.0 equiv.) was added. Then, the reaction mixture was heated to 100 °C. After being stirred at the same temperature for 6 h, the mixture was cooled to room temperature and poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel or GPC to afford the desired 5-bromoisoxazole **1**.

General procedure (B) for the synthesis of 3,4-disubstituted-5-bromoisoxazoles^{1, 2)}

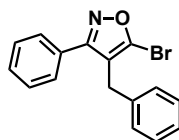


To a mixture of the corresponding β -ketoester (1.0 equiv.) and pyridine (3.0 equiv.) in ethanol (1.0 M), hydroxyl amine hydrochloride (2.0 equiv.) was added. After being stirred at 60 °C for 6 h, the reaction mixture was quenched by adding water and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with 1M HCl and brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

The residue was mixed with POBr_3 (2.0 equiv.) and dissolved into 1,2-dichloroethane. Next, mixture was cooled to 0 °C and triethylamine (1.0 equiv.) was added. Then, the reaction mixture was heated to 100 °C. After being stirred at the same temperature for 6 h, the mixture was cooled to room temperature and poured into water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel or GPC to afford the desired 5-bromoisoxazole **1**.

4-Benzyl-5-bromo-3-phenylisoxazole (**1b**)

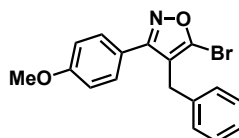
Following the representative procedure A using ethyl benzoylacetate (970 mg, 5.65 mmol), compound **1b** was obtained (356 mg, 1.13 mmol, 20%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.38 (m, 5H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 164.4, 139.0, 130.0, 129.7, 129.4, 129.1, 128.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.0, 126.7, 111.0, 29.0; FT-IR (neat): 3061, 3027, 2914, 1454, 1386, 1168, 963, 888 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOBr} + \text{Na}]^+$, 335.9994: found 335.9994.



4-Benzyl-5-bromo-3-(4-methoxyphenyl)isoxazole (**1c**)

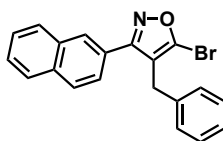
Following the representative procedure A using ethyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate⁴⁾ (1.11 g, 5.00

mmol), compound **1c** was obtained (39.7 mg, 0.101 mmol, 2%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) and GPC as a white solid. Mp 99-100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 161.1, 141.7, 137.9, 129.6, 128.9, 128.1, 126.8, 120.9, 115.7, 114.4, 55.4, 28.9; FT-IR (neat): 2926, 2834, 1611, 1424, 1382, 1253, 1176, 1027, 835 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd. for [C₁₇H₁₄BrNO₂ + Na]⁺, 366.0100: found 366.0099.



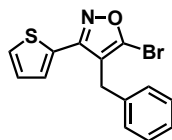
4-Benzyl-5-bromo-3-(naphthalen-2-yl)isoxazole (**1d**)

Following the representative procedure B using methyl 3-(naphthalen-2-yl)-3-oxopropanoate⁵⁾ (456 mg, 2.00 mmol), compound **1d** was obtained (39.0 mg, 0.107 mmol, 5%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) and GPC as a white solid. Mp 99-100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.9 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dq, *J* = 1.5, 7.4 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 142.1, 137.9, 134.0, 133.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.3, 127.0, 126.8, 125.3, 125.2, 116.2, 29.1; FT-IR (neat): 3058, 2927, 2841, 1591, 1493, 1394, 1168, 838, 820 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd. for [C₂₀H₁₄BrNO + Na]⁺, 386.0151: found 386.0149.



4-Benzyl-5-bromo-3-(thiophen-2-yl)isoxazole (**1e**)

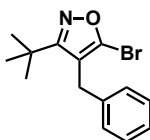
Following the representative procedure B using ethyl 3-oxo-3-(thiophen-2-yl)propanoate (813 μL, 5.00 mmol), compound **1e** was obtained (109 mg, 0.340 mmol, 7%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) and GPC as a white solid. Mp 78-80 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, *J* = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 142.4, 137.2, 129.1, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 126.9, 28.9; FT-IR (neat): 3104, 3084, 2920, 1592, 1391, 1165, 892, 848 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd. for [C₁₄H₁₀BrNOS + Na]⁺, 341.9559: found 341.9558.



4-Benzyl-5-bromo-3-(*tert*-butyl)isoxazole (**1f**)

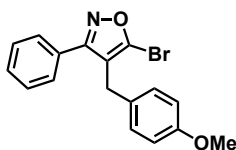
Following the representative procedure A using ethyl 4,4-dimethyl-3-oxopentanoate (888 μL, 5.00 mmol), compound **1f** was obtained (88.3 mg, 0.300 mmol, 6%) after purification by column chromatography on silica

gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a white solid. Mp 103-104 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.24 (s, 9H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 142.7, 137.9, 128.7, 128.0, 126.7, 114.8, 33.5, 30.0, 28.9; FT-IR (neat): 3085, 3029, 2972, 1590, 1397, 1192, 976, 825, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO} + \text{Na}]^+$, 316.0307; found 316.0302.



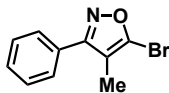
5-Bromo-4-(4-methoxybenzyl)-3-phenylisoxazole (1g)

Following the representative procedure A using ethyl benzoylacetate (858 μL , 5.00 mmol), compound **1g** was obtained (273 mg, 0.792 mmol, 16%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) and GPC as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.51 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 158.4, 141.6, 130.1, 129.7, 129.0, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 116.2, 114.1, 55.2, 27.9; FT-IR (neat): 3062, 2999, 2834, 1611, 1511, 1247, 1175, 1034, 763 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2 + \text{Na}]^+$, 366.0096; found 366.0100.



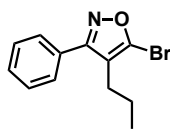
5-Bromo-4-methyl-3-phenylisoxazole (1h)

Following the representative procedure B using ethyl 2-benzoylpropionate⁶⁾ (1.03 g, 5.00 mmol), compound **1h** was obtained (185 mg, 0.778 mmol, 16%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 140.3, 130.0, 128.9, 128.8, 127.9, 112.8, 8.8; FT-IR (neat): 3063, 2963, 2867, 1605, 1456, 1379, 1014, 845, 770 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO} + \text{Na}]^+$, 259.9681; found 259.9683.



5-Bromo-3-phenyl-4-propylisoxazole (1i)

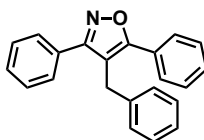
Following the representative procedure B using ethyl 2-benzoylpentanoate⁴⁾ (2.34 g, 10.0 mmol), compound **1i** was obtained (265 mg, 1.00 mmol, 10%) after purification by column chromatography on silica gel with hexane and ethyl acetate (19 : 1) and GPC as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 2.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.50 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 140.4, 130.0, 129.0, 128.9, 128.0, 117.2, 24.9, 22.3, 13.8; FT-IR (neat): 3064, 2961, 2871, 1441, 1385, 1101, 772, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO} + \text{Na}]^+$, 287.9994; found 287.9993.



3. General procedures for Suzuki-Miyaura cross coupling of 4-benzyl-5-bromo-3-phenylisoxazole 15

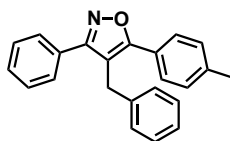
Representative procedure for the synthesis of 4-benzyl-3,5-diphenylisoxazole (3a)

To a mixture of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.100 equiv.) and $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \cdot \text{HBF}_4$ (0.200 equiv.) and K_2CO_3 (4.00 equiv.) in a sealed vial, 4-benzyl-5-bromo-3-phenylisoxazole **15** (1.00 equiv.) in DMF (1.00 mL/ mmol of **15**) was added under an argon atmosphere. The reaction mixture in the vial was stirred at 100 °C for 6 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 PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) and GPC to afford the desired coupling products **3a** (22.7 mg, 0.073 mmol, 73%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.68 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 4.12 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 164.4, 139.0, 130.0, 129.7, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.2, 128.0, 127.0, 126.7, 111.0, 29.0; FT-IR (neat): 3062, 2922, 1494, 1473, 1455, 1447, 962, 744 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 334.1202; found 334.1206.



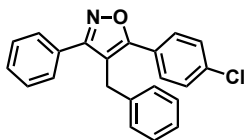
4-Benzyl-3-phenyl-5-(p-tolyl)isoxazole (3b)

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-phenyl-5-(p-tolyl)isoxazole **3b** was obtained (27.3 mg, 0.084 mmol, 84%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 164.3, 140.2, 139.1, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 126.9, 126.7, 125.4, 110.4, 29.0, 21.6; FT-IR (neat): 3060, 3028, 2921, 2857, 1508, 1455, 1416, 964, 823 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 348.1359; found 348.1394.



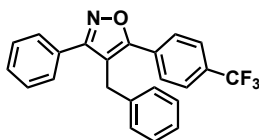
4-Benzyl-5-(4-chlorophenyl)-3-phenylisoxazole (3c)

Following the representative procedure, 4-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-3-phenylisoxazole **3c** was obtained (19.3 mg, 0.056 mmol, 56%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 5H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 4.09 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 164.5, 138.6, 136.1, 129.7, 129.4, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 126.9, 126.6, 111.3, 28.9; FT-IR (neat): 3061, 3027, 1493, 1455, 1414, 1094, 964, 834 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO} + \text{Na}]^+$, 368.0813; found 368.0827.



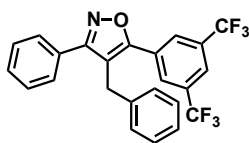
4-Benzyl-3-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole (3d)

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole **3d** was obtained (27.3 mg, 0.072 mmol, 72%) as a yellow solid. Mp 101-102 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 4.12 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 164.7, 138.4, 131.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 34.5 Hz), 129.9, 129.2, 129.0, 128.5, 127.9, 127.2, 127.0, 126.1 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 3.7 Hz), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 263 Hz), 112.5, 28.9; FT-IR (neat): 2954, 2923, 2852, 1652, 1324, 1129, 1070, 847 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO} + \text{Na}]^+$, 402.1076: found 402.1077.



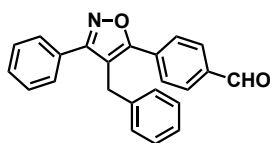
4-Benzyl-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-phenylisoxazole (3e)

Following the representative procedure, 4-benzyl-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-phenylisoxazole **3e** was obtained (23.3 mg, 0.0520 mmol, 52%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) and GPC as a white solid. Mp 112-113 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 163.8, 137.8, 132.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 33.8 Hz), 130.2, 129.9, 129.3, 129.1, 128.61, 128.56, 127.9, 127.2, 126.9, 123.2 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 3.3 Hz), 123.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 271 Hz), 28.9; FT-IR (neat): 3066, 2926, 2855, 1366, 1278, 1185, 1136, 846, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO} + \text{Na}]^+$, 470.0950: found 470.0946.



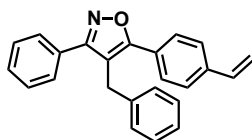
4-(4-Benzyl-3-phenylisoxazol-5-yl)benzaldehyde (3f)

Following the representative procedure, 4-(4-benzyl-3-phenylisoxazol-5-yl)benzaldehyde **3f** was obtained (20.7 mg, 0.061 mmol, 61%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 4.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 191.5, 165.7, 164.8, 138.1, 136.8, 133.3, 130.3, 130.0, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 127.9, 127.3, 127.0, 29.0; FT-IR (neat): 3028, 2924, 2835, 2736, 2349, 1702, 1602, 1211, 1169, 964, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$, 340.1332: found 340.1327.



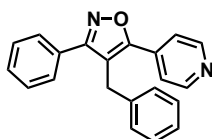
4-Benzyl-3-phenyl-5-(4-vinylphenyl)isoxazole (**3g**)

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-phenyl-5-(4-vinylphenyl)isoxazole **3g** was obtained (14.5 mg, 0.043 mmol, 43%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 17.8, 11 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 17.6, 0.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 11, 0.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 164.5, 139.1, 139.0, 136.1, 130.0, 129.4, 129.1, 128.9, 128.5, 128.0, 127.4, 127.1, 126.9, 126.8, 29.0; FT-IR (neat): 3085, 3062, 3029, 3007, 2924, 1507, 1455, 1413, 964, 846 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 360.1359: found 360.1360.



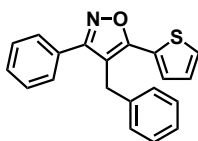
4-Benzyl-3-phenyl-5-(pyridin-4-yl)isoxazole (**3h**)

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-phenyl-5-(pyridin-4-yl)isoxazole **3h** was obtained (16.9 mg, 0.054 mmol, 54%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 4.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 164.3, 150.8, 138.0, 134.9, 130.0, 129.3, 129.0, 128.7, 128.5, 127.9, 127.1, 120.5, 113.9, 28.9; FT-IR (neat): 3029, 2934, 2904, 1590, 1455, 1406, 1167, 1025, 828 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 313.1335: found 313.1331.



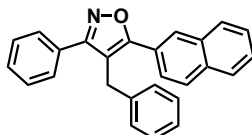
4-Benzyl-3-phenyl-5-(thiophen-3-yl)isoxazole (**3i**)

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-phenyl-5-(thiophen-3-yl)isoxazole **3i** was obtained (18.1 mg, 0.057 mmol, 57%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 164.1, 138.7, 129.7, 129.3, 129.0, 128.9, 128.4, 127.9, 126.9, 126.8, 125.9, 124.8, 28.9; FT-IR (neat): 3105, 3083, 3061, 3027, 1698, 1455, 1026, 859 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOS} + \text{H}]^+$, 318.0947: found 318.0949.

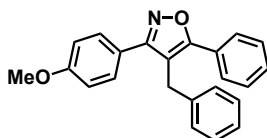


4-Benzyl-5-(naphthalen-2-yl)-3-phenylisoxazole (3j)

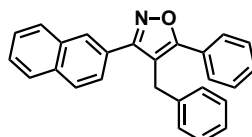
Following the representative procedure, 4-benzyl-5-(naphthalen-2-yl)-3-phenylisoxazole **3j** was obtained (33.3 mg, 0.092 mmol, 92%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (brs, 1H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 164.6, 139.1, 133.7, 133.1, 129.7, 129.4, 129.1, 128.90, 128.89, 128.84, 128.5, 128.1, 127.9, 128.4, 127.0, 126.9, 127.8, 125.5, 123.9, 111.4, 29.1; FT-IR (neat): 3081, 3027, 2926, 1507, 1411, 1073, 943, 819 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 384.1359; found 384.1366.

**4-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenylisoxazole (3k)**

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenylisoxazole **3k** was obtained (33.3 mg, 0.0668 mmol, 67%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) as a yellow solid. Mp 96-97 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 164.0, 160.8, 139.1, 129.9, 129.8, 129.0, 128.7, 128.3, 128.0, 127.0, 126.7, 121.8, 114.3, 110.8, 55.4, 29.1; FT-IR (neat): 3059, 2933, 2835, 1612, 1428, 1252, 1177, 1030, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$, 364.1308; found 364.1308.

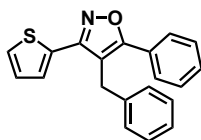
**4-Benzyl-3-(naphthalen-2-yl)-5-phenylisoxazole (3l)**

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-(naphthalen-2-yl)-5-phenylisoxazole **3l** was obtained (25.1 mg, 0.0696 mmol, 70%) as a white solid. Mp 133-134 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 5H), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 4.18 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 164.3, 139.1, 133.7, 133.1, 130.0, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.0, 126.8, 126.7, 126.5, 125.7, 111.2, 29.2; FT-IR (neat): 3057, 2922, 2851, 1494, 1446, 1412, 861, 762, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 384.1359; found 384.1352.

**4-Benzyl-5-phenyl-3-(thiophen-2-yl)isoxazole (3m)**

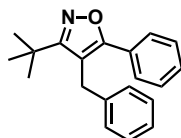
Following the representative procedure, 4-benzyl-5-phenyl-3-(thiophen-2-yl)isoxazole **3m** was obtained (18.2 mg, 0.0573 mmol, 57%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) as a white solid. Mp 119-

120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.64 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 1.1, 3.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 3.7, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 158.9, 138.5, 130.23, 130.16, 129.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 110.4, 29.1; FT-IR (neat): 3060, 3026, 2922, 2852, 1453, 1401, 930, 849 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOS} + \text{Na}]^+$, 340.0767: found 340.0767.



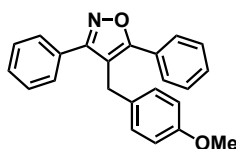
4-Benzyl-3-(*tert*-butyl)-5-phenylisoxazole (3n)

Following the representative procedure, 4-benzyl-3-(*tert*-butyl)-5-phenylisoxazole **3n** was obtained (26.9 mg, 0.0923 mmol, 92%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) as a white solid. Mp 97-98 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 167.5, 139.3, 129.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.1, 127.1, 126.6, 110.4, 33.4, 29.5, 29.4; FT-IR (neat): 2966, 2869, 1494, 1452, 1153, 970, 783, 670 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}]^+$, 292.1696: found 292.1701.



4-(4-Methoxybenzyl)-3,5-diphenylisoxazole (3o)

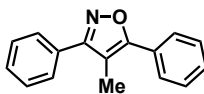
Following the representative procedure, 4-(4-methoxybenzyl)-3,5-diphenylisoxazole **3o** was obtained (21.8 mg, 0.0638 mmol, 64%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 164.4, 158.4, 130.9, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.0, 126.5, 114.4, 111.4, 55.4, 28.1; FT-IR (neat): 3026, 2930, 2834, 1653, 1495, 1031, 815, 745 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$, 364.1308: found 364.1306.



4-Methyl-3,5-diphenylisoxazole (3p)

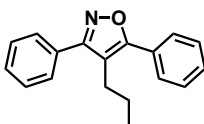
Following the representative procedure, 4-benzyl-5-(naphthalen-2-yl)-3-phenylisoxazole **3p** was obtained (19.7 mg, 0.0838 mmol, 84%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) as a white solid. Mp 121-122 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 6H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 164.0, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 127.1, 108.8,

9.4; FT-IR (neat): 2924, 2854, 1458, 1442, 1073, 770, 713 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 258.0889; found 258.0889.



3,5-Diphenyl-4-propylisoxazole (3q)

Following the representative procedure, 3,5-diphenyl-4-propylisoxazole **3q** was obtained (13.7 mg, 0.0520 mmol, 52%) after purification by PTLC (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) and GPC as a white solid. 64-65 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.74 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 6H), 2.70 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.51 (sext, J = 6.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 164.0, 130.1, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 127.2, 114.1, 25.0, 23.2, 14.1; FT-IR (neat): 2959, 2931, 2871, 1447, 1409, 766 cm^{-1} ; HRMS (ESI): calcd. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{Na}]^+$, 286.1202; found 286.1202.

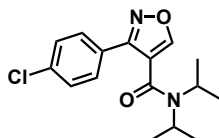


4. General procedures for synthesis isoxazole-4-carboxamide⁷⁾

To a round bottom-flask were added under argon isoxazole-4-carboxylic acid⁸⁾ (1.00 equiv.), DMF (0.10 equiv.) and dichloromethane (0.50 M). The mixture was cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$, then oxalyl chloride (0.98 equiv.) was added. The reaction was allowed to stir at room temperature for 30 min. Separately, the solution of the amine (2.50 equiv.) in dichloromethane (0.50 M) was prepared under argon. The solution of the acyl chloride was added in one portion to the solution of the amine and the reaction was stirred at room temperature. The mixture was filtered through a pad of silica gel, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) to afford isoxazole-4-carboxamide.

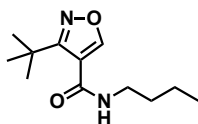
3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide (22)

Following the general procedure, 3-(4-chlorophenyl)-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide **22** was obtained (435 mg, 1.42 mmol, 46%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.50 (s, 6H), 0.88 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.5, 158.3, 156.2, 136.7, 129.4, 129.3, 126.7, 117.2, 51.6, 46.5, 20.5; FT-IR (neat): 3087, 2970, 2934, 2870, 1631, 1341, 1370, 1093, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$, 329.1027; found 329.1036.

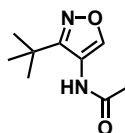


3-(*tert*-Butyl)-*N*-butylisoxazole-4-carboxamide (26a)

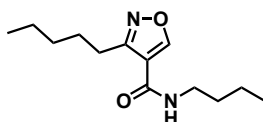
Following the general procedure, 3-(*tert*-butyl)-*N*-butylisoxazole-4-carboxamide **26a** was obtained (318 mg, 0.908 mmol, 83%) as a white solid. Mp 125-126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.38 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.34 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 162.1, 157.7, 117.0, 40.0, 33.4, 31.7, 28.9, 20.2, 13.8. FT-IR (neat): 3297, 2961, 2933, 2872, 1650, 1577, 1538, 1219, 876; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₆H₁₉ClN₂O₂ + Na]⁺, 329.1027; found 329.1036.

***N*-(3-(*tert*-Butyl)isoxazol-4-yl)acetamide (26b)**

To a mixture of 3-(*tert*-butyl)isoxazol-4-amine (70.1 mg, 0.500 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (10.5 mg, 0.0859 mmol), acetic anhydride (56.7 μL, 0.600 mmol) and dichloromethane were added under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 6 h, the reaction mixture was diluted with water. The aqueous layer was extracted with two portions of dichloromethane. The combined extract was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) to afford *N*-(3-(*tert*-butyl)isoxazol-4-yl)acetamide **26b** (78.4 mg, 0.430 mmol, 86%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 162.7, 152.0, 116.7, 32.3, 28.5, 23.4, 23.4. FT-IR (neat): 2972, 2936, 2873, 1671, 1537, 1377, 1125, 872 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₉H₁₄N₂O₂ + Na]⁺, 205.0947; found 205.0949.

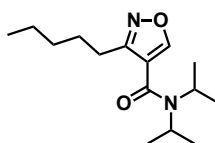
***N*-Butyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (26c)**

The residue was purified by silica gel chromatography with hexane : ethyl acetate (9 : 1) to give *N*-butyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide **26c** (902 mg, 3.78 mmol, 76%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 6.34 (brs, 1H), 3.30 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87-0.84 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 161.2, 158.3, 116.2, 39.6, 31.7, 31.6, 27.6, 25.4, 22.4, 20.2, 14.0, 13.8; FT-IR (neat): 3312, 3095, 2958, 2932, 1644, 1548, 1154, 1133, 836 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₃H₂₂N₂O₂ + Na]⁺, 261.1573; found 261.1567.



***N,N*-Diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (26d)**

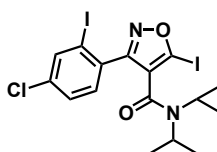
The residue was purified by silica gel chromatography with hexane : ethyl acetate (9 : 1) to give *N,N*-diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide **26d** (388 mg, 1.45 mmol, 73%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 16H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 161.6, 154.3, 116.7, 50.8, 46.4, 31.5, 27.5, 24.9, 22.4, 20.8, 14.0.; FT-IR (neat): 3092, 2963, 2932, 1632, 1591, 1371, 1210, 1034, 820 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₅H₂₆O₂N₂ + Na]⁺, 289.1886: found 289.1878.

**5. General procedure for the direct iodination at the C5 position of isoxazoles**

To a mixture of [RhCp*Cl₂]₂ (0.0100 equiv.), AgSbF₆ (0.0400 equiv.), NIS (2.00 equiv.) and isoxazole-4-carboxamide (1.00 equiv.), PivOH (1.10 mmol) in 1,2-DCE (1 mL/isoxazole-4-carboxamide 0.100 mmol) was added under an argon atmosphere. The reaction mixture in the flask was stirred at 60 °C for 16 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short pad of silica gel and eluted with ethyl acetate. After removing the solvent under reduced pressure, the product was purified by flash chromatography.

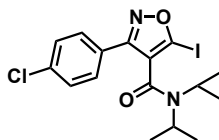
3-(4-Chloro-2-iodophenyl)-5-iodo-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide (23)

Following the general procedure, 3-(4-chloro-2-iodophenyl)-5-iodo-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide **23** was obtained (39.7 mg, 0.0658 mmol, 66%) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 1.38 (brs, 6H), 0.90 (brs, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161.1, 160.0, 139.8, 137.0, 131.8, 131.0, 128.7, 125.6, 110.7, 51.8, 46.4, 21.2, 20.3 ; FT-IR (neat): 2971, 2932, 1621, 1580, 1368, 1337, 824 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₆H₁₇ClI₂N₂O₂ + Na]⁺, 580.8960: found 580.8966.

**3-(4-Chloro-2-iodophenyl)-5-iodo-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide (24)**

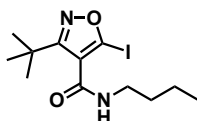
To a mixture of [RhCp*Cl₂]₂ (5.7 mg, 0.093 mmol, 0.0100 equiv.), AgSbF₆ (12.8 mg, 0.0372 mmol, 0.0400 equiv.), NIS (188 mg, 0.837 mmol, 0.950 equiv.) and isoxazole-4-carboxamide (286 mg, 0.930 mmol 1.00 equiv.), PivOH (104.5 mg, 1.02 mmol, 1.10 equiv.) in 1,2-DCE (10 mL) was added under an argon atmosphere. The reaction mixture in the flask was stirred at 60 °C for 16 h. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a short pad of silica gel and eluted with ethyl acetate. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column

chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) to afford 3-(4-chloro-2-iodophenyl)-5-iodo-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide **24** (122 mg, 0.282 mmol, 30%) as a pale pink solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.58 (sep, J = 6.7 Hz, 1H), 3.43 (sep, J = 6.8 Hz, 1H), 1.57-1.56 (m, 3H), 1.50-1.49 (m, 3H), 1.15-1.14 (m, 3H), 0.67-0.66 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 160.0, 139.8, 136.9, 131.8, 131.0, 128.7, 125.6, 110.7, 97.0, 51.8, 36.4, 21.2, 20.3; FT-IR (neat): 2970, 2934, 2874, 1619, 1410, 1338, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClIN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$, 454.9994: found 454.9987.



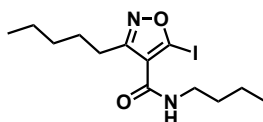
3-(*tert*-Butyl)-*N*-butyl-5-iodoisoxazole-4-carboxamide (**27a**)

Following the general procedure, 3-(*tert*-butyl)-*N*-butylisoxazole-4-carboxamide **27a** was obtained (318 mg, 0.908 mmol, 83%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (s, 1H), 1.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 4.54 (brs, 1H), 0.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 161.9, 123.7, 112.3, 39.9, 33.4, 31.4, 28.7, 20.2, 13.8; FT-IR (neat): 2962, 2928, 1620, 1368, 1337, 1142, 823 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$, 373.0383: found 373.0383.



N-Butyl-5-iodo-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (**27c**)

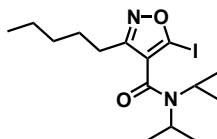
Following the general procedure, *N*-butyl-5-iodo-3-pentylisoxazole-4-carboxamide **27c** was obtained (115 mg, 0.315 mmol, 32%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (brs, 1H), 3.40 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 4H), 1.31-1.30 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 160.1, 121.9, 112.3, 39.6, 31.5, 27.3, 25.6, 22.4, 20.2, 14.0, 13.8; FT-IR (neat): 2957, 2930, 2858, 1639, 1618, 1561, 1401, 1145, 839 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$, 387.0540: found 387.0543.



5-Iodo-*N,N*-diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (**27d**)

Following the general procedure, 5-iodo-*N,N*-diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide **27d** was obtained (243 mg, 0.618 mmol, 62%) as a yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (brs, 1H), 3.47 (brs, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 6H), 1.29-1.21 (m, 6H), 1.11 (m, 3H), 0.85-0.82 (m, 3H); ^{13}C NMR

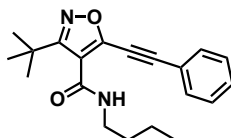
(125 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 160.8, 124.9, 108.8, 51.6, 46.3, 31.5, 27.0, 25.3, 22.2, 21.7, 21.3, 20.3, 13.9.; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₅H₂₅O₂N₂I + Na]⁺, 415.0853; found 415.0841.



6. Cross coupling

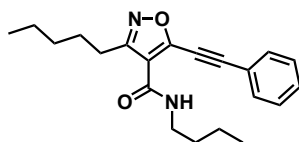
3-(*tert*-Butyl)-*N*-butyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide (**28**)

To a mixture of Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.0 mg, 0.0100 mmol), CuI (1.8 mg, 0.0100 mmol), 3-(*tert*-butyl)-*N*-butyl-5-iodoisoxazole-4-carboxamide **27a** (35.0 mg, 0.100 mmol) and acetonitrile (1.0 mL), ethynylbenzene (12.1 μ L, 0.110 mmol) and triethylamine (27.9 μ L, 0.200 mmol) were added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 21 h, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of activated alumina, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) to afford 3-(*tert*-butyl)-*N*-butyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide **28** (6.7 mg, 0.021 mmol, 21%) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.75 (brs, 1H), 3.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.894 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 165.2, 163.6, 132.5 (q, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 130.2, 126.7 (q, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 123.8 (q, *J*_{C-F} = 268.8 Hz), 113.3, 40.2, 33.8, 31.1, 29.1, 20.2, 13.7; FT-IR (neat): 2964, 2930, 2866, 2858, 1617, 1456, 1032, 823 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₀H₂₄N₂O₂ + Na]⁺, 325.1911; found 325.1902.



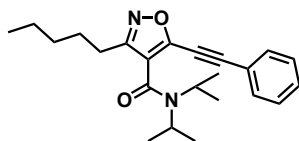
N-butyl-3-pentyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide (**29**)

To a mixture of Pd(PPh₃)₄ (11.6 mg, 0.0100 mmol), CuI (3.6 mg, 0.0200 mmol), *N*-butyl-5-iodo-3-pentylisoxazole-4-carboxamide **27c** (35.0 mg, 0.100 mmol) and toluene (1 mL), ethynylbenzene (12.1 μ L, 0.110 mmol) and diisopropylethylamine (27.9 μ L, 0.200 mmol) were added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 21 h, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of activated alumina, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) to afford *N*-butyl-3-pentyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide **33** (18.3 mg, 0.054 mmol, 54%) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.57 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 6.63 (brs, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 6H), 0.896 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 160.3, 151.0, 132.1, 131.0, 129.0, 119.9, 116.6, 103.7, 75.5, 39.4, 31.7, 27.6, 26.0, 22.5, 20.3, 14.1, 13.8. FT-IR (neat): 2960, 2933, 2914, 2868, 1651, 1540, 1027, 755 cm⁻¹.



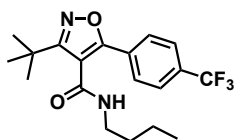
***N,N*-Diisopropyl-3-pentyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide (30)**

To a mixture of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11.6 mg, 0.0100 mmol), CuI (3.6 mg, 0.0200 mmol), 5-iodo-*N,N*-diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide **27d** (39.2 mg, 0.100 mmol) and toluene (1 mL), ethynylbenzene (12.1 μL , 0.110 mmol) and diisopropylethylamine (27.9 μL , 0.200 mmol) were added at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 21 h, the mixture was diluted into ethyl acetate, passed through a pad of activated alumina, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 19 : 1) afforded *N,N*-diisopropyl-3-pentyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide **30** (30.8 mg, 0.074 mmol, 74%) as a yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.50 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 4.01 (brs, 1H), 3.53 (brs, 1H), 2.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.54 (m, 6H), 1.35-1.34 (m, 4H), 1.22 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 161.2, 148.9, 131.9, 130.2, 128.8, 120.8, 119.2, 101.0, 51.6, 46.5, 31.6, 27.6, 25.3, 22.4, 21.4, 20.6, 14.0; FT-IR (neat): 2963, 2931, 2871, 1634, 1455, 1370, 1147, 1032, 820 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$, 389.2199; found 389.2208.



3-(*tert*-Butyl)-*N*-butyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole-4-carboxamide (31)

To a round bottom flask containing a magnetic stirring bar, 3-(*tert*-butyl)-*N*-butyl-5-iodoisoxazole-4-carboxamide **27a** (35.0 mg, 0.100 mmol), 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (22.8 mg, 0.120 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.6 mg, 0.0050 mmol), $\text{P}(t\text{-Bu})_3 \cdot \text{HBF}_4$ (2.9 mg, 0.0010 mmol) and sodium carbonate (31.8 mg, 0.300 mmol), tetra tetrahydrofuran (0.5 mL) and H_2O (0.5 mL) were added under argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 16 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 brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane : ethyl acetate = 9 : 1) to afford 3-(*tert*-butyl)-*N*-butyl-5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)isoxazole-4-carboxamide **31** (16.0 mg, 0.0408 mmol, 41%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.75 (brs, 1H), 3.38 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.894 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 165.2, 163.6, 132.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz), 130.2, 126.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 123.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 268.8$ Hz), 113.3, 40.2, 33.8, 31.1, 29.1, 20.2, 13.7; FT-IR (neat): 3245, 3073, 2963, 2932, 2870, 1637, 1166, 1129, 1110, 1066, 846 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$, 369.1784; found 369.1790.



7. Crystal data and structure refinement details for 12.

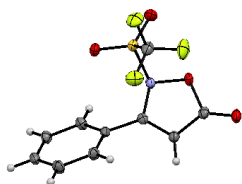


Table 1. Sample and crystal data for 12.

Identification code	12
Empirical formula	C ₁₀ H ₆ F ₃ NO ₄ S
Formula weight	293.22
Temperature/K	90
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 5.8637(2) Å α = 106.062(3)° b = 9.5211(3) Å β = 100.430(3)° c = 11.1936(5) Å γ = 99.589(3)°
Volume/Å ³	574.88(4)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.694
μ/mm ⁻¹	3.046
F(000)	296.0
Crystal size/mm ³	0.306 × 0.054 × 0.025
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	8.468 to 152.88
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	6156
Independent reflections	2270 [R _{int} = 0.0170, R _{sigma} = 0.0167]
Data/restraints/parameters	2270/0/172
Goodness-of-fit on F ²	1.055
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0295, wR ₂ = 0.0782
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0304, wR ₂ = 0.0787
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.27/-0.43

Table 2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 15. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
S1	8955.9(6)	2310.0(4)	3411.0(3)	18.71(12)
F1	5772.7(17)	3405.1(12)	4504.1(9)	33.2(2)
F3	8435.1(18)	2780.3(12)	5723.3(9)	35.9(2)
F2	5591.5(19)	1073.9(12)	4303.4(10)	39.4(3)
O10	5759.7(18)	284.3(11)	1667.8(10)	20.6(2)
O19	1959.2(19)	-990.7(11)	813.0(10)	25.3(2)
O18	10222.2(18)	3797.6(11)	3638.4(10)	23.4(2)
O17	10074.7(19)	1107.8(12)	3424.7(11)	28.3(3)
N11	7028(2)	1799.5(13)	1964.2(12)	17.9(3)
C1	6119(2)	4218.2(15)	1763.9(13)	17.1(3)
C7	5323(2)	2632.3(15)	1656.9(13)	16.6(3)
C8	3156(3)	1705.5(16)	1180.0(14)	19.6(3)
C6	8125(3)	4670.6(16)	1340.0(14)	20.6(3)
C9	3335(3)	212.0(16)	1177.1(14)	19.8(3)
C4	7528(3)	7184.5(16)	1854.3(15)	22.2(3)
C2	4812(3)	5249.2(17)	2231.2(15)	22.7(3)
C5	8816(3)	6149.1(16)	1384.2(14)	21.6(3)
C3	5526(3)	6733.4(17)	2272.8(16)	25.9(3)
C13	7043(3)	2394.6(18)	4564.8(15)	25.1(3)

Table 3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 15. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1	16.28(18)	16.83(19)	21.7(2)	6.66(14)	2.54(13)	1.41(13)
F1	32.8(5)	43.9(6)	28.2(5)	12.0(4)	13.1(4)	15.9(4)
F3	37.9(5)	45.7(6)	20.1(5)	11.3(4)	0.9(4)	4.3(5)
F2	41.8(6)	34.8(6)	36.9(6)	11.2(5)	15.3(5)	-10.3(4)
O10	22.2(5)	11.5(5)	24.5(5)	4.2(4)	2.7(4)	0.2(4)
O19	27.3(6)	16.5(5)	25.7(6)	5.5(4)	1.0(4)	-4.0(4)
O18	20.0(5)	19.1(5)	27.3(6)	7.3(4)	2.3(4)	-1.9(4)
O17	24.2(5)	23.7(6)	35.8(7)	11.0(5)	0.8(5)	6.9(4)

Table 3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 15. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N11	19.9(6)	11.9(6)	20.0(6)	3.9(5)	3.9(5)	1.2(4)
C1	19.1(7)	14.6(7)	15.5(7)	4.6(5)	1.6(5)	1.2(5)
C7	19.7(7)	16.7(7)	14.2(6)	5.2(5)	5.5(5)	4.1(5)
C8	20.2(7)	17.9(7)	19.3(7)	5.9(6)	3.6(5)	1.6(5)
C6	24.8(7)	18.3(7)	21.3(7)	7.4(6)	9.1(6)	6.2(6)
C9	21.8(7)	19.0(7)	16.2(7)	4.8(5)	3.2(5)	0.9(6)
C4	25.6(7)	15.9(7)	24.2(8)	8.4(6)	2.9(6)	2.0(6)
C2	19.4(7)	20.7(7)	28.7(8)	8.3(6)	7.9(6)	3.4(6)
C5	23.5(7)	20.5(7)	22.5(7)	10.2(6)	7.3(6)	1.6(6)
C3	26.4(8)	18.3(7)	34.9(9)	8.1(6)	9.5(7)	8.5(6)
C13	25.7(8)	27.7(8)	19.5(7)	8.3(6)	4.2(6)	-0.2(6)

Table 4. Bond Lengths for 15.

Atom Atom	Length/ $\text{\AA}$	Atom Atom	Length/ $\text{\AA}$
S1 O18	1.4156(10)	N11 C7	1.4272(18)
S1 O17	1.4132(11)	C1 C7	1.4687(19)
S1 N11	1.6898(13)	C1 C6	1.393(2)
S1 C13	1.8520(16)	C1 C2	1.392(2)
F1 C13	1.3197(19)	C7 C8	1.341(2)
F3 C13	1.3176(18)	C8 C9	1.442(2)
F2 C13	1.3194(18)	C6 C5	1.383(2)
O10 N11	1.4257(14)	C4 C5	1.387(2)
O10 C9	1.4112(18)	C4 C3	1.387(2)
O19 C9	1.2014(18)	C2 C3	1.391(2)

Table 5. Bond Angles for 15.

Atom Atom Atom	Angle/ $^\circ$	Atom Atom Atom	Angle/ $^\circ$
O18 S1 N11	106.38(6)	C7 C8 C9	109.21(13)
O18 S1 C13	107.06(7)	C5 C6 C1	119.82(13)
O17 S1 O18	123.40(7)	O10 C9 C8	106.89(12)

Table 5. Bond Angles for 15.

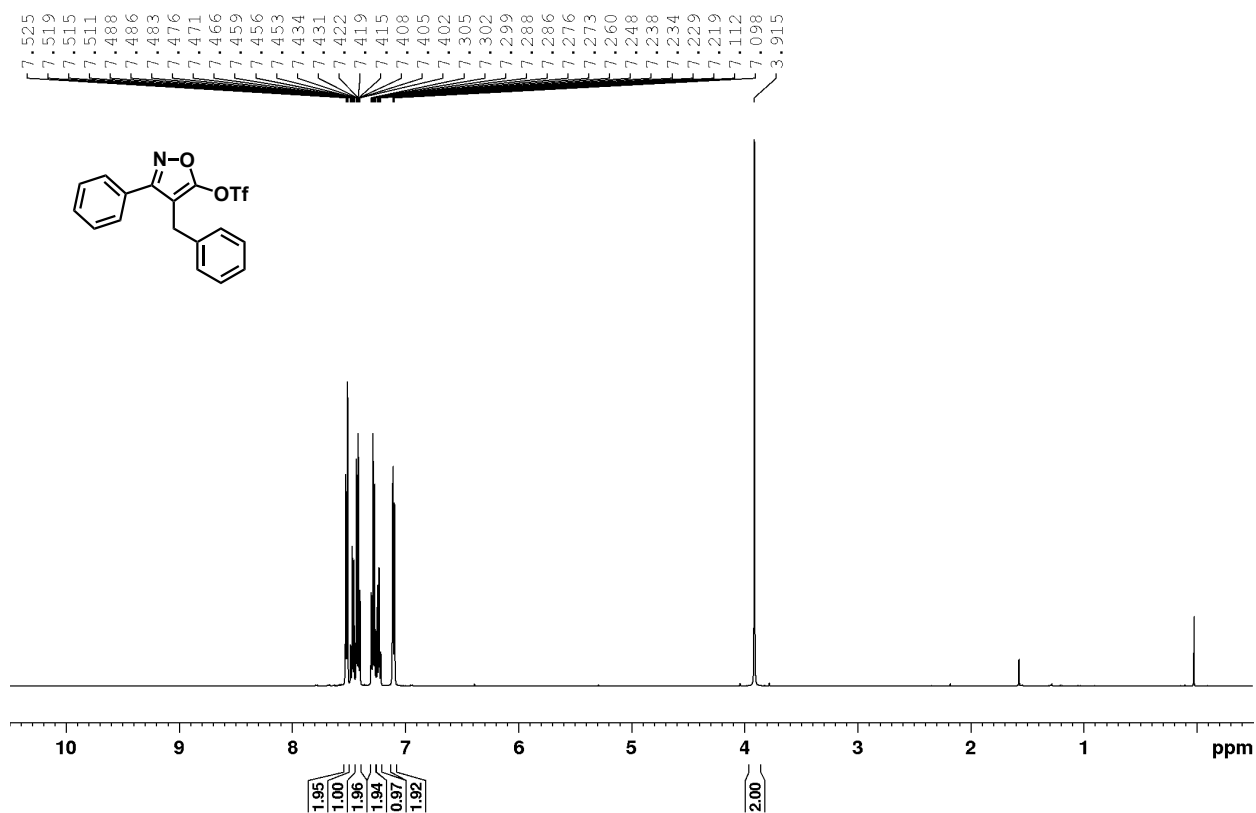
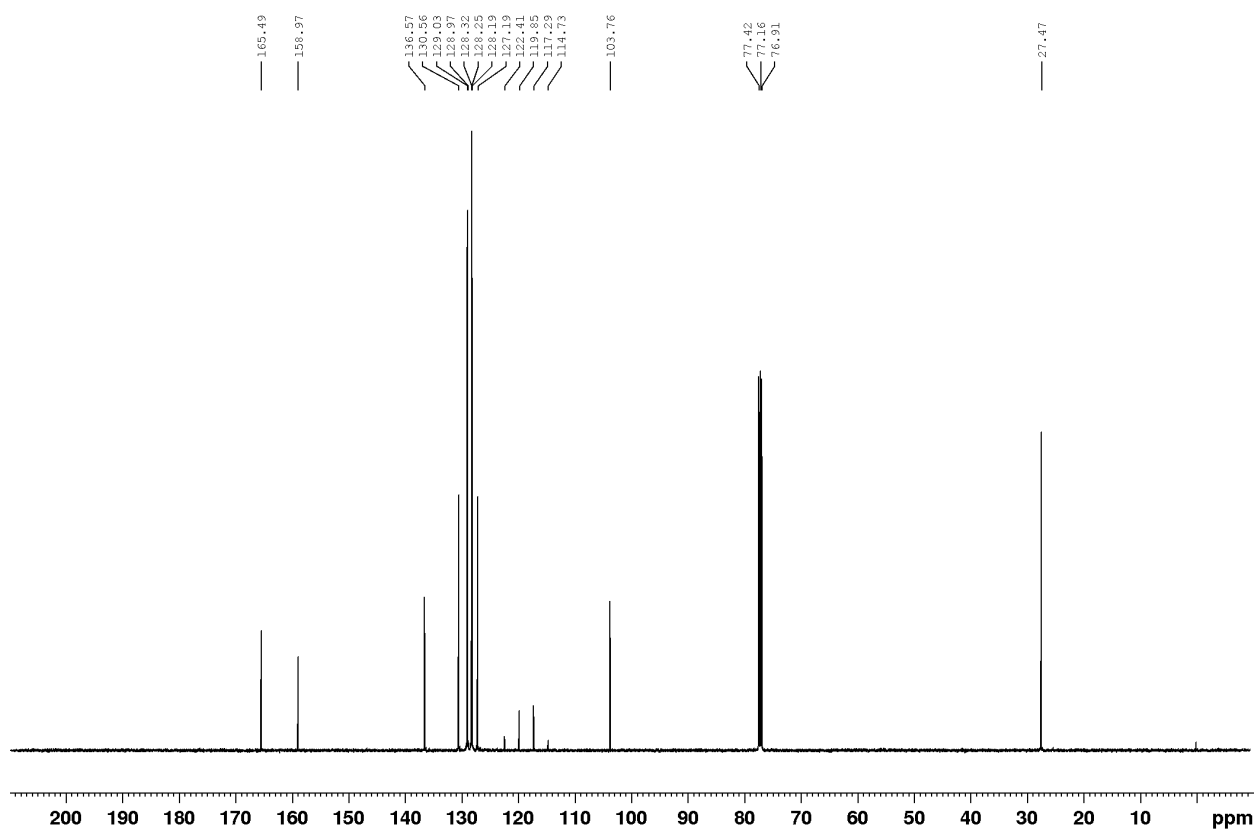
Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O17	S1	N11	106.74(6)	O19	C9	O10	118.25(13)
O17	S1	C13	107.17(7)	O19	C9	C8	134.75(14)
N11	S1	C13	104.68(7)	C3	C4	C5	119.90(13)
C9	O10	N11	107.46(10)	C3	C2	C1	119.48(13)
O10	N11	S1	108.65(8)	C6	C5	C4	120.30(14)
O10	N11	C7	107.13(10)	C4	C3	C2	120.31(14)
C7	N11	S1	123.07(10)	F1	C13	S1	109.93(10)
C6	C1	C7	119.64(13)	F3	C13	S1	108.11(11)
C2	C1	C7	120.10(13)	F3	C13	F1	109.54(13)
C2	C1	C6	120.19(13)	F3	C13	F2	109.81(13)
N11	C7	C1	119.98(12)	F2	C13	S1	110.29(11)
C8	C7	N11	109.29(12)	F2	C13	F1	109.15(13)
C8	C7	C1	130.40(13)				

Table 6. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 15.

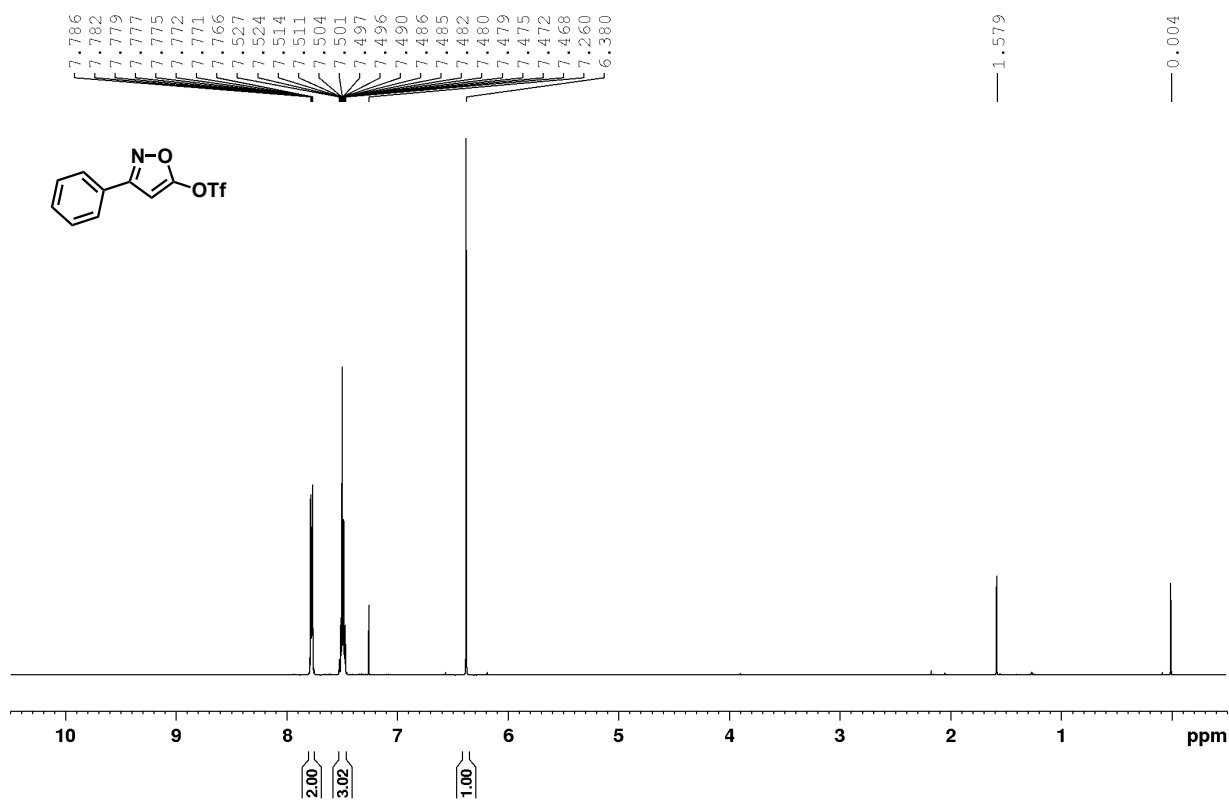
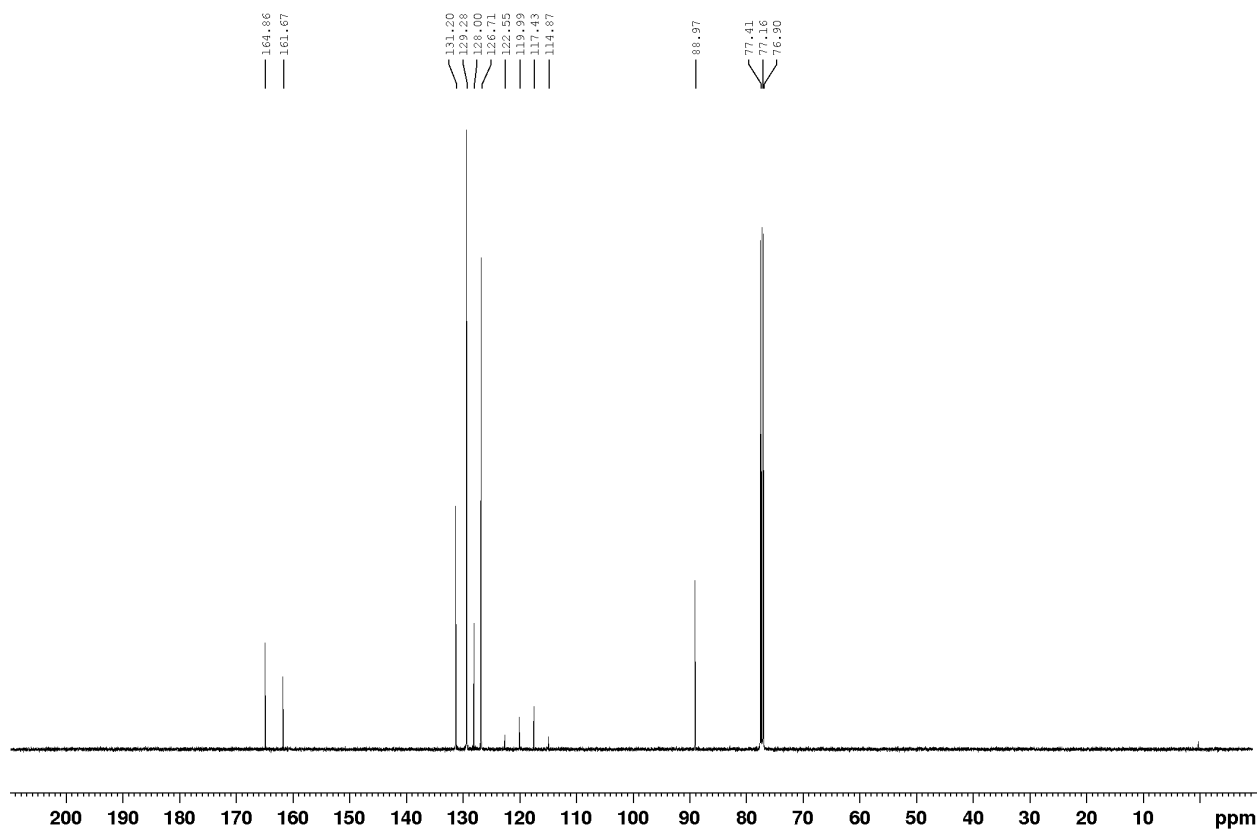
Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)
H8	1729.6	1987.87	890.05	24
H6	9015.55	3965.48	1021.46	25
H4	8015.48	8200.91	1889.52	27
H2	3442.56	4941.52	2519.53	27
H5	10179.36	6457.14	1091.35	26
H3	4638.69	7441.78	2589.38	31

8. NMR spectra

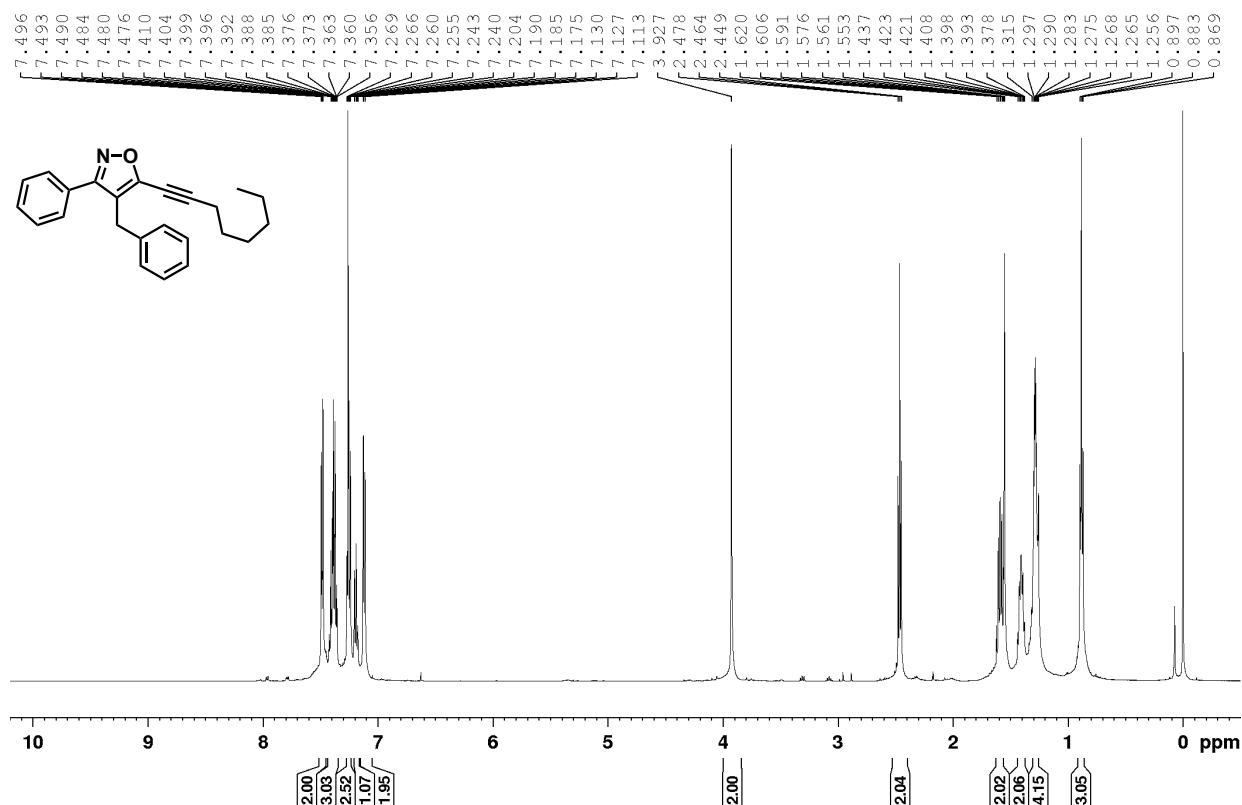
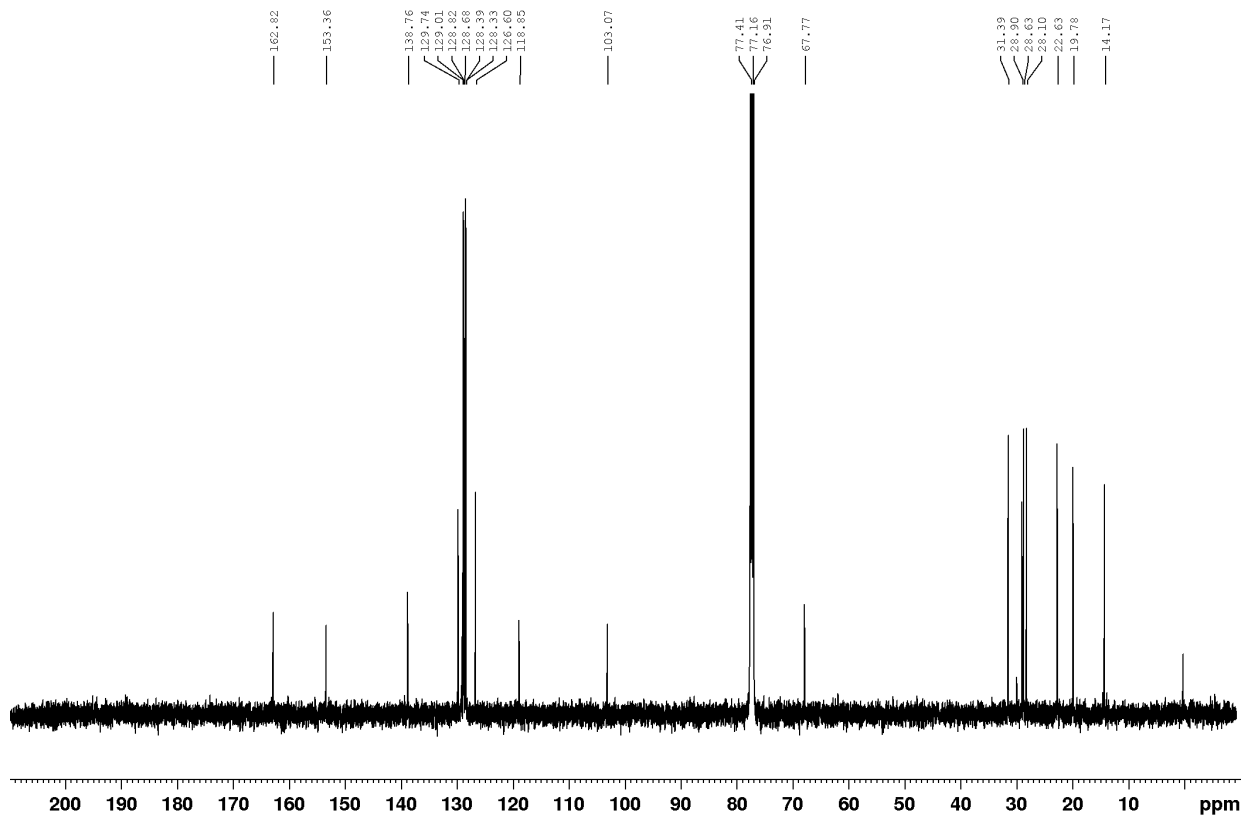
4-Benzyl-3-phenylisoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate (1a)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

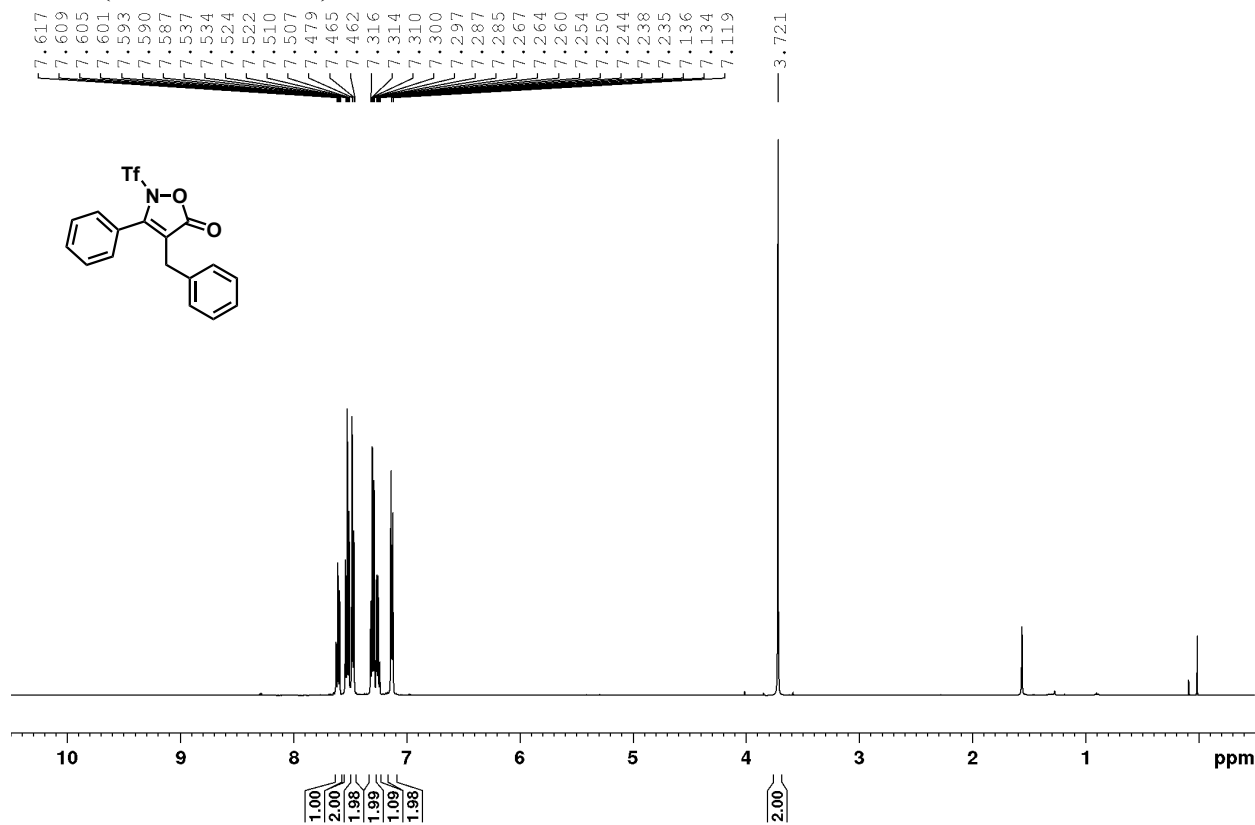
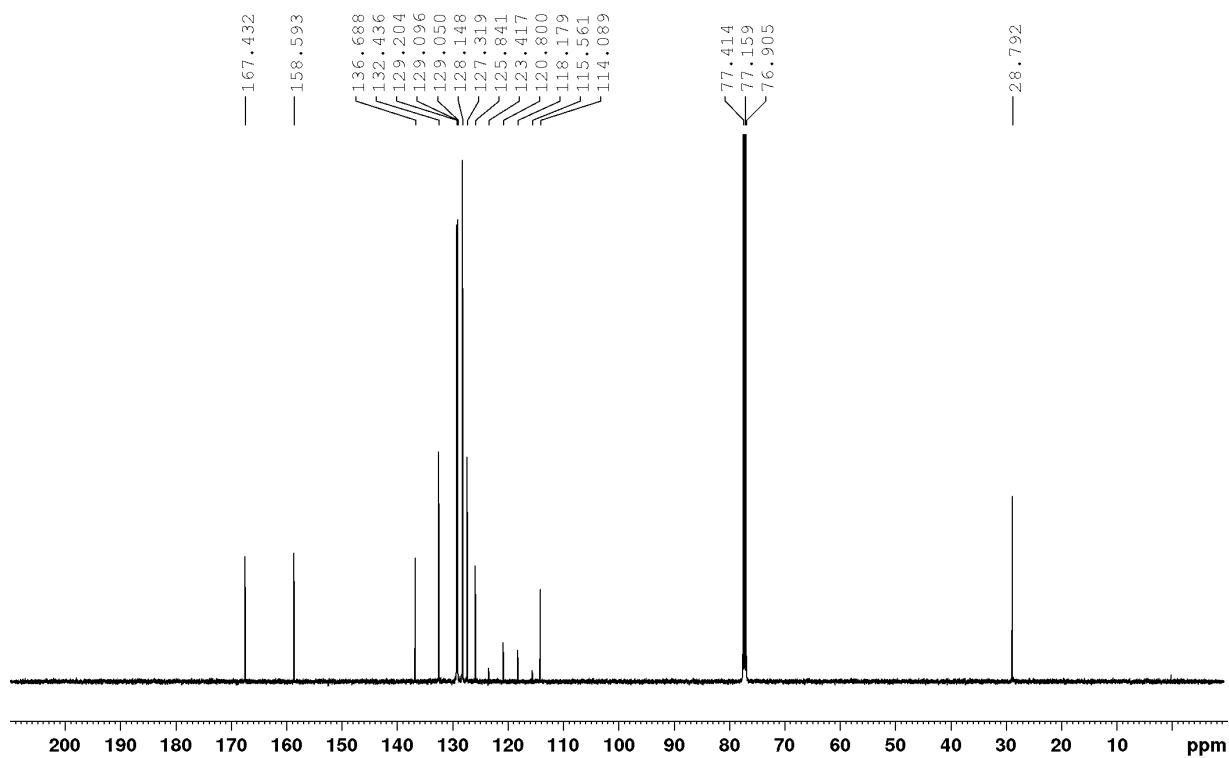
3-Phenylisoxazol-5-yl trifluoromethanesulfonate (10)

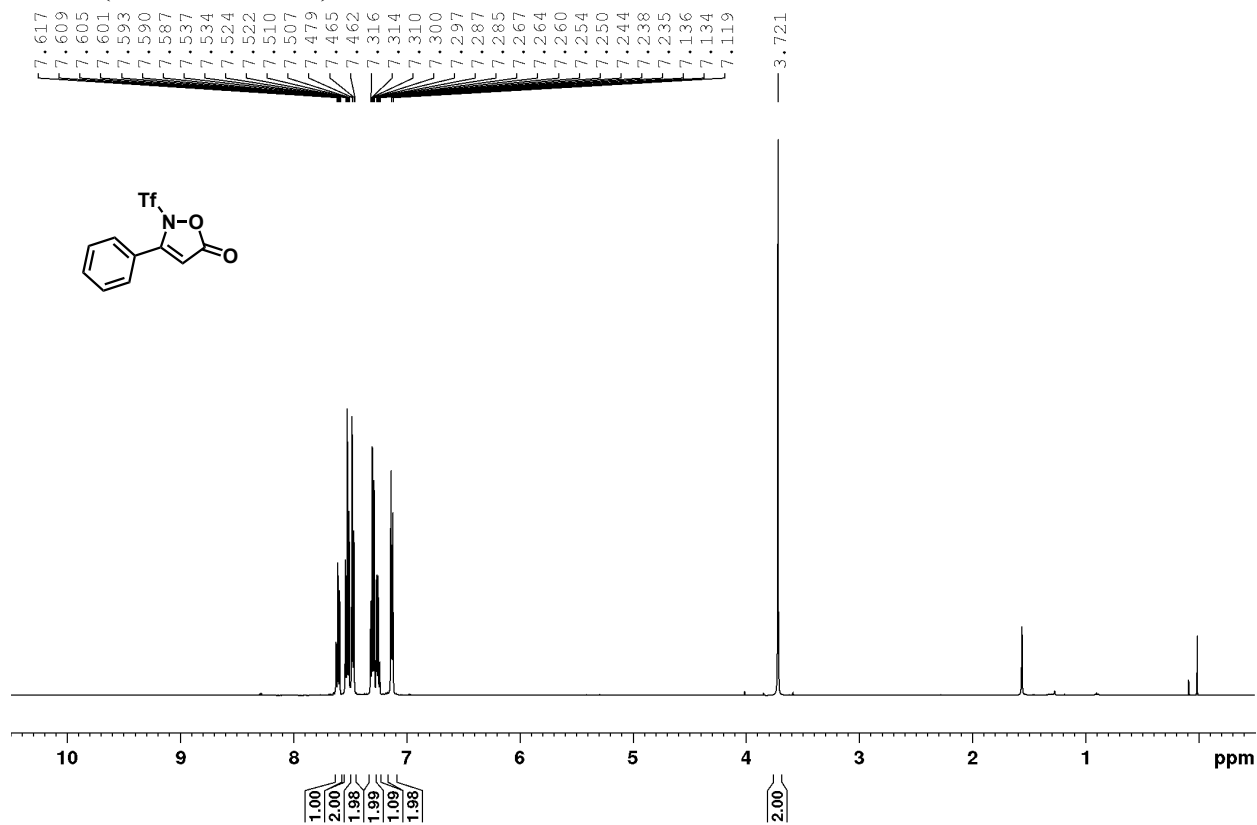
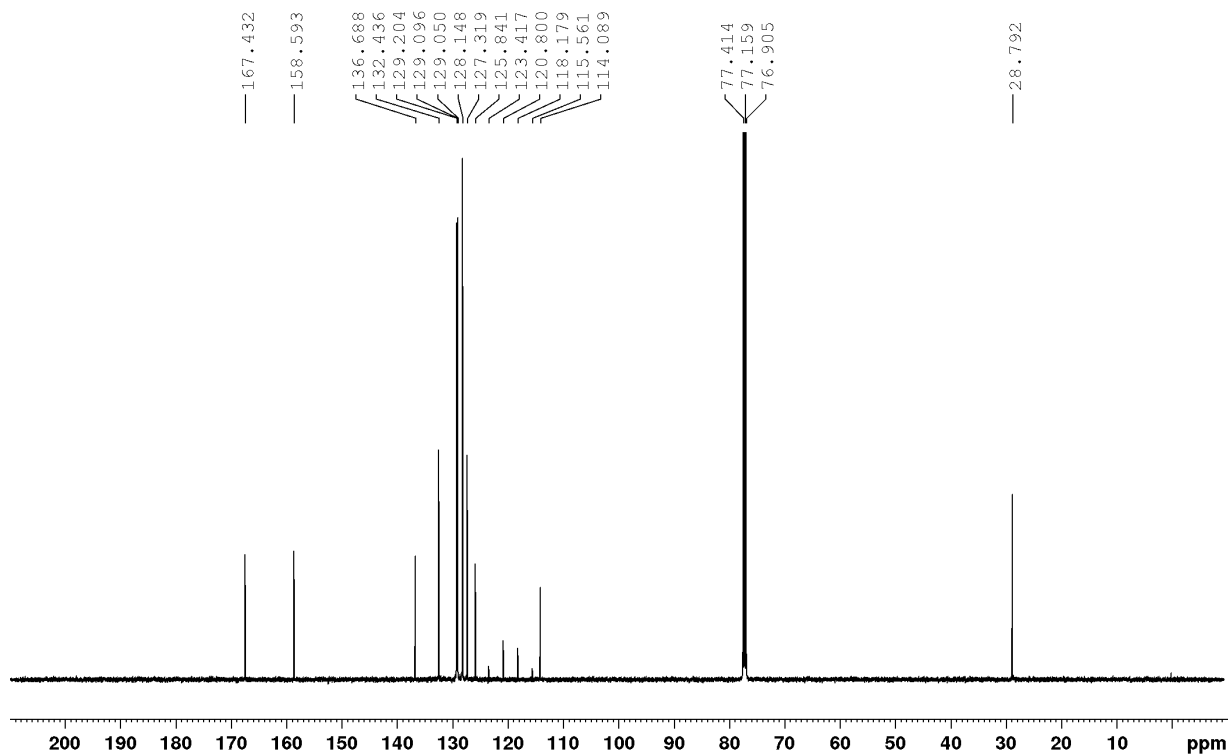
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-5-(hept-1-yn-1-yl)-3-phenylisoxazole (2)

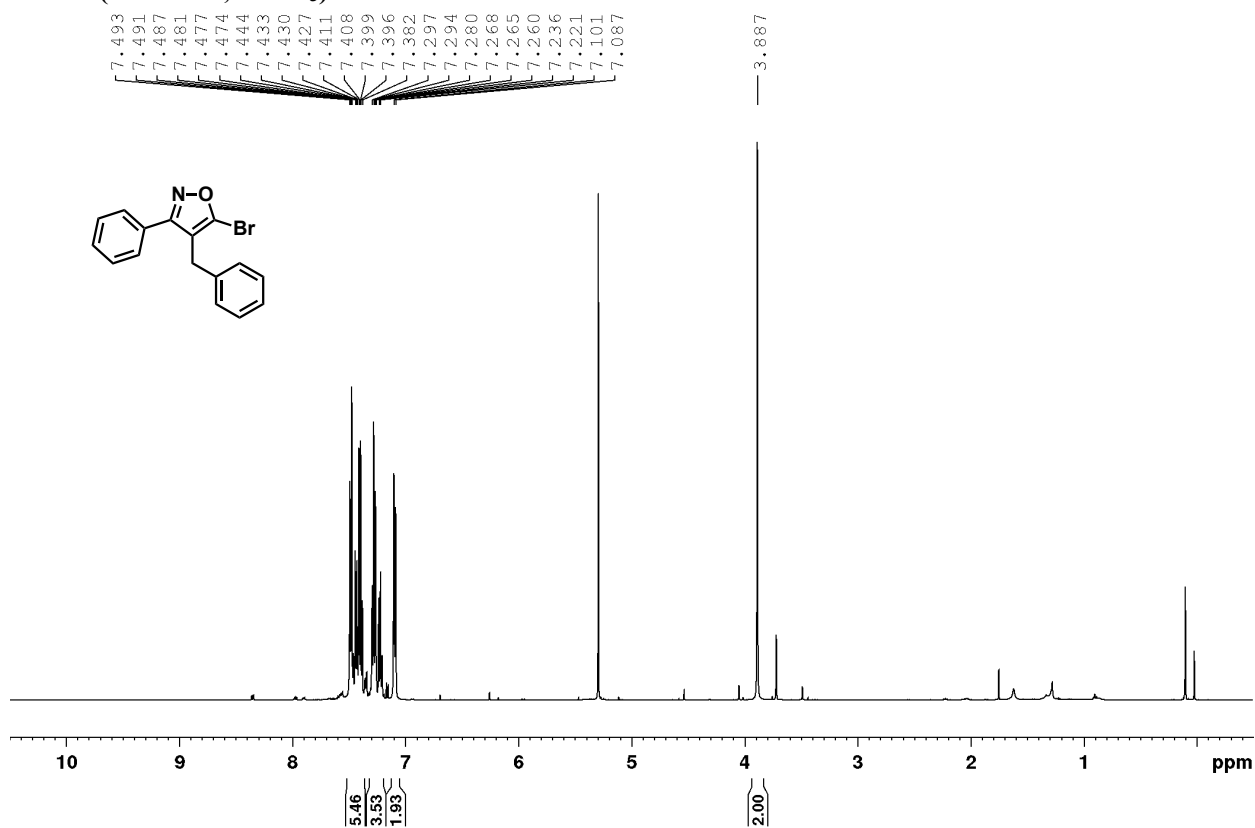
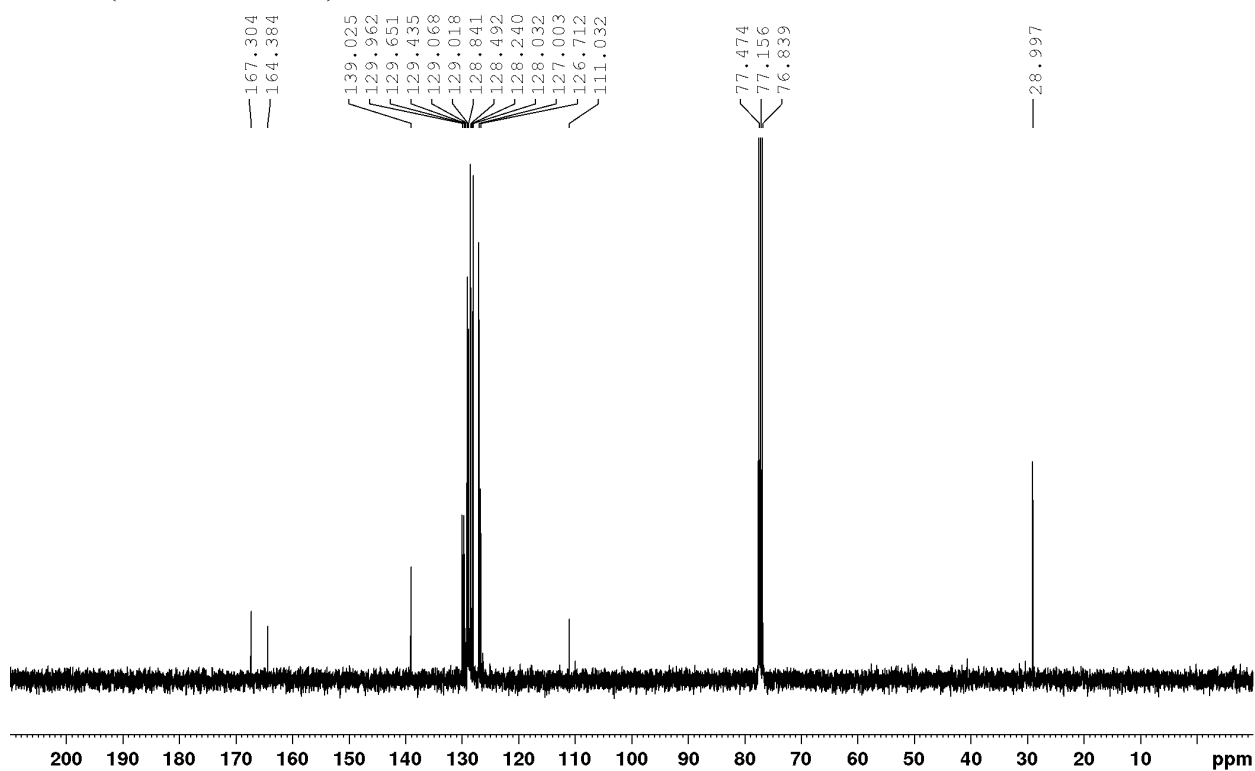
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-3-phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)isoxazol-5(2H)-one (9)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

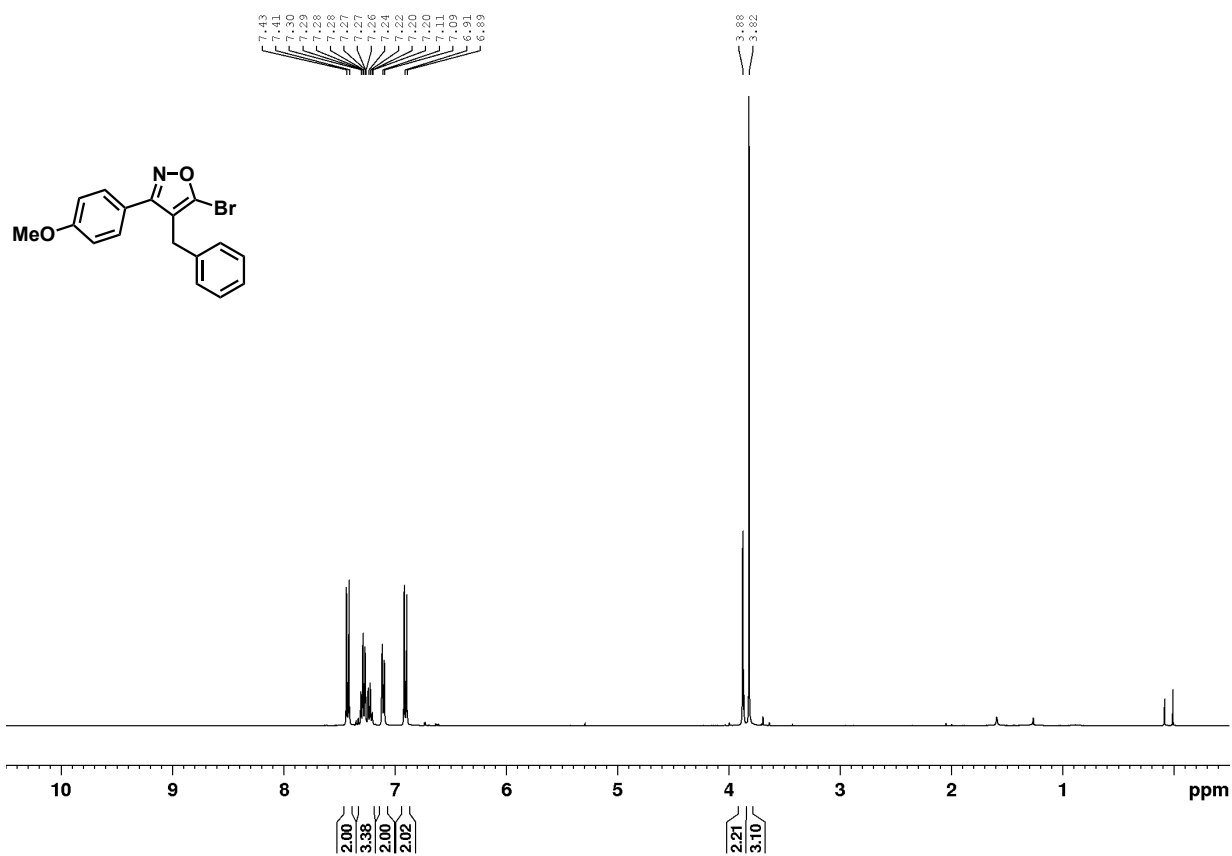
3-Phenyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)isoxazol-5(2*H*)-one (12)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

4-Benzyl-5-bromo-3-phenylisoxazole (1b)

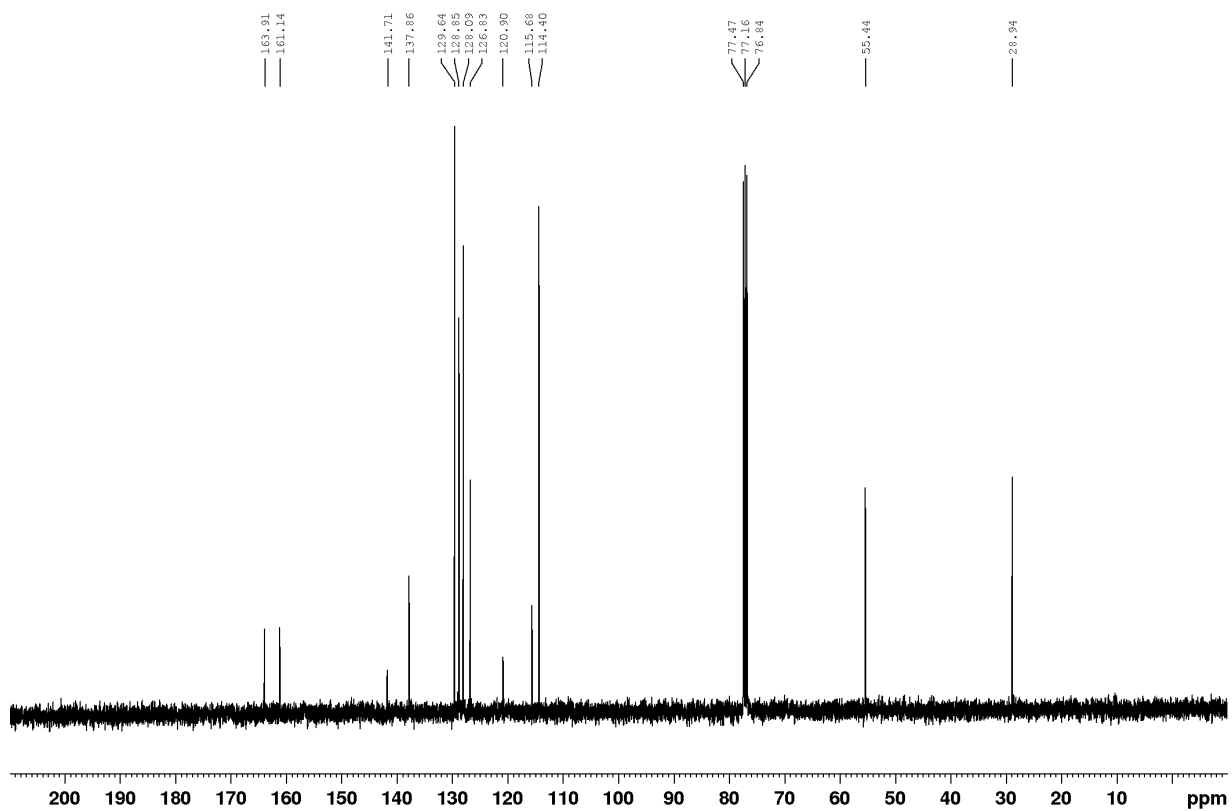
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-5-bromo-3-(4-methoxyphenyl)isoxazole (1c)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

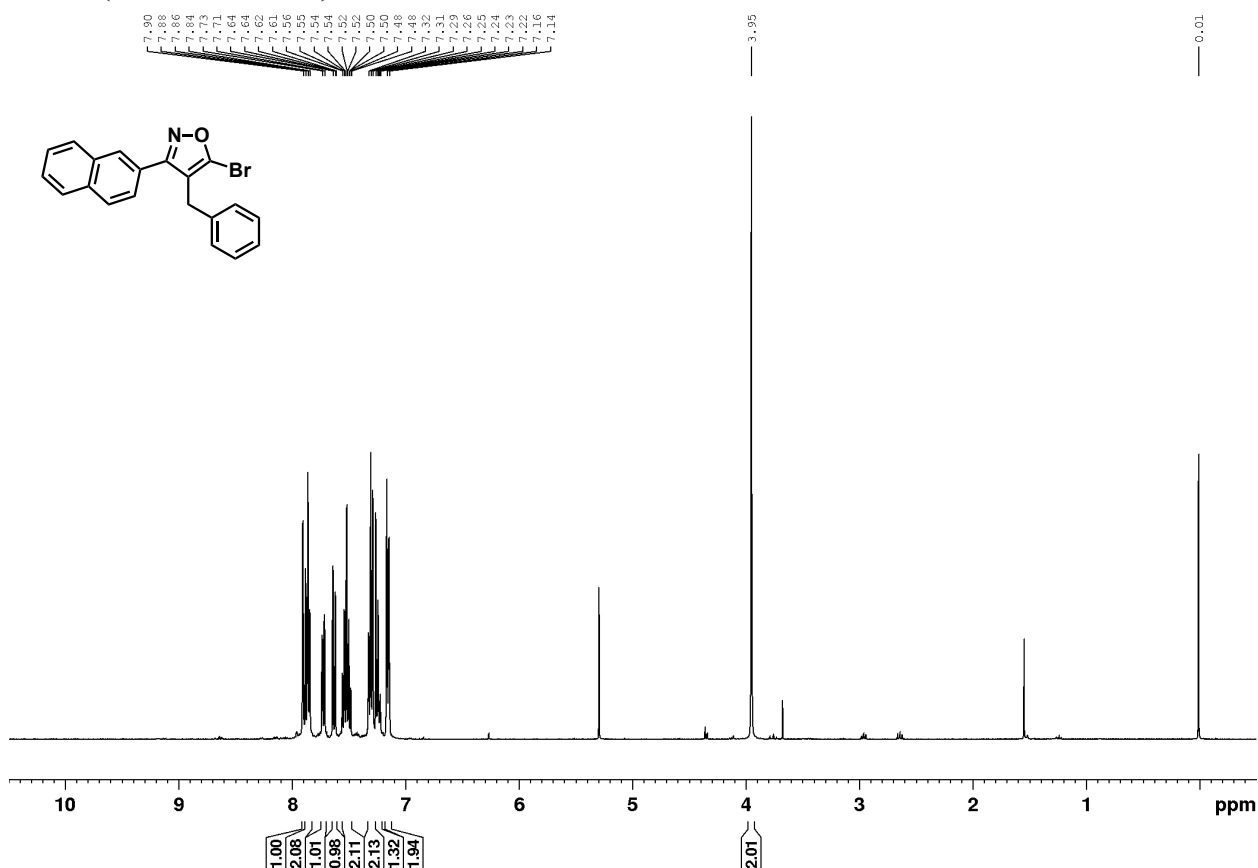


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

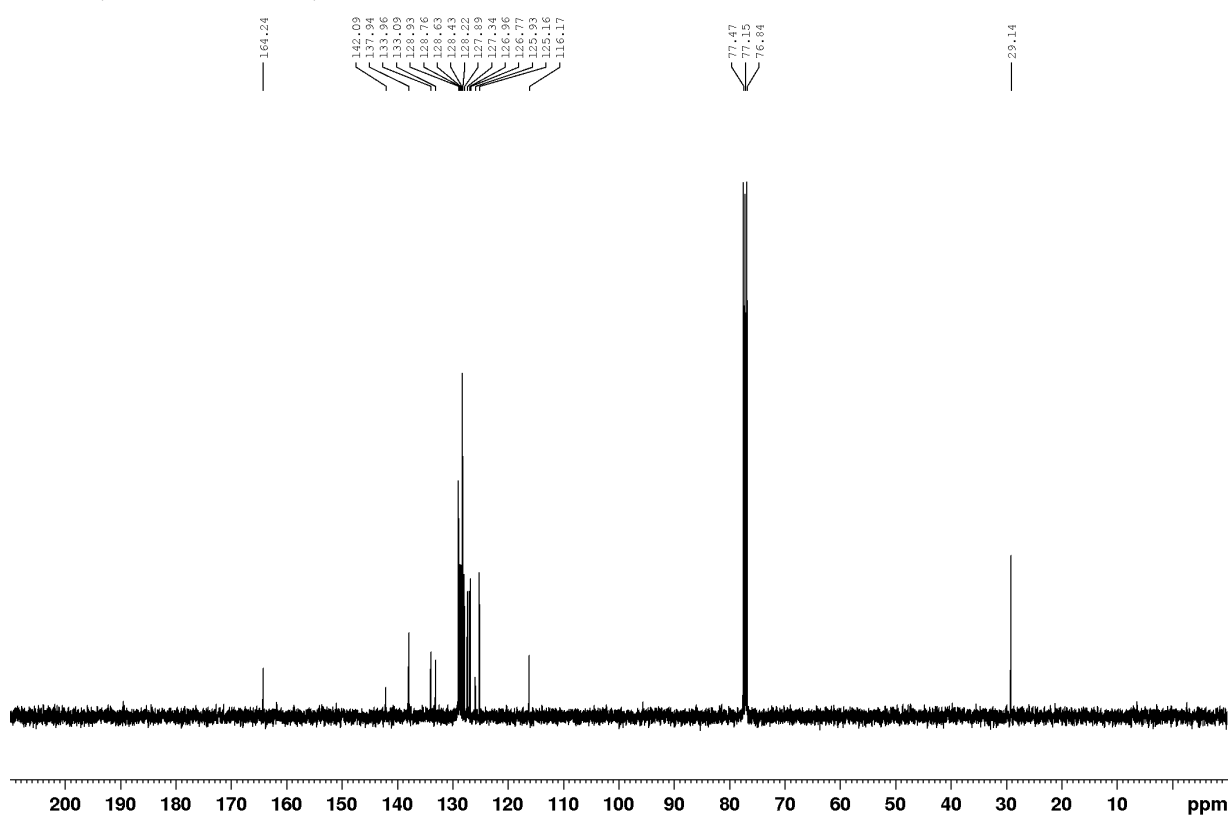


4-Benzyl-5-bromo-3-(naphthalen-2-yl)isoxazole (1d)

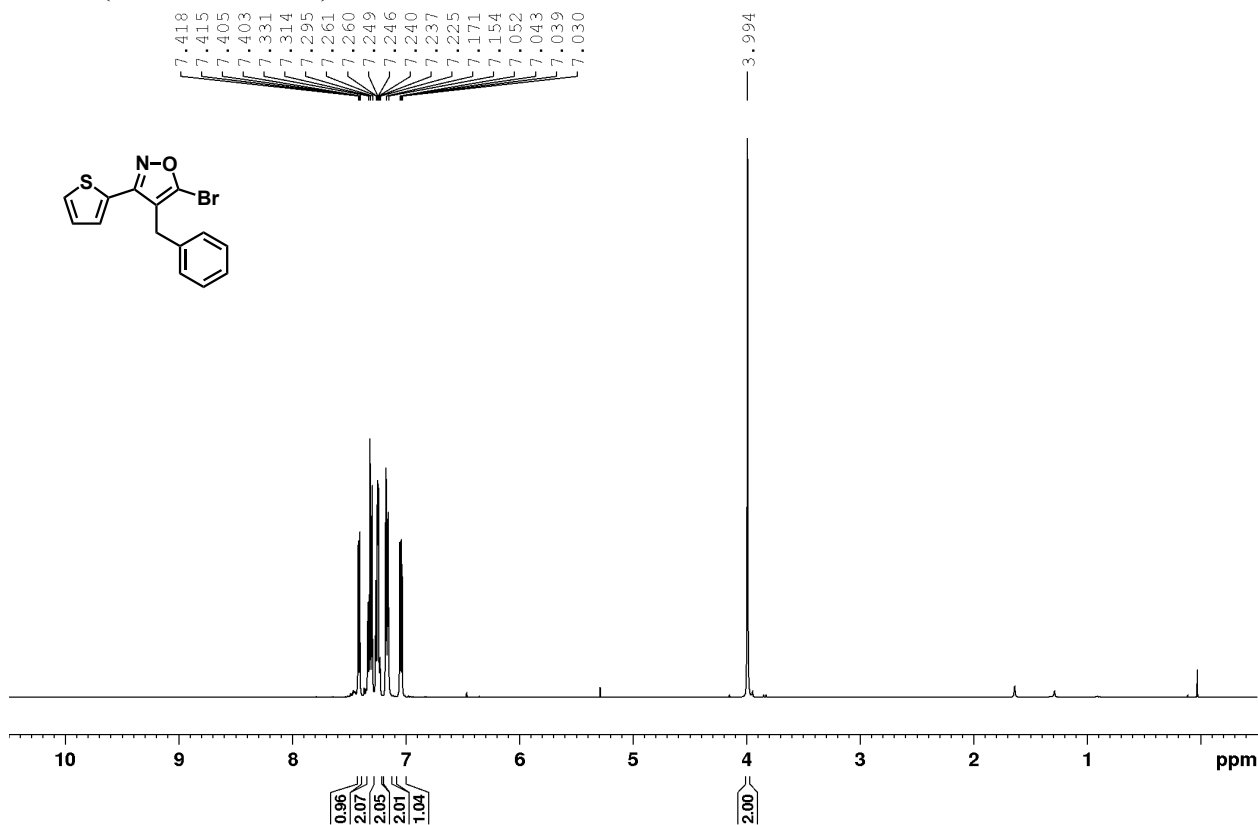
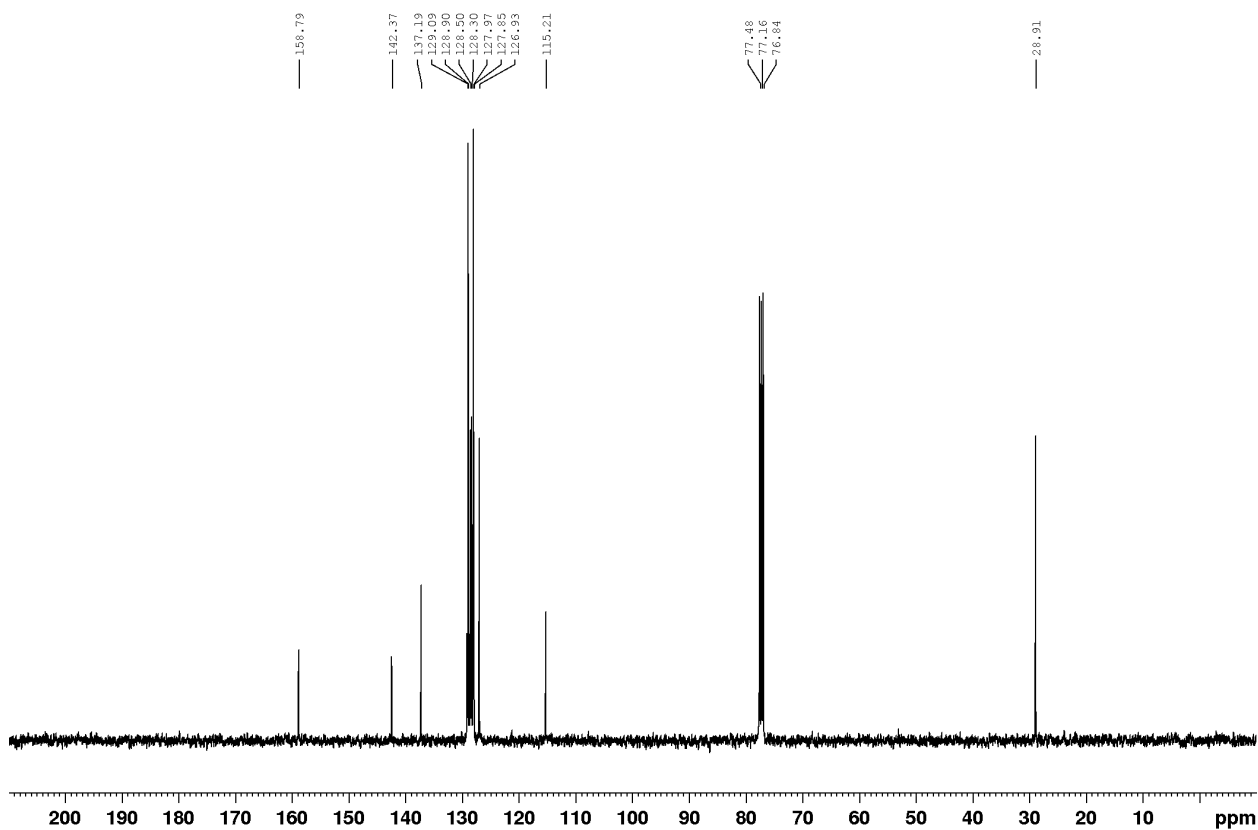
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

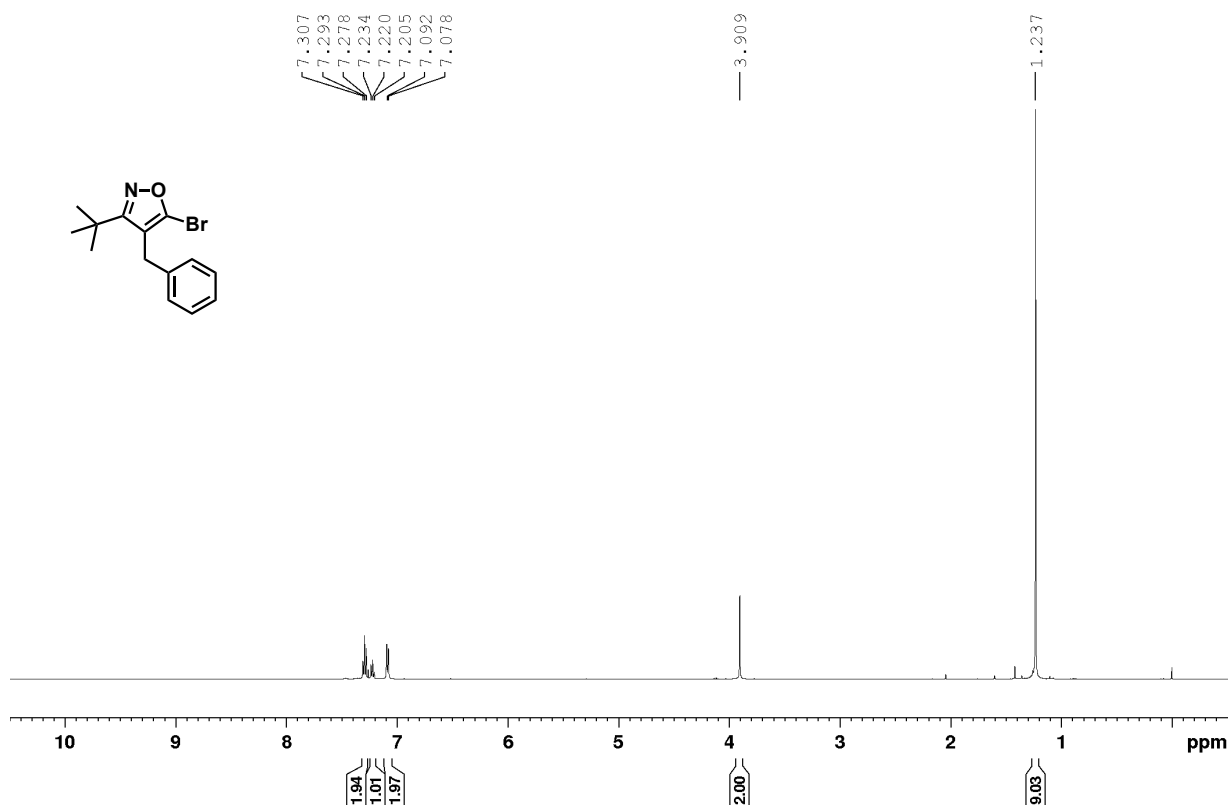
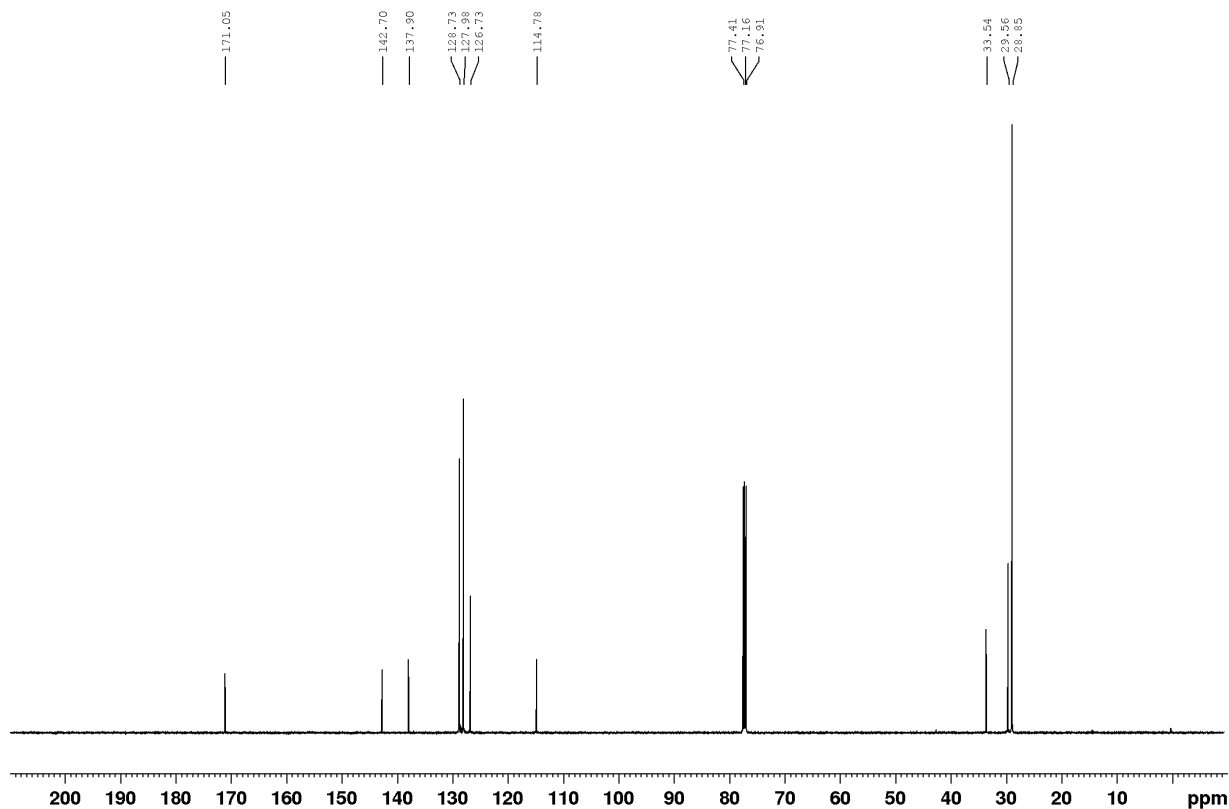


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

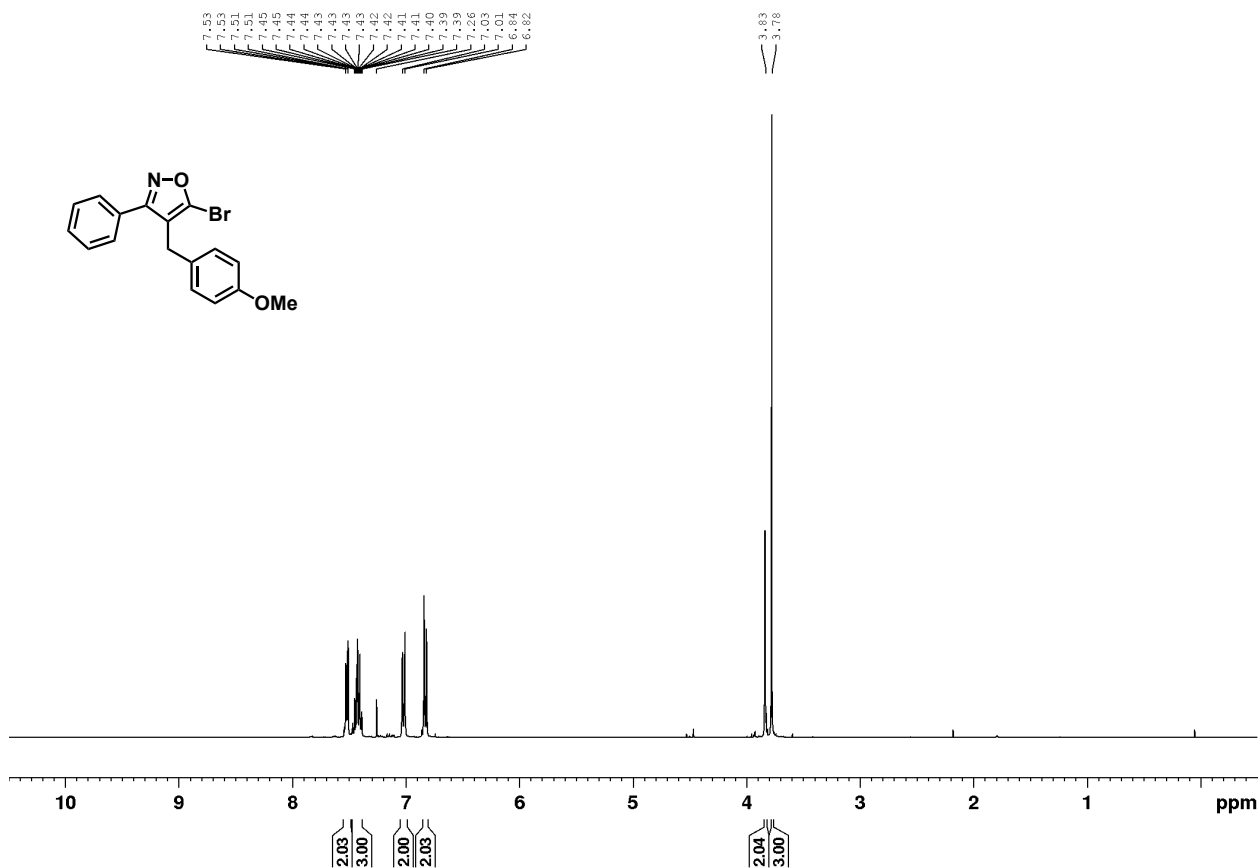
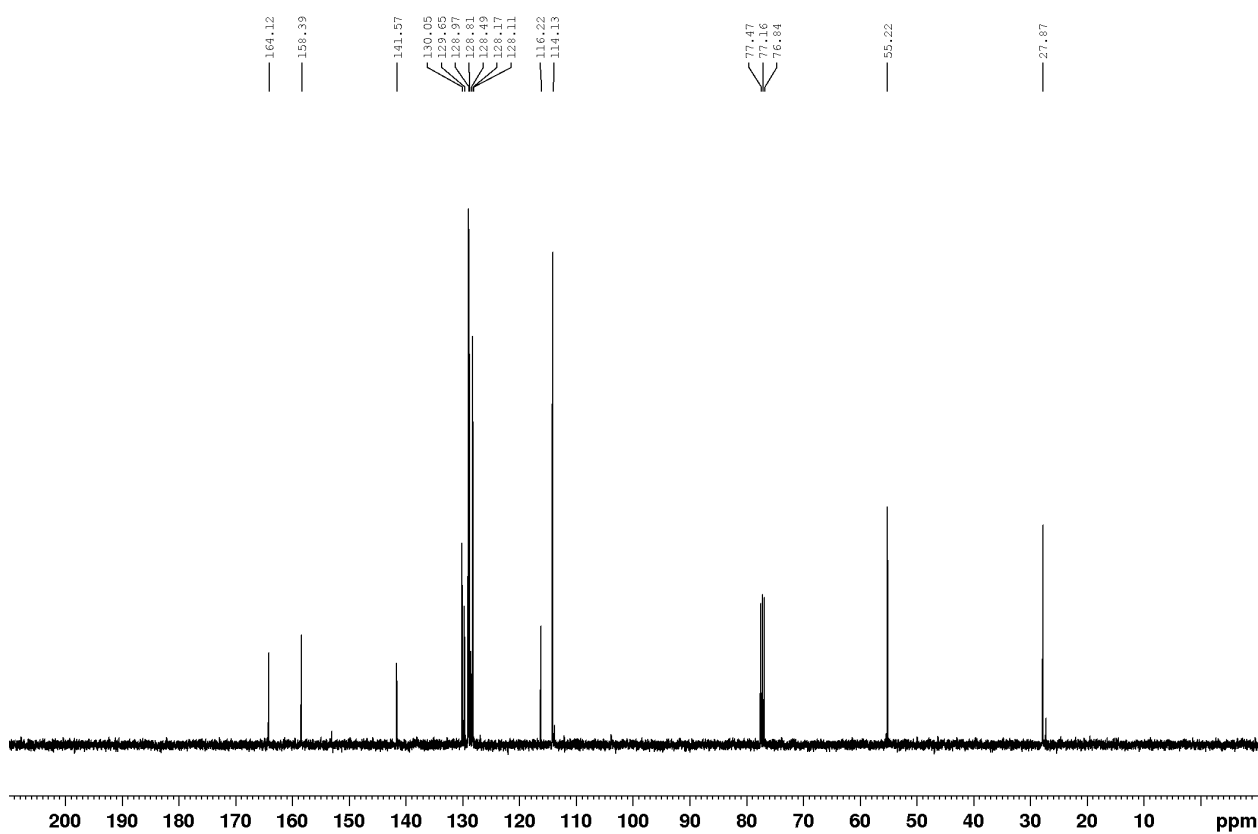


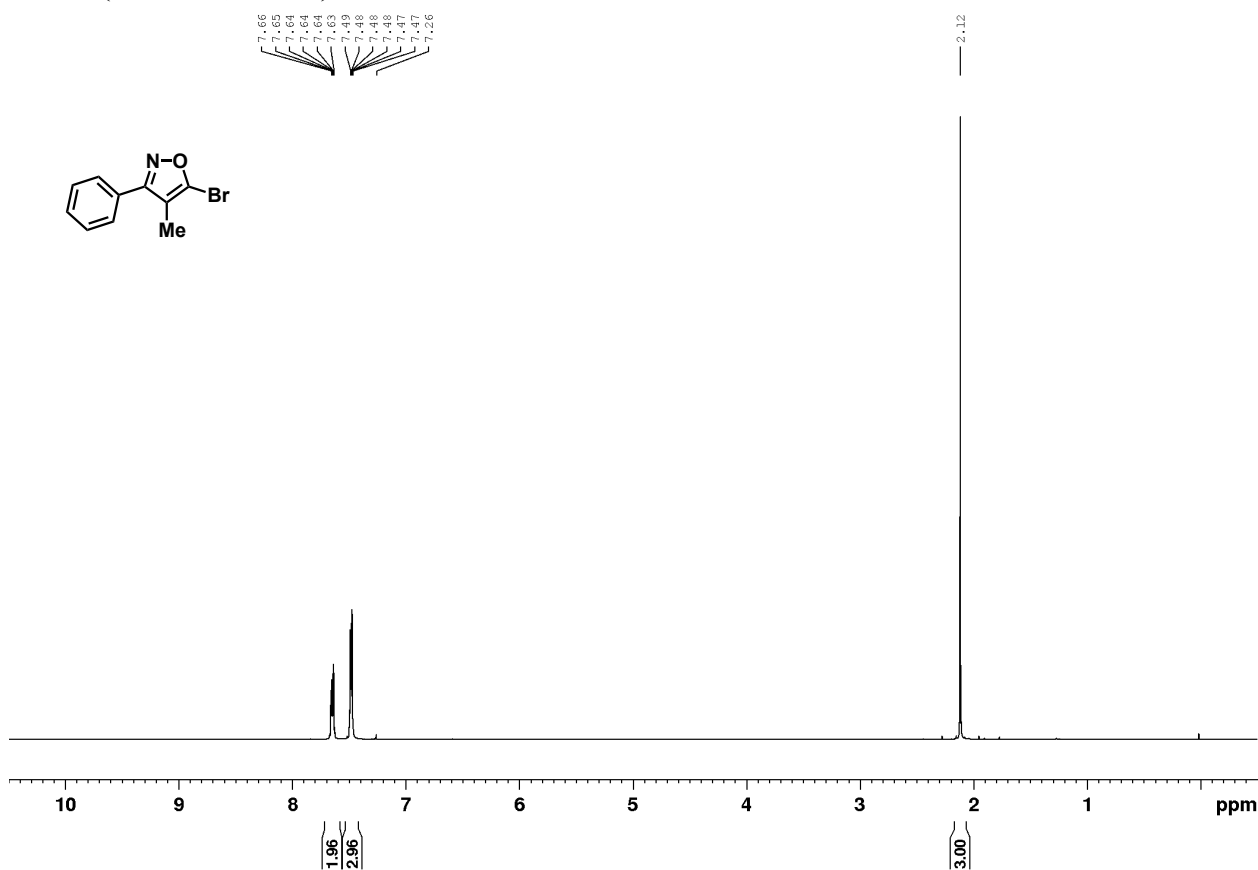
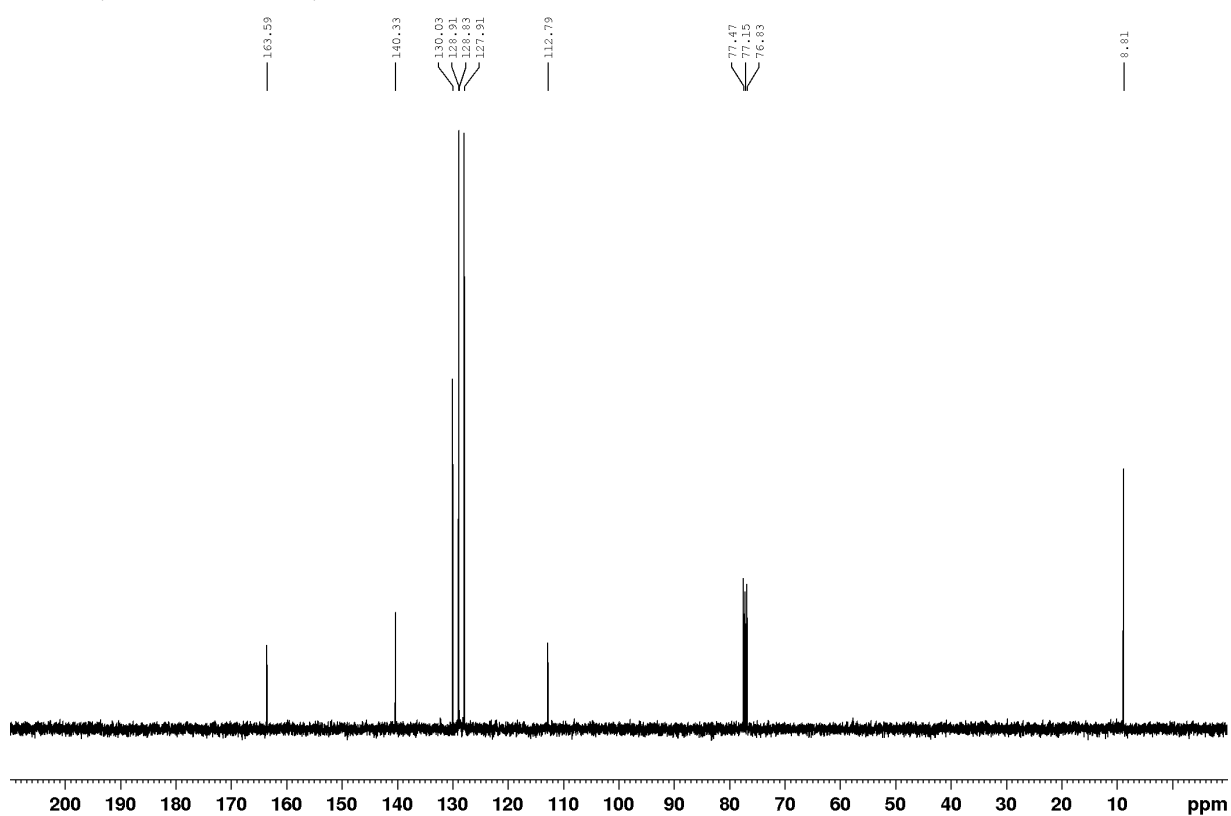
4-Benzyl-5-bromo-3-(thiophen-2-yl)isoxazole (1e)

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

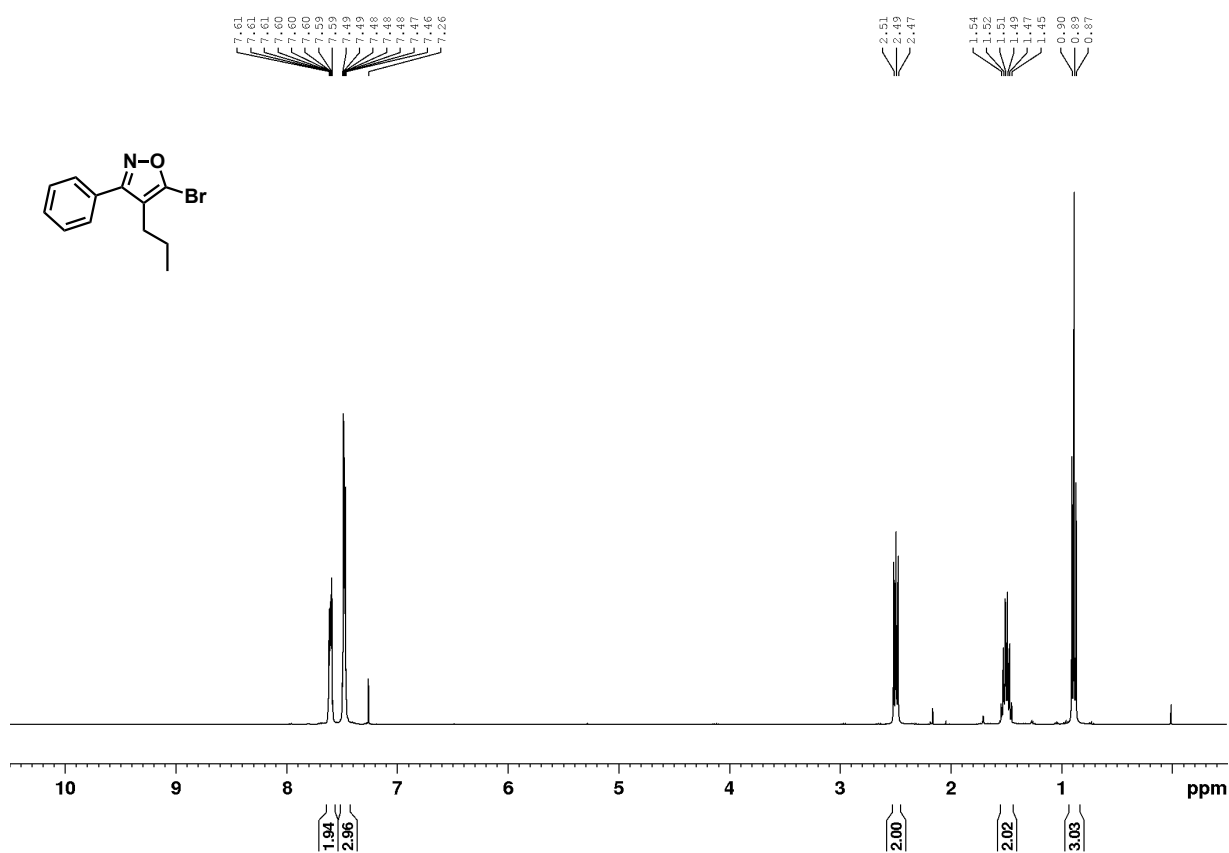
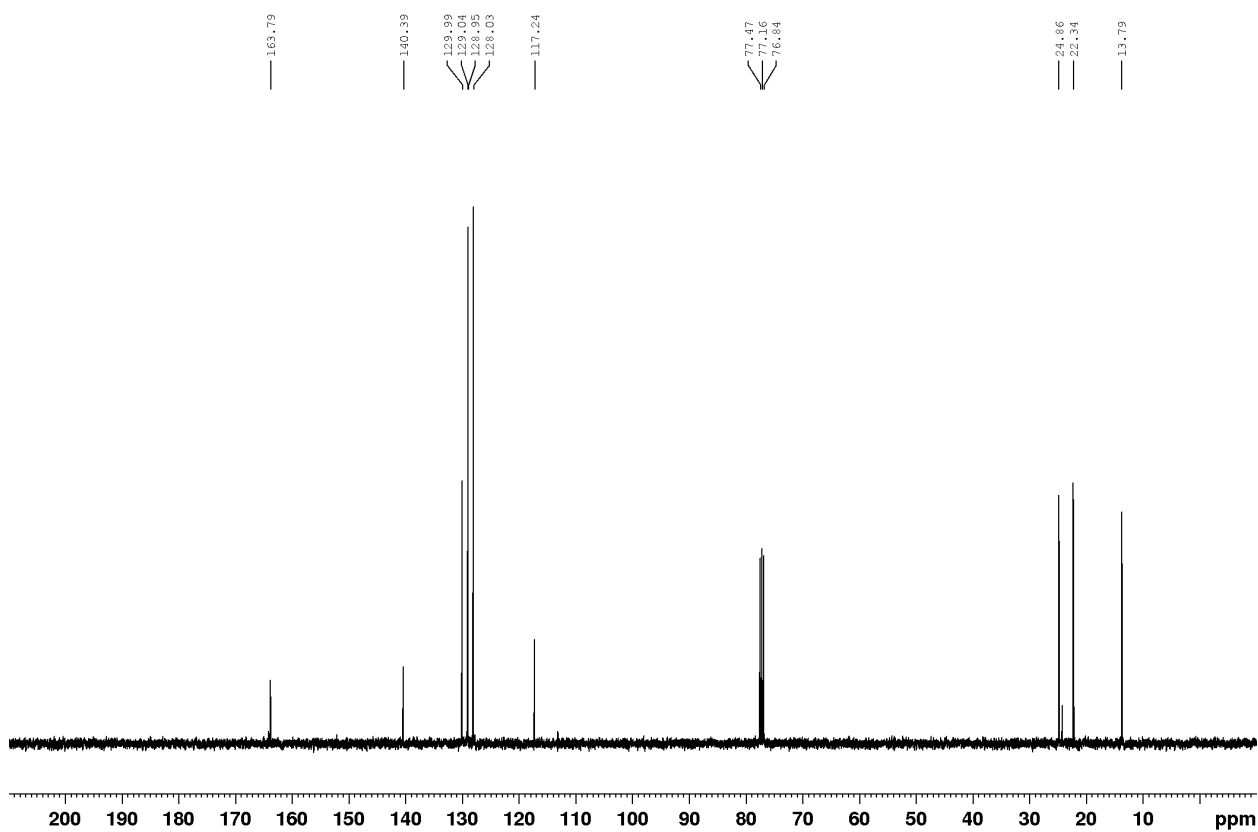
4-Benzyl-5-bromo-3-(*tert*-butyl)isoxazole (1f) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

5-Bromo-4-(4-methoxybenzyl)-3-phenylisoxazole (1g)

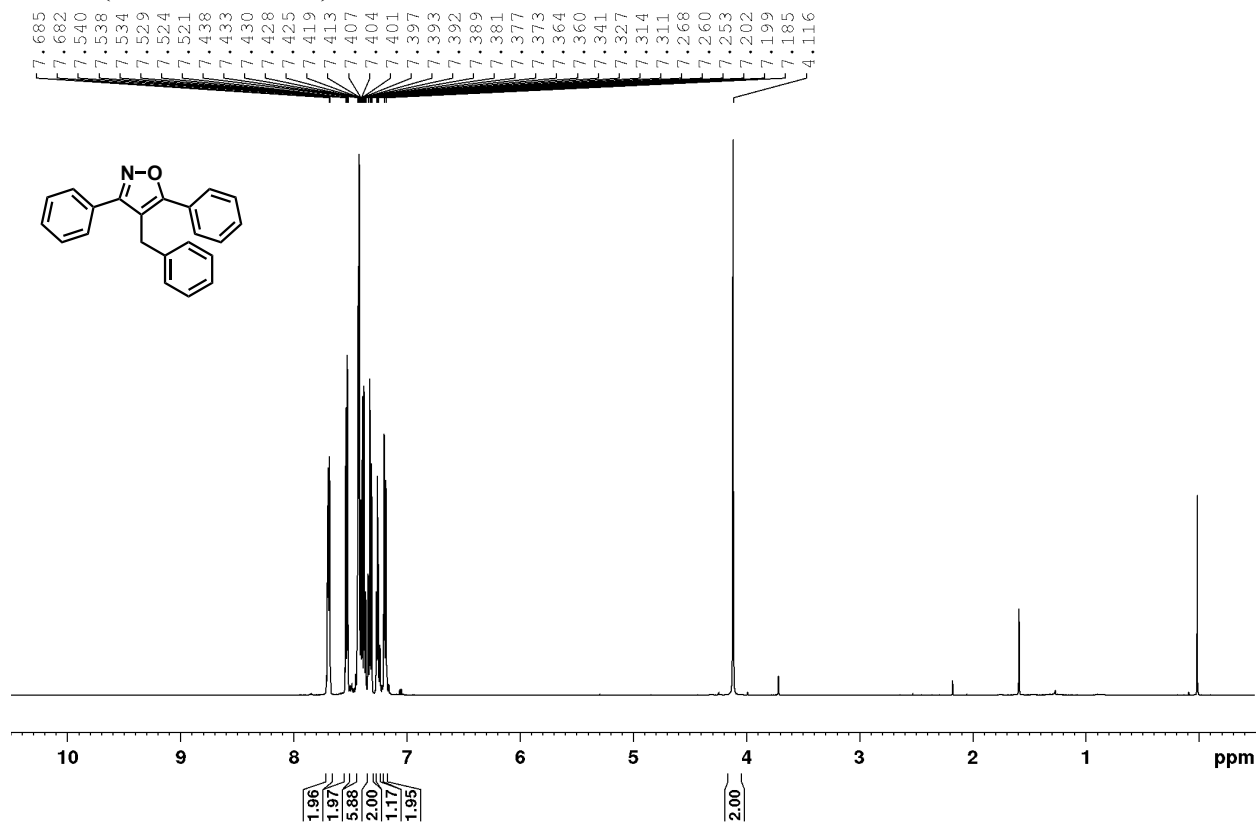
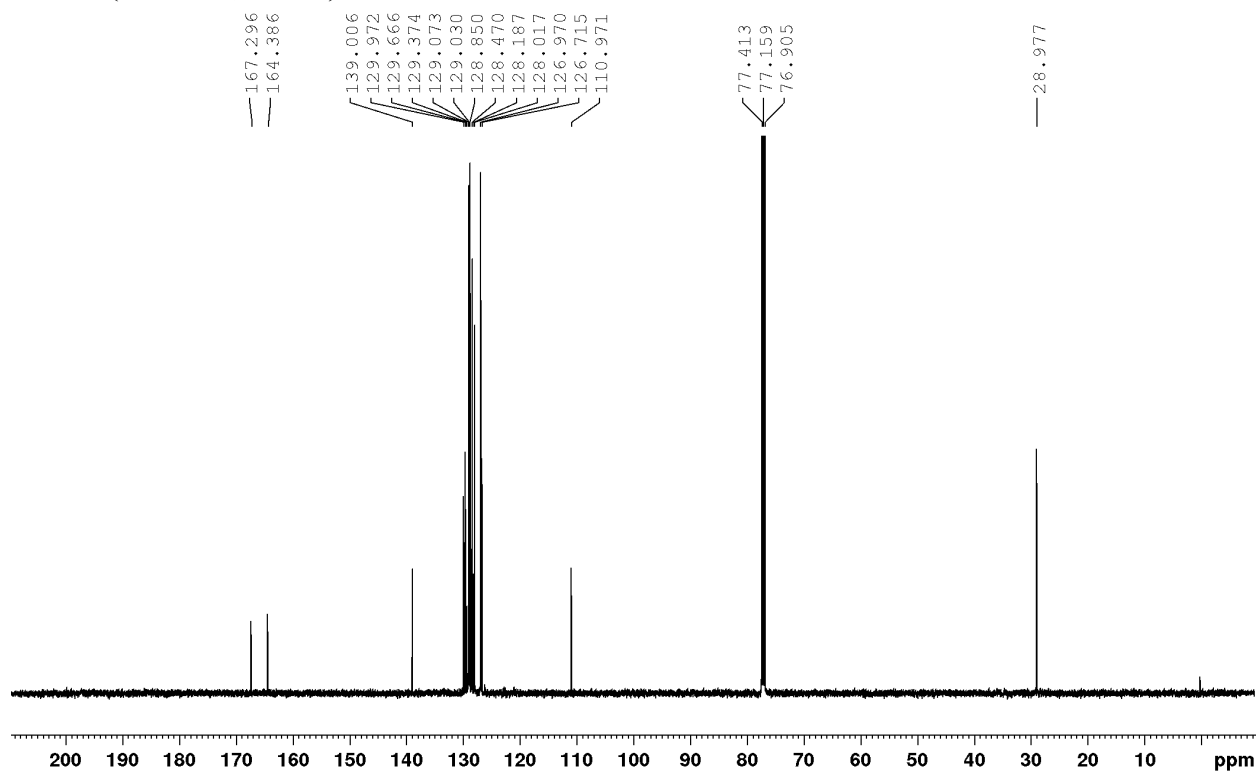
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

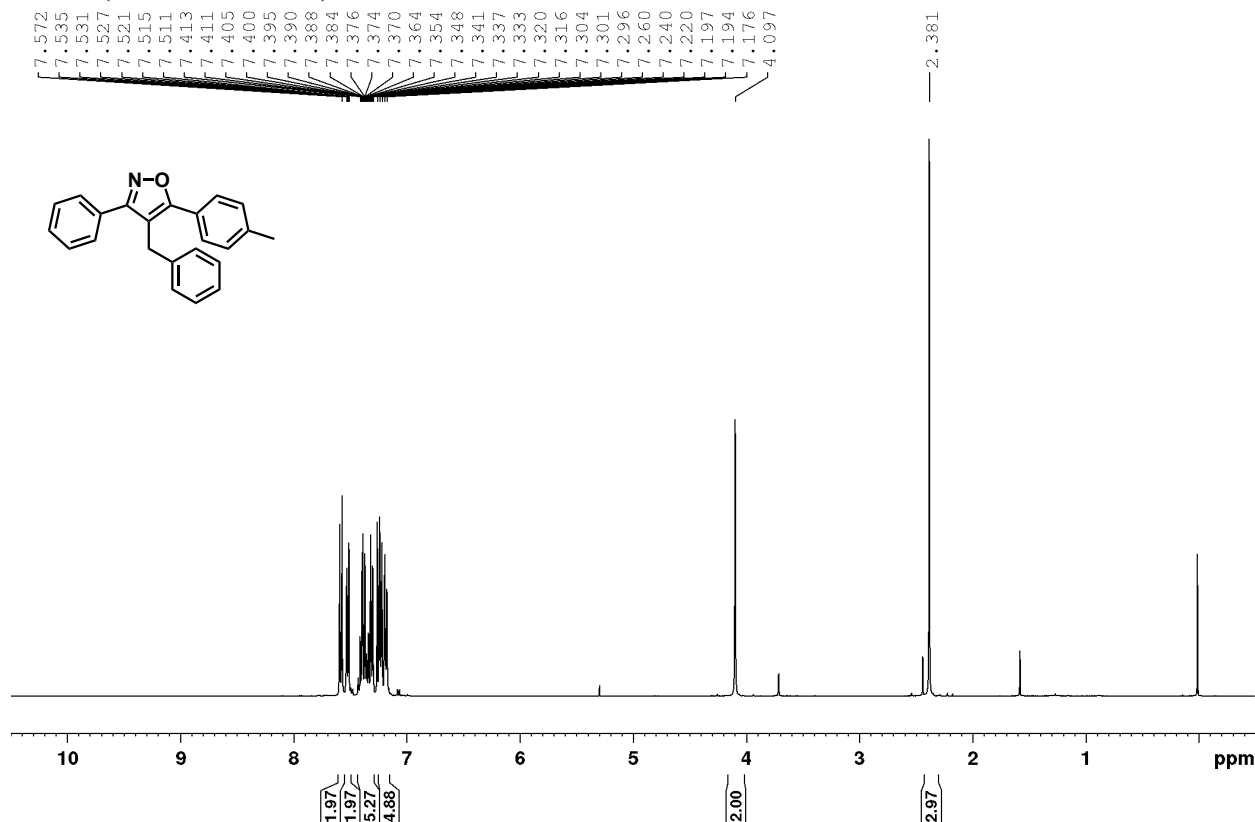
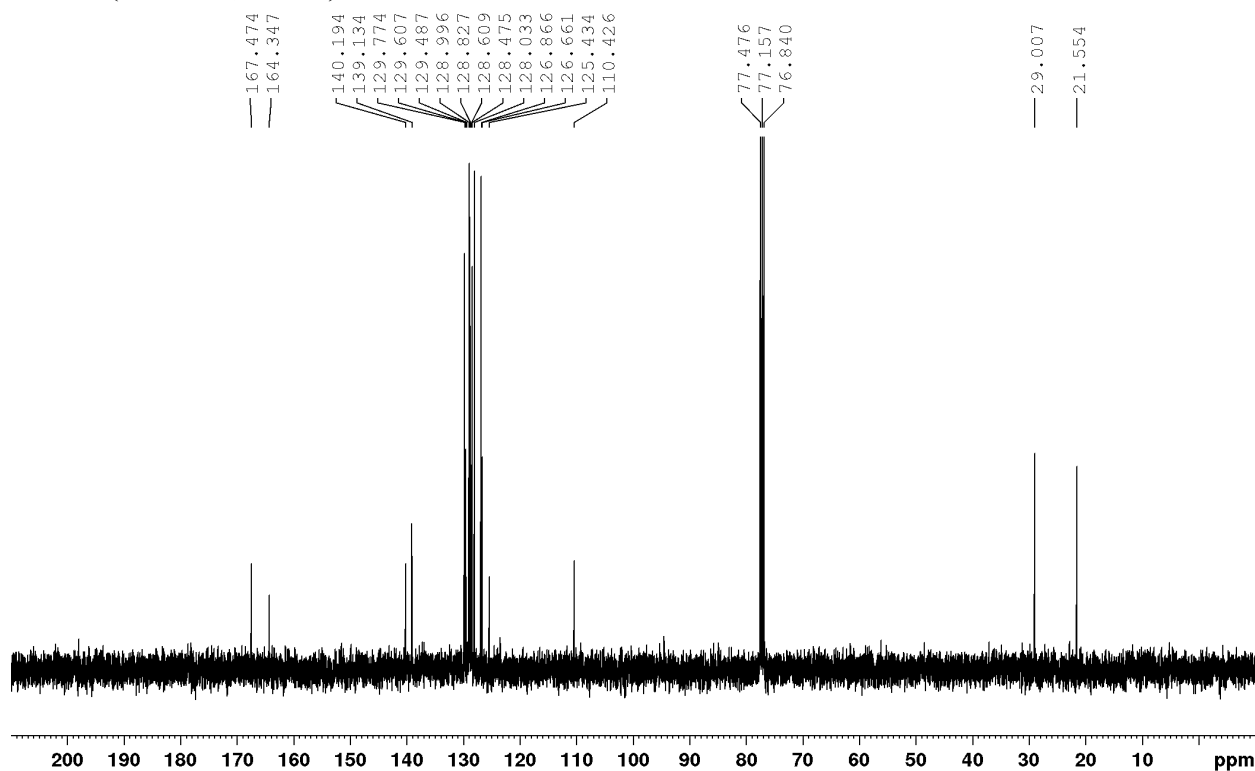
5-Bromo-4-methyl-3-phenylisoxazole (1h)**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**

5-Bromo-3-phenyl-4-propyloxazole (1i)

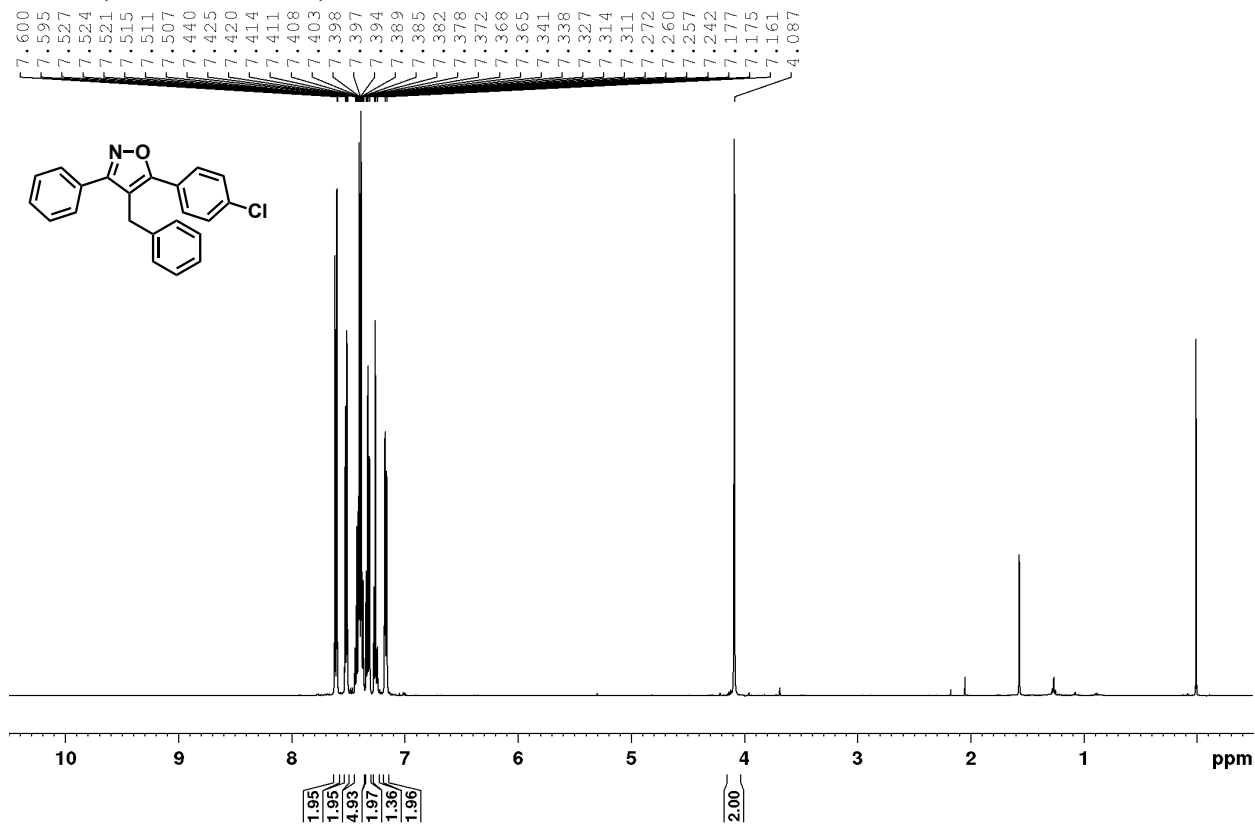
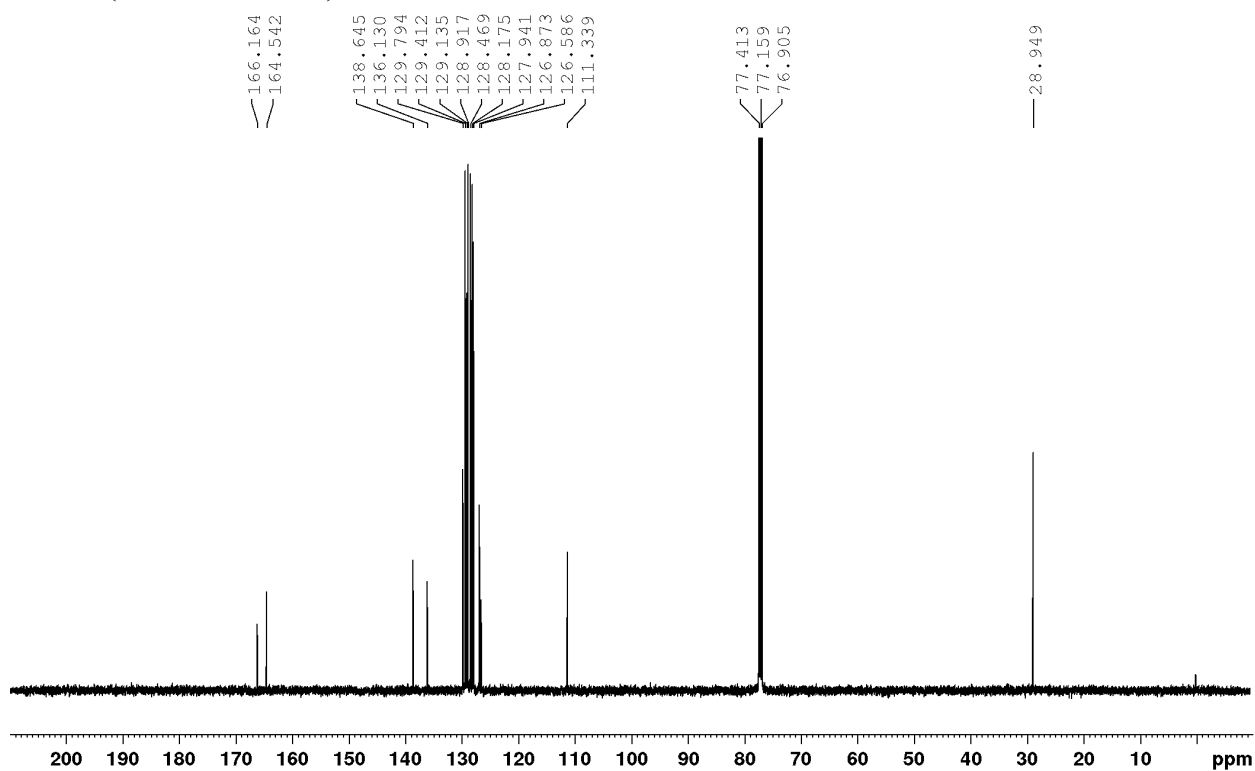
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-3,5-diphenylisoxazole (3a)

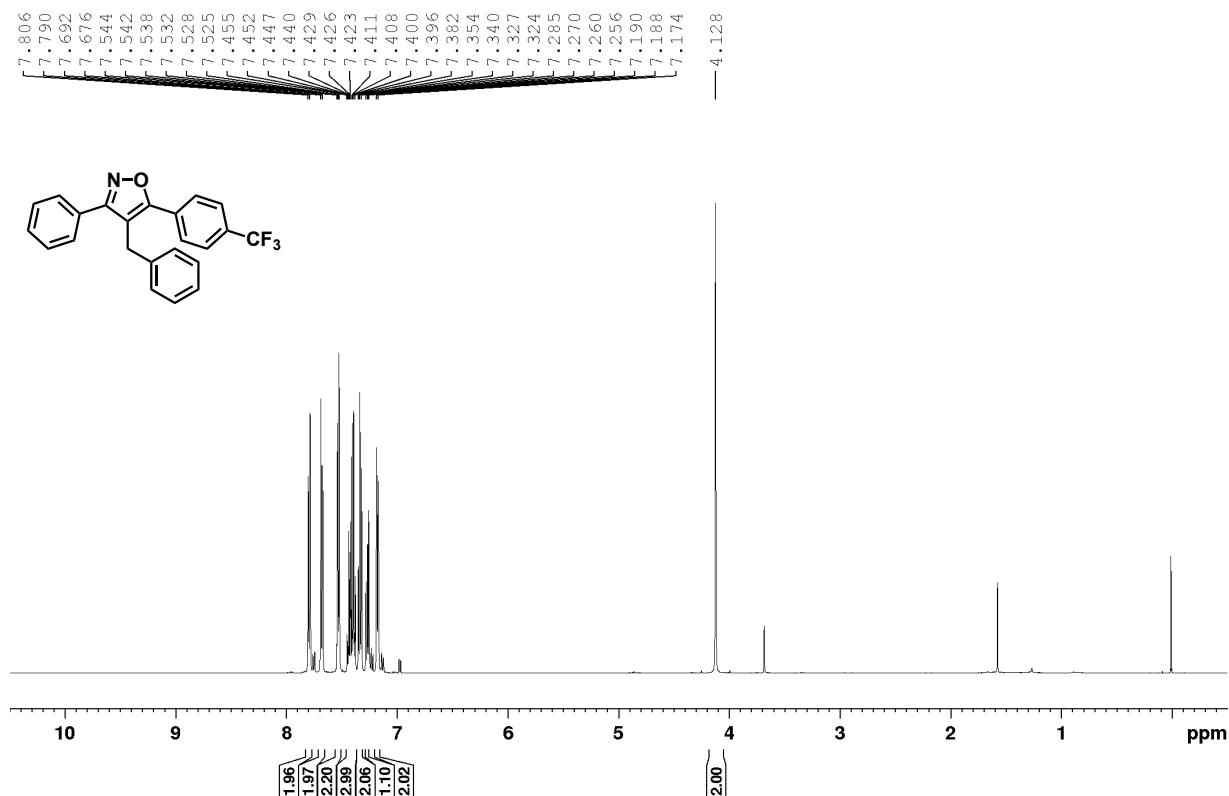
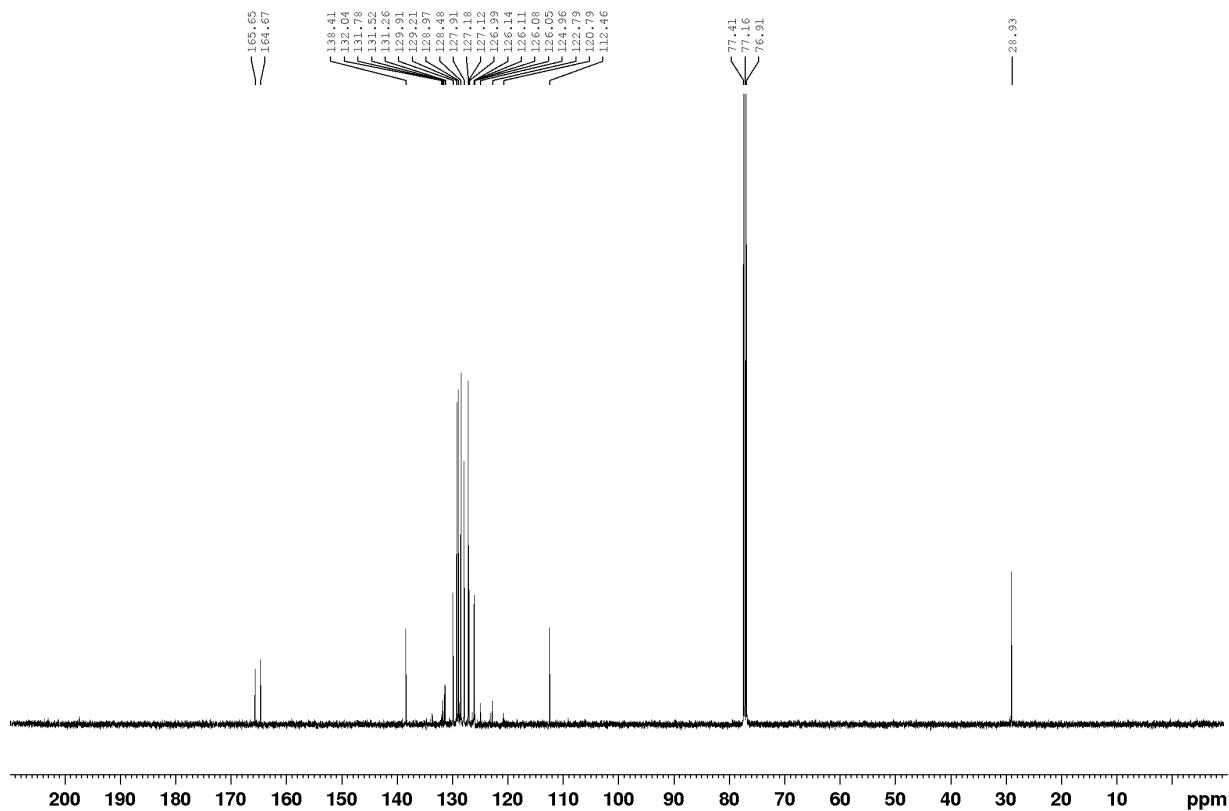
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-3-phenyl-5-(*p*-tolyl)isoxazole (3b) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

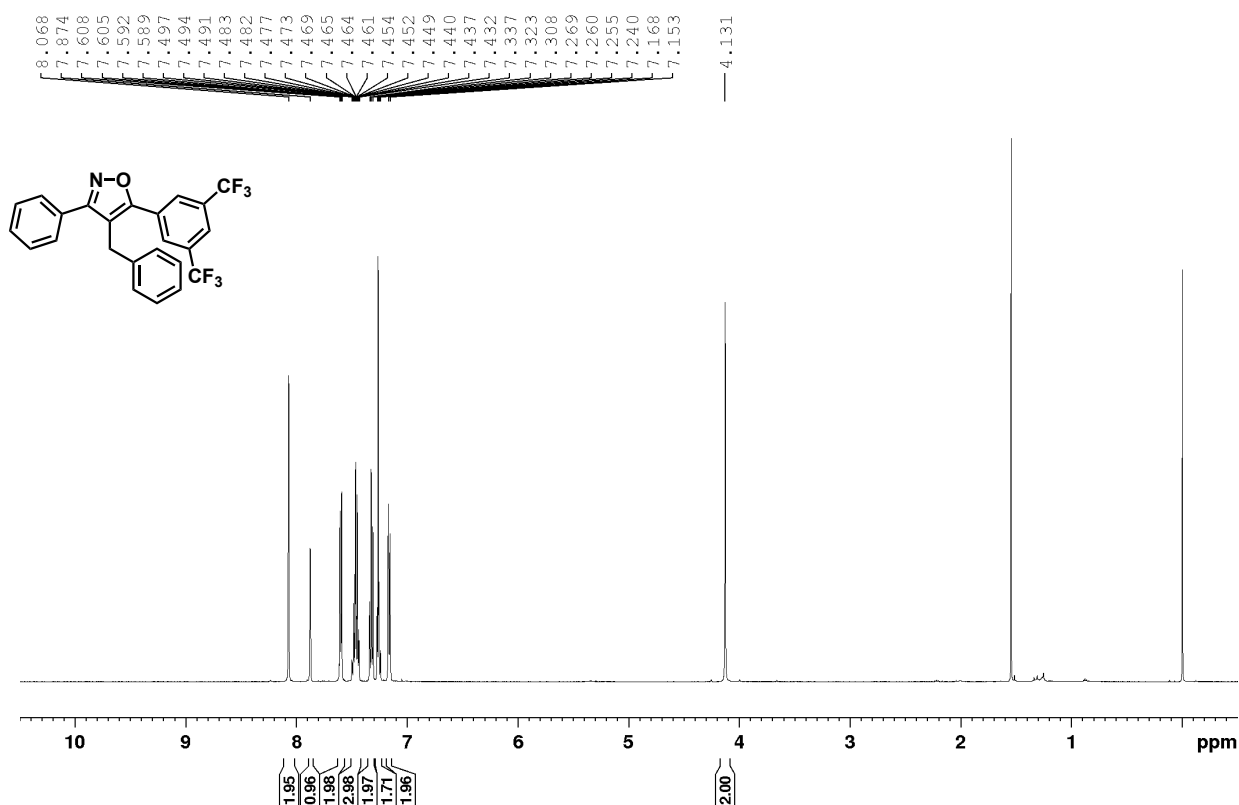
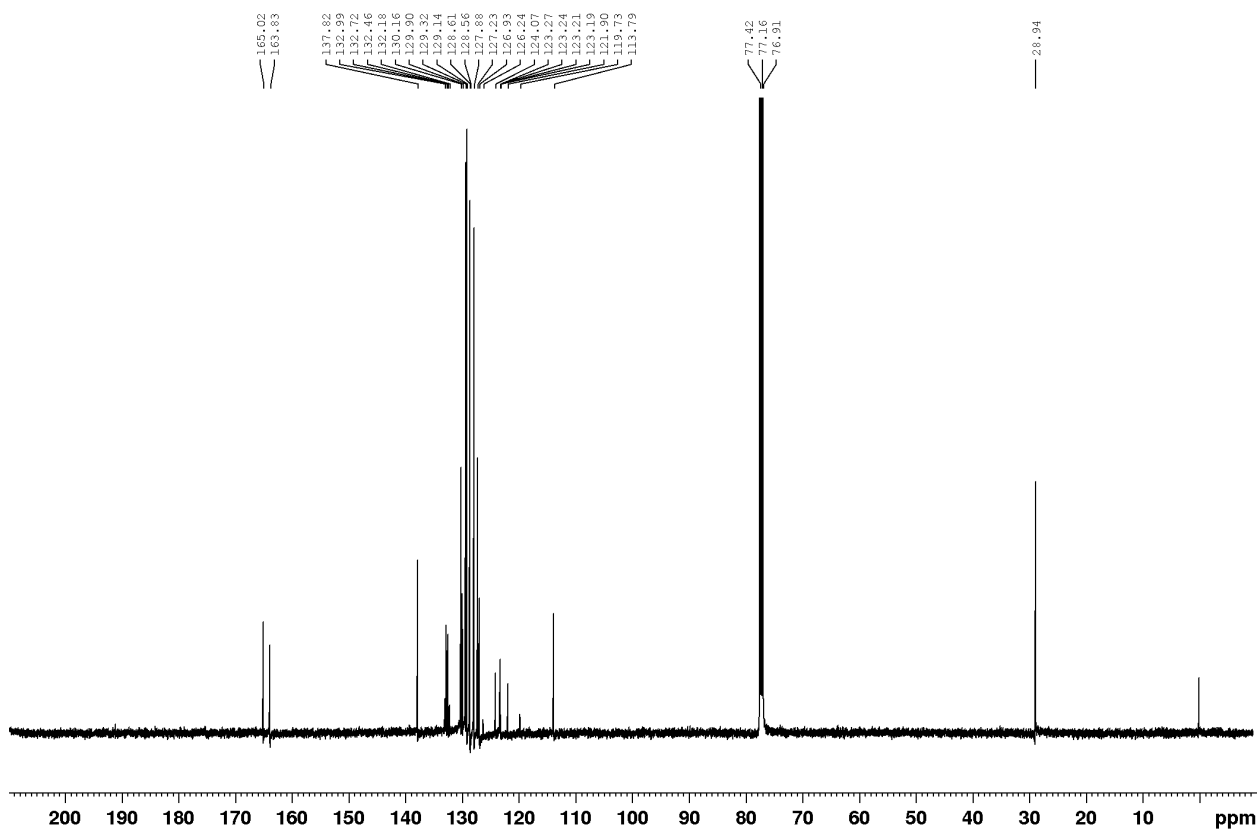
4-Benzyl-5-(4-chlorophenyl)-3-phenyloxazole (3c)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

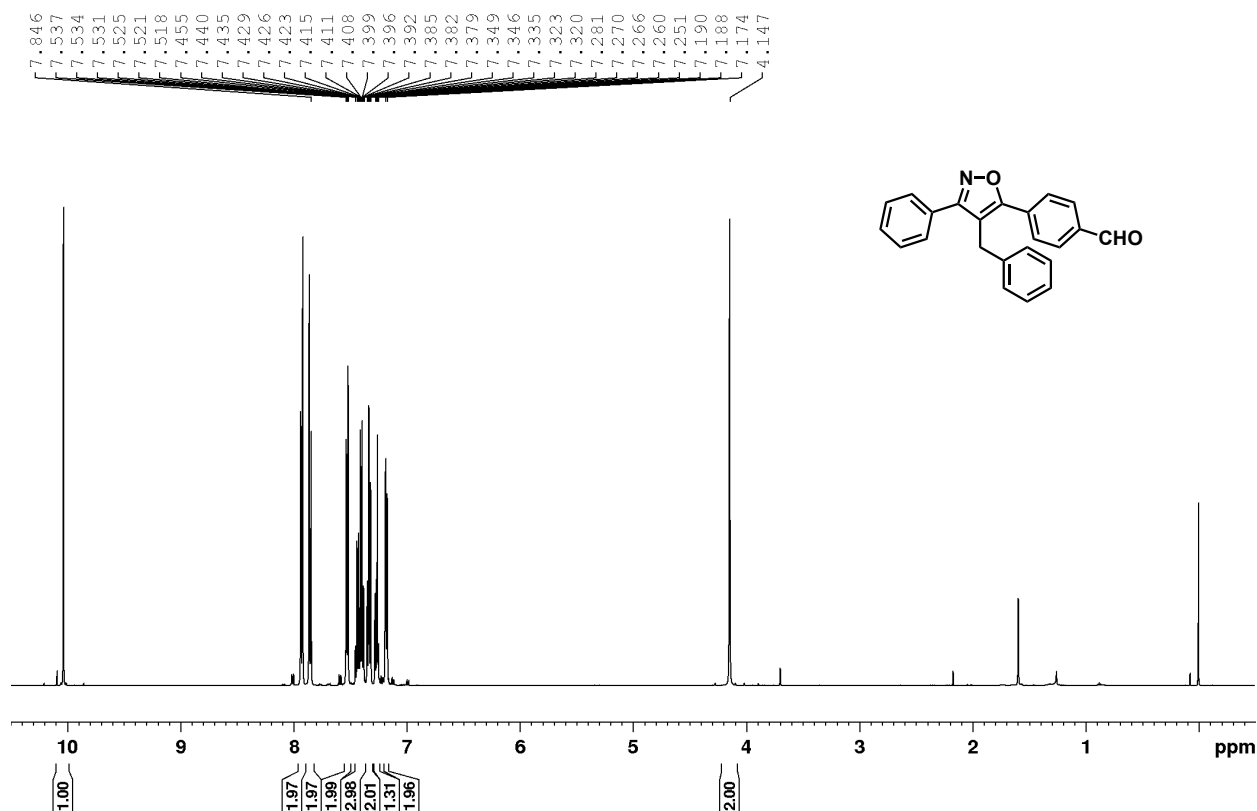
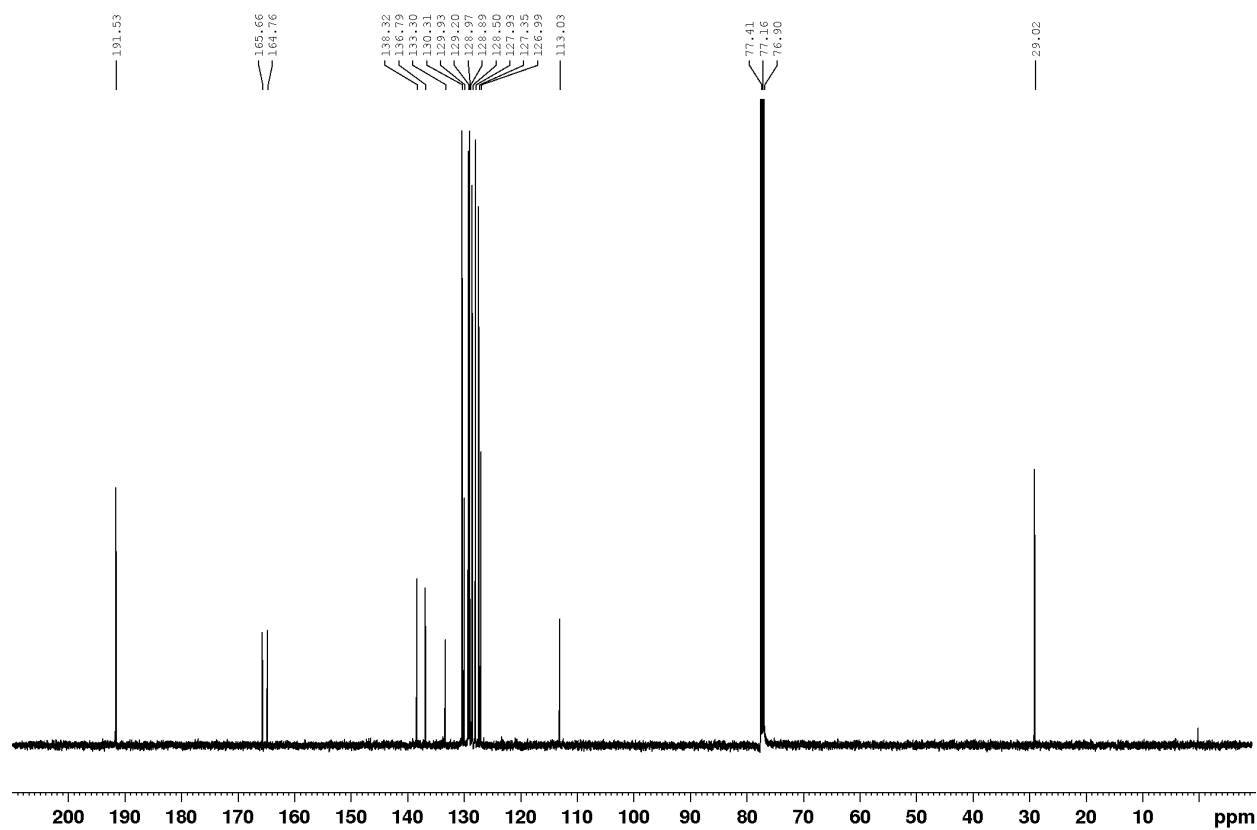
4-Benzyl-3-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole (3d)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

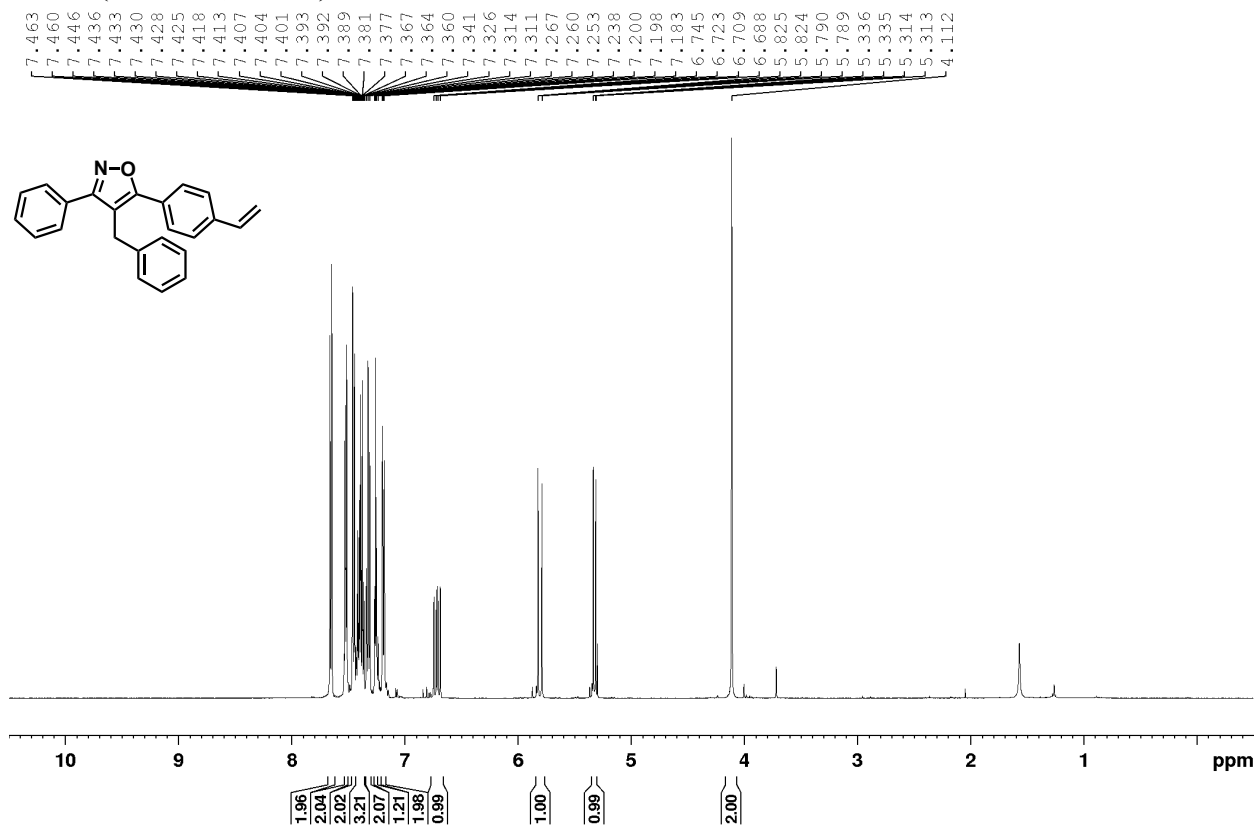
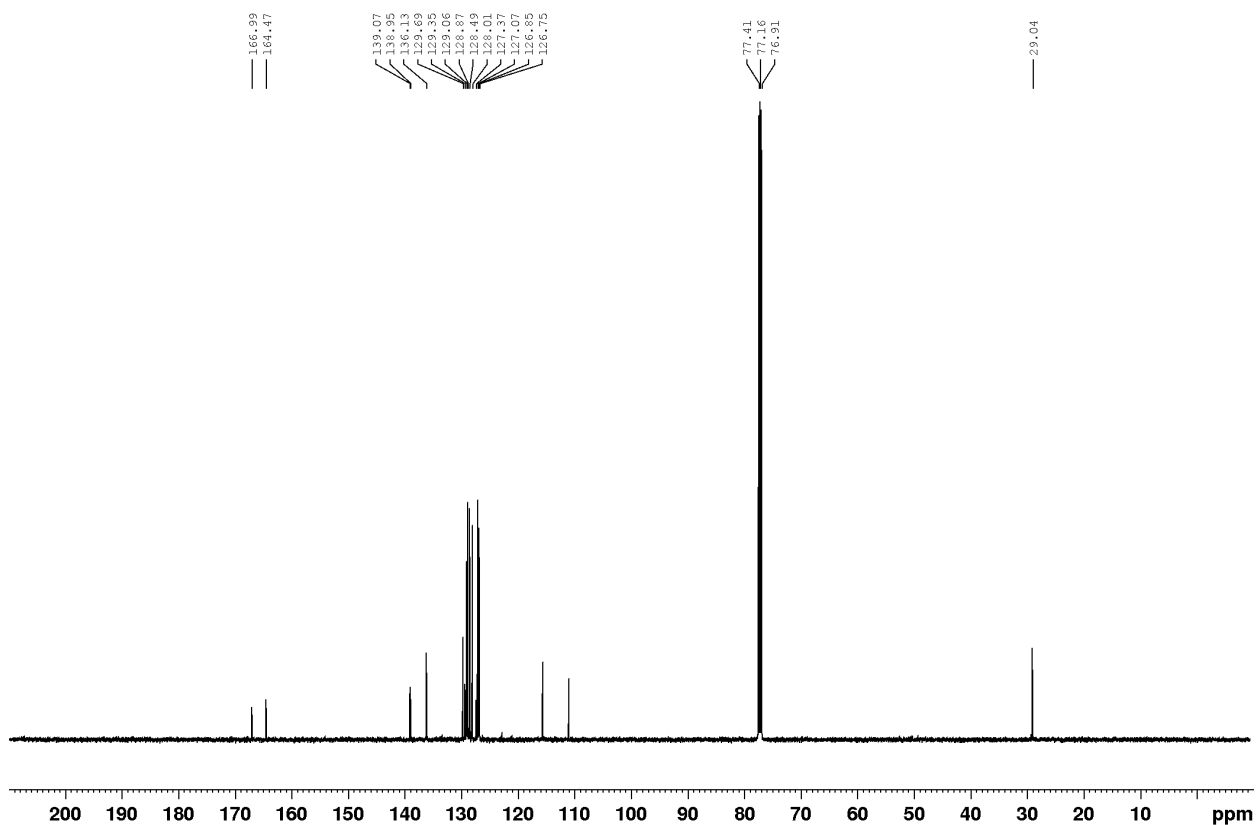
4-Benzyl-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-phenylisoxazole (3e)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

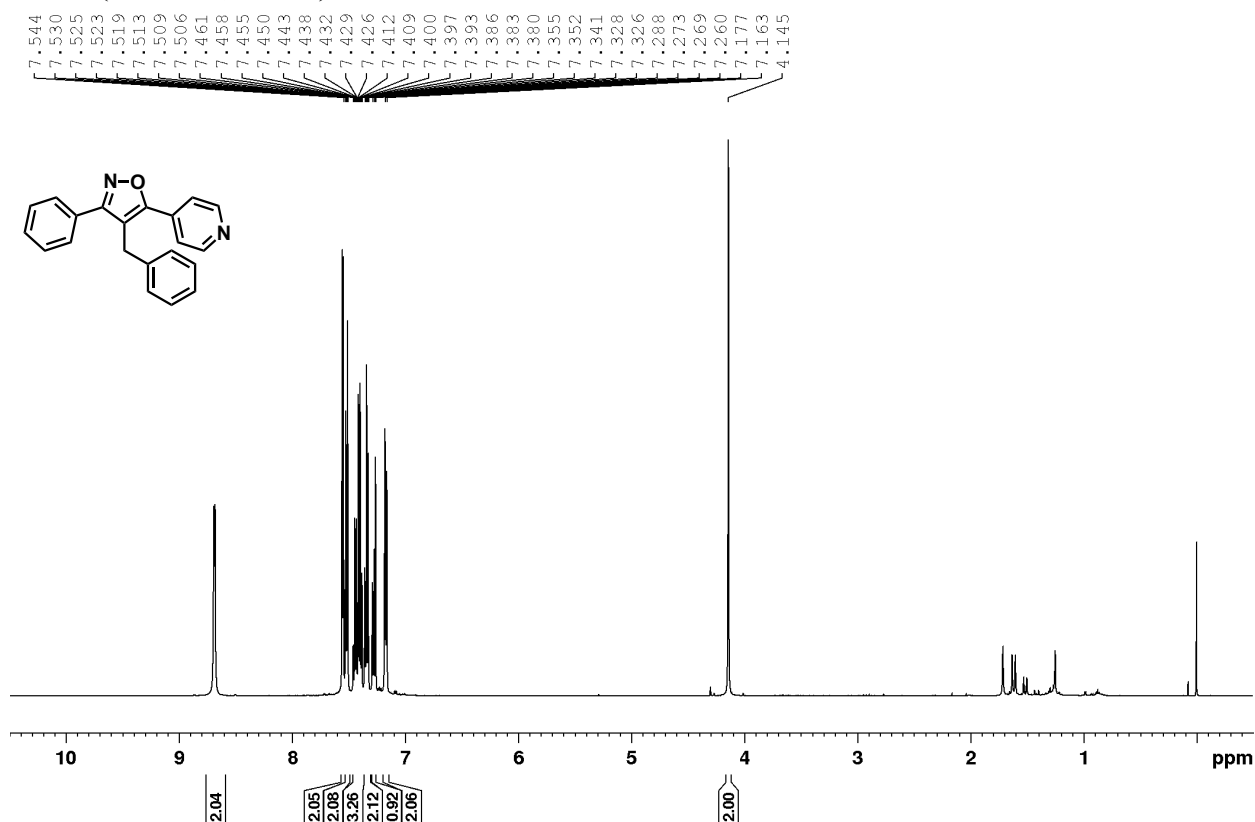
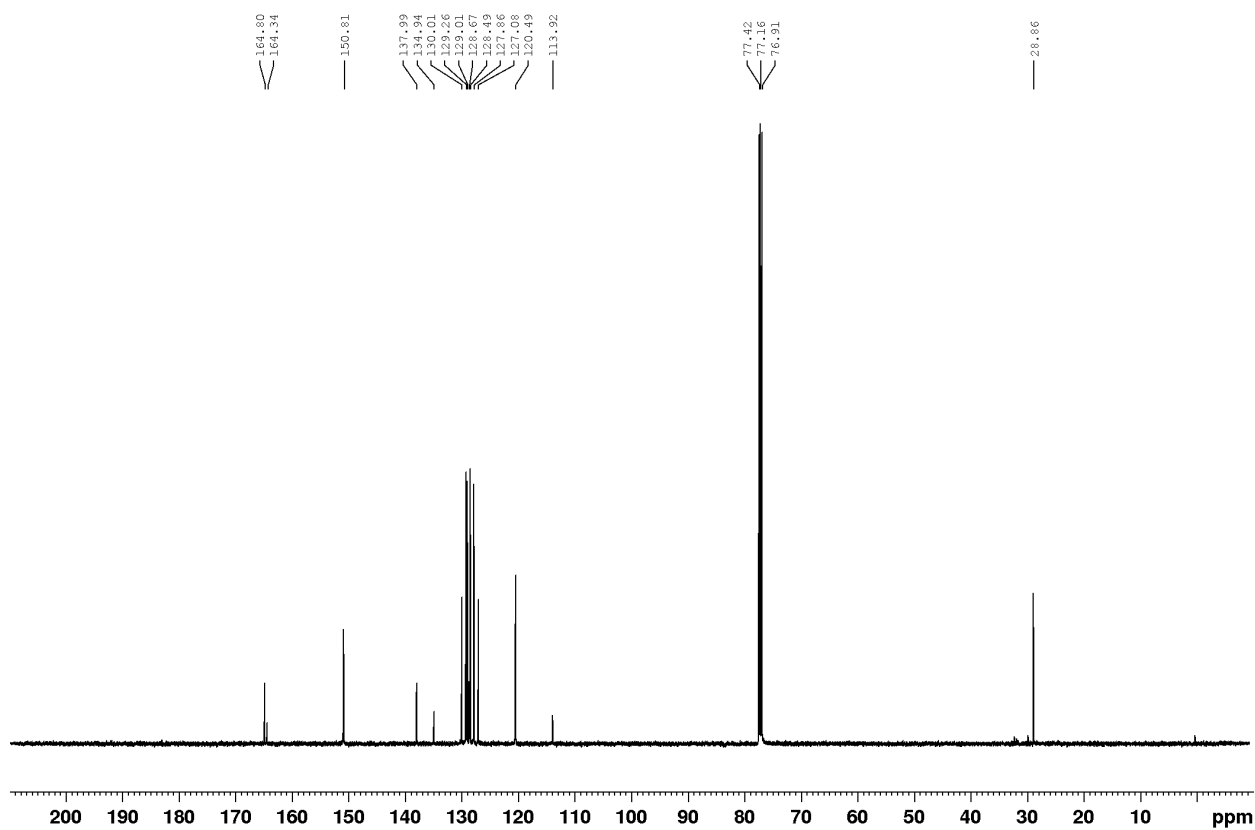
4-(4-Benzyl-3-phenylisoxazol-5-yl)benzaldehyde (3f)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

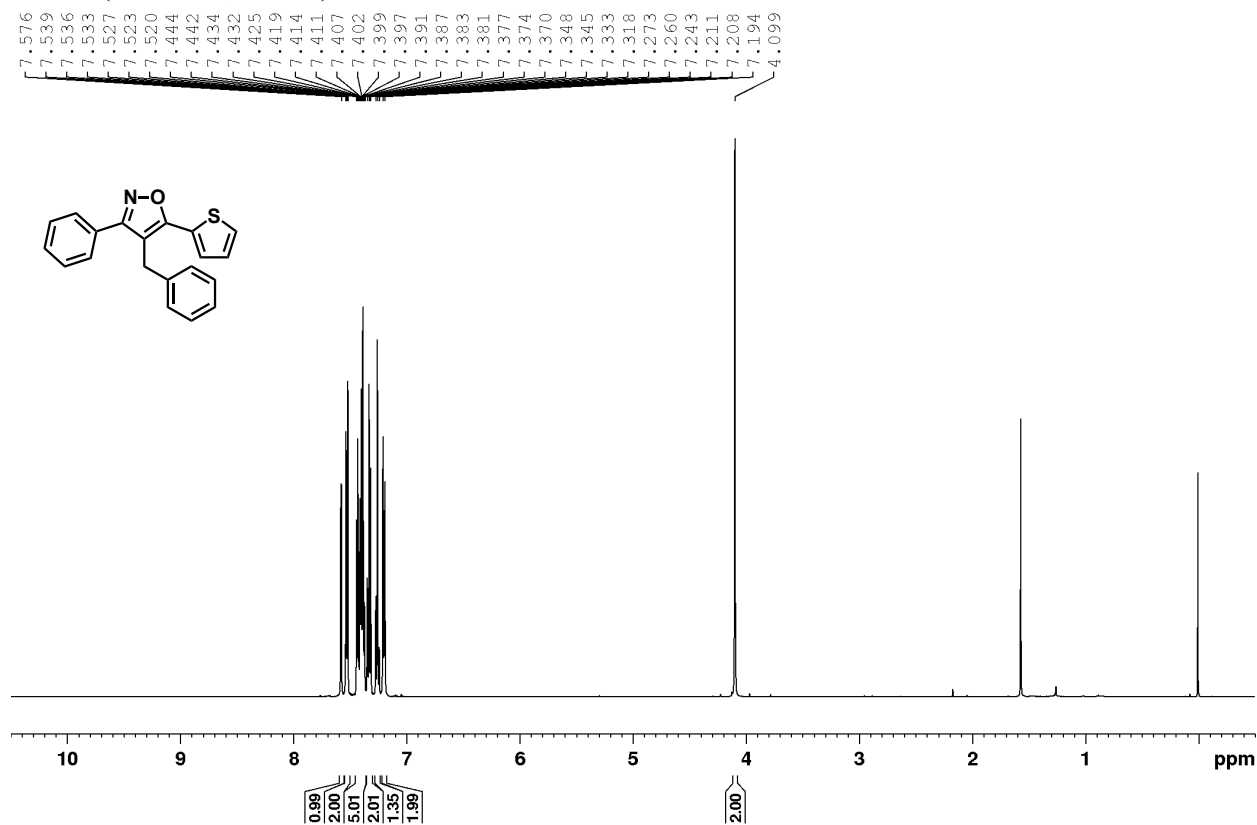
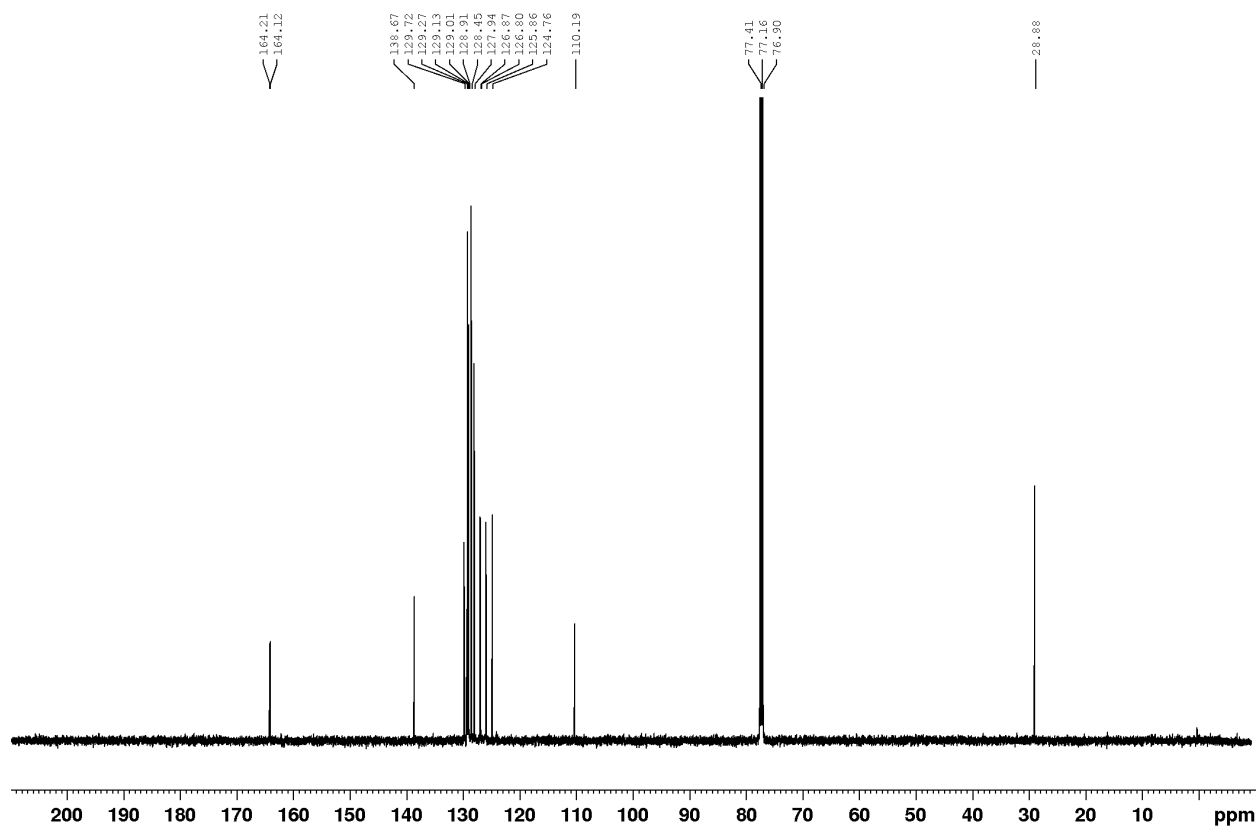
4-Benzyl-3-phenyl-5-(4-vinylphenyl)isoxazole (3g)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

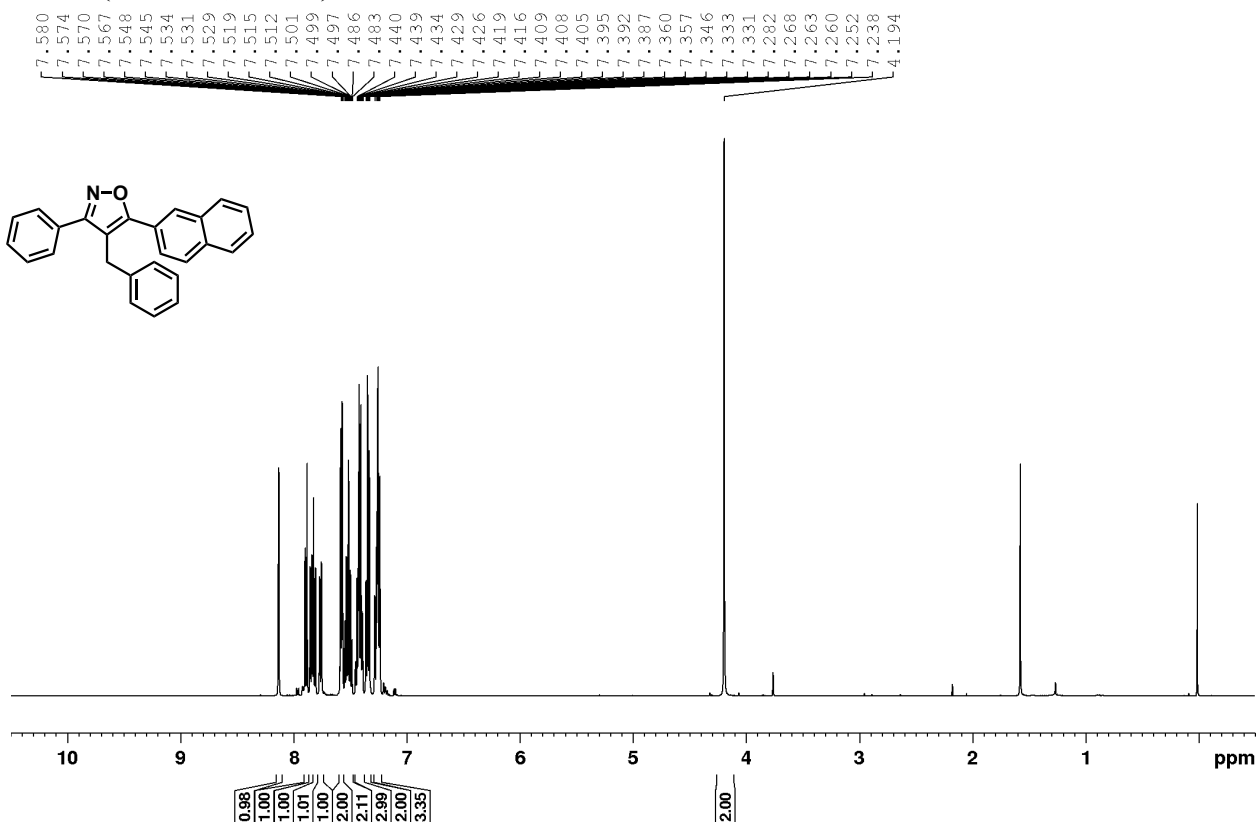
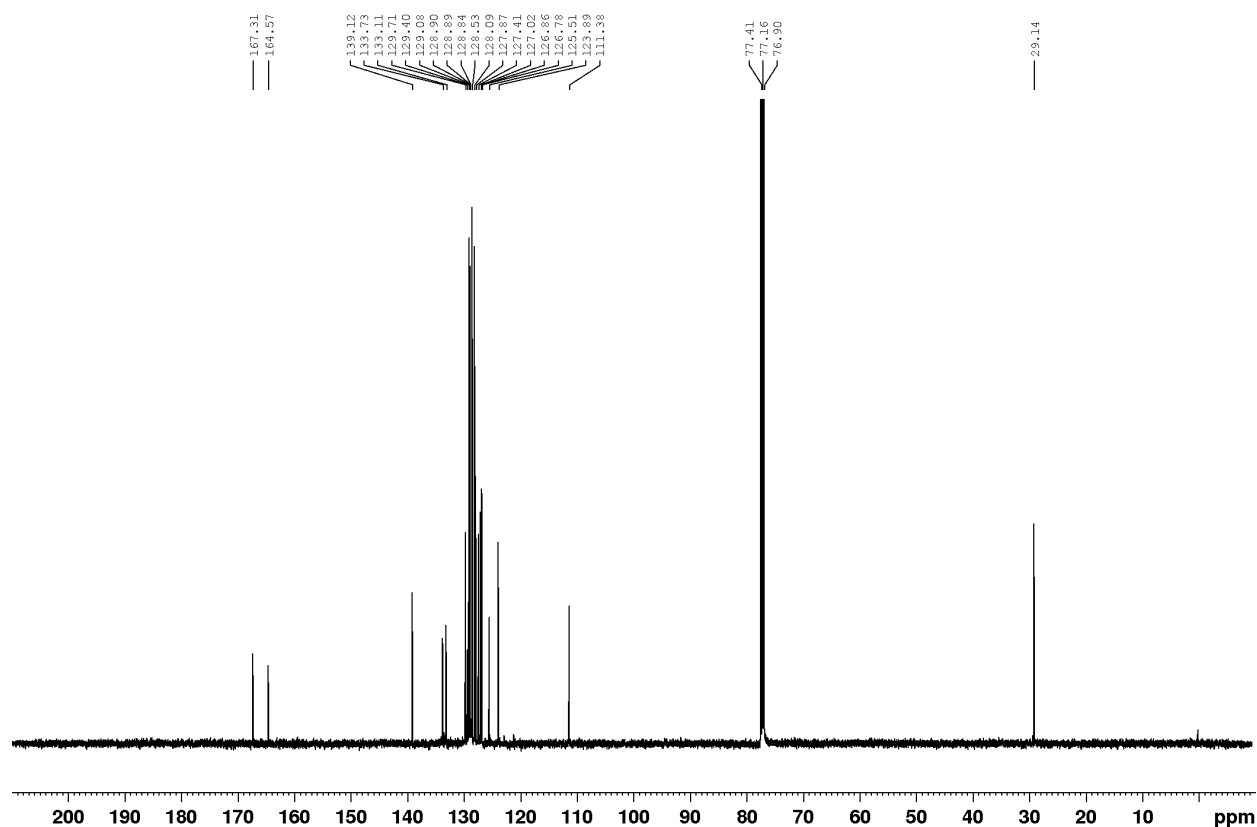
4-Benzyl-3-phenyl-5-(pyridin-4-yl)isoxazole (3h)

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-3-phenyl-5-(thiophen-3-yl)isoxazole (3i)

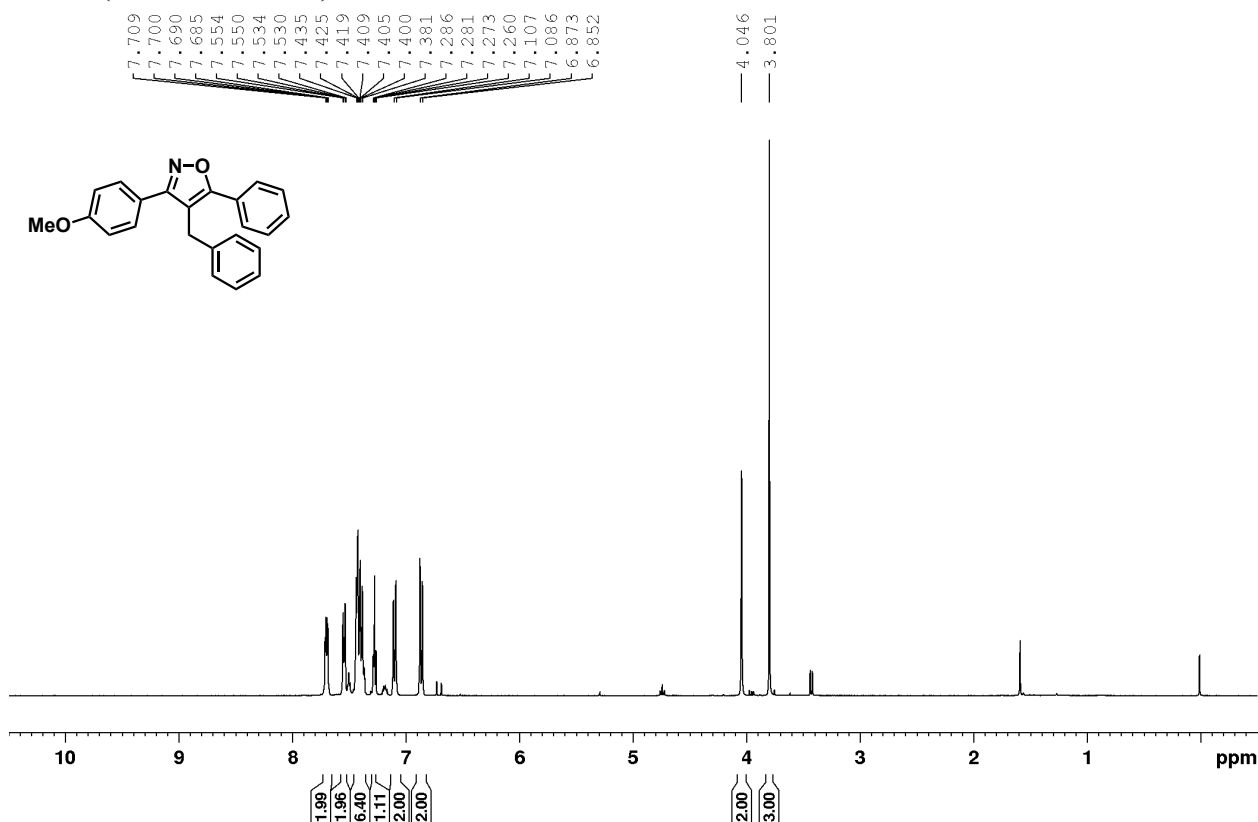
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-5-(naphthalen-2-yl)-3-phenyloxazole (3j)

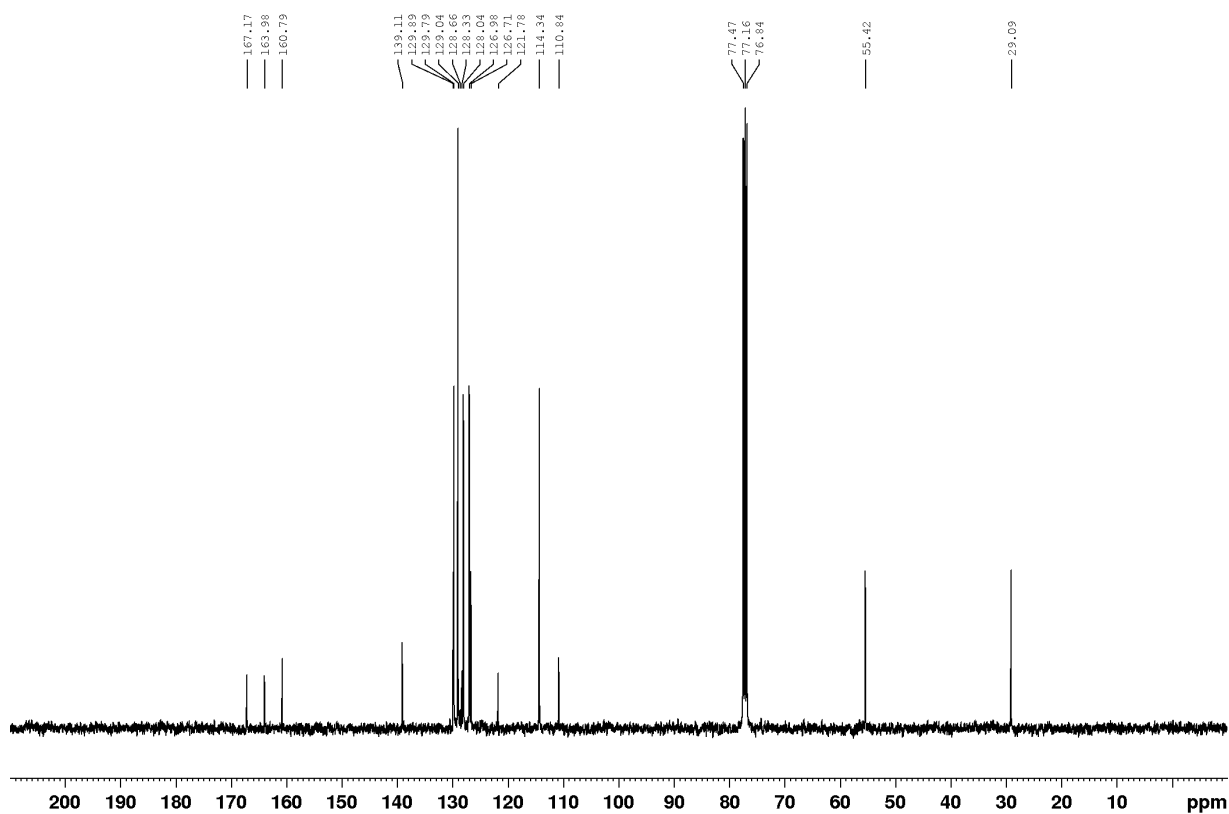
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenylisoxazole (3k)

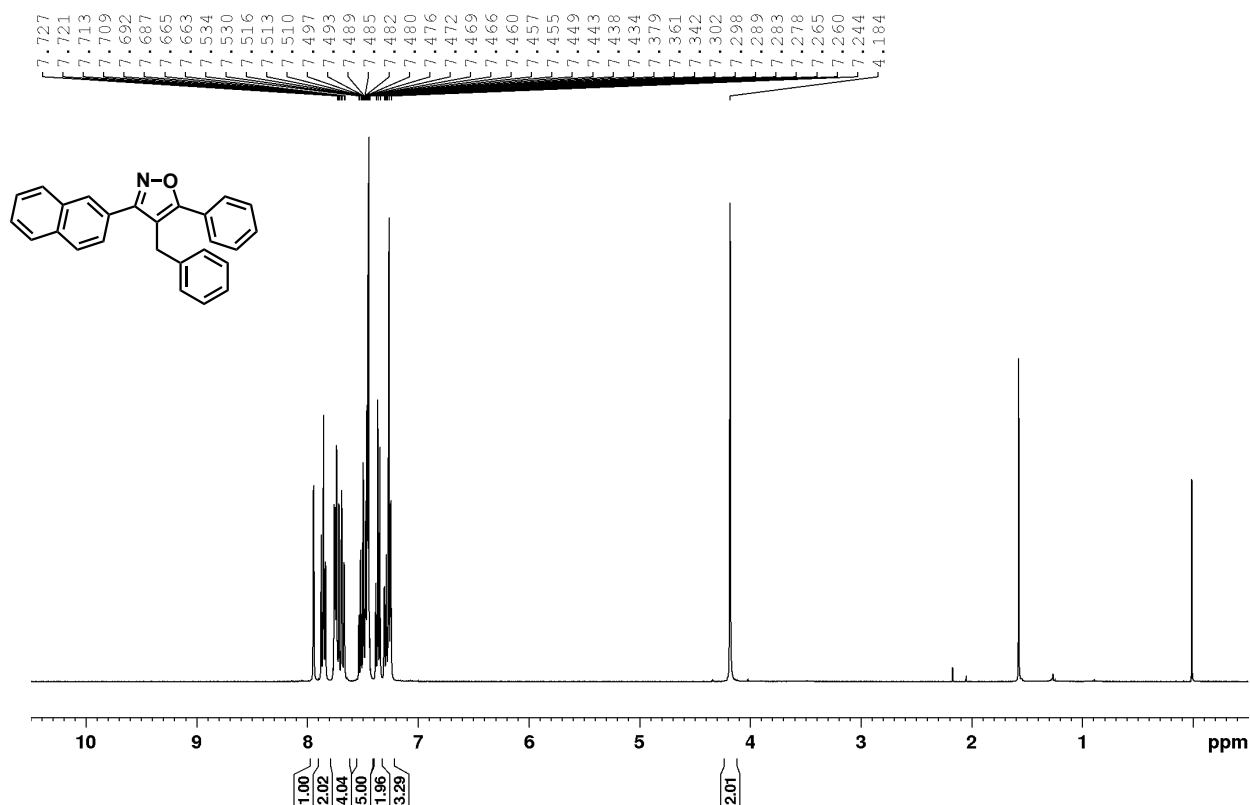
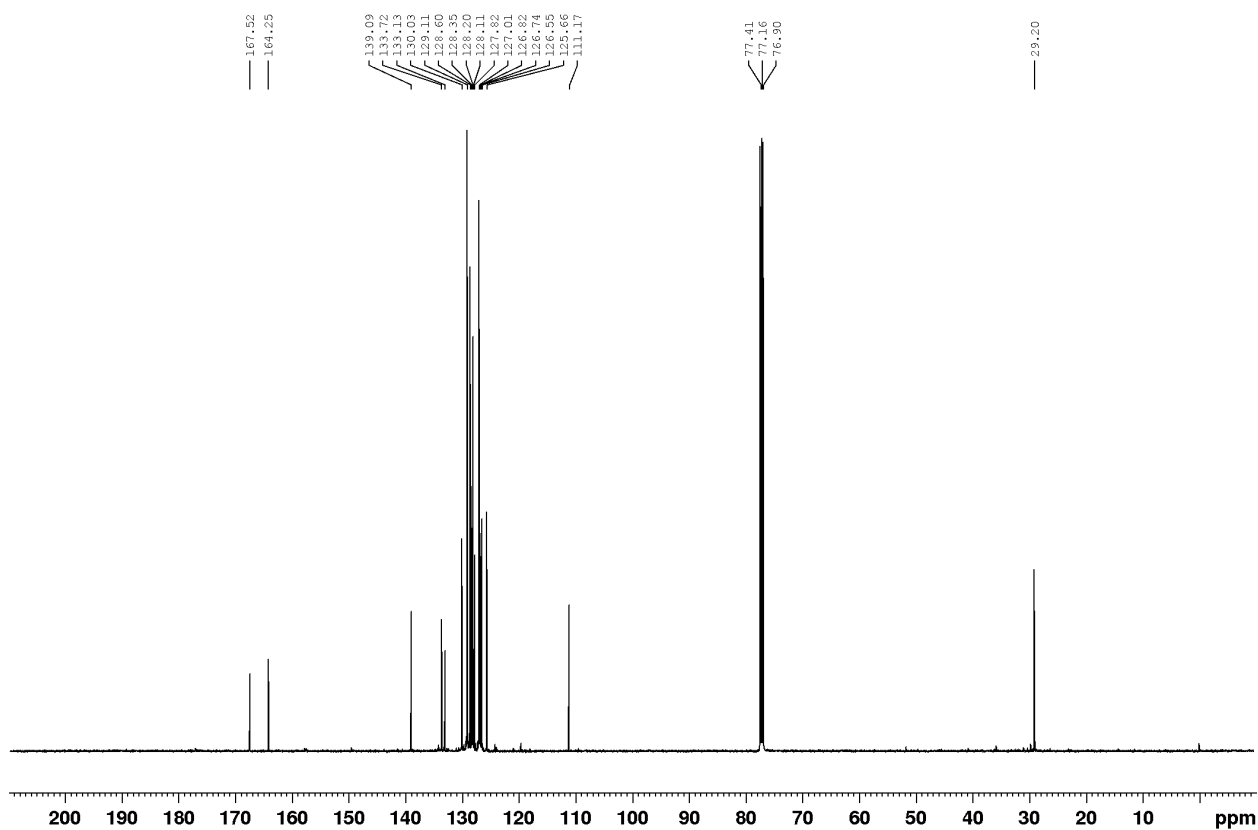
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



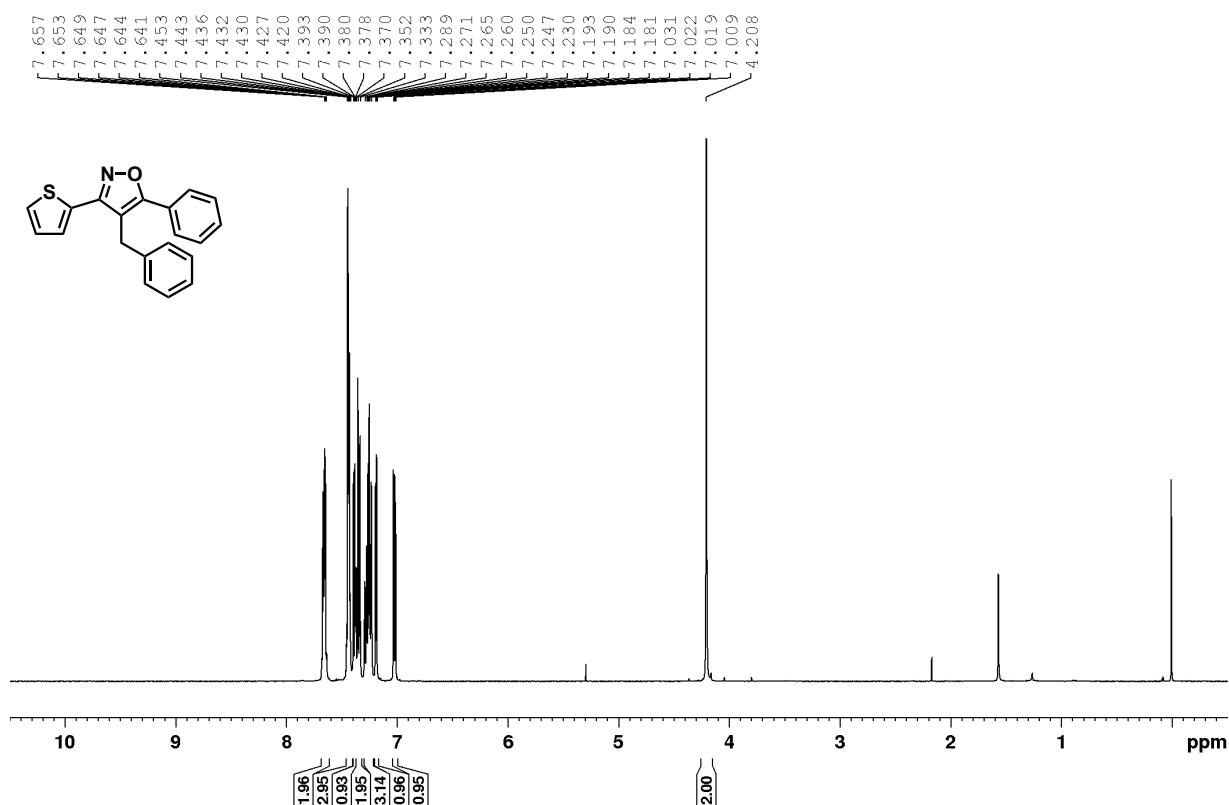
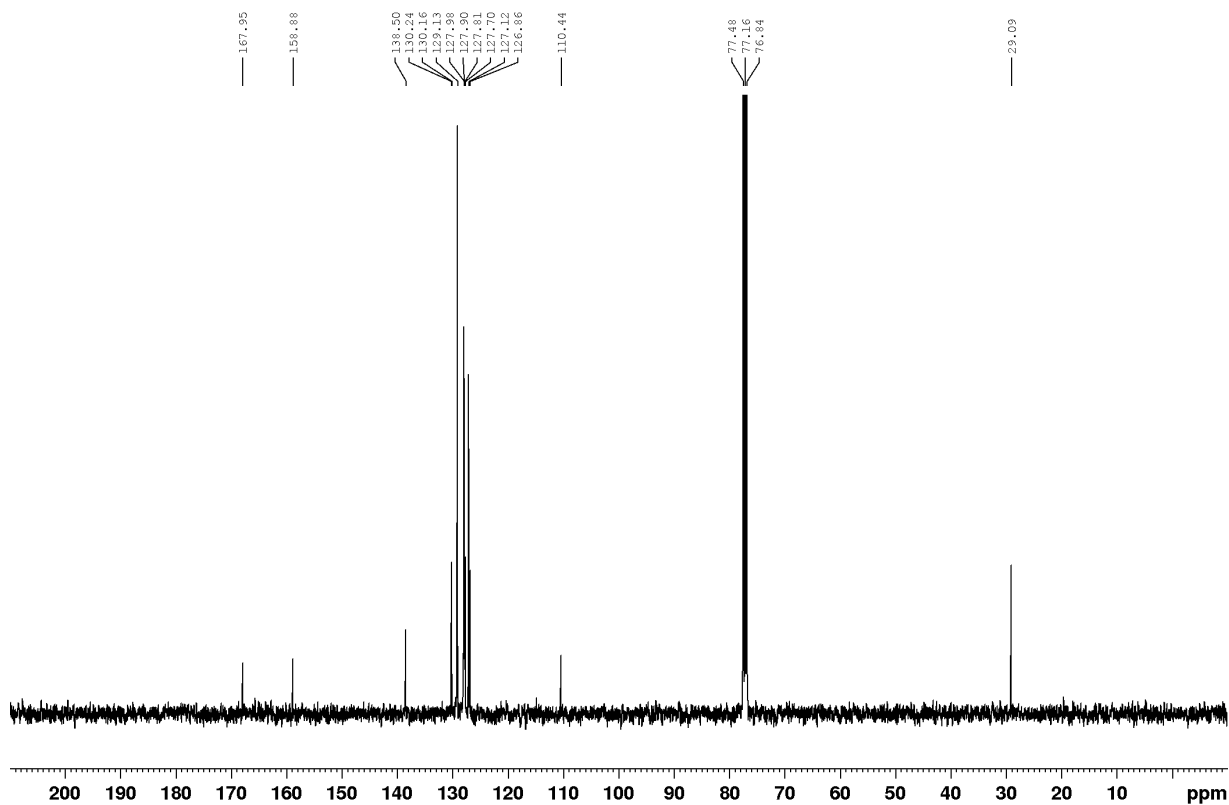
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)



4-Benzyl-3-(naphthalen-2-yl)-5-phenyloxazole (31)

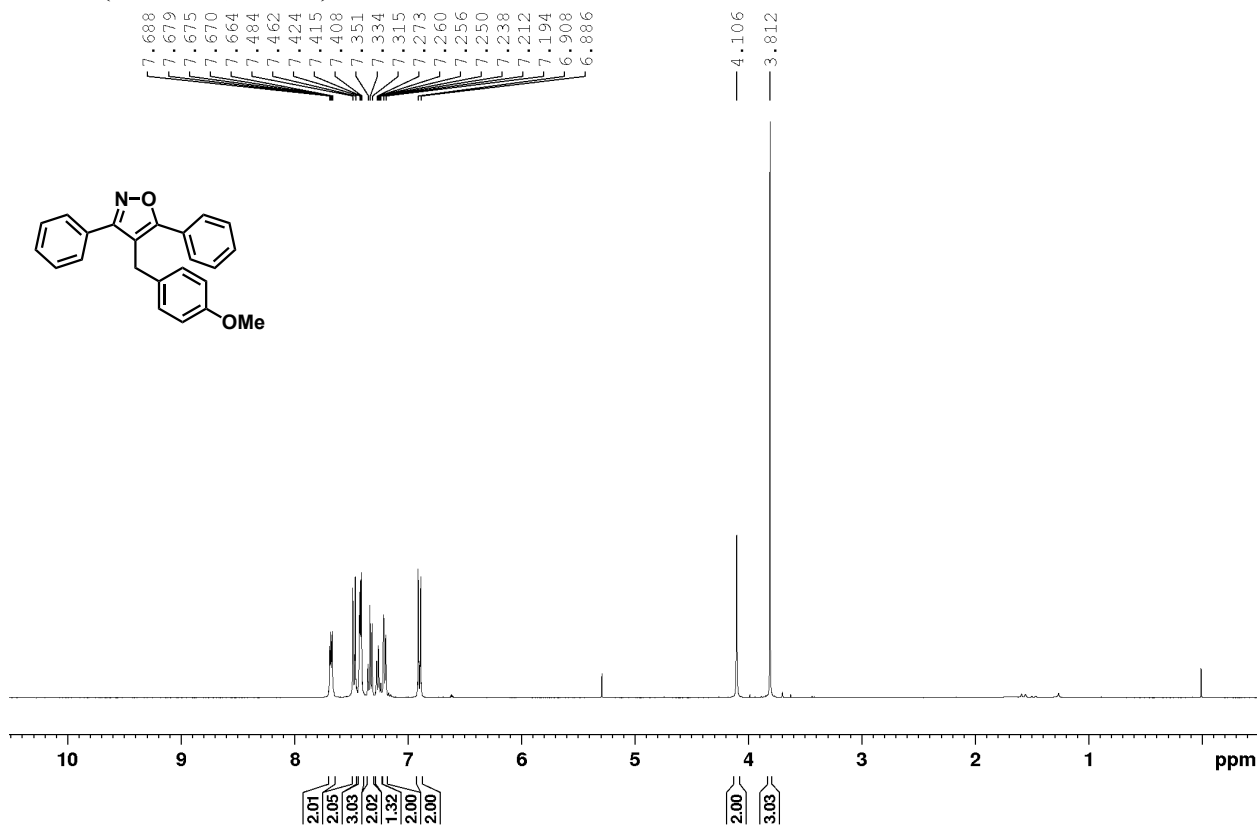
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

4-Benzyl-5-phenyl-3-(thiophen-2-yl)isoxazole (3m)

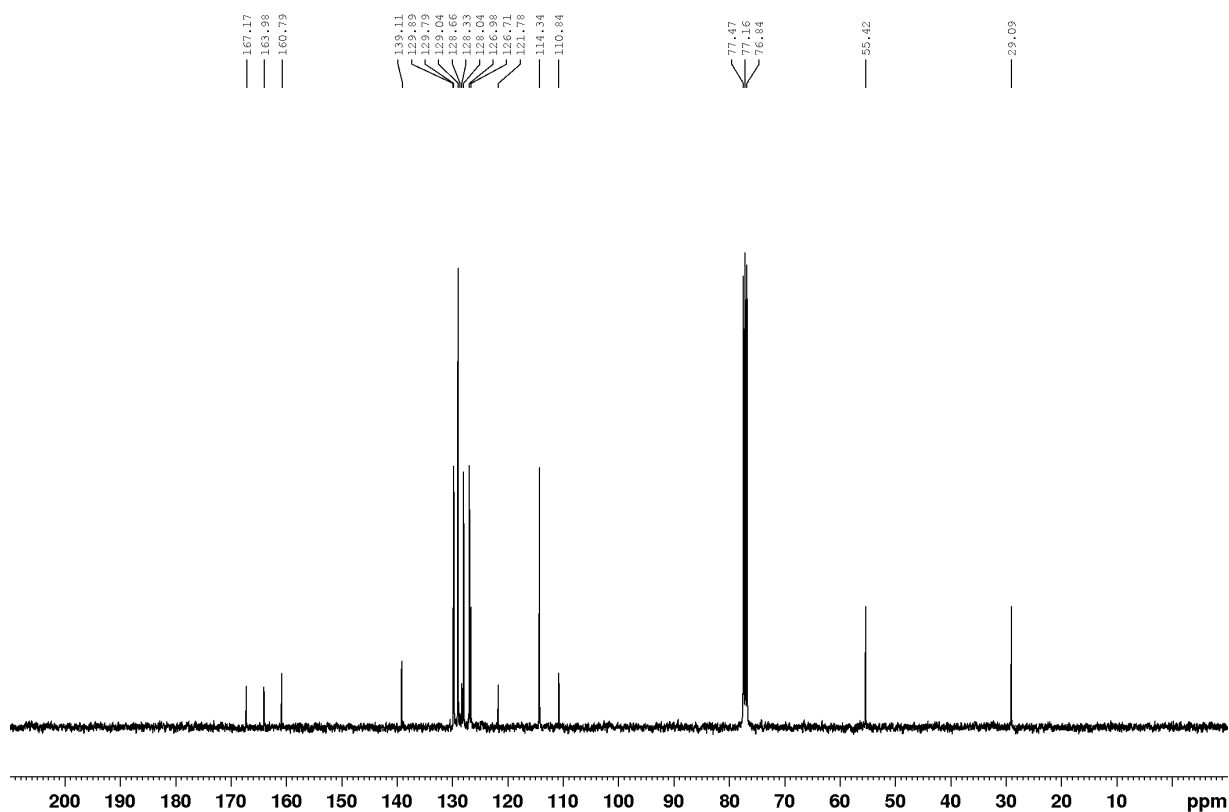
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

4-(4-Methoxybenzyl)-3,5-diphenylisoxazole (3o)

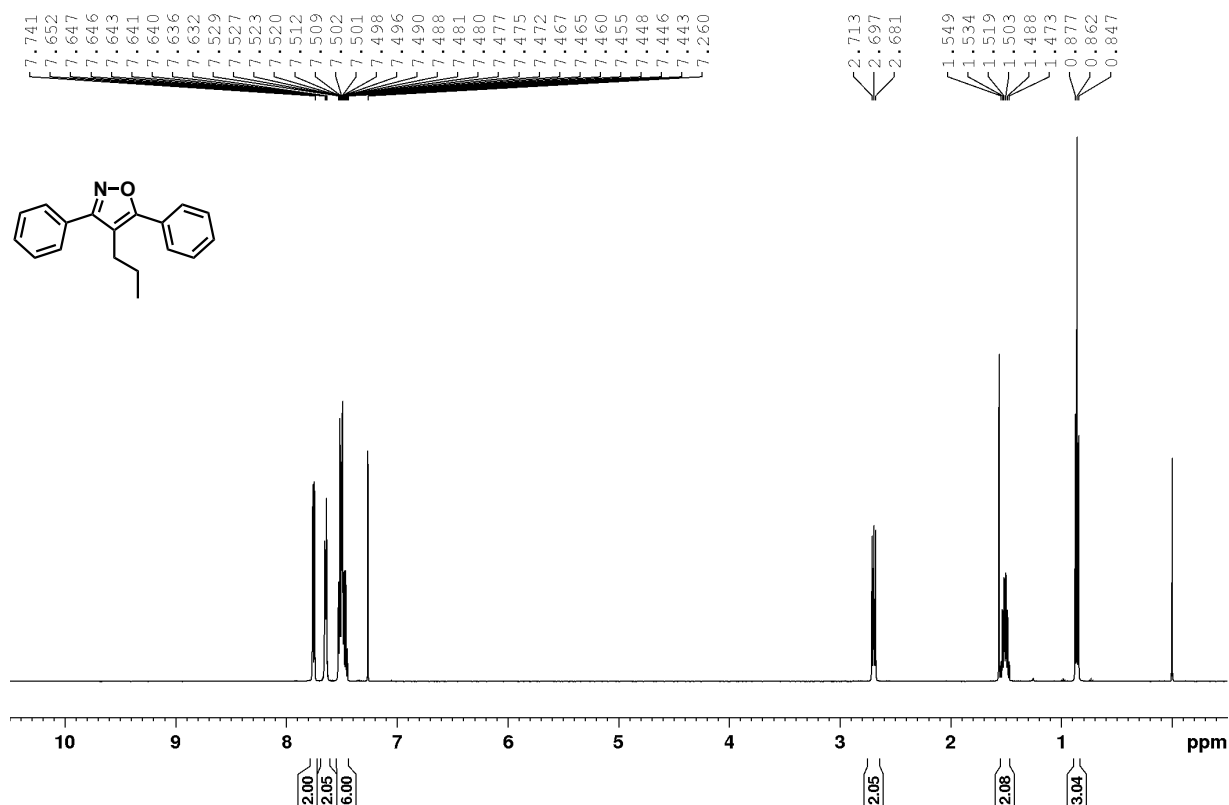
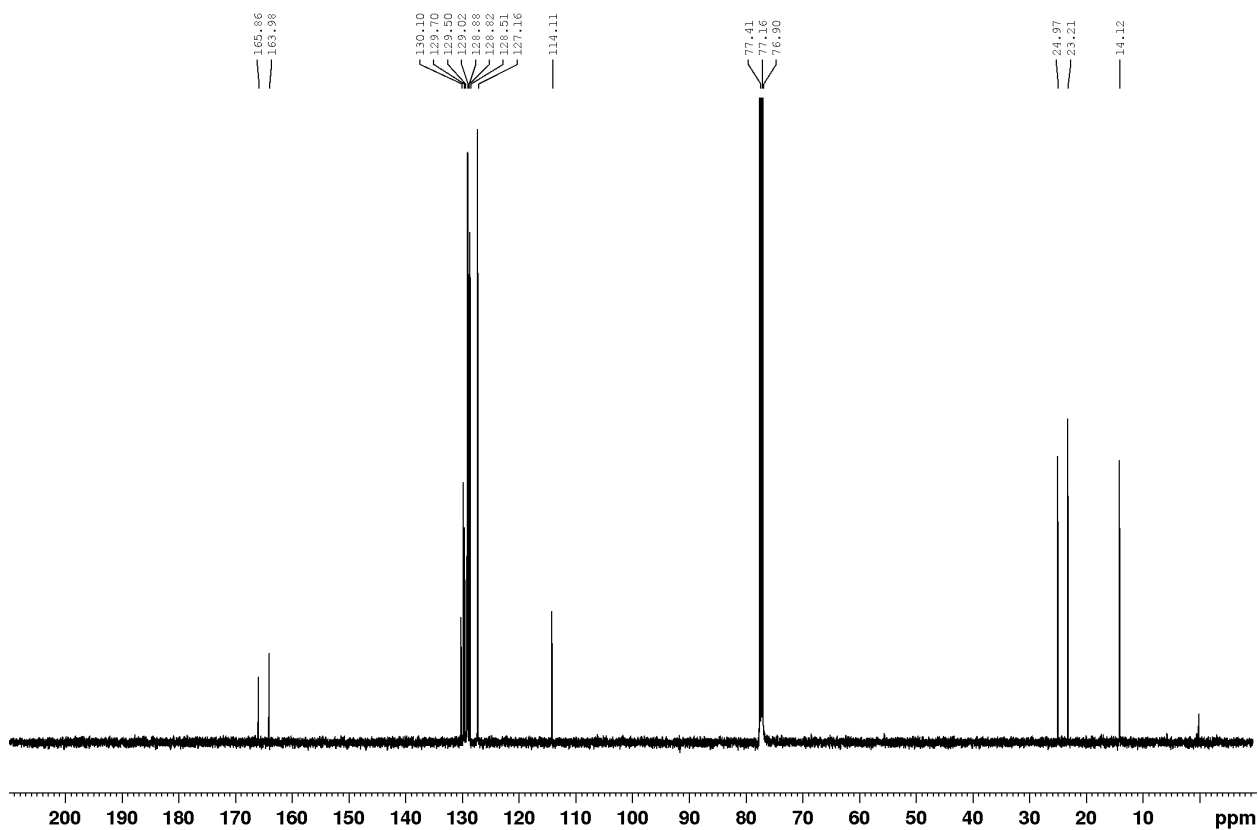
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

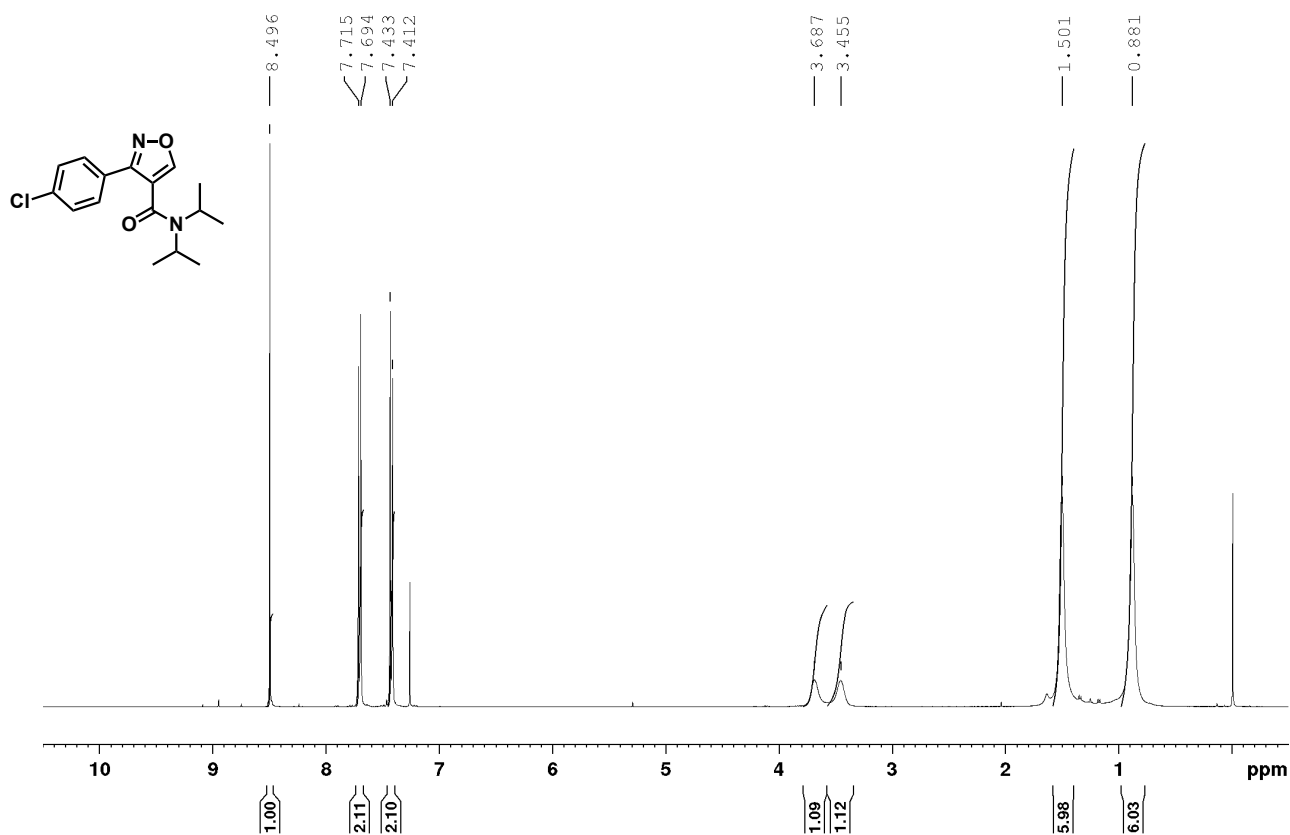
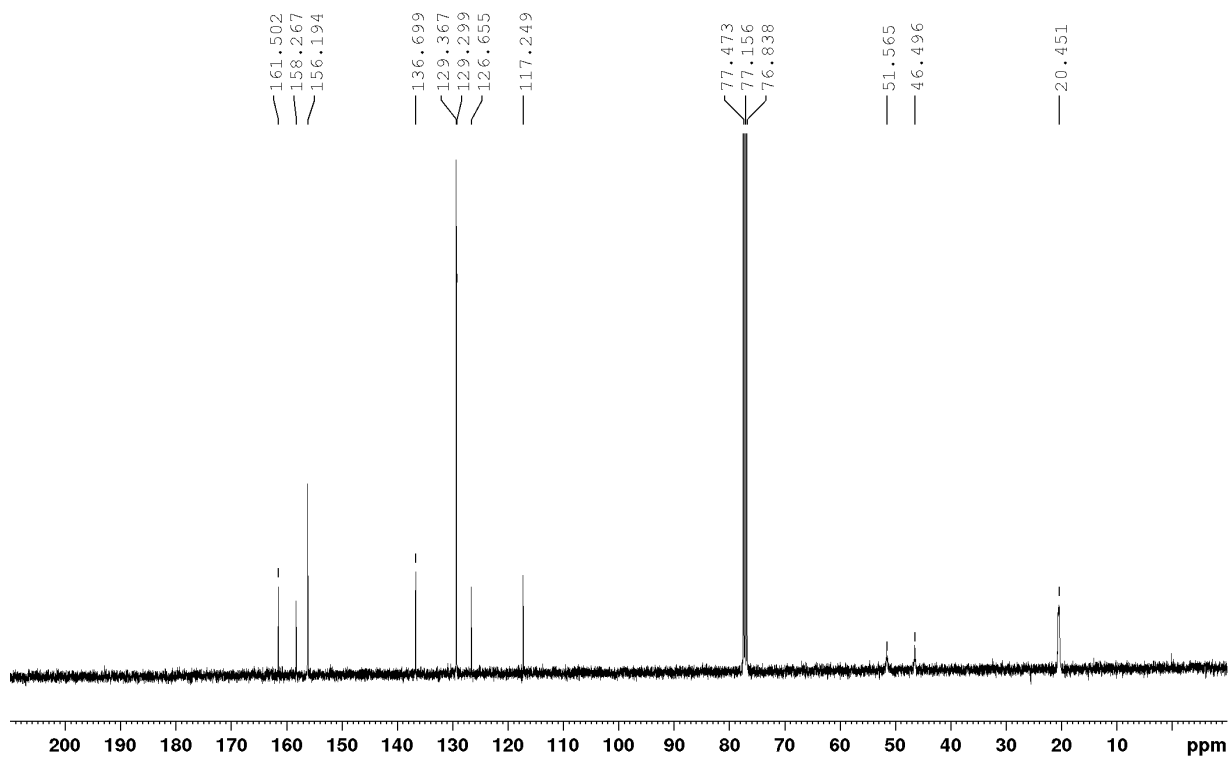


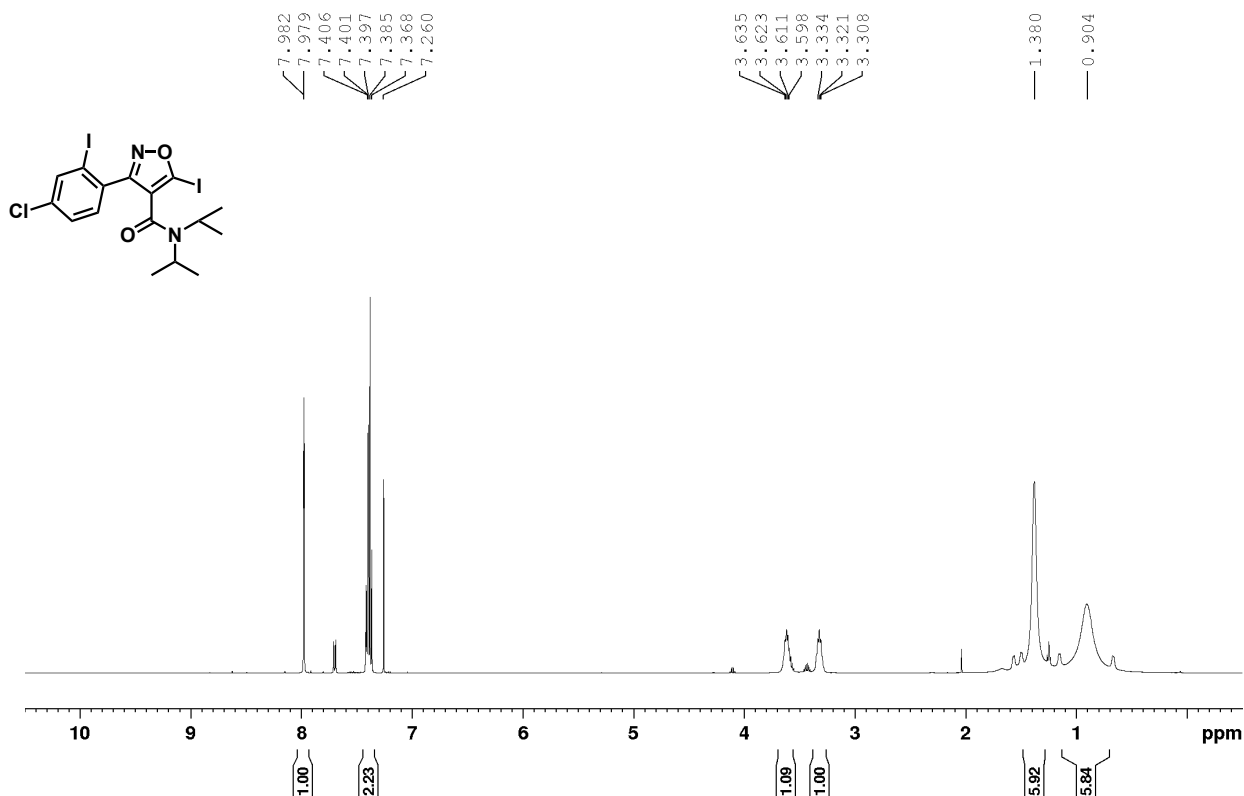
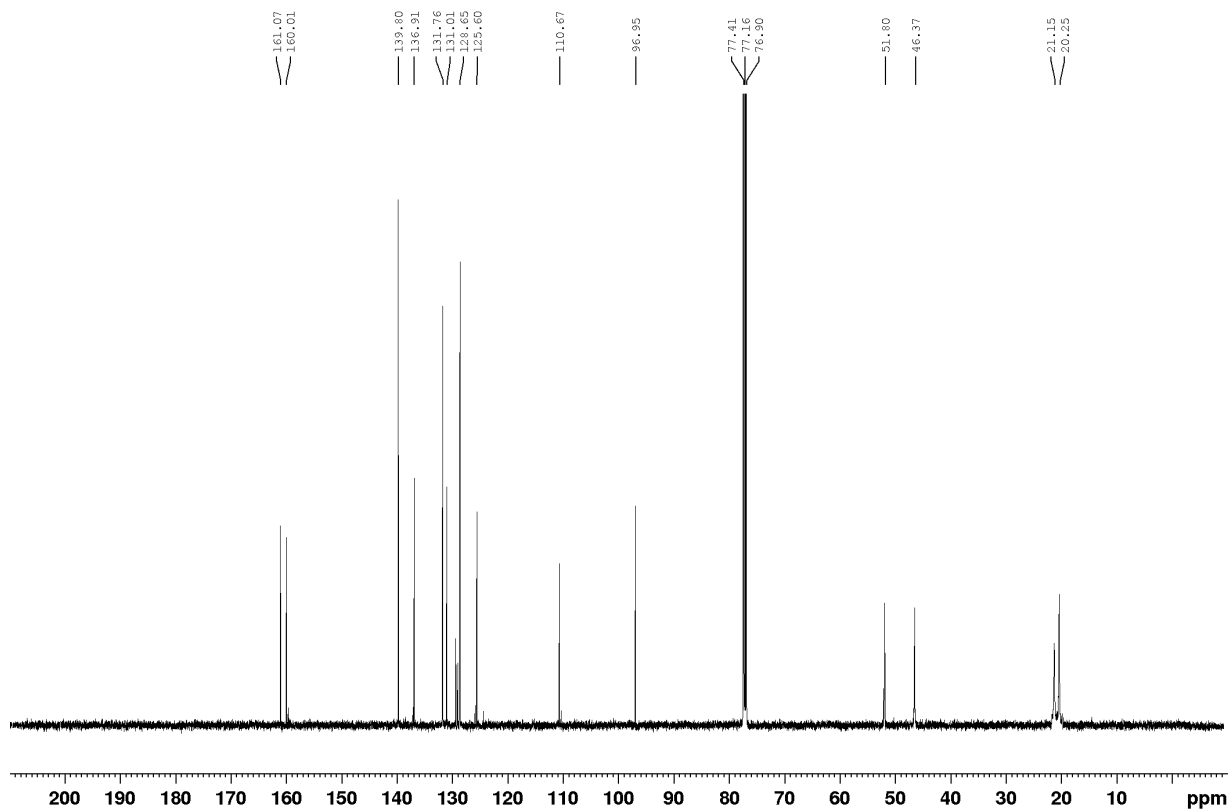
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

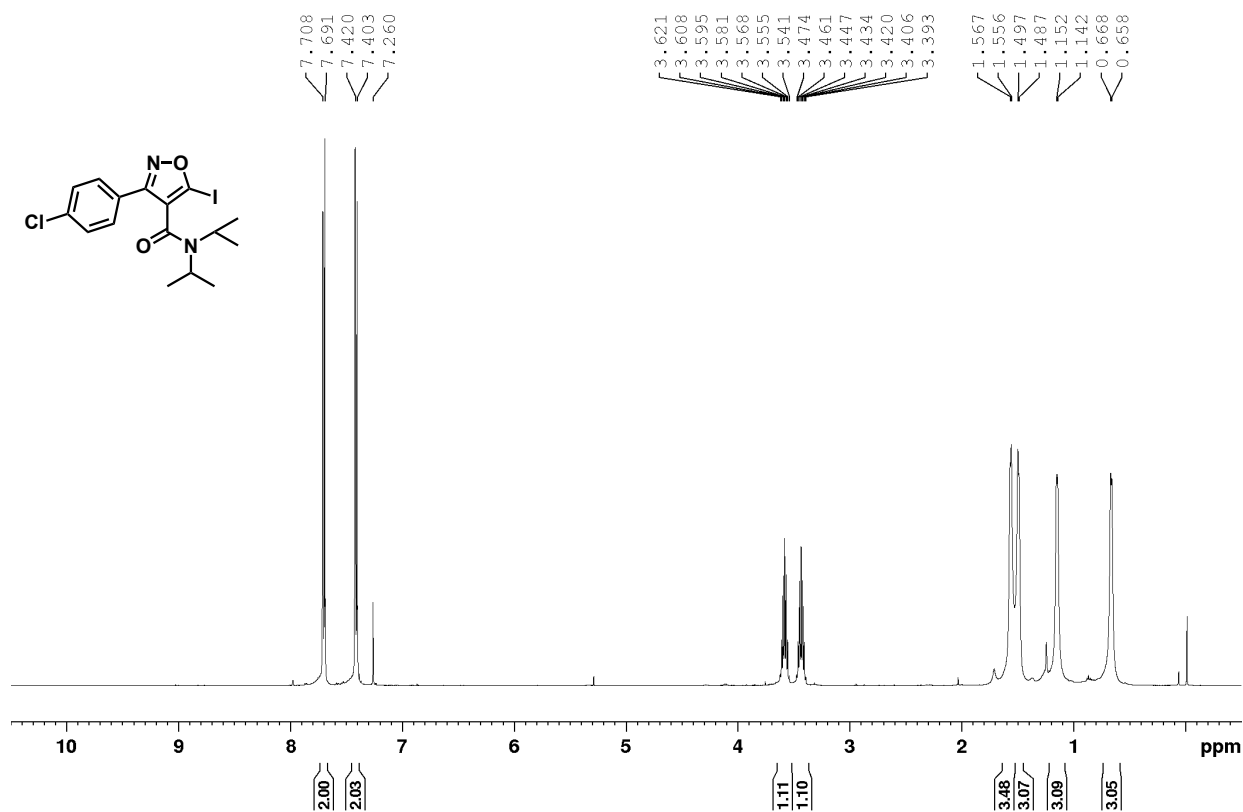
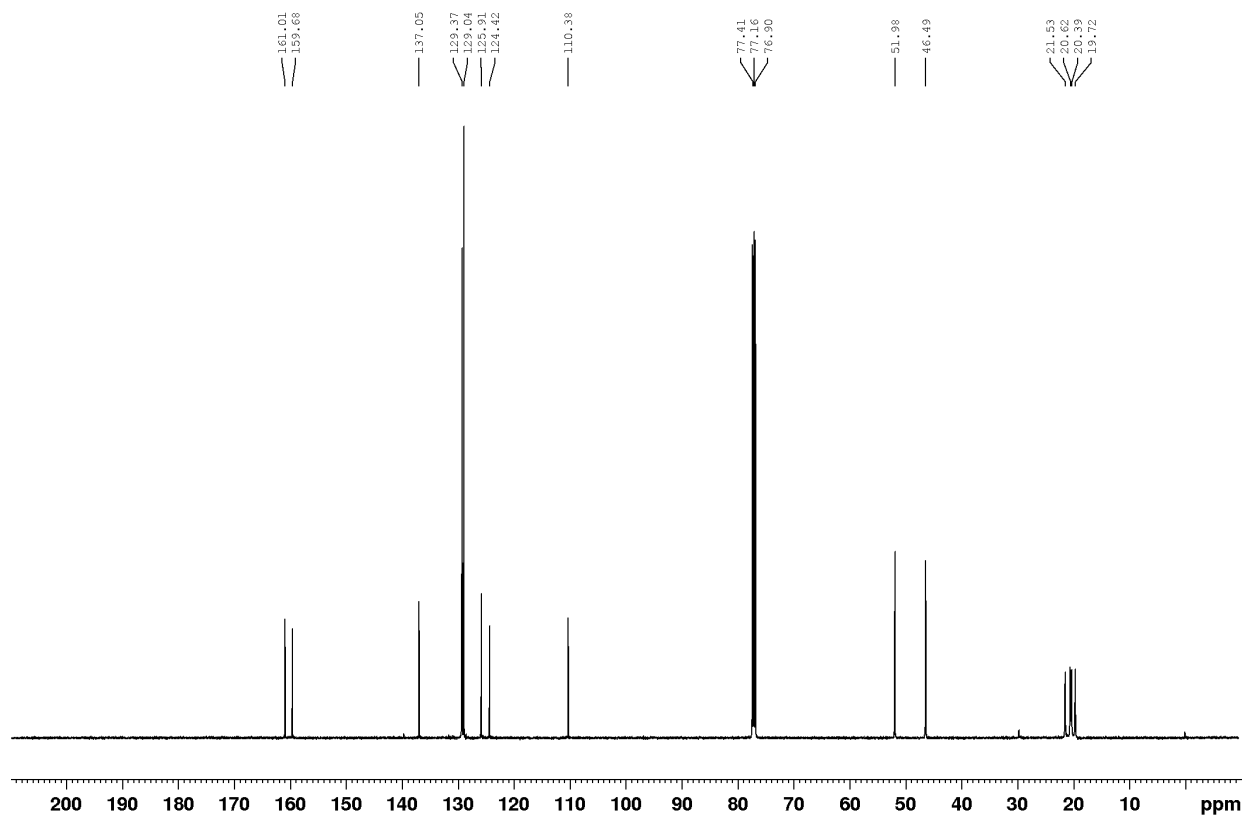


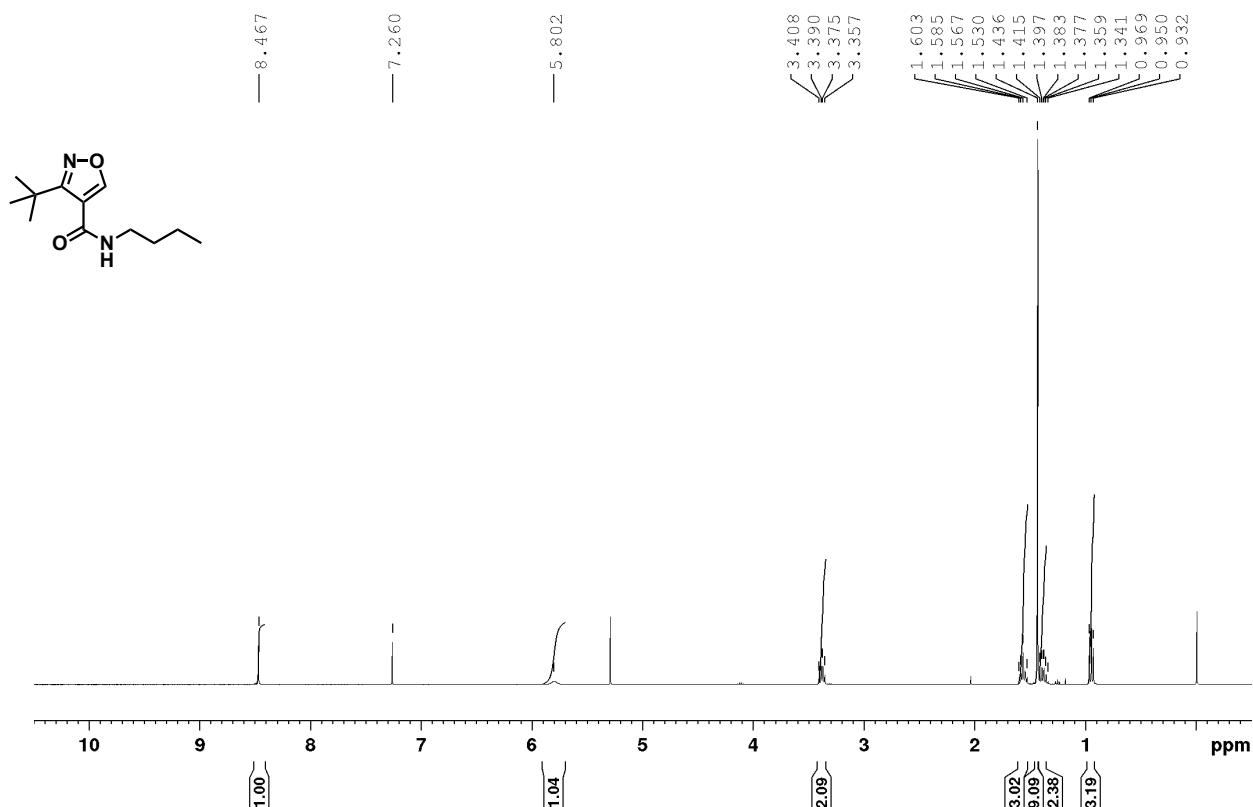
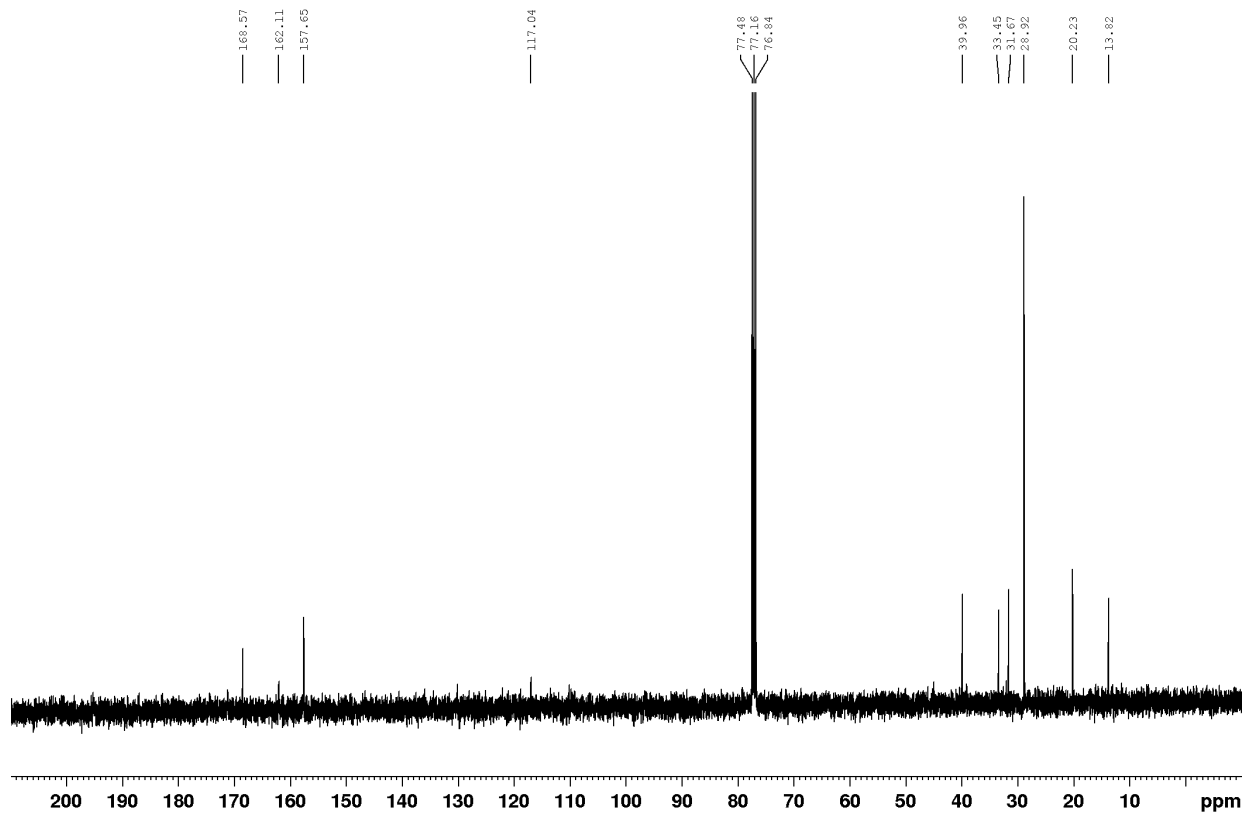
3,5-Diphenyl-4-propylisoxazole (3q)

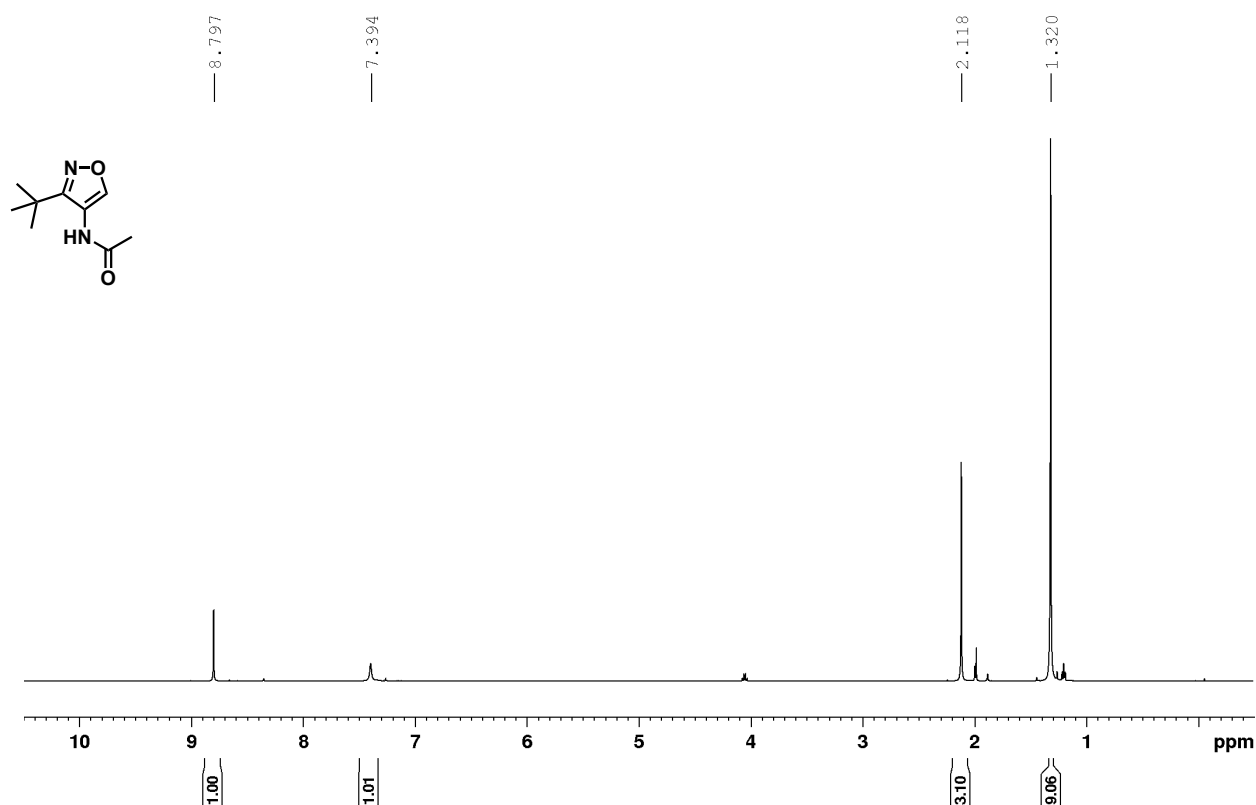
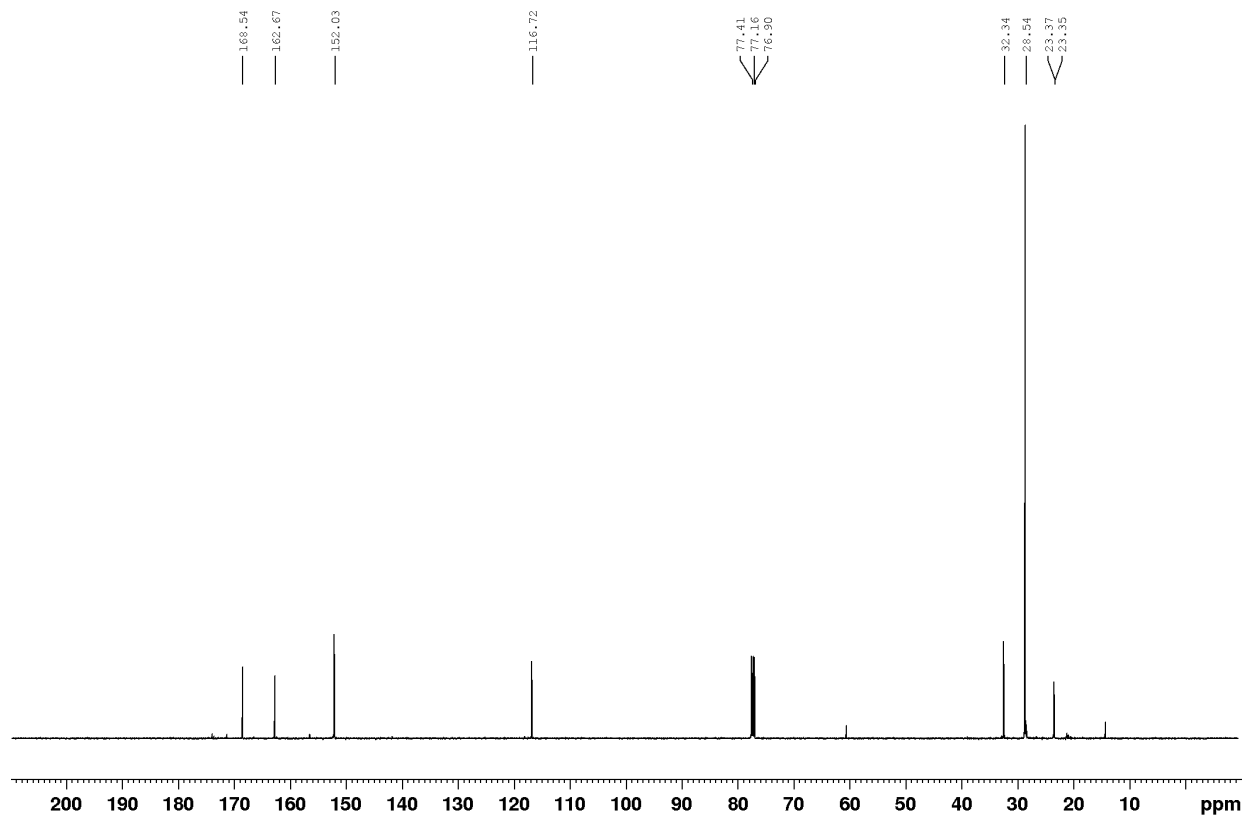
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

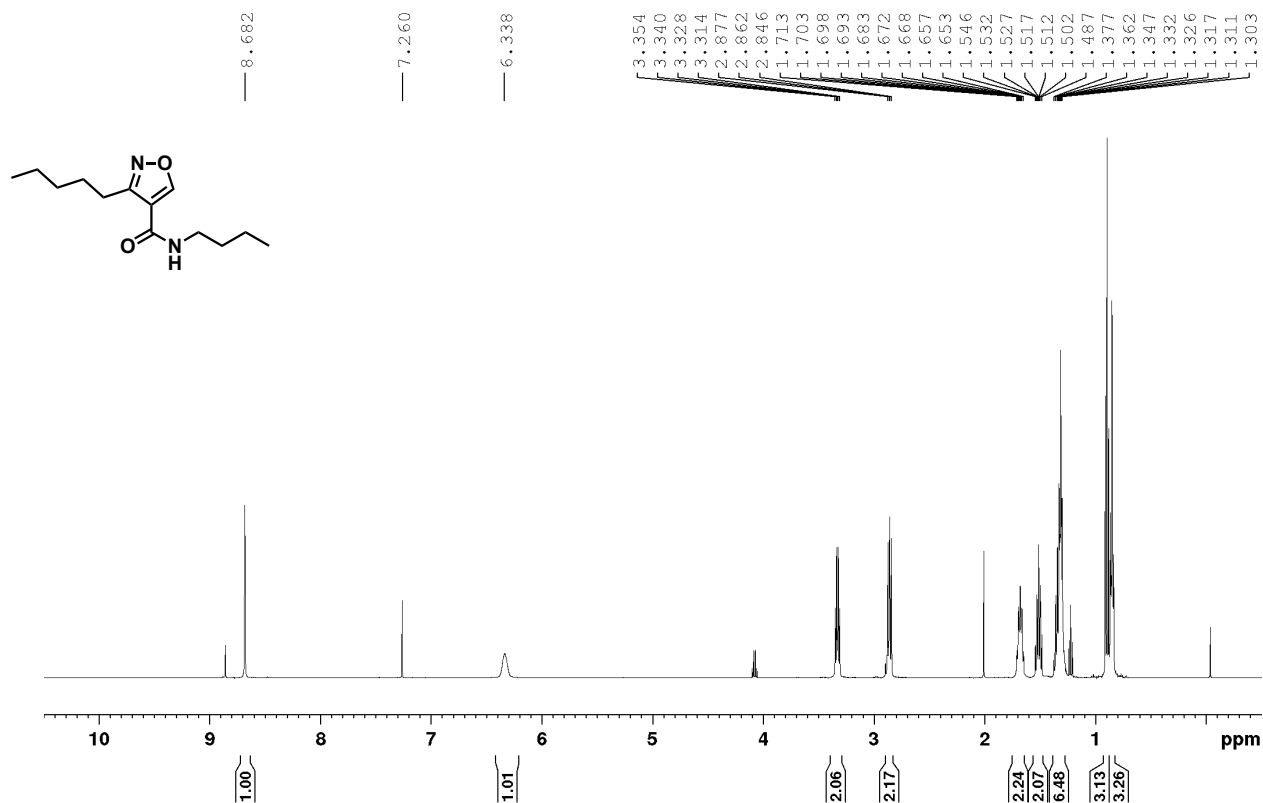
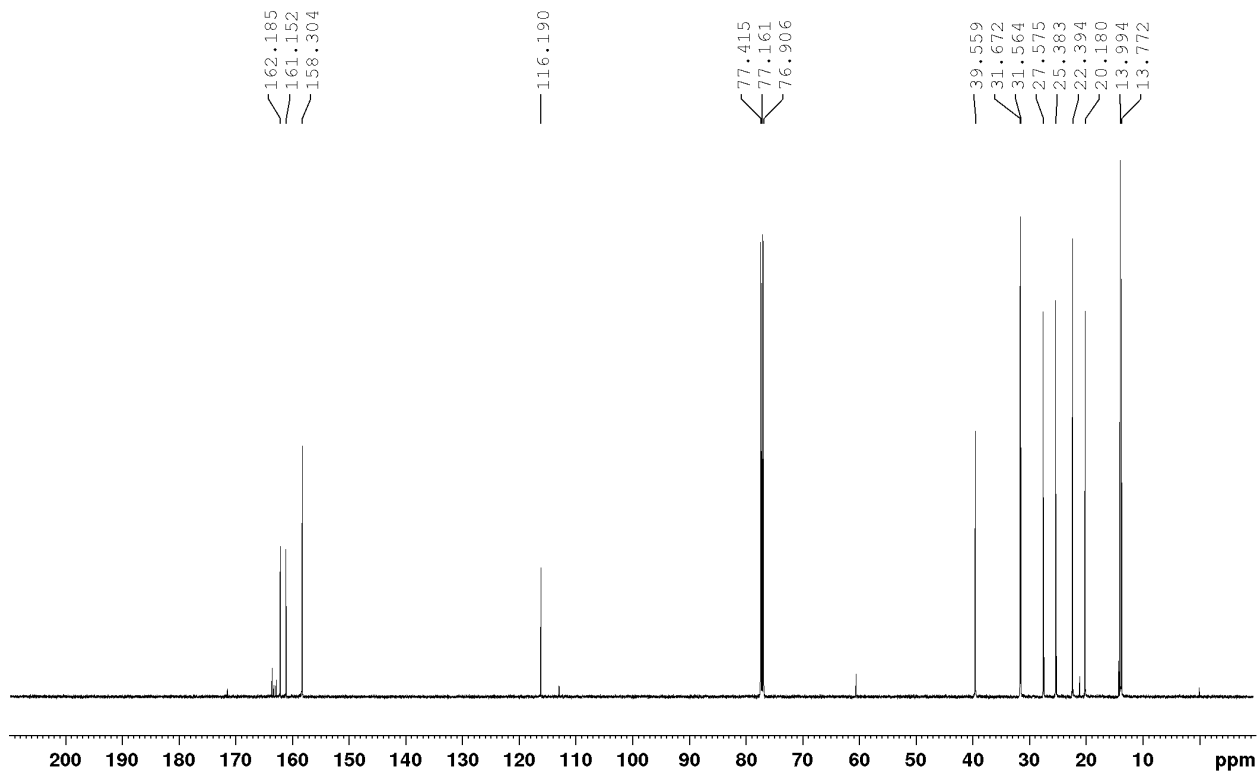
3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide (22) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

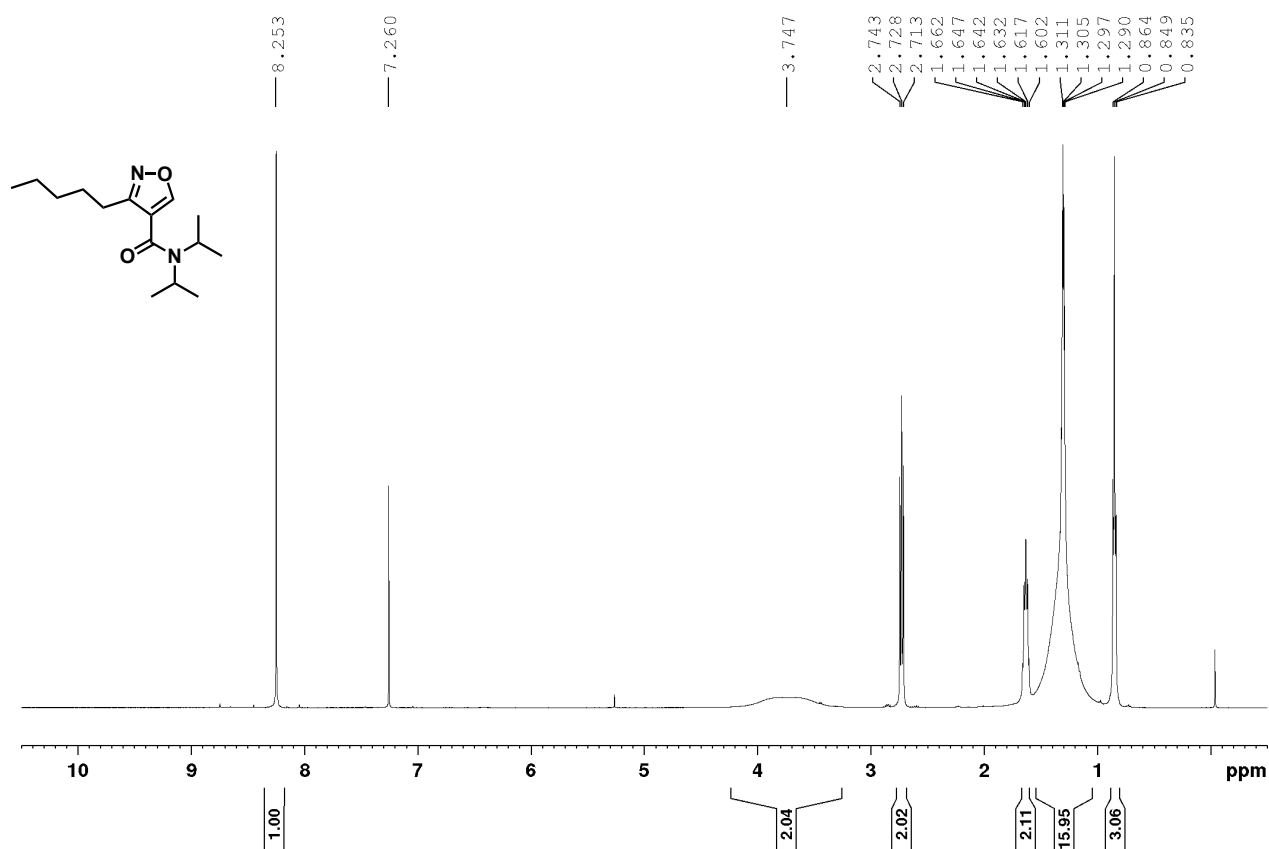
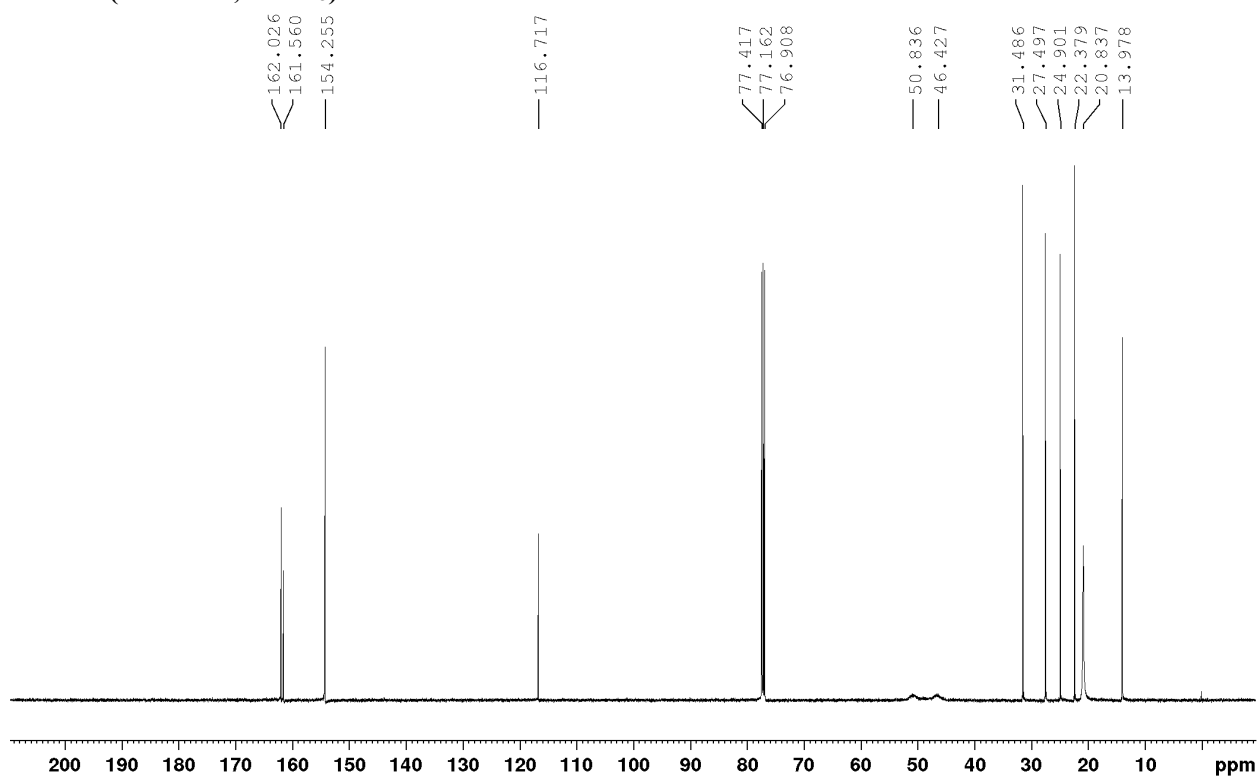
3-(4-Chloro-2-iodophenyl)-5-iodo-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide (23) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

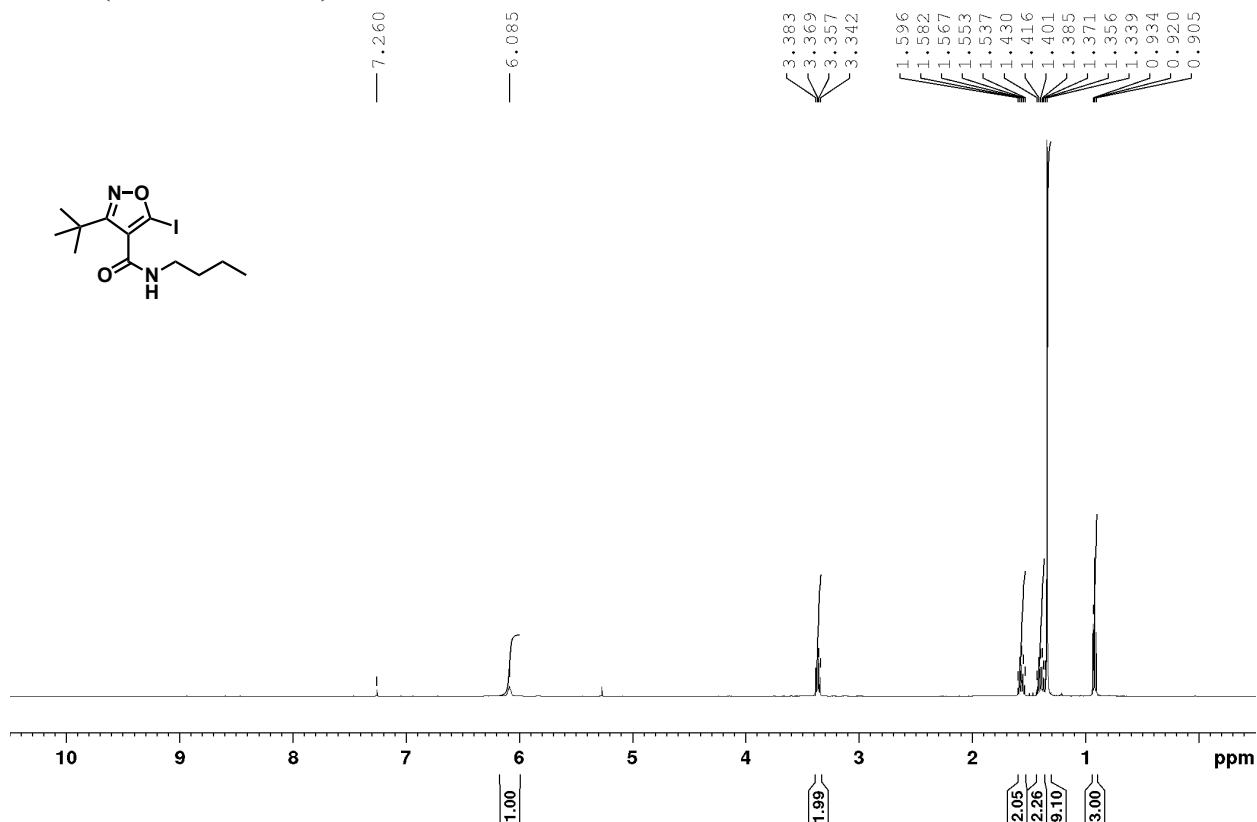
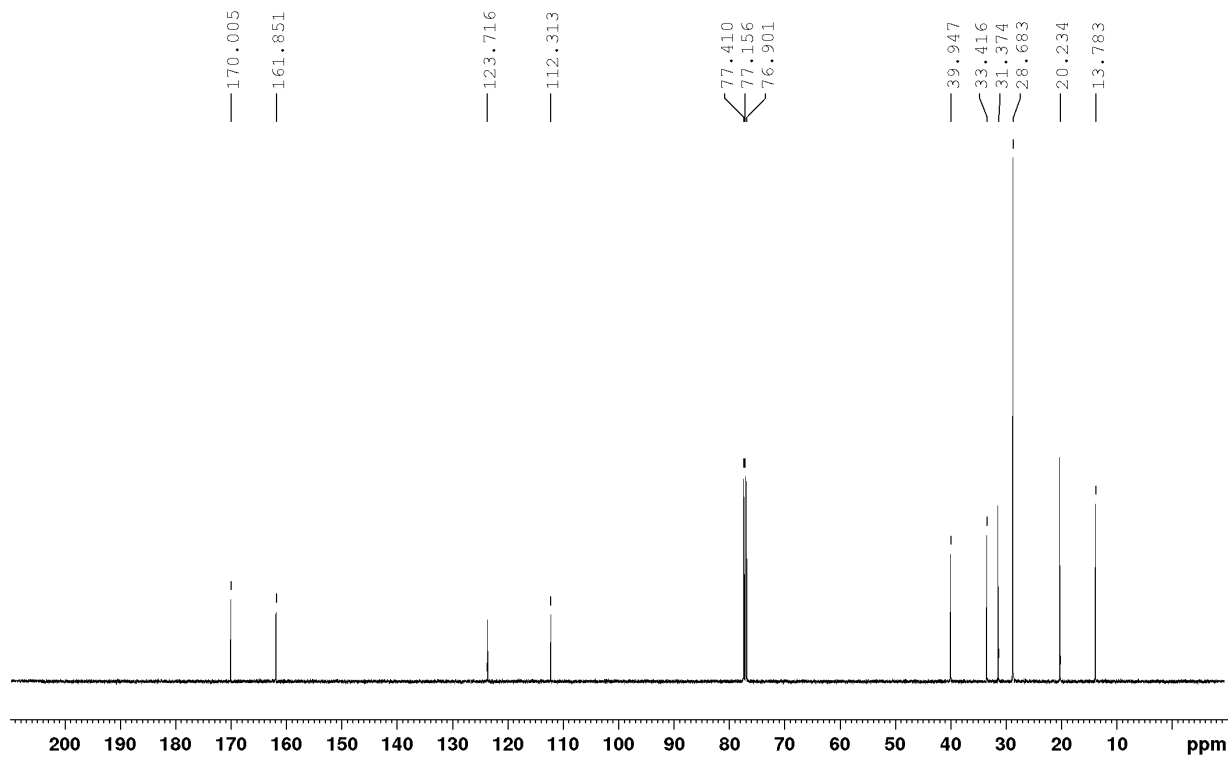
3-(4-Chlorophenyl)-5-iodo-*N,N*-diisopropylisoxazole-4-carboxamide (24) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

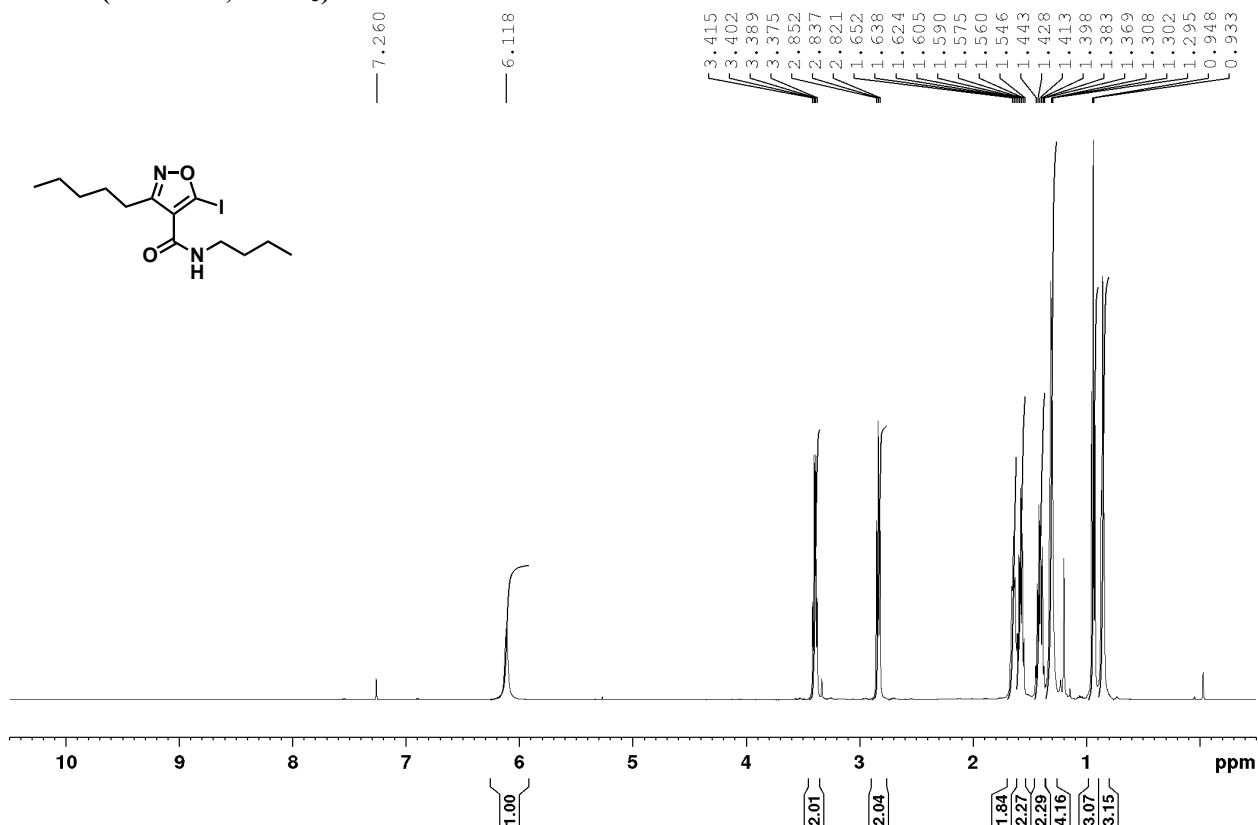
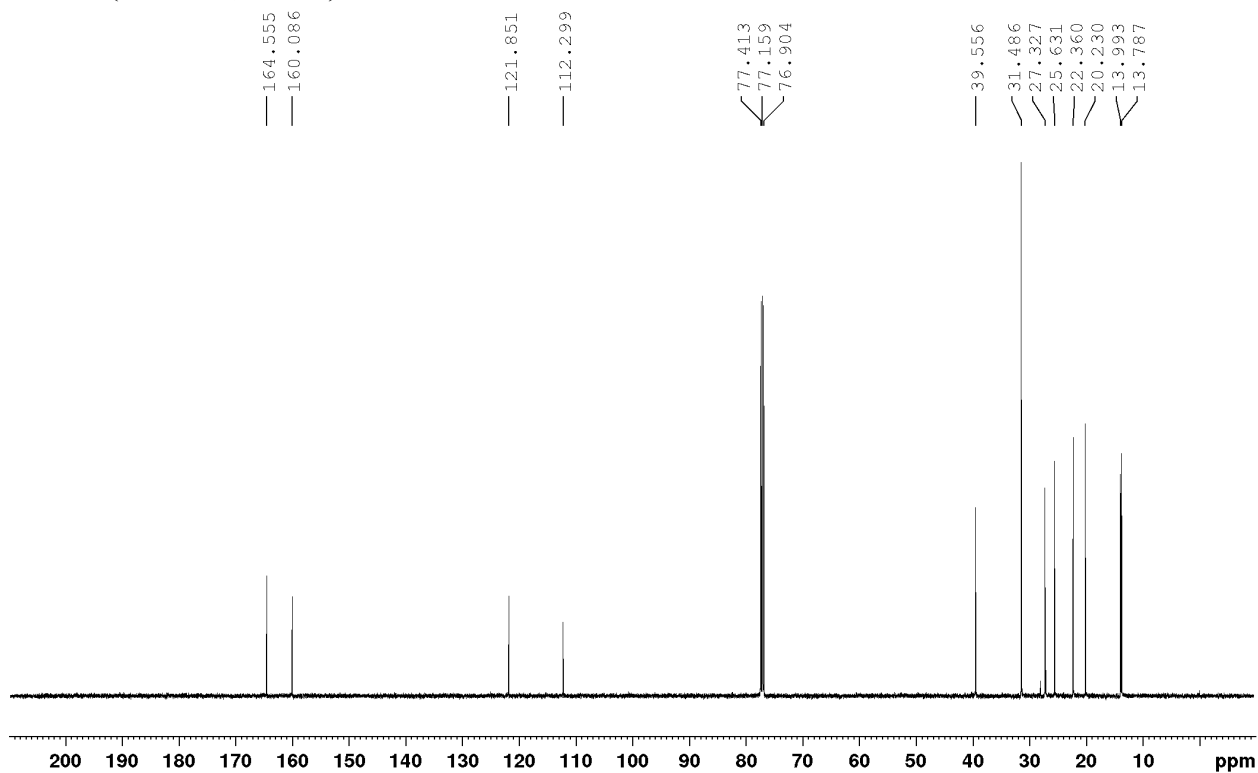
3-(*tert*-Butyl)-*N*-butylisoxazole-4-carboxamide (26a) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

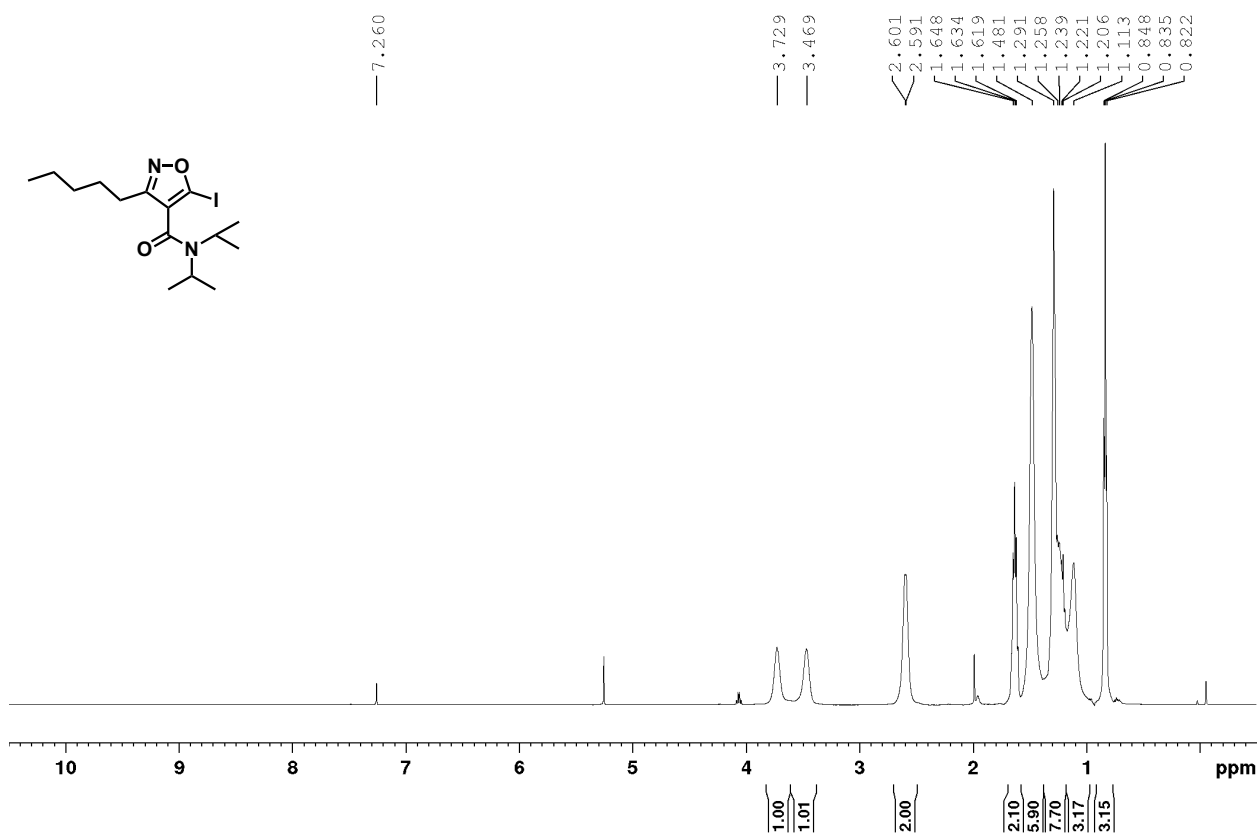
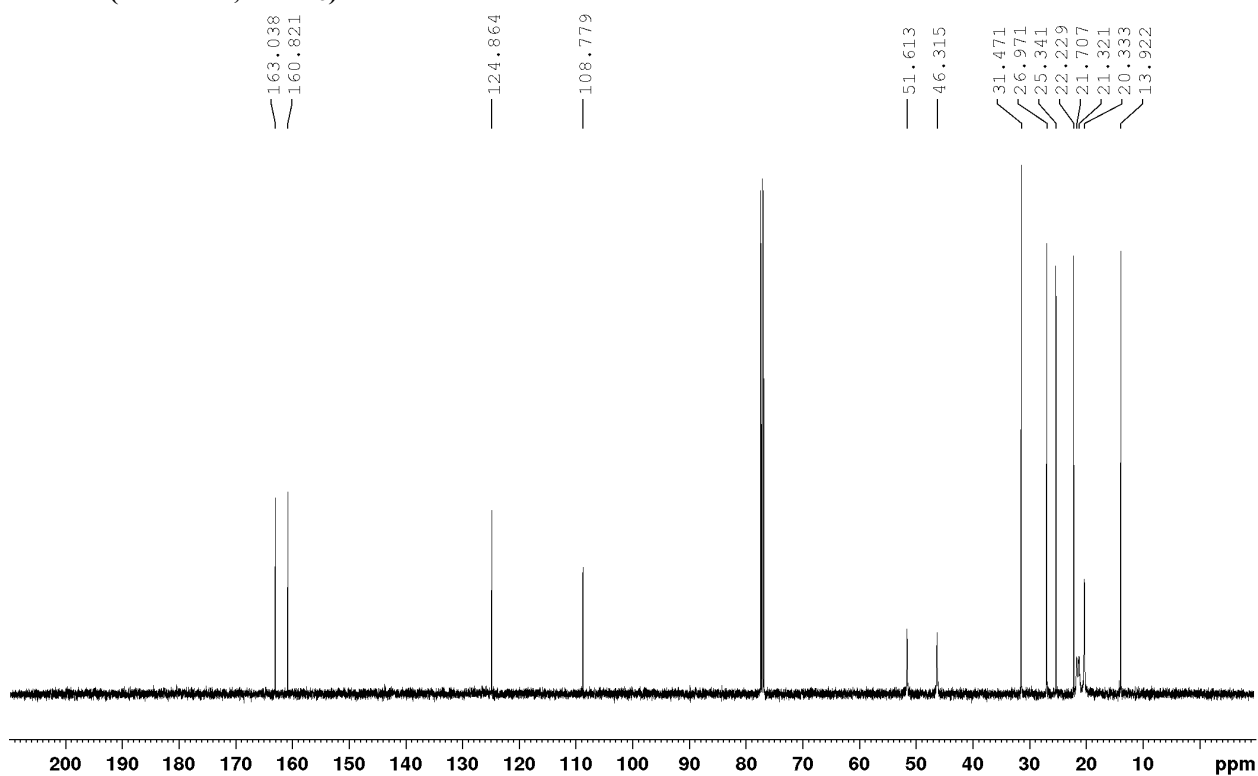
N-(3-(*tert*-Butyl)isoxazol-4-yl)acetamide (26b)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

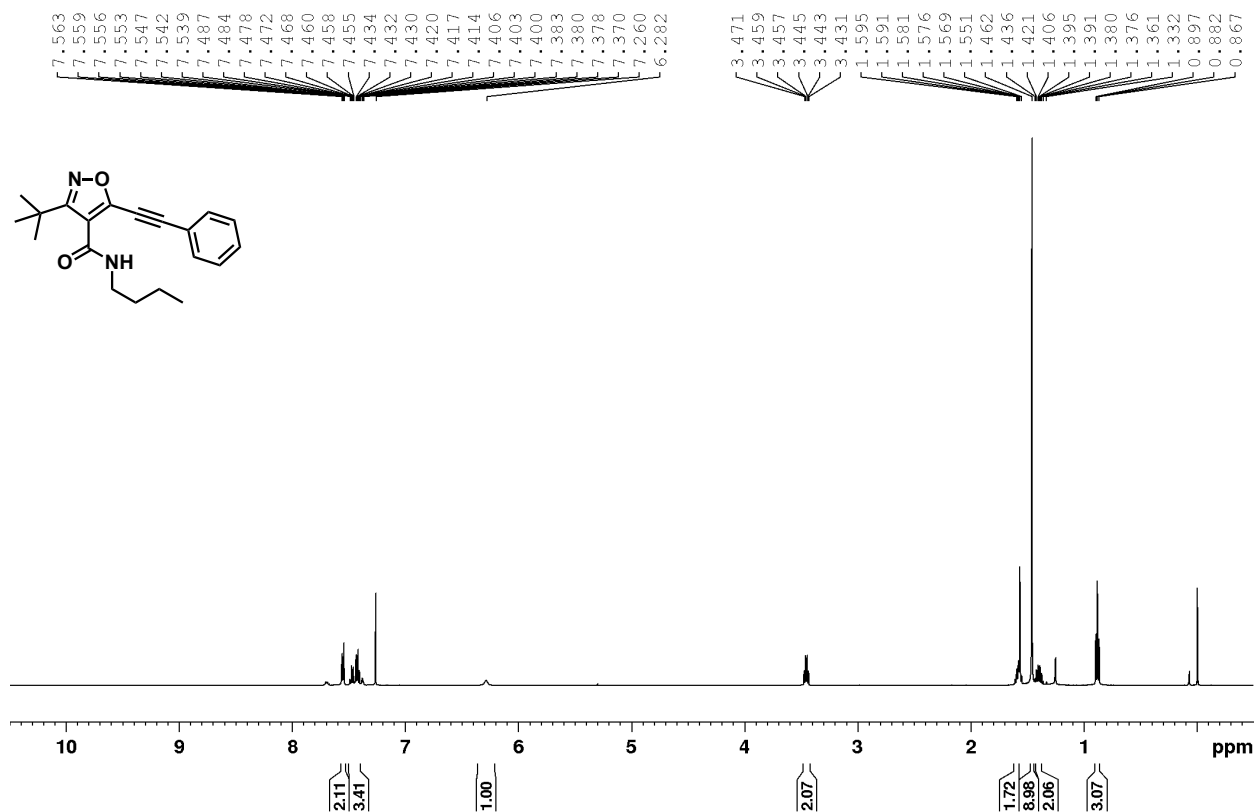
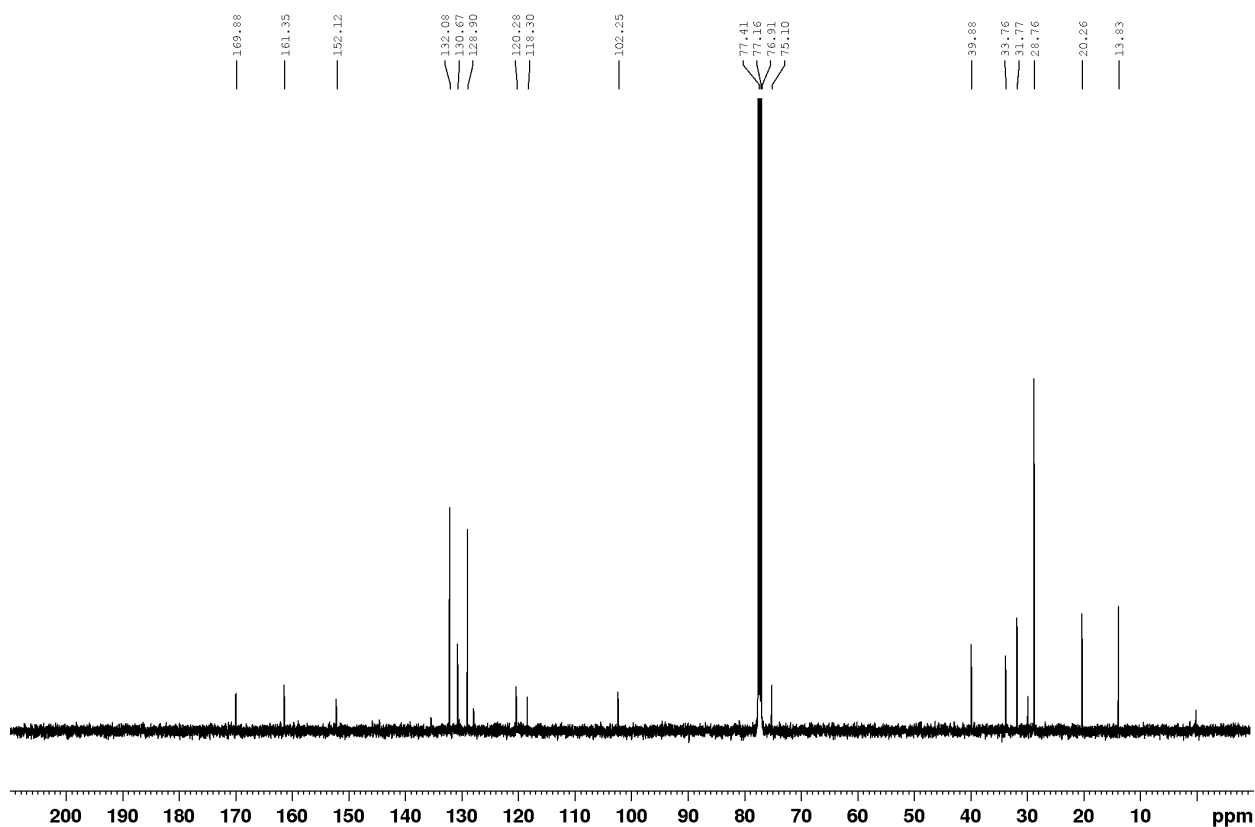
N*-Butyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (26c)*¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

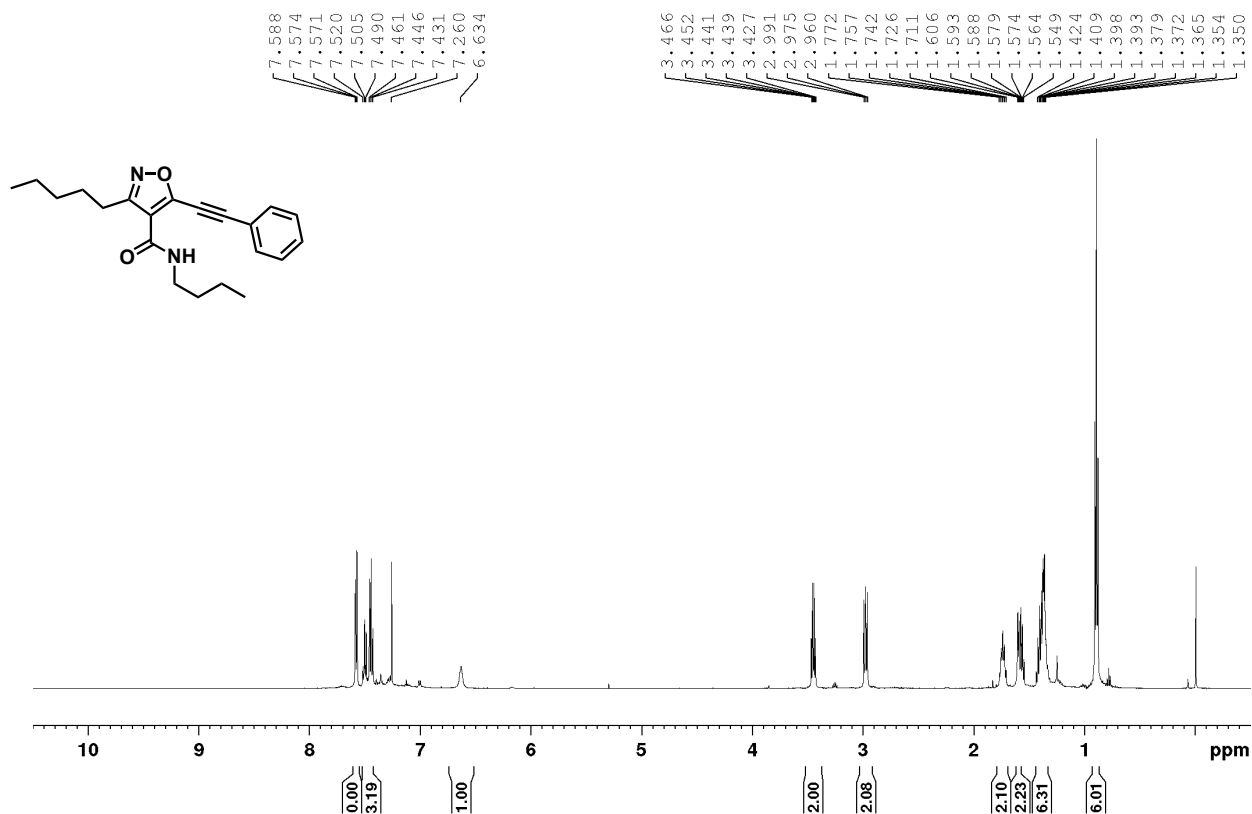
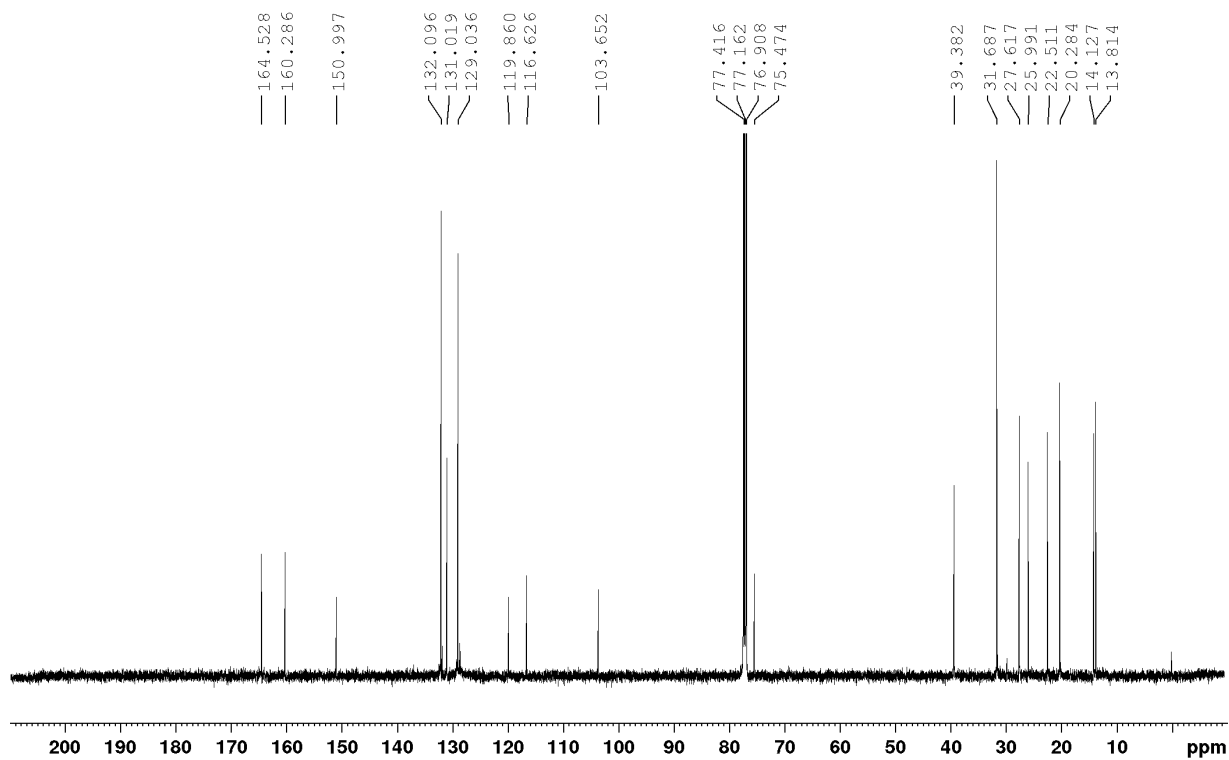
N,N*-Diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (26d)*¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

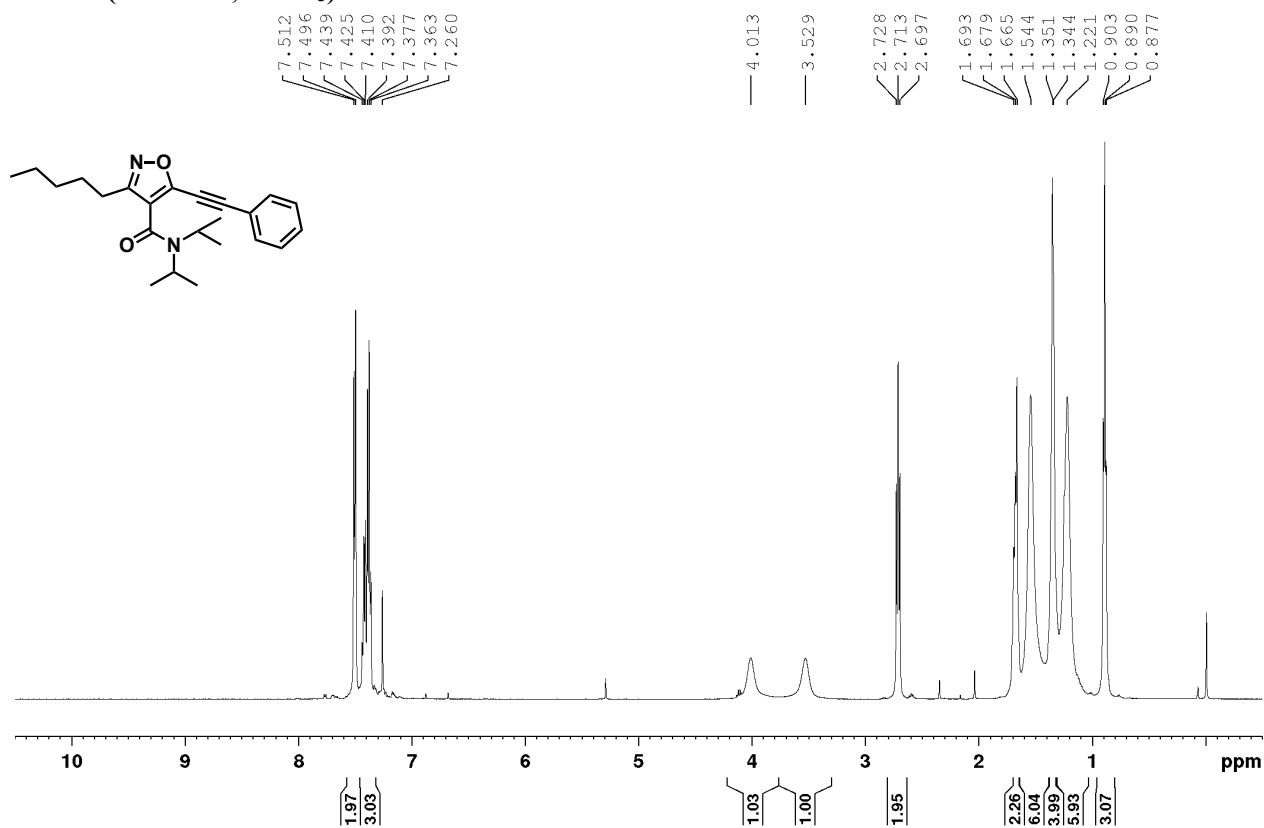
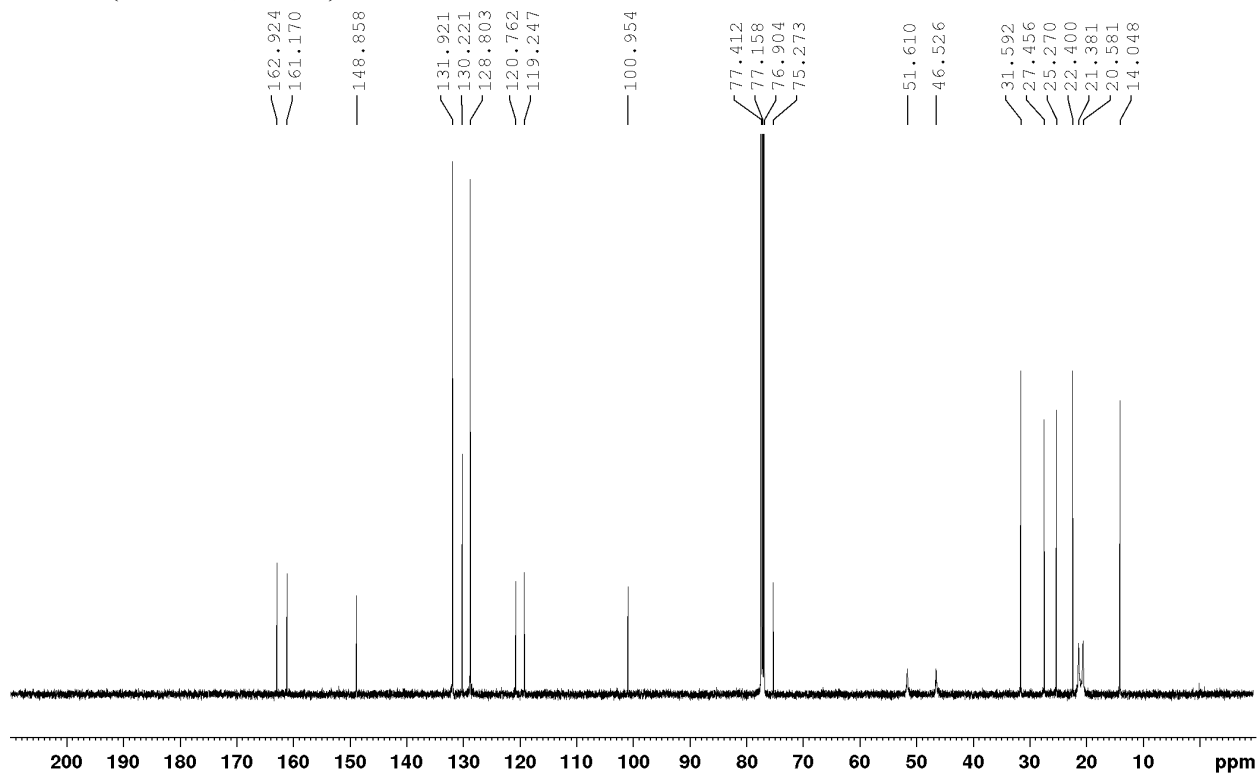
3-(*tert*-Butyl)-*N*-butyl-5-iodoisoxazole-4-carboxamide (27a) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

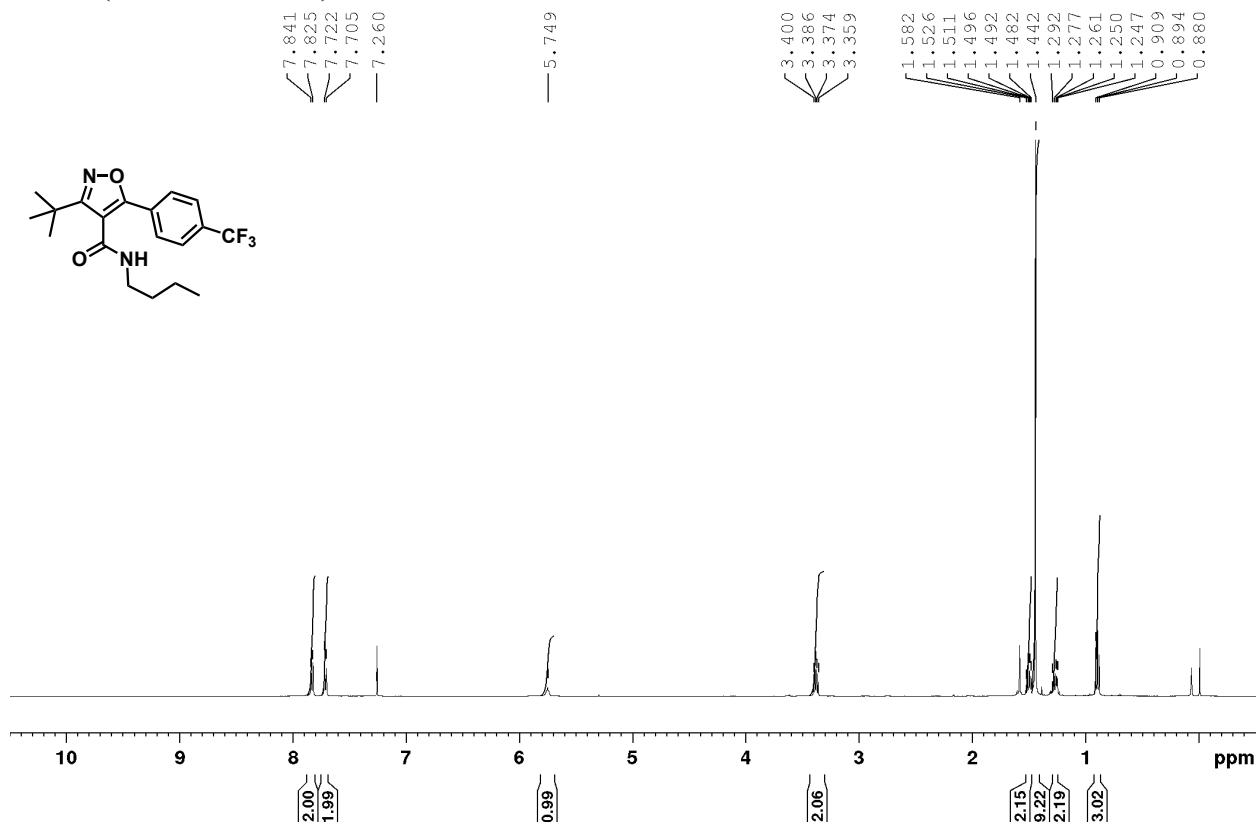
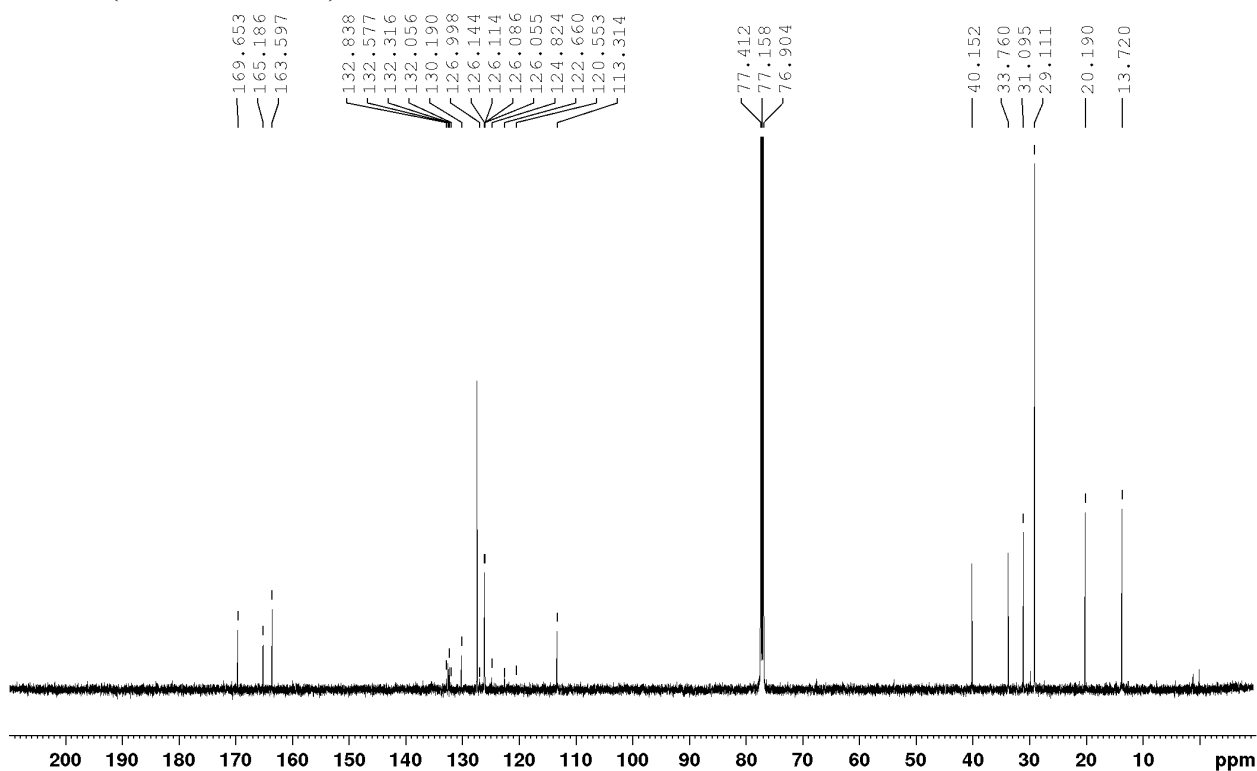
N*-Butyl-5-iodo-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (27c)*¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

5-Iodo-*N,N*-diisopropyl-3-pentylisoxazole-4-carboxamide (27d) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

3-(*tert*-Butyl)-*N*-butyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide (28) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

N*-Butyl-3-pentyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide (29)*¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

N,N*-Diisopropyl-3-pentyl-5-(phenylethynyl)isoxazole-4-carboxamide (30)*¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

3-(*tert*-Butyl)-*N*-butyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoxazole-4-carboxamide (31)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

References

- (1) Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y. Jr.; Suzukawa, V.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3022.
- (2) Hellmuth, T.; Frey, W.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2788.
- (3) Jurberg, I. D.; Gagosz, F.; Zard, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 416.
- (4) T. Hellmuth, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2788.
- (5) P. Yang, H. Xu, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12210.
- (6) L. Li, F. Han, X. Nie, Y. Hong, S. Ivlev, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12392.
- (7) Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8298.
- (8) Yugandar, S.; Nakamura, H. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8382.

第三章

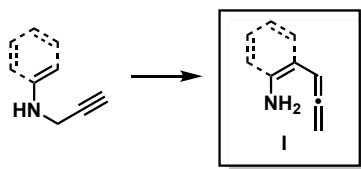
プロパルギルアザ **Claisen** 転位反応:

5-アレニル-4-アミノイソキサゾールの合成

3-1. はじめに

序論で述べた通り、プロパルギルアザ Claisen 転位反応は生成物として求電子的なアレニル基と求核的なアミノ基が隣接した多官能性化合物 **I** を与える分子変換として知られる (Scheme 3-1)。しかしながら、その生成物 **I** は高い反応性ゆえに容易に分子内環化するとされ、実際に単離された例はない。Wan らは ^1H NMR を用いた反応追跡によって Claisen 転位反応由来のアレン中間体が存在することを確認したが¹⁾、依然としてアレン **I** は単離されていない。また、Claisen 転位反応で生じる中間体が有する 2 つの官能基はさらなる分子変換の足掛かりとして利用価値があるにもかかわらず、その中間体 **I** の単離および捕捉が困難であるために、タンデム反応以外でそれらを利用した分子変換の例はない。

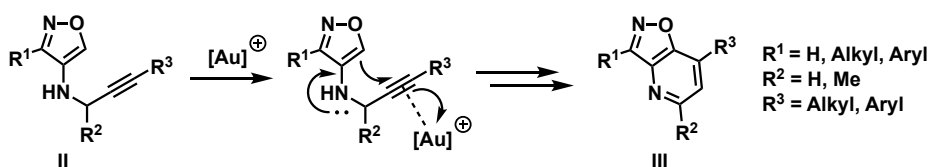
本章では、プロパルギルアザ Claisen 転位反応の機構解明への一つのアプローチとして、当研究室福原、盛田による先行研究^{2,3)}をもとに、カチオン性金 (I) 触媒を用いた 4- (プロパルギルアミノ) イソオキサゾールの Claisen 転位反応の開発に取り組み、未だ単離されたことがない生成物アレン **I** の単離、すなわちプロパルギルアザ Claisen 転位反応の反応機構の実証を目指した。



Scheme 3-1. A Representative Structure of Product of Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

3-2. 研究計画

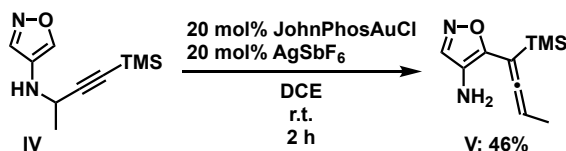
当研究室の福原、盛田はイソオキサゾール 5 位における芳香族求電子置換型反応による新規縮環イソオキサゾール合成法を開発した (Scheme 3-2)⁴⁾。4 位にプロパルギルアミノ基を有するイソオキサゾール **II** に対してカチオン性金 (I) 触媒を作用させることで分子内環化が進行し、ピリジンと縮合したイソオキサゾール **III** を得た。すなわち、イソオキサゾール 5 位の低い求核性を 4 位に置換されたヘテロ原子によって補い、またカチオン性金 (I) 触媒によって 4 位側鎖の内部アルキンを求電子的に活性化することで、芳香族求電子置換型反応が進行した。



Scheme 3-2. Gold Catalyzed Intermolecular S_{EAr} Reaction

一方、アルキン上の置換基 R^3 がトリメチルシリル基 (TMS 基) であるイソオキサゾール **IV** は、分子内環化の生成物であるイソオキサゾロピリジン **III** ではなく、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **V** を与えた (Scheme 3-3)。この生成物は上述の単離不可能とされた化学種であったが、これ以上の検討はなされず、本反応の基質適用範囲や構造要件は明らかにされなかった。そこで、本研

究ではこの先行研究に基づき、 π 酸性のカチオン性金 (I) 触媒によるプロパルギルアミノイソオキサゾールの Claisen 転位反応を検討した。まず反応条件を検討し、プロパルギルアザ Claisen 転位反応の収率向上、および生成物の単離を目指した。



Scheme 3-3. Propargyl Aza-Claisen Rearrangement of Isoxazole IV

プロパルギルアザ Claisen 転位反応を検討するにあたり、イソオキサゾール **1a** をモデル基質として用いた (Figure 3-1)。3 位に 4-クロロフェニル基を有するイソオキサゾール **1a** は、先行研究で用いられたイソオキサゾール **IV** と比較して安定で取り扱いが容易であるためである。反応条件を確立したのち、本反応の基質適用範囲を検討し、さらに本反応の基質の一般化を目指した。また、DFT 計算を用いて推定反応機構のエネルギープロファイルを試算し、理論計算の観点から本反応を考察した。

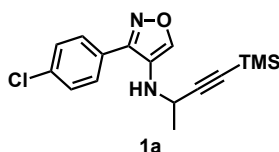


Figure 3-1. The Structure of 4-(Propargylamino)isoxazole **1a**

3-3 プロパルギルアザ Claisen 転位反応の開発

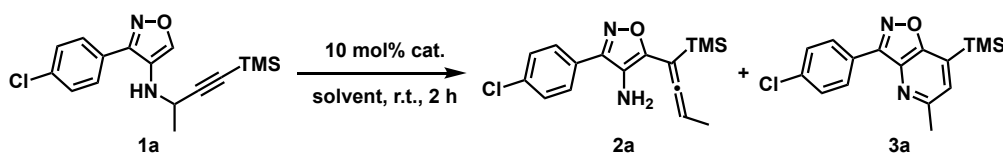
前節で述べた 4-プロパルギルアミノイソオキサゾール **1a** を基質とし、プロパルギルアザ Claisen 転位反応が選択的に進行する反応条件を探索した。本反応のパラメータとして、金属触媒と触媒配位子、および溶媒を検討した。

3-3-1 反応条件最適化

本反応で最も重要な要素である、アルキンを求電子的に活性化させる π 酸性金属触媒の検討から述べる (Table 3-1)。アセトニトリル溶媒中、室温条件にて 10 mol% の金属触媒とイソオキサゾール **1a** を混合した。まず、先行研究と同じ条件、Buchwald 型配位子の JohnPhos⁵⁾ を配位子とした金 (I) 触媒と銀塩 AgSbF₆ の存在下では、Claisen 転位反応による生成物アレン **2a** と環化体であるピリジン **3a** がそれぞれ収率 54%、24% で得られた (entry 1)。三価の塩化金 (III) を金触媒として用いると、アレン **2a** は全く生成せず、ピリジン **3a** が収率 29% で得られた (entry 2)。金触媒に添加した銀塩もアルキンを活性化する⁶⁾ことからトリフルオロメタン酸銀を触媒として用いたが、わずかにアレン **2a** を与えるもほとんど反応は進行しなかった (entry 3)。その他の金属触媒としてロジウム触媒 [Rh(cod)Cl]₂ やトリフルオロメタン酸銅、およびトリフルオロメタン酸亜鉛を用いたが、いずれも全

く反応は進行せず原料が回収された (entries 4-6)。反応系の温度を室温から 60 °C まで上昇させてアレン **2a** の収率向上を図ったが、ロジウム触媒、銅触媒のいずれにおいても反応は全く進行しなかった (entries 7 and 8)。以上の結果より、本反応には金カチオン性金 (I) 触媒が適すると判断した。

Table 3-1. Catalyst Screening for Propargyl Aza-Claisen Rearrangement



entry	catalyst	allene 2a (%) ^a	pyridine 3a (%) ^a
1	AuCl / AgSbF ₆	54	24
2	AuCl ₃ / AgSbF ₆ ^b	0	29
3	AgOTf	trace	0
4	[Rh(cod)Cl] ₂	0	0
5	CuOTf ₂	0	0
6	ZnOTf ₂	0	0
7 ^c	[Rh(cod)Cl] ₂	0	0
8 ^c	CuOTf ₂	0	0

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

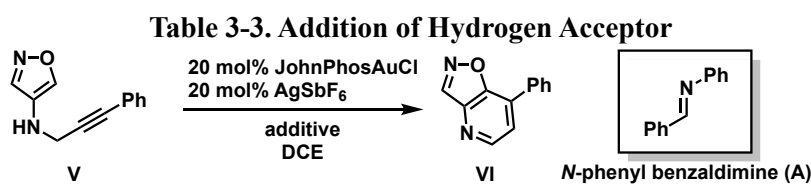
^b The amount of AgSbF₆ was 30 mol%.

^c The reaction was performed at 60 °C.

続いてカチオン性金 (I) 触媒の配位子を最適化するべく、1,2-ジクロロエタン溶媒中、10 mol%の種々の配位子を有する金触媒と銀塩 AgSbF₆ の存在下、イソオキサゾール **1a** のプロパルギルアザ Claisen 反応を実施し、ピリジン **3a** とアレン **2a** の収率に対する配位子の影響を調査した (Table 3-2)。先述の通り JohnPhos を用いると、アレン **2a** が収率 54%で生成したが、ピリジン **3a** も 24%の収率で生成した (entry 1)。JohnPhos と比較してリン原子周辺の立体構造が小さい CyJohnPhos を用いると、アレン **2a** の収率が 68%に向上した一方でピリジン **3a** も収率 29%で生成した。次に、Buchwald 配位子のビアリール構造が反応に与える影響を調査するべく、ビアリール基に置換基を有する配位子を検討した (entries 3-6)。イソプロポキシ基を有する RuPhos を配位子とするとアレン **2a** が収率 77%で生成し、かつピリジン **3a** の収率が 21%に抑制された (entry 4)。ビアリール基がよりかさ高い XPhos や BrettPhos を用いるとイソオキサゾール **1a** の転化率が著しく低下した (entries 5 and 6)。さらに、リン原子上に *tert*-ブチル基をもつ *t*-BuXPhos や *t*-BuBrettPhos では全く反応が進行しなかった (entries 7 and 8)。これらの結果は、金触媒の配位子がかさ高い場合、基質との立体障害によって金触媒がアルキンに配位できなくなったことを示唆する。続いてトリフェニルホスフィン (entry 9) やトリエチルホスフィン (entry 10)、およびトリシクロヘキシルホスフィン (entry 11) などの対称なホスフィン配位子を用いたところ、JohnPhos (entry 1) や CyJohnPhos (entry 2) と同様にアレン **2a** が主生成物として得られた。しかし、トリシクロヘキシルホスフィンでは転化率が低下し、トリ-*tert*-ブチルホスフィンでは全く反応が進行しなかった (entry 12)。リン原子周りがかさ高いと反応が進行

しないという傾向は Buchwald 配位子と一致した。興味深いことに、リン原子の電子密度が低いホスファイト **L** を配位子にすると、アレン **2a** とピリジン **3a** の生成比が逆転し、ピリジン **3a** が収率 80% で生成した (entry 13)。先行研究ではピリジン環を形成するために水素受容体として *N*-フェニルベンズアルジミンを必要とした^aにもかかわらず、ホスファイト **L** を配位子とする金触媒は水素受容体がなくとも良好な収率でピリジン **3a** を与えた。二座配位子の BINAP (entry 14) や Me-DalPhos (entry 15) を用いてもアレン **2a** の収率は向上せず、アレン **2a** とピリジン **3a** の合計収率はいずれも 50%以下となった。また、NHC 配位子の IPr も検討したが、アレン **2a** の収率は向上しなかった (entry 16)。

^a 分子内環化反応では、*N*-フェニルベンズアルジミン **A** を水素受容体として添加すると環化体 **VI** の収率が向上した (Table 3-3)⁷⁾。イミン **A** を添加しない場合、未反応のイソオキサゾールが水素受容体として作用し分解するために環化反応の収率が低下したと推察された。



entry	temp. (°C)	time (h)	additive	yield (%)
1	r.t.	12	-	54
2	60	3	A	84

Table 3-2. Ligand Screening of Gold Catalyst for Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

entry	catalyst	allene 2a (%) ^a	pyridine 3a (%) ^a
1	JohnPhosAuCl	54	24
2	CyJohnPhosAuCl	68	29
3	SPhosAuCl	31	41
4	RuPhosAuCl	77	21
5	XPhosAuCl	10	6
6	BrettPhosAuCl	0	0
7	<i>t</i> -BuXPhosAuCl	0	0
8	<i>t</i> -BrettPhosAuCl	0	0
9	Ph ₃ PAuCl	68	32
10	Et ₃ PAuCl	63	37
11	Cy ₃ PAuCl	41	21
12	<i>t</i> -Bu ₃ PAuCl	0	0
13	LAuCl	4	80
14	(<i>S</i>)-BINAPAuCl	38	12
15	Me-DalPhosAuCl	18	28
16	IPrAuCl	37	22

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

Ligand Definitions:

Ligand	R ¹	R ²	R ³
JohnPhos	<i>t</i> -Bu	H	H
CyJohnPhos	Cy	H	H
SPhos	Cy	H	2,6-OMe
RuPhos	Cy	H	2,6-O(<i>i</i> -Pr)
XPhos	Cy	H	2,4,6- <i>i</i> -Pr
BrettPhos	Cy	2,5-OMe	2,4,6- <i>i</i> -Pr
<i>t</i> -BuXPhos	<i>t</i> -Bu	H	2,4,6- <i>i</i> -Pr
<i>t</i> -BuBrettPhos	<i>t</i> -Bu	2,5-OMe	2,4,6- <i>i</i> -Pr

L

(*S*)-BINAP

MeDalPhos

IPr

以上の条件検討より、最良の収率および選択性にてアレン **2a** を与えた RuPhos が最適な配位子と判断した。つづいて、銀塩を変更しカチオン性金 (I) 触媒の対アニオンの影響^bを検討した (Table 3-

^b カチオン性金 (I) 触媒反応において対アニオンが反応成績に大きく影響を与える場合がある⁸⁾。Echavarren らは、カチオン性金 (I) 触媒によるアルキンとアレンの[2+2]環化反応において、対アニオンの種類による生成物の収率の変化を見出した (Table 3-4)⁹⁾。この反応系では OTf⁻ < PF₆⁻ < NTf₂⁻ < BF₄⁻ < SbF₆⁻ < BARF (3,5-bis(trifluoromethyl)phenylborate) の順に収率が向上し、非配位性アニオン種が反応を促進した。

Table 3-4. Effect of Counter Anion for Gold(I)-Catalyzed [2+2] Cycloaddition

entry	counteranion (X ⁻)	Yield (%)
1	BARF ⁻	95
2	SbF ₆ ⁻	80
3	BF ₄ ⁻	62
4	NTf ₂ ⁻	26
5	PF ₆ ⁻	19
6	OTf ⁻	18

5)。AgNTf₂はアレン **2a** を 75%、ピリジン **3a** を 18%で与え、AgSbF₆を用いた場合と比較して大きな差はなかった (entries 1 and 2)。一方、トリフルメタンスルホン酸銀を用いるとピリジン **3a** の生成が抑制され、アレン **2a** の収率が向上した (entry 3, **2a**: 91%, **3a**: 9%)。なお、銀塩を添加しない場合は反応が全く進行せず、本反応にはカチオン性の金 (I) 触媒が必須であった (entry 4)。

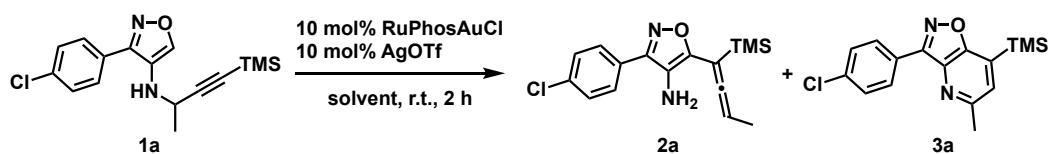
Table 3-5. The Effect of Counter Anions for Propargyl Aza-Claisen Rearrangement of 1a

entry	AgX	allene 2a (%) ^a	pyridine 3a (%) ^a
1	AgSbF ₆	77	21
2	AgNTf ₂	75	18
3	AgOTf	91	9
4	-	0	0

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

次に、溶媒を検討した (Table 3-6)。これまでの検討で用いた 1,2-ジクロロエタン (entry 1) からトルエンに変更するとアレン **2a** の収率が 75%に低下し、かつピリジン **3a** の収率が 25%に増加した (entry 2)。また、1,4-ジオキサンでは、アレン **2a** の収率が低下しピリジン **3a** が収率 14%で生成した (entry 3)。一方、アセトニトリル (entry 4) は最良の結果を与えた。すなわち、アレン **2a** が収率 93%で生成し、ピリジン **3a** の収率は 7%まで抑制された。そこで、entry 4 の反応条件において生成したアレン **2a** の単離を試みた。しかしながら、アレン **2a** はシリカゲル上で不安定であり、精製過程で分解、または環化してピリジン **3a** に変換された。この原因はアレン **2a** が酸性条件で不安定であり、弱酸性のシリカゲル上で分解したためと推察した。実際に、粗生成物のアレン **2a** をジクロロメタン溶媒中でシリカゲルと混合したところ、ピリジン **3a** に変換された。そこで、移動相に 1 v/v% のトリエチルアミンを添加してシリカゲルを不活性化すると、収率 60%でのアレン **3a** の単離に成功した。しかしながら、この際ピリジン **3a** が収率 30%で得られたことから、5-アレニル-4-アミノイソキサゾール **2a** の環化を完全に抑制することは困難であると判断した。

Table 3-6. Solvent Screening for Propargyl Aza-Claisen Rearrangement



entry	solvent	allene 2a (%) ^a	pyridine 3a (%) ^a
1	DCE	91	9
2	toluene	75	25
3	1,4-dioxane	86	14
4	MeCN	93(60) ^b	7

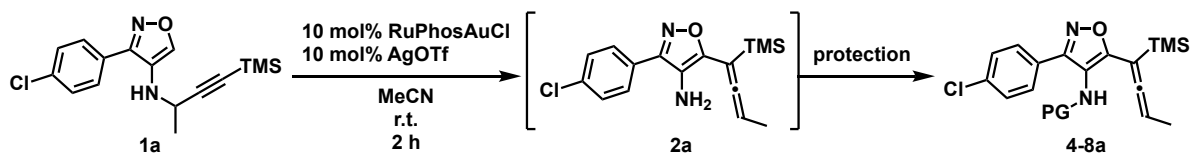
^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.^b Isolated yield.

反応条件検討の結果、イソオキサゾール **1a** を基質としたプロパルギルアザ Claisen 転位反応において、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **2a** が NMR 収率 93% で生成する条件を見出した。生成したアレニル **2a** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離・精製できるものの、この精製過程においてアレニル **2a** が環化するため収率が低下した (entry 4, 単離収率 60%)。そこで、生成物であるアレニルの精製方法について検討した。

3-3-2 単離条件の確立

アレニル **2a** の精製過程での環化を防ぐために、アミノ基への保護基を導入によるアレニル **2a** の安定化を目指した (Table 3-7)。まず、ジ-*tert*-ブチルジカーボネートによる *tert*-ブチルカルボニル基の導入を試みたが、アレニル **2a** は消費されず保護体 **4a** はほとんど生成しなかった (entry 1)。次にヨードメタンを用いたメチル化を試みると、ジメチル化体 **5a** が収率 47% で得られた。しかし、この収率は無保護のアレニル **2a** の単離収率 (60%) を下回った (entry 2)。塩化ベンゾイルを用いたベンゾイル基の導入においても、目的物 **6a** は得られたがその収率は 59% と中程度にとどまった (entry 3)。次に、スルホン基系保護基を検討した。まず、*o*-ニトロベンゼンスルホン基 (Ns 基) の導入を試みたが、反応は全く進行しなかった (entry 4)。一方、*p*-トルエンスルホン基 (Ts 基) を用いると、対応する保護体 **8a** が単離収率 87% で得られた (entry 5)。アレニル **2a** の NMR 収率 93% (Table 3-6, entry 4) と比較すると、アミノ基のトシル化の収率は約 94% と高効率であった。トシル基で保護されたアレニル **8a** は弱酸性条件下でも安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で分解しなかった。また、基質 **1a** を 1 g (約 35 mmol、反応条件検討の 350 倍量) 用いる反応スケールにおいても収率 87% でアレニル **8a** が単離できたことから、本反応はスケールアップ可能であることが示された。なお、上記のアミノ酸の保護は、プロパルギルアザ Claisen 転位反応ののちに反応溶液をろ過・濃縮して得られる粗生成物を用いて検討した。このろ過・濃縮の過程の省略による簡便かつ高収率なアレニル **8a** 合成を目指し、ワンポットでのトシル化も試みた (entry 6)。しかしながら、ワンポット反応では反応系中が複雑化したため、プロパルギルアザ Claisen 転位反応後のろ過・濃縮という操作は必須であった。

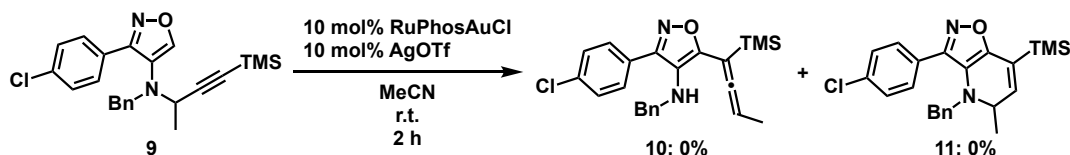
Table 3-7. Protection of Amino Group of 5-allenylisoxazole 2a



entry	condition	PG	Product	Yield (%) ^a
1	Boc ₂ O (1.2 equiv.), Et ₃ N (6.0 equiv.), DMAP (cat.) THF, r.t., 24 h	Boc	4a	trace
2	CH ₃ I (5.0 equiv.), K ₂ CO ₃ (2.0 equiv.) DMF, r.t. to 60 °C, 24 h	Me	5a	47
3	PhCOCl (1.2 equiv.), pyridine (1.0 equiv.), THF, 0 °C, 2 h	PhCO	6a	59
4	NsCl (1.2 equiv.), Et ₃ N (1.5 equiv.) DCM, 0 °C to r.t., 16 h	Ns	7a	N. R.
5	TsCl (1.5 equiv.), pyridine (2.0 equiv.) DCM, 0 °C to 35 °C., 2 h	Ts	8a	87(87) ^b
6	TsCl (1.5 equiv.), pyridine (2.0 equiv.) 0 °C to 35 °C., 16 h, one pot	Ts	8a	36 ^a

^a Isolated yield. ^b 1g scale (1a: 35 mmol)

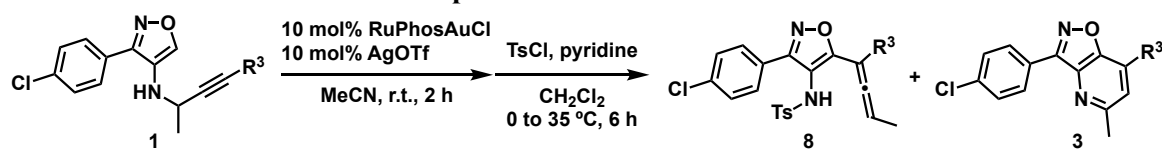
また、あらかじめ窒素が保護された基質であれば反応後の保護基導入の必要がなくなり、アレン **10** の収率が向上すると予想した。そこで、アミノ基をベンジル基で保護した基質 **9** でのプロパルギルアザ Claisen 転位反応を試みた。しかし、アレン **10** やヒドロアリアル化体 **11** は得られず、原料 **9** が回収された (Scheme 3-4)。



Scheme 3-4. Claisen Rearrangement of Tertiary Amine 9

3-3-3 構造要件の検討

ここまでの検討では、基質であるイソオキサゾール **1a** のアルキンの置換基 R³ はトリメチルシリル基であった。先行研究²⁻⁴⁾ではアルキンの置換基がアルキル基やアリール基である基質で Claisen 転位反応は進行しなかったことから、プロパルギルアザ Claisen 転位反応の成否はアルキンの置換基に強く依存すると推測した。そこで、イソオキサゾール **1** の置換基 R³ がアレン **8** とピリジン **3** の生成比に与える影響を調べた (Table 3-8)。

Table 3-8. Scope and Limitation of Substituent R³


entry	R ³	allene 8 (%) ^a	pyridine 3 (%) ^a
1	1a: TMS	8a: 87	3a: 7
2	1b: H	8b: 0	3b: 33
3	1c: Me	8c: 0	3c: 72
4	1d: <i>i</i> -Pr	8d: 0	3d: 60
5	1e: Cy	8e: 0	3e: 60
6	1f: <i>t</i> -Bu	8f: 0	3f: 60
7	1g: Ph	8g: 0	3g: 75
8	1h: SiPhMe ₂	8h: 64	3h: trace
9	1i: TBS	8i: 0	3i: 0
10	1j: TIPS	8j: 0	3j: 0

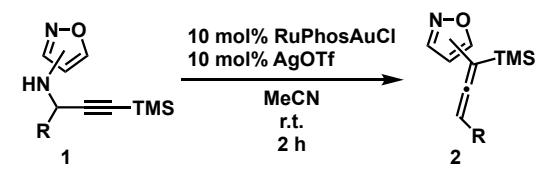
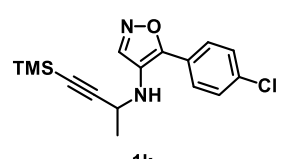
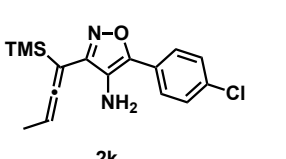
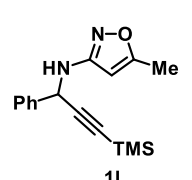
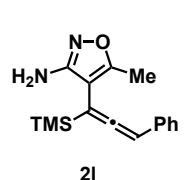
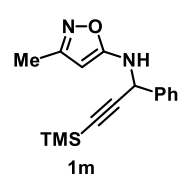
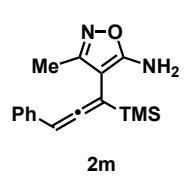
^a Isolated yield.

アルキンの置換基がトリメチルシリル基である基質 **1a** は、すでに述べた通り高選択的にアレン **8a** に変換された (entry 1)。末端アルキンを有する基質 **1b** (R³=H) では、アレン **8b** は全く得られずピリジン **3b** のみ収率 33% で得られた (entry 2)。次に、置換基がアルキル基である場合、イソオキサゾール **1c-f** のいずれもアレン **8c-f** を与えず、ピリジン **3c-f** のみ生成した (entries 3-6: **3c**: 72%、**3d**: 60%、**3e**: 60%、**3f**: 60%)。特に、トリメチルシリル基と同様の立体構造をもつ *tert*-ブチル基を有するイソオキサゾール **1f** がアレン **8f** を与えなかったことから、Claisen 転位反応の進行にはアルキン上のシリル基が必須であることが示唆された。また、フェニル基を有するイソオキサゾール **1g** も同様にピリジン **3g** のみを与えた (entry 8, **3g**: 75%)。続いて、シリル基のかさ高さが反応に与える影響を調べた。トリメチルシリル基よりかさ高いジメチルフェニルシリル基を有する基質 **1h** では、Claisen 転位反応が進行し、アレン **8h** が収率 64% で得られた (entry 8)。しかし、よりかさ高い *tert*-ブチルジメチルシリル基やトリイソプロピルシリル基をもつ基質 **1i-j** では、全く反応が進行しなかった (entries 9 and 10)。立体障害が反応を阻害する傾向は、配位子の検討結果と一致した。

また、カチオン性金 (I) 触媒とイソオキサゾール **1** の反応は、本来求核性が低いイソオキサゾール 5 位を反応点とする芳香族求電子置換型の反応である。そこで、求核性が異なる 3 位や 4 位を反応点とするイソオキサゾールを設計し、同じ触媒条件による Claisen 転位反応を試みた (Table 3-9)。まずイソオキサゾール **1a** の 3 位と 5 位の置換基を入れ替えたイソオキサゾール **1k** を用いて 3 位のアレニル化を試みたが、全く反応は進行しなかった (entry 1)。続いて、イソオキサゾールの 3 つの反応点において最も求核性が高い 4 位では同様の反応が進行すると予想し、プロパルギルアミノ基を 3 位に有する基質 **1l** と 5 位に有する基質 **1m** を調製し、プロパルギルアザ Claisen 転位反応を試みた。しかしながら、いずれの基質においても全く反応は進行せず、アレン **2l**、**2m** は得られなかつ

た (entries 2 and 3)。また、いずれの基質においても分子内環化した生成物も全く生成せず、原料が全量回収された。

Table 3-9. Substrate Screening of Claisen Rearrangement

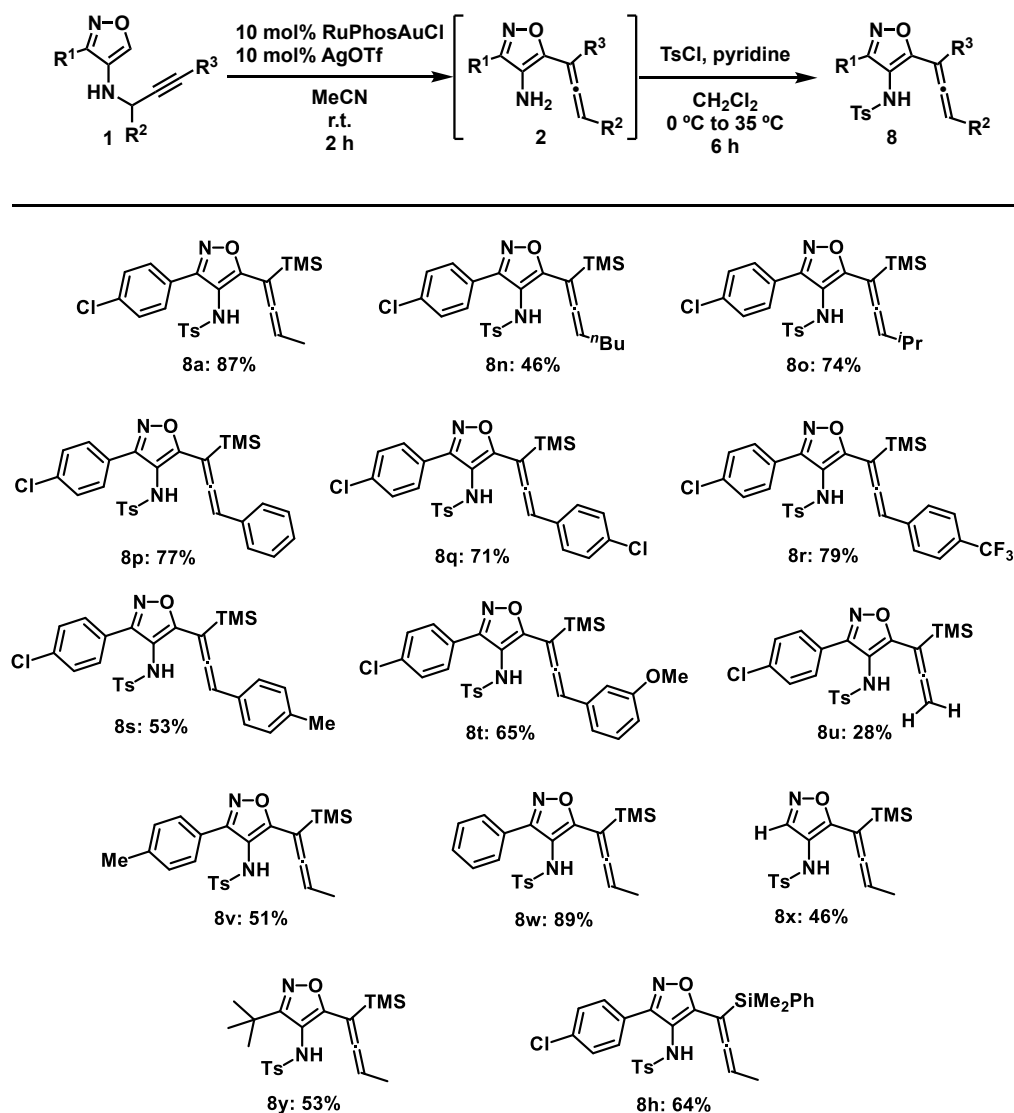
			
entry	substrate	product	yield (%)
1	 1k	 2k	0
2	 1l	 2l	0
3	 1m	 2m	0

以上の検討の結果、イソオキサゾール **1** の Claisen 転位反応において、適度なかさ高さを有するシリル基がアレンを生成するための重要な因子であることを明らかにした。また、本反応はイソオキサゾールを基質とする場合、5 位を反応点とする置換基パターンで選択的に進行することが明らかとなった。

3-3-4 基質適用範囲の探索

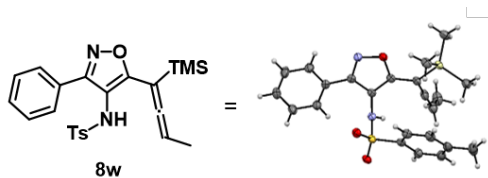
前節までに確立した反応条件、およびアレンの単離方法を用いて、プロパルギルアザ Claisen 転位反応の基質適用範囲を検討した (Scheme 3-5)。まずプロパルギル位の置換基 R^2 について検討した。 R^2 がアルキル基であるイソオキサゾール **1a**、**1n**、**1o** は、その置換基のかさ高さによらずアレン **8a**、**8n**、**8o** を与えた (**8a**: 87%、**8n**: 46%、**8o**: 74%)。 R^2 がアリール基である場合、電子求引性置換基をもつアリール基を有する基質 **1q-r**、電子供与性置換基をもつアリール基を有する基質 **1s-t** のいずれも中程度から良好な収率で対応するアレン **8** を与えた (**8p**: 77%、**8q**: 71%、**8r**: 79%、**8s**: 53%、**8t**: 65%)。しかしながら、プロパルギル位がメチレン基であるイソオキサゾール **1u** ($R^2=H$) ではアレン **8u** の収率が大幅に低下し、その単離収率は 28%であった。この際、副生成物のピリジン **3u** が収率 63%で得られた。この結果は、プロパルギル位の置換基 R^2 と金触媒配位子との立体反発がプロパルギル Claisen 転位反応を促進する因子であることを示唆している。次に、イソオキサゾール 3 位の置換基

R^1 について検討した。電子供与性の *p*-トリル基をもつイソオキサゾール **1v** では中程度の収率となったが (**8v**: 51%)、フェニル基をもつ基質 **1w** は収率 89% でアレン **8w** に変換された。3 位に置換基をもたない基質 **1x** ($R^1=H$) や *tert*-ブチル基をもつ基質 **1y** からも、アレン **8x-y** が得られた (**8x**: 46%、**8y**: 53%)。また、前節で述べた通り、アルキン上の置換基 R^3 がジメチルフェニルシリル基である基質 **1h** を用いたところ、対応するアレン **8h** が中程度の収率で得られた (**8h**: 64%)。



Scheme 3-5. Substrate Scope of Gold(I) Catalyzed Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

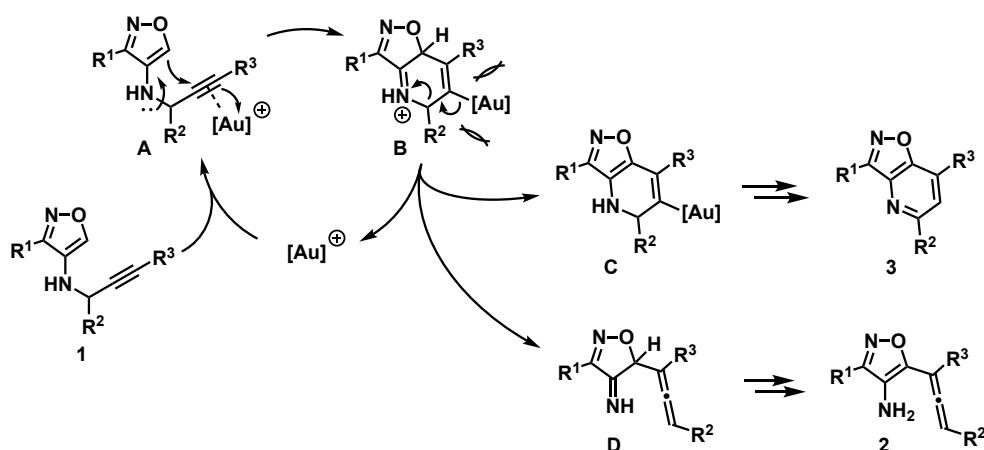
また、アレン **8w** について単結晶 X 線構造解析を行い、生成物がアレニル基とアミノ基を有することを明らかにした (Figure 3-2)。これは、プロパルギルアザ Claisen 転位反応によって生成するアレンの初めての構造同定である。

Figure 3-2. X-Ray Crystal Structure of 5-Allenylisoxazole **8w**

本節では、種々の 5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **8** を合成した。また、単結晶 X 線構造解析によってアレン **8w** の構造を同定し、これまで形式的な反応として知られていたプロパルギルアザ Claisen 転位反応において、アレンが生成することを初めて明らかにした。

3-4 推定反応機構

当研究室の先行研究である分子内環化反応の推定反応機構、および Toste らが報告したカチオン性金触媒によるプロパルギルビニルエーテルを基質としたプロパルギル Claisen 転位反応¹⁰⁾をもとに以下に示す反応機構を推定した (Scheme 3-6)。

Scheme 3-6. Proposed Mechanism of Gold(I) Catalyzed Reactions of Isoxazoles **1**

まず、カチオン性金 (I) 触媒がイソオキサゾール **1** のアルキンに配位することで、アルキン部位が求電的に活性化される (A)。4 位上の窒素原子からの電子供与により求核性が向上したイソオキサゾール 5 位の炭素原子がアルキンに求核攻撃し、環化反応が進行する。生成した金ビニル中間体 B はピリジン環生成 (B→C) と Claisen 転位反応 (B→D) の共通中間体であり、金触媒と基質との立体反発によって反応経路が分岐すると推測した。すなわち、立体反発が大きい場合に金-炭素間結合の開裂が促進され、それにもとない炭素-窒素結合が開裂してアレン中間体 D が生成すると推定した。そして、中間体 D はイソオキサゾール環の芳香族性の回復を駆動力として異性化し、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **2** が生成する。一方、中間体 B においてイソオキサゾール環 5 位由来のプロトンが塩基によって引き抜かれると、金触媒の解離より先にイソオキサゾール環の芳香族性が回復して中間体 C が生じる。中間体 C からの反応機構の詳細は明らかではないが、脱プロトン化の際に塩基として作用した N-プロトン化イソオキサゾリウムカチオン¹²⁾や溶存酸素によって

中間体 **C** が酸化されてピリジン **3** を与えると推察した。

基質と触媒との立体反発による開環 (**B**→**D**) の促進は、イソオキサゾール **1** のプロパルギル位の置換基 R^2 の有無によってアレン **2** とピリジン **3** の生成比に顕著な差が見られたこと (Scheme 3-4, **8a** vs. **8u**) から裏付けられる。また、アレン **2a** の粗生成物を再度アセトニトリル溶媒中で同じ金触媒と銀塩と混合してもピリジン **3a** は生成せずアレン **2a** が残存したことから、アルキンの置換基 R^2 がシリル基の場合はアレン **2a** からピリジン **3a** へ環化する経路はない。

上述の推定反応機構を裏付けるため、加えてアレン **2** 生成におけるシリル基の効果を明らかにするために、DFT 計算による本反応のエネルギープロファイルを試算した。

本反応の選択性は、共通中間体 **B** の脱プロトン化 (**B**→**C**) と開環 (**B**→**D**) の活性化エネルギーの差に現れると仮定し、これらの活性化エネルギーを計算した[°]。ここで脱プロトン化、開環のそれぞれの遷移状態を **TS2** (**B**→**C**)、**TS3** (**B**→**D**) とする。金ビニル中間体 **B** からの脱プロトン化の過程 (**B**→**C**) は、Yang らによる先行研究¹²⁾を参考に、原料のイソオキサゾール **1** がプロトン捕捉剤として作用すると仮定して計算した。

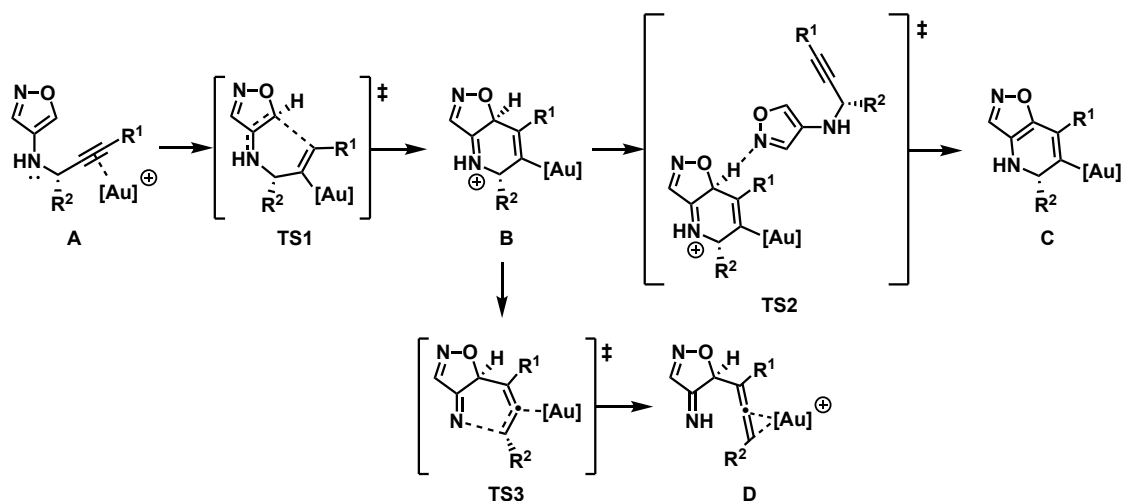


Figure 3-3. The Model Structures for Energy Profile Calculations

また、本計算のモデル基質として Table 3-10 に示した 6 種類の構造を計算した。すなわち、アルキンの置換基 R^1 (TMS 基と *tert*-ブチル基)、プロパルギル位の置換基 R^2 (H またはメチル基)、金触媒の配位子 (RuPhos または PMe_3) について、それぞれの構造が活性化エネルギーに与える影響を調べた。本検討では、RuPhos を配位子としたモデルにおいては配位子のビアリアル構造をアルキンに対して紙面手前側に、プロパルギル位にメチル基を有する場合は *S* 配置に、六員環中間体のイソオキサゾール 5 位由来の炭素原子も *S* 配置としてモデル構造を計算した。

[°] 本章の DFT 計算はすべて、計算機に本学の TSUBAME3.0 を、計算プログラムに Gaussian 16 (Revision C.01)を利用して実行し、汎関数には $\omega\text{B97XD}^{11)}$ を、基底関数として金原子に対しては LANL2DZ を、その他の原子には 6-31G(d,p)を使用した。また、**TS1** (**A**→**B**) を含む各構造のエネルギーや構造については実験項を参照。

Table 3-10. Calculated Activation Energies and The Difference

entry	R ¹	R ²	Ligand	$\Delta G^{\ddagger}_{B \rightarrow C}$ (kcal/mol)	$\Delta G^{\ddagger}_{B \rightarrow D}$ (kcal/mol)	$\Delta\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)
1	SiMe ₃	H	PMe ₃	10.8	25.2	14.4
2	SiMe ₃	Me	PMe ₃	15.9	22.9	7.0
3	SiMe ₃	H	RuPhos	6.6	21.0	14.4
4	SiMe ₃	Me	RuPhos	15.7	16.9	1.2
5	<i>t</i> -Bu	H	PMe ₃	6.3	21.8	15.5
6	<i>t</i> -Bu	Me	RuPhos	16.1	17.6	1.5

計算した活性化エネルギーを Table 3-10 に示す。脱プロトン化と開環のそれぞれの過程の活性化エネルギーをそれぞれ $\Delta G^{\ddagger}_{B \rightarrow C}$ 、 $\Delta G^{\ddagger}_{B \rightarrow D}$ とし、その差を $\Delta\Delta G^{\ddagger}$ で示した。entry 1 と entry 2、entry 3 と entry 4、entry 5 と entry 6 をそれぞれ比較すると、プロパルギル位のメチル基によって脱プロトン化の活性化エネルギー ($\Delta G^{\ddagger}_{B \rightarrow C}$) が上昇し、さらに開環の活性化エネルギー ($\Delta G^{\ddagger}_{B \rightarrow D}$) が減少し、活性化エネルギーの差 ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$) はメチル基を有する基質の方が小さくなった。entry 1 と entry 3、entry 2 と entry 4 を比較すると、配位子 RuPhos はいずれの活性化エネルギーを減少させ、プロパルギル位にメチル基をもち RuPhos を配位子とするモデルで立体の効果が最も大きく現れた (entry 4: $\Delta\Delta G^{\ddagger} = 1.2$ kcal/mol)。この傾向は置換基 R¹ が *tert*-ブチル基である場合も同様であった (entry 5 vs. entry 6)。これらの結果は、基質と触媒との立体障害によって開環 (B→D) が促進されるという仮定を裏付けた。しかしながら、entry 4 と entry 6 を比較しても、シリル基と *tert*-ブチル基の間に顕著な差は見られず、生成物であるピリジン **3** とアレン **2** への分岐は脱プロトン化 (B→C) と開環 (B→D) の過程に起因しないことが示された。

実験結果に基づくと、①アレン **2** はアルキンの置換基 R² がシリル基である場合しか生成せず、②アルキンの置換基 R² がシリル基ならばプロパルギル位の置換基や金触媒の配位子の種類によらず、反応が進行するならばアレン **2** も生成する。これらの結果と上述の計算結果を総合すると、アルキンにシリル基以外の置換基を有するイソオキサゾール **1** もアレン **2** を与えるが、不安定であるためにアレン **2** からピリジン **3** へと環化する経路が示唆される。実際、酸性条件ではシリル基を有するアレン **2** もピリジン **3** へと環化した。

以上の結果、アルキンの置換基にシリル基を有するイソオキサゾールでのみアレン **2** が得られるのは、シリル基によるアレン **2** の安定化に起因することが示唆された。これは、反応基質がアルキン上にシリル基以外の置換基を有する場合、直接ピリジン **3** が形成される経路だけでなく、一度 Claisen 転位を経由したのちに再び環化する経路が存在する可能性を示す。この仮説は、シリル基以外の置換基では一切アレン **2** が生成しないという事実や、含窒素ヘテロ環を構築した先行研究と矛盾しない。

3-5 5-アレニルイソオキサゾールの誘導体化

アザプロパルギル Claisen 転位反応による生成物アレン **2**、またはトシル基でアミノ基を保護したアレン **8** を用いた誘導体化を検討した (Scheme 3-7)。

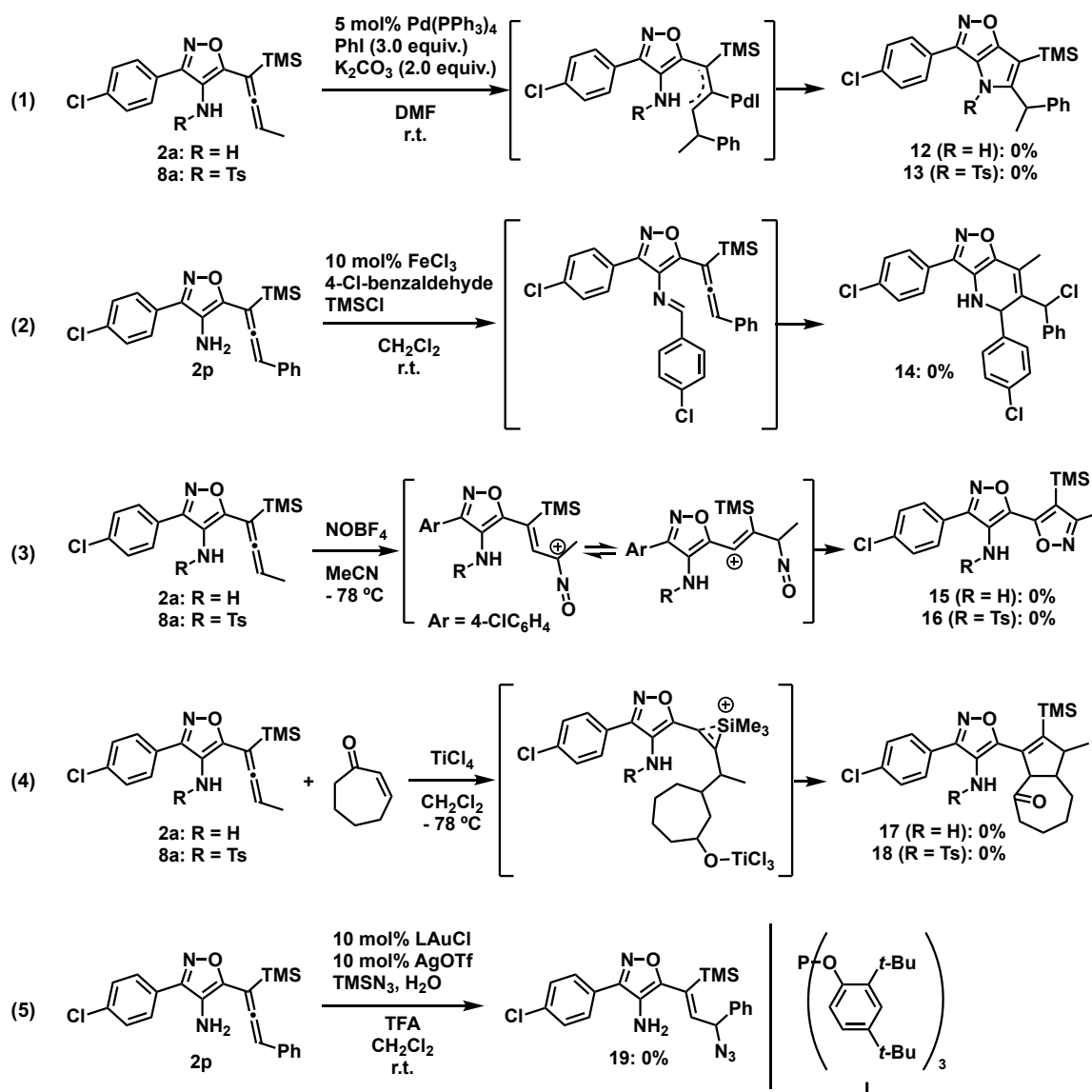
はじめに、パラジウム触媒を用いたアミノアリール化反応を試みた (Scheme 3-6-1)。Gao らは、パラジウム触媒による β -アミノアレンとヨードアレーンのカップリングおよび環化を利用した 2,3-ジヒドロピロール環の合成を報告した¹³⁾。ヨードアレーンに酸化的付加したパラジウム触媒がアレンと π -アリル錯体を形成し、これに対するアミノ基の求核攻撃により複素環が構築される。この Gao らの報告を参考に、5-アレニルイソオキサゾール **2a** または **8a** を基質とし、DMF 溶媒中、5 mol% のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 存在下、ヨードベンゼンとの反応を試みた。しかし、いずれの基質においても環化体 **12** および **13** は全く得られず、複雑な混合物が得られた。

次に、Lewis 酸触媒として塩化鉄 (III) を用いた環化反応を試みた (Scheme 3-6-2)。Ma らは、酸触媒を用いて β -アミノアレンとアルデヒドから形成させたイミニウムイオンと、分子内のアレン部位との環化反応を報告した¹⁴⁾。この反応をプロパルギルアザ Claisen 転位反応によって得たアレン **3p** を用いて実施した。すなわち、ジクロロメタン溶媒中、5 mol% の塩化鉄 (III) 存在下、4-クロロベンズアルデヒドとトリメチルクロロシランをアレン **2p** に対して加えたが、環化体 **14** は得られず、複雑な混合物を与えた。

続いて、シリルアレンという構造に着目し、シリル基をもつアレン特有の反応を検討した。Danheiser らは、アレンとニトロソニウムイオン (NO^+) を用いるイソオキサゾール環の合成法を報告した¹⁵⁾。この反応を 5-アレニルイソオキサゾール **2a** および **8a** を基質として実施した (Scheme 3-6-3)。すなわち、アセトニトリル溶媒中、 -78°C で、5-アレニルイソオキサゾール **2a** に対してテトラフルオロホウ酸ニトロソニウムを加えた。しかしながら、環化体 **15** は得られず、複雑な混合物が得られた。求電子剤であるニトロソニウムイオンが基質 **3a** の有するアミノ基と反応したと推察し、アミノ基をトシル基で保護したアレン **8a** で同様の反応を試みた。しかしながら、同様に系中が複雑化し、かつ目的物 **16** は得られなかった。

また、同じく Danheiser らによって報告されたシリルアレンとエノンとの環化付加反応に着目し¹⁶⁾、この環化付加反応のアレン **2a** と **8a** への適用を試みた (Scheme 3-6-4)。ジクロロメタン溶媒中、 -78°C でアレン **2a** または **8a** とシクロヘプテノンとを混合し、そこへ Lewis 酸として四塩化チタンを添加した。しかしながら、いずれの基質を用いた場合も環化付加体 **17**, **18** は得られなかった。

最後に、金 (I) 触媒を用いるアレンのヒドロアジド化反応¹⁷⁾を試みた (Scheme 3-6-5)。アレン **2p** に対し、ジクロロメタン溶媒中、10 mol% の LAuCl と AgOTf 存在下でトリメチルシリルアジドを反応させた。アレン **2p** は完全に消費されたものの、複雑な混合物を与えるのみで、アジド化体 **19** は得られなかった。



Scheme 3-7. Trials of Derivatization of 5-Allearyl-4-aminoisoxazoles

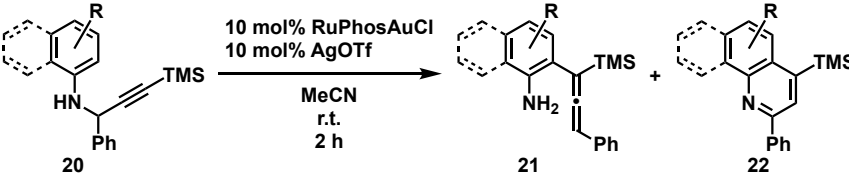
以上、5-アレニル-4-イソオキサゾールの誘導体化を目指し、様々な反応を検討したが、いずれの検討においても目的の化合物は得られなかった。

3-6 アニリン誘導体への応用の検討

これまでイソオキサゾール誘導体を基質としてプロパルギルアザ Claisen 転位反応を検討してきたが、本反応を一般的な芳香族化合物へと拡張できれば、これまで合成されなかった *o*-アレニルアニリンが得られる。なお、プロパルギルアニリンに対して π 酸性金属触媒を作用させると 6-*endo* 環化が進行することが知られており⁷⁾、Claisen 転位反応が進行すれば本反応の本質はシリルアルキンとカチオン性金触媒の組み合わせにあることが明らかとなる。そこで、種々のアニリン誘導体を用いたプロパルギルアザ Claisen 転位反応を検討した (Table 3-11)。すなわち、2-3-1 で見出した反応条件を用い、プロパルギルアニリン **20** から対応する *o*-アレニルアニリン **21** の合成を検討した。ベンゼン環上に置換基をもたない基質 **20a** では全く反応が進行せず、アレン **21a** もキノリン **22a** も与

えなかった (entry 1)。ベンゼン環上の電子密度が反応に与える影響を調べるため、電子求引性置換基のニトロ基とクロロ基をアミノ基のパラ位にもつ基質 **20b–c** を用いたが、反応は全く進行しなかった (entry 2, 3)。一方、電子供与性の置換基であるメトキシ基を2つのメタ位にもつ基質 **20d** は、望まない環化体 **22d** を収率 51%で与えるも、プロパルギルアザ Claisen 転位反応が進行し、アレン **21d** が収率 34%で得られた (entry 4)。また、メトキシ基と比べて電子供与能が低いメチル基を2つ有する基質 **20e** で反応を試みたが、全く反応は進行しなかった (entry 5)。これらの結果から、電子豊富なアレン類の場合に Claisen 転位反応が進行することが示唆された。最後に、ナフチルアミン誘導体 **20f** を用いて反応を試みると、環化体 **22f** が収率 80%で得られたものの、望むアレン **21f** が低収率 (14%) ながらも生成した (entry 6)。

Table 3-11. Propargyl Aza-Claisen Rearrangement of Aniline Derivatives

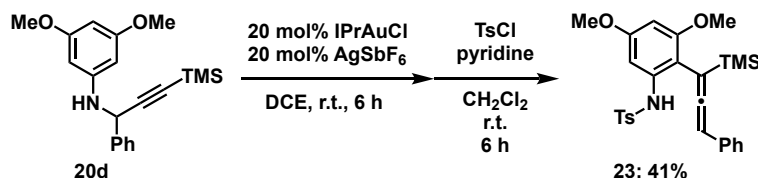


entry	R	allene 21 (%) ^a	quinoline 22 (%) ^a
1	20a: H	21a: 0	22a: 0
2	20b: 4-NO ₂	21b: 0	22b: 0
3	20c: 4-Cl	21c: 0	22c: 0
4 ^b	20d: 3,5-MeO	21d: 51	22d: 34
5	20e: 3,5-Me	21e: 0	22e: 0
6	20f: 1-Naphthyl	21f: 80	22f: 14

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

^b Reaction Time: 23 h

3,5-ジメトキシアニリン誘導体 **20d** を基質とした場合に最もよい結果が得られたため、対応するアレン **21d** の収率向上を目指し、金触媒の配位子や銀塩、溶媒について再度検討した。その結果、ジクロロエタン溶媒中、金触媒配位子を IPr、銀塩を AgSbF₆ とする条件下、*o*-アレニルアニン **23** を収率 41%で得た (Scheme 3-8)。



Scheme 3-8. Propargyl Aza-Claisen Rearrangement of Aniline Derivative 20d

以上の検討により、イソオキサゾールではなくアニリン誘導体に対してもプロパルギルアザ Claisen 転位反応を適用可能であることを示した。アニリン誘導体の場合、基質の芳香環上に電子供与性基を導入することで本反応が促進された。カチオン性金触媒を用いたプロパルギルアザ Claisen

転位反応はイソオキサゾール環に制限されず、シリル基とカチオン性金触媒が構造要件であることが明らかとなった。

3-7 まとめ

本章では、イソオキサゾールの5位におけるプロパルギルアザ Claisen 転位反応を検討し、これまで単離困難とされたアレン中間体の単離を目指した。反応条件を検討した結果、5-アミノ-4-アレニルイソオキサゾールを高選択的かつ高収率で得る触媒条件を見出し、生成物の単離ならびに単結晶 X 線構造解析による構造同定に成功した。また、本反応の基質適用範囲の検討により、プロパルギルアザ Claisen 転位反応にはアルキン上のシリル置換基が必須であること、そしてプロパルギル位置置換基や金触媒のかさ高い配位子が反応を促進することを明らかにした。加えて、本反応がアニリン誘導体に適用可能であることを示し、シリルアルキンとカチオン性金 (I) 触媒の組み合わせがプロパルギルアザ Claisen 転位反応によるアレン中間体の合成に有力な手段となることを明らかにした (Figure 3-4) ¹⁷⁾。

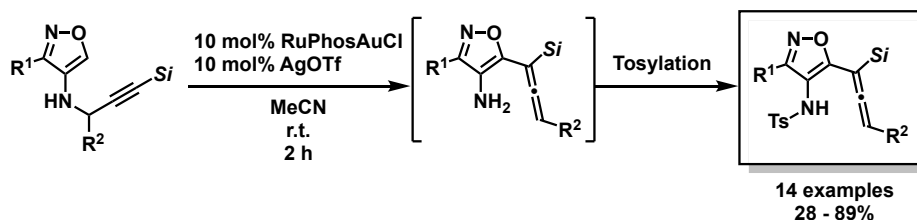


Figure 3-4. Propargyl Aza-Claisen Rearrangement and its Application for Isoxazoloazaborine Synthesis

References

- (1) Xin, X.; Wang, D.; Wu, F.; Wang, C.; Wang, H.; Li, X.; Wan, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4512.
- (2) 福原信太郎、東京工業大学、修士論文 **2018**
- (3) 盛田大輝、東京工業大学、学位論文 **2019**
- (4) Morita, T.; Fukuhara, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 433.
- (5) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.
- (6) Zuccarello, G.; Zanini, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 360.
- (7) Kuninobu, Y.; Inoue, Y.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1422.
- (8) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770.
- (9) Homs, A.; Obradors, C.; Lebœuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 221.
- (10) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978.
- (11) Shiga, K.; Gridnev, I. D.; Terada, M.; Nakamura, I. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5283.
- (12) Zhou, L.; Zhang, Y.; Fang, R.; Yang, L. *Molecular Catalysis* **2018**, *460*, 27.
- (13) Ma, S.; Gao, W. *Org Lett.* **2002**, *4*, 2989.
- (14) Cheng, J.; Tang, X.; Ma, S. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 663.
- (15) Danheiser, R. L.; Becker, D. A. *Heterocycles* **1987**, *25*, 277.
- (16) Danheiser, R. L.; Carini, D. J.; Basak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1604.
- (17) Hurtado-Rodrigo, C.; Hoehne, S.; Munoz, M. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1494.
- (18) Tsuda, M.; Fukuhara, S.; Morita, T.; Nakamura, H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1358.

Experimental section

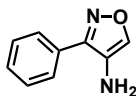
General techniques

NMR spectra were recorded on a Bruker biospin AVANCE II (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C) or a Bruker biospin AVANCE III (500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C , 160 MHz for ^{11}B) instrument in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in units parts per million (ppm) relative to the signal (0.00 ppm) for internal tetramethylsilane for solutions in CDCl_3 (7.26 ppm for ^1H , 77.16 ppm for ^{13}C). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s; singlet, d; doublet, dd; doublet of doublets, t; triplet, q; quartet, m; multiplet, br; broad, *J*; coupling constants in Hertz. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Only the strongest and/or structurally important peaks are reported as IR data given in cm^{-1} . Mass spectra were measured using a JMS-700 Mstation and Bruker micrOTOF II. HRMS (EI, 70 eV) was calibrated as perfluorokerosene and HRMS (ESI-TOF) was calibrated as sodium formate. 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 an aqueous alkaline KMnO_4 solution. Gel permeation chromatography (GPC) for purification was performed on Japan Analytical Industry Model LC-9225 NEXT (recycling preparative HPLC) and a Japan Analytical Industry Model UV-600 NEXT ultra violet detector with a polystyrene gel column (JAIGEL-1H, 20 mm $\times$ 600 mm), using chloroform as solvent (3.5 mL/min). Column chromatography was performed on Silica Gel 60 N, purchased from Fuji Silysia Chemical Ltd. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (1.0 mm) prepared in our laboratory. 3-(4-chlorophenyl)isoxazole-4-amine,¹⁾ isoxazol-4-amine,²⁾ 4-trimethylsilyl-3-butyne-2-one³⁾ and (3-bromo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane⁴⁾ were synthesized according to the literatures.

1. Representative procedure for the synthesis of 3-phenylisoxazol-4-amine

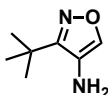
To a mixture of *N*-hydroxybenzimidoyl chloride⁵⁾ (2.38 g, 12.5 mmol) and ethyl (*E*)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate⁶⁾ (21.2 g, 12.5 mmol) in MeCN (2 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), NEt_3 (2.07 mL, 15 mmol) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3 h, the residue was poured into diethyl ether and water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetic acid (4 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), 6 M HCl (10 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate) was added under an argon atmosphere. After being refluxed for 6 h, the residue was poured into ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in *tert*-butyl alcohol (3 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), diphenyl phosphoryl azide (2.69 mL, 12.5 mmol) and NEt_3 (1.73 mL, 12.5 mmol) were added. After being stirred at 85 °C for 12 h, the residue was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. Then, 4 M HCl in dioxane (10 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate) was added to the residue. After being stirred at room temperature for 3 h, saturated aq. NaHCO_3 was added. The mixture was poured into ethyl acetate, the aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford 3-phenylisoxazol-4-amine (755 mg, 3.88 mmol, 31% in 4 steps) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.03

(s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 3.13 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 155.7, 144.1, 129.6, 129.0, 128.4, 127.6, 125.6; FT-IR (neat): 3400, 3333, 3222, 3124, 3124, 3065, 1633, 1454, 1396, 895, 698 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}]^+$, 160.0637: found 160.0638.



3-(*tert*-Butyl)isoxazol-4-amine

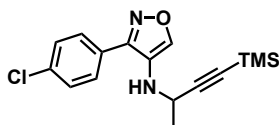
Following the representative procedure using *N*-hydroxypivalimidoyl chloride (4.07 g, 30.0 mmol), 3-(*tert*-butyl)isoxazol-4-amine was obtained (1.64 g, 11.7 mmol, 39% in 4 steps) as a pink solid. Mp 60-61 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 2.80 (brs, 2H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 145.3, 125.2, 32.6, 28.3; FT-IR (neat): 3397, 3299, 3136, 2967, 2933, 2870, 1637, 1485, 1262 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 163.0841: found 163.0843.



2. *N*-Propargylation of 4-aminoisoxazoles

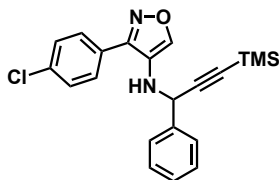
Representative procedure A for the synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1a)

A mixture of 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (976 mg, 7.50 mmol), 3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine (974 mg, 5.00 mmol) and MgSO_4 (1.20 g, 10.0 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The imine residue was dissolved in MeOH (20 mL). To the solution was added NaBH_3CN (3.18 g, 15.0 mmol). 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 dichloromethane and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (1.83 g, 5.75 mmol, 58%) as a white solid. Mp 69-71 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.96 (brs, 1H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.137 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 144.2, 135.9, 129.4, 129.2, 127.6, 127.3, 106.3, 88.4, 45.2, 22.3, 0.02; FT-IR (neat): 3337, 3129, 2949, 2888, 2153, 1363, 1245, 1088, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{OSi}]^+$, 318.0955: found 318.0955.



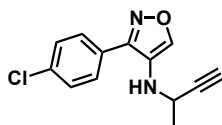
Representative procedure B for the synthesis of 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (**1p**)

A mixture of (3-bromo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (1.34 g, 5.00 mmol), 3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine (973 mg, 5.00 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.70 mL, 10.0 mmol) in acetonitrile (15 mL) was stirred at 60 °C for 6 h. The reaction was quenched by addition of 1.0 M HCl. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine **1p** (623 mg, 1.64 mmol, 33%) as a yellow solid. Mp 92-95 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (brs, 1H), 0.22 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 144.7, 138.2, 135.8, 129.3, 129.1, 128.8, 128.5, 127.5, 127.2, 103.4, 91.7, 53.7, -0.06; FT-IR (neat): 2958, 2899, 2169, 1412, 1250, 842 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₁H₂₁ClN₂OSi + Na]⁺, 403.1003; found 403.0997.



N-(But-3-yn-2-yl)-3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine (**1b**)

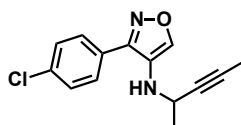
A mixture of 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (95.7 mg, 0.300 mmol) and cesium fluoride (91.1 mg, 0.600 mmol) in ethanol (3 mL) was stirred at room temperature for 2 h. After being stirred, the residue was poured into ethyl acetate and water. The aqueous 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 silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give *N*-(But-3-yn-2-yl)-3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine **1e** (72.1 mg, 0.292 mmol, 97%) as a white solid. Mp 89-90 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (qd, *J* = 6.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.01 (br, 1H), 2.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 144.2, 135.9, 129.4, 129.2, 127.6, 127.3, 106.3, 88.4, 45.2, 22.3, 0.02; FT-IR (neat): 3144, 2850, 2800, 2025, 1569, 1371, 1067, 992, 886, 825 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₁₃H₁₁ClN₂O + Na]⁺, 246.0560; found 246.0556.



3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(pent-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (**1c**)

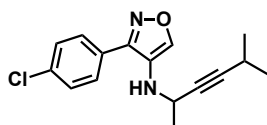
Following the representative procedure A using 5-methylhex-3-yn-2-one (123 mg, 1.50 mmol), compound **1c** was obtained (50.4 mg, 0.193 mmol, 19%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d,

$J = 9.0$ Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 143.6, 135.8, 129.4, 129.1, 127.9, 127.3, 79.7, 79.5, 44.6, 22.7, 3.54; FT-IR (neat): 2968, 2867, 1618, 1413, 1093, 835 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 283.0614: found 283.0613.



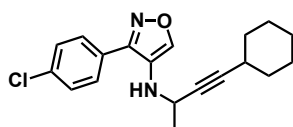
3-(4-Chlorophenyl)-N-(5-methylhex-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1d)

Following the representative procedure A using 5-methylhex-3-yn-2-one (165 mg, 1.50 mmol), compound **1d** was obtained (189 mg, 0.654 mmol, 65%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.82 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.96 (brs, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 143.9, 135.7, 129.3, 129.1, 127.8, 127.4, 89.6, 79.6, 44.6, 23.1, 22.7, 20.4; FT-IR (neat): 3343, 3292, 3133, 2971, 2932, 1618, 1413, 1319, 1093, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 311.0922: found 311.0971.



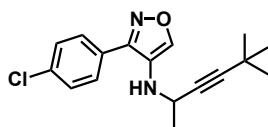
3-(4-Chlorophenyl)-N-(4-cyclohexylbut-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1e)

Following the representative procedure A using 4-cyclohexylbut-3-yn-2-one (225 mg, 1.50 mmol), compound **1e** was obtained (118 mg, 0.358 mmol, 36%) as a yellow oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.87 (qd, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 2.93 (br, 1H), 2.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39-1.25 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 144.0, 135.9, 129.4, 129.2, 127.8, 127.4, 88.4, 80.4, 44.7, 32.8, 29.0, 25.9, 25.0, 22.9; FT-IR (neat): 2930, 2853, 1619, 1448, 1412, 1093, 938, 835 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OSi}]^+$, 328.1342: found 328.1344.



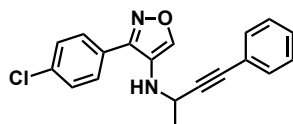
3-(4-Chlorophenyl)-N-(5,5-dimethylhex-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1f)

Following the representative procedure A using 5,5-dimethylhex-3-yn-2-one (298 mg, 2.40 mmol), compound **1f** was obtained (471 mg, 1.56 mmol, 78%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.85 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.91 (brs, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 144.0, 135.9, 129.4, 129.2, 127.8, 127.4, 92.7, 44.7, 31.2, 27.4, 22.8; FT-IR (neat): 2968, 2867, 1618, 1413, 1093, 835 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}]^+$, 302.1186: found 302.1182.



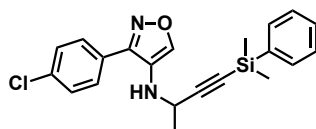
3-(4-Chlorophenyl)-N-(4-phenylbut-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (**1g**)

Following the representative procedure A using 4-phenylbut-3-yn-2-one (69.2 mg, 0.480 mmol), compound **1g** was obtained (86.5 mg, 0.267 mmol, 67%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 4.10 (q, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.10 (brs, 1H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 144.0, 135.9, 131.8, 129.4, 129.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.3, 122.6, 89.6, 83.7, 45.1, 22.5; FT-IR (neat): 3339, 3287, 3127, 3056, 2981, 2931, 1488, 1413, 1093, 756 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 345.0765; found 345.0757.



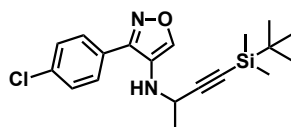
3-(4-Chlorophenyl)-N-(4-(dimethyl(phenyl)silyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (**1h**)

Following the representative procedure A using 4-(dimethyl(phenyl)silyl)but-3-yn-2-one (304 mg, 1.50 mmol), compound **1h** was obtained (308 mg, 0.807 mmol, 81%) after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 3.91 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.99 (brs, 1H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.386 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 144.4, 136.8, 136.0, 133.7, 129.7, 129.4, 129.2, 128.1, 127.5, 127.3, 108.1, 86.5, 45.4, 22.3, -0.81, -0.82; FT-IR (neat): 3341, 3289, 3068, 2961, 2163, 1618, 1414, 1116, 1093, 732, 701, 661 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OSi} + \text{Na}]^+$, 403.1003; found 403.0996.



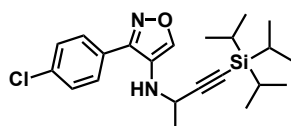
N-(4-(tert-Butyldimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)-3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine (**1i**)

Following the representative procedure A using 4-(tert-butyl)dimethylsilylbut-3-yn-2-one (85.7 mg, 0.480 mmol), compound **1i** was obtained (39.7 mg, 0.110 mmol, 27%) after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a white solid. Mp 99-100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.87 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.00 (brs, 1H), 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.064 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 144.2, 135.9, 129.4, 129.1, 127.6, 127.3, 106.9, 86.5, 45.2, 26.1, 22.4, 16.6, -4.56, -4.57; FT-IR (neat): 2928, 1725, 1602, 1413, 1093, 901, 836, 775, 669 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OSi}]^+$, 360.1425; found 360.1422.



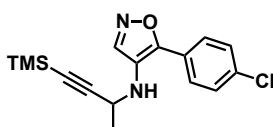
3-(4-Chlorophenyl)-N-(4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1j)

Following the representative procedure A using 4-(triisopropylsilyl)but-3-yn-2-one (128 mg, 0.480 mmol), compound **1j** was obtained (119 mg, 0.294 mmol, 74%) after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (brs, 1H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 21H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 144.2, 135.9, 129.4, 129.1, 127.6, 127.3, 108.3, 84.3, 45.2, 22.6, 18.6, 11.2; FT-IR (neat): 3434, 2943, 2891, 2865, 2161, 1621, 1463, 1094, 882, 835, 678 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{OSi} + \text{Na}]^+$, 425.1786: found 425.1774.



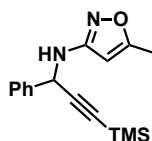
5-(4-Chlorophenyl)-N-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1k)

Following the representative procedure A using 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (210 mg, 1.50 mmol), compound **1k** was obtained (122 mg, 0.381 mmol, 38%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.98 (br, 1H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.123 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.4, 147.5, 135.0, 129.4, 126.9, 126.7, 124.4, 107.3, 88.6, 45.9, 22.6, 0.038.



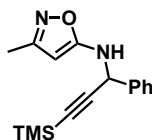
5-Methyl-N-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-3-amine (1l)

Following the representative procedure B using (3-bromo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (534 mg, 2.00 mmol), compound **1l** was obtained (37.9 mg, 0.133 mmol, 7%) as a yellow solid after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 5.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 0.8, 3H), 0.176 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 163.7, 139.3, 128.8, 128.2, 127.2, 104.2, 93.6, 90.1, 50.5, 12.7, 0.012.



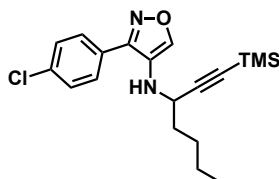
3-Methyl-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-5-amine (**1m**)

Following the representative procedure B using (3-bromo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (534 mg, 2.00 mmol), compound **1m** was obtained (20.8 mg, 0.073 mmol, 4%) as a yellow solid after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 5.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.186 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 161.5, 138.0, 129.0, 128.6, 127.2, 102.6, 91.1, 80.4, 51.2, 11.94, -0.07.



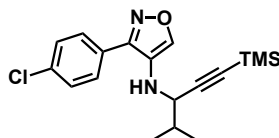
3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-yl)isoxazol-4-amine (**1n**)

Following the representative procedure A using 1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-one (274 mg, 1.50 mmol), compound **1n** was obtained (53.7 mg, 0.148 mmol, 15%) as a yellow oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.138 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 144.2, 135.9, 129.4, 127.7, 127.4, 105.6, 89.2, 50.1, 35.5, 28.3, 22.4, 14.1, 0.045; FT-IR (neat): 2961, 2931, 2898, 2872, 2165, 1413, 1249, 841 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OSi} + \text{Na}]^+$, 383.1317; found 383.1310.



3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(4-methyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl)isoxazol-4-amine (**1o**)

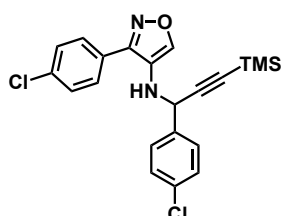
Following the representative procedure A using 4-methyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-one (253 mg, 1.50 mmol), compound **1o** was obtained (47.4 mg, 0.136 mmol, 14%) as a yellow oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.140 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 144.1, 135.9, 129.4, 129.2, 128.0, 127.4, 104.2, 56.3, 32.8, 19.5, 18.3, 0.0722; FT-IR (neat): 2957, 2933, 2871, 2861, 2166, 1413, 1250, 1093, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OSi} + \text{Na}]^+$, 369.1160; found 369.1153.



3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(1-(4-chlorophenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (**1q**)

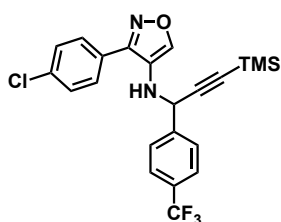
Following the representative procedure B using (3-bromo-3-(4-chlorophenyl)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane

(290 mg, 0.960 mmol), compound **1q** was obtained (109 mg, 0.520 mmol, 65%) as a yellow solid after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). Mp 108-109 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.37 (brs, 1H), 0.187 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 1448.3, 136.7, 136.0, 134.4, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 127.1, 126.8, 102.8, 92.3, 53.1, -0.07; FT-IR (neat): 3337, 3127, 3065, 2953, 2943, 2167, 1486, 1245, 1088, 841 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₁H₂₀Cl₂N₂OSi + Na]⁺, 437.0614; found 437.0606.



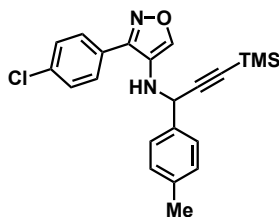
3-(4-Chlorophenyl)-N-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (**1r**)

Following the representative procedure B using (3-bromo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (156 mg, 0.800 mmol), compound **1r** was obtained (248 mg, 0.550 mmol, 69%) as a yellow oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.42 (brs, 1H), 0.193 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 145.0, 142.0, 136.1, 130.8 (q, *J*_{C-F} = 32.5 Hz), 129.5, 129.2, 128.0, 127.0, 126.7, 125.9 (q, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-F} = 270.5 Hz), 102.4, 92.8, 53.4, -0.093; FT-IR (neat): 3340, 3276, 2961, 2900, 2171, 1619, 1414, 1326, 1128, 1068, 844 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₂H₂₀ClF₃N₂OSi]⁺, 448.0986; found 448.0990.



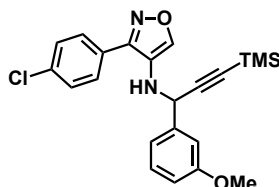
3-(4-Chlorophenyl)-N-(1-(p-tolyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (**1s**)

Following the representative procedure B using (3-bromo-3-(p-tolyl)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (270 mg, 0.96 mmol), compound **1s** was obtained (106 mg, 0.268 mmol, 33%) as a yellow oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.196 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.7, 144.6, 138.4, 135.9, 135.3, 129.6, 129.4, 127.4, 127.2, 127.1, 103.6, 91.5, 53.5, 21.3, -0.025; FT-IR (neat): 3343, 2958, 2921, 2898, 2170, 1619, 1513, 1413, 1251, 1093, 743 cm⁻¹; HRMS (ESI): calcd. for [C₂₂H₂₃ClN₂OSi + Na]⁺, 417.1160; found 417.1151.



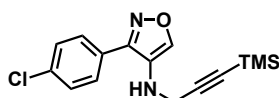
3-(4-Chlorophenyl)-N-(1-(3-methoxyphenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (**1t**)

Following the representative procedure B using (3-bromo-3-(3-methoxyphenyl)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (356 mg, 0.960 mmol), compound **1t** was obtained (97.0 mg, 0.236 mmol, 30%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.88 (m, 1H) 4.97 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (brs, 1H), 0.191 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 154.7, 144.7, 139.7, 135.9, 129.9, 129.4, 129.2, 127.2, 127.1, 119.8, 113.9, 113.3, 103.3, 91.7, 55.3, 53.7, -0.044; FT-IR (neat): 3331, 2958, 2898, 2834, 2170, 1602, 1488, 1413, 1251, 1093, 842, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$, 433.1109; found 433.1097.



3-(4-Chlorophenyl)-N-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (**1u**)

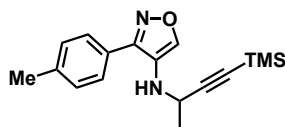
Following the representative procedure A using 3-(trimethylsilyl)propiolaldehyde (284 mg, 2.25 mmol), compound **1u** was obtained (161 mg, 0.520 mmol, 35%) as a white solid after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). Mp 84-85 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20 (brs, 1H), 0.150 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 143.1, 135.9, 129.3, 129.0, 128.5, 127.1, 101.7, 89.7, 37.8, -0.121; FT-IR (neat): 3356, 3133, 2959, 2897, 2171, 1621, 1415, 1250, 1093, 843 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OSi} + \text{Na}]^+$, 327.0690; found 327.0683.



3-(p-Tolyl)-N-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (**1v**)

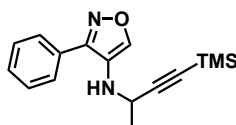
Following the representative procedure A using 3-(p-tolyl)isoxazol-4-amine (190 mg, 1.09 mmol), compound **1v** was obtained (79.3 mg, 0.266 mmol, 24%) as a yellow after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.140 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 143.3, 139.8, 129.8, 127.74, 127.68, 125.9, 106.5, 88.1, 45.2, 22.3, 21.5, -

0.013; FT-IR (neat): 3321, 3121, 3065, 2953, 2827, 2151, 1612, 1245, 835 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}]^+$, 314.1451; found 314.1445.



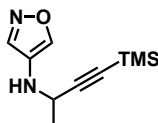
3-Phenyl-N-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1w)

Following the representative procedure A using 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (316 mg, 2.25 mmol) and 3-phenylisoxazol-4-amine (240 mg, 1.50 mmol), compound **1w** was obtained (309 mg, 1.08 mmol, 72%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 3.88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.09 (brs, 1H), 1.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.143 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 144.0, 135.9, 131.8, 129.4, 129.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.3, 122.6, 89.6, 83.7, 45.1, 22.5; FT-IR (neat): 3435, 2090, 1638, 1516, 1413, 1092, 834, 756 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OSi} + \text{Na}]^+$, 307.1237; found 307.1233.



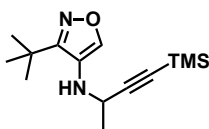
N-(4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1x)

Following the representative procedure A using 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (421 mg, 3.00 mmol) and isoxazol-4-amine (168 mg, 2.00 mmol), compound **1x** was obtained (68.5 mg, 0.329 mmol, 33%) as a brown oil after purification by silica gel chromatography with hexane and ethyl acetate (19 : 1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.87 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (brs, 1H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.116 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 143.1, 129.0, 106.6, 88.3, 45.3, 22.2, 0.0; FT-IR (neat): 3322, 2960, 1629, 1251, 878, 842, 759 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSi}]^+$, 208.1032; found 208.1033.



3-(tert-Butyl)-N-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1y)

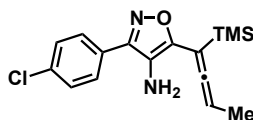
Following the representative procedure A using 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (421 mg, 3.00 mmol) and 3-(tert-butyl)isoxazol-4-amine (280 mg, 2.00 mmol), compound **1y** was obtained (171 mg, 0.647 mmol, 32%) as white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 3.75 (quin., $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.097 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 144.4, 127.5, 107.1, 87.7, 45.3, 32.5, 28.3, 22.4, -0.053; FT-IR (neat): 3331, 3121, 2953, 2157, 1606, 1492, 1245, 878, 841 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OSi}]^+$, 264.1658; found 264.1656.



3. Synthesis of 5-allenylisoxazoles (**8**) via gold-catalyzed Claisen rearrangement

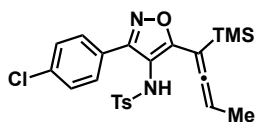
Synthesis of *N*-(3-(4-chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**2a**)

To a mixture of RuPhosAuCl (245 mg, 0.350 mmol) and AgOTf (89.9 mg, 0.350 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **1a** (1.12 g, 3.50 mmol) in acetonitrile (35 ml) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was passed through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) with 1% triethylamine to give **2a** (19.1 mg, 0.060 mmol, 60%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.39 (brs, 2H), 1.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.30 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.2, 154.7, 150.5, 135.6, 129.4, 128.8, 127.9, 122.1, 90.5, 84.6, 14.2, -0.8; FT-IR (neat): 2956, 2923, 1921, 1461, 1363, 1090, 831 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₆H₁₉ClN₂OSi]⁺, 318.0955; found 318.0953.



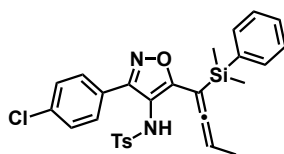
Representative procedure for the synthesis of *N*-(3-(4-chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**8a**)

To a mixture of RuPhosAuCl (245 mg, 0.350 mmol) and AgOTf (89.9 mg, 0.350 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **1a** (1.12 g, 3.50 mmol) in acetonitrile (35 ml) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was passed through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The allene residue **3a** was dissolved in dichloromethane (35 mL). To the solution was added *p*-toluenesulfonyl chloride (1.33 g, 7.00 mmol) and pyridine (706 μL, 8.75 mmol) at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give **8a** (1.44 g, 3.03 mmol, 87%) as a yellow solid. When the reaction was carried out at 0.100 mmol scale (**1a**; 31.9 mg, 0.100 mmol), **8a** was obtained in 87% yield (41.2 mg, 0.0870 mmol). Mp 138-139 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.20 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 209.9, 165.4, 159.1, 144.3, 136.1, 135.8, 129.5, 129.1, 128.7, 127.5, 126.7, 111.0, 88.6, 84.8, 21.6, 13.0, -0.96; FT-IR (neat): 3131, 3069, 2921, 1580, 1357, 1108, 794 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₃H₂₅ClN₂O₃SSi + Na]⁺, 495.0936; found 495.0932.



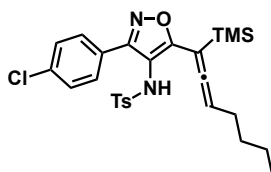
***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8h)**

Following the representative procedure using **1h** (38.1 mg, 0.100 mmol), **8h** was obtained (34.2 mg, 0.064 mmol, 64%) as a yellow solid. Mp 102-103 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H) 5.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 14.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.52 (s, 3H), 0.49 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 211.1, 164.3, 159.1, 144.3, 136.5, 136.1, 135.8, 134.1, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 128.0, 127.5, 126.6, 111.0, 87.6, 85.3, 21.7, 12.9, -2.38, -2.44; FT-IR (neat): 3274, 3069, 2958, 2923, 1933, 1600, 1430, 1163, 1092, 835, 812 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₈H₂₇ClN₂O₃SSi + Na]⁺, 557.1092: found 557.1079.



***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)hepta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8n)**

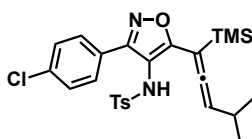
Following the representative procedure using **1n** (36.1 mg, 0.100 mmol), **8n** was obtained (23.7 mg, 0.046 mmol, 46%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44-1.35 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.185 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.8, 165.1, 159.1, 144.3, 136.0, 129.5, 129.1, 128.7, 127.5, 126.7, 111.0, 90.2, 31.7, 27.6, 22.5, 21.6, 14.0, -0.96; FT-IR (neat): 3268, 2956, 2928, 2855, 1930, 1599, 1434, 1155, 841 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₆H₃₁ClN₂O₃SSi + Na]⁺, 537.1405: found 537.1390.



***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methyl-1-(trimethylsilyl)penta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8o)**

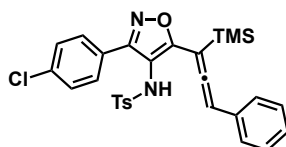
Following the representative procedure using **1o** (34.7 mg, 0.100 mmol), **8o** was obtained (37.1 mg, 0.074 mmol, 74%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) 0.184 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.5,

165.0, 159.1, 144.3, 136.0, 135.9, 129.5, 129.1, 128.7, 127.5, 126.7, 111.1, 97.5, 90.4, 27.8, 23.0, 22.6, 21.6, -0.99; FT-IR (neat): 3278, 2959, 2928, 2869, 1601, 1434, 1159, 839 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 523.1248: found 523.1235.



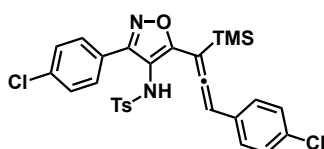
***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8p)**

Following the representative procedure using **1p** (38.1 mg, 0.100 mmol), **8p** was obtained (41.2 mg, 0.077 mmol, 77%) as a yellow solid. Decomposition temperature: 130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.289 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.7, 164.4, 159.4, 144.4, 136.3, 135.9, 132.1, 129.5, 129.2, 129.2, 128.7, 127.8, 127.8, 127.5, 127.1, 126.5, 111.5, 93.6, 93.2, 21.6, -0.75; FT-IR (neat): 3269, 3062, 2957, 2928, 2853, 1722, 1599, 1457, 1163, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 557.1092: found 557.1077.



***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(4-chlorophenyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8q)**

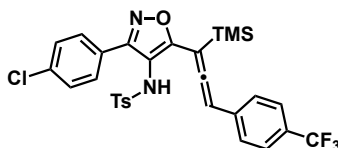
Following the representative procedure using **1q** (41.5 mg, 0.100 mmol), **8q** was obtained (40.4 mg, 0.071 mmol, 71%) as a yellow solid. Decomposition temperature: 138 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21-7.19 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.30 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.8, 164.6, 159.3, 144.4, 136.2, 136.2, 136.0, 133.4, 130.8, 129.5, 129.3, 129.0, 128.7, 128.3, 127.4, 126.3, 111.5, 93.6, 92.8, 21.6, -0.724; FT-IR (neat): 3277, 2928, 2853, 1920, 1598, 1435, 1163, 841 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 591.0702: found 591.0688.



***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8r)**

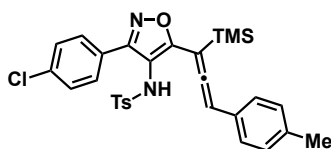
Following the representative procedure using **1r** (44.9 mg, 0.100 mmol), **8r** was obtained (47.6 mg, 0.079

mmol, 79%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 6H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 0.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 211.0, 164.7, 159.4, 144.4, 136.5, 136.2, 136.0, 130.0, 129.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32.2 Hz), 129.5, 129.0, 128.7, 128.2, 127.4, 127.2, 126.2, 126.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 11.2 Hz), 124.2 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 270.3 Hz), 93.5, 92.7, 21.6, -0.721; FT-IR (neat): 3268, 2929, 2854, 1920, 1592, 1433, 1318, 1163, 849 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 625.0966: found 625.0949.



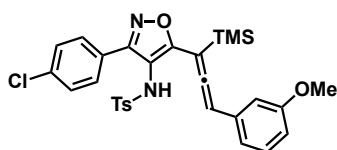
***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(p-tolyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8s)**

Following the representative procedure using **1s** (38.1 mg, 0.100 mmol), **8s** was obtained (29.3 mg, 0.051 mmol, 51%) as a yellow solid. Mp 120 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.272 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.8, 164.4, 159.3, 144.3, 137.7, 136.2, 135.9, 129.9, 129.5, 129.1, 129.0, 128.7, 127.5, 127.0, 126.5, 111.4, 93.5, 93.2, 21.6, 21.3, -0.755; FT-IR (neat): 3421, 2959, 2922, 2861, 2104, 1919, 1645, 1603, 192, 875, 829 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 571.1248: found 571.1237.



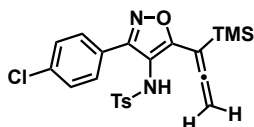
***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(3-methoxyphenyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8t)**

Following the representative procedure using **1t** (41.1 mg, 0.100 mmol), **8t** was obtained (36.7 mg, 0.065 mmol, 65%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.290 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.7, 164.3, 160.2, 159.4, 144.4, 146.2, 135.9, 133.5, 130.1, 129.5, 129.1, 128.7, 127.5, 126.4, 119.7, 113.6, 112.3, 111.5, 93.6, 93.2, 55.4, 21.6, -0.737; FT-IR (neat): 3283, 2957, 2924, 1921, 1722, 1598, 1438, 1247, 1159, 839 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 587.1198: found 587.1185.



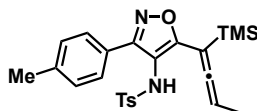
***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8u)**

Following the representative procedure using **1u** (30.5 mg, 0.100 mmol), **8u** was obtained (12.9 mg, 0.028 mmol, 28%) as a yellow solid. Mp 149-150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H) 0.191 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 211.2, 163.8, 159.4, 144.4, 136.1, 136.0, 129.6, 129.2, 128.8, 127.5, 126.6, 111.6, 88.0, 73.7, 21.7, -1.12; FT-IR (neat): 3276, 2957, 2924, 2855, 1923, 1745, 1592, 1250, 1163, 841 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₂H₂₃ClN₂O₃SSi + Na]⁺, 481.0779: found 481.0772.



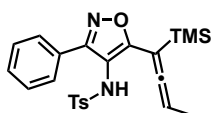
4-Methyl-*N*-(3-(*p*-tolyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)benzenesulfonamide (8v)

Following the representative procedure using **1v** (38.1 mg, 0.106 mmol), **8v** was obtained (24.8 mg, 0.055 mmol, 52%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H) 1.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.187 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 209.9, 165.0, 160.0, 143.9, 139.6, 136.2, 129.4, 129.1, 127.7, 127.5, 125.3, 110.9, 88.7, 84.5, 21.6, 21.6, 13.0, -0.949; FT-IR (neat): 3421, 2957, 2923, 2860, 1932, 1599, 1249, 1162, 873, 836 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₄H₂₈N₂O₃SSi + Na]⁺, 475.1482: found 475.1475.



4-Methyl-*N*-(3-phenyl-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)benzenesulfonamide (8w)

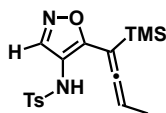
Following the representative procedure using **1w** (38.1 mg, 0.100 mmol), **8w** was obtained (39.0 mg, 0.089 mmol, 89%) as a yellow solid. Mp 59-60 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H) 0.20 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.0, 165.3, 160.1, 143.9, 136.0, 129.5, 129.4, 128.4, 128.1, 127.8, 127.5, 88.5, 84.6, 21.6, 13.0, -0.96; FT-IR (neat): 3269, 3065, 2957, 2923, 2858, 1931, 1598, 1452, 1163, 841 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₂₃H₂₆N₂O₃SSi + Na]⁺, 461.1325: found 461.1313.



4-Methyl-*N*-(5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)benzenesulfonamide (8x)

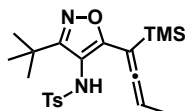
Following the representative procedure using **1x** (38.1 mg, 0.100 mmol), **8x** was obtained (21.4 mg, 0.059

mmol, 59%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.098 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.2, 157.4, 148.2, 144.5, 135.6, 129.8, 127.3, 114.2, 88.9, 84.9, 21.7, 13.3, -1.15; FT-IR (neat): 3276, 2957, 2925, 2855, 1745, 1599, 1333, 1159, 839 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 385.1012; found 385.1003.



***N*-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8y)**

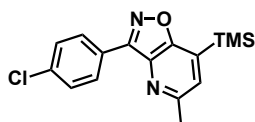
Following the representative procedure using **1y** (38.1 mg, 0.100 mmol), **8y** was obtained (22.2 mg, 0.053 mmol, 53%) as a white solid. Mp 160-161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.089 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 168.8, 164.6, 144.1, 137.0, 129.6, 127.8, 110.85, 88.7, 84.0, 33.5, 29.5, 21.7, 13.0, -1.0; FT-IR (neat): 3267, 2961, 2925, 2871, 1932, 1592, 1333, 1159, 839 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 441.1638; found 441.1632.



4. Isolation of isoxazolo[4,5-*b*]pyridines

Representative procedure for synthesis of 3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3a)

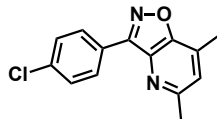
To a mixture of RuPhosAuCl (7.0 mg, 0.010 mmol) and AgOTf (2.6 mg, 0.010 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **1a** (31.9 mg, 0.100 mmol) in acetonitrile (1 ml) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was passed through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The reaction residue was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by PTLC with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give **3a** (9.6 mg, 0.030 mmol, 30%) as a white solid. Mp 132-133 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 0.470 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 156.6, 154.8, 137.2, 136.6, 132.0, 129.5, 129.3, 129.0, 127.0, 24.6, -1.47; FT-IR (neat): 3361, 2962, 2921, 1603, 1450, 1321, 1243, 881 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OSi}]^+$, 316.0799; found 316.0803.



3-(4-Chlorophenyl)-5,7-dimethylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3c)

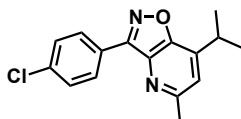
Following the representative procedure using **1c** (26.0 mg, 0.100 mmol), **3c** was obtained (18.5 mg, 0.072

mmol, 72%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 156.2, 155.0, 138.6, 136.7, 129.9, 129.5, 129.3, 126.9, 124.9, 24.5, 15.2; FT-IR (neat): 2965, 2924, 2857, 1558, 1507, 1418, 1094, 878, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 281.0452: found 281.0460.



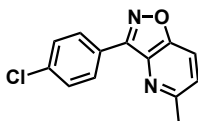
3-(4-Chlorophenyl)-7-isopropyl-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3d)

Following the representative procedure using **1d** (28.9 mg, 0.100 mmol), **3d** was obtained (17.1 mg, 0.060 mmol, 60%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 155.3, 155.0, 140.5, 139.1, 136.7, 129.5, 129.3, 126.9, 121.2, 29.8, 24.8, 21.9; FT-IR (neat): 2967, 2932, 2907, 2874, 1507, 1456, 1090, 881, 836 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 309.0771: found 309.0772.



3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3e)

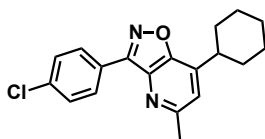
Following the representative procedure using **1e** (24.7 mg, 0.100 mmol), **3e** was obtained (8.0 mg, 0.033 mmol, 33%) as a white solid. Mp 109-110 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.089 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 168.8, 164.6, 144.1, 137.0, 129.6, 127.8, 110.85, 88.7, 84.0, 33.5, 29.5, 21.7, 13.0, -1.0; FT-IR (neat): 2923, 2361, 1490, 1456, 1265, 1091, 1016, 834 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 267.0296: found 267.0303.



3-(4-Chlorophenyl)-7-cyclohexyl-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3f)

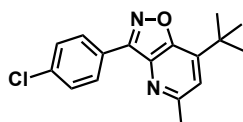
Following the representative procedure using **1f** (32.8 mg, 0.100 mmol), **3f** was obtained (19.6 mg, 0.060 mmol, 60%) as a yellow solid. Mp 115-117 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.03 (tt, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.67 (dq, $J = 13.0$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.49 (tq, $J = 12.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 2H), 1.36 (tt, $J = 12.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 0.089 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 155.3, 155.0, 139.6, 139.0, 136.7, 129.5, 129.3, 126.9, 121.6, 39.6, 32.1, 26.6, 26.1, 24.7; FT-IR (neat): 2927, 1967, 1733, 1507, 1449, 1092, 1016, 882 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}]^+$, 327.1259: found

327.1268.



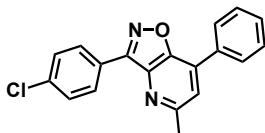
7-(*tert*-Butyl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3f)

Following the representative procedure using **1f** (30.3 mg, 0.100 mmol), **3f** was obtained (17.7 mg, 0.059 mmol, 59%) as a white solid. Mp 109-110 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 155.4, 154.8, 143.4, 139.5, 136.6, 129.5, 129.3, 126.9, 120.4, 34.7, 29.3, 24.9; FT-IR (neat): 2965, 2871, 1732, 1600, 1456, 1382, 1245, 1092, 1017, 836 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 323.0922; found 323.0920.



3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3g)

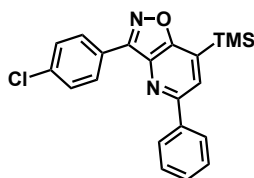
Following the representative procedure using **1g** (32.3 mg, 0.100 mmol), **3g** was obtained (24.1 mg, 0.075 mmol, 75%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 6H), 2.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 155.0, 154.0, 140.3, 136.8, 132.9, 131.8, 130.1, 129.6, 129.32, 129.39, 128.7, 126.7, 121.3, 24.8; FT-IR (neat): 3059, 2924, 2848, 1598, 1487, 1288, 1091, 869 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 321.0789; found 321.0787.



3-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (2j)

To a mixture of RuPhosAuCl (35.0 mg, 0.050 mmol) and AgOTf (12.8 mg, 0.050 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **1j** (190 mg, 0.500 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was passed through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The allene residue **2j** was dissolved in 1,2,4-trichlorobenzene (15 mL). After the mixture was cooled at -40 °C, boron trichloride solution 1.0 M in heptane (2.00 mL, 2.00 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The reaction was quenched with H_2O . The resultant mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give 3-(4-chlorophenyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine **2j** (26.8 mg, 0.071 mmol, 14%) as a white solid. Mp 132-133 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 5H), 0.535 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.9,

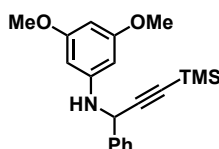
155.6, 155.2, 139.2, 138.0, 136.8, 132.7, 129.5, 129.3, 129.1, 127.5, 126.9, 126.4, -1.42; FT-IR (neat): 3064, 2956, 2898, 1601, 1483, 1458, 1249, 1091, 1013, 839 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OSi}]^+$, 379.1028; found 379.1032.



5. Synthesis of *N*-propargyl aniline derivative (20)

3,5-Dimethoxy-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)aniline (20d)

A mixture of 3,5-dimethoxyaniline (804 mg, 5.30 mmol) and (3-bromo-3-phenylprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (935 mg, 3.50 mmol) in toluene (7 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (1.19 mL, 7.00 mmol) was added and stirred at 60 °C under argon atmosphere for 6 h. The reaction was quenched by 0.1 M HCl. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give 3,5-dimethoxy-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)aniline **20d** (416 mg, 1.23 mmol, 35%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 0.16 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 148.6, 139.7, 128.9, 128.1, 127.4, 126.0, 93.0, 91.3, 90.0, 55.3, 51.0, 0.060; FT-IR (neat): 3082, 3055, 3012, 2988, 2929, 2835, 2171, 1616, 1596, 1206, 1155, 847 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si} + \text{H}]^+$, 340.1727; found 340.1722.

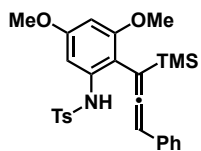


6. Gold-catalyzed Claisen rearrangement of *N*-propargyl aniline derivative (20)

N-(3, 5-Dimethoxy-2-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (23)

To a mixture of IPrAuCl (6.2 mg, 0.010 mmol) and AgOTf (3.9 mg, 0.010 mmol) in a sealed vial, *N*-propargyl aniline derivative **20d** (34.0 mg, 0.1 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was passed through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (1 mL). To the solution was added *p*-toluenesulfonyl chloride (38.1 mg, 0.200 mmol) and pyridine (20.2 μL , 0.250 mmol) at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give **23** (20.2 mg, 0.041 mmol, 41%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.5$

Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) 0.038 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 206.9, 159.7, 157.0, 143.9, 136.5, 135.0, 134.0, 129.7, 129.0, 127.4, 126.9, 126.5, 108.5, 97.7, 96.2, 94.8, 89.9, 55.6, 55.2, 21.6, -0.6; FT-IR (neat): 3323, 3055, 2976, 2947, 2839, 1604, 1576, 1333, 1161, 1084, 835 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd. for $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi} + \text{Na}]^+$, 516.1635: found 516.1636.



7. Computational Method

All calculations were performed with the Gaussian 16 program package (revision C.01).⁷⁾ The DFT calculations were carried out using the ω B97XD functional⁸⁾. A standard 6-31G(d,p)⁹⁾ basis set was used for carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen, silicon, and phosphorus and LANL2DZ¹⁰⁾ basis set was used for gold. Each of the stationary points was adequately characterized by normal coordinate analysis (no imaginary frequency for an equilibrium structure and one imaginary frequency for a transition-state structure). Intrinsic reaction coordinates (IRC)¹¹⁾ were calculated to verify the relevance of transition-state structures. In all calculations, the temperature was set to 298.15 K.

Table S2. Calculated electronic energy, enthalpy, Gibbs free energy (Hartree), and imaginary frequency (cm⁻¹)

Compound	Electronic Energy	Enthalpy	Free energy	Imaginary Frequency
Si-SM-H	-825.350881	-825.115971	-825.179055	—
Si-SM-Me	-864.660713	-864.395912	-864.462109	—
<i>t</i> -Bu-SM-H	-573.929215	-573.685787	-573.742903	—
<i>t</i> -Bu-SM-Me	-613.238675	-612.965406	-613.026078	—
AuPMe ₃	-596.301755	-596.176107	-596.218543	—
AuRuPhos	-1795.862889	-1795.144670	-1795.250413	—
Si-H-PMe ₃ -A	-1421.722877	-1421.360263	-1421.446767	—
Si-H-PMe ₃ -TS1	-1421.714703	-1421.352962	-1421.434827	-263.09
Si-H-PMe ₃ -B	-1421.693190	-1421.333749	-1421.415901	—
Si-H-PMe ₃ -TS2	-2247.097155	-2246.501635	-2246.617905	-1072.19
Si-H-PMe ₃ -C	-2247.117188	-2246.515661	-2246.634428	—
Si-H-PMe ₃ -TS3	-1421.693190	-1421.333749	-1421.415901	-298.49
Si-H-PMe ₃ -D	-1421.703540	-1421.343368	-1421.428542	—
Si-Me-PMe ₃ -A	-1461.033278	-1460.641934	-1460.728737	—
Si-Me-PMe ₃ -TS1	-1461.024965	-1460.633558	-1460.717470	-268.33
Si-Me-PMe ₃ -B	-1461.049415	-1460.656447	-1460.740580	—
Si-Me-PMe ₃ -TS2	-2325.712876	-2325.057696	-2325.179303	-1075.79
Si-Me-PMe ₃ -C	-2325.741340	-2325.080149	-2325.200587	—
Si-Me-PMe ₃ -TS3	-1461.008353	-1460.618884	-1460.703994	-267.52
Si-Me-PMe ₃ -D	-1461.014846	-1460.624481	-1460.712465	—
Si-H-RuPhos-A	-2621.278360	-2620.322899	-2620.463788	—
Si-H-RuPhos-TS1	-2621.264416	-2620.310402	-2620.447622	-295.97
Si-H-RuPhos-B	-2621.283537	-2620.328108	-2620.464918	—
Si-H-RuPhos-TS2	-3446.652276	-3445.463861	-3445.633327	-1128.26
Si-H-RuPhos-C	-3446.669563	-3445.474864	-3445.645987	—
Si-H-RuPhos-TS3	-2621.246157	-2620.294013	-2620.431582	-354.98
Si-H-RuPhos-D	-2621.257801	-2620.304496	-2620.444549	—

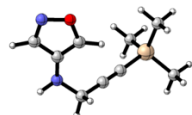
Si-Me-RuPhos-A	-2660.591701	-2660.606646	-2660.752086	—
Si-Me-RuPhos-TS1	-2660.575364	-2660.591398	-2660.731100	-302.50
Si-Me-RuPhos-B	-2660.595175	-2659.609681	-2659.748250	—
Si-Me-RuPhos-TS2	-3525.254875	-3524.007475	-3524.185403	-1188.48
Si-Me-RuPhos-C	-3525.278767	-3524.025817	-3524.203065	—
Si-Me-RuPhos-TS3	-2660.562367	-2659.580376	-2659.721374	-315.39
Si-Me-RuPhos-D	-2660.571021	-2659.587801	-2659.732102	—
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-A	-1170.301311	-1169.930247	-1170.013458	—
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-TS1	-1170.293009	-1169.923991	-1169.997063	-272.81
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-B	-1170.315195	-1169.943459	-1170.020393	—
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-TS2	-1744.259787	-1743.647266	-1743.753236	-1100.44
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-C	-1744.279857	-1743.660844	-1743.768698	—
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-TS3	-1170.276529	-1169.908318	-1169.985671	-228.62
<i>t</i>-Bu-H-PMe₃-D	-1170.281587	-1169.912714	-1169.992255	—
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-A	-2409.168347	-2408.174707	-2408.314775	—
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-TS1	-2409.152831	-2408.160397	-2408.295126	-306.96
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-B	-2409.176363	-2408.182572	-2408.317576	—
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-TS2	-3022.443490	-3021.149872	-3021.317980	-1216.70
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-C	-3022.437235	-3021.166444	-3021.338380	—
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-TS3	-2409.145087	-2408.154140	-2408.289450	-314.50
<i>t</i>-Bu-Me-RuPhos-D	-2409.152533	-2408.160674	-2408.299124	—

Cartesian coordinates and geometry

All coordinates were calculated at the level of ω B97XD/LANL2DZ for Au and 6-31G(d,p) for other elements.

Si-SM-H

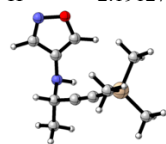
C	2.144577	-0.636445	0.596500
C	2.633940	0.403246	-0.134989
C	3.848929	-0.125236	-0.659074
H	1.242790	-0.783379	1.168305
H	4.569057	0.358071	-1.305662
O	2.987752	-1.685901	0.516459
N	4.057870	-1.355789	-0.268058
N	2.099642	1.666622	-0.380801
H	2.814977	2.367190	-0.512008
C	1.047131	2.124939	0.514015
C	-0.210822	1.399481	0.308630
C	-1.236690	0.766941	0.166943
Si	-2.759070	-0.242032	-0.081305
C	-2.430479	-1.963530	0.596925
H	-2.206727	-1.930597	1.667503
H	-3.304098	-2.608478	0.455633
H	-1.581689	-2.430606	0.088331
C	-4.177177	0.570607	0.845672
H	-4.363738	1.582559	0.474280
H	-5.097848	-0.009246	0.721764
H	-3.962931	0.637902	1.916372
C	-3.131503	-0.320556	-1.920205
H	-4.026684	-0.923160	-2.106664
H	-3.304409	0.678443	-2.330973
H	-2.299769	-0.771198	-2.469506
H	0.881292	3.188914	0.319679
H	1.334719	2.026733	1.575053



Si-SM-Me

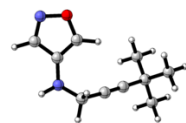
C	1.868662	-1.222390	-0.830817
C	2.423780	-0.098419	-0.302522
C	3.338039	-0.622215	0.655793
H	1.115640	-1.389746	-1.585650
H	3.999489	-0.077976	1.315981
O	2.407565	-2.312172	-0.269732
N	3.326919	-1.928654	0.683985
N	2.195955	1.262017	-0.589186
H	1.862211	1.367899	-1.541612
C	1.252073	1.934357	0.323252
C	-0.078164	1.301356	0.287025
C	-1.131162	0.703280	0.189717
Si	-2.661437	-0.308687	0.047578
C	-2.219328	-1.860145	-0.919734
H	-1.415965	-2.413256	-0.423371
H	-3.084028	-2.526208	-1.006941
H	-1.886387	-1.610835	-1.932303

C	-3.254353	-0.758619	1.771781
H	-3.490422	0.136715	2.354390
H	-4.157373	-1.375941	1.719993
H	-2.489905	-1.322323	2.314378
C	-3.976122	0.677845	-0.863100
H	-4.893575	0.089459	-0.969477
H	-4.225595	1.595846	-0.322808
H	-3.637490	0.957961	-1.865025
H	1.658460	1.821300	1.335319
C	1.188204	3.422452	-0.018832
H	0.787375	3.566745	-1.026876
H	0.535987	3.948950	0.681018
H	2.191273	3.851852	0.025776



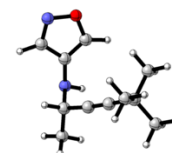
tBu-SM-H

C	1.815271	-0.638972	0.591697
C	2.254126	0.432983	-0.125103
C	3.497168	-0.027512	-0.648100
H	0.920087	-0.836199	1.158206
H	4.195131	0.499369	-1.284926
O	2.710773	-1.643921	0.504320
N	3.766772	-1.250443	-0.270235
N	1.656920	1.669537	-0.359074
H	2.336850	2.408883	-0.464614
C	0.566774	2.055200	0.527684
H	0.345399	3.110406	0.340822
C	-0.642761	1.257915	0.299328
C	-1.613509	0.561470	0.130824
H	0.852229	1.964645	1.589881
C	-2.784749	-0.303080	-0.098896
C	-2.351649	-1.495552	-0.972132
H	-1.565278	-2.075019	-0.480437
H	-3.207025	-2.155170	-1.151711
H	-1.968565	-1.152896	-1.936928
C	-3.315284	-0.812641	1.253492
H	-3.619152	0.020386	1.893508
H	-4.183955	-1.459607	1.093078
H	-2.550002	-1.389012	1.781048
C	-3.881283	0.501320	-0.820036
H	-4.752845	-0.136422	-1.000822
H	-4.198881	1.356489	-0.216925
H	-3.520652	0.875070	-1.782112



tBu-SM-Me

C	1.835836	-1.126321	-0.932734
C	2.128609	0.039335	-0.297006
C	2.961873	-0.391863	0.775388
H	1.240616	-1.365956	-1.800336
H	3.428785	0.208440	1.544276
O	2.448317	-2.153148	-0.324744
N	3.145669	-1.685841	0.766457
N	1.748047	1.361545	-0.584637
H	1.422069	1.429834	-1.543130
C	0.713608	1.915421	0.310361
C	-0.529229	1.124349	0.266780
C	-1.491091	0.400903	0.166586
H	1.121247	1.864708	1.327035
C	0.475485	3.382007	-0.046342
H	0.070865	3.468399	-1.059727
H	-0.244549	3.830254	0.641474
H	1.417426	3.932564	0.004303
C	-2.647454	-0.505630	0.056710
C	-3.074496	-0.954944	1.465988
H	-3.929560	-1.635610	1.397300
H	-2.257290	-1.475441	1.972485
H	-3.365072	-0.096055	2.077178
C	-2.232020	-1.733548	-0.775619
H	-3.071952	-2.431104	-0.859420
H	-1.931839	-1.435348	-1.784631
H	-1.392960	-2.254892	-0.306463
C	-3.812922	0.224423	-0.634331
H	-4.673492	-0.446740	-0.724017
H	-4.118763	1.102501	-0.058836
H	-3.527281	0.554913	-1.636958



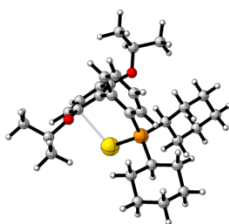
AuPMe₃

P	0.000000	0.000000	-1.337636
Au	0.000000	0.000000	0.946996
C	0.000000	1.696110	-1.983688
H	0.889225	2.225053	-1.634971
H	-0.889225	2.225053	-1.634971
H	0.000000	1.666083	-3.077320
C	1.468874	-0.848055	-1.983688
H	1.482340	-1.882618	-1.634971
H	2.371565	-0.342435	-1.634971
H	1.442870	-0.833041	-3.077320
C	-1.468874	-0.848055	-1.983688
H	-1.442870	-0.833041	-3.077320
H	-2.371565	-0.342435	-1.634971
H	-1.482340	-1.882618	-1.634971

**AuRuPhos**

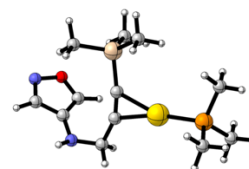
P	1.111299 -0.152133 0.009206
Au	-0.337419 -0.920861 -1.623518
C	1.694855 1.525009 -0.488113
C	2.338120 2.314531 0.665936
C	2.584762 1.453550 -1.740048
H	0.764801 2.046861 -0.749100
C	2.773189 3.701510 0.179952
H	3.209758 1.781132 1.062164
H	1.619078 2.413921 1.484206
C	3.001853 2.858899 -2.183822
H	3.487290 0.865894 -1.531095
H	2.053065 0.941814 -2.551792
C	3.685081 3.618180 -1.044985
H	3.272188 4.230261 0.997739
H	1.879052 4.283722 -0.074489
H	3.664131 2.785330 -3.051468
H	2.111326 3.412556 -2.509282
H	3.963751 4.622894 -1.375957
H	4.618015 3.105507 -0.773948
C	2.508366 -1.366009 0.121934
C	3.821902 -0.918365 0.790558
C	2.008532 -2.709581 0.685735
H	2.735158 -1.519108 -0.942750
C	4.881758 -2.017118 0.639573
H	3.674115 -0.718082 1.856722
H	4.188254 0.008146 0.341690
C	3.088098 -3.787985 0.555486
H	1.734937 -2.586769 1.740216
H	1.099319 -3.023961 0.158876
C	4.398518 -3.350303 1.212417
H	5.803437 -1.697035 1.134404
H	5.121654 -2.140894 -0.424746
H	2.726399 -4.718853 1.002265
H	3.264024 -3.994580 -0.508381
H	5.164394 -4.118853 1.074544
H	4.246331 -3.246963 2.295067
C	0.236224 0.023869 1.603282
C	0.967327 -0.122428 2.788856
C	-1.127908 0.370995 1.675790
C	0.366798 0.060186 4.027710
H	2.019094 -0.374534 2.754349
C	-1.716013 0.543131 2.928062
C	-0.980972 0.393147 4.097513
H	0.952928 -0.058071 4.932433
H	-2.769739 0.796827 2.975441
H	-1.460508 0.533911 5.060329
C	-1.970498 0.528168 4.457879
C	-2.022968 1.736195 -0.236195
C	-2.654666 -0.598829 -0.052878
C	-2.727196 1.841294 -1.444605
C	-3.312447 -0.514256 -1.290834
C	-3.347573 0.718445 -1.961820

H	-2.745381 2.781295 -1.983330
H	-3.857114 -1.357690 -1.695834
H	-3.880159 0.784855 -2.904610
O	-2.565993 -1.702105 0.708300
O	-1.272031 2.764173 0.240836
C	-3.033825 -2.974500 0.230508
H	-2.829226 -3.037480 -0.848084
C	-2.191372 -4.010864 0.953004
H	-2.467491 -5.016744 0.627330
H	-1.130077 -3.852158 0.743592
H	-2.345492 -3.939235 2.032929
C	-4.524159 -3.123563 0.498357
H	-4.714466 -3.075869 1.573939
H	-5.106141 -2.336097 0.013037
H	-4.878431 -4.088771 0.127128
C	-1.948111 4.005119 0.544045
H	-2.592469 4.270668 -0.303563
C	-0.857318 5.046685 0.695871
H	-0.292164 5.151547 -0.233661
H	-1.293916 6.016759 0.945301
H	-0.169225 4.760546 1.497190
C	-2.794656 3.832613 1.795518
H	-2.161791 3.549734 2.641774
H	-3.308391 4.766793 2.036962
H	-3.553753 3.057873 1.651072

**Si-H-PMMe3-A**

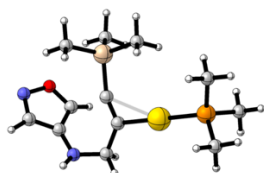
N	-5.554213 -0.207726 0.002928
C	-4.901190 -1.065772 0.742806
C	-3.723526 -1.535272 0.092261
C	-3.749963 -0.874950 -1.099134
O	-4.836628 -0.084703 -1.155421
N	-2.792331 -2.445972 0.591612
C	-1.446199 -2.392201 0.075720
C	-0.900931 -0.997819 0.129149
C	-0.983481 0.240677 0.145957
Si	-1.470604 2.073272 0.155194
C	-2.874020 2.195446 1.379461
C	0.060917 3.019128 0.681472
C	-1.988522 2.470823 -1.594879
Au	1.249007 -0.339894 0.024073
P	3.572381 -0.126675 -0.089310
H	-5.286635 -1.330367 1.718393
H	-3.106225 -0.862889 -1.964471
H	-2.828669 -2.528388 1.597986
H	-1.429086 -2.718985 -0.970201
H	-3.193369 3.238744 1.472995
H	-3.738815 1.613409 1.046022
H	-2.578943 1.844759 2.372488
H	-0.167335 4.085929 0.770754

H	0.865460 2.916237 -0.055102
H	0.430812 2.675017 1.652614
H	-2.901457 1.931092 -1.862514
H	-2.199418 3.541245 -1.687524
H	-1.207311 2.219744 -2.318539
C	4.311828 -0.918111 -1.554716
H	4.102547 -1.989890 -1.540234
H	3.877344 -0.490101 -2.460668
H	5.393885 -0.761519 -1.562356
C	4.070009 1.626216 -0.165379
H	5.159661 1.709183 -0.201186
H	3.643621 2.089412 -1.057998
H	3.695424 2.152764 0.715250
C	4.441005 -0.827726 1.351253
H	4.088237 -0.342089 2.263641
H	4.233132 -1.897510 1.422623
H	5.519176 -0.675094 1.252717
H	-0.817579 -3.083850 0.638257

**Si-H-PMMe3-TS1**

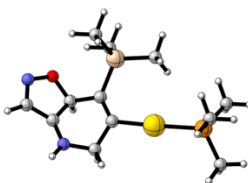
N	-5.204853 -0.312567 0.531956
C	-4.544300 -1.350073 0.957569
C	-3.445384 -1.655023 0.092424
C	-3.501864 -0.651306 -0.863039
O	-4.590054 0.117941 -0.610155
N	-2.501636 -2.617563 0.214504
C	-1.225240 -2.395952 -0.422281
C	-0.765875 -0.949919 -0.233570
C	-1.479097 0.112052 -0.201039
Si	-1.808371 1.967473 0.034020
C	-2.877390 2.154946 1.554540
C	-0.117425 2.746286 0.299311
C	-2.598798 2.621779 -1.528262
Au	1.268209 -0.445097 -0.070351
P	3.530777 0.126175 0.106384
H	-4.862232 -1.860899 1.855962
H	-3.109822 -0.585113 -1.866586
H	-2.469283 -3.080482 1.111659
H	-1.297983 -2.566767 -1.502516
H	-3.017494 3.218730 1.773531
H	-3.867884 1.712452 1.422576
H	-2.405204 1.694920 2.427760
H	-0.241072 3.823075 0.458437
H	0.529863 2.609688 -0.573221
H	0.384066 2.333332 1.180498
H	-3.609799 2.232374 -1.670778
H	-2.673368 3.712544 -1.466824
H	-1.999821 2.382021 -2.412207
C	3.774341 1.701237 0.995923
H	3.230027 2.497518 0.483133
H	3.381316 1.611237 2.011117

H	4.836380	1.957356	1.040280
C	4.550288	-1.095141	0.999036
H	5.588366	-0.756634	1.055852
H	4.158304	-1.230893	2.009344
H	4.511659	-2.054798	0.479007
C	4.352886	0.354180	-1.506454
H	4.305970	-0.575895	-2.077000
H	3.837467	1.133758	-2.071678
H	5.398719	0.640146	-1.365270
H	-0.508113	-3.113270	-0.026341

**Si-H-PMe₃-B**

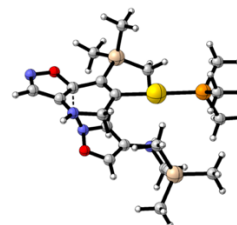
N	-5.115775	-0.403669	0.604790
C	-4.636677	-1.599381	0.783761
C	-3.411299	-1.740029	0.061295
C	-3.207279	-0.470255	-0.643407
O	-4.334495	0.307110	-0.217984
N	-2.487562	-2.650788	0.052604
C	-1.171642	-2.303447	-0.510627
C	-0.823580	-0.832591	-0.279805
C	-1.801162	0.089159	-0.284118
Si	-1.722625	1.979314	-0.015232
C	-2.520924	2.356453	1.641458
C	0.040867	2.630234	-0.010612
C	-2.654572	2.773654	-1.440063
Au	1.195122	-0.451869	-0.076117
P	3.484001	0.076251	0.144835
H	-5.139639	-2.301241	1.433290
H	-3.284631	-0.566659	-1.734612
H	-2.583246	-3.479921	0.625805
H	-1.182536	-2.506497	-1.589539
H	-2.476463	3.431718	1.843631
H	-3.572399	2.058624	1.668322
H	-1.996567	1.844152	2.454568
H	-0.007097	3.723470	0.051881
H	0.583821	2.374887	-0.926210
H	0.614715	2.277924	0.852678
H	-3.707430	2.480139	-1.468131
H	-2.623201	3.863491	-1.338894
H	-2.198831	2.522224	-2.403483
C	3.883383	1.705390	-0.579817
H	3.654329	1.694158	-1.647917
H	3.268401	2.473301	-0.104590
H	4.940457	1.946547	-0.438699
C	4.058660	0.189562	1.875398
H	5.113882	0.473171	1.915345
H	3.463574	0.935585	2.407008
H	3.924324	-0.774880	2.370099
C	4.641800	-1.087593	-0.655772
H	4.523760	-2.080803	-0.216883
H	4.414954	-1.151493	-1.722311

H	5.675314	-0.755498	-0.525125
H	-0.449543	-2.981532	-0.056310

**Si-H-PMe₃-TS2**

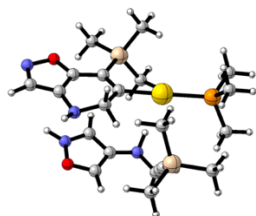
N	5.444162	-1.480079	-1.455236
C	4.538914	-2.236895	-2.018322
C	3.235179	-1.848462	-1.587757
C	3.458142	-0.842575	-0.638137
O	4.829466	-0.585777	-0.657719
N	2.010210	-2.218979	-1.940357
C	0.848120	-1.459248	-1.456333
C	1.170783	-0.121038	-0.804346
C	2.427470	0.207364	-0.411481
Si	2.881684	1.871630	0.387368
C	2.960232	3.169261	-0.964125
C	1.594002	2.395219	1.680341
C	4.537505	1.721062	1.271871
Au	-0.518314	1.011817	-0.481548
P	-2.438054	2.330368	-0.089275
H	4.836835	-3.005334	-2.717161
H	3.273830	-1.649619	0.588480
H	1.879531	-2.928570	-2.643987
H	0.281753	-2.067674	-0.731353
H	3.190530	4.157868	-0.553875
H	3.726155	2.924072	-1.705868
H	1.996743	3.228023	-1.482012
H	2.091959	2.934196	2.494080
H	1.035279	1.557288	2.110139
H	0.859255	3.077900	1.241778
H	5.360728	1.561241	0.572241
H	4.738476	2.644394	1.825363
H	4.568708	0.897134	1.994561
C	-3.376964	1.856847	1.405811
H	-3.671544	0.807523	1.334062
H	-2.724188	1.967145	2.275608
H	-4.261280	2.487308	1.533120
C	-2.074636	4.105529	0.160749
H	-2.994097	4.673891	0.325848
H	-1.419245	4.223409	1.027015
H	-1.558603	4.499831	-0.717695
C	-3.667986	2.319660	-1.442370
H	-3.208751	2.726549	-2.346544
H	-3.980368	1.294280	-1.651256
H	-4.544313	2.919430	-1.181356
H	0.177746	-1.300454	-2.306585
C	0.618346	-2.704724	1.748348
C	0.693296	-1.523058	2.446373
C	2.042733	-1.148052	2.297148
H	-0.184426	-3.396420	1.547871
H	2.555951	-0.266470	2.654648
O	1.811614	-3.017398	1.220592

N	2.706154	-2.055552	1.594573
N	-0.298720	-0.794925	3.065324
H	0.008375	-0.262621	3.865374
C	-1.614776	-1.400183	3.216519
H	-2.221341	-0.721956	3.823186
C	-2.279590	-1.616686	1.927751
C	-2.845289	-1.835793	0.875042
Si	-3.843909	-2.153272	-0.654986
C	-2.838707	-1.620117	-2.149572
H	-3.452749	-1.657064	-3.055358
H	-2.444816	-0.603668	-2.042906
H	-1.989555	-2.294534	-2.297231
C	-5.428286	-1.157982	-0.496811
H	-6.038491	-1.263096	-1.399847
H	-6.023441	-1.512603	0.350034
H	-5.238874	-0.091416	-0.343495
C	-4.219532	-3.987184	-0.740600
H	-4.779432	-4.319451	0.138392
H	-4.823260	-4.211499	-1.626101
H	-3.303173	-4.582013	-0.802660
H	-1.566139	-2.358607	3.757808

**Si-H-PMe₃-C**

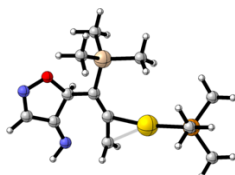
N	5.398068	-1.236008	-1.539536
C	4.498297	-2.187550	-1.683792
C	3.199437	-1.710229	-1.379847
C	3.399187	-0.403576	-1.032353
O	4.711929	-0.120064	-1.128668
N	1.943696	-2.302592	-1.243911
C	0.841044	-1.333171	-1.383354
C	1.085981	0.012532	-0.701652
C	2.356554	0.497392	-0.559635
Si	2.724386	2.225156	0.146450
C	2.039014	3.533248	-1.014130
C	1.895287	2.408826	1.841087
C	4.568958	2.474475	0.392501
Au	-0.651440	1.034191	-0.283175
P	-2.664596	2.214153	0.123033
H	4.817901	-3.164324	-2.022682
H	3.782051	-2.680783	0.977154
H	1.812459	-3.111494	-1.837023
H	-0.053630	-1.800459	-0.960510
H	2.243404	4.537923	-0.629492
H	2.497730	3.451379	-2.004148
H	0.956107	3.426508	-1.137900
H	2.148245	3.389404	2.258770
H	2.228788	1.663411	2.572883
H	0.802703	2.358882	1.770194
H	5.114965	2.437536	-0.553130
H	4.746424	3.453639	0.849922

H	5.009658	1.717284	1.048870
C	-3.622613	1.614197	1.560929
H	-3.797182	0.540501	1.455362
H	-3.043529	1.784959	2.472418
H	-4.577971	2.139352	1.645133
C	-2.431647	3.998887	0.444454
H	-3.389450	4.494885	0.623649
H	-1.787115	4.131072	1.316722
H	-1.941317	4.460441	-0.415903
C	-3.848521	2.160481	-1.269315
H	-3.381623	2.593870	-2.157001
H	-4.109020	1.123454	-1.492582
H	-4.758128	2.718408	-1.030382
H	0.617522	-1.114275	-2.444246
C	0.900347	-3.038865	1.952065
C	1.017951	-1.695061	2.219051
C	2.358522	-1.405997	1.887878
H	0.086252	-3.742236	2.019476
H	2.903269	-0.475291	1.911221
O	2.066713	-3.548408	1.520899
N	2.935199	-2.528899	1.516763
N	0.109533	-0.799313	2.724542
H	0.175847	0.109541	2.276568
C	-1.261829	-1.253488	2.919842
H	-1.809038	-0.435396	3.396038
C	-1.959478	-1.665919	1.693369
C	-2.538590	-1.985792	0.673412
Si	-3.544586	-2.375583	-0.837770
C	-2.722129	-1.578583	-2.326595
H	-3.396274	-1.607439	-3.189052
H	-2.453259	-0.533334	-2.140071
H	-1.806891	-2.108620	-2.605463
C	-5.251456	-1.652130	-0.538757
H	-5.894626	-1.814873	-1.409710
H	-5.730990	-2.125117	0.323360
H	-5.215069	-0.574885	-0.348073
C	-3.627368	-4.236497	-1.038910
H	-4.088349	-4.711521	-0.168050
H	-4.225660	-4.497495	-1.917918
H	-2.631438	-4.669041	-1.175000
H	-1.253523	-2.076916	3.644024

**Si-H-PMMe₃-TS3**

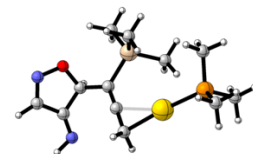
N	-5.041230	-0.359925	0.914505
C	-4.694614	-1.594267	0.822432
C	-3.568207	-1.778942	-0.088169
C	-3.279578	-0.384065	-0.570540
O	-4.259931	0.413816	0.110146
N	-2.898194	-2.812424	-0.425493
C	-0.730793	-2.132940	-0.411831

C	-0.923649	-0.778423	-0.275429
C	-1.863407	0.153553	-0.294760
Si	-1.684333	2.048820	-0.098314
C	-2.196261	2.507331	1.643441
C	0.108831	2.560760	-0.380888
C	-2.768714	2.834386	-1.408941
Au	1.209356	-0.540279	-0.065704
P	3.458171	0.115198	0.177536
H	-5.214547	-2.349761	1.396187
H	-3.481794	-0.296552	-1.644477
H	-3.221383	-3.659075	0.042529
H	-0.516021	-2.565798	-1.385605
H	-2.082405	3.584561	1.802939
H	-3.241115	2.245982	1.827862
H	-1.578077	1.991777	2.385556
H	0.150748	3.654060	-0.439676
H	0.515573	2.166973	-1.318891
H	0.759278	2.260935	0.449291
H	-3.821400	2.575460	-1.266852
H	-2.686754	3.924857	-1.357357
H	-2.469153	2.530099	-2.417198
C	3.876736	1.499039	-0.934252
H	3.743862	1.187658	-1.972724
H	3.207222	2.339142	-0.735387
H	4.912242	1.814159	-0.780048
C	3.843784	0.709862	1.858101
H	4.886116	1.034566	1.917640
H	3.190130	1.548867	2.107231
H	3.672206	-0.090823	2.580688
C	4.678305	-1.193128	-0.176277
H	4.526458	-2.031433	0.507000
H	4.547557	-1.549255	-1.200383
H	5.693755	-0.806438	-0.054392
H	-0.562677	-2.762446	0.458481

**Si-H-PMMe₃-D**

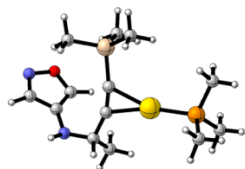
N	-4.938016	-0.177968	1.456725
C	-4.971386	-1.312867	0.863812
C	-4.117554	-1.351858	-0.332139
C	-3.571114	0.060336	-0.392628
O	-4.125558	0.696270	0.769285
N	-3.814284	-2.266704	-1.154876
C	-0.611472	-2.001274	-0.266858
C	-1.325136	-0.855624	-0.298837
C	-2.051572	0.213470	-0.334949
Si	-1.330164	2.005349	-0.254755
C	-0.605731	2.206975	1.461674
C	-0.033725	2.186110	-1.604667
C	-2.738492	3.187644	-0.582740
Au	1.266677	-0.818445	-0.032075
P	3.330342	0.245584	0.204604

H	-5.565244	-2.119051	1.274714
H	-3.954047	0.581351	-1.276938
H	-4.302696	-3.136906	-0.939954
H	-0.475548	-2.547542	-1.199926
H	-0.141096	3.191918	1.575772
H	-1.392110	2.116661	2.216736
H	0.151941	1.445310	1.677418
H	0.362482	3.207663	-1.591741
H	-0.473764	2.017319	-2.592091
H	0.810474	1.496961	-1.498044
H	-3.547648	3.068941	0.141885
H	-2.370805	4.216938	-0.515733
H	-3.151822	3.057096	-1.588074
C	4.156585	0.525483	-1.395867
H	4.339811	-0.431665	-1.888739
H	3.512774	1.130579	-2.038273
H	5.107641	1.043694	-1.246014
C	3.161138	1.895083	0.963159
H	4.135887	2.387003	1.022124
H	2.482588	2.503401	0.360667
H	2.742930	1.798190	1.967404
C	4.525936	-0.662763	1.236916
H	4.112591	-0.805921	2.237605
H	4.721648	-1.642839	0.796538
H	5.463329	-0.104604	1.308365
H	-0.603909	-2.577772	0.659239

**Si-Me-PMMe₃-A**

N	5.498038	-0.003903	0.051101
C	4.895393	-0.830002	-0.762988
C	3.687520	-1.342983	-0.204326
C	3.644057	-0.741863	1.018204
O	4.716187	0.056407	1.171752
N	2.812349	-2.232409	-0.828560
C	1.402717	-2.256429	-0.480092
C	0.886137	-0.852083	-0.386966
C	0.942902	0.380256	-0.251927
Si	1.396350	2.210590	-0.063096
C	2.870445	2.470024	-1.177654
C	-0.116600	3.181661	-0.597453
C	1.789849	2.457469	1.746911
Au	-1.270399	-0.233786	-0.109937
P	-3.590516	-0.103782	0.118168
H	5.335583	-1.043163	-1.728150
H	2.958159	-0.770666	1.848874
H	2.965304	-2.270623	-1.826181
H	3.167663	3.523842	-1.157552
H	3.728116	1.877999	-0.843965
H	2.645835	2.204933	-2.214661
H	0.101482	4.254281	-0.587795
H	-0.959808	3.012554	0.081479

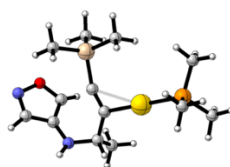
H	-0.427565	2.913426	-1.611993
H	2.705522	1.927240	2.023468
H	1.950370	3.520818	1.952532
H	0.975563	2.111520	2.390885
C	-4.140266	1.620766	0.341236
H	-3.686999	2.036067	1.244124
H	-3.825869	2.220052	-0.516155
H	-5.229084	1.662151	0.432229
C	-4.501294	-0.730740	-1.330653
H	-5.578141	-0.622396	-1.175387
H	-4.205345	-0.170157	-2.220008
H	-4.263681	-1.785058	-1.487852
C	-4.239677	-1.021674	1.552617
H	-3.998790	-2.082092	1.451338
H	-3.778157	-0.644966	2.467940
H	-5.324582	-0.902545	1.617732
H	0.885858	-2.761594	-1.300713
C	1.123129	-3.037495	0.808800
H	0.046308	-3.094474	0.992573
H	1.520854	-4.047689	0.701515
H	1.593666	-2.570449	1.675529



Si-Me-PMMe₃-TS1

N	5.155286	-0.023647	-0.706063
C	4.515782	-1.041902	-1.202558
C	3.442695	-1.452469	-0.346506
C	3.493473	-0.531044	0.689322
O	4.553188	0.291351	0.478898
N	2.525717	-2.424015	-0.562674
C	1.204920	-2.320071	0.038420
C	0.756940	-0.858757	0.037451
C	1.440243	0.217715	0.142813
Si	1.708234	2.097376	0.142635
C	2.736567	2.510627	-1.361443
C	-0.005297	2.861590	0.013352
C	2.515494	2.571799	1.760971
Au	-1.289752	-0.372005	-0.038300
P	-3.566012	0.166809	-0.114635
H	4.827528	-1.466813	-2.146888
H	3.133805	-0.558124	1.705244
H	2.539462	-2.810517	-1.495786
H	2.851334	3.596846	-1.439892
H	3.737769	2.075638	-1.311151
H	2.251841	2.160009	-2.277567
H	0.090723	3.952851	0.004054
H	-0.634932	2.588849	0.866492
H	-0.511352	2.562916	-0.910525
H	3.543212	2.207016	1.830226
H	2.549618	3.663307	1.841691
H	1.948090	2.196346	2.618235
C	-3.889490	1.868349	0.461414

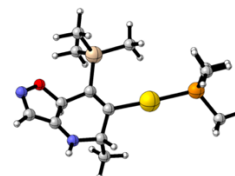
H	-3.563904	1.969687	1.499192
H	-3.322983	2.574599	-0.149801
H	-4.955530	2.101376	0.392388
C	-4.286861	0.082990	-1.788728
H	-5.343067	0.364594	-1.764475
H	-3.746693	0.760963	-2.453173
H	-4.192408	-0.932844	-2.178543
C	-4.624005	-0.900570	0.919546
H	-4.539363	-1.936464	0.583981
H	-4.295091	-0.844246	1.959486
H	-5.668094	-0.583126	0.852325
H	0.535900	-2.906839	-0.594552
C	1.144124	-2.891670	1.458719
H	0.123549	-2.817934	1.842433
H	1.444295	-3.940937	1.445927
H	1.801563	-2.350854	2.142322



Si-Me-PMMe₃-B

N	-5.069466	-0.117784	0.846407
C	-4.632950	-1.321068	1.073373
C	-3.423252	-1.541485	0.342064
C	-3.200995	-0.326167	-0.450176
O	-4.280113	0.522781	-0.024034
N	-2.523383	-2.471486	0.398942
C	-1.181780	-2.230386	-0.187359
C	-0.817347	-0.745673	-0.119881
C	-1.764481	0.204206	-0.209178
Si	-1.606487	2.107837	-0.199245
C	-2.274380	2.736044	1.438461
C	0.169056	2.691856	-0.405974
C	-2.615439	2.738657	-1.654221
Au	1.212994	-0.389775	0.027422
P	3.514507	0.111577	0.183032
H	-5.146260	-1.969884	1.768459
H	-3.350933	-0.488970	-1.524995
H	-2.652751	-3.259666	1.022010
H	-2.190549	3.826685	1.487930
H	-3.327767	2.477667	1.575292
H	-1.706695	2.320151	2.277131
H	0.150572	3.781690	-0.521305
H	0.647798	2.272389	-1.296556
H	0.787562	2.466422	0.468906
H	-3.675974	2.485725	-1.570730
H	-2.545086	3.830072	-1.706335
H	-2.237962	2.342531	-2.602904
C	3.977448	1.541438	-0.856373
H	3.768889	1.312358	-1.903953
H	3.376566	2.407231	-0.568018
H	5.038308	1.780084	-0.741972
C	4.058827	0.572341	1.865253
H	5.121289	0.830546	1.872041

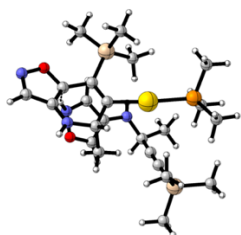
H	3.476800	1.429093	2.212591
H	3.884815	-0.262016	2.548270
C	4.653389	-1.223228	-0.325185
H	4.496269	-2.098808	0.308642
H	4.447283	-1.503809	-1.360491
H	5.693554	-0.897364	-0.239433
H	-0.503613	-2.810328	0.443512
C	-1.110413	-2.768527	-1.620483
H	-0.097267	-2.623496	-2.000985
H	-1.348140	-3.834319	-1.655553
H	-1.795319	-2.230532	-2.281068



Si-Me-PMMe₃-TS2

N	5.767626	-1.021453	-1.031182
C	5.086195	-1.406936	-2.078014
C	3.694567	-1.152813	-1.884543
C	3.600061	-0.662327	-0.575211
O	4.917071	-0.504934	-0.124706
N	2.645882	-1.214513	-2.694223
C	1.316721	-0.749352	-2.241870
C	1.390750	0.180912	-1.026073
C	2.493853	0.278150	-0.240987
Si	2.663426	1.603602	1.115517
C	2.748448	3.282004	0.278335
C	1.196199	1.581601	2.329209
C	4.233187	1.336062	2.122380
Au	-0.339792	1.225171	-0.617985
P	-2.236176	2.465070	0.049328
H	5.600146	-1.823739	-2.932393
H	3.185439	-1.812832	0.290095
H	2.754406	-1.542238	-3.641471
H	2.867482	4.080479	1.018511
H	3.594851	3.333561	-0.413100
H	1.835748	3.476549	-0.294689
H	1.562927	1.563412	3.362453
H	0.511303	0.738910	2.190996
H	0.606435	2.497923	2.218556
H	5.128721	1.494647	1.517131
H	4.253018	2.055654	2.948128
H	4.324053	0.335063	2.558638
C	-3.015594	1.769034	1.549655
H	-3.300330	0.730532	1.362939
H	-2.274944	1.776249	2.354234
H	-3.890112	2.351282	1.853055
C	-1.826701	4.185692	0.516733
H	-2.712796	4.716370	0.875840
H	-1.067332	4.178840	1.302139
H	-1.417441	4.710068	-0.349854
C	-3.598927	2.655357	-1.154196
H	-3.223418	3.169563	-2.042126
H	-3.968600	1.674462	-1.458261

H	-4.420506	3.233772	-0.722546
H	0.907388	-0.154283	-3.066252
C	0.514757	-3.173795	1.215812
C	0.575379	-2.168416	2.147741
C	1.908594	-1.718929	2.046977
H	-0.276395	-3.820418	0.871869
H	2.407837	-0.920610	2.576707
O	1.695840	-3.311961	0.593967
N	2.564981	-2.420606	1.139452
N	-0.422958	-1.614214	2.916095
H	-0.139739	-1.319133	3.839311
C	-1.766715	-2.183734	2.851648
C	-2.345191	-2.000255	1.509318
C	-2.887694	-1.883663	0.427401
Si	-3.967553	-1.745508	-1.075907
C	-3.054819	-0.889594	-2.479028
H	-3.774397	-0.528732	-3.221947
H	-2.458373	-0.036568	-2.138599
H	-2.378853	-1.583441	-2.986564
C	-5.473600	-0.754135	-0.545216
H	-6.146564	-0.592276	-1.393757
H	-6.033643	-1.290825	0.226417
H	-5.207075	0.225394	-0.136750
C	-4.464932	-3.477427	-1.590825
H	-4.995559	-3.995195	-0.786618
H	-5.128577	-3.439849	-2.460979
H	-3.591972	-4.078298	-1.863400
H	-1.734462	-3.267549	3.055099
C	0.401294	-1.962662	-2.035269
H	-0.512758	-1.672100	-1.511120
H	0.127124	-2.408130	-2.996657
H	0.916229	-2.721706	-1.447419
C	-2.642095	-1.519298	3.916945
H	-2.684083	-0.440266	3.750179
H	-3.655077	-1.920900	3.871841
H	-2.240583	-1.713677	4.916075

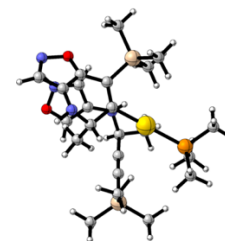


Si-Me-PMe₃-C

N	-5.249691	1.161796	-0.890648
C	-4.568191	1.486929	-1.979751
C	-3.380672	0.736035	-2.095666
C	-3.387331	-0.067054	-0.988646
O	-4.506314	0.160136	-0.274101
N	-2.273428	0.710289	-2.929655
C	-1.023834	0.669096	-2.142412
C	-1.058179	-0.446653	-1.081019
C	-2.246189	-0.846564	-0.532311
Si	-2.433541	-2.382289	0.567548
C	-1.774830	-3.876134	-0.359461
C	-1.482374	-2.216563	2.197592

C	-4.248493	-2.636187	0.986332
Au	0.784300	-1.156784	-0.505400
P	2.916886	-2.026326	0.063586
H	-4.967278	2.254665	-2.629752
H	-4.381106	2.336279	0.562996
H	-2.266442	1.413918	-3.655430
H	-1.927894	-4.792518	0.220209
H	-2.287065	-3.990925	-1.319370
H	-0.704294	-3.774696	-0.566124
H	-1.881557	-1.439320	2.859502
H	-0.413341	-2.031977	2.034147
H	-1.561336	-3.160263	2.748237
H	-4.860936	-2.709974	0.082824
H	-4.370946	-3.567660	1.548726
H	-4.666511	-1.826701	1.592947
C	3.700452	-1.330406	1.563104
H	3.640580	-0.239648	1.537264
H	3.160462	-1.685075	2.444614
H	4.744744	-1.645523	1.641015
C	2.907272	-3.830652	0.362485
H	3.907658	-4.193288	0.614098
H	2.222014	-4.059718	1.182079
H	2.552007	-4.344093	-0.534106
C	4.169183	-1.804827	-1.251111
H	3.811072	-2.271035	-2.172100
H	4.321364	-0.740816	-1.443874
H	5.120909	-2.259111	-0.961859
H	-0.227298	0.428541	-2.851513
C	-1.586096	3.179779	1.621550
C	-1.546988	1.859901	2.004442
C	-2.830295	1.380180	1.662114
H	-0.872502	3.987240	1.649510
H	-3.267734	0.399723	1.768268
O	-2.781877	3.487956	1.078290
N	-3.511431	2.363282	1.120100
N	-0.573028	1.111648	2.607756
H	-0.528219	0.161209	2.256979
C	0.735325	1.688030	2.906037
C	1.536856	1.982583	1.703569
C	2.234421	2.211168	0.734075
Si	3.367364	2.588624	-0.687101
C	2.756525	1.693683	-2.223076
H	3.541891	1.676783	-2.986180
H	2.463004	0.660147	-2.010946
H	1.887978	2.200677	-2.652558
C	5.080443	1.994053	-0.197081
H	5.797079	2.198123	-0.999450
H	5.431023	2.509918	0.701772
H	5.106005	0.919163	0.006096
C	3.357062	4.442616	-0.959798
H	3.699894	4.979380	-0.070502
H	4.019923	4.709867	-1.789239
H	2.352932	4.800388	-1.207530
H	0.555903	2.627690	3.445036
C	-0.715671	2.029468	-1.499401
H	0.134317	1.969942	-0.815982
H	-0.498978	2.780195	-2.266953
H	-1.588132	2.375578	-0.937569

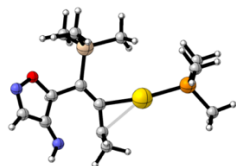
C	1.473572	0.727776	3.841508
H	1.593594	-0.243390	3.352524
H	2.464634	1.115739	4.081964
H	0.902848	0.591281	4.761992



Si-Me-PMe₃-TS3

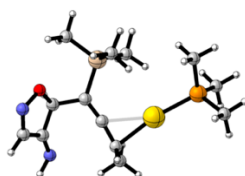
N	-4.956486	0.025695	1.101877
C	-4.638813	-1.213512	1.227580
C	-3.574578	-1.597547	0.305028
C	-3.275331	-0.326257	-0.434706
O	-4.209793	0.610621	0.124097
N	-2.946356	-2.692476	0.120909
C	-0.770225	-2.129451	-0.282407
C	-0.895971	-0.748529	-0.221660
C	-1.833108	0.192269	-0.292042
Si	-1.620931	2.095755	-0.296173
C	-2.080526	2.748298	1.398972
C	0.165422	2.572737	-0.672221
C	-2.715031	2.765150	-1.663888
Au	1.212452	-0.444972	0.011910
P	3.455674	0.208691	0.270324
H	-5.138669	-1.832288	1.960702
H	-3.516555	-0.423106	-1.499483
H	-3.248781	-3.432776	0.754004
H	-1.937983	3.833139	1.440530
H	-3.125321	2.534547	1.636473
H	-1.453104	2.298800	2.175753
H	0.191502	3.650333	-0.869923
H	0.562834	2.068950	-1.560087
H	0.833681	2.388971	0.176942
H	-3.770766	2.547476	-1.484174
H	-2.606872	3.852870	-1.726452
H	-2.435958	2.352147	-2.638936
C	3.947731	1.432711	-0.989553
H	3.861091	0.989551	-1.984109
H	3.280333	2.296045	-0.935730
H	4.978587	1.758400	-0.826334
C	3.773958	1.016492	1.874784
H	4.816725	1.338650	1.940287
H	3.120858	1.885733	1.980869
H	3.558503	0.319372	2.687384
C	4.677631	-1.140201	0.150010
H	4.483420	-1.882010	0.927658
H	4.592750	-1.625517	-0.824682
H	5.690546	-0.746573	0.270750
H	-0.553458	-2.663110	0.642022
C	-0.552277	-2.875968	-1.567267
H	0.501457	-3.151009	-1.672894

H -1.134937 -3.797449 -1.541661
H -0.850680 -2.273930 -2.426327



Si-Me-PMc₃-D

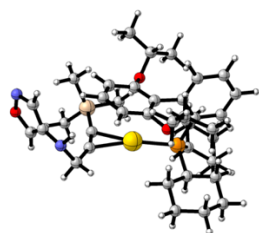
N -4.776415 0.242152 1.595530
C -4.832481 -0.983007 1.225299
C -4.014842 -1.252206 0.034853
C -3.463050 0.116609 -0.305863
O -3.982103 0.962692 0.736668
N -3.756739 -2.316276 -0.606054
C -0.632298 -2.006609 -0.175719
C -1.215810 -0.791514 -0.227845
C -1.943909 0.283439 -0.330558
Si -1.258691 2.077980 -0.474610
C -0.579664 2.530053 1.213757
C 0.072453 2.114397 -1.806411
C -2.663327 3.190283 -1.007251
Au 1.211284 -0.695275 0.061544
P 3.307504 0.313149 0.303389
H -5.417103 -1.693677 1.795138
H -3.882566 0.466994 -1.256038
H -4.256188 -3.112736 -0.208017
H -0.117246 3.522435 1.200734
H -1.386694 2.543489 1.952115
H 0.169497 1.806647 1.554759
H 0.424926 3.144030 -1.933868
H -0.332208 1.785128 -2.768322
H 0.943773 1.489333 -1.585063
H -3.485331 3.182638 -0.287791
H -2.299366 4.219048 -1.097651
H -3.057925 2.900230 -1.986646
C 4.215079 0.411333 -1.274475
H 4.381978 -0.593802 -1.667492
H 3.624928 0.975695 -2.000168
H 5.178316 0.907483 -1.127889
C 3.171857 2.031715 0.897086
H 4.162120 2.492301 0.950344
H 2.540539 2.604329 0.213701
H 2.712772 2.045023 1.887957
C 4.418375 -0.535665 1.472212
H 3.954304 -0.570723 2.460237
H 4.596912 -1.558554 1.133675
H 5.372098 -0.005219 1.538652
H -0.585746 -2.483803 0.806610
C -0.507075 -2.898428 -1.394627
H 0.325791 -3.596376 -1.290167
H -1.438396 -3.464079 -1.489634
H -0.374421 -2.313110 -2.305909



Si-H-RuPhos-A

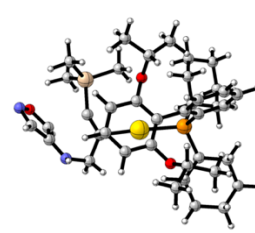
N -6.508010 -1.649626 0.154560
C -5.415845 -2.334620 -0.068973
C -4.726181 -1.873040 -1.226212
C -5.518182 -0.853567 -1.661378
O -6.577841 -0.718179 -0.843448
N -3.531940 -2.368803 -1.753395
C -2.721707 -1.442801 -2.516263
C -2.474494 -0.180400 -1.760933
C -2.716466 0.800650 -1.043847
Si -3.510646 2.175938 -0.020733
C -4.387558 1.325792 1.392420
C -2.132112 3.275507 0.604094
C -4.685556 3.044149 -1.189058
Au -0.455318 0.449051 -0.956625
P 1.844321 0.699438 -0.609966
H -5.158179 -3.148916 0.594855
H -5.467794 -0.168742 -2.493272
H -2.979506 -2.841180 -1.049094
H -4.962981 2.057724 1.969237
H -5.081333 0.552969 1.048911
H -3.651314 0.875522 2.063100
H -2.539141 4.118761 1.171138
H -1.522211 3.678828 -0.210619
H -1.490484 2.690127 1.270658
H -5.485042 2.371012 -1.512206
H -5.155460 3.893498 -0.682429
H -4.170699 3.424129 -2.076085
C 2.149663 2.528169 -0.775528
C 1.674013 3.269308 0.485337
C 3.532510 3.024468 -1.226468
H 1.453300 2.783108 -1.587763
C 1.627399 4.777905 0.233113
H 2.364951 3.058838 1.310541
H 0.692381 2.900110 0.801276
C 3.475406 4.537350 -1.479277
H 4.287745 2.828579 -0.456866
H 3.856857 2.508856 -2.135855
C 2.984937 5.299811 -0.245367
H 1.318962 5.294369 1.147316
H 0.862813 4.993977 -0.525503
H 4.465181 4.893951 -1.779728
H 2.800471 4.733518 -2.322985
H 2.923278 6.369573 -0.465758
H 3.718763 5.186879 0.563841
C 2.810330 -0.161792 -1.937834
C 4.280872 -0.417297 -1.570255
C 2.128784 -1.466825 -2.387813
H 2.770448 0.551113 -2.775709
C 5.033290 -1.060004 -2.739875

H 4.315498 -1.089893 -0.705013
H 4.779514 0.510968 -1.274901
C 2.891639 -2.111674 -3.548730
H 2.082863 -2.161253 -1.541149
H 1.096425 -1.260166 -2.696431
C 4.358538 -2.355822 -3.191149
H 6.069469 -1.249490 -2.443362
H 5.069569 -0.354288 -3.580534
H 2.404247 -3.051624 -3.826148
H 2.837276 -1.455595 -4.428023
H 4.891283 -2.782990 -4.045934
H 4.415324 -3.094514 -2.380461
C 2.450880 0.165617 1.029306
C 3.674095 0.687059 1.476379
C 1.743015 -0.713919 1.866281
C 4.192515 0.369234 2.723437
H 4.237166 1.357093 0.839672
C 2.280821 -1.023826 3.121805
C 3.486146 -0.490692 3.556385
H 5.140072 0.791690 3.039143
H 1.733185 -1.706457 3.764461
H 3.872426 -0.749929 4.536300
C 0.461825 -1.402427 1.525920
C 0.502704 -2.667259 0.922482
C -0.783412 -0.867365 1.895742
C -0.664095 -3.410001 0.745770
C -1.948922 -1.614083 1.735310
C -1.877683 -2.889229 1.182328
H -0.601623 -4.387342 0.280345
H -2.900638 -1.186306 2.027901
H -2.779082 -3.490162 1.102969
O 1.696263 -3.130178 0.452157
O -0.854982 0.429870 2.323369
C -0.624069 0.695085 3.728256
H -0.079420 -0.157544 4.149214
C 2.506154 -3.936334 1.339875
H 2.248668 -3.668908 2.371908
C -1.959823 0.844203 4.437612
H -2.515811 1.692849 4.027548
H -2.565508 -0.059431 4.324491
H -1.806955 1.017838 5.506434
C 0.242300 1.939270 3.807752
H 1.194435 1.777944 3.295657
H -0.268143 2.787907 3.340860
H 0.443940 2.196063 4.851120
C 3.949391 -3.555704 1.062839
H 4.114193 -2.496486 1.279472
H 4.627456 -4.148483 1.682270
H 4.192220 -3.743211 0.012066
C 2.216173 -5.410510 1.106735
H 1.173622 -5.648106 1.334178
H 2.417875 -5.675175 0.064802
H 2.848688 -6.028103 1.750457
H -1.785653 -1.932086 -2.788976
H -3.230884 -1.180597 -3.450295

**Si-H-RuPhos-TS1**

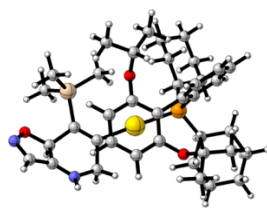
N	-6.603008	-1.258349	-0.154954
C	-5.713629	-2.207755	-0.207995
C	-4.732476	-1.942395	-1.214215
C	-5.106400	-0.698765	-1.710871
O	-6.265795	-0.332419	-1.098458
N	-3.623017	-2.642605	-1.532058
C	-2.511039	-1.915587	-2.109033
C	-2.347556	-0.556346	-1.438953
C	-3.265196	0.222116	-0.998519
Si	-3.858332	1.781173	-0.099811
C	-4.696884	1.249754	1.487190
C	-2.316568	2.766573	0.302735
C	-4.995666	2.716576	-1.255191
Au	-0.400312	0.115920	-1.052910
P	1.819552	0.763088	-0.660995
H	-5.792110	-3.057976	0.455429
H	-4.924892	-0.228519	-2.665815
H	-3.355980	-3.345853	-0.857636
H	-5.083126	2.132907	2.007600
H	-5.536093	0.569605	1.324126
H	-3.972350	0.768909	2.151358
H	-2.598639	3.709775	0.784001
H	-1.731146	3.004424	-0.591026
H	-1.691944	2.196336	0.997743
H	-5.927341	2.177412	-1.443941
H	-5.258583	3.679678	-0.805264
H	-4.507374	2.923050	-2.212722
C	1.854122	2.620118	-0.799614
C	1.325240	3.257655	0.495867
C	3.135076	3.320667	-1.275713
H	1.098842	2.789330	-1.580581
C	1.046400	4.746788	0.284388
H	2.076076	3.139130	1.286377
H	0.426994	2.736969	0.841939
C	2.854495	4.814968	-1.486648
H	3.932602	3.215047	-0.530480
H	3.500889	2.878002	-2.207707
C	2.296070	5.473050	-0.221692
H	0.698225	5.193249	1.221366
H	0.231617	4.863001	-0.443038
H	3.772845	5.318165	-1.804238
H	2.133044	4.929373	-2.306656
H	2.071562	6.526309	-0.415147
H	3.064040	5.453782	0.563191
C	2.948554	0.046219	-1.949989
C	4.446474	0.089564	-1.606986
C	2.518654	-1.388525	-2.311291
H	2.766814	0.690014	-2.824508

C	5.291721	-0.478188	-2.751772
H	4.621591	-0.507859	-0.704032
H	4.769960	1.110427	-1.384418
C	3.382261	-1.965303	-3.436470
H	2.587673	-2.022270	-1.419369
H	1.466172	-1.394380	-2.618452
C	4.871600	-1.906974	-3.095584
H	6.349200	-0.444761	-2.471775
H	5.179484	0.160098	-3.638416
H	3.074772	-2.996648	-3.636965
H	3.201094	-1.396919	-4.358839
H	5.467921	-2.288818	-3.929776
H	5.074574	-2.558955	-2.235214
C	2.475993	0.331906	0.993946
C	3.661516	0.956920	1.409616
C	1.835748	-0.554960	1.877063
C	4.215185	0.722659	2.660010
H	4.164810	1.646231	0.743501
C	2.407297	-0.779426	3.136383
C	3.580932	-0.153971	3.532620
H	5.132877	1.223567	2.948227
H	1.910059	-1.466120	3.814869
H	3.995455	-0.349825	4.515750
C	0.578859	-1.313937	1.598562
C	0.634376	-2.590639	1.021097
C	-0.668158	-0.807136	1.996572
C	-0.518209	-3.368172	0.902352
C	-1.818534	-1.586264	1.890915
C	-1.732820	-2.869836	1.362233
H	-0.437617	-4.355921	0.461543
H	-2.769969	-1.168841	2.198889
H	-2.622371	-3.493275	1.325271
O	1.815558	-3.040956	0.511286
O	-0.753944	0.497949	2.391012
C	-0.587435	0.798100	3.795214
H	-0.004440	-0.011639	4.250034
C	2.723595	-3.719420	1.409177
H	2.510862	-3.383149	2.430800
C	-1.951079	0.883977	4.462256
H	-2.549683	1.673031	3.996639
H	-2.490787	-0.063380	4.376406
H	-1.843054	1.114693	5.525769
C	0.200081	2.093701	3.868059
H	1.179422	1.971266	3.398179
H	-0.340133	2.892074	3.348857
H	0.343726	2.396025	4.908769
C	4.123391	-3.283460	1.015186
H	4.231222	-2.201055	1.129317
H	4.869714	-3.777966	1.642449
H	4.320344	-3.549395	-0.028289
C	2.506081	-5.221087	1.312184
H	1.487819	-5.488480	1.607999
H	2.674845	-5.562224	0.286739
H	3.198736	-5.750132	1.972774
H	-1.617623	-2.531127	-2.012733
H	-2.679422	-1.735694	-3.176880

**Si-H-RuPhos-B**

N	-6.554199	-1.320710	-0.209178
C	-5.814183	-2.368984	-0.418267
C	-4.688473	-2.014500	-1.225330
C	-4.836569	-0.587994	-1.521942
O	-6.049614	-0.249794	-0.836373
N	-3.605372	-2.649831	-1.554790
C	-2.453805	-1.863414	-2.025110
C	-2.402507	-0.485872	-1.366210
C	-3.542100	0.140928	-1.039984
Si	-3.814656	1.796655	-0.138673
C	-4.532843	1.425226	1.559414
C	-2.207830	2.722845	0.117721
C	-5.002614	2.809946	-1.185399
Au	-0.459098	0.125935	-1.038684
P	1.787512	0.754510	-0.663272
H	-6.073567	-3.320559	0.023004
H	-4.999182	-0.366025	-2.583706
H	-3.449599	-3.591385	-1.218135
H	-4.780992	2.361788	2.070671
H	-5.441920	0.820013	1.519790
H	-3.786957	0.907791	2.171163
H	-2.431646	3.704804	0.550529
H	-1.648260	2.883586	-0.808965
H	-1.578074	2.176986	0.827159
H	-5.972090	2.319071	-1.309127
H	-5.184929	3.778604	-0.708460
H	-4.585330	3.006758	-2.178435
C	1.844061	2.613023	-0.796201
C	1.365247	3.257534	0.515103
C	3.113967	3.304033	-1.313451
H	1.064017	2.792607	-1.550188
C	1.086853	4.747289	0.308277
H	2.142972	3.137815	1.279102
H	0.476835	2.744088	0.894316
C	2.837517	4.799582	-1.520563
H	3.933378	3.194935	-0.592506
H	3.448972	2.856516	-2.254715
C	2.322720	5.465596	-0.241183
H	0.772454	5.199062	1.254724
H	0.248566	4.863672	-0.391730
H	3.748654	5.296220	-1.868333
H	2.091346	4.916005	-2.317913
H	2.097364	6.519348	-0.431699
H	3.115657	5.445546	0.518582
C	2.906939	0.037713	-1.963941
C	4.410090	0.080730	-1.646583
C	2.472563	-1.397820	-2.316248
H	2.711756	0.678260	-2.838023

C	5.237333	-0.488840	-2.803532
H	4.600053	-0.515220	-0.745567
H	4.737945	1.101433	-1.430529
C	3.317322	-1.976927	-3.454429
H	2.557652	-2.029873	-1.424493
H	1.414779	-1.404354	-2.603269
C	4.812094	-1.918285	-3.138325
H	6.299472	-0.454945	-2.541329
H	5.110396	0.147682	-3.689559
H	3.007068	-3.008892	-3.648780
H	3.121501	-1.409790	-4.374706
H	5.395241	-2.301917	-3.981177
H	5.028590	-2.568480	-2.279778
C	2.478474	0.319127	0.979601
C	3.672842	0.938577	1.377659
C	1.852637	-0.569331	1.871902
C	4.248833	0.697718	2.616803
H	4.164887	1.630321	0.705537
C	2.446347	-0.801471	3.119607
C	3.628766	-0.181175	3.497232
H	5.172688	1.195575	2.890527
H	1.959290	-1.489118	3.804594
H	4.060540	-0.382230	4.471898
C	0.586544	-1.319430	1.610135
C	0.623243	-2.592553	1.023466
C	-0.653359	-0.800877	2.014653
C	-0.540143	-3.351980	0.895281
C	-1.815240	-1.562311	1.898611
C	-1.749928	-2.838963	1.352137
H	-0.469344	-4.337196	0.446449
H	-2.759290	-1.130369	2.209402
H	-2.652173	-3.441893	1.292068
O	1.794787	-3.058514	0.504603
O	-0.728499	0.500221	2.421947
C	-0.517110	0.787049	3.822346
H	0.087105	-0.022025	4.249541
C	2.708713	-3.734345	1.396734
H	2.509738	-3.390936	2.418546
C	-1.857887	0.852992	4.536534
H	-2.476440	1.647012	4.107427
H	-2.395098	-0.095768	4.449294
H	-1.714331	1.062887	5.600255
C	0.262260	2.087927	3.883435
H	1.228568	1.976888	3.384612
H	-0.298903	2.885555	3.385959
H	0.433345	2.382982	4.922149
C	4.106794	-3.309848	0.984498
H	4.221892	-2.227431	1.090473
H	4.857186	-3.804944	1.606523
H	4.290197	-3.582965	-0.059614
C	2.480096	-5.235373	1.312292
H	1.461331	-5.491903	1.616502
H	2.639445	-5.585072	0.288140
H	3.172995	-5.765212	1.972050
H	-1.567282	-2.457963	-1.803595
H	-2.519572	-1.743794	-3.114212

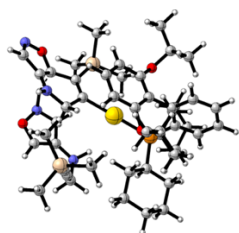


Si-H-RuPhos-TS2

N	-6.277385	-1.769782	-1.666189
C	-5.934616	-0.550522	-1.988351
C	-4.740704	-0.177333	-1.300344
C	-4.446504	-1.270070	-0.465885
O	-5.379334	-2.262810	-0.794150
N	-3.937406	0.870576	-1.367871
C	-2.702742	0.883106	-0.572222
C	-2.194862	-0.493142	-0.156925
C	-3.019290	-1.573056	-0.159391
Si	-2.605227	-3.398051	0.156575
C	-2.829798	-4.310615	-1.471159
C	-0.843994	-3.664938	0.736452
C	-3.807275	-4.043170	1.458217
Au	-0.210839	-0.408932	0.390557
P	2.077623	-0.311643	1.039290
H	-6.526705	0.005761	-2.700753
H	-4.868817	-0.805150	0.865040
H	-4.141933	1.648767	-1.975939
H	-2.659869	-5.384172	-1.337125
H	-3.834264	-4.177831	-1.881466
H	-2.103009	-3.949124	-2.206496
H	-0.702208	-4.729631	0.955890
H	-0.594978	-3.102262	1.642389
H	-0.142334	-3.385353	-0.055560
H	-4.848593	-3.847839	1.186530
H	-3.693400	-5.127030	1.564990
H	-3.624051	-3.607117	2.446939
C	2.334121	-1.701293	2.259059
C	2.556516	-3.030633	1.518375
C	3.346644	-1.539159	3.401797
H	1.341475	-1.757067	2.729598
C	2.428881	-4.209474	2.484446
H	3.561190	-3.032803	1.079096
H	1.854610	-3.129739	0.685727
C	3.223116	-2.721671	4.372391
H	4.369779	-1.512880	3.007176
H	3.184332	-0.600436	3.941642
C	3.400869	-4.064976	3.658838
H	2.613757	-5.146512	1.949252
H	1.398011	-4.258774	2.860208
H	3.959492	-2.616167	5.175218
H	2.233014	-2.689776	4.847135
H	3.266618	-4.887071	4.368540
H	4.430220	-4.138466	3.282949
C	2.480911	1.295328	1.884073
C	3.972434	1.606500	2.085925
C	1.790976	2.463392	1.156894
H	2.010065	1.179324	2.874184

C	4.165976	2.927086	2.838891
H	4.452116	1.684058	1.102632
H	4.476984	0.801125	2.626114
C	1.994780	3.781818	1.904701
H	2.196501	2.542523	0.141326
H	0.720801	2.265300	1.043210
C	3.477050	4.086365	2.118491
H	5.236058	3.126682	2.953064
H	3.753902	2.830656	3.852753
H	1.503654	4.591229	1.357096
H	1.496086	3.726561	2.883391
H	3.600883	5.014596	2.685015
H	3.958350	4.241723	1.143365
C	3.312305	-0.560906	-0.294637
C	4.641622	-0.821732	0.070849
C	2.978525	-0.556233	-1.660099
C	5.627271	-1.070540	-0.873626
H	4.914573	-0.838685	1.118757
C	3.983382	-0.814804	-2.601284
C	5.294232	-1.069042	-2.223364
H	6.644949	-1.268877	-0.555158
H	3.718196	-0.814188	-3.654389
H	6.048529	-1.266583	-2.977659
C	1.618482	-0.286333	-2.215159
C	1.225783	1.020147	-2.536856
C	0.732770	-1.339612	-2.485565
C	0.004593	1.263965	-3.162667
C	-0.489216	-1.099850	-3.112111
C	-0.841299	0.199281	-3.459769
H	-0.265865	2.288198	-3.398251
H	-1.167153	-1.928717	-3.278403
H	-1.794120	0.385019	-3.945425
O	2.013416	2.066893	-2.149495
O	1.036911	-2.586220	-2.015739
C	1.760889	-3.478957	-2.888416
H	2.356058	-2.871063	-3.581269
C	3.091893	2.464911	-3.022561
H	3.399585	1.590780	-3.608050
C	0.780740	-4.338006	-3.672340
H	0.155996	-4.917437	-2.985619
H	0.132038	-3.720489	-4.299684
H	1.317400	-5.033220	-4.324164
C	2.688965	-4.285188	-1.998015
H	3.384082	-3.622480	-1.475684
H	2.107813	-4.839850	-1.254101
H	3.262656	-5.001993	-2.591557
C	4.232671	2.894302	-2.117770
H	4.548771	2.059663	-1.485274
H	5.087948	3.230608	-2.709746
H	3.910749	3.721099	-1.476004
C	2.614904	3.562652	-3.960405
H	1.777733	3.215136	-4.572347
H	2.291951	4.436207	-3.386742
H	3.422213	3.866604	-4.632794
H	-1.935060	1.380162	-1.168570
C	-4.117352	1.742801	2.401436
C	-3.081735	0.935790	2.802043
C	-3.554510	-0.360630	2.516180

H	-4.270508	2.810366	2.411954
H	-3.064759	-1.310785	2.659238
O	-5.129800	1.013029	1.912232
N	-4.773441	-0.310071	1.987867
N	-1.836374	1.251456	3.314943
H	-1.112209	0.688973	2.875442
C	-1.481613	2.664556	3.377943
C	-1.521392	3.378000	2.090294
C	-1.554995	3.955335	1.021172
Si	-1.539361	4.922000	-0.557381
C	-2.776874	4.150335	-1.755698
H	-3.006365	4.858481	-2.558336
H	-2.361427	3.248923	-2.218191
H	-3.715856	3.900583	-1.250149
C	-2.058029	6.676323	-0.148760
H	-1.383149	7.124639	0.586272
H	-2.037926	7.301068	-1.047797
H	-3.071745	6.709626	0.261463
C	0.177749	4.868687	-1.305508
H	0.153580	5.314885	-2.306539
H	0.890737	5.444355	-0.707242
H	0.562959	3.848212	-1.400299
H	-2.150345	3.158256	4.092858
H	-2.849375	1.516933	0.316626
H	-0.475000	2.732280	3.800145

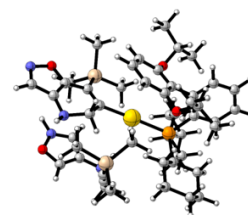


Si-H-RuPhos-C

N	-6.247087	-2.044629	-1.712211
C	-6.162102	-0.747964	-1.508814
C	-4.866081	-0.383709	-1.064947
C	-4.189497	-1.569891	-1.007390
O	-5.013126	-2.565888	-1.396496
N	-4.251586	0.784486	-0.627086
C	-2.794834	0.737967	-0.832094
C	-2.155338	-0.559871	-0.328179
C	-2.842555	-1.733297	-0.480688
Si	-2.353890	-3.496164	0.022660
C	-2.317889	-4.606296	-1.491373
C	-0.694366	-3.598417	0.889544
C	-3.702197	-4.101994	1.206556
Au	-0.216358	-0.319845	0.305191
P	2.019798	-0.015275	1.086126
H	-7.028495	-0.129512	-1.700965
H	-5.364882	-1.124831	1.529891
H	-4.671231	1.637233	-0.972040
H	-2.259812	-5.657675	-1.190318
H	-3.212923	-4.480774	-2.106369
H	-1.437883	-4.392226	-2.105629
H	-0.543147	-4.625659	1.241292
H	-0.604494	-2.934342	1.756400

H	0.108777	-3.362352	0.184973
H	-4.692973	-4.036318	0.746490
H	-3.530296	-5.153401	1.459323
H	-3.721567	-3.557222	2.159039
C	2.243961	-1.225433	2.488607
C	2.601660	-2.615325	1.936307
C	3.146972	-0.862563	3.675461
H	1.219915	-1.289973	2.885336
C	2.460135	-3.677491	3.027343
H	3.638017	-2.601308	1.578034
H	1.980013	-2.858357	1.070128
C	3.009829	-1.927085	4.772632
H	4.195896	-0.815877	3.358057
H	2.887557	0.121000	4.081180
C	3.320440	-3.331240	4.245932
H	2.741886	-4.657055	2.627679
H	1.405403	-3.750257	3.325890
H	3.669964	-1.679491	5.609807
H	1.983317	-1.903781	5.163440
H	3.173504	-4.070305	5.039550
H	4.380005	-3.381415	3.961438
C	2.256038	1.709302	1.745700
C	3.701618	2.142952	2.035118
C	1.573661	2.722418	0.808200
H	1.701585	1.688615	2.698840
C	3.750709	3.562156	2.610223
H	4.270269	2.121771	1.097730
H	4.192619	1.450835	2.724339
C	1.648684	4.145587	1.364808
H	2.052114	2.675104	-0.177220
H	0.526411	2.447543	0.649422
C	3.086705	4.564975	1.666900
H	4.791830	3.842182	2.798686
H	3.238962	3.579668	3.582436
H	1.183826	4.840191	0.656960
H	1.051994	4.207882	2.285807
H	3.110018	5.569989	2.099607
H	3.656982	4.608369	0.729173
C	3.376291	-0.340152	-0.102327
C	4.688135	-0.431617	0.387015
C	3.152152	-0.542684	-1.474653
C	5.763589	-0.700981	-0.447325
H	4.875980	-0.294619	1.444859
C	4.248377	-0.811069	-2.304389
C	5.541662	-0.888878	-1.807053
H	6.765271	-0.765547	-0.036333
H	4.068988	-0.966170	-3.364070
H	6.368994	-1.100761	-2.476088
C	1.817810	-0.506623	-2.143071
C	1.319319	0.687483	-2.680870
C	1.073358	-1.683428	-2.310705
C	0.135425	0.695182	-3.416980
C	-0.109723	-1.677986	-3.045922
C	-0.566812	-0.490568	-3.605638
H	-0.227147	1.635234	-3.817022
H	-0.680847	-2.593575	-3.138898
H	-1.491345	-0.486424	-4.173597
O	1.966017	1.857325	-2.398812

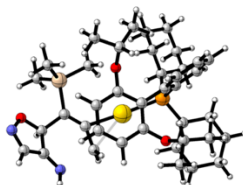
O	1.475891	-2.811412	-1.649532
C	2.357758	-3.718719	-2.342999
H	2.920842	-3.143727	-3.088699
C	3.024233	2.273260	-3.283699
H	3.458070	1.379490	-3.748754
C	1.541632	-4.797640	-3.037968
H	0.947580	-5.351073	-2.304114
H	0.865618	-4.362128	-3.778948
H	2.199216	-5.502566	-3.554604
C	3.314670	-4.266821	-1.299515
H	3.889649	-3.453940	-0.847818
H	2.755977	-4.781171	-0.510774
H	4.007884	-4.980748	-1.752322
C	4.069313	2.942996	-2.408686
H	4.444302	2.237629	-1.661333
H	4.909419	3.296393	-3.012352
H	3.630841	3.803338	-1.891950
C	2.461801	3.187072	-4.361716
H	1.715977	2.663462	-4.966027
H	1.989650	4.061373	-3.903501
H	3.258135	3.529653	-5.028650
H	-2.523428	0.838624	-1.900935
C	-4.238391	1.525920	2.562770
C	-3.089381	0.784294	2.680729
C	-3.492519	-0.518574	2.316761
H	-4.467468	2.569399	2.704423
H	-2.927860	-1.434380	2.260284
O	-5.273303	0.759260	2.180237
N	-4.786723	-0.487131	2.067642
N	-1.817335	1.147217	3.063450
H	-1.119920	0.668565	2.490635
C	-1.548093	2.577760	3.188343
C	-1.757183	3.331298	1.945317
C	-1.905706	3.889982	0.876753
Si	-1.941609	4.685599	-0.797954
C	-3.598700	4.302319	-1.604442
H	-3.759187	4.957824	-2.466438
H	-3.615034	3.272303	-1.975830
H	-4.436919	4.447141	-0.916272
C	-1.705170	6.529778	-0.568585
H	-0.767023	6.743268	-0.047493
H	-1.673446	7.035489	-1.539129
H	-2.520944	6.968964	0.013035
C	-0.562258	3.908390	-1.801715
H	-0.648946	4.189755	-2.857155
H	0.429044	4.211967	-1.455928
H	-0.601223	2.816568	-1.739283
H	-2.169112	2.981683	3.996539
H	-2.370442	1.596007	-0.307513
H	-0.509569	2.686663	3.514423



Si-H-RuPhos-TS3

N	-6.447615	-1.481004	0.029909
C	-5.829131	-2.486306	-0.483845
C	-4.814374	-2.065105	-1.441120
C	-4.909096	-0.570016	-1.420858
O	-5.978292	-0.318825	-0.492607
N	-3.957114	-2.719705	-2.128935
C	-2.091637	-1.624470	-1.952468
C	-2.500069	-0.460058	-1.324721
C	-3.621549	0.157460	-0.981676
Si	-3.833300	1.845087	-0.118691
C	-4.386437	1.570560	1.652311
C	-2.185818	2.742029	-0.074602
C	-5.105943	2.797761	-1.116467
Au	-0.441866	0.056029	-1.031922
P	1.796876	0.729073	-0.686384
H	-6.084526	-3.493814	-0.183990
H	-5.230314	-0.174976	-2.390866
H	-3.994637	-3.724476	-1.959494
H	-4.616618	2.531348	2.125604
H	-5.276209	0.940306	1.716377
H	-3.576471	1.108803	2.224740
H	-2.333263	3.759963	0.303239
H	-1.704960	2.818551	-1.055755
H	-1.515210	2.228341	0.622586
H	-6.076897	2.293905	-1.115543
H	-5.251929	3.793975	-0.686608
H	-4.785902	2.930562	-2.155118
C	1.831956	2.579840	-0.894168
C	1.376663	3.274883	0.399777
C	3.094023	3.248841	-1.458113
H	1.039756	2.728762	-1.641856
C	1.089110	4.753781	0.135668
H	2.170780	3.189345	1.151121
H	0.499061	2.775614	0.820599
C	2.811682	4.734673	-1.720773
H	3.923061	3.167989	-0.744536
H	3.415565	2.764123	-2.385456
C	2.313954	5.451680	-0.462346
H	0.788795	5.242686	1.067919
H	0.239008	4.838238	-0.554496
H	3.717295	5.217004	-2.101056
H	2.054738	4.817898	-2.512022
H	2.081771	6.495566	-0.693598
H	3.118251	5.466284	0.285345
C	2.894552	-0.045853	-1.970808
C	4.400085	0.013714	-1.665128
C	2.459613	-1.496658	-2.253588
H	2.690485	0.556762	-2.869283
C	5.219066	-0.606145	-2.802013
H	4.596517	-0.542788	-0.740723
H	4.727525	1.043482	-1.496511
C	3.297960	-2.125849	-3.369830
H	2.550154	-2.087557	-1.334619
H	1.400475	-1.519576	-2.535821
C	4.794507	-2.050356	-3.066524
H	6.282712	-0.557650	-2.549072
H	5.084069	-0.011007	-3.715080

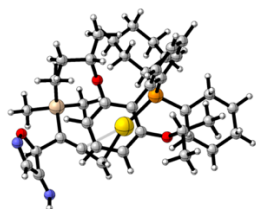
H	2.987339	-3.165727	-3.513121
H	3.094657	-1.602405	-4.313944
H	5.372138	-2.471662	-3.894784
H	5.018111	-2.659604	-2.180329
C	2.484714	0.352508	0.967416
C	3.685327	0.980900	1.331605
C	1.860549	-0.503185	1.892012
C	4.271067	0.776589	2.572491
H	4.174634	1.647431	0.632136
C	2.466523	-0.699129	3.139607
C	3.655519	-0.072530	3.485047
H	5.199382	1.278478	2.822378
H	1.983895	-1.362446	3.850975
H	4.096487	-0.245503	4.460924
C	0.586291	-1.247699	1.658038
C	0.612019	-2.541820	1.117182
C	-0.651337	-0.697814	2.031667
C	-0.561491	-3.286371	0.996220
C	-1.823857	-1.443849	1.917238
C	-1.772002	-2.737460	1.408950
H	-0.504142	-4.283590	0.573320
H	-2.766726	-0.989446	2.197853
H	-2.685700	-3.317694	1.325488
O	1.783284	-3.035514	0.623831
O	-0.713369	0.615224	2.405613
C	-0.464754	0.929190	3.796465
H	0.154501	0.129537	4.218939
C	2.680121	-3.702221	1.540261
H	2.491693	-3.315283	2.548533
C	-1.782351	1.000101	4.551000
H	-2.409900	1.801452	4.150314
H	-2.328478	0.055556	4.474721
H	-1.601872	1.200922	5.610841
C	0.311777	2.232633	3.813800
H	1.268499	2.114394	3.298243
H	-0.262531	3.018815	3.313144
H	0.503381	2.549009	4.842536
C	4.086739	-3.327190	1.109397
H	4.227214	-2.244112	1.170602
H	4.827038	-3.813507	1.750016
H	4.261553	-3.647423	0.077226
C	2.414808	-5.199073	1.513031
H	1.391360	-5.419839	1.828862
H	2.562845	-5.591315	0.502751
H	3.096738	-5.719670	2.191260
H	-1.685286	-2.442782	-1.361159
H	-1.872034	-1.624880	-3.016783

**Si-H-RuPhos-D**

N	-5.633324	-1.684853	0.891290
C	-5.430802	-2.580114	-0.003632

C	-5.098834	-2.004502	-1.315039
C	-5.077322	-0.518951	-1.029055
O	-5.497440	-0.430758	0.347113
N	-4.853818	-2.520362	-2.446940
C	-1.820001	-1.324180	-2.182663
C	-2.726431	-0.516850	-1.609423
C	-3.710960	0.166651	-1.111869
Si	-3.636636	1.988104	-0.497801
C	-3.227900	2.007065	1.323331
C	-2.352247	2.894794	-1.523709
C	-5.338684	2.693272	-0.842723
Au	-0.259527	-0.000414	-1.240454
P	1.734720	0.949323	-0.463680
H	-5.515452	-3.628352	0.253438
H	-5.810434	0.016131	-1.639084
H	-4.924132	-3.538273	-2.411163
H	-3.030331	3.030621	1.660847
H	-4.069993	1.610787	1.898668
H	-2.351183	1.390508	1.542437
H	-2.437763	3.972109	-1.346012
H	-2.492833	2.719245	-2.594511
H	-1.333039	2.597546	-1.259943
H	-6.113076	2.177337	-0.267362
H	-5.361654	3.748672	-0.551868
H	-5.599233	2.641822	-1.904865
C	1.433244	2.775128	-0.299882
C	0.589355	3.042285	0.958713
C	2.619212	3.745969	-0.398109
H	0.802270	2.972428	-1.178361
C	0.097236	4.490583	0.986108
H	1.205499	2.850460	1.845378
H	-0.253368	2.343500	1.017555
C	2.104811	5.191639	-0.379972
H	3.302629	3.609462	0.447633
H	3.190604	3.567244	-1.314459
C	1.262910	5.475563	0.866599
H	-0.462320	4.668963	1.910154
H	-0.602306	4.650122	0.155241
H	2.953335	5.880341	-0.433227
H	1.498890	5.367722	-1.278749
H	0.889544	6.503624	0.841364
H	1.898513	5.392627	1.758299
C	3.064105	0.637580	-1.723052
C	4.502027	0.873510	-1.230905
C	2.919573	-0.784475	-2.301781
H	2.835894	1.364234	-2.517936
C	5.517514	0.614361	-2.348461
H	4.710396	0.188677	-0.400301
H	4.626241	1.890681	-0.848248
C	3.960600	-1.061317	-3.389748
H	3.014251	-1.516887	-1.490902
H	1.915475	-0.917481	-2.721907
C	5.384159	-0.806893	-2.894340
H	6.527496	0.786509	-1.964002
H	5.360867	1.336651	-3.160627
H	3.852046	-2.093677	-3.736728
H	3.758666	-0.414882	-4.254389
H	6.102733	-0.974042	-3.702208

H	5.627557	-1.523222	-2.098003
C	2.321526	0.320335	1.151566
C	3.376982	1.010840	1.767427
C	1.773959	-0.798033	1.804111
C	3.897100	0.613845	2.990816
H	3.808843	1.875791	1.281328
C	2.314391	-1.187284	3.036212
C	3.363510	-0.499410	3.629267
H	4.712865	1.171065	3.438110
H	1.884536	-2.047781	3.539750
H	3.755932	-0.827484	4.585850
C	0.611676	-1.603571	1.324803
C	0.786926	-2.771108	0.569505
C	-0.685429	-1.235178	1.715053
C	-0.307289	-3.581637	0.263336
C	-1.784112	-2.030953	1.393883
C	-1.582269	-3.213132	0.686536
H	-0.144418	-4.479900	-0.322001
H	-2.778496	-1.707262	1.681762
H	-2.431819	-3.843810	0.443765
O	2.018879	-3.058095	0.061842
O	-0.847202	-0.030441	2.333841
C	-0.831903	-0.007508	3.780401
H	-0.183394	-0.823188	4.123488
C	2.935256	-3.808262	0.890976
H	2.671226	-3.632313	1.940469
C	-2.236887	-0.207555	4.325909
H	-2.901445	0.581575	3.963330
H	-2.645014	-1.175367	4.023482
H	-2.224048	-0.175844	5.419007
C	-0.216979	1.324749	4.167437
H	0.803968	1.397456	3.782603
H	-0.809754	2.146268	3.752315
H	-0.191730	1.432807	5.254832
C	4.317679	-3.243524	0.617399
H	4.350902	-2.180950	0.875732
H	5.071740	-3.771619	1.206773
H	4.567824	-3.356842	-0.442350
C	2.811171	-5.290744	0.577760
H	1.801367	-5.651956	0.791354
H	3.033639	-5.474493	-0.477224
H	3.511826	-5.868878	1.186790
H	-1.464243	-2.195065	-1.628379
H	-1.726477	-1.331083	-3.266141

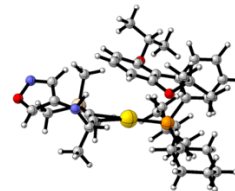


Si-Me-RuPhos-A

N	7.325632	-0.525947	0.055686
C	6.754481	-1.158651	-0.933936
C	5.346609	-1.287992	-0.741753
C	5.149564	-0.675476	0.458873

O	6.324584	-0.228359	0.940350
N	4.461423	-1.929659	-1.612273
C	3.035358	-1.895742	-1.346814
C	2.579996	-0.481131	-1.161084
C	2.555634	0.751196	-1.027960
Si	3.034368	2.578643	-0.981925
C	3.849494	2.879801	-2.640405
C	1.492406	3.620665	-0.773072
C	4.246091	2.808407	0.423661
Au	0.388277	0.055670	-0.915722
P	-1.937483	-0.234227	-0.896385
H	7.355450	-1.509995	-1.761884
H	4.278893	-0.475246	1.062215
H	4.686223	-1.757618	-2.582428
H	4.166956	3.924395	-2.723377
H	4.736507	2.250627	-2.760132
H	3.164305	2.669224	-3.466972
H	1.783282	4.653353	-0.552317
H	0.843048	3.274427	0.037085
H	0.907664	3.638124	-1.697902
H	5.109875	2.144481	0.331084
H	4.615131	3.839728	0.411963
H	3.781443	2.632732	1.396200
C	-2.256441	-1.789019	-1.861433
C	-1.886176	-3.014867	-1.008832
C	-3.627496	-1.971014	-2.528821
H	-1.518259	-1.706095	-2.672337
C	-1.893363	-4.286324	-1.860463
H	-2.618052	-3.115713	-0.198226
H	-0.913637	-2.874378	-0.522303
C	-3.622412	-3.244849	-3.384403
H	-4.412132	-2.064037	-1.769123
H	-3.874817	-1.106148	-3.152736
C	-3.241897	-4.477117	-2.559619
H	-1.664536	-5.151623	-1.230208
H	-1.095952	-4.223573	-2.613436
H	-4.606981	-3.380533	-3.841940
H	-2.906798	-3.120104	-4.207975
H	-3.215096	-5.363881	-3.199782
H	-4.016689	-4.657960	-1.802707
C	-2.743019	1.201154	-1.758560
C	-4.247015	1.380003	-1.496807
C	-1.973235	2.494777	-1.433197
H	-2.594782	0.969039	-2.824497
C	-4.800805	2.586870	-2.261669
H	-4.406917	1.538525	-0.423720
H	-4.803869	0.480888	-1.777123
C	-2.554570	3.707775	-2.162143
H	-1.981685	2.661059	-0.349287
H	-0.922717	2.372038	-1.716103
C	-4.051066	3.867060	-1.893784
H	-5.868529	2.690123	-2.045568
H	-4.712886	2.407489	-3.341487
H	-2.008479	4.606283	-1.856890
H	-2.393073	3.591259	-3.242314
H	-4.449605	4.716794	-2.455858
H	-4.211008	4.085911	-0.829387
C	-2.687960	-0.437862	0.756685

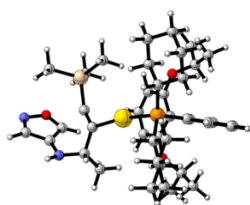
C	-4.040327	-0.807310	0.825683
C	-1.970957	-0.267126	1.952802
C	-4.687348	-0.987414	2.039656
H	-4.605653	-0.953206	-0.085410
C	-2.641901	-0.444629	3.169575
C	-3.983117	-0.796950	3.223018
H	-5.733658	-1.271937	2.057820
H	-2.084923	-0.307117	4.091425
H	-4.471988	-0.928325	4.182434
C	-0.520411	0.067459	2.066394
C	-0.085621	1.398107	2.140902
C	0.420865	-0.961830	2.218413
C	1.243733	1.693051	2.439116
C	1.747525	-0.668087	2.529977
C	2.147804	0.657904	2.655525
H	1.551019	2.731787	2.492829
H	2.452952	-1.480957	2.658617
H	3.177609	0.886524	2.912499
O	-0.962294	2.398724	1.834850
O	0.025338	-2.242186	1.958968
C	-0.383489	-3.067524	3.074196
H	-0.733284	-2.404880	3.875520
C	-1.772803	2.928709	2.910148
H	-1.880221	2.146626	3.671386
C	0.795465	-3.891890	3.567209
H	1.192550	-4.505250	2.752849
H	1.595665	-3.251755	3.947432
H	0.483294	-4.554554	4.379152
C	-1.540841	-3.914411	2.575843
H	-2.370452	-3.276921	2.258252
H	-1.221355	-4.525544	1.725735
H	-1.893663	-4.582168	3.366130
C	-3.133292	3.237182	2.311474
H	-3.582604	2.327493	1.902177
H	-3.802341	3.646439	3.072836
H	-3.034977	3.975102	1.508687
C	-1.086683	4.142109	3.516281
H	-0.117485	3.871246	3.943750
H	-0.931522	4.909025	2.751877
H	-1.700143	4.567240	4.315545
H	2.539668	-2.275190	-2.245835
C	2.654870	-2.808389	-0.176498
H	3.225268	-2.556761	0.718432
H	1.592742	-2.730359	0.068471
H	2.892163	-3.837656	-0.450651



Si-Me-RuPhos-TS1

N	7.021228	-0.382876	-0.860890
C	6.371017	-1.357394	-1.426136
C	5.163998	-1.658805	-0.716670
C	5.144973	-0.712313	0.304305

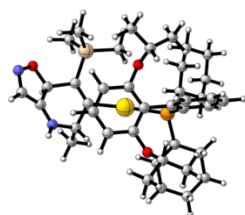
O	6.299201 0.010022 0.227798	C	-4.211184 -0.285730 0.448221	C	-4.854855 -0.551199 -1.228393
N	4.203813 -2.549788 -1.035204	C	-2.253249 0.182308 1.782695	O	-6.018372 -0.146896 -0.488199
C	2.838307 -2.328648 -0.571678	C	-5.025329 -0.230175 1.570240	N	-3.673184 -2.647081 -1.195903
C	2.525163 -0.832386 -0.584523	H	-4.669119 -0.493670 -0.509769	C	-2.486103 -1.938935 -1.732494
C	3.312075 0.168135 -0.422493	C	-3.090043 0.242274 2.904946	C	-2.411810 -0.514650 -1.182148
Si	3.728977 2.010167 -0.583570	C	-4.459766 0.041859 2.810615	C	-3.522317 0.171098 -0.872402
C	4.906732 2.159098 -2.032488	H	-6.092609 -0.396499 1.472874	Si	-3.713939 1.916726 -0.135988
C	2.127674 2.902468 -0.972317	H	-2.642310 0.447978 3.872595	C	-4.349404 1.747415 1.625841
C	4.500103 2.642213 1.000710	H	-5.078929 0.093244 3.699903	C	-2.082691 2.833270 -0.056267
Au	0.488212 -0.340177 -0.741595	C	-0.801014 0.393641 2.057019	C	-4.938602 2.838696 -1.225370
P	-1.844920 -0.191852 -1.015230	C	-0.242107 1.678265 2.027586	Au	-0.447207 0.083367 -0.961615
H	6.767920 -1.827775 -2.315185	C	0.002042 -0.681408 2.466553	P	1.826495 0.676596 -0.715729
H	4.691099 -0.724635 1.282385	C	1.065092 1.893432 2.461076	H	-6.108818 -3.188540 0.464137
H	4.285657 -2.945178 -1.961135	C	1.301430 -0.464825 2.919717	H	-5.090044 -0.378144 -2.284857
H	5.087413 3.217902 -2.246864	C	1.822986 0.823624 2.924887	H	-3.552587 -3.584395 -0.832566
H	5.875105 1.692393 -1.836400	H	1.469885 2.898856 2.420584	H	-4.574609 2.737283 2.037602
H	4.479021 1.706504 -2.932404	H	1.894840 -1.312545 3.241241	H	-5.257377 1.143820 1.699495
H	2.321286 3.979810 -1.022756	H	2.833100 0.993120 3.284151	H	-3.572450 1.301391 2.254746
H	1.347732 2.733277 -0.224676	O	-0.965922 2.704139 1.492575	H	-2.270763 3.858351 0.283620
H	1.748480 2.588033 -1.949362	O	-0.480938 -1.952025 2.318983	H	-1.566377 2.887413 -1.019599
H	5.439876 2.135168 1.231749	C	-1.146653 -2.556574 3.450570	H	-1.427897 2.350954 0.676287
H	4.724264 3.707700 0.881022	H	-1.535001 -1.751403 4.086059	H	-5.921982 2.359997 -1.243834
H	3.823959 2.541617 1.852507	C	-1.840817 3.437798 2.378875	H	-5.078790 3.857393 -0.849197
C	-2.302653 -1.799532 -1.835058	H	-2.122099 2.775708 3.206676	H	-4.572569 2.916779 -2.254518
C	-2.253448 -2.941747 -0.805157	C	-0.156151 -3.397887 4.240640	C	1.939561 2.509534 -1.036989
C	-3.579860 -1.873468 -2.684228	H	0.278933 -4.169834 3.598596	C	1.525747 3.301305 0.214376
H	-1.459747 -1.939248 -2.527482	H	0.650623 -2.780575 4.644606	C	3.214135 3.098090 -1.659302
C	-2.347542 -4.301653 -1.500711	H	-0.656464 -3.888307 5.080379	H	1.141278 2.640180 -1.782000
H	-3.096515 -2.830380 -0.112397	C	-2.305697 -3.360428 2.889133	C	1.290123 4.771377 -0.136926
H	-1.345818 -2.876295 -0.192682	H	-3.001063 -2.704570 2.358637	H	2.323370 3.232402 0.963981
C	-3.662372 -3.238023 -3.381168	H	-1.935866 -4.117935 2.190795	H	0.633212 2.862820 0.670069
H	-4.468426 -1.750107 -2.054410	H	-2.844770 -3.867402 3.693826	C	2.980725 4.573625 -2.011624
H	-3.596047 -1.074640 -3.432481	C	-3.078325 3.785365 1.570969	H	4.052431 3.033395 -0.954856
C	-3.600800 -4.390578 -2.375477	H	-3.569735 2.873619 1.219095	H	3.503929 2.545247 -2.558700
H	-2.348526 -5.099589 -0.751051	H	-3.786716 4.353018 2.179999	C	2.530163 5.384935 -0.793455
H	-1.455332 -4.453172 -2.123764	H	-2.804210 4.395237 0.704096	H	1.022062 5.328500 0.766629
H	-4.583639 -3.293213 -3.969099	C	-1.111453 4.655112 2.924709	H	0.433470 4.845776 -0.820221
H	-2.829574 -3.327917 -4.091516	H	-0.234175 4.357473 3.505581	H	3.895971 4.998810 -2.435137
H	-3.630192 -5.349997 -2.900793	H	-0.786111 5.299715 2.103039	H	2.213157 4.634908 -2.794701
H	-4.490419 -4.355954 -1.732455	H	-1.769781 5.232441 3.579995	H	2.333227 6.421115 -1.085071
C	-2.334447 1.208910 -2.133815	H	2.191840 -2.833280 -1.293251	H	3.346479 5.414243 -0.059169
C	-3.820173 1.602227 -2.110205	C	2.580313 -2.942658 0.807644	C	2.876198 -0.201812 -1.975301
C	-1.444459 2.432300 -1.851486	H	3.228007 -2.499155 1.567259	C	4.389411 -0.188345 -1.707556
H	-2.086589 0.826035 -3.136048	H	1.541526 -2.780602 1.108002	C	2.379757 -1.645791 -2.180183
C	-4.102486 2.749735 -3.085936	H	2.780968 -4.015371 0.770237	H	2.676162 0.362404 -2.899472
H	-4.087561 1.925668 -1.097113			C	5.157383 -0.892336 -2.830975
H	-4.458676 0.748300 -2.354769			H	4.587195 -0.706861 -0.761520
C	-1.751827 3.592399 -2.800548			H	4.760718 0.834253 -1.596002
H	-1.580344 2.747448 -0.810092			C	3.164435 -2.357614 -3.285581
H	-0.393566 2.148000 -1.950186			H	2.473348 -2.197007 -1.237164
C	-3.233470 3.968368 -2.775431			H	1.312836 -1.638229 -2.431621
H	-5.164095 3.011367 -3.037603			C	4.670085 -2.328643 -3.020677
H	-3.906767 2.412248 -4.112592			H	6.228074 -0.876303 -2.604346
H	-1.130082 4.452557 -2.531845			H	5.024525 -0.334311 -3.767629
H	-1.470400 3.306819 -3.823320			H	2.811228 -3.390202 -3.375437
H	-3.435130 4.771959 -3.490180			H	2.958944 -1.868486 -4.247679
H	-3.495879 4.353661 -1.780813			H	5.210913 -2.809445 -3.841639
C	-2.825564 -0.076404 0.526218			H	4.890930 -2.906435 -2.112905



Si-Me-RuPhos-B

N	-6.531222 -1.181010 0.190580
C	-5.837883 -2.260350 -0.018218
C	-4.730401 -1.968357 -0.876016

C	2.559646	0.378735	0.939212
C	3.784925	0.993218	1.238959
C	1.937807	-0.400048	1.931393
C	4.394744	0.852689	2.477348
H	4.275246	1.599905	0.487918
C	2.566189	-0.531788	3.176704
C	3.778484	0.082557	3.456765
H	5.341893	1.343390	2.673463
H	2.082207	-1.134637	3.939368
H	4.236415	-0.038952	4.432669
C	0.642052	-1.129926	1.780692
C	0.622178	-2.453828	1.318597
C	-0.568984	-0.535163	2.168027
C	-0.566991	-3.182895	1.294874
C	-1.756232	-1.265453	2.156710
C	-1.746912	-2.588907	1.731407
H	-0.540011	-4.207486	0.939093
H	-2.676957	-0.774896	2.449693
H	-2.669654	-3.162567	1.746699
O	1.762726	-3.005422	0.813810
O	-0.594494	0.800420	2.451671
C	-0.316856	1.210704	3.809218
H	0.276957	0.424052	4.289377
C	2.684903	-3.619643	1.740906
H	2.530834	-3.170062	2.728688
C	-1.624597	1.391833	4.563525
H	-2.232241	2.167487	4.087856
H	-2.197521	0.460256	4.582127
H	-1.430815	1.690028	5.597807
C	0.507061	2.481950	3.716944
H	1.448785	2.288354	3.196658
H	-0.046598	3.248886	3.165748
H	0.728665	2.867696	4.715631
C	4.080624	-3.284811	1.246304
H	4.232614	-2.201782	1.242320
H	4.836172	-3.742525	1.890336
H	4.219879	-3.663727	0.228727
C	2.408660	-5.113239	1.814257
H	1.393195	-5.304317	2.172765
H	2.523679	-5.568048	0.826073
H	3.106638	-5.597614	2.502974
H	-1.639881	-2.519067	-1.354998
C	-2.473897	-1.962817	-3.263511
H	-3.323865	-1.414156	-3.677815
H	-1.560287	-1.476452	-3.611810
H	-2.494286	-2.986969	-3.643735

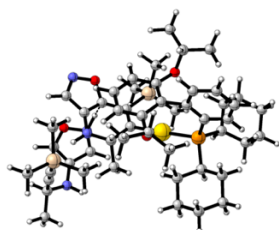
**Si-Me-RuPhos-TS2**

N	4.046695	-2.925294	2.662491
C	4.410421	-1.746559	2.221315

C	3.628925	-1.382176	1.088522
C	2.844987	-2.511882	0.821787
O	3.052943	-3.393952	1.874313
N	3.538000	-0.314293	0.298507
C	2.211850	0.031330	-0.284012
C	1.245020	-1.142266	-0.347210
C	1.548850	-2.387912	0.105679
Si	0.484367	-3.948238	-0.062615
C	-0.497069	-4.222192	1.513124
C	-0.688988	-3.836611	-1.530330
C	1.691785	-5.364111	-0.361124
Au	-0.665380	-0.507268	-0.776420
P	-2.859072	0.308156	-1.136038
H	5.183761	-1.193902	2.735203
H	3.769407	-2.961495	-0.178613
H	4.221185	0.430445	0.377075
H	-1.078332	-5.148777	1.453442
H	0.163707	-4.297126	2.383118
H	-1.190928	-3.390841	1.675824
H	-1.060017	-4.839345	-1.770377
H	-0.196356	-3.432545	-2.419990
H	-1.555554	-3.207159	-1.308244
H	2.374379	-5.501966	0.482683
H	1.149426	-6.304260	-0.504398
H	2.294738	-5.193990	-1.260215
C	-3.808185	-1.113385	-1.871919
C	-4.193123	-2.100485	-0.755598
C	-4.992317	-0.849480	-2.811736
H	-3.028906	-1.594924	-2.481016
C	-4.696733	-3.417575	-1.348997
H	-4.985608	-1.652357	-0.143688
H	-3.348166	-2.272087	-0.077573
C	-5.490821	-2.174584	-3.403932
H	-5.818918	-0.376123	-2.268423
H	-4.701566	-0.169949	-3.619560
C	-5.864222	-3.178947	-2.310122
H	-4.998547	-4.093655	-0.542282
H	-3.874519	-3.911054	-1.884507
H	-6.348388	-1.985154	-4.057200
H	-4.700845	-2.601984	-4.035997
H	-6.184906	-4.123158	-2.761079
H	-6.722489	-2.792240	-1.744074
C	-2.820338	1.722115	-2.346177
C	-4.111570	2.542914	-2.489385
C	-1.636020	2.648139	-2.005399
H	-2.607826	1.225898	-3.305961
C	-3.949048	3.658148	-3.527519
H	-4.353248	2.997356	-1.520953
H	-4.956522	1.904755	-2.763296
C	-1.491286	3.787463	-3.016873
H	-1.774953	3.054004	-0.996311
H	-0.709390	2.065527	-1.971374
C	-2.787887	4.583990	-3.165041
H	-4.882951	4.224270	-3.601714
H	-3.769087	3.214469	-4.516036
H	-0.670151	4.443812	-2.709051
H	-1.212885	3.369265	-3.994066
H	-2.671521	5.365696	-3.922246

H	-3.014142	5.090009	-2.216530
C	-3.799461	0.892551	0.327507
C	-5.172493	1.140539	0.177663
C	-3.215290	1.093835	1.590462
C	-5.957869	1.593108	1.228415
H	-5.642165	0.978068	-0.783938
C	-4.019834	1.558631	2.639355
C	-5.373698	1.812009	2.470478
H	-7.016508	1.772601	1.074980
H	-3.563524	1.706922	3.613578
H	-5.968404	2.167524	3.305317
C	-1.795677	0.800656	1.952181
C	-0.806134	1.791535	1.919397
C	-1.456306	-0.473840	2.429077
C	0.469934	1.533307	2.418886
C	-0.174887	-0.742890	2.905780
C	0.776820	0.270309	2.916490
H	1.213688	2.322483	2.384950
H	0.068230	-1.746990	3.232927
H	1.772249	0.067427	3.301157
O	-1.076245	2.989450	1.319752
O	-2.385811	-1.469667	2.326902
C	-3.242072	-1.699784	3.466588
H	-3.353458	-0.749957	4.004687
C	-1.652423	4.030318	2.133090
H	-2.170045	3.562077	2.978894
C	-2.620666	-2.738116	4.388463
H	-2.463349	-3.677496	3.850553
H	-1.658685	-2.393813	4.777231
H	-3.278952	-2.929951	5.240699
C	-4.588514	-2.121252	2.906967
H	-5.006157	-1.325651	2.284190
H	-4.476194	-3.022864	2.296473
H	-5.288739	-2.338131	3.718116
C	-2.663916	4.753337	1.260838
H	-3.439353	4.058315	0.926242
H	-3.137445	5.568496	1.814617
H	-2.168016	5.176381	0.381071
C	-0.547746	4.938042	2.654069
H	0.159437	4.374927	3.270073
H	-0.006021	5.386956	1.815704
H	-0.966069	5.741536	3.267027
H	1.759907	0.781187	0.380343
C	2.414776	0.706245	-1.643712
H	2.618817	-0.022472	-2.432304
H	1.505779	1.240258	-1.928290
H	3.236547	1.427575	-1.596635
C	6.483330	-1.798083	-1.014802
C	5.695786	-1.178755	-1.949254
C	4.527592	-1.976960	-1.956629
H	7.474773	-1.612763	-0.633627
H	3.614999	-1.873415	-2.524393
O	5.855566	-2.867422	-0.496104
N	4.636031	-2.979045	-1.096647
N	5.934252	-0.042809	-2.699259
H	5.103666	0.300344	-3.164522
C	6.721528	1.042600	-2.105090
C	6.024262	1.707891	-0.981094

C	5.426950	2.309613	-0.106862
Si	4.514129	3.310898	1.168548
C	4.212319	2.213121	2.667375
H	3.725807	2.790528	3.460859
H	3.556588	1.369480	2.428952
H	5.149581	1.820737	3.074100
C	5.585312	4.778452	1.617729
H	5.787580	5.402685	0.742615
H	5.085222	5.400947	2.366848
H	6.544909	4.457542	2.033212
C	2.876785	3.852709	0.425553
H	2.326304	4.467251	1.146582
H	3.029123	4.452973	-0.476297
H	2.233911	3.006627	0.164000
H	7.653345	0.602785	-1.731878
C	7.078493	2.058099	-3.193391
H	6.172085	2.514544	-3.601961
H	7.700055	2.853772	-2.779335
H	7.619476	1.557608	-3.998732

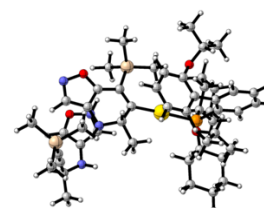


Si-Me-RuPhos-C

N	-5.161295	-2.834180	-1.198653
C	-5.274154	-1.599543	-0.760696
C	-4.003133	-1.025820	-0.519751
C	-3.119315	-2.021652	-0.825062
O	-3.808250	-3.105121	-1.237585
N	-3.529211	0.149960	0.044548
C	-2.176912	0.470392	-0.434674
C	-1.228992	-0.725026	-0.184334
C	-1.699026	-1.972724	-0.500588
Si	-0.784909	-3.632100	-0.504714
C	-0.919169	-4.377331	-2.223830
C	1.020175	-3.560920	-0.014697
C	-1.672049	-4.772303	0.730739
Au	0.680504	-0.278934	0.425437
P	2.875481	0.323779	1.133764
H	-6.257131	-1.167165	-0.632994
H	-2.809059	-3.127883	1.839889
H	-4.182928	0.922788	-0.008105
H	-0.498321	-5.388272	-2.237294
H	-1.956876	-4.435834	-2.561964
H	-0.356490	-3.776786	-2.945937
H	1.418619	-4.582694	-0.017110
H	1.178079	-3.145046	0.985601
H	1.598366	-2.972893	-0.734347
H	-2.755435	-4.811594	0.564199
H	-1.310183	-5.799149	0.615725
H	-1.450431	-4.507928	1.775682
C	3.565565	-1.125437	2.083282
C	4.137634	-2.171339	1.111696

C	4.528895	-0.886007	3.254178
H	2.648751	-1.551367	2.516592
C	4.396351	-3.492020	1.838334
H	5.082084	-1.796458	0.699166
H	3.466155	-2.317303	0.260657
C	4.792662	-2.209342	3.985538
H	5.484391	-0.489343	2.889710
H	4.119826	-0.151108	3.955349
C	5.326880	-3.286869	3.037220
H	4.826953	-4.218991	1.141878
H	3.439438	-3.910380	2.179276
H	5.496473	-2.042143	4.807044
H	3.854916	-2.557100	4.439963
H	5.465642	-4.227939	3.578558
H	6.317801	-2.984426	2.672652
C	2.800537	1.797333	2.272420
C	4.131498	2.509341	2.560176
C	1.755772	2.802276	1.750445
H	2.421385	1.367029	3.212672
C	3.939362	3.683948	3.524959
H	4.541801	2.890949	1.617442
H	4.868531	1.814611	2.972570
C	1.588963	3.995364	2.694695
H	2.053872	3.148018	0.753498
H	0.792800	2.298281	1.622886
C	2.922352	4.686408	2.980103
H	4.903771	4.171190	3.700264
H	3.595418	3.305561	4.497237
H	0.873898	4.703324	2.262204
H	1.155939	3.647658	3.643239
H	2.782528	5.511262	3.685867
H	3.311156	5.124370	2.050784
C	4.101261	0.709929	-0.176871
C	5.452386	0.823283	0.184943
C	3.755185	0.852550	-1.531635
C	6.444601	1.083051	-0.749536
H	5.739591	0.701145	1.221768
C	4.768037	1.115207	-2.463556
C	6.098354	1.233708	-2.087552
H	7.478952	1.163675	-0.433085
H	4.493233	1.221052	-3.508831
H	6.858566	1.435543	-2.834823
C	2.376621	0.724402	-2.090841
C	1.534686	1.837361	-2.215645
C	1.927199	-0.514402	-2.569265
C	0.303041	1.726888	-2.858887
C	0.696569	-0.628696	-3.211002
C	-0.103921	0.497228	-3.365919
H	-0.328423	2.605679	-2.932518
H	0.362731	-1.603619	-3.545769
H	-1.064492	0.409243	-3.863228
O	1.889266	3.016405	-1.621802
O	2.674321	-1.625784	-2.291840
C	3.631196	-2.060832	-3.278418
H	3.953175	-1.183064	-3.852925
C	2.748575	3.905951	-2.363639
H	3.328852	3.309992	-3.077909
C	2.986694	-3.075809	-4.210739

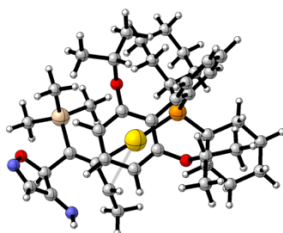
H	2.609099	-3.926450	-3.634973
H	2.154980	-2.629860	-4.762711
H	3.715232	-3.444097	-4.938669
C	4.812574	-2.619592	-2.505521
H	5.248314	-1.845454	-1.868232
H	4.487643	-3.451739	-1.872554
H	5.580730	-2.986810	-3.191394
C	3.691728	4.537518	-1.354867
H	4.285598	3.764938	-0.857832
H	4.369795	5.238777	-1.848583
H	3.121650	5.085037	-0.597153
C	1.901496	4.917887	-3.119856
H	1.237580	4.415109	-3.828668
H	1.292385	5.498221	-2.420519
H	2.538142	5.607291	-3.681860
H	-2.198628	0.613265	-1.531481
C	-1.756926	1.792958	0.191337
H	-1.634171	1.698647	1.277191
H	-0.807881	2.135886	-0.226131
H	-2.509075	2.565982	-0.007834
C	-5.372692	-1.613460	2.627232
C	-4.502175	-0.561467	2.743770
C	-3.239435	-1.129622	2.445827
H	-6.440102	-1.719003	2.727137
H	-2.253228	-0.693730	2.374231
O	-4.718785	-2.753073	2.311801
N	-3.426471	-2.407962	2.210729
N	-4.726295	0.758364	3.055418
H	-3.983015	1.356997	2.714952
C	-6.052453	1.332170	2.794334
C	-6.325797	1.455589	1.348638
C	-6.504715	1.626094	0.157219
Si	-6.755564	2.003626	-1.648179
C	-7.970372	0.771117	-2.368097
H	-8.206810	1.045118	-3.401631
H	-7.564094	-0.244554	-2.385032
H	-8.908154	0.757001	-1.805203
C	-7.411915	3.755723	-1.754591
H	-6.710980	4.471416	-1.314942
H	-7.571512	4.039451	-2.799995
H	-8.367440	3.853021	-1.231106
C	-5.081986	1.861880	-2.496673
H	-5.175103	2.174598	-3.541967
H	-4.330204	2.505524	-2.026962
H	-4.709217	0.832579	-2.492189
H	-6.790895	0.660409	3.247759
C	-6.154932	2.690725	3.491254
H	-5.419205	3.387369	3.078834
H	-7.146920	3.118174	3.336596
H	-5.973993	2.572619	4.561445



Si-Me-RuPhos-TS3

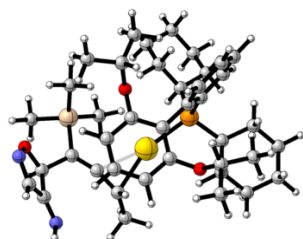
N	-6.023780 -1.199324 0.867380
C	-5.522337 -2.293285 0.409435
C	-4.737553 -2.062942 -0.795763
C	-4.855813 -0.588986 -1.023272
O	-5.693752 -0.154963 0.066651
N	-4.008820 -2.833981 -1.508603
C	-2.138525 -1.762773 -1.893204
C	-2.443942 -0.511958 -1.363707
C	-3.521273 0.176485 -0.998646
Si	-3.597320 2.018843 -0.506762
C	-3.479685 2.160271 1.356927
C	-2.167115 2.940455 -1.311924
C	-5.209672 2.700736 -1.186670
Au	-0.408054 0.043925 -1.047552
P	1.801123 0.747097 -0.624624
H	-5.694840 -3.228916 0.924644
H	-5.397105 -0.368080 -1.950037
H	-3.988010 -3.793015 -1.162662
H	-3.546432 3.207907 1.669721
H	-4.288642 1.609377 1.845996
H	-2.521325 1.759823 1.704171
H	-2.354517 4.018108 -1.248611
H	-2.051489 2.680648 -2.368878
H	-1.219444 2.746088 -0.801195
H	-6.082112 2.219152 -0.737926
H	-5.275402 3.772892 -0.974449
H	-5.268049 2.581153 -2.273934
C	1.775277 2.601947 -0.769284
C	1.211794 3.215833 0.524937
C	3.041932 3.338754 -1.227857
H	1.025953 2.750750 -1.560216
C	0.910484 4.703035 0.327558
H	1.953282 3.100132 1.324599
H	0.319330 2.673230 0.861013
C	2.730038 4.828251 -1.424919
H	3.836496 3.243645 -0.478319
H	3.422083 2.913189 -2.162163
C	2.151983 5.457997 -0.154854
H	0.543680 5.130760 1.266144
H	0.103661 4.814523 -0.408817
H	3.638993 5.354183 -1.732506
H	2.009551 4.936409 -2.246580
H	1.910191 6.509875 -0.334335
H	2.914218 5.440198 0.635658
C	2.930395 0.032991 -1.917149
C	4.434773 0.138331 -1.618050
C	2.542032 -1.430638 -2.206217
H	2.702879 0.635712 -2.810002
C	5.268792 -0.451096 -2.760189
H	4.654033 -0.416616 -0.697988
H	4.730037 1.177153 -1.445549
C	3.398958 -2.033727 -3.322294
H	2.645706 -2.020633 -1.287607
H	1.484056 -1.486041 -2.488313
C	4.892878 -1.909067 -3.022483
H	6.331353 -0.365983 -2.512483
H	5.108663 0.139278 -3.672243

H	3.121687 -3.083308 -3.464003
H	3.177054 -1.517808 -4.266397
H	5.481946 -2.311766 -3.851919
H	5.138365 -2.509676 -2.136168
C	2.492465 0.338858 1.021295
C	3.694585 0.958853 1.395609
C	1.871552 -0.533895 1.931153
C	4.286893 0.724479 2.628144
H	4.181556 1.641407 0.711005
C	2.484057 -0.761647 3.170098
C	3.677361 -0.147488 3.522814
H	5.216128 1.221114 2.885081
H	1.998917 -1.434102 3.871118
H	4.123736 -0.344309 4.491711
C	0.572714 -1.235454 1.707157
C	0.527847 -2.525845 1.161754
C	-0.626506 -0.629375 2.111856
C	-0.681454 -3.217494 1.083322
C	-1.839130 -1.311147 2.019102
C	-1.854919 -2.610085 1.521962
H	-0.681723 -4.219405 0.667064
H	-2.753605 -0.807055 2.310567
H	-2.795223 -3.149718 1.465006
O	1.658665 -3.068321 0.626753
O	-0.592060 0.678496 2.501879
C	-0.406125 0.950638 3.910720
H	0.171303 0.123163 4.340924
C	2.561321 -3.765035 1.514899
H	2.421226 -3.369046 2.527415
C	-1.753947 1.046474 4.608174
H	-2.354613 1.848721 4.170215
H	-2.308616 0.108146 4.523011
H	-1.613596 1.258102 5.671970
C	0.408759 2.228081 3.989626
H	1.380236 2.088350 3.507749
H	-0.120156 3.043633 3.486203
H	0.570641 2.513907 5.032237
C	3.966430 -3.443881 1.038015
H	4.145685 -2.365747 1.084634
H	4.708208 -3.949982 1.661394
H	4.099594 -3.779126 0.004371
C	2.239846 -5.251064 1.502476
H	1.219470 -5.432105 1.851940
H	2.340419 -5.651692 0.489624
H	2.923274 -5.795023 2.160590
H	-1.647905 -2.479605 -1.234472
C	-2.011642 -1.993400 -3.372428
H	-2.668854 -1.323175 -3.928233
H	-0.979215 -1.811129 -3.685606
H	-2.256582 -3.029662 -3.605989

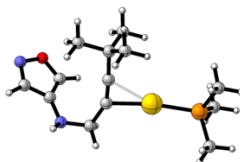
**Si-Me-RuPhos-D**

N	-5.643760 -1.420500 1.160047
C	-5.388412 -2.434967 0.418490
C	-4.964539 -2.053316 -0.934997
C	-4.963002 -0.542736 -0.872423
O	-5.464621 -0.260827 0.452703
N	-4.643618 -2.740598 -1.953234
C	-1.837541 -1.519816 -1.986184
C	-2.601730 -0.565268 -1.423173
C	-3.602888 0.152883 -0.985513
Si	-3.571478 2.011329 -0.514567
C	-3.176100 2.192395 1.302491
C	-2.286902 2.866872 -1.588089
C	-5.274044 2.674627 -0.936813
Au	-0.323508 -0.023630 -1.117885
P	1.756221 0.894447 -0.523186
H	-5.495312 -3.435919 0.817091
H	-5.671104 -0.116235 -1.589669
H	-4.726925 -3.739309 -1.757515
H	-3.029828 3.246823 1.561614
H	-4.000387 1.800987 1.906281
H	-2.270823 1.638085 1.568055
H	-2.409367 3.952401 -1.508476
H	-2.391849 2.593540 -2.642494
H	-1.266808 2.629284 -1.272926
H	-6.054063 2.193228 -0.340087
H	-5.312070 3.748505 -0.726603
H	-5.513628 2.541475 -1.996995
C	1.537058 2.739083 -0.522049
C	0.764860 3.161006 0.740736
C	2.753561 3.644490 -0.764688
H	0.873481 2.880406 -1.387301
C	0.329372 4.624675 0.646781
H	1.415871 3.029761 1.613433
H	-0.100147 2.507636 0.906840
C	2.296277 5.105932 -0.865993
H	3.469491 3.560935 0.060727
H	3.274748 3.354541 -1.682542
C	1.524522 5.543511 0.381623
H	-0.179487 4.914504 1.571762
H	-0.401946 4.732626 -0.164837
H	3.167176 5.749575 -1.022319
H	1.656348 5.220565 -1.751019
H	1.189326 6.579105 0.271543
H	2.197490 5.520374 1.249176
C	3.000623 0.407606 -1.813935
C	4.471439 0.618372 -1.417222
C	2.764138 -1.052098 -2.251339
H	2.761431 1.070126 -2.660012
C	5.414511 0.209625 -2.553352
H	4.693864 0.004194 -0.536509
H	4.658712 1.659545 -1.138896
C	3.733665 -1.476395 -3.357701
H	2.868376 -1.712141 -1.381505
H	1.734488 -1.172659 -2.608985
C	5.190944 -1.247306 -2.957125
H	6.449877 0.367113 -2.236009
H	5.247104 0.861579 -3.420990

H	3.562418	-2.529610	-3.601758
H	3.515509	-0.901628	-4.267881
H	5.858192	-1.521878	-3.779508
H	5.443922	-1.899220	-2.110094
C	2.405852	0.395691	1.113274
C	3.515907	1.097336	1.608350
C	1.851761	-0.632214	1.895947
C	4.081062	0.798836	2.839736
H	3.955027	1.892274	1.020036
C	2.436615	-0.921959	3.135064
C	3.538133	-0.223453	3.609062
H	4.938449	1.361743	3.191974
H	2.000749	-1.711252	3.739916
H	3.964457	-0.472705	4.574898
C	0.641823	-1.433317	1.545359
C	0.742045	-2.672702	0.898632
C	-0.623654	-0.975285	1.943239
C	-0.393087	-3.462709	0.712451
C	-1.764075	-1.750345	1.736975
C	-1.635695	-3.001585	1.140860
H	-0.287535	-4.418853	0.211553
H	-2.733868	-1.357451	2.022156
H	-2.518286	-3.614540	0.987175
O	1.939497	-3.056048	0.371142
O	-0.715467	0.289738	2.445249
C	-0.638994	0.451373	3.880949
H	-0.012624	-0.357137	4.278124
C	2.866048	-3.756753	1.231349
H	2.657727	-3.467516	2.268120
C	-2.028005	0.370714	4.493902
H	-2.672119	1.151237	4.079394
H	-2.488836	-0.601831	4.302471
H	-1.969893	0.506786	5.577492
C	0.048088	1.784230	4.113721
H	1.055444	1.771180	3.688391
H	-0.524244	2.588944	3.641038
H	0.120663	1.995198	5.183775
C	4.253318	-3.277663	0.843211
H	4.336672	-2.197151	0.993009
H	5.015109	-3.775594	1.448684
H	4.448775	-3.503786	-0.209955
C	2.674122	-5.256709	1.074520
H	1.662326	-5.553108	1.364838
H	2.842036	-5.553266	0.035198
H	3.379826	-5.799821	1.709398
H	-1.467212	-2.315072	-1.335407
C	-1.747746	-1.728894	-3.477639
H	-1.959896	-0.809038	-4.024283
H	-0.761293	-2.099723	-3.764462
H	-2.500608	-2.474215	-3.751861

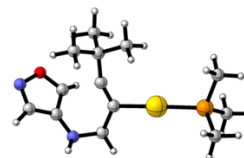
**tBu-H-PMe₃-A**

N	5.655534	-0.078700	0.430825
C	5.083735	-0.766807	-0.522220
C	3.820828	-1.285040	-0.113887
C	3.708214	-0.840144	1.168693
O	4.797746	-0.121743	1.495549
N	2.941318	-2.057075	-0.871686
C	1.552384	-2.050183	-0.497619
C	0.985310	-0.655956	-0.411622
C	1.104637	0.573359	-0.328632
Au	-1.162130	-0.247885	-0.093549
P	-3.473721	-0.176770	0.227683
H	5.585741	-0.879661	-1.473825
H	2.958580	-0.946001	1.936823
H	3.089467	-1.962070	-1.866501
H	1.427444	-2.524265	0.482071
C	-3.982082	-0.614935	1.921766
H	-3.659542	-1.632760	2.151441
H	-3.513236	0.068109	2.633349
H	-5.069186	-0.549556	2.018658
C	-4.147802	1.489071	-0.081029
H	-5.229804	1.494120	0.076421
H	-3.681232	2.205385	0.598837
H	-3.930835	1.788064	-1.108879
C	-4.390945	-1.298633	-0.877342
H	-4.179431	-1.043249	-1.917914
H	-4.077451	-2.329604	-0.699510
H	-5.465383	-1.211782	-0.694258
H	0.985512	-2.646197	-1.214422
C	1.351096	2.026120	-0.244412
C	1.063765	2.513576	1.186930
H	0.009913	2.372417	1.448935
H	1.680001	1.979698	1.914627
H	1.293429	3.579955	1.258652
C	0.466106	2.768815	-1.262492
H	0.641291	2.407102	-2.278780
H	-0.596952	2.648563	-1.027127
H	0.699902	3.836122	-1.229383
C	2.844118	2.237835	-0.587544
H	3.497489	1.760404	0.145355
H	3.083824	1.849590	-1.580540
H	3.048426	3.312019	-0.580794

**tBu-H-PMe₃-TS1**

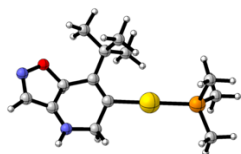
N	-5.413537	-0.210398	0.373011
C	-4.729148	-1.204810	0.859576
C	-3.550294	-1.446237	0.084093
C	-3.585343	-0.449006	-0.879307
O	-4.735966	0.253887	-0.718245
N	-2.575550	-2.363879	0.257387

C	-1.300249	-2.095163	-0.359386
C	-0.866529	-0.638296	-0.159334
C	-1.614157	0.398356	-0.130661
Au	1.207309	-0.290194	-0.044345
P	3.518666	0.049616	0.058383
H	-5.088010	-1.732244	1.732492
H	-3.133344	-0.376393	-1.857110
H	-2.551908	-2.823309	1.156372
H	-1.356409	-2.271103	-1.439978
C	4.400423	-0.426046	-1.466267
H	4.245316	-1.489079	-1.662939
H	4.005709	0.143947	-2.310131
H	5.471175	-0.229200	-1.364968
C	3.952565	1.800406	0.337929
H	5.038008	1.924584	0.381746
H	3.551968	2.409908	-0.475161
H	3.511483	2.140687	1.277452
C	4.345939	-0.870089	1.399428
H	3.916956	-0.580187	2.361053
H	4.190565	-1.941911	1.258605
H	5.418468	-0.657609	1.402350
H	-0.569053	-2.793551	0.043938
C	-1.871945	1.848701	0.081615
C	-2.437049	2.513711	-1.186029
H	-1.790922	2.327515	-2.048870
H	-3.446696	2.167984	-1.412261
H	-2.489592	3.594133	-1.027456
C	-0.514500	2.514669	0.419859
H	-0.065550	2.073206	1.314261
H	0.187490	2.435624	-0.415785
H	-0.694498	3.575630	0.614311
C	-2.819634	2.044366	1.280526
H	-3.813776	1.642344	1.085247
H	-2.414880	1.570918	2.179151
H	-2.929033	3.114646	1.476122

**tBu-H-PMe₃-B**

N	-5.413537	-0.210398	0.373011
C	-4.729148	-1.204810	0.859576
C	-3.550294	-1.446237	0.084093
C	-3.585343	-0.449006	-0.879307
O	-4.735966	0.253887	-0.718245
N	-2.575550	-2.363879	0.257387
C	-1.300249	-2.095163	-0.359386
C	-0.866529	-0.638296	-0.159334
C	-1.614157	0.398356	-0.130661
Au	1.207309	-0.290194	-0.044345
P	3.518666	0.049616	0.058383
H	-5.088010	-1.732244	1.732492
H	-3.133344	-0.376393	-1.857110
H	-2.551908	-2.823309	1.156372

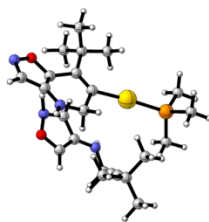
H	-1.356409	-2.271103	-1.439978
C	4.400423	-0.426046	-1.466267
H	4.245316	-1.489079	-1.662939
H	4.005709	0.143947	-2.310131
H	5.471175	-0.229200	-1.364968
C	3.952565	1.800406	0.337929
H	5.038008	1.924584	0.381746
H	3.551968	2.409908	-0.475161
H	3.511483	2.140687	1.277452
C	4.345939	-0.870089	1.399428
H	3.916956	-0.580187	2.361053
H	4.190565	-1.941911	1.258605
H	5.418468	-0.657609	1.402350
H	-0.569053	-2.793551	0.043938
C	-1.871945	1.848701	0.081615
C	-2.437049	2.513711	-1.186029
H	-1.790922	2.327515	-2.048870
H	-3.446696	2.167984	-1.412261
H	-2.489592	3.594133	-1.027456
C	-0.514500	2.514669	0.419859
H	-0.065550	2.073206	1.314261
H	0.187490	2.435624	-0.415785
H	-0.694498	3.575630	0.614311
C	-2.819634	2.044366	1.280526
H	-3.813776	1.642344	1.085247
H	-2.414880	1.570918	2.179151
H	-2.929033	3.114646	1.476122



tBu-H-PMes₃-TS2

N	-5.458901	1.225325	-1.019245
C	-4.567409	2.007969	-1.564152
C	-3.253800	1.558643	-1.233924
C	-3.444886	0.470695	-0.364362
O	-4.828777	0.255028	-0.333364
N	-2.047450	1.956089	-1.597857
C	-0.874762	1.194238	-1.148224
C	-1.158574	-0.218061	-0.641348
C	-2.411540	-0.616078	-0.317733
Au	0.657207	-1.166429	-0.361069
P	2.768253	-2.133298	0.018733
H	-4.879107	2.840596	-2.178081
H	-3.147060	1.143638	0.900183
H	-1.931443	2.728954	-2.234524
H	-0.344032	1.765689	-0.367923
C	3.808337	-1.168132	1.171235
H	3.298071	-1.118351	2.136511
H	4.791430	-1.628581	1.301464
H	3.916808	-0.148295	0.794275
C	2.700812	-3.802145	0.764219
H	3.705776	-4.197514	0.935584
H	2.163467	-3.754724	1.714175

H	2.157012	-4.475108	0.097198
C	3.803885	-2.357201	-1.470629
H	3.289619	-3.021283	-2.169233
H	3.953210	-1.393943	-1.962395
H	4.774782	-2.787871	-1.210735
H	-0.187392	1.138970	-1.997894
C	-0.617628	2.688371	1.892659
C	-0.318042	1.457382	2.424001
C	-1.546094	0.770168	2.351681
H	-0.033489	3.574338	1.700349
H	-1.775690	-0.249616	2.619357
O	-1.911168	2.751268	1.541679
N	-2.495185	1.557893	1.868623
N	0.890920	0.936098	2.836457
H	0.834681	0.360853	3.663737
C	2.061793	1.803633	2.786386
H	2.891707	1.261377	3.248285
C	2.412387	2.152813	1.406878
C	2.686371	2.453730	0.269574
H	1.917467	2.724993	3.373322
C	-2.905308	-2.017091	0.076571
C	-3.772344	-2.546094	-1.088374
H	-4.652568	-1.924167	-1.261649
H	-3.184205	-2.582238	-2.010329
H	-4.119277	-3.559745	-0.864055
C	-3.751604	-1.974861	1.366751
H	-3.134158	-1.750652	2.243973
H	-4.570718	-1.255634	1.323136
H	-4.194854	-2.959469	1.542352
C	-1.780510	-3.030707	0.308433
H	-1.182347	-3.192268	-0.592888
H	-1.112496	-2.723413	1.121192
H	-2.223423	-3.991349	0.589125
C	3.057893	2.816071	-1.110445
C	3.196549	1.530327	-1.945895
H	2.271032	0.945236	-1.933831
H	3.439990	1.780892	-2.982935
H	4.002472	0.904880	-1.549316
C	1.970578	3.724541	-1.712689
H	1.855975	4.639900	-1.125513
H	2.245519	4.005288	-2.733841
H	1.005470	3.211210	-1.746128
C	4.402809	3.567163	-1.083126
H	4.697704	3.832912	-2.102853
H	4.327465	4.486024	-0.495867
H	5.189875	2.945388	-0.648058

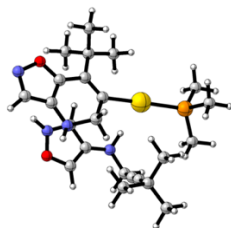


tBu-H-PMes₃-C

N	-5.435355	0.744356	-1.414759
C	-4.598616	1.756642	-1.445007

C	-3.283245	1.338787	-1.119721
C	-3.404377	-0.002207	-0.879910
O	-4.694234	-0.356385	-1.062583
N	-2.069468	1.991068	-0.939222
C	-0.928739	1.090988	-1.170408
C	-1.073274	-0.297658	-0.538098
C	-2.307072	-0.870524	-0.444532
Au	0.794586	-1.100089	-0.186410
P	2.985268	-1.942166	0.098835
H	-4.966730	2.737697	-1.713355
H	-3.710858	1.694554	1.422150
H	-1.990311	2.857449	-1.455030
H	-0.047704	1.590332	-0.758782
C	4.099109	-0.858541	1.064239
H	3.758135	-0.834078	2.102804
H	5.127583	-1.228759	1.040501
H	4.058023	0.157749	0.664366
C	3.077463	-3.557826	0.950027
H	4.113607	-3.894969	1.040817
H	2.636115	-3.473297	1.945750
H	2.506100	-4.297438	0.384225
C	3.864075	-2.222669	-1.479545
H	3.305373	-2.945825	-2.078291
H	3.923175	-1.288255	-2.041369
H	4.873134	-2.604192	-1.300990
H	-0.742715	0.939541	-2.250789
C	-0.970617	2.878176	2.081438
C	-0.657377	1.560087	2.310323
C	-1.885364	0.889079	2.126995
H	-0.395638	3.789801	2.079846
H	-2.127557	-0.159811	2.184487
O	-2.278659	3.025321	1.813177
N	-2.811087	1.795897	1.883376
N	0.530631	0.972424	2.672551
H	0.645763	0.059327	2.240476
C	1.739854	1.787560	2.591073
H	2.555453	1.199095	3.019572
C	2.091225	2.218894	1.231351
C	2.377030	2.537622	0.100735
H	1.615639	2.653585	3.251637
C	-2.675077	-2.288699	0.025531
C	-3.213031	-3.066487	-1.195514
H	-4.112272	-2.607615	-1.610413
H	-2.452186	-3.108738	-1.980976
H	-3.462136	-4.091962	-0.904360
C	-3.767488	-2.233225	1.116903
H	-3.390374	-1.785378	2.045999
H	-4.655416	-1.685685	0.799005
H	-4.082331	-3.249223	1.372425
C	-1.505250	-3.088953	0.606345
H	-0.736966	-3.297050	-0.144082
H	-1.032376	-2.581199	1.455480
H	-1.879792	-4.052317	0.965730
C	2.768556	2.921638	-1.268505
C	2.883070	1.651462	-2.131511
H	1.933982	1.108180	-2.172427
H	3.173854	1.919078	-3.151808
H	3.646418	0.981299	-1.723997

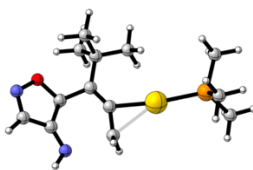
C	1.712859	3.870324	-1.865196
H	1.602399	4.769280	-1.252699
H	2.018506	4.176138	-2.870107
H	0.739020	3.378392	-1.942773
C	4.133055	3.634913	-1.207423
H	4.446196	3.918140	-2.216819
H	4.076226	4.540458	-0.597822
H	4.898784	2.981171	-0.780449



tBu-H-PMe₃-TS3

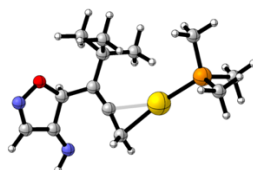
N	-5.144594	-0.261028	0.979628
C	-4.788658	-1.477530	0.776353
C	-3.645060	-1.571504	-0.126682
C	-3.376382	-0.133002	-0.500733
O	-4.356390	0.588578	0.264319
N	-2.975716	-2.575447	-0.537087
C	-0.796623	-1.856297	-0.437498
C	-1.008611	-0.511233	-0.268715
C	-1.955544	0.414156	-0.270485
Au	1.149474	-0.372297	-0.068076
P	3.450735	0.051998	0.188552
H	-5.308643	-2.288509	1.268613
H	-3.629270	0.018786	-1.557890
H	-3.317350	-3.454732	-0.149507
H	-0.610762	-2.268302	-1.425527
C	3.789778	1.839621	0.324336
H	3.422433	2.350168	-0.568778
H	3.270973	2.245786	1.195632
H	4.863400	2.018329	0.427856
C	4.183931	-0.701394	1.678374
H	5.244640	-0.445877	1.749782
H	3.663451	-0.337896	2.567047
H	4.076247	-1.787171	1.631410
C	4.463864	-0.533646	-1.210032
H	4.359283	-1.616005	-1.311283
H	4.120318	-0.062730	-2.133604
H	5.516035	-0.285405	-1.046196
H	-0.630894	-2.514435	0.412423
C	-1.784774	1.931823	-0.145405
C	-0.347147	2.372997	-0.456560
H	0.357058	2.034810	0.314842
H	-0.012683	2.018903	-1.438035
H	-0.297063	3.465418	-0.460647
C	-2.116198	2.363930	1.297698
H	-3.149567	2.138625	1.561269
H	-1.455547	1.857921	2.009438
H	-1.965284	3.443126	1.399377
C	-2.714285	2.647627	-1.146574
H	-2.495013	2.344733	-2.176217
H	-3.769404	2.462466	-0.939235

H	-2.554295	3.726926	-1.077826
---	-----------	----------	-----------



tBu-H-PMe₃-D

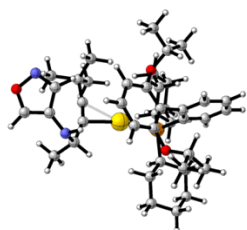
N	-4.783994	-0.217156	1.557894
C	-4.816312	-1.279215	0.842462
C	-4.023376	-1.158229	-0.388861
C	-3.518611	0.268472	-0.314842
O	-4.031578	0.753181	0.937292
N	-3.760014	-1.965343	-1.330431
C	-0.771646	-1.831296	-0.233708
C	-1.291315	-0.590773	-0.265224
C	-2.007629	0.499107	-0.324561
Au	1.160681	-0.675099	-0.043438
P	3.309800	0.212216	0.200489
H	-5.370626	-2.143873	1.183970
H	-3.974816	0.855940	-1.117881
H	-4.231711	-2.859952	-1.191291
H	-0.681271	-2.395167	-1.161119
C	4.187635	0.387843	-1.386380
H	4.310226	-0.593264	-1.850150
H	3.603141	1.020280	-2.058298
H	5.170887	0.838876	-1.227656
C	3.243921	1.884600	0.923714
H	4.250370	2.303765	1.006431
H	2.632266	2.531125	0.290191
H	2.788517	1.837187	1.915395
C	4.402380	-0.765628	1.281579
H	3.955071	-0.851719	2.274156
H	4.528658	-1.768060	0.866957
H	5.379862	-0.282961	1.365091
H	-0.748631	-2.384556	0.705826
C	-1.472370	1.948434	-0.321945
C	-0.405879	2.123089	-1.416491
H	0.478184	1.499048	-1.242420
H	-0.803658	1.870488	-2.403175
H	-0.072915	3.165000	-1.439305
C	-0.880467	2.238098	1.069113
H	-1.638759	2.114195	1.846316
H	-0.046316	1.564179	1.298318
H	-0.508630	3.266546	1.109382
C	-2.596699	2.960655	-0.601008
H	-3.019788	2.834458	-1.602572
H	-3.399935	2.899786	0.136268
H	-2.178038	3.969354	-0.553856



tBu-Me-RuPhos-A

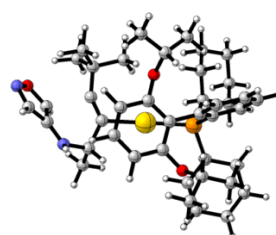
N	-6.408459	-0.075059	0.785587
C	-5.261664	-0.702493	0.790441
C	-5.087736	-1.512157	-0.369508
C	-6.243871	-1.298587	-1.057281
O	-7.021342	-0.440116	-0.391543
N	-3.985344	-2.311927	-0.726126
C	-3.018454	-1.724868	-1.653036
C	-2.622307	-0.337781	-1.233464
C	-2.769193	0.845414	-0.909029
Au	-0.501586	0.191595	-0.865946
P	1.818362	0.466258	-0.793532
H	-4.583859	-0.566256	1.621915
H	-6.630894	-1.679145	-1.989907
H	-3.502044	-2.634771	0.102517
C	2.067571	2.264270	-1.195276
C	1.718445	3.123419	0.032873
C	3.393334	2.711091	-1.827848
H	1.287558	2.431701	-1.952499
C	1.639780	4.602205	-0.352453
H	2.496429	2.987146	0.793882
H	0.782523	2.785468	0.495409
C	3.306300	4.194254	-2.212433
H	4.219905	2.580590	-1.119775
H	3.623141	2.111097	-2.714235
C	2.940156	5.070346	-1.011327
H	1.424310	5.202944	0.536878
H	0.801918	4.752858	-1.046976
H	4.259354	4.515944	-2.642900
H	2.548794	4.315653	-2.998147
H	2.852497	6.115478	-1.322473
H	3.752058	5.028308	-0.273087
C	2.614125	-0.579472	-2.103169
C	4.134395	-0.759749	-1.960258
C	1.910788	-1.948274	-2.194182
H	2.408216	-0.020707	-3.029208
C	4.699086	-1.610518	-3.102509
H	4.345470	-1.259535	-1.007161
H	4.643752	0.208275	-1.936358
C	2.499424	-2.810038	-3.314346
H	1.998769	-2.465550	-1.231431
H	0.837981	-1.803774	-2.372814
C	4.012405	-2.974359	-3.168066
H	5.778148	-1.728670	-2.964479
H	4.558252	-1.082511	-4.055007
H	2.004956	-3.786536	-3.316416
H	2.279426	-2.342303	-4.283483
H	4.412260	-3.562257	-3.999535
H	4.231882	-3.533485	-2.248510
C	2.621733	0.136617	0.812657
C	3.949242	0.558045	0.983820
C	1.962279	-0.481371	1.888085
C	4.624366	0.373717	2.181802
H	4.470741	1.038755	0.166169
C	2.658568	-0.660152	3.089971
C	3.973115	-0.242667	3.244244
H	5.650387	0.710273	2.281916
H	2.145327	-1.137395	3.919298

H 4.483498 -0.395289 4.189189
 C 0.551223 -0.968657 1.878624
 C 0.244930 -2.284020 1.503030
 C -0.480267 -0.137148 2.340959
 C -1.049726 -2.780950 1.660392
 C -1.770914 -0.634209 2.509670
 C -2.041911 -1.961588 2.190680
 H -1.254294 -3.807413 1.375277
 H -2.545848 0.029889 2.875548
 H -3.036803 -2.362825 2.363386
 O 1.207244 -3.050071 0.915979
 O -0.209355 1.188267 2.526204
 C 0.160541 1.624769 3.855301
 H 0.604166 0.769765 4.380263
 C 2.091585 -3.800777 1.781132
 H 2.131859 -3.293272 2.752215
 C -1.073263 2.103081 4.604228
 H -1.555916 2.917432 4.055558
 H -1.794919 1.292837 4.736873
 H -0.796866 2.470542 5.596401
 C 1.210055 2.705875 3.672011
 H 2.083439 2.303898 3.151518
 H 0.800287 3.533370 3.084113
 H 1.528015 3.097399 4.641783
 C 3.463677 -3.758062 1.132974
 H 3.810486 -2.724303 1.044910
 H 4.186675 -4.320452 1.729467
 H 3.422723 -4.203264 0.133672
 C 1.549461 -5.209031 1.964588
 H 0.563268 -5.190112 2.436566
 H 1.465871 -5.711685 0.996788
 H 2.217223 -5.793891 2.603332
 H -2.139948 -2.374580 -1.623619
 C -3.547914 -1.679547 -3.086592
 H -4.409155 -1.010540 -3.158871
 H -2.774675 -1.312171 -3.765938
 H -3.847833 -2.684733 -3.389578
 C -3.123719 2.246136 -0.582651
 C -2.154826 3.214229 -1.287137
 H -1.139220 3.113554 -0.890691
 H -2.130287 3.036500 -2.365835
 H -2.485167 4.241873 -1.112222
 C -4.558743 2.466162 -1.107032
 H -4.611527 2.308814 -2.187697
 H -5.269925 1.800176 -0.613406
 H -4.855795 3.497100 -0.894356
 C -3.068860 2.455480 0.940422
 H -3.796677 1.814179 1.444535
 H -2.071886 2.243215 1.339102
 H -3.323195 3.494962 1.167668

**tBu-Me-RuPhos-TS1**

N -6.815079 -0.890051 0.123119
 C -5.948703 -1.858461 0.051857
 C -4.942256 -1.582596 -0.928411
 C -5.274731 -0.313334 -1.387494
 O -6.437229 0.059680 -0.777604
 N -3.858791 -2.313127 -1.250767
 C -2.690806 -1.647033 -1.814076
 C -2.497715 -0.278423 -1.167838
 C -3.364606 0.546589 -0.717923
 Au -0.467527 0.229663 -0.931776
 P 1.788644 0.775599 -0.649213
 H -6.059351 -2.730367 0.681789
 H -5.089865 0.175290 -2.331028
 H -3.643314 -3.060568 -0.606565
 C 1.854147 2.630270 -0.808073
 C 1.319788 3.293959 0.472773
 C 3.146688 3.308530 -1.285947
 H 1.107947 2.797591 -1.598430
 C 1.066510 4.784726 0.238068
 H 2.058326 3.173324 1.274724
 H 0.407859 2.792897 0.815707
 C 2.886619 4.802762 -1.521022
 H 3.939412 3.205783 -0.535678
 H 3.511972 2.846967 -2.208898
 C 2.330387 5.485425 -0.268400
 H 0.717981 5.250169 1.165568
 H 0.260079 4.902789 -0.498472
 H 3.813132 5.289376 -1.840669
 H 2.170984 4.914820 -2.346426
 H 2.122614 6.539329 -0.476363
 H 3.092780 5.464691 0.521853
 C 2.859022 0.037755 -1.973042
 C 4.362957 0.020389 -1.656099
 C 2.369415 -1.372093 -2.353965
 H 2.685415 0.704533 -2.831921
 C 5.165725 -0.551069 -2.829398
 H 4.531106 -0.602530 -0.769250
 H 4.726628 1.024038 -1.416522
 C 3.187160 -1.949441 -3.512707
 H 2.441898 -2.028397 -1.478708
 H 1.310010 -1.334302 -2.633936
 C 4.684490 -1.953476 -3.202044
 H 6.228469 -0.565941 -2.568343
 H 5.063265 0.113584 -3.697690
 H 2.839065 -2.963672 -3.732937
 H 3.007772 -1.350816 -4.416198
 H 5.249543 -2.333893 -4.058396
 H 4.880160 -2.636222 -2.364224
 C 2.485605 0.341469 0.988903
 C 3.674466 0.973242 1.383495
 C 1.871486 -0.556476 1.880082
 C 4.252459 0.741522 2.623479
 H 4.162456 1.664215 0.708229
 C 2.467267 -0.777995 3.128439
 C 3.640764 -0.140731 3.506221
 H 5.171916 1.248340 2.895289
 H 1.991292 -1.474419 3.812219

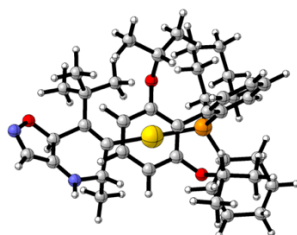
H 4.074178 -0.334442 4.481597
 C 0.628090 -1.341524 1.613133
 C 0.712416 -2.611633 1.024557
 C -0.628276 -0.872206 2.026396
 C -0.419521 -3.417447 0.904443
 C -1.759468 -1.680030 1.919523
 C -1.644057 -2.955636 1.376747
 H -0.318687 -4.396512 0.449360
 H -2.717473 -1.288680 2.242297
 H -2.514529 -3.605286 1.336569
 O 1.903332 -3.024394 0.505383
 O -0.750592 0.425716 2.433923
 C -0.547251 0.727288 3.832547
 H 0.076525 -0.063435 4.265614
 C 2.826079 -3.701438 1.389151
 H 2.608414 -3.387696 2.417032
 C -1.891010 0.764833 4.542898
 H -2.529254 1.537439 4.103248
 H -2.402034 -0.198905 4.464656
 H -1.756824 0.990566 5.604502
 C 0.199208 2.047961 3.882836
 H 1.166455 1.957735 3.381457
 H -0.383445 2.828061 3.382102
 H 0.366139 2.354833 4.918712
 C 4.215852 -3.230285 1.000611
 H 4.304991 -2.149345 1.141075
 H 4.973948 -3.726427 1.612268
 H 4.412526 -3.466796 -0.049912
 C 2.638815 -5.205193 1.265110
 H 1.627134 -5.498908 1.558375
 H 2.811532 -5.523851 0.233126
 H 3.344021 -5.731893 1.914192
 H -1.842040 -2.282434 -1.551518
 C -2.751816 -1.528502 -3.339337
 H -3.595814 -0.917422 -3.666628
 H -1.834599 -1.060124 -3.704743
 H -2.848321 -2.520111 -3.785702
 C -3.725982 1.802991 0.005454
 C -2.418532 2.577206 0.300090
 H -1.761518 1.993483 0.950182
 H -1.890821 2.839710 -0.621750
 H -2.681756 3.504894 0.818063
 C -4.641937 2.703206 -0.841996
 H -4.196261 2.902194 -1.821328
 H -5.633694 2.270231 -0.979832
 H -4.772809 3.660207 -0.329651
 C -4.378979 1.451990 1.355408
 H -5.313813 0.903760 1.233958
 H -3.688393 0.860865 1.963213
 H -4.603998 2.376048 1.896504



tBu-Me-RuPhos-B

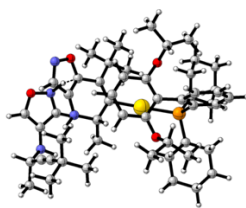
N	-6.667634 -0.943023 0.195063
C	-6.004586 -2.013796 -0.122715
C	-4.869257 -1.661152 -0.917680
C	-4.948470 -0.208275 -1.130890
O	-6.107017 0.143693 -0.344589
N	-3.842115 -2.341663 -1.304913
C	-2.635501 -1.630308 -1.793844
C	-2.508670 -0.247820 -1.168292
C	-3.582600 0.459696 -0.792763
Au	-0.497030 0.207616 -0.958515
P	1.782669 0.719294 -0.661116
H	-6.313643 -2.982462 0.242842
H	-5.219309 0.042924 -2.164911
H	-3.768327 -3.323931 -1.069576
C	1.881932 2.571059 -0.847362
C	1.380902 3.261105 0.432879
C	3.175631 3.225050 -1.353146
H	1.124153 2.741853 -1.625835
C	1.136857 4.749699 0.178057
H	2.136523 3.147644 1.219996
H	0.472979 2.775087 0.805656
C	2.931768 4.718916 -1.607887
H	3.976982 3.122113 -0.611634
H	3.522427 2.744933 -2.273909
C	2.399597 5.428954 -0.359677
H	0.808195 5.234243 1.103179
H	0.319233 4.862182 -0.546831
H	3.859718 5.189612 -1.947175
H	2.206558 4.826601 -2.425555
H	2.199691 6.481318 -0.583408
H	3.173247 5.414157 0.419815
C	2.860917 -0.055904 -1.960406
C	4.366958 -0.065343 -1.655237
C	2.367996 -1.477401 -2.291093
H	2.682924 0.581426 -2.840658
C	5.161959 -0.680742 -2.811430
H	4.541705 -0.655666 -0.747480
H	4.734244 0.945454 -1.455193
C	3.179001 -2.100204 -3.430653
H	2.439881 -2.102078 -1.392914
H	1.307246 -1.446414 -2.565389
C	4.677764 -2.095922 -3.127271
H	6.226692 -0.686379 -2.557737
H	5.053431 -0.049618 -3.703774
H	2.827972 -3.121463 -3.611638
H	2.997319 -1.535239 -4.355247
H	5.238562 -2.510897 -3.970458
H	4.875830 -2.745172 -2.263604
C	2.481837 0.313572 0.985891
C	3.694096 0.914826 1.356523
C	1.841871 -0.532952 1.908713
C	4.272718 0.698646 2.599066
H	4.199526 1.570470 0.658966
C	2.438759 -0.740893 3.159094
C	3.637639 -0.136808 3.510450
H	5.210751 1.181332 2.850975
H	1.942076 -1.398144 3.866651

H	4.071369 -0.318239 4.488101
C	0.562529 -1.269558 1.674040
C	0.579559 -2.555330 1.114672
C	-0.667624 -0.727991 2.077285
C	-0.592897 -3.303607 1.011369
C	-1.839097 -1.479036 1.988238
C	-1.793010 -2.767470 1.468151
H	-0.539077 -4.296982 0.579025
H	-2.774592 -1.028808 2.299464
H	-2.701945 -3.361629 1.424674
O	1.742805 -3.044654 0.598041
O	-0.725798 0.583464 2.452912
C	-0.499907 0.901730 3.843844
H	0.108766 0.102819 4.283582
C	2.651026 -3.718119 1.497398
H	2.462918 -3.353236 2.513941
C	-1.832193 0.984489 4.572423
H	-2.456901 1.767620 4.132557
H	-2.369317 0.033568 4.514263
H	-1.675183 1.219412 5.629018
C	0.281526 2.202504 3.864679
H	1.242424 2.076175 3.358984
H	-0.283569 2.987577 3.352114
H	0.463751 2.523882 4.893631
C	4.052971 -3.322224 1.070126
H	4.186256 -2.240449 1.159272
H	4.799554 -3.820144 1.694478
H	4.224789 -3.613547 0.028969
C	2.400284 -5.216993 1.441425
H	1.380030 -5.453585 1.756432
H	2.547926 -5.587102 0.422708
H	3.089849 -5.744827 2.106286
H	-1.809768 -2.259215 -1.449565
C	-2.630082 -1.580614 -3.324617
H	-3.464953 -0.984938 -3.703771
H	-1.703360 -1.107050 -3.654835
H	-2.685013 -2.583640 -3.755453
C	-3.673699 1.862123 -0.173050
C	-2.334650 2.610589 -0.189351
H	-1.604354 2.121831 0.460927
H	-1.922275 2.696761 -1.199430
H	-2.492948 3.622026 0.198779
C	-4.686833 2.712734 -0.966568
H	-4.387491 2.789941 -2.017603
H	-5.705927 2.323273 -0.918199
H	-4.714319 3.725609 -0.554946
C	-4.096560 1.742358 1.305953
H	-5.054168 1.234768 1.433305
H	-3.324266 1.206237 1.865422
H	-4.193939 2.742193 1.742101

**tBu-Me-RuPhos-TS2**

N	4.071965 -2.746641 2.640762
C	4.384334 -1.558147 2.191335
C	3.627924 -1.258821 1.023140
C	2.922272 -2.437461 0.740509
O	3.139511 -3.284988 1.822099
N	3.510863 -0.204720 0.223009
C	2.186709 0.062606 -0.399529
C	1.287856 -1.159303 -0.484801
C	1.650438 -2.387663 -0.042951
C	0.141662 -4.053582 1.098895
C	-0.127476 -3.686649 -1.353538
C	1.905953 -4.829370 -0.530860
Au	-0.645293 -0.536872 -0.858167
P	-2.863478 0.230456 -1.087220
H	5.104743 -0.951160 2.720694
H	3.920600 -2.844537 -0.206211
H	4.152860 0.574737 0.316199
H	-0.372243 -5.015579 0.992996
H	0.824132 -4.134804 1.949829
H	-0.606929 -3.287636 1.321457
H	-0.509600 -4.699443 -1.516448
H	0.323569 -3.331767 -2.285378
H	-0.986844 -3.049158 -1.127723
H	2.628124 -4.990774 0.272977
H	1.378321 -5.775013 -0.684730
H	2.455784 -4.604214 -1.452216
C	-3.772521 -1.203606 -1.850174
C	-4.038360 -2.271365 -0.774214
C	-5.017558 -0.965074 -2.715039
H	-3.000052 -1.604525 -2.523000
C	-4.484578 -3.584799 -1.418968
H	-4.826285 -1.909765 -0.101867
H	-3.150565 -2.424454 -0.148905
C	-5.460558 -2.285647 -3.359608
H	-5.843520 -0.578178 -2.106370
H	-4.812077 -0.224347 -3.494737
C	-5.711124 -3.372891 -2.310775
H	-4.702579 -4.323278 -0.640478
H	-3.658368 -3.991115 -2.018170
H	-6.361628 -2.118209 -3.958018
H	-4.679086 -2.622807 -4.053766
H	-5.991495 -4.310087 -2.801484
H	-6.563397 -3.078154 -1.683685
C	-2.955951 1.695826 -2.227941
C	-4.291379 2.455545 -2.257638
C	-1.797421 2.662449 -1.912814
H	-2.778208 1.253546 -3.220603
C	-4.244526 3.621859 -3.250054
H	-4.496936 2.853249 -1.256448
H	-5.119329 1.787642 -2.512498
C	-1.767868 3.848729 -2.879454
H	-1.896639 3.019453 -0.880605
H	-0.844435 2.124171 -1.957744
C	-3.106818 4.586341 -2.914665
H	-5.206164 4.144725 -3.242278
H	-4.105593 3.231036 -4.267088
H	-0.961181 4.531642 -2.592192

H	-1.530655	3.486088	-3.889128
H	-3.072984	5.404447	-3.640975
H	-3.297997	5.039761	-1.932433
C	-3.757854	0.689411	0.447729
C	-5.150611	0.846117	0.378477
C	-3.122949	0.871404	1.688996
C	-5.910173	1.183838	1.489575
H	-5.656582	0.702250	-0.567562
C	-3.903466	1.215452	2.800969
C	-5.279140	1.375043	2.713079
H	-6.985180	1.294909	1.397390
H	-3.408402	1.345651	3.758723
H	-5.853125	1.638374	3.595255
C	-1.666359	0.686278	1.967459
C	-0.771241	1.763668	1.941753
C	-1.195957	-0.570242	2.373959
C	0.541333	1.603387	2.384551
C	0.121038	-0.739285	2.798829
C	0.976342	0.356135	2.823162
H	1.210596	2.456685	2.357643
H	0.466656	-1.728279	3.076439
H	1.997669	0.230970	3.171275
O	-1.173513	2.955288	1.408798
O	-2.036573	-1.639361	2.253776
C	-2.799905	-2.024045	3.416803
H	-2.945186	-1.131272	4.038426
C	-1.799589	3.907674	2.291488
H	-2.256081	3.359805	3.124453
C	-2.046570	-3.082738	4.208011
H	-1.851310	-3.955933	3.578470
H	-1.092036	-2.696566	4.574928
H	-2.635451	-3.401606	5.072852
C	-4.145199	-2.504149	2.902639
H	-4.655820	-1.699439	2.367034
H	-4.006769	-3.347583	2.218829
H	-4.776958	-2.832007	3.732533
C	-2.887986	4.591867	1.483232
H	-3.618520	3.855793	1.135635
H	-3.404614	5.341179	2.088950
H	-2.452172	5.092379	0.612415
C	-0.751294	4.869696	2.830997
H	0.006332	4.334296	3.410436
H	-0.259207	5.390954	2.004158
H	-1.213483	5.614294	3.485427
H	1.681661	0.798347	0.241705
C	2.404335	0.733746	-1.759568
H	2.674623	0.008176	-2.530972
H	1.481945	1.219532	-2.084509
H	3.188412	1.495901	-1.688684
C	6.600768	-1.525241	-0.859450
C	5.832179	-0.938430	-1.830251
C	4.722277	-1.810162	-1.924145
H	7.553285	-1.284490	-0.415293
H	3.839873	-1.751168	-2.543587
O	6.014643	-2.644723	-0.399460

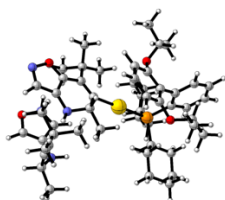


tBu-Me-RuPhos-C

N	-5.185351	-3.255317	-1.422875
C	-5.346790	-1.998936	-1.076634
C	-4.104451	-1.390930	-0.777146
C	-3.183702	-2.387840	-0.944457
O	-3.832691	-3.504185	-1.343296
N	-3.701516	-0.171393	-0.267697
C	-2.328719	0.160348	-0.666156
C	-1.369038	-0.989994	-0.285666
C	-1.782341	-2.268872	-0.531175
C	-0.942332	-4.292444	-1.742653
C	0.439281	-3.447099	0.117191
C	-1.733117	-4.496684	0.650300
Au	0.484682	-0.377128	0.377665
P	2.621542	0.294741	1.158676
H	-6.342749	-1.578161	-1.062705
H	-3.466306	-3.213915	1.779170
H	-4.372381	0.584785	-0.345325
H	-0.403381	-5.241340	-1.651309
H	-1.929347	-4.505097	-2.155338
H	-0.394413	-3.663073	-2.450682
H	0.880834	-4.446396	0.202902
H	0.504922	-2.975565	1.103645
H	1.047179	-2.879427	-0.592081
H	-2.776354	-4.685397	0.375375
H	-1.245166	-5.473774	0.715001
H	-1.665813	-4.056868	1.657214
C	3.199165	-1.119807	2.226974
C	3.706665	-2.270096	1.340196
C	4.157799	-0.865339	3.398259
H	2.248029	-1.448230	2.671289
C	3.866981	-3.550343	2.161671
H	4.677587	-1.989557	0.913578
H	3.033996	-2.431560	0.491407
C	4.318974	-2.150053	4.222595
H	5.144384	-0.559249	3.030416
H	3.786422	-0.058817	4.039092
C	4.793247	-3.323294	3.359811
H	4.256603	-4.351961	1.525644
H	2.879548	-3.878349	2.514812
H	5.019782	-1.974500	5.044903
H	3.352835	-2.402455	4.680509
H	4.862070	-4.231619	3.966551
H	5.806697	-3.112253	2.992851
C	2.530087	1.825646	2.212088
C	3.865478	2.525651	2.507096
C	1.522772	2.819870	1.603378
H	2.111922	1.451000	3.159762
C	3.665626	3.750802	3.405144

H	4.313712	2.848666	1.559693
H	4.574193	1.838161	2.977999
C	1.344897	4.057114	2.487023
H	1.866415	3.116234	0.605014
H	0.556808	2.324139	1.460716
C	2.680676	4.740132	2.782367
H	4.632278	4.232201	3.584180
H	3.288063	3.426873	4.384600
H	0.656386	4.756194	2.000435
H	0.876791	3.760230	3.436224
H	2.532827	5.599274	3.444245
H	3.104391	5.128577	1.846366
C	3.930678	0.557777	-0.100370
C	5.266859	0.620178	0.323286
C	3.658257	0.648230	-1.476376
C	6.315869	0.771148	-0.572465
H	5.496856	0.546912	1.378463
C	4.727831	0.797520	-2.368806
C	6.043670	0.860195	-1.932822
H	7.336652	0.815552	-0.208331
H	4.509279	0.863965	-3.430476
H	6.849226	0.975150	-2.650401
C	2.299614	0.596837	-2.092881
C	1.553070	1.766112	-2.289169
C	1.776005	-0.620270	-2.550542
C	0.342795	1.728094	-2.978919
C	0.569068	-0.661669	-3.244866
C	-0.134217	0.516404	-3.468850
H	-0.213265	2.650075	-3.109457
H	0.175182	-1.619068	-3.564839
H	-1.073128	0.486239	-4.012448
O	1.979346	2.935855	-1.725304
O	2.416514	-1.775979	-2.199421
C	3.389725	-2.317926	-3.113726
H	3.801036	-1.491328	-3.706747
C	2.936650	3.723544	-2.462525
H	3.482937	3.057639	-3.140916
C	2.722929	-3.328164	-4.035313
H	2.259944	-4.124718	-3.444737
H	1.951172	-2.852503	-4.646418
H	3.458346	-3.776573	-4.709420
C	4.488515	-2.919983	-2.255982
H	4.945800	-2.148516	-1.630684
H	4.073369	-3.696664	-1.605548
H	5.261993	-3.371428	-2.883119
C	3.900737	4.301118	-1.441217
H	4.418673	3.496424	-0.911457
H	4.645102	4.935269	-1.930229
H	3.355738	4.909204	-0.711811
C	2.204317	4.781978	-3.272946
H	1.519297	4.317385	-3.987680
H	1.628688	5.434272	-2.609625
H	2.915068	5.395741	-3.833821
H	-2.276108	0.260115	-1.766588
C	-1.985377	1.521206	-0.068356
H	-1.856233	1.456698	1.019312
H	-1.050932	1.901407	-0.486714
H	-2.776290	2.248815	-0.284903

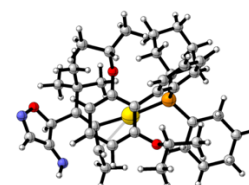
C	-5.653177	-1.176543	2.544474
C	-4.592209	-0.311495	2.533288
C	-3.480840	-1.137856	2.227089
H	-6.712214	-1.064354	2.706110
H	-2.433109	-0.909694	2.081115
O	-5.250885	-2.446173	2.291772
N	-3.921425	-2.369877	2.116320
N	-4.531842	1.044537	2.740918
H	-3.681487	1.451408	2.369983
C	-5.708264	1.870605	2.440996
C	-5.954881	1.991104	0.989918
C	-6.117191	2.182468	-0.193930
C	-6.773933	1.182203	-2.356371
H	-6.986730	1.409283	-3.405170
H	-5.988644	0.420493	-2.334086
H	-7.680668	0.767799	-1.906533
C	-7.410935	3.548288	-1.758852
H	-7.110251	4.465932	-1.246361
H	-7.574588	3.780556	-2.815527
H	-8.357600	3.208199	-1.330756
C	-5.004816	2.965248	-2.243592
H	-5.160990	3.215293	-3.297307
H	-4.643891	3.859107	-1.727299
H	-4.227025	2.195656	-2.193217
H	-6.569610	1.388874	2.918252
C	-5.520638	3.248540	3.079548
H	-4.653532	3.753887	2.643950
H	-6.399181	3.869693	2.897238
H	-5.368383	3.142840	4.155598
C	-1.005688	-3.590901	-0.368021
C	-6.325514	2.462575	-1.629559

**tBu-Me-RuPhos-TS3**

N	-6.051944	-1.036998	0.883161
C	-5.613504	-2.093485	0.294319
C	-4.831037	-1.765086	-0.888167
C	-4.906498	-0.268373	-0.969421
O	-5.682016	0.073727	0.199735
N	-4.149205	-2.493883	-1.683158
C	-2.263796	-1.466545	-1.994518
C	-2.511802	-0.236038	-1.396158
C	-3.558209	0.475505	-0.989116
Au	-0.435603	0.157997	-1.072818
P	1.778569	0.765338	-0.568337
H	-5.820453	-3.073410	0.703375
H	-5.505441	0.031846	-1.837873
H	-4.176000	-3.483675	-1.440396
C	1.751757	2.624179	-0.642432
C	1.093870	3.184877	0.631208
C	3.036458	3.390824	-0.986062

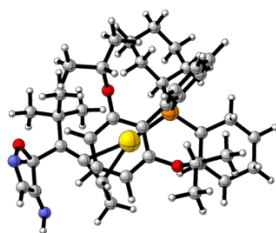
H	1.055564	2.796870	-1.476396
C	0.777004	4.671334	0.457659
H	1.784138	3.055332	1.473718
H	0.190573	2.619421	0.890563
C	2.714662	4.881728	-1.157940
H	3.776902	3.281539	-0.184934
H	3.488143	3.001219	-1.904128
C	2.033663	5.462629	0.084540
H	0.338287	5.064700	1.380283
H	0.019422	4.789195	-0.329073
H	3.634457	5.431080	-1.380566
H	2.055281	5.005819	-2.027308
H	1.784312	6.514812	-0.082427
H	2.737545	5.435521	0.927124
C	2.954275	0.106411	-1.845287
C	4.443568	0.180289	-1.470824
C	2.563835	-1.334502	-2.228917
H	2.773779	0.758786	-2.713700
C	5.325522	-0.361895	-2.600246
H	4.613873	-0.420188	-0.569035
H	4.738507	1.206777	-1.233964
C	3.467213	-1.888254	-3.333918
H	2.619718	-1.973424	-1.339359
H	1.519520	-1.360525	-2.561600
C	4.945992	-1.799085	-2.956030
H	6.375668	-0.304565	-2.297677
H	5.216868	0.276576	-3.487132
H	3.186438	-2.925107	-3.544924
H	3.296866	-1.320239	-4.258610
H	5.570677	-2.166356	-3.775804
H	5.141169	-2.447961	-2.091456
C	2.397436	0.291702	1.088001
C	3.574294	0.903764	1.545576
C	1.738477	-0.619614	1.931053
C	4.103451	0.628361	2.798310
H	4.091714	1.612191	0.911423
C	2.285608	-0.886231	3.192404
C	3.453551	-0.276946	3.629132
H	5.014977	1.119680	3.120596
H	1.769682	-1.586492	3.842412
H	3.849496	-0.504564	4.613096
C	0.463537	-1.327650	1.611221
C	0.463467	-2.591694	1.005894
C	-0.761537	-0.755356	1.984394
C	-0.730522	-3.293734	0.838370
C	-1.958608	-1.448753	1.808515
C	-1.931251	-2.724223	1.254057
H	-0.697541	-4.273638	0.374377
H	-2.893243	-0.970020	2.078678
H	-2.858917	-3.274921	1.131292
O	1.626193	-3.095693	0.503596
O	-0.759510	0.537930	2.419425
C	-0.682399	0.772511	3.843619
H	-0.146822	-0.071009	4.297032
C	2.498568	-3.813372	1.405199
H	2.305150	-3.460450	2.424884
C	-2.081448	0.867477	4.431962
H	-2.639058	1.678248	3.953951

H	-2.632625	-0.066199	4.292307
H	-2.028267	1.068477	5.505661
C	0.132645	2.040869	4.017579
H	1.134755	1.907782	3.600971
H	-0.354752	2.874417	3.501834
H	0.222042	2.295675	5.076828
C	3.918384	-3.451817	1.007435
H	4.078203	-2.374387	1.108696
H	4.639461	-3.974360	1.641434
H	4.102919	-3.739165	-0.032719
C	2.203007	-5.302279	1.318630
H	1.170228	-5.512117	1.610875
H	2.358102	-5.660092	0.296705
H	2.863325	-5.862156	1.986918
H	-1.783469	-2.238447	-1.392021
C	-2.175440	-1.614810	-3.488983
H	-2.851602	-0.917537	-3.985891
H	-1.153825	-1.404110	-3.818903
H	-2.420712	-2.636818	-3.778132
C	-3.568248	1.953222	-0.566665
C	-2.399751	2.727214	-1.197755
H	-1.435290	2.431313	-0.771855
H	-2.358469	2.589545	-2.282630
H	-2.520563	3.794635	-0.990035
C	-4.866861	2.626471	-1.058430
H	-4.965304	2.549312	-2.147099
H	-5.760354	2.209249	-0.591212
H	-4.836821	3.689992	-0.806578
C	-3.455804	2.066914	0.965638
H	-4.292677	1.576788	1.467568
H	-2.521817	1.618992	1.318049
H	-3.460141	3.123524	1.255298

**tBu-Me-RuPhos-D**

N	-5.587729	-1.355738	1.123393
C	-5.485876	-2.230833	0.192346
C	-5.155791	-1.636057	-1.109114
C	-5.034504	-0.163379	-0.786551
O	-5.378861	-0.100186	0.618079
N	-5.006410	-2.147289	-2.260937
C	-2.072656	-1.367793	-1.888219
C	-2.693314	-0.304428	-1.336935
C	-3.660328	0.491116	-0.933649
Au	-0.426102	0.023845	-1.073022
P	1.726267	0.821606	-0.570530
H	-5.640783	-3.279006	0.414683
H	-5.792960	0.400832	-1.335771
H	-5.167239	-3.155314	-2.232075
C	1.575165	2.672261	-0.640940
C	0.860520	3.179461	0.623925
C	2.816886	3.517362	-0.959192

H	0.885924	2.802500	-1.488295	C	2.647745	-3.792784	1.328236
C	0.468700	4.649690	0.465344	H	2.472575	-3.450650	2.354974
H	1.535873	3.070567	1.481282	C	-2.022118	0.732182	4.474782
H	-0.018785	2.565205	0.850109	H	-2.600128	1.530347	3.999697
C	2.411143	4.988938	-1.118397	H	-2.548008	-0.214767	4.329071
H	3.551731	3.442684	-0.149360	H	-1.976531	0.928777	5.549611
H	3.301318	3.165752	-1.875738	C	0.158994	1.969618	4.078616
C	1.685193	5.513821	0.123135	H	1.164089	1.871783	3.659144
H	-0.006331	5.004327	1.385657	H	-0.353750	2.795043	3.574377
H	-0.280655	4.738292	-0.332847	H	0.242612	2.213410	5.140853
H	3.300631	5.591881	-1.324407	C	4.048329	-3.396425	0.896977
H	1.755145	5.085852	-1.993742	H	4.185053	-2.315861	1.000131
H	1.380849	6.553181	-0.031948	H	4.797248	-3.904703	1.509887
H	2.378633	5.512042	0.974674	H	4.213334	-3.674633	-0.148913
C	2.909507	0.233460	-1.874666	C	2.382844	-5.287118	1.238848
C	4.398447	0.391860	-1.524178	H	1.362604	-5.521571	1.555197
C	2.595104	-1.228030	-2.252095	H	2.520051	-5.635073	0.211015
H	2.676293	0.876114	-2.737563	H	3.071829	-5.836292	1.886746
C	5.290459	-0.100033	-2.668570	H	-1.764644	-2.180909	-1.226183
H	4.617440	-0.198890	-0.626685	C	-1.982672	-1.602873	-3.374892
H	4.638777	1.433196	-1.290292	H	-2.147667	-0.681178	-3.933843
C	3.512661	-1.733371	-3.368518	H	-1.012459	-2.025923	-3.646187
H	2.695383	-1.861798	-1.362585	H	-2.766460	-2.312876	-3.652985
H	1.550557	-1.313203	-2.575101	C	-3.530419	1.969606	-0.519420
C	4.989388	-1.558074	-3.014114	C	-2.493245	2.686820	-1.398581
H	6.340271	0.019765	-2.383993	H	-1.478450	2.313801	-1.221204
H	5.129286	0.528530	-3.554469	H	-2.719044	2.573735	-2.463091
H	3.287768	-2.785258	-3.571194	H	-2.487021	3.754141	-1.158665
H	3.295486	-1.180035	-4.292138	C	-4.875386	2.697320	-0.700418
H	5.620718	-1.891398	-3.843107	H	-5.227207	2.652986	-1.736740
H	5.235582	-2.191537	-2.151244	H	-5.651476	2.298969	-0.042033
C	2.393709	0.359093	1.067704	H	-4.743762	3.751935	-0.444078
C	3.544254	1.028035	1.512323	C	-3.104359	2.059359	0.955983
C	1.807407	-0.609112	1.901596	H	-3.855093	1.606685	1.608077
C	4.118629	0.752610	2.745009	H	-2.154091	1.550830	1.133992
H	4.006753	1.778001	0.883660	H	-2.989538	3.111249	1.240675
C	2.400478	-0.874665	3.141817				
C	3.542933	-0.210197	3.565883				
H	5.008013	1.287813	3.058990				
H	1.938700	-1.615201	3.787703				
H	3.975738	-0.438762	4.533963				
C	0.553026	-1.360582	1.601699				
C	0.573306	-2.620273	0.988313				
C	-0.677795	-0.821137	2.006047				
C	-0.607409	-3.349801	0.842105				
C	-1.863628	-1.535868	1.839573				
C	-1.814765	-2.808747	1.277823				
H	-0.562626	-4.324755	0.369013				
H	-2.806973	-1.082822	2.123822				
H	-2.733400	-3.374912	1.160508				
O	1.737711	-3.087342	0.454397				
O	-0.684588	0.464227	2.461843				
C	-0.619933	0.680731	3.888877				
H	-0.062027	-0.153677	4.332871				



8. X-ray Crystallographic Data of Compounds 8w

Crystallography data and structure refinement for 8w (CCDC: 2027303)

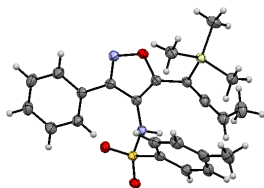


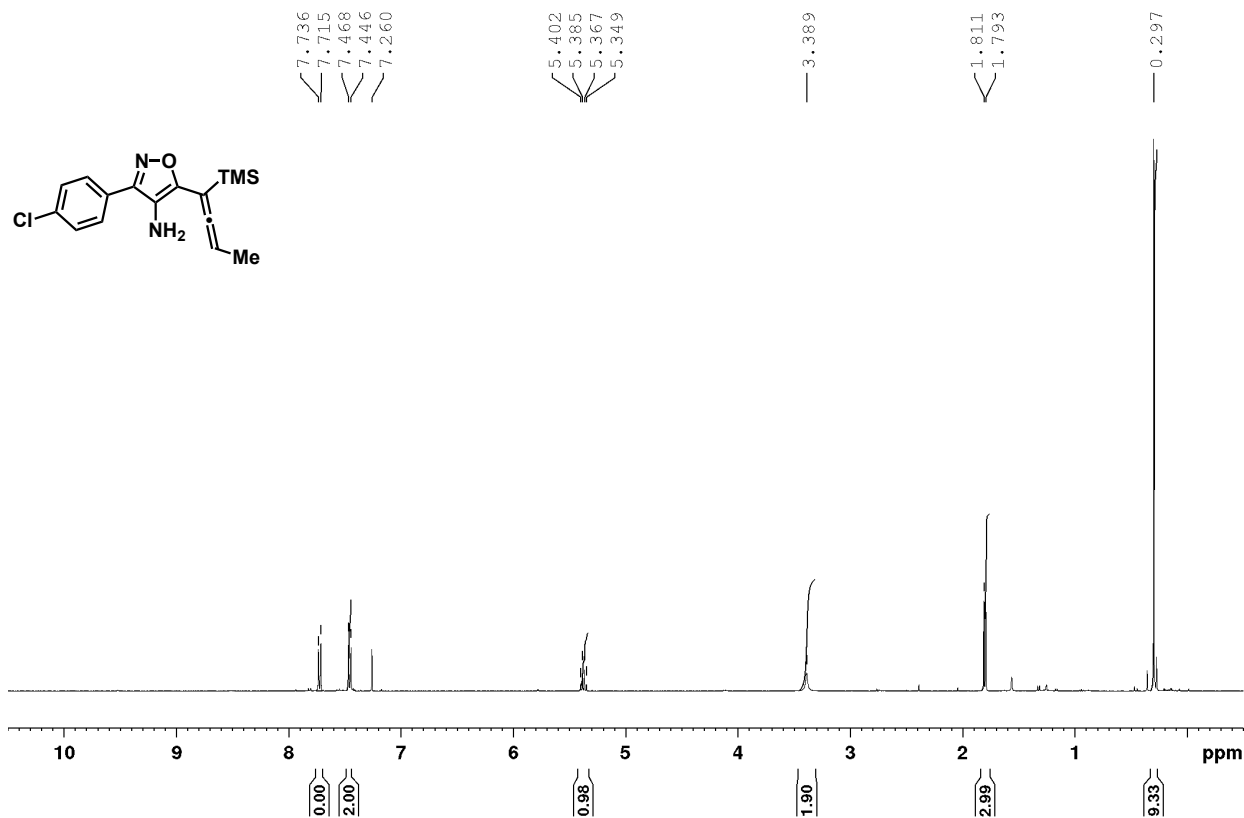
Table 1 Crystal data and structure refinement for 8w.

Identification code	8w	
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ SSi	
Formula weight	438.61	
Temperature/K	90.0	
Crystal system	triclinic	
Space group	<i>P</i> -1	
Unit cell dimensions	a = 10.1798(2) Å	α = 112.371(2)°
	b = 10.3113(2) Å	β = 101.901(2)°
	c = 12.4879(3) Å	γ = 101.004(2)°
Volume/Å ³	1132.33(5)	
Z	2	
ρ _{calc} /cm ³	1.286	
μ/mm ⁻¹	1.993	
<i>F</i> (000)	464.0	
Crystal size/mm ³	0.146 × 0.128 × 0.109	
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)	
2θ range for data collection/°	8.046 to 153.056	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	30216	
Independent reflections	4555 [R _{int} = 0.0402, R _{sigma} = 0.0226]	
Data/restraints/parameters	4555/0/276	
Goodness-of-fit on F ²	1.085	
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0426, wR ₂ = 0.1150	
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0457, wR ₂ = 0.1175	
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.91/-0.39	

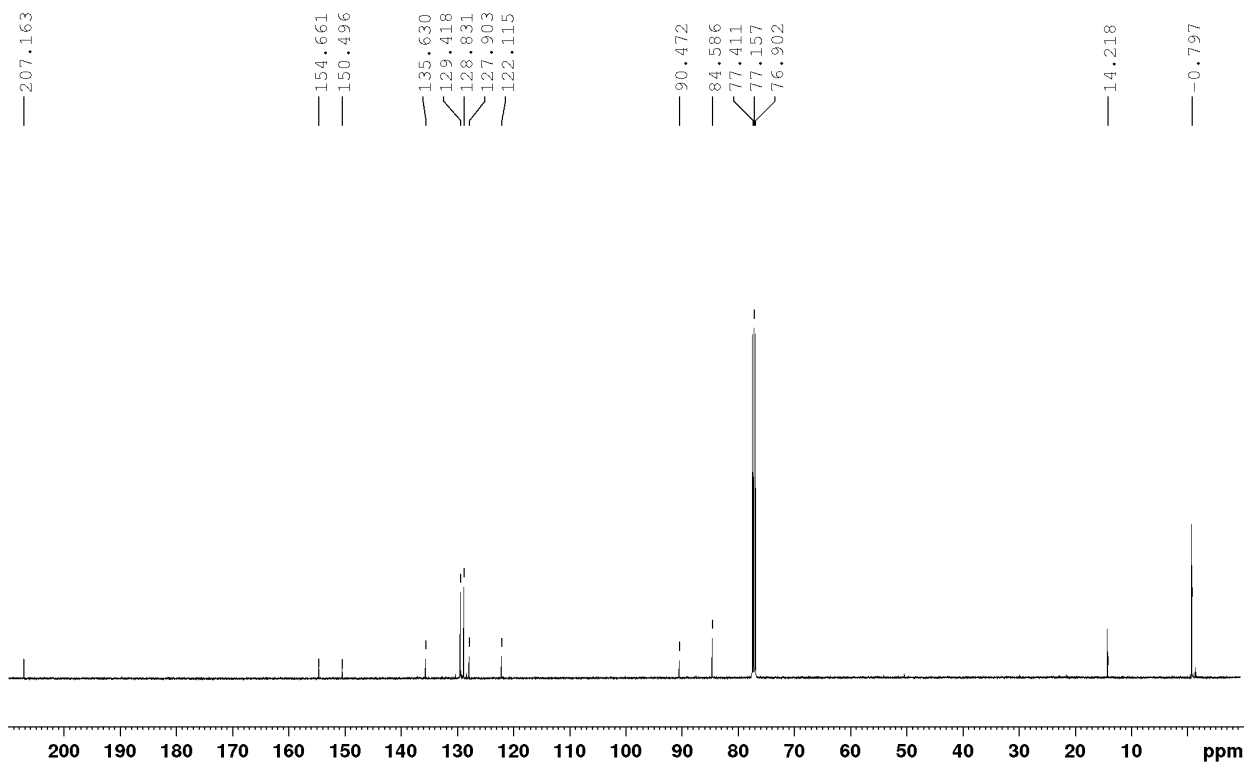
9. NMR spectra

N-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**2a**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

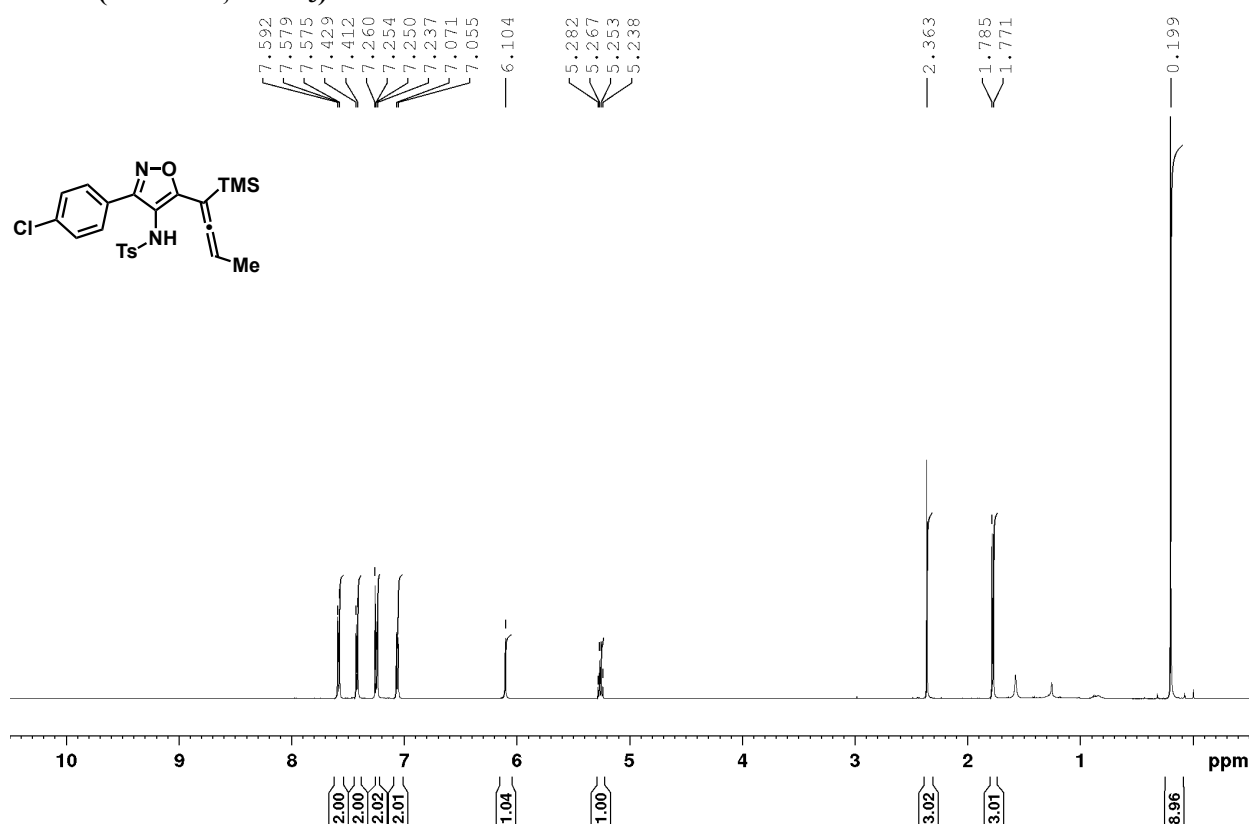


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

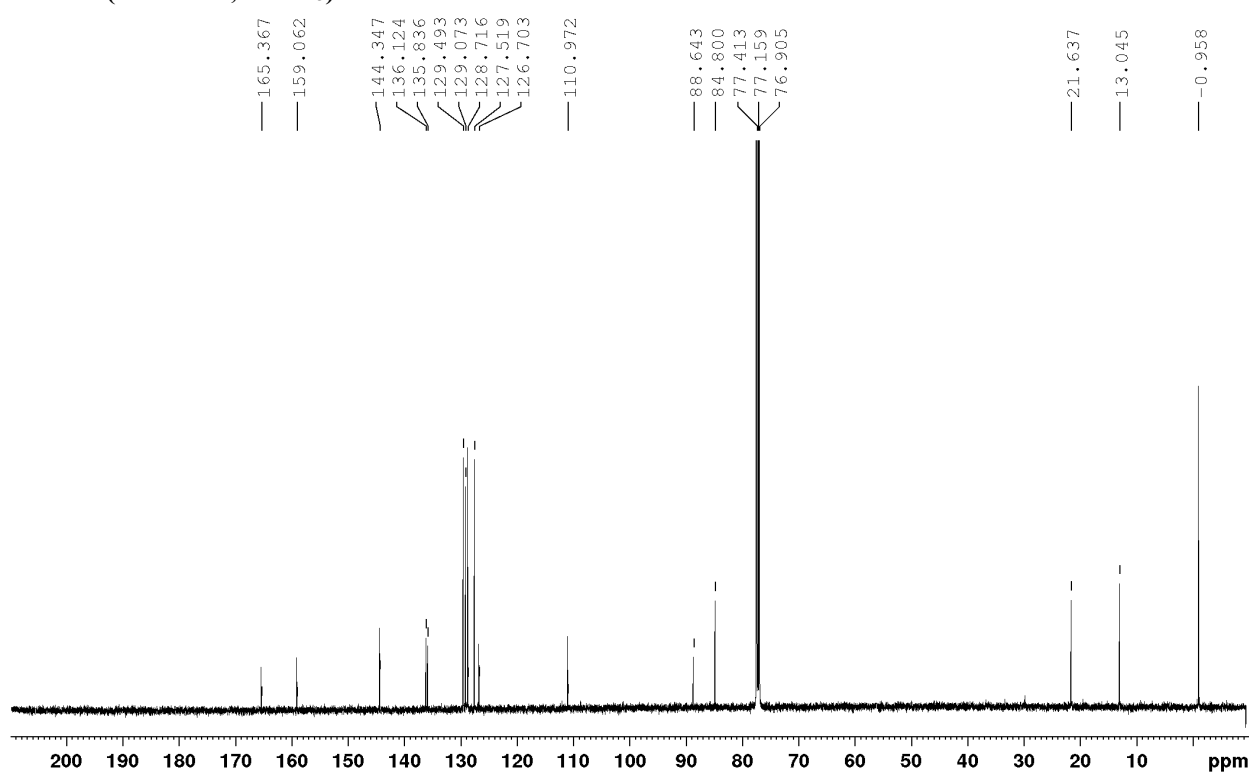


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8a)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

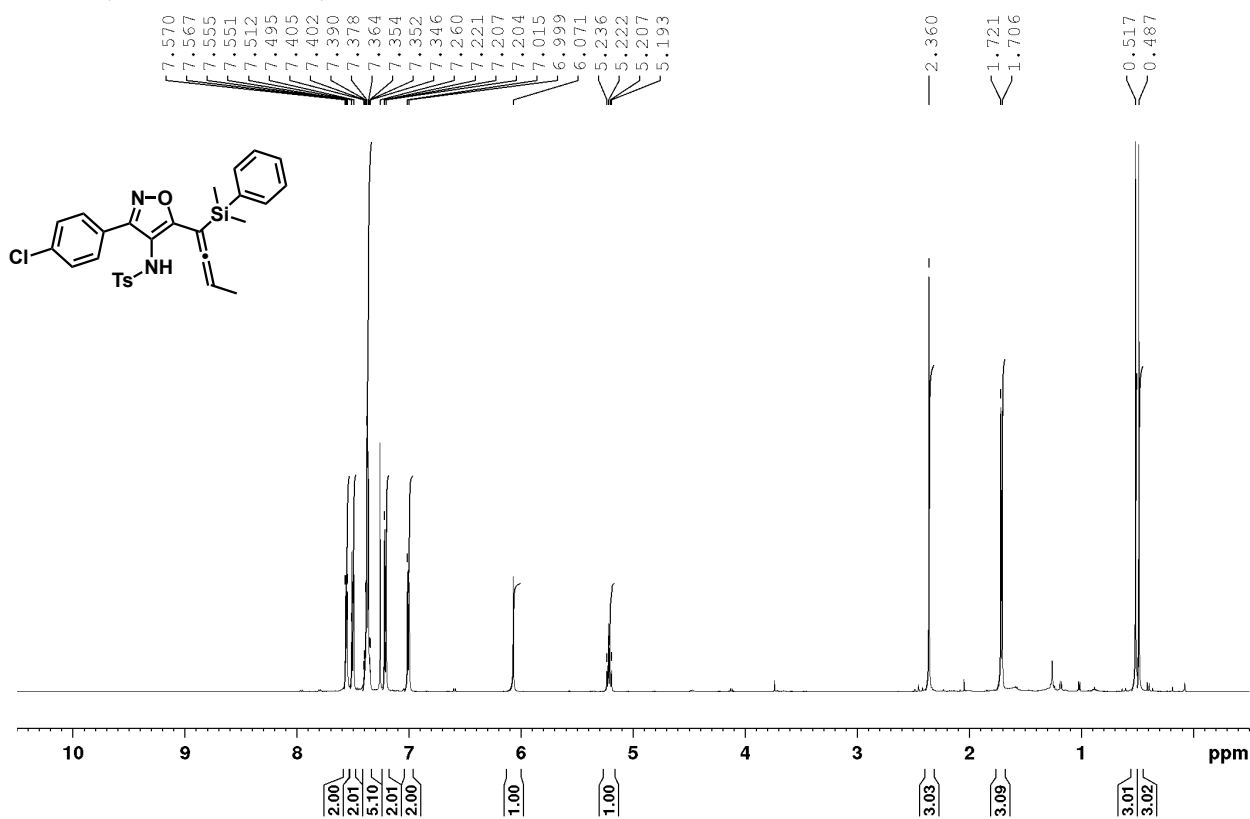


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

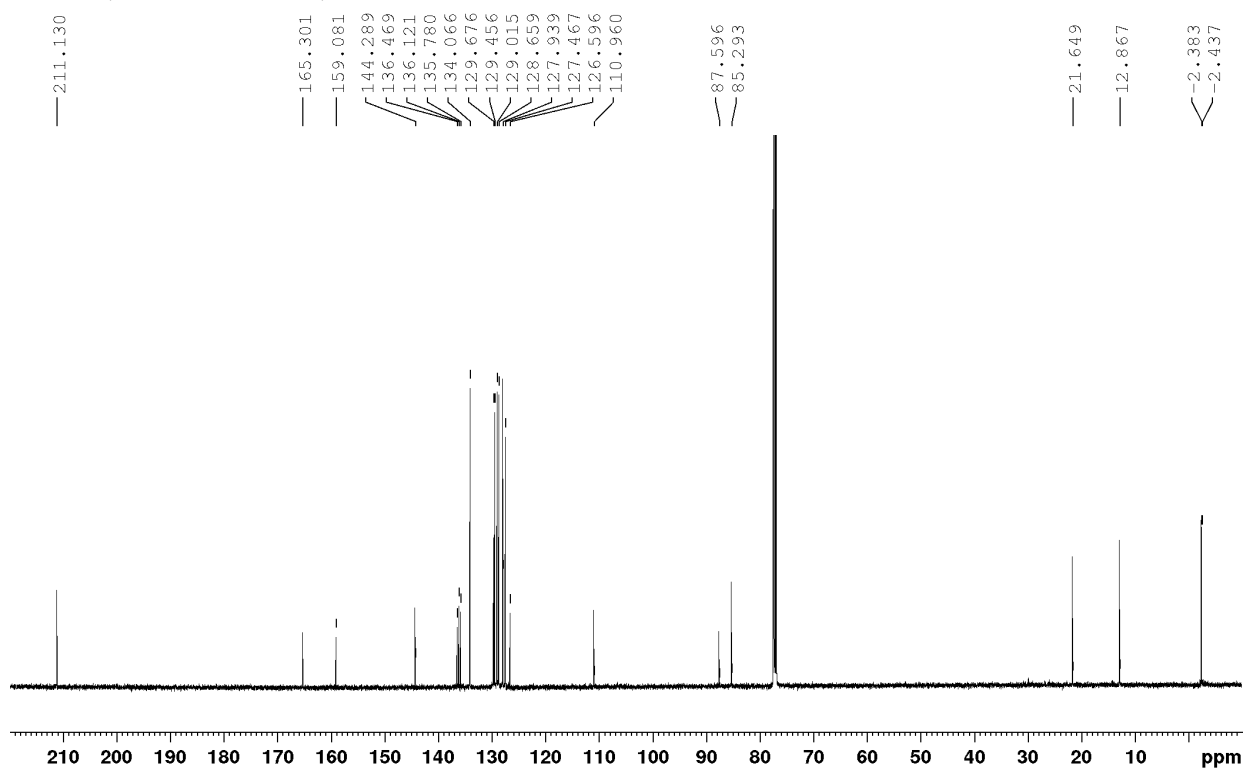


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8h)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

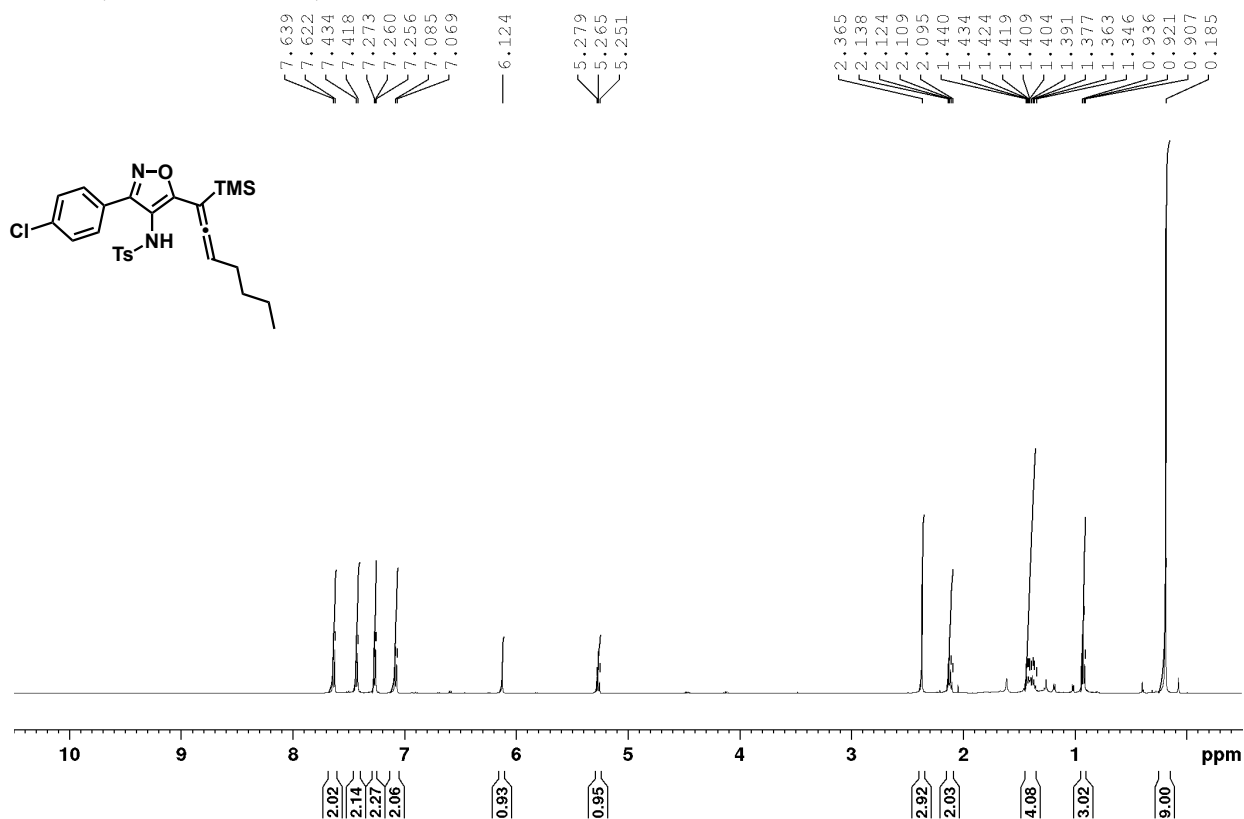


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

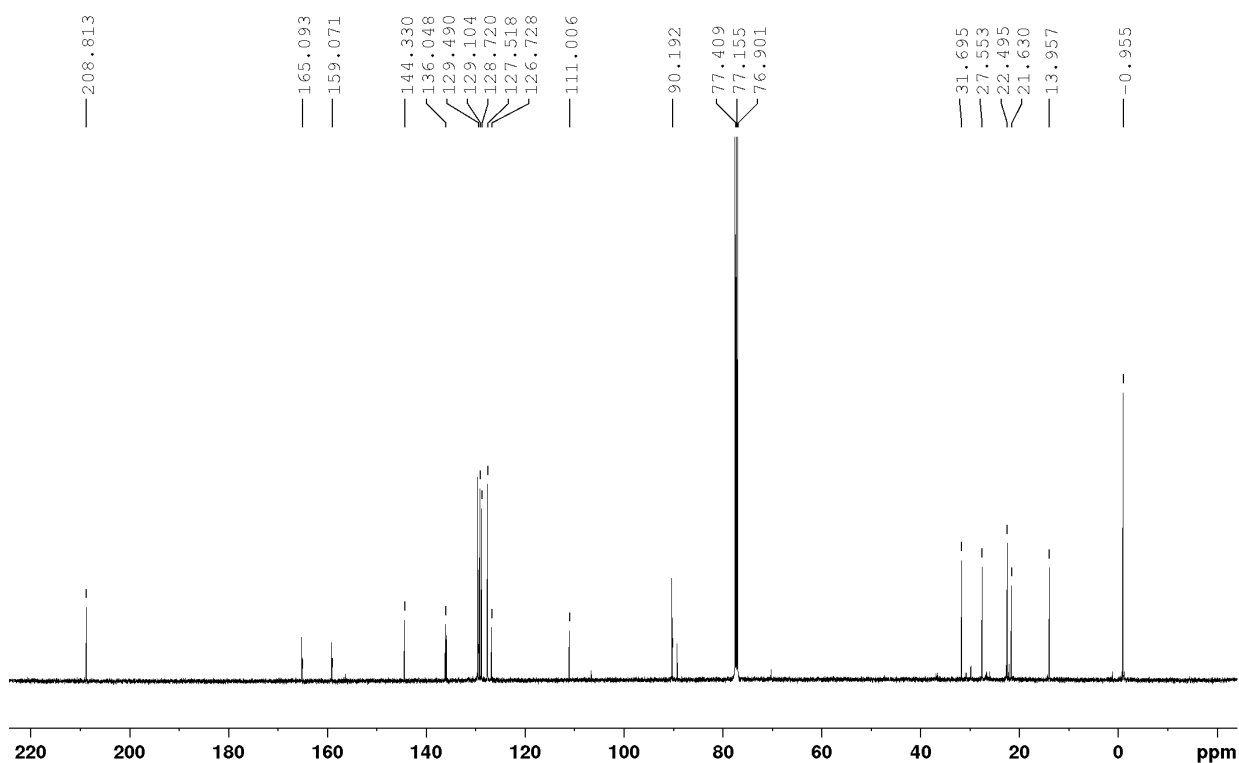


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)hepta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8n)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

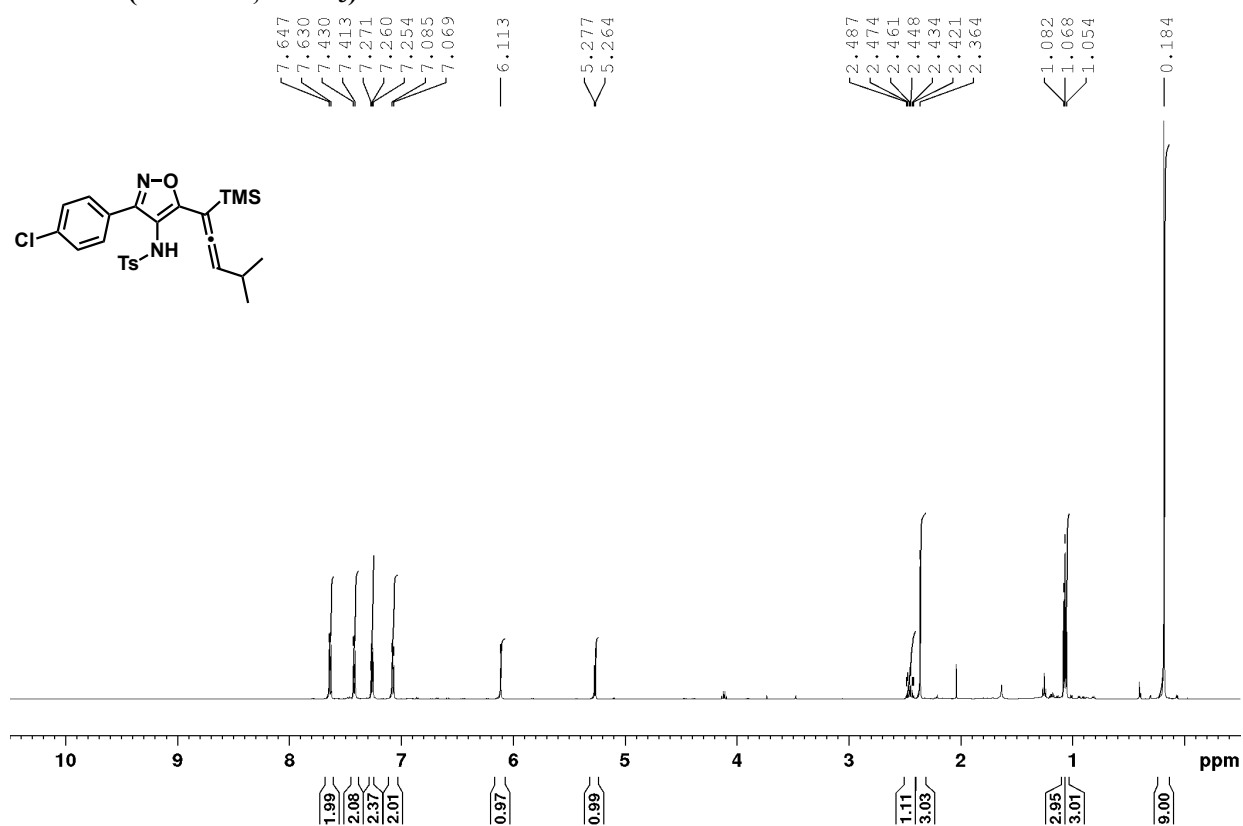


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

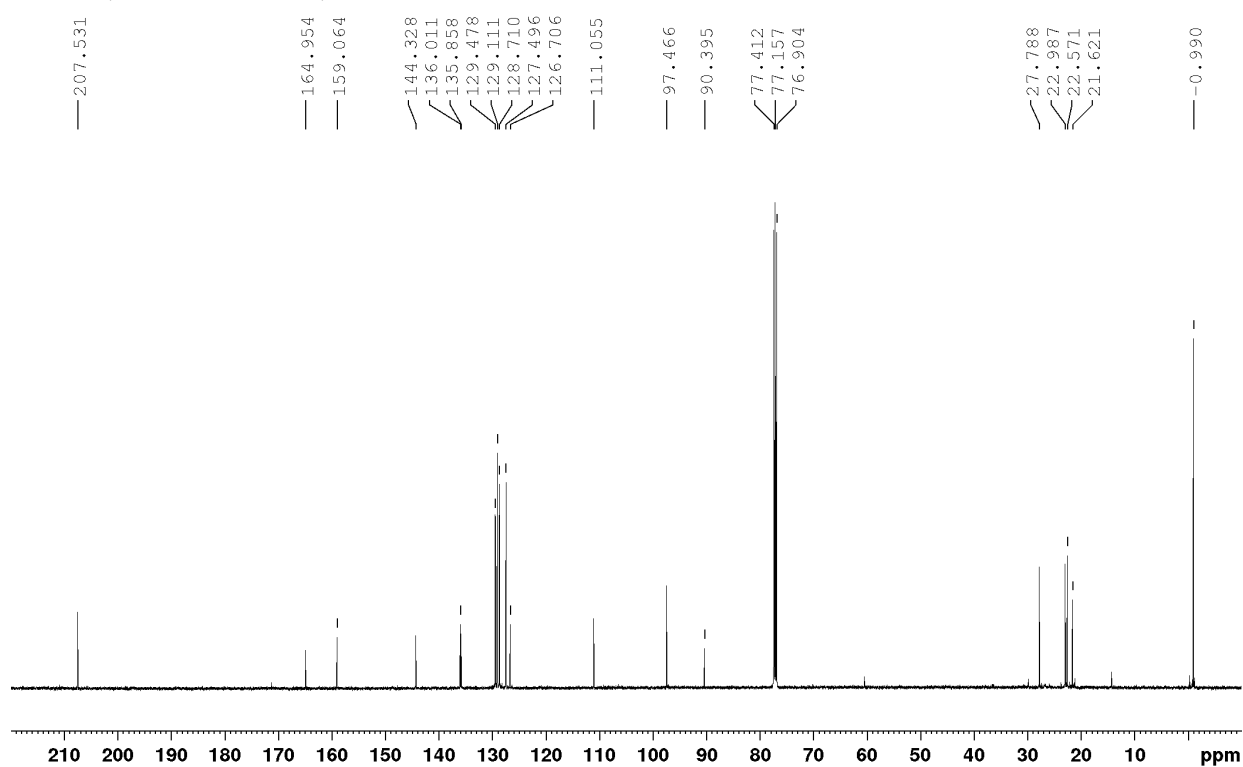


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methyl-1-(trimethylsilyl)penta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (80)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

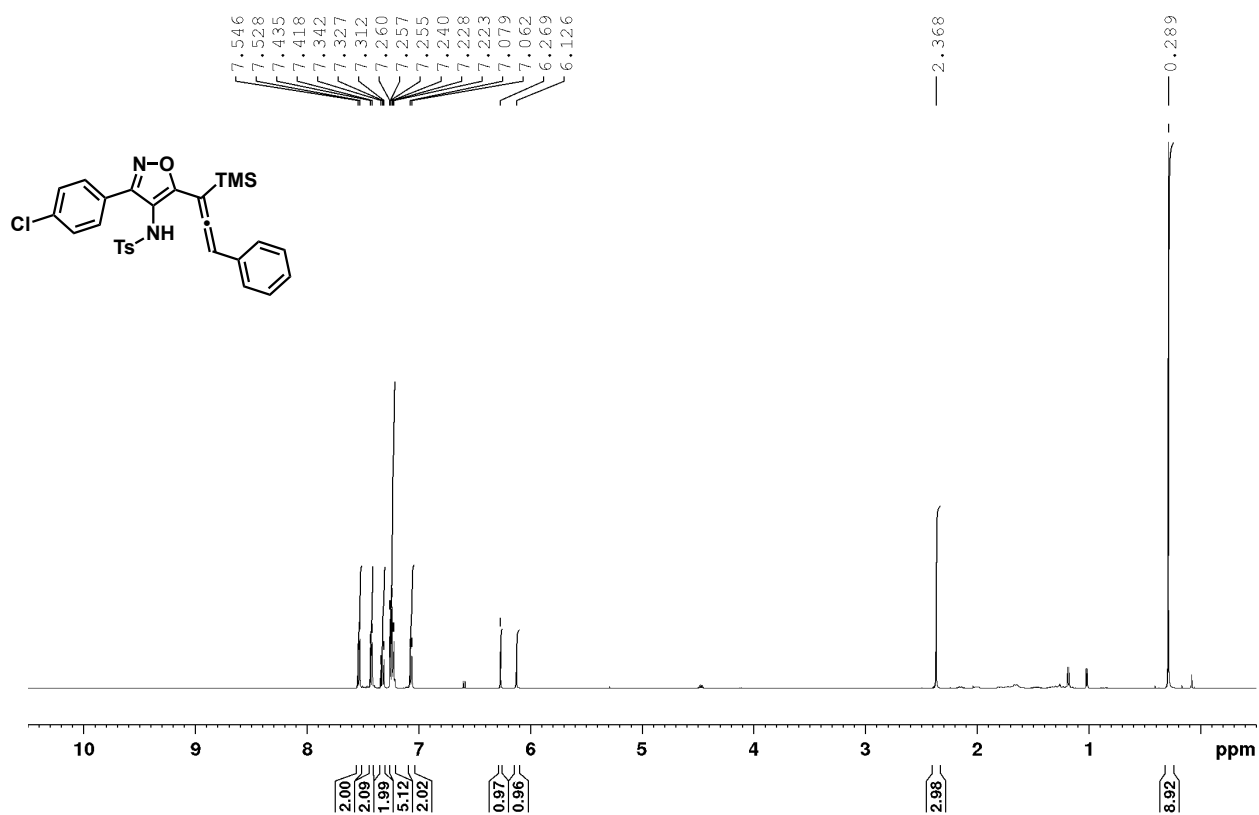


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



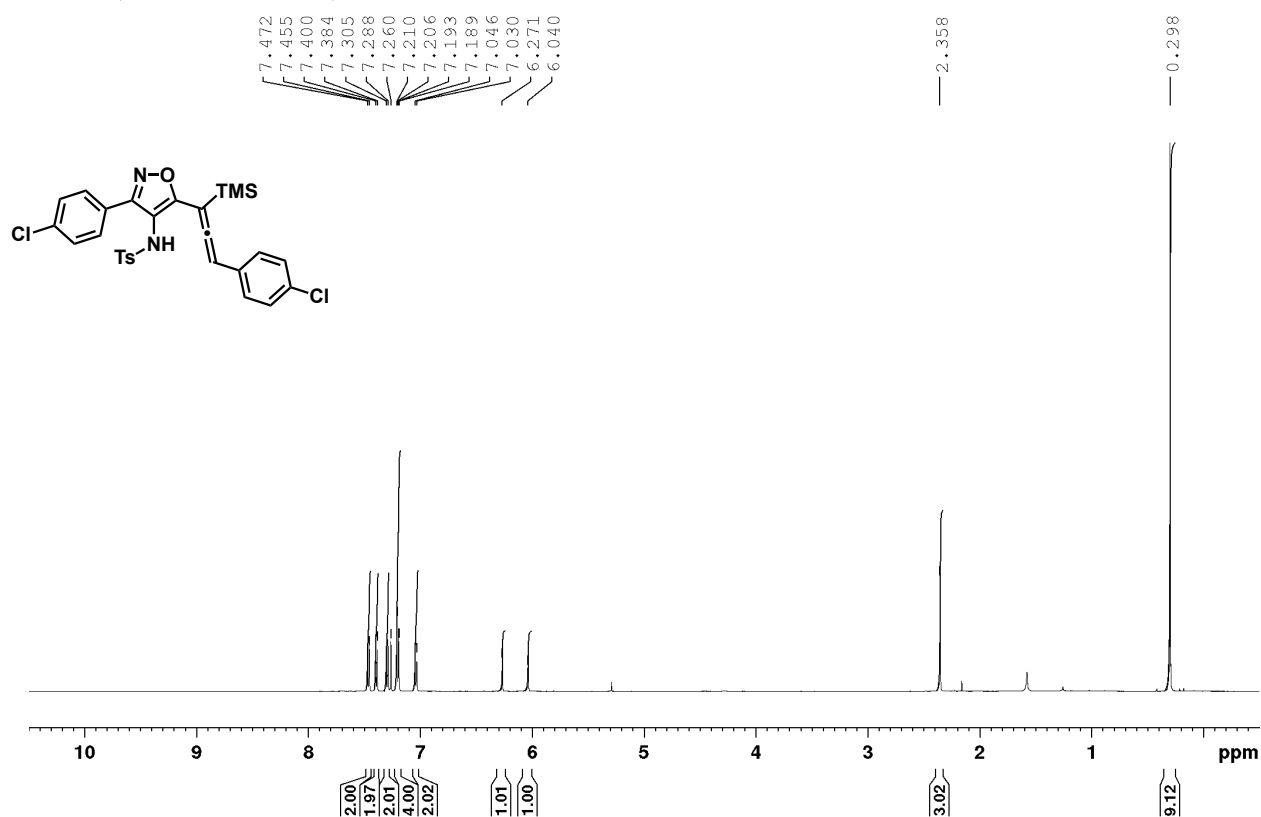
***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8p)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

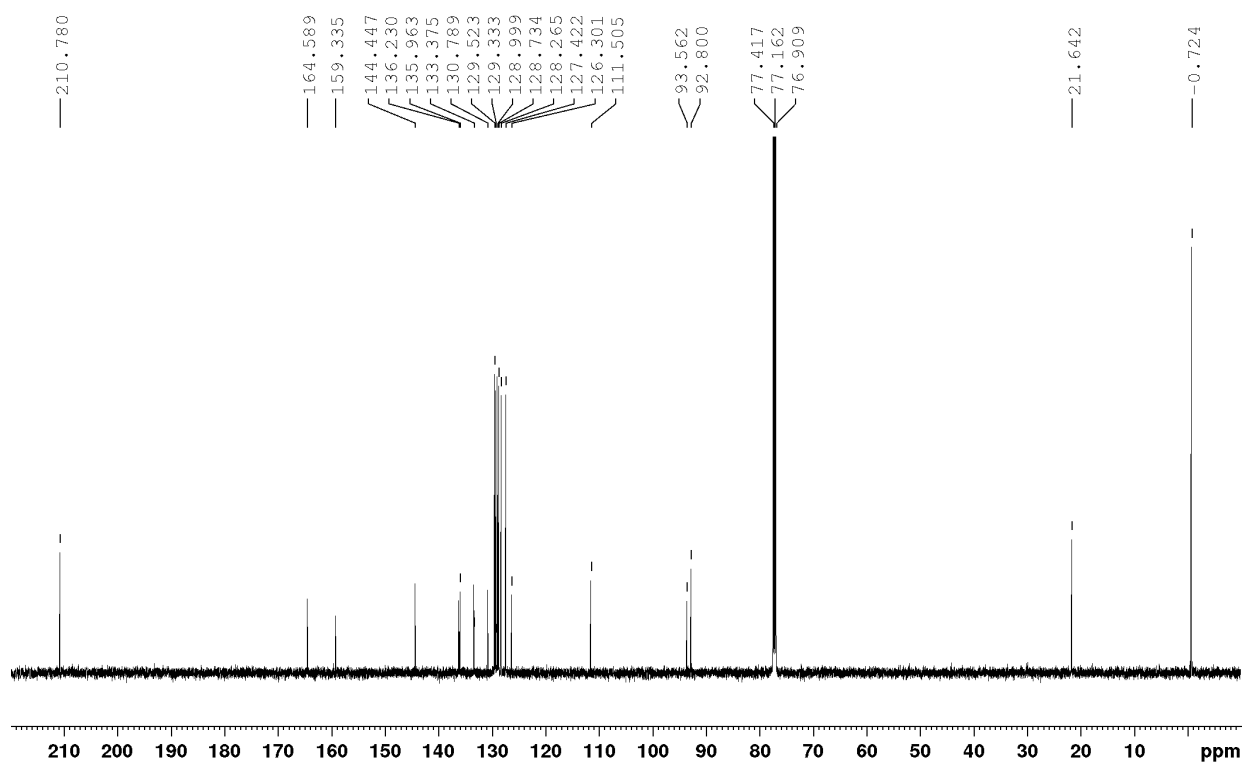


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(4-chlorophenyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8q)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

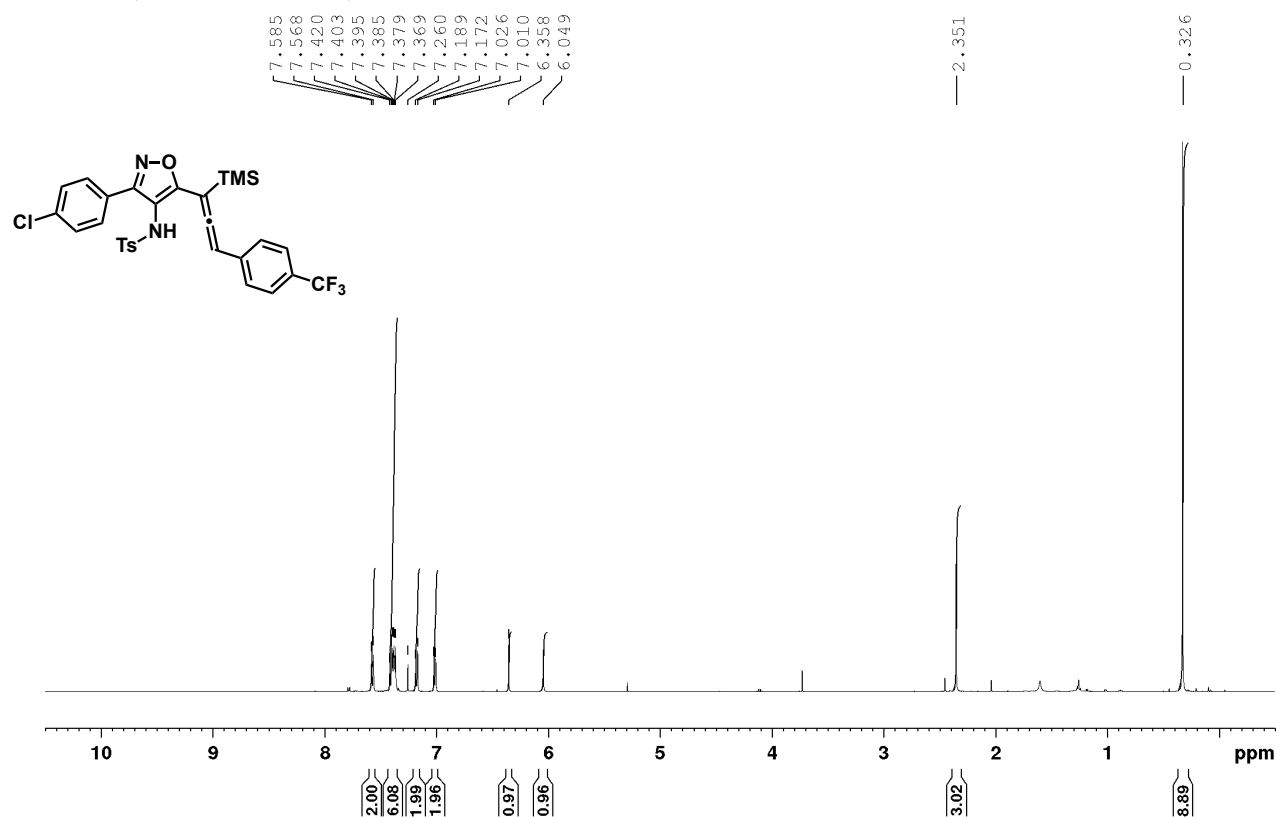


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

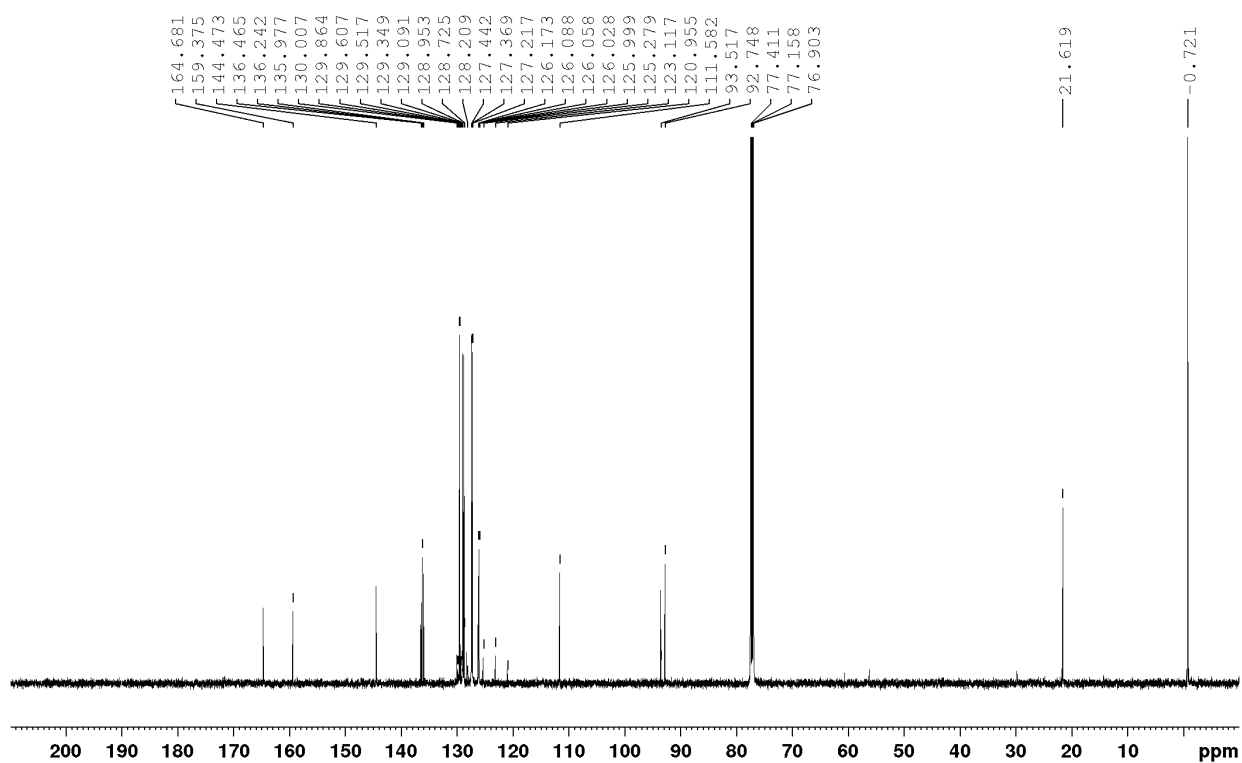


N-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8r)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

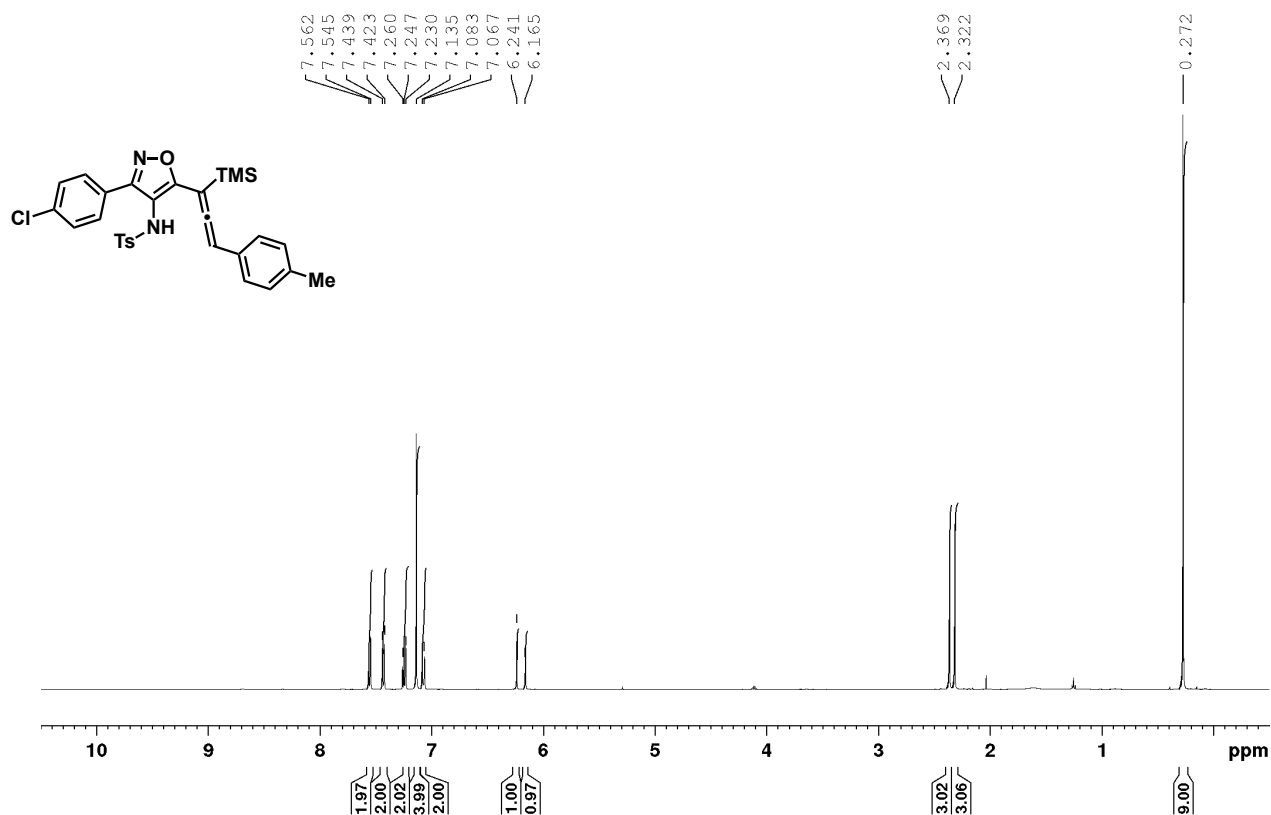


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

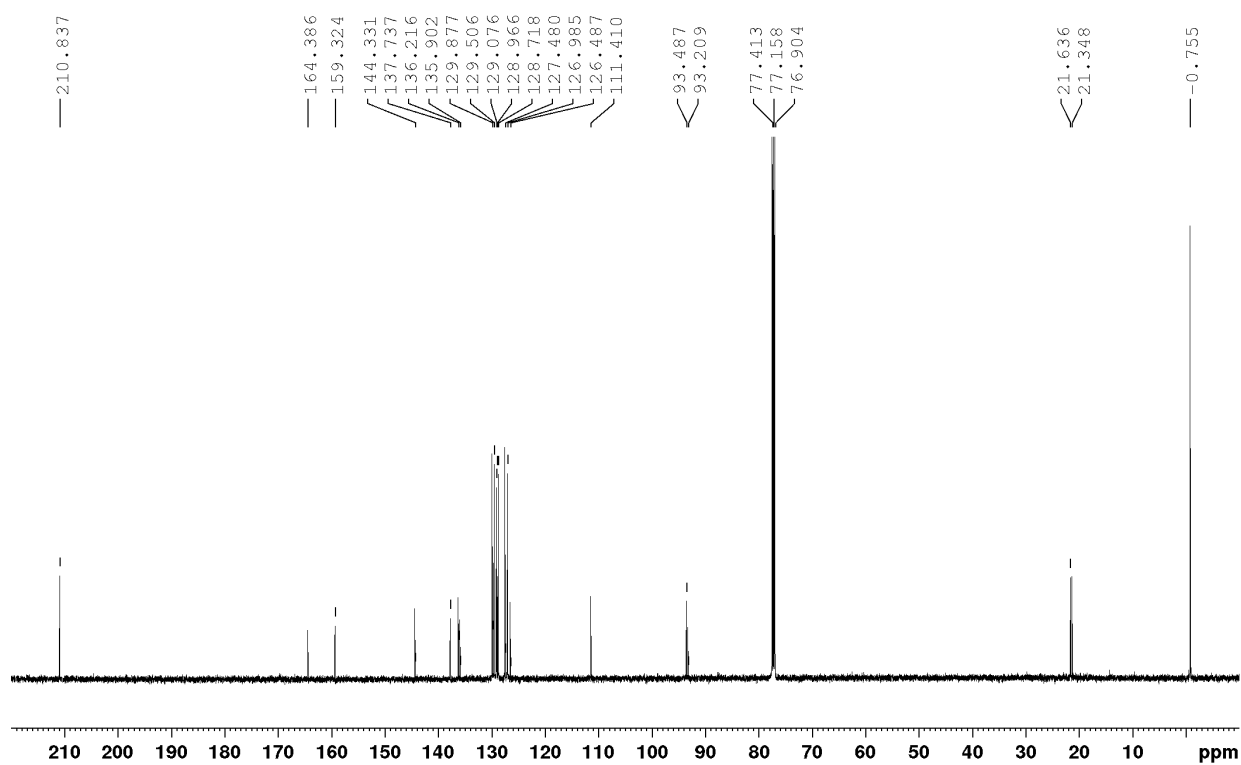


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(3-(*p*-tolyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8s)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

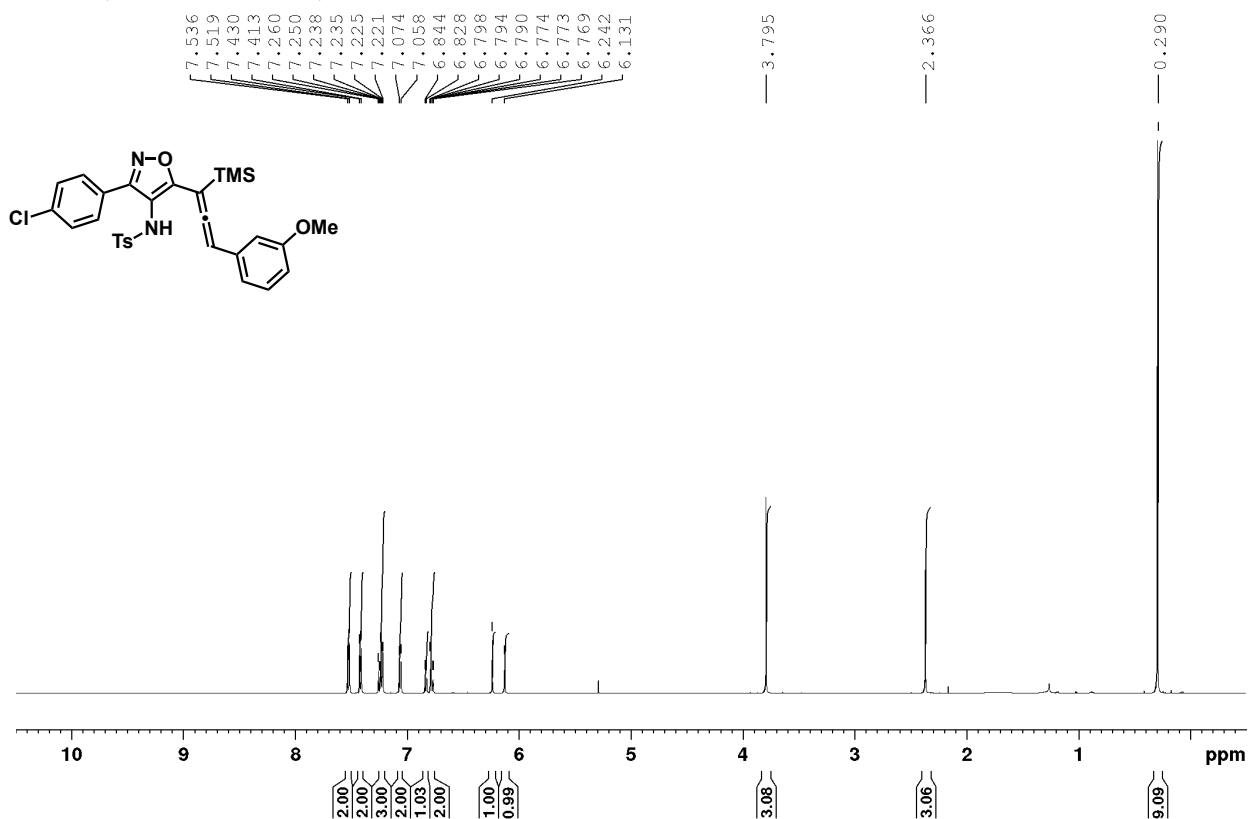


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

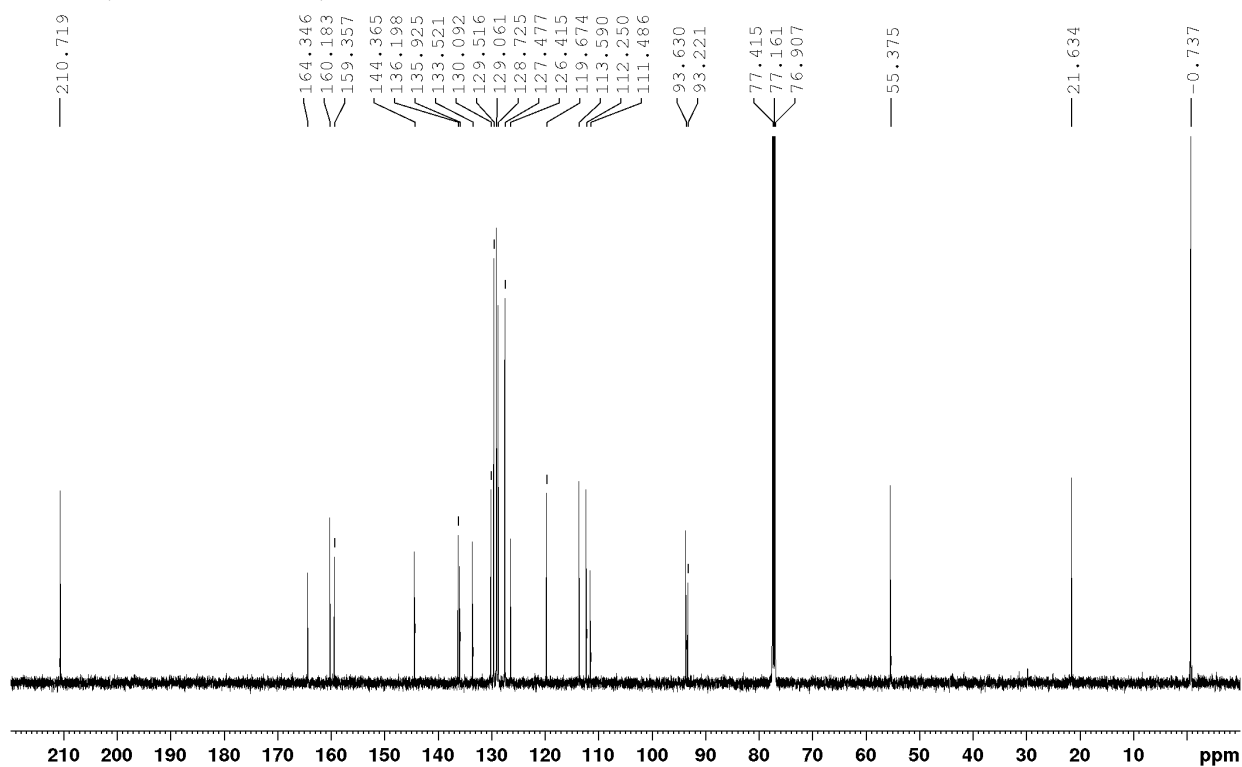


5-(3-(3-Methoxyphenyl)-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8t)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

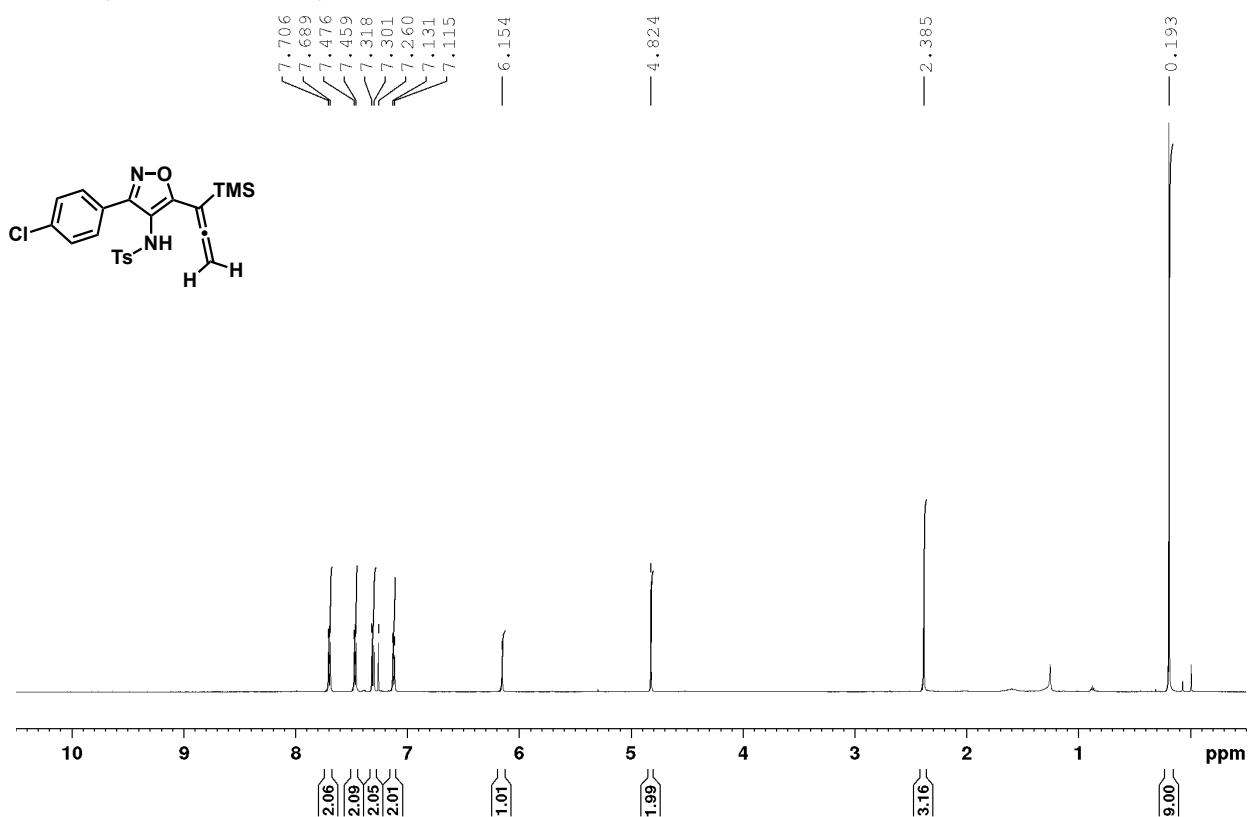


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

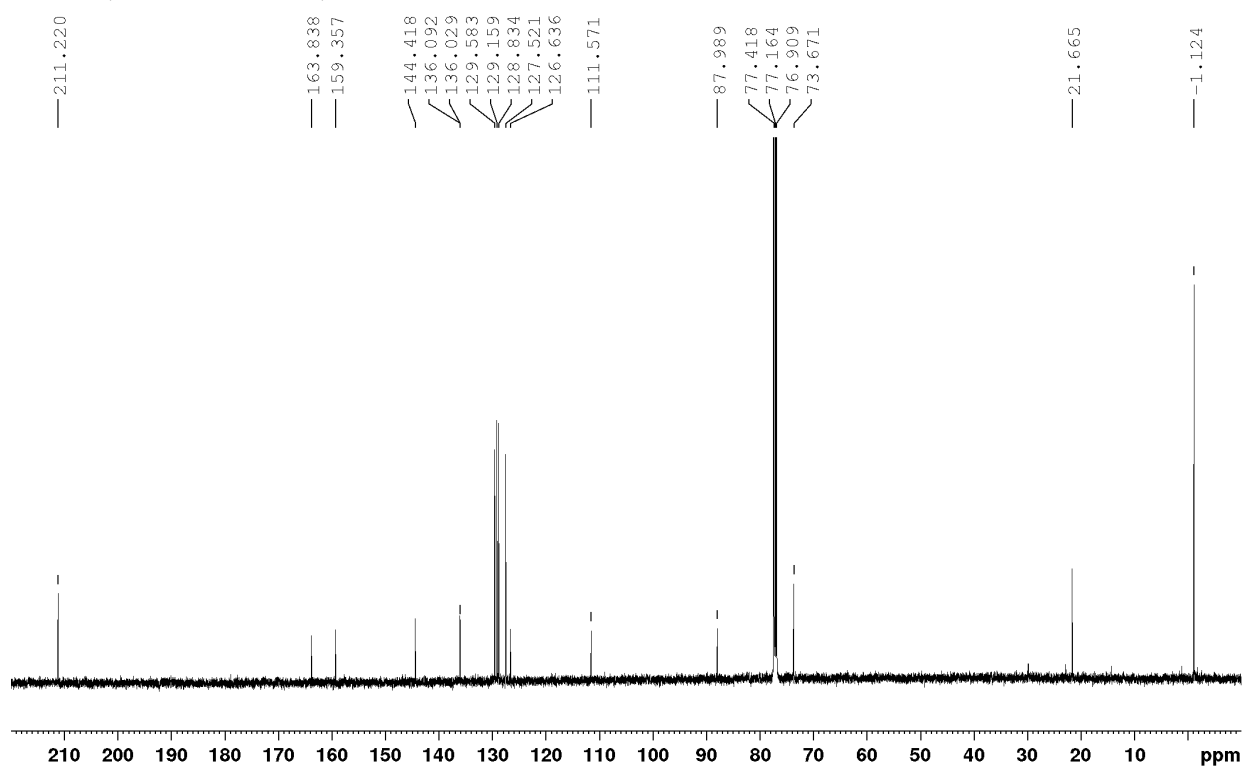


***N*-(3-(4-Chlorophenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8u)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

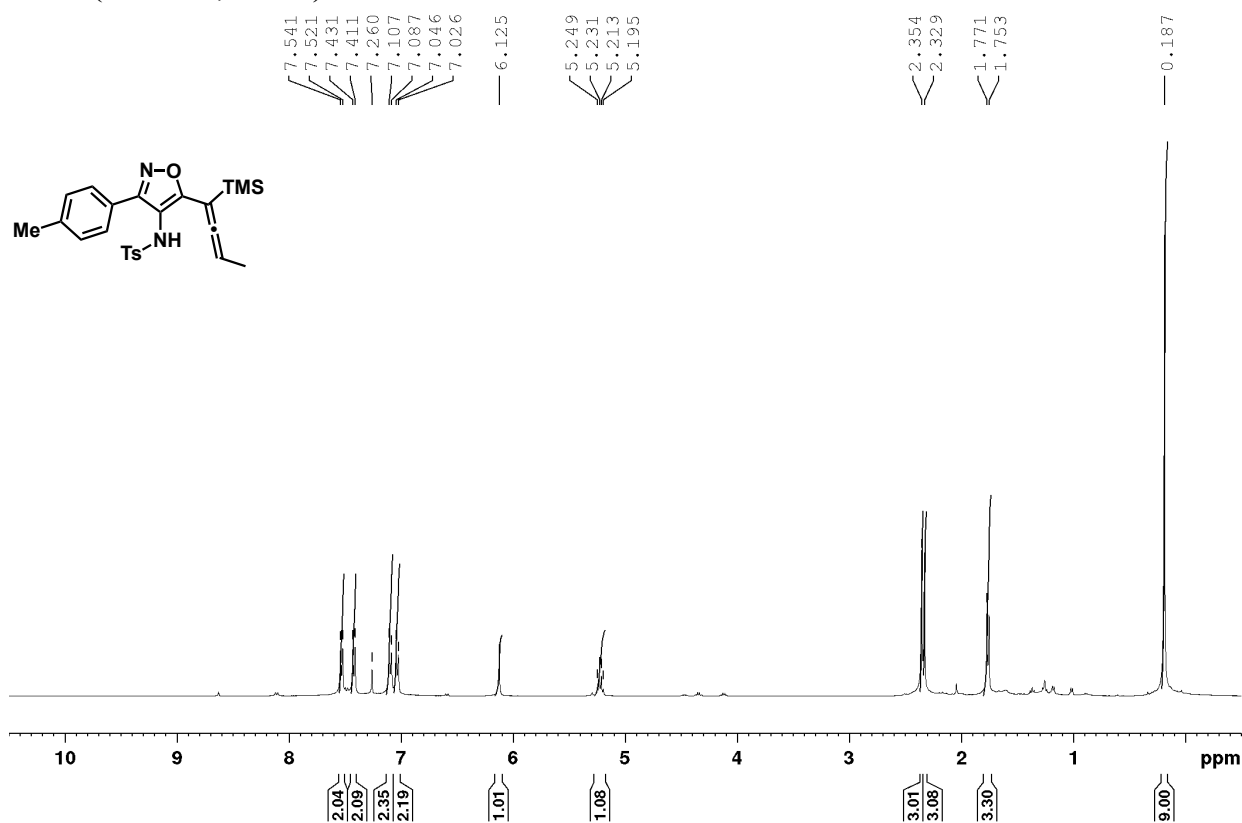


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

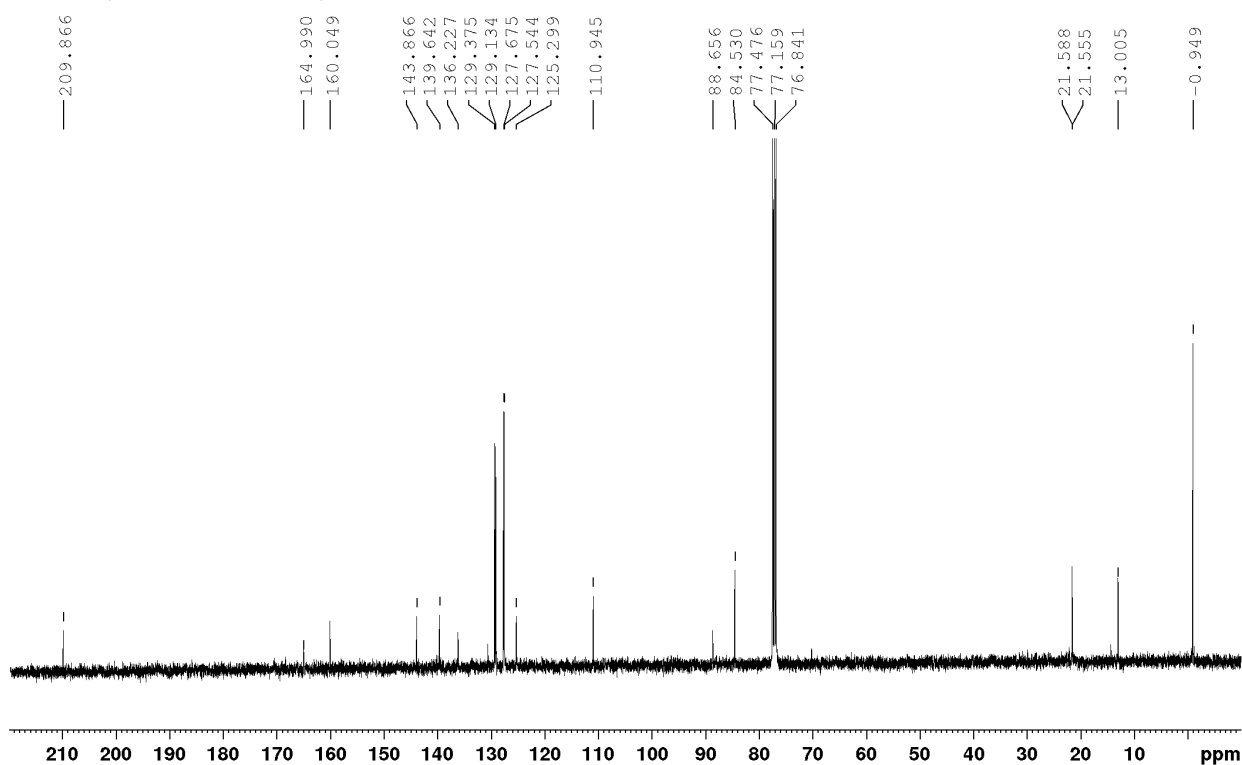


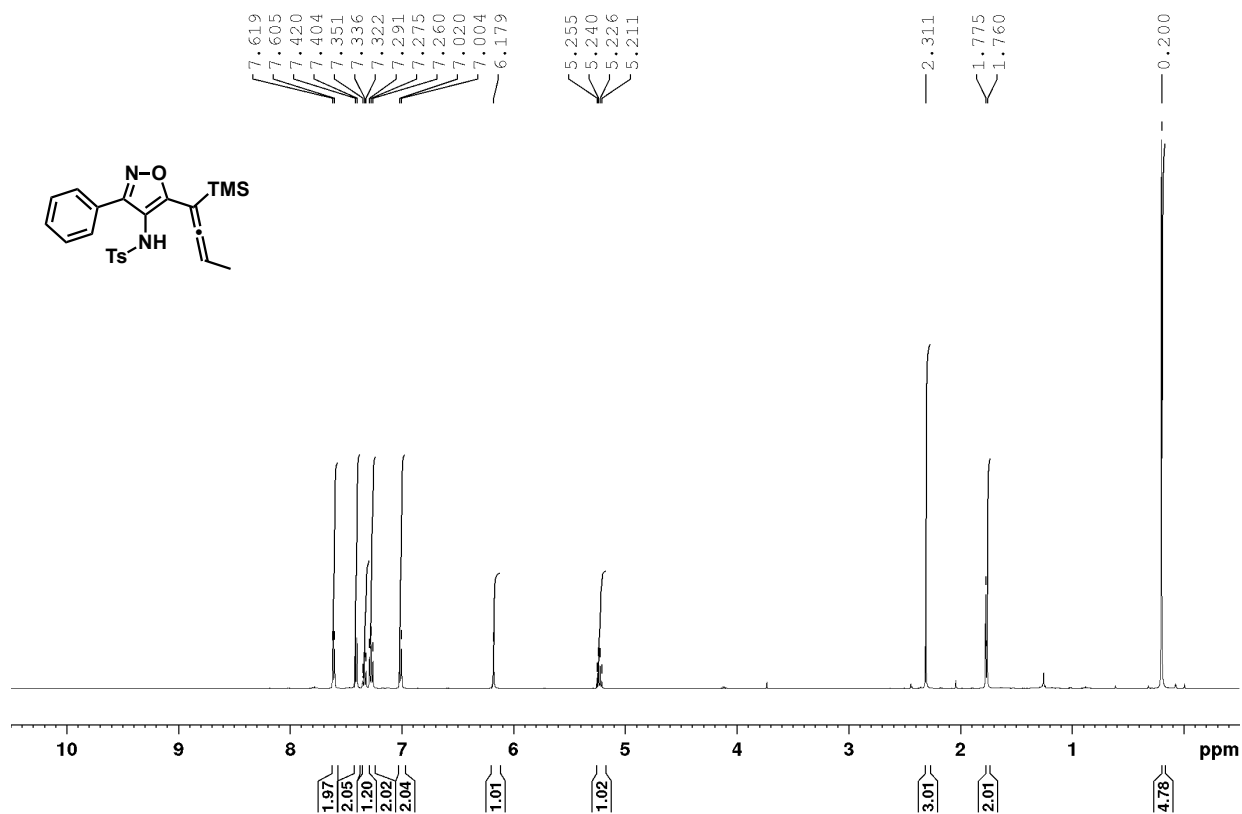
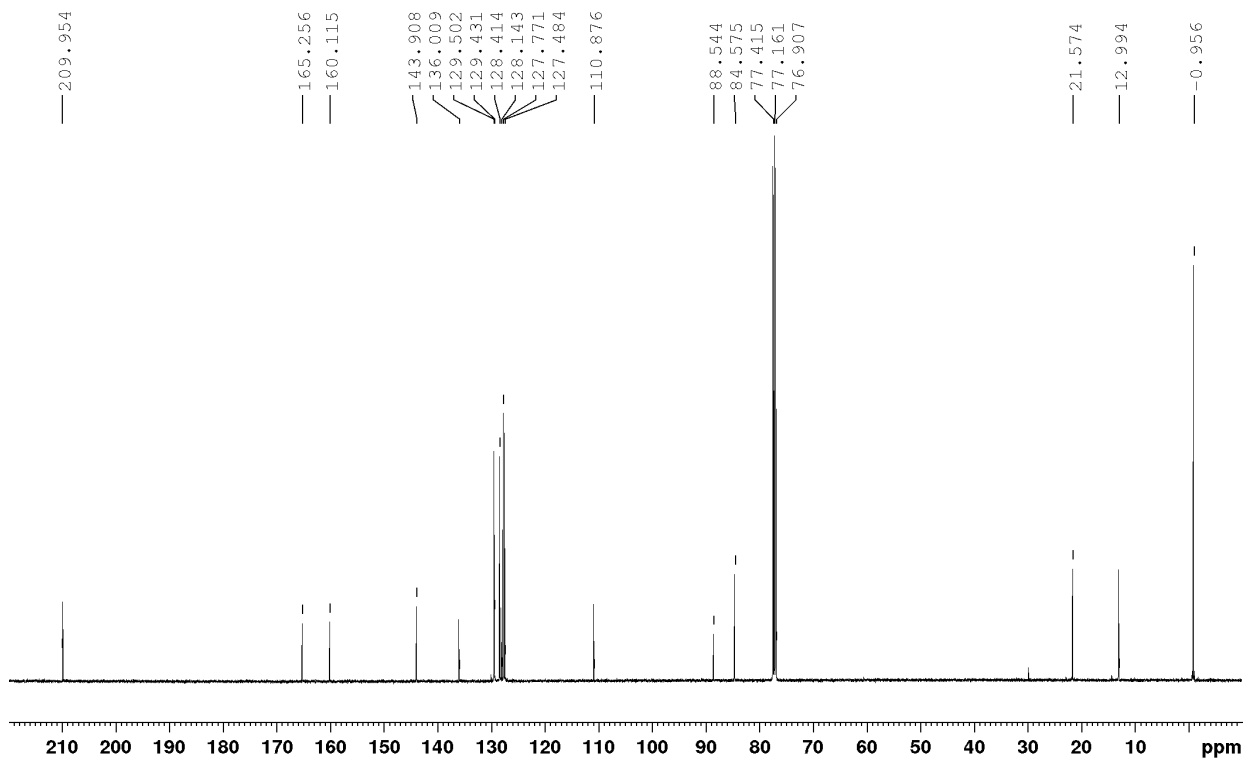
***N*-(3-(4-Methoxyphenyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8v)**

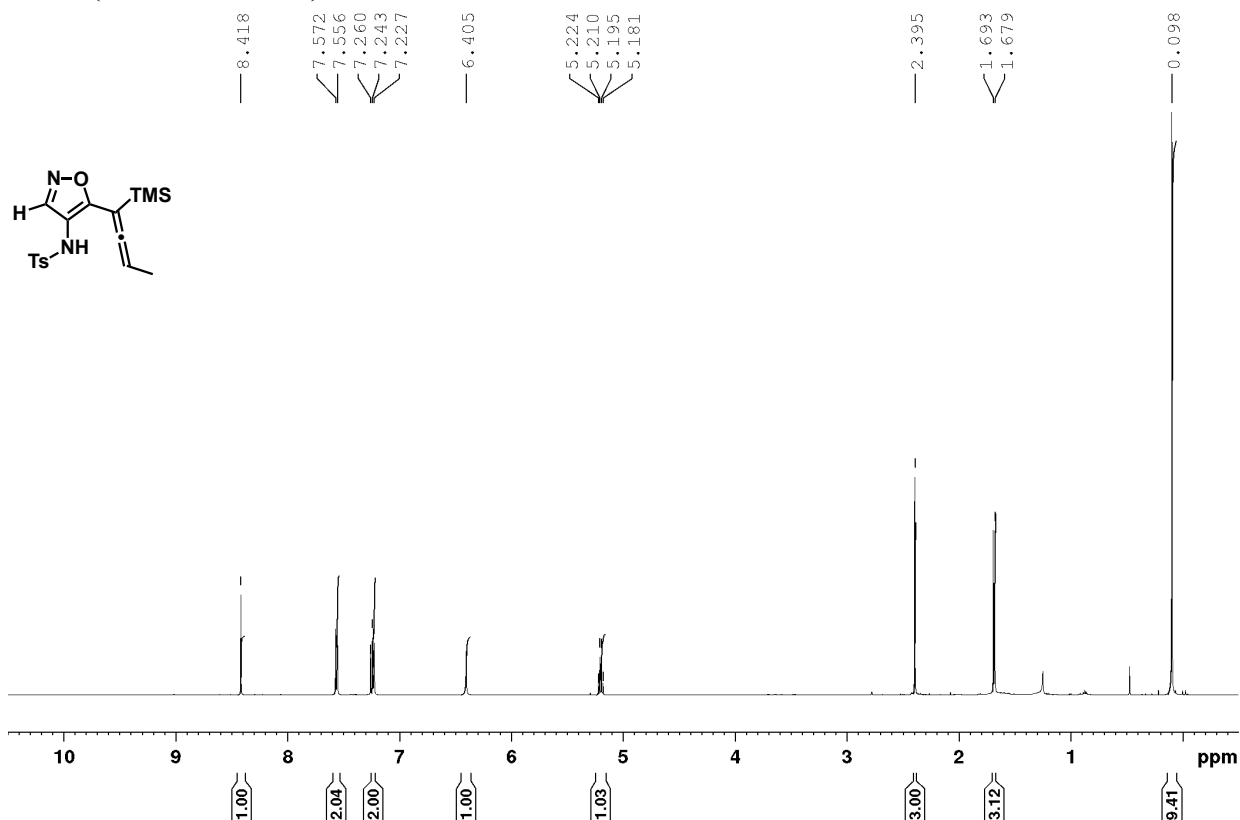
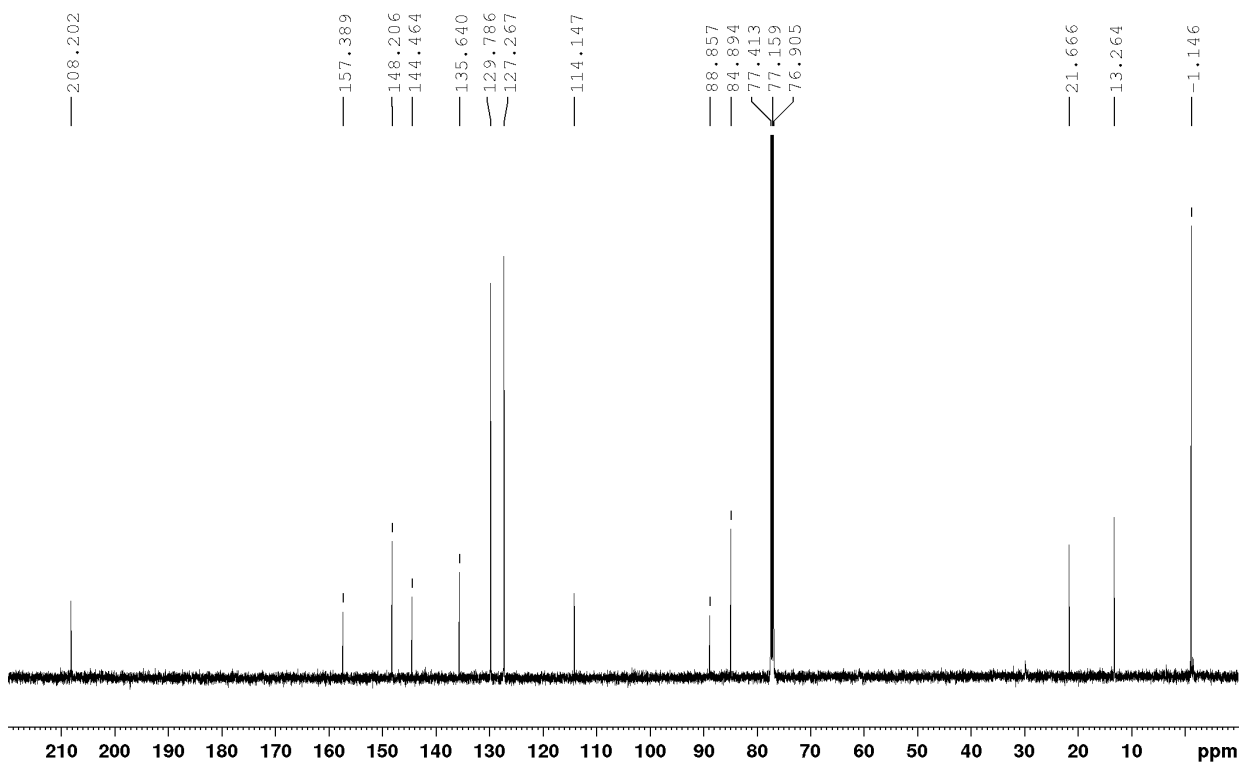
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

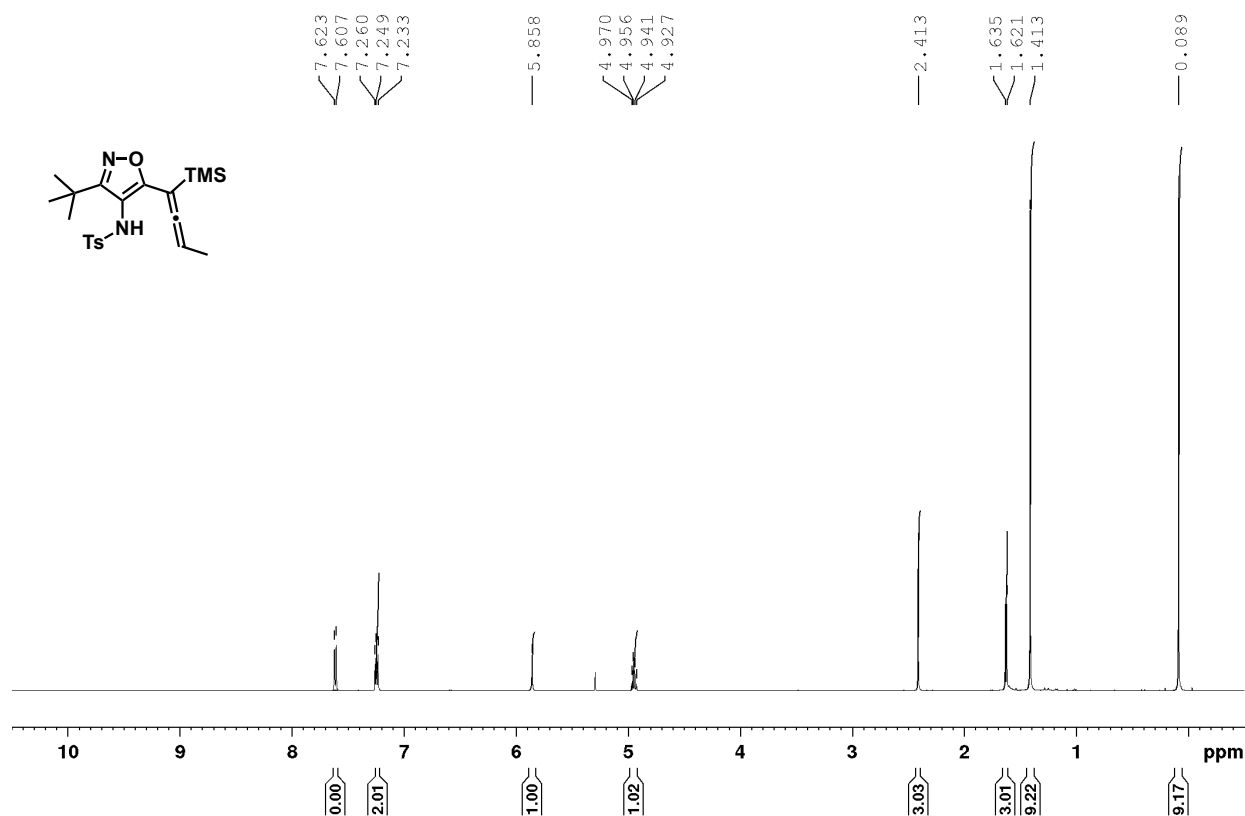


4-Methyl-*N*-(3-phenyl-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)benzenesulfonamide ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (8w) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

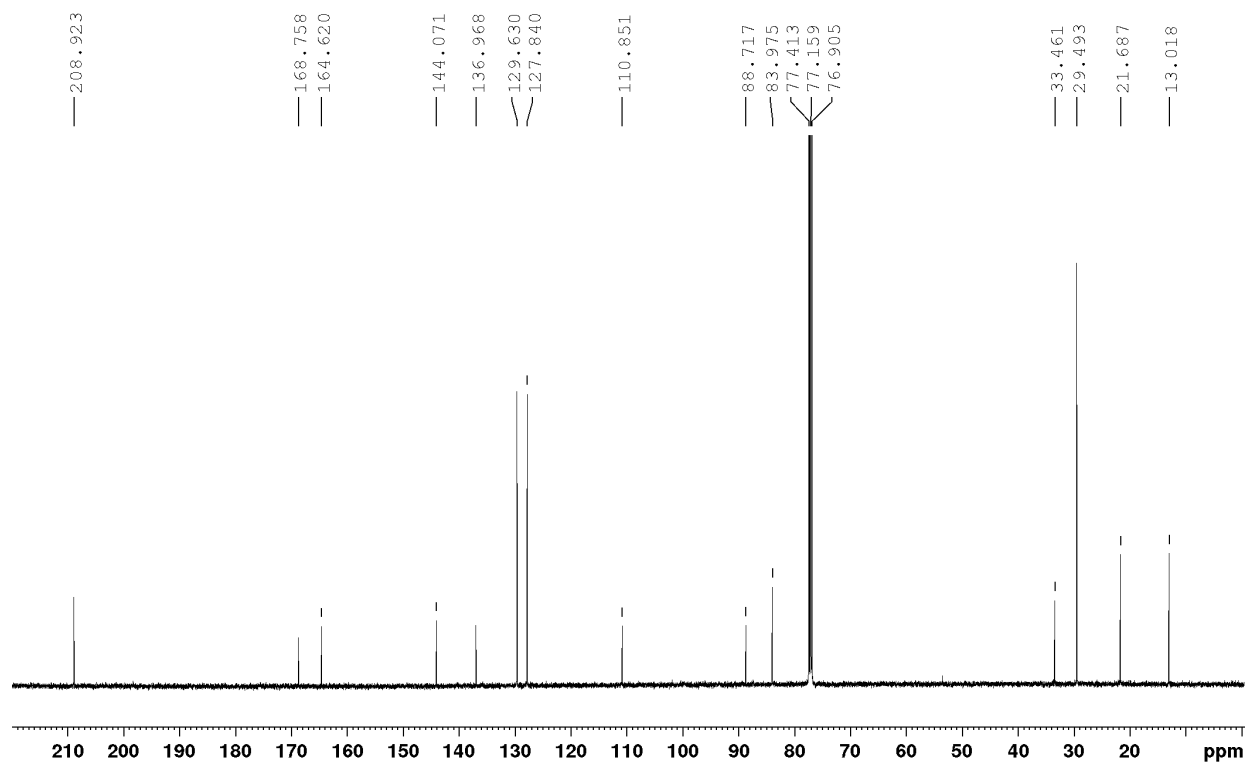
4-Methyl-*N*-(5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)benzenesulfonamide (8x) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

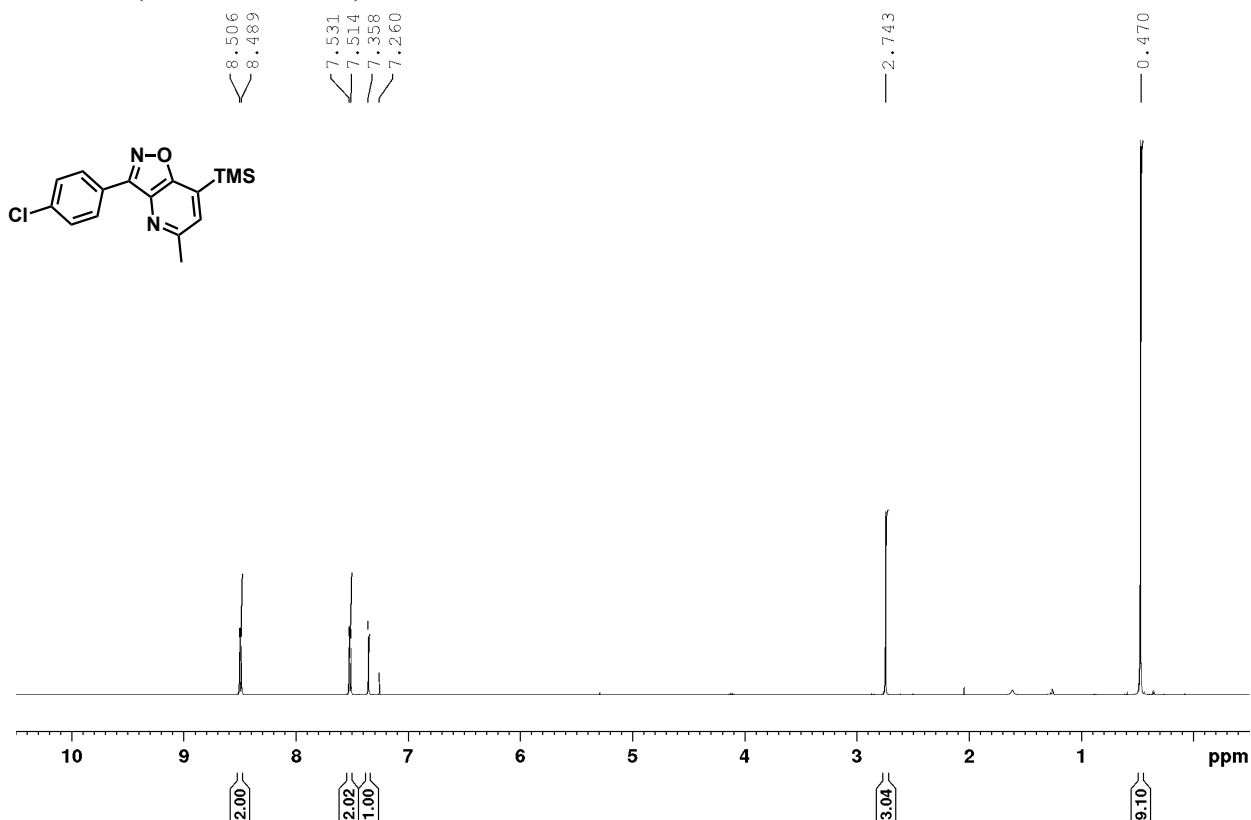
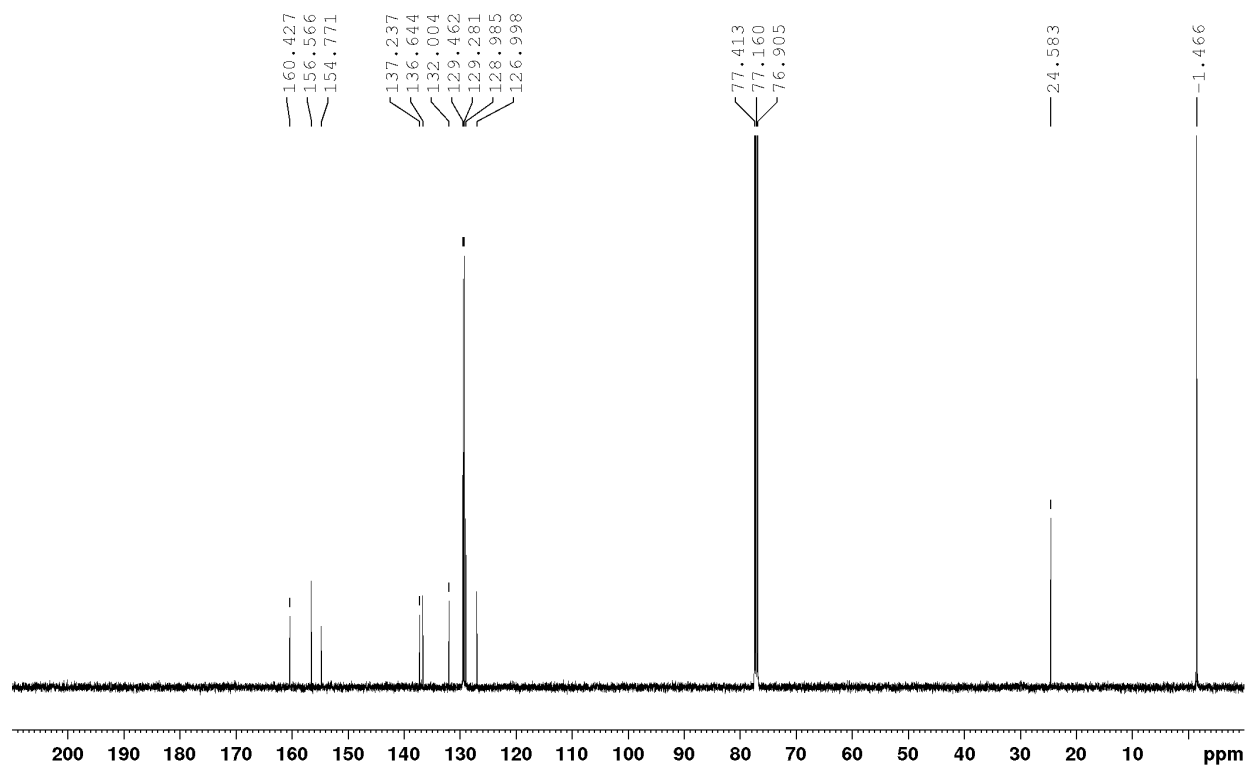
N-(3-(*tert*-Butyl)-5-(1-(trimethylsilyl)buta-1,2-dien-1-yl)isoxazol-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (8y)

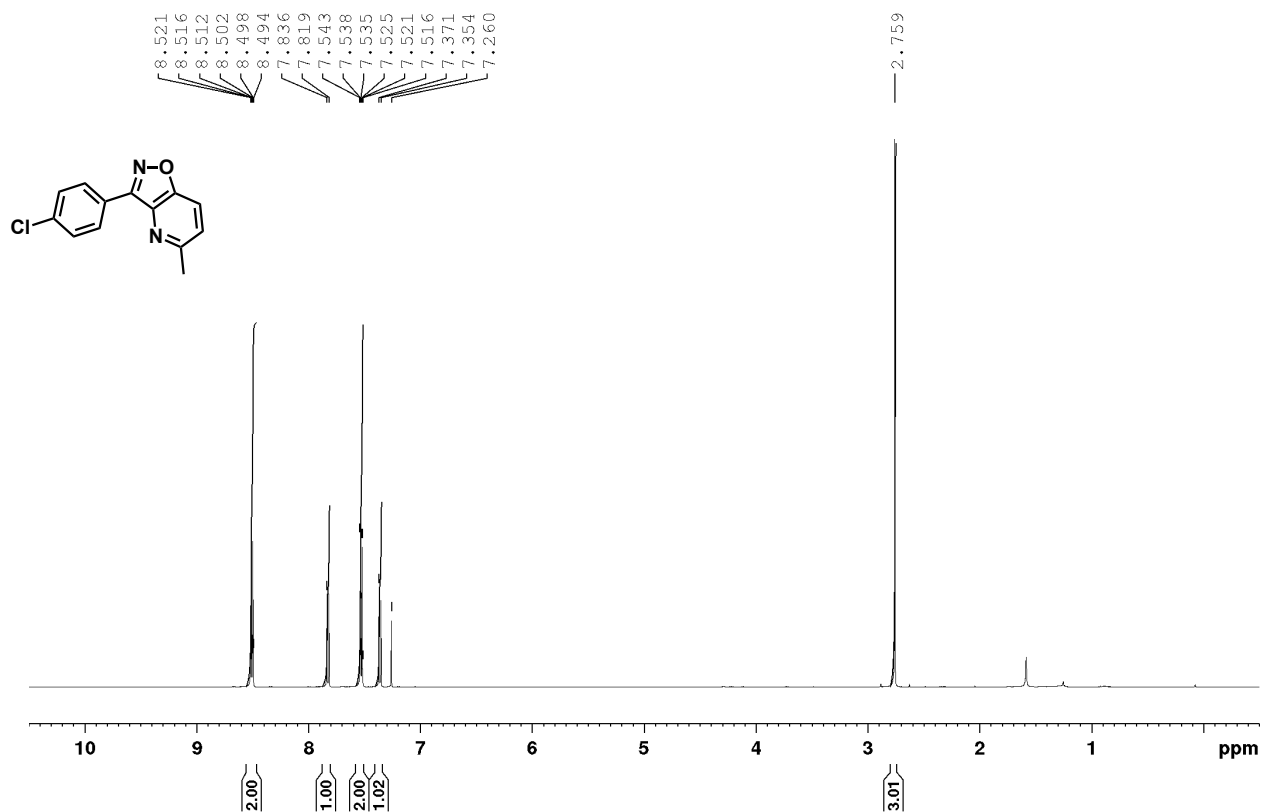
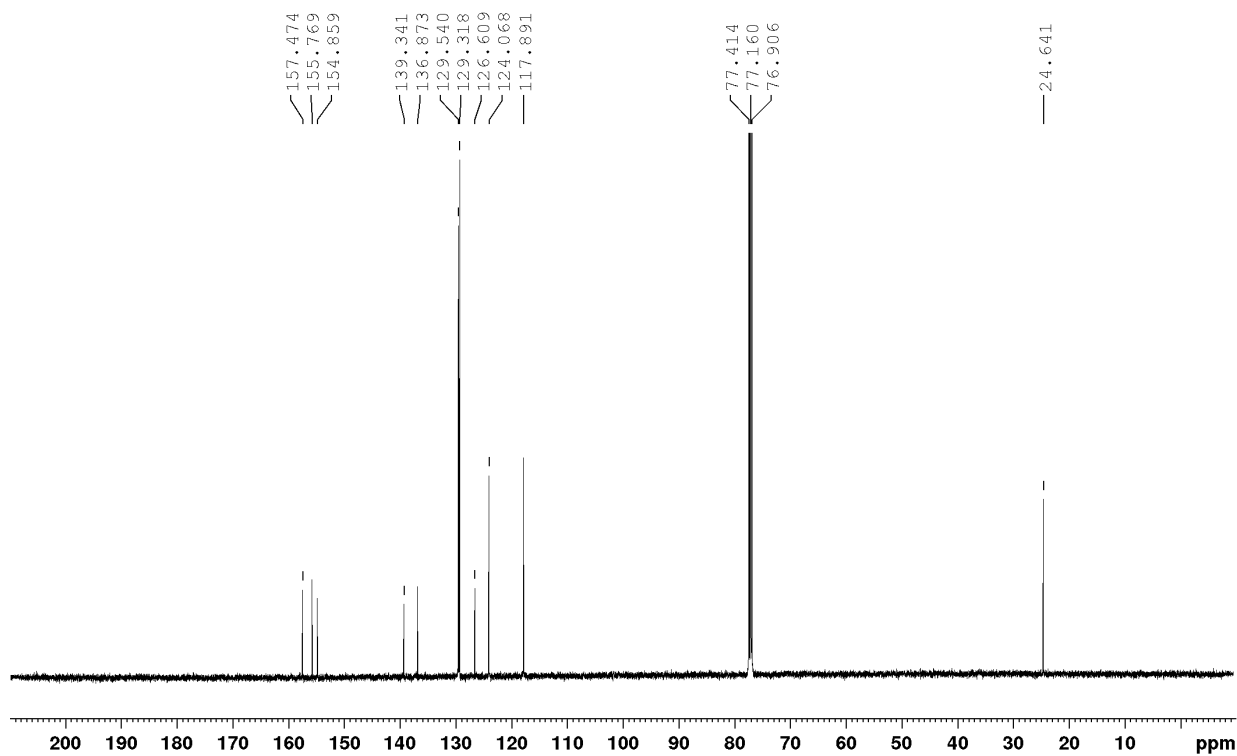
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

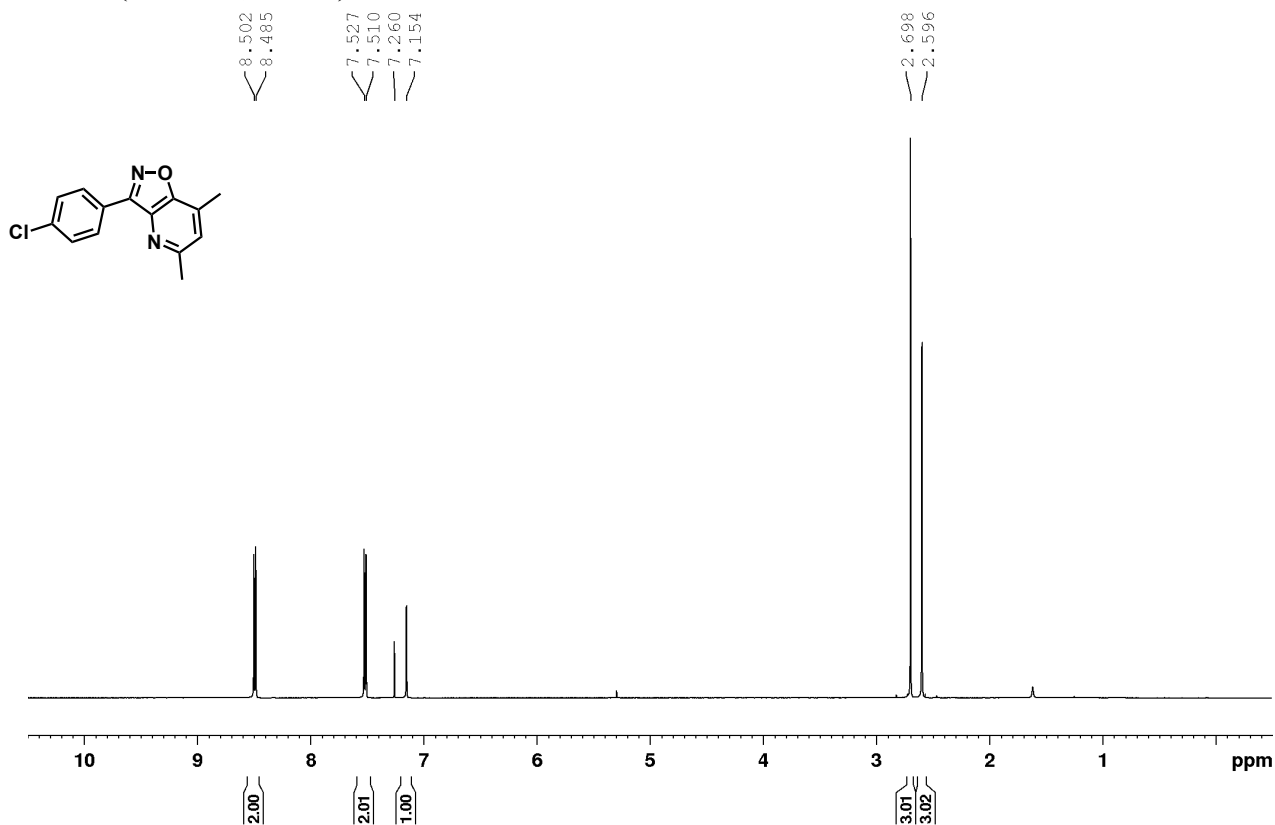
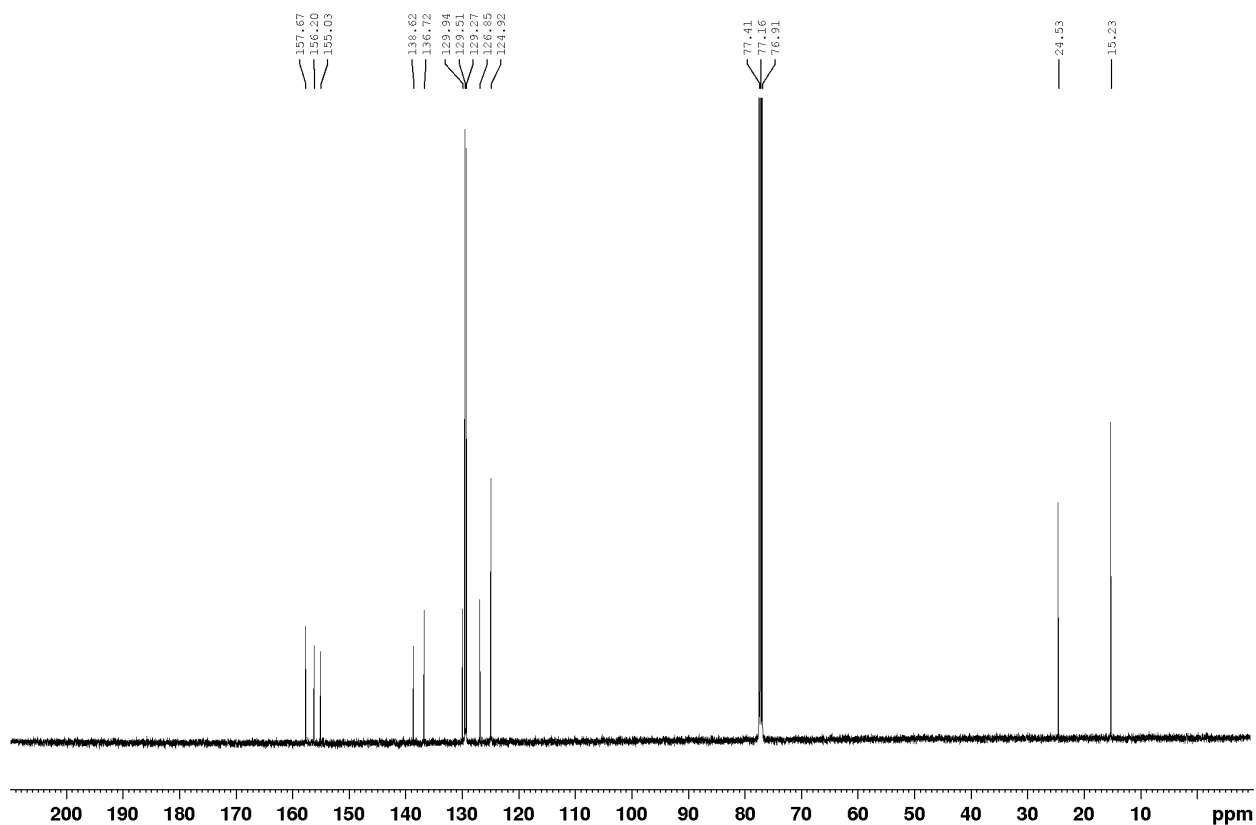


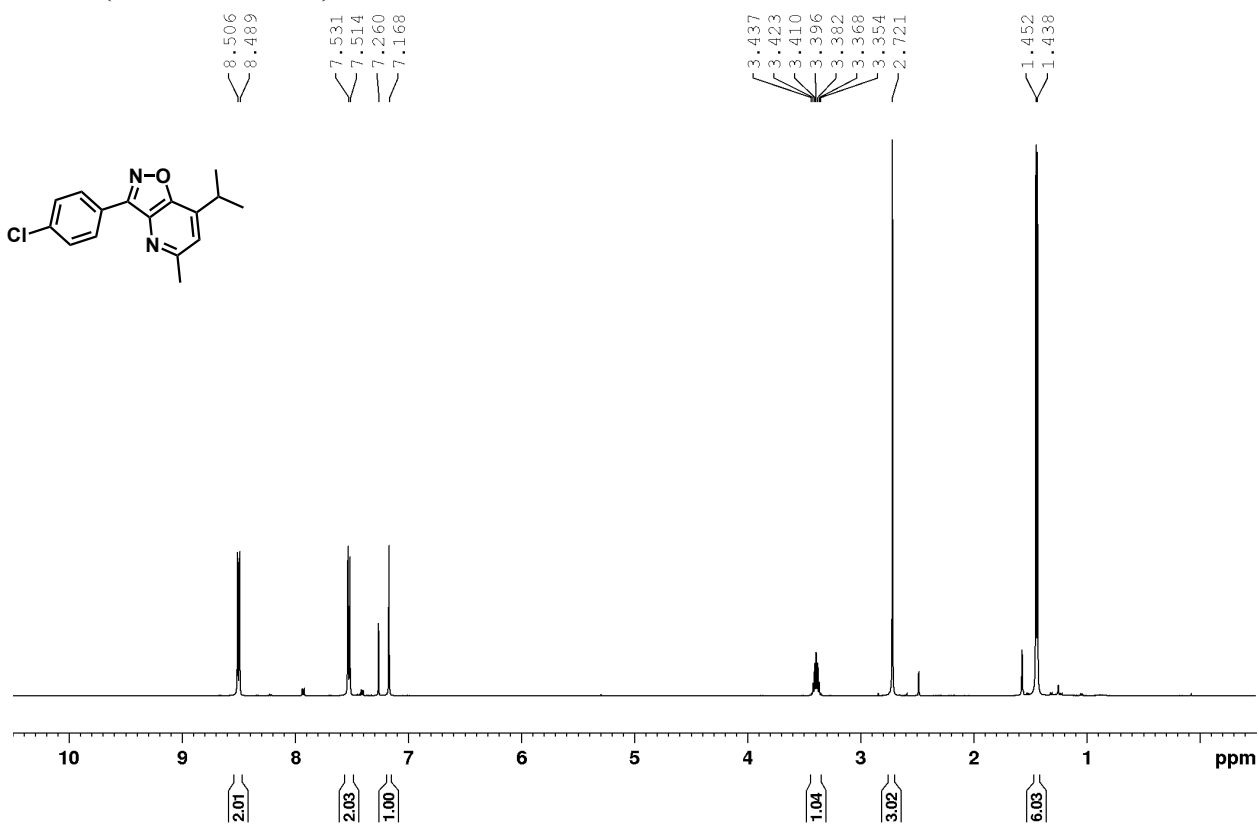
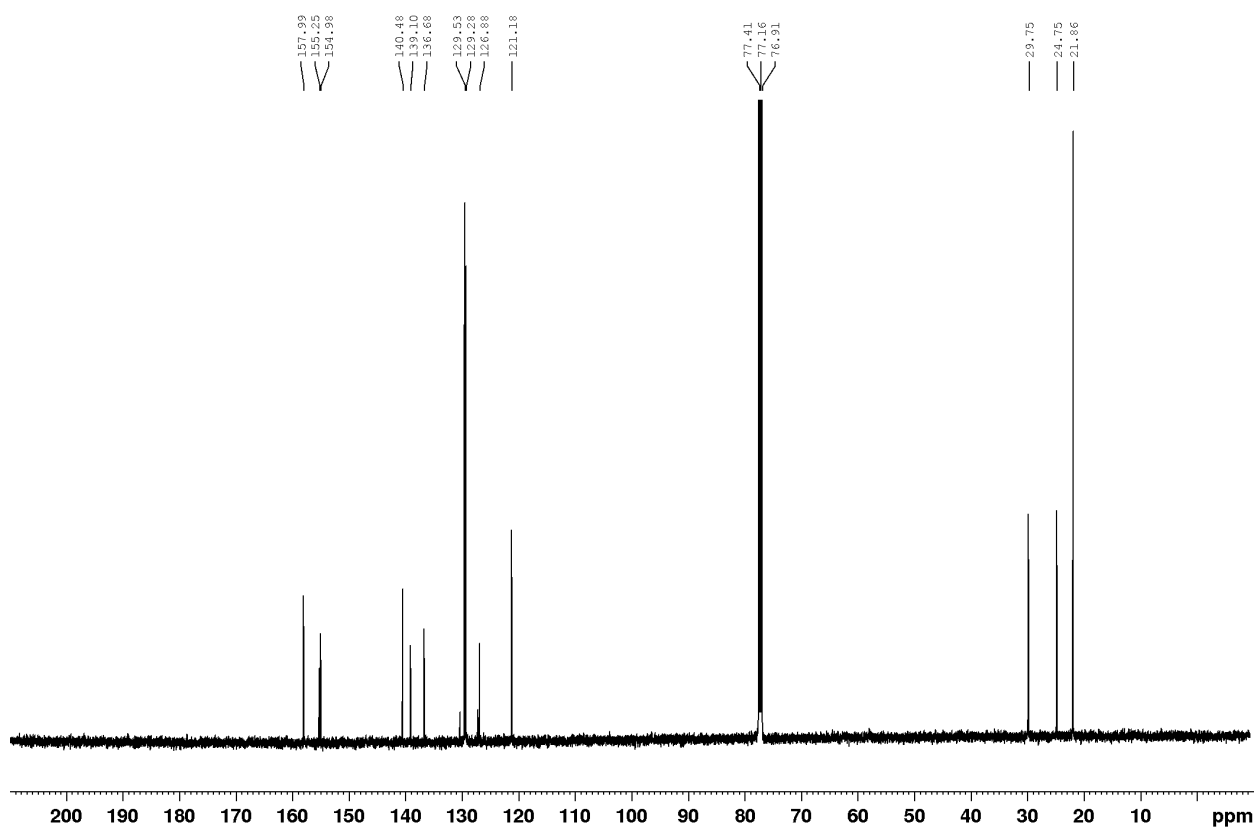
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

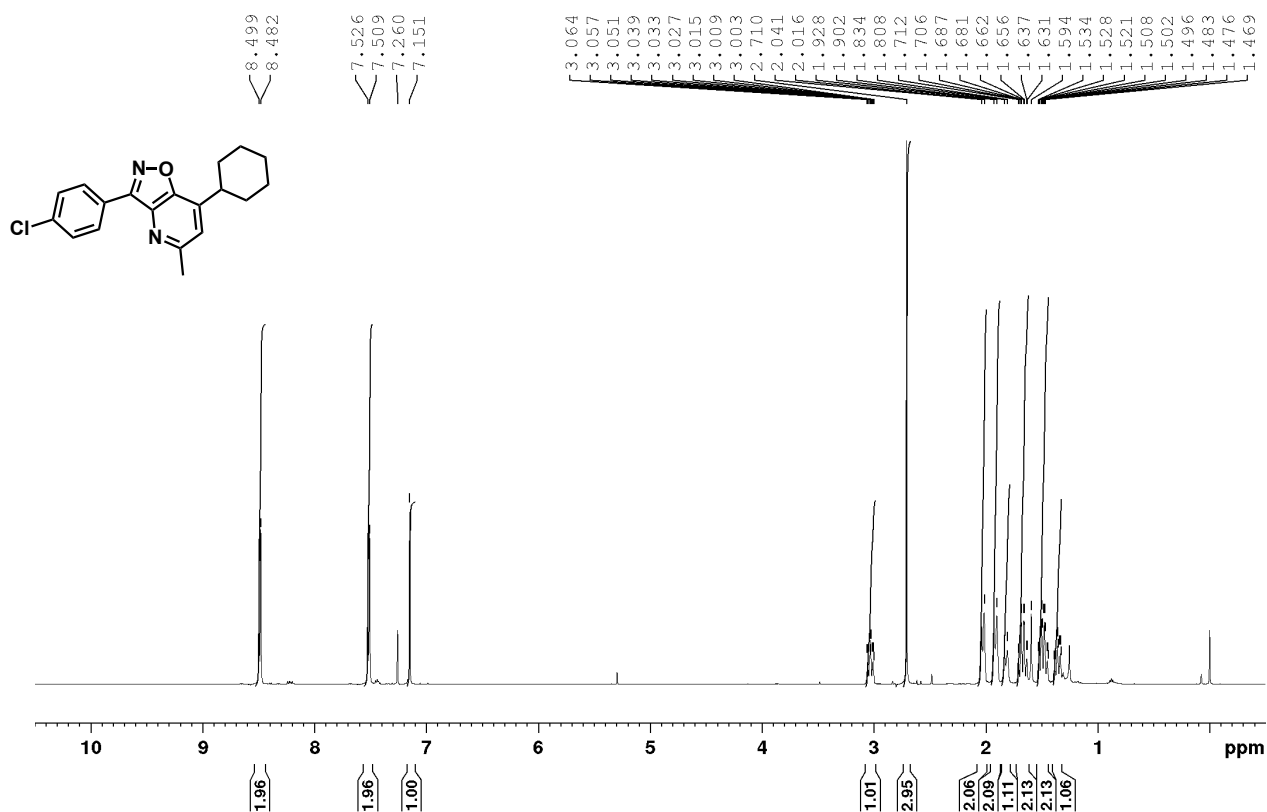
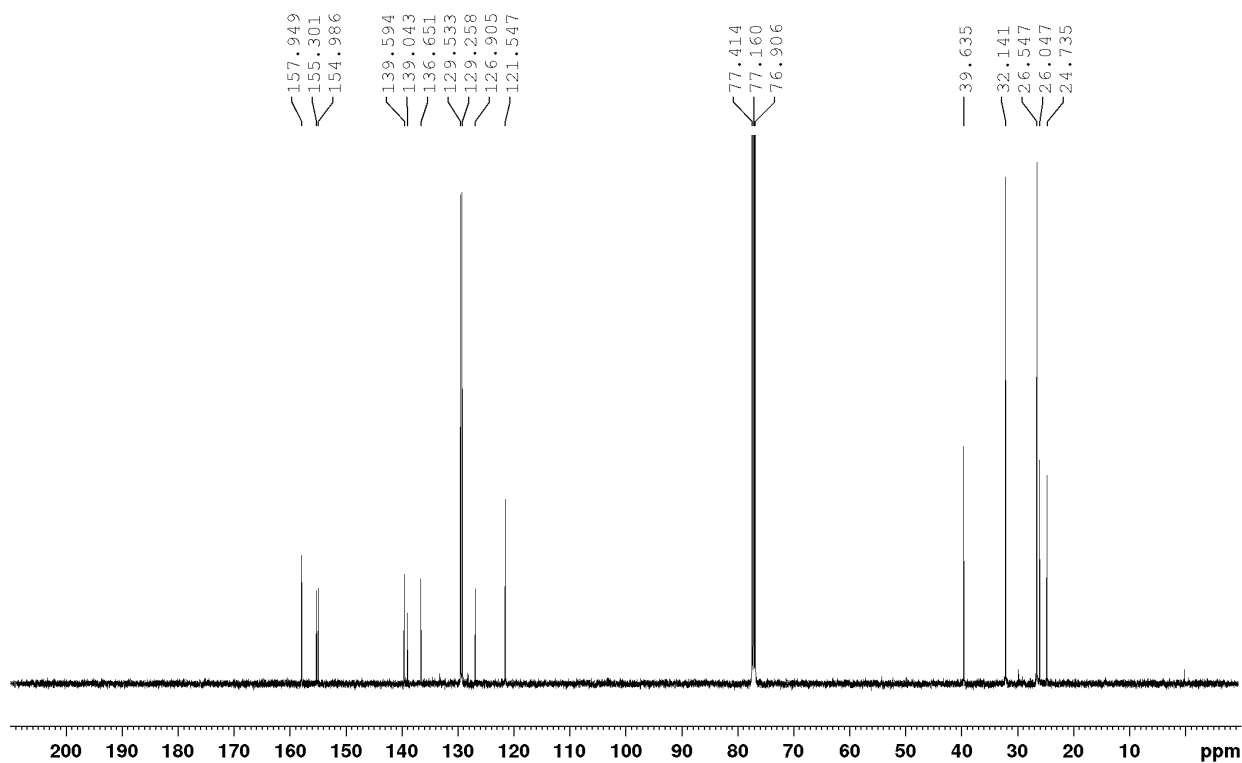


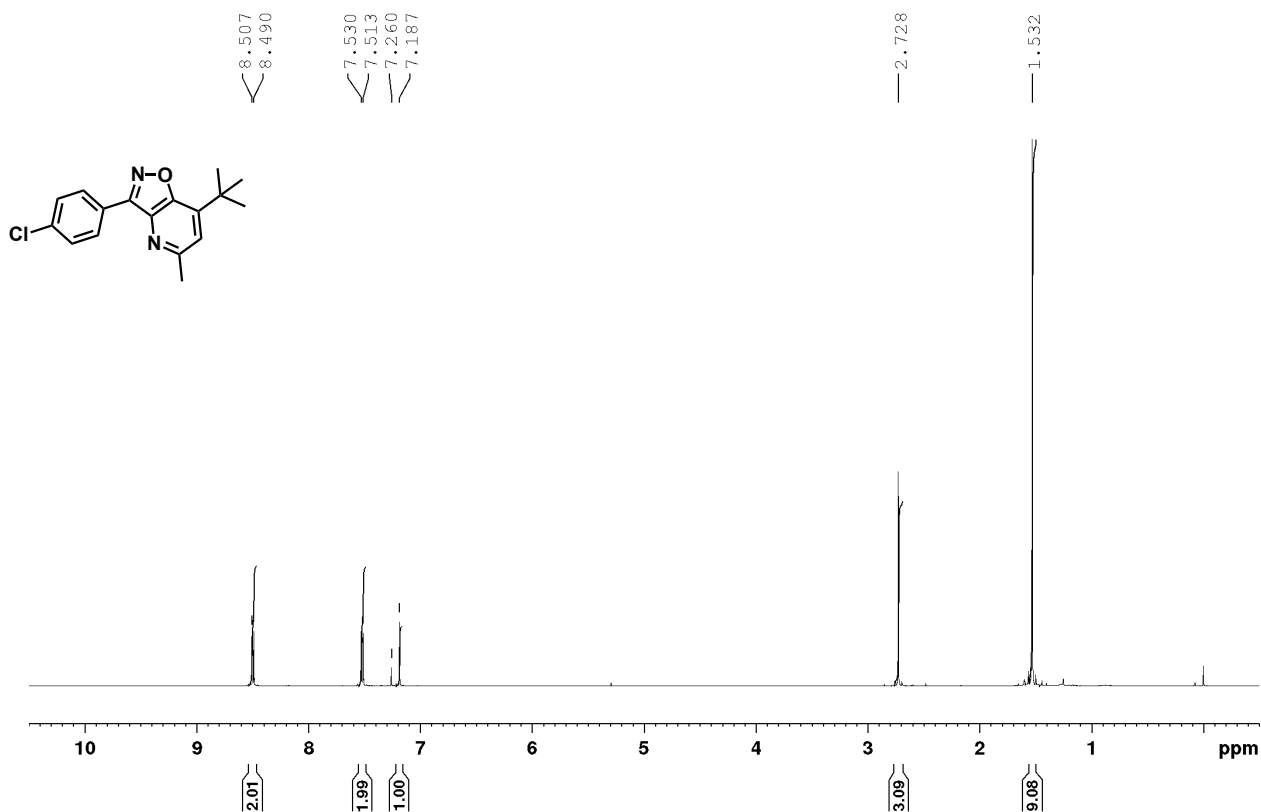
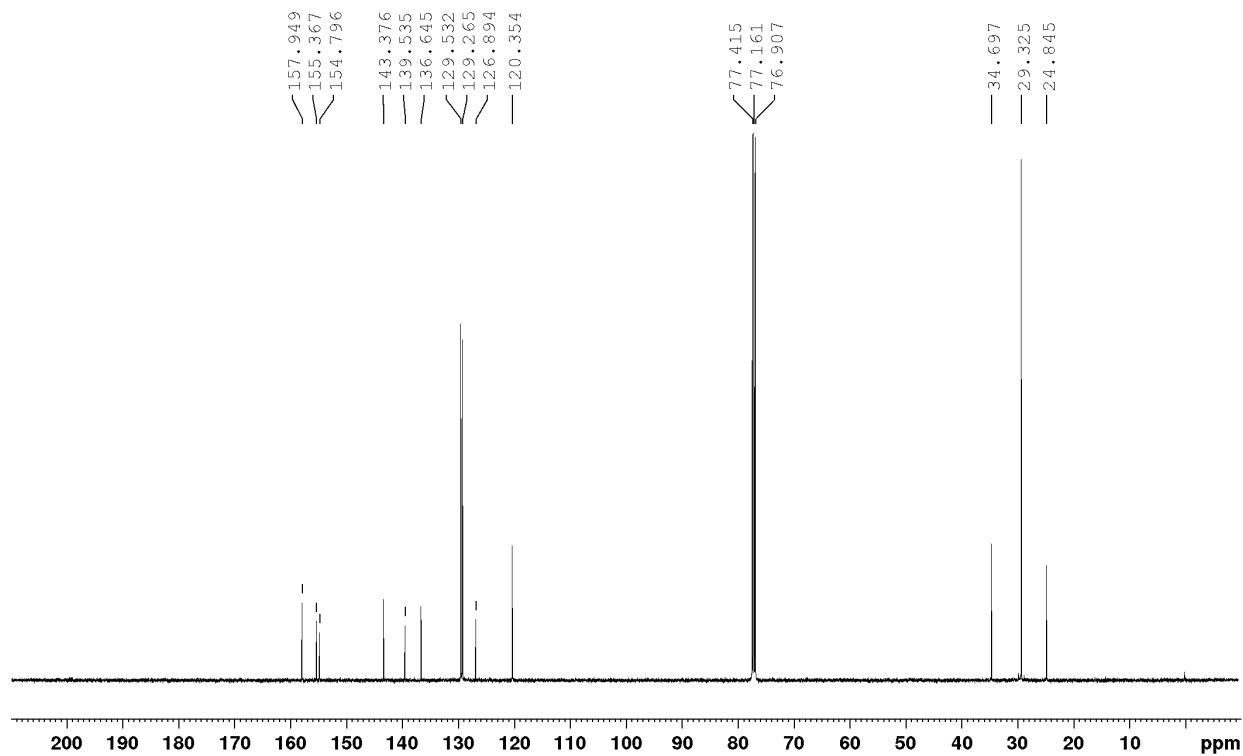
3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3a) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

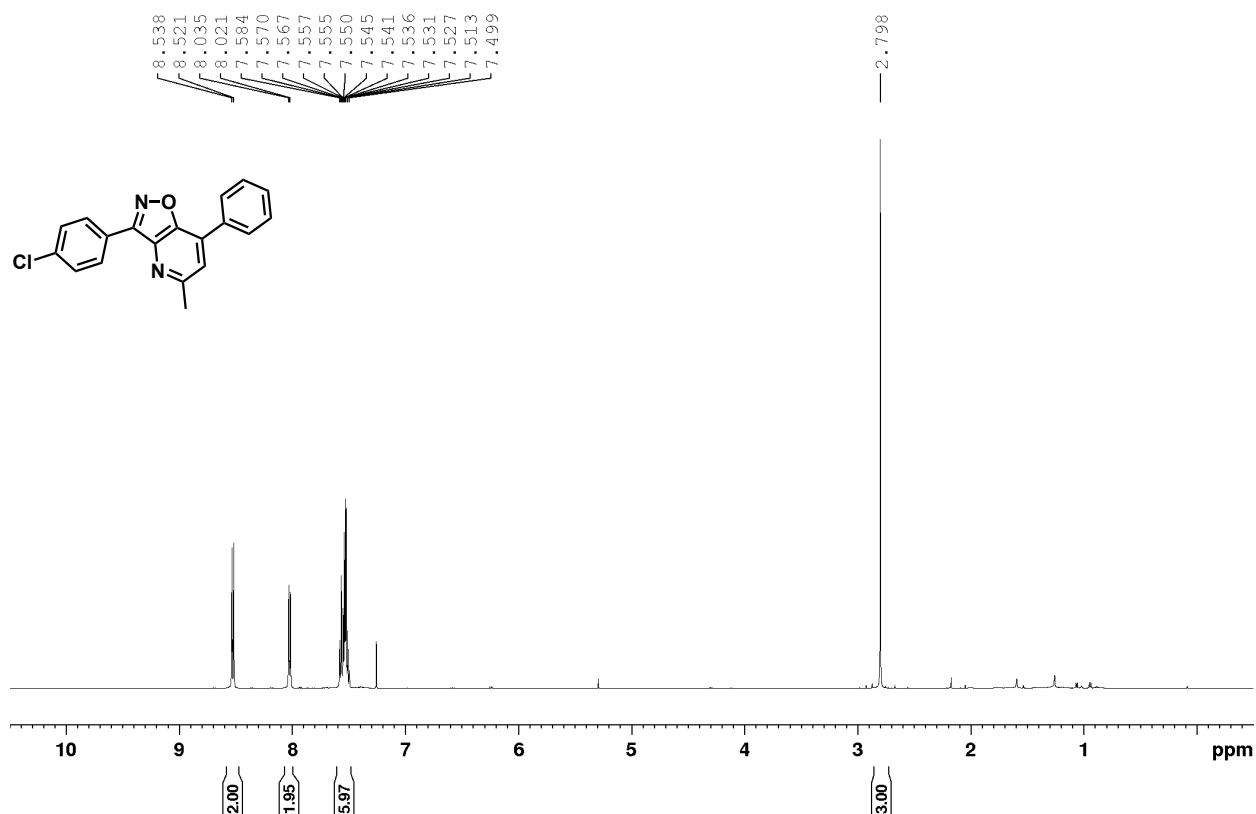
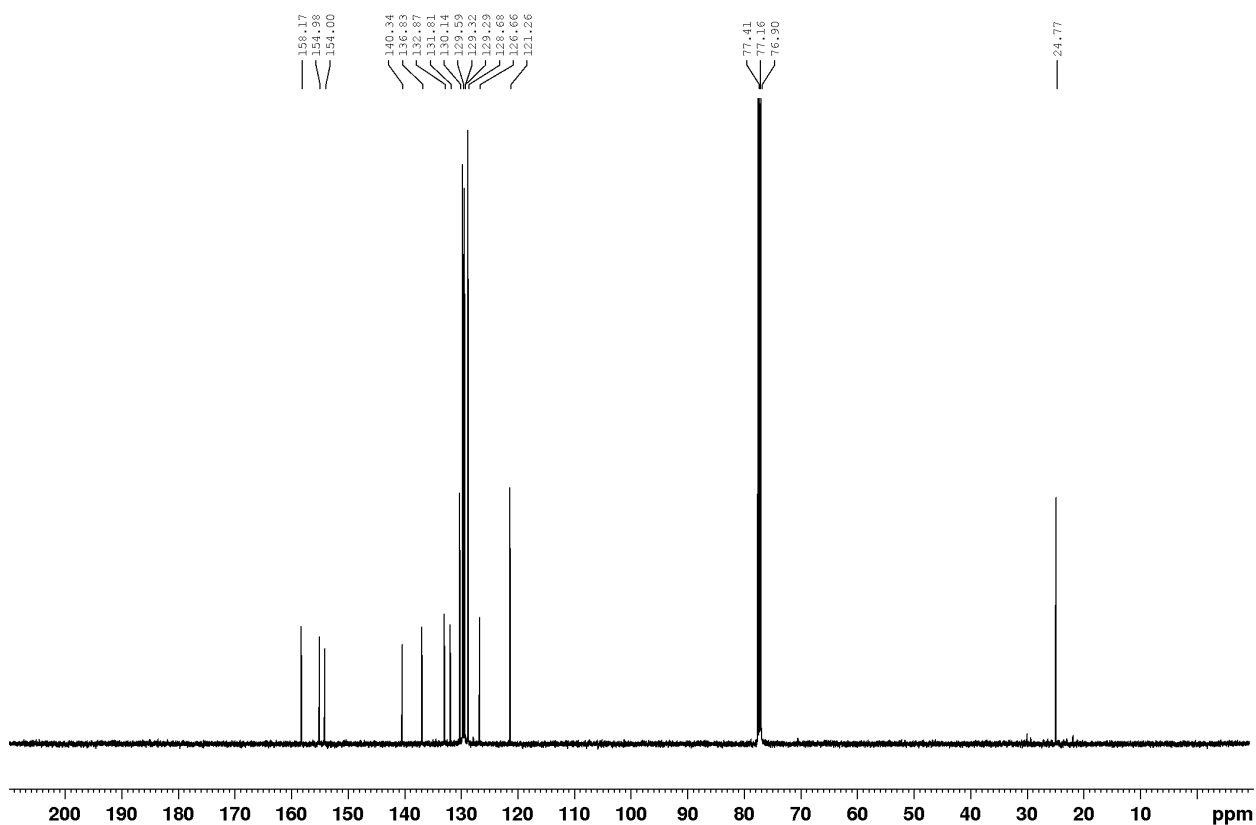
3-(4-Chlorophenyl)-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3b) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

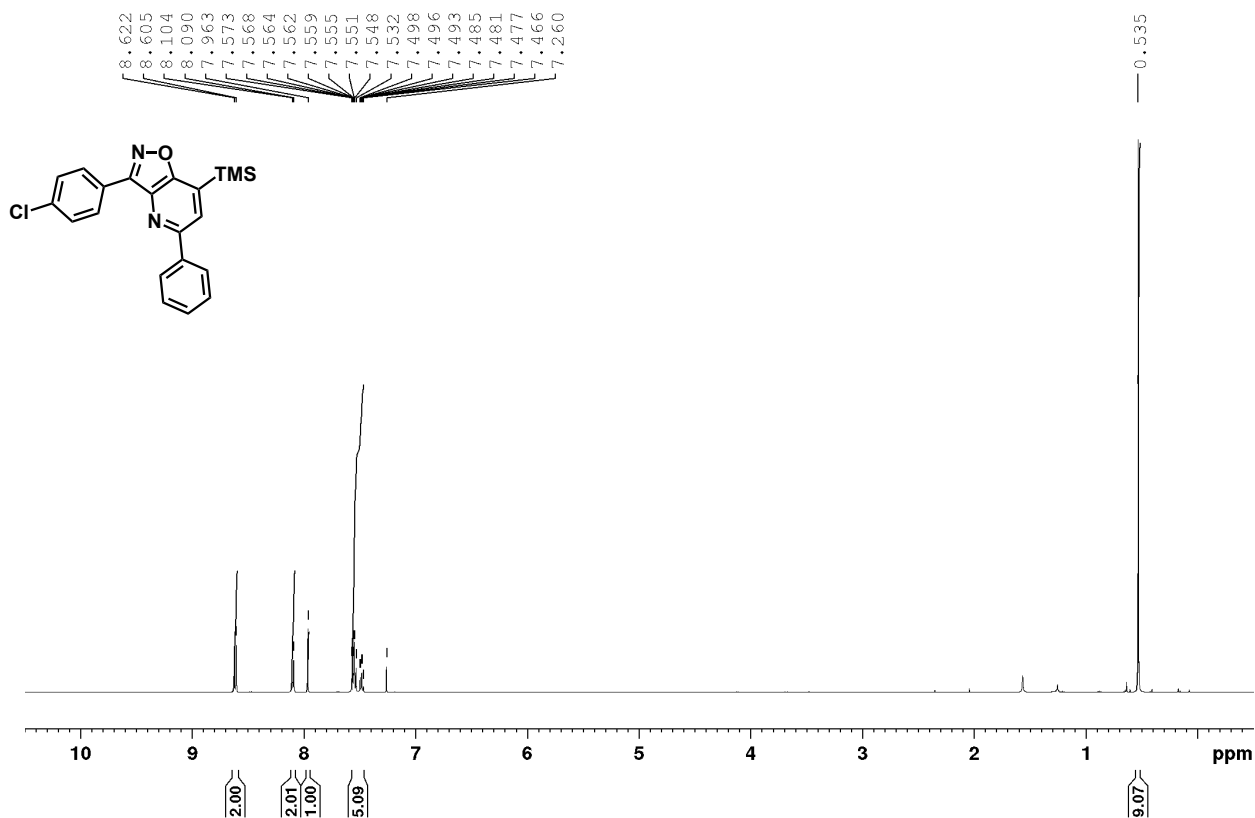
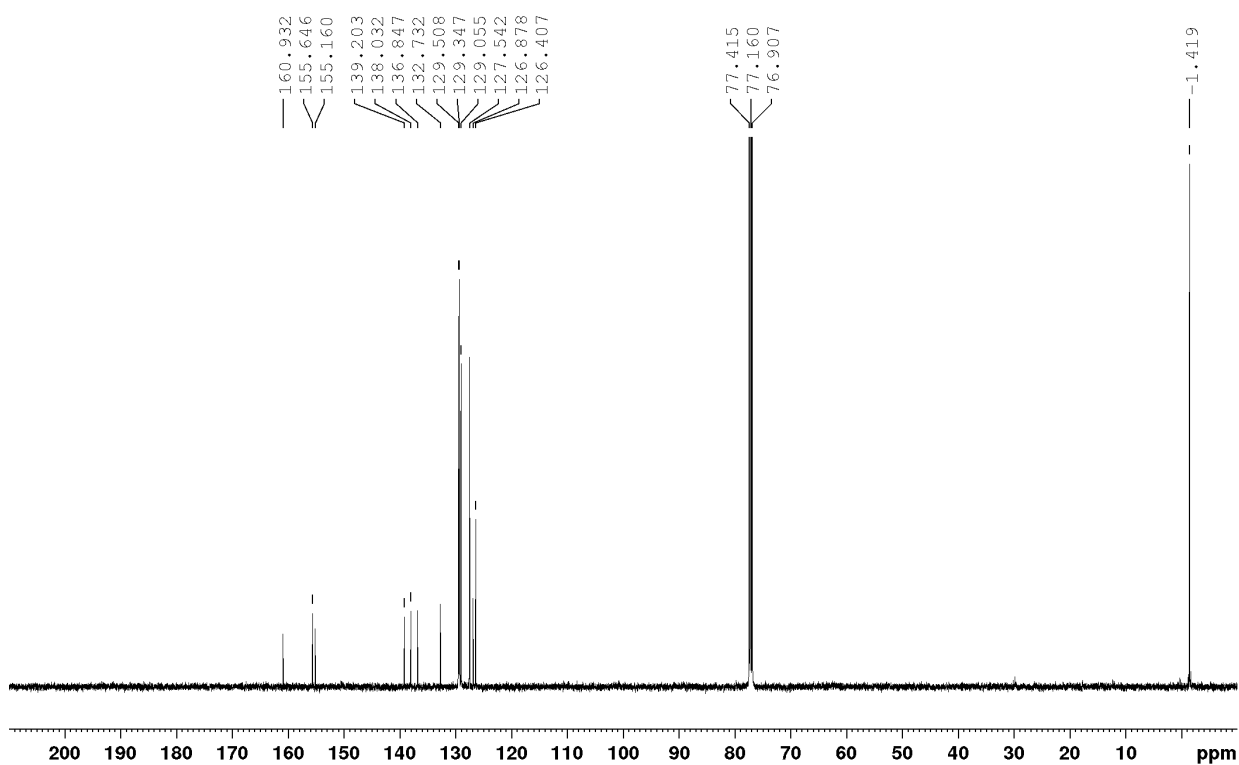
3-(4-Chlorophenyl)-5,7-dimethylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3c) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

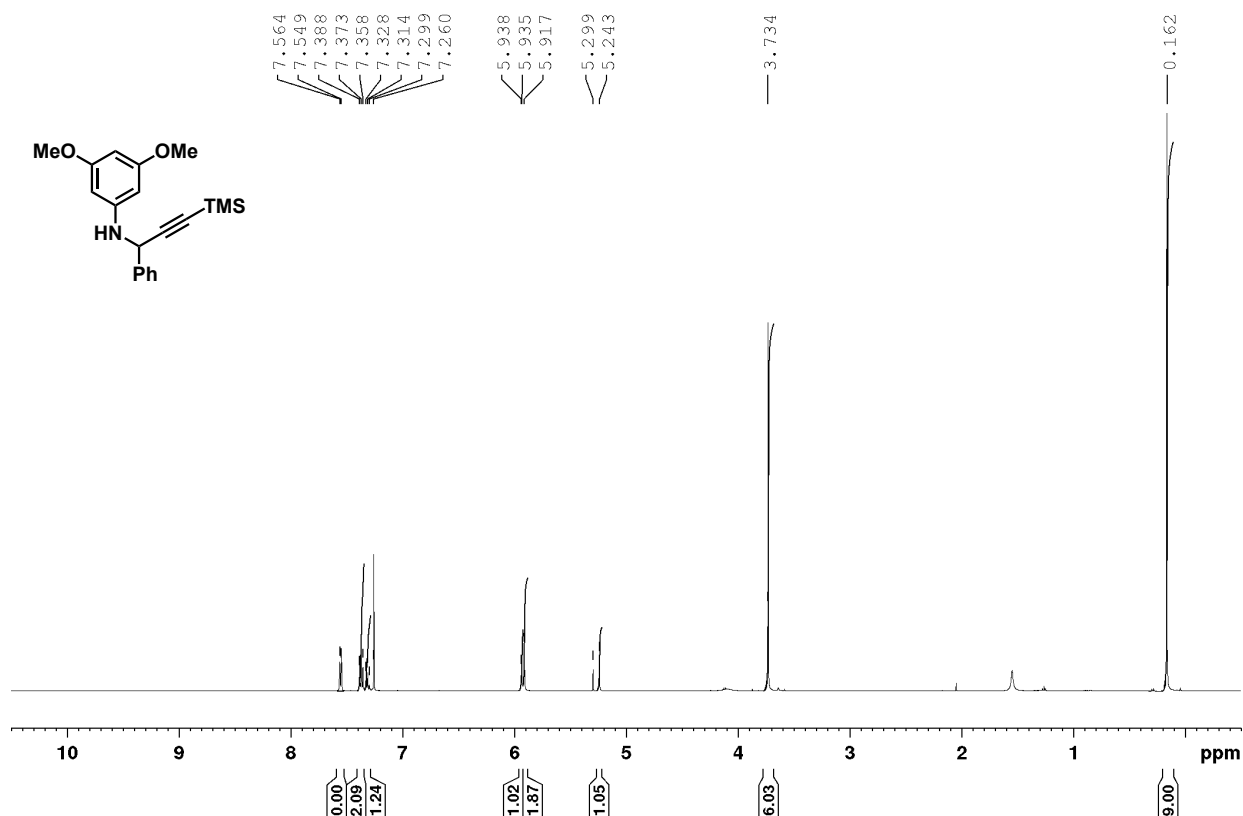
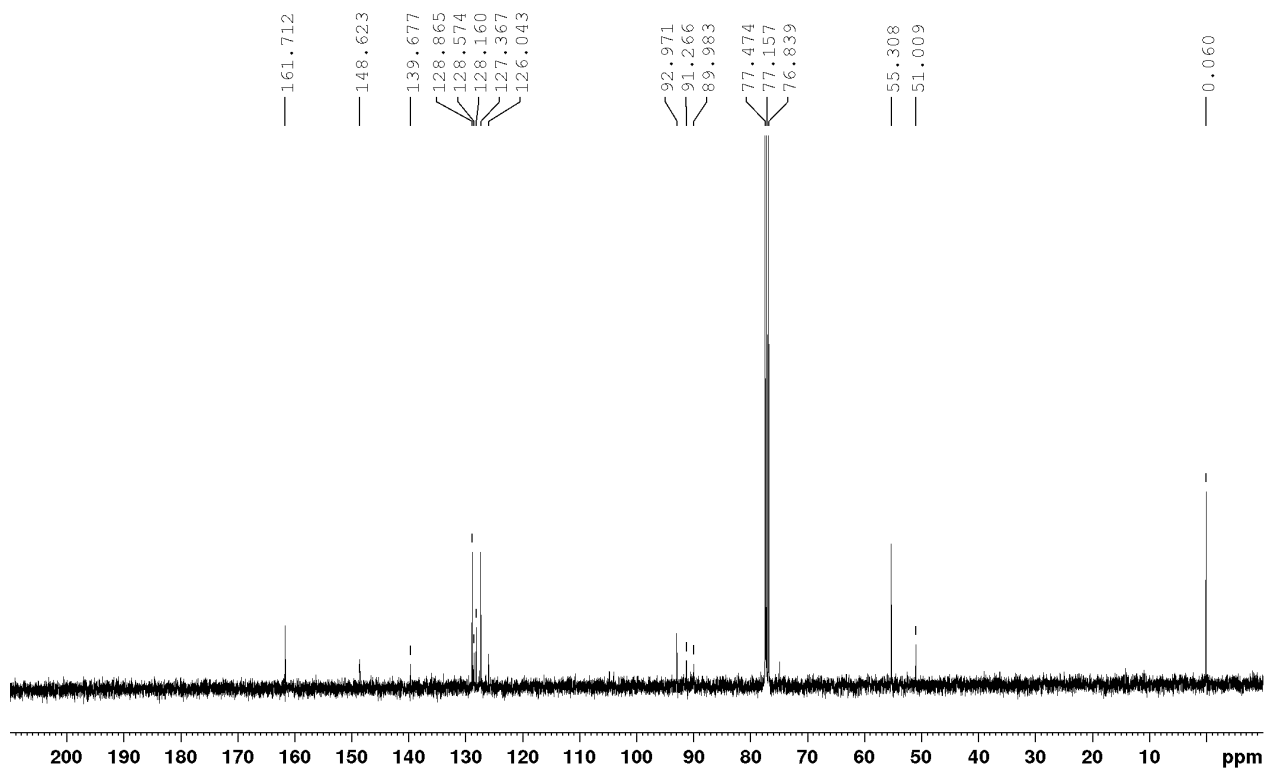
3-(4-Chlorophenyl)-7-isopropyl-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3d) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

3-(4-Chlorophenyl)-7-cyclohexyl-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3e) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

7-(*tert*-Butyl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3f) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

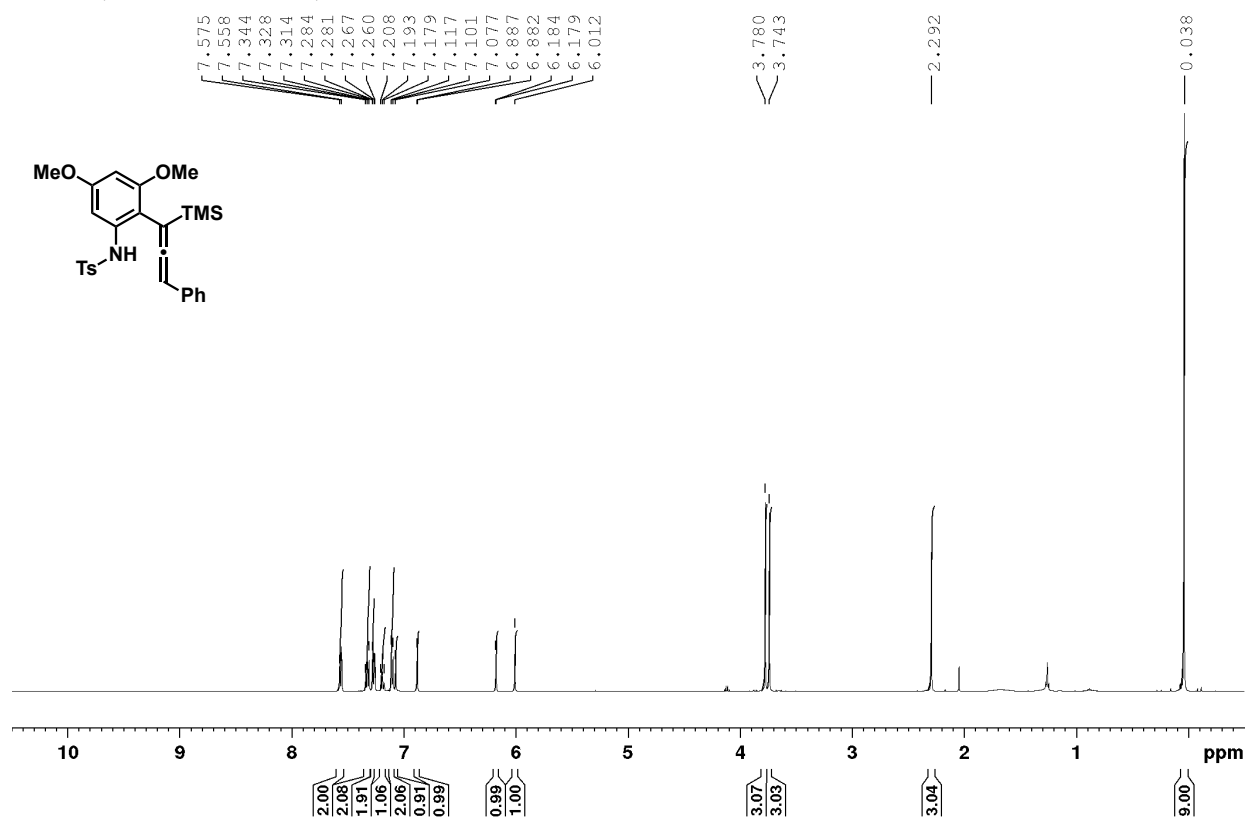
3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-7-phenylisoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3g) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

3-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[4,5-*b*]pyridine (3p) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

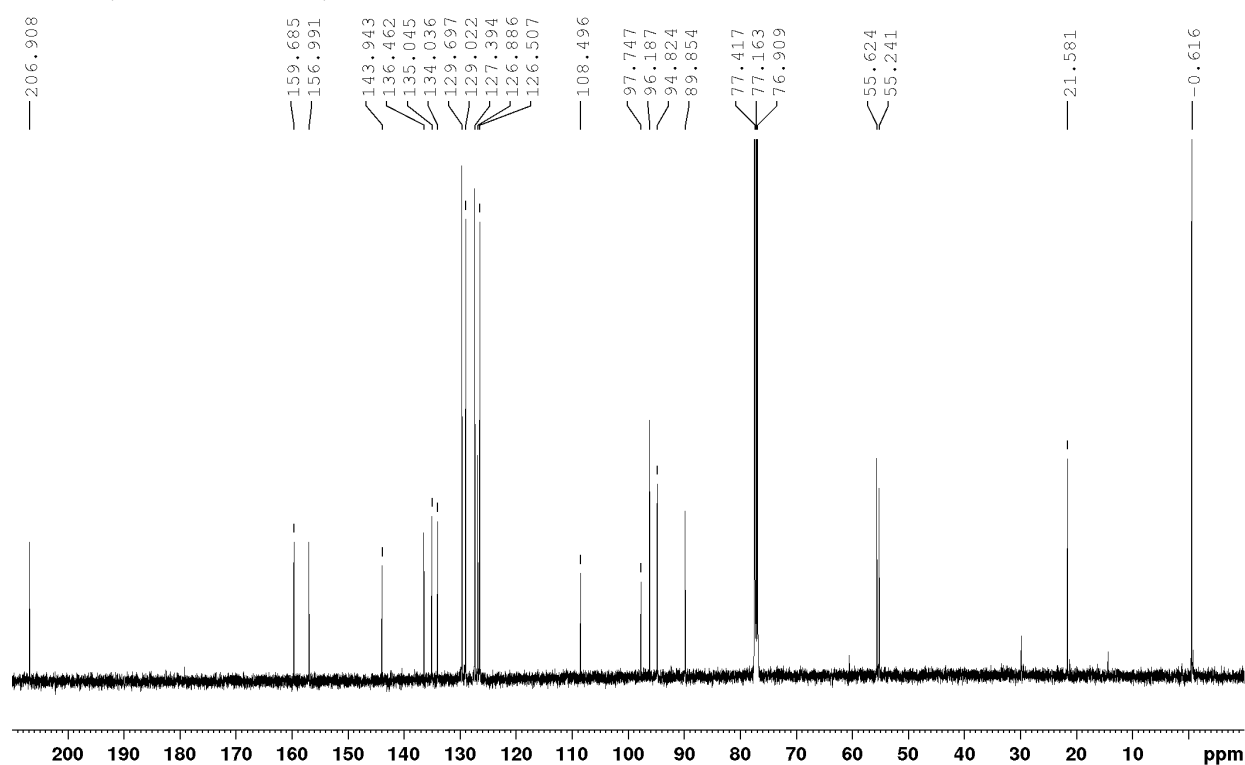
3, 5-Dimethoxy-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)aniline (20d) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

***N*-(3, 5-Dimethoxy-2-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)propa-1,2-dien-1-yl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (23)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



References

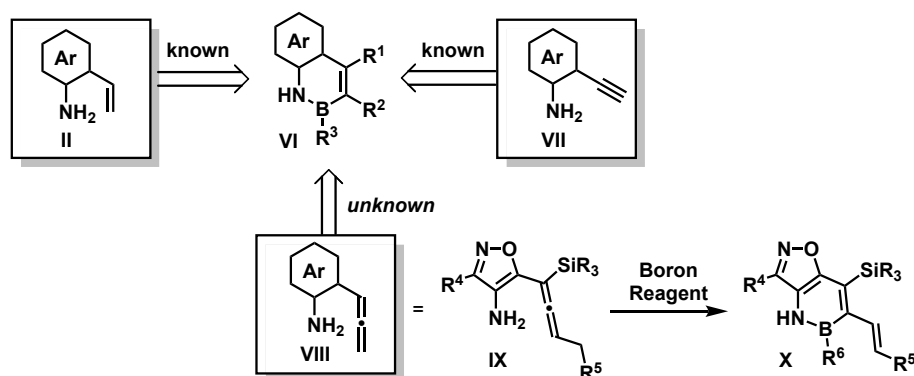
- (1) Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13580.
- (2) Reiter, L. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2714.
- (3) Zhang, Y.; Sun, Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2129.
- (4) Sakai, N.; Hori, H.; Ogiwara, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1905.
- (5) 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.
- (6) Hanan, E. J.; van Abbema, A.; 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.
- (7) Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- (8) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.
- (9) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
- (10) (a) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270. (b) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284-298; c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- (11) Fukui, K. *J. Phys. Chem.*, **1970**, *74*, 4161.
- (12) All molecular graphics were prepared with CYLview20; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, **2020** (<http://www.cylview.org>).

第四章

含ホウ素縮環イソキサゾール合成法の開発

の二重結合に付加できる試薬として三塩化ホウ素の使用、すなわち 1,2-アザボリン環の構築を着想した。求電子的ホウ素試薬を用いた 1,2-アザボリン **VI** の合成には、オレフィン **I**⁵⁾ やアルキン **VII**⁶⁾ を前駆体とした合成例はあるが、アレニ **VIII** を前駆体として利用した例は無い (Scheme 4-2)。そこで、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **IX** を 1,2-アザボリンの前駆体として用いることで、イソオキサゾール環と縮合したイソオキサゾロアザボリン **X** が合成できると予想した。アレニの連続する二重結合のうち、ホウ素が付加しなかった二重結合は *exo*-メチレンからビニル基へと異性化し、本反応は高度に官能基化したアザボリンを与えることを期待した。

本章では、まず 5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **IX** からアザボリン環 **X** を合成する反応条件を確立し、本反応の基質適用範囲の検討および推定反応機構の提唱を行った。



Scheme 4-2. Precursors for Arene-Fused 1,2-Azaborine Ring

4-3. イソオキサゾロアザボリンの合成

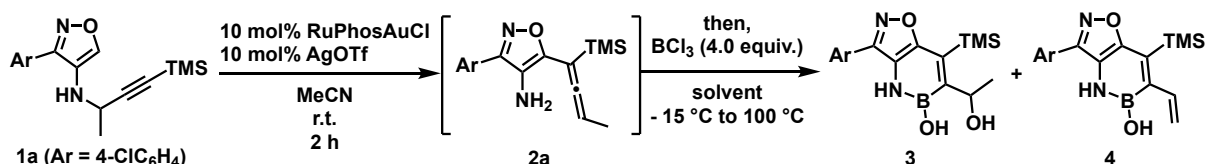
アザボリン環構築の検討には、第三章で用いたイソオキサゾール **1a** を引き続きモデル基質として用いた。第三章で最適化したプロパルギルアザ Claisen 転位反応の条件、すなわち、金触媒に RuPhosAuCl、銀塩に AgOTf、溶媒にアセトニトリルを用いる反応条件に固定した。反応開始後 2 時間で TLC 解析を行い、原料の消費を確認したのちアザボリン環構築反応を検討した。

4-3-1. 三塩化ホウ素を用いたアザボリン環構築の検討

はじめに、求電子剤として三塩化ホウ素⁵⁾を用いたアザボリン環構築に取り組んだ。まず実験手順について述べる。Claisen 転位反応によって 5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールを調製し、反応溶液をセライトでろ過したのちに濃縮した。そして新たな溶媒に溶解させたのち -15 °C の条件下で三塩化ホウ素を添加し、添加後は 100 °C の条件下で攪拌した。なお、三塩化ホウ素は 1.0 M 濃度のヘプタン溶液を用いた。以下、三塩化ホウ素を添加する反応で用いる溶媒の検討結果を述べる (Table 4-1)。ビニルアニリン誘導体からのアザボリン環構築で頻用されるトルエンを用いると、低収率ではあるが二つのヒドロキシ基を有するアザボリン **3** が 21% の収率で得られた (entry 1)。そこで、ベンゼン系の溶媒を検討した結果、1,2-ジクロロベンゼン (**3**: 28%, entry 2) と 1,2,4-トリクロロベンゼン (**3**: 43%, entry 3) を用いる条件でアザボリン **3** の収率が向上した。一方で、フルオロベンゼンを用いると、アザボリン **3** だけでなく、ヒドロキシ基を一つのみ有するアザボリン **4** も生成した (entry 4)。さらに、トリフルオロトルエンを用いるとアザボリン **4** のみが選択的に得られた (**4**: 35%, entry

5)。続いて、ハロゲン系溶媒として 1,2-ジクロロエタンを用いると、二つのアザボリンが同程度の収率で得られた (**3**: 41%, **4**: 48%, entry 6)。ジクロロメタンを用いた結果、総収率は低下したもののアザボリン **3** が 50%の収率で得られた (entry 7)。なお、クロロホルムを溶媒とするとアザボリン **3** が選択的に得られたがその収率は低下した (**3**: 38%, entry 8)。DMF を用いた際には、三塩化ホウ素を加えた直後に反応系中が複雑化し、アザボリンを含む生成物は得られなかった (entry 9)。Claisen 転位反応と同じアセトニトリルを溶媒として用いたところ、比較的高い収率でアザボリン **3** が得られた (**3**: 45%, entry 10)。ワンポットでの反応を試みると、反応の選択性はアザボリン **4** へ偏り、アザボリン **4** が 53%の収率で得られた (entry 11)。

Table 4-1. Condition Screening



entry	solvent	azaborine 3 (%) ^a	azaborine 4 (%) ^a
1	toluene	21	0
2	1,2-dichlorobenzene	28	0
3	1,2,4-trichlorobenzene	43	0
4	fluorobenzene	10	31
5	α,α,α -trifluorotoluene	0	35
6	DCE	41	48
7	CH ₂ Cl ₂	50 (50) ^b	0
8	CHCl ₃	38	0
9	DMF	0	0
10	MeCN	45	33
11	MeCN (one-pot)	15	53 (51) ^b

^a ¹H NMR yield using dibromomethane as an internal standard. ^b Isolated yield.

本検討で得られた二種のアザボリンは ¹H NMR での解析が困難であったため、単結晶 X 線構造解析によってその構造を明らかにした (Figure 4-1)。その結果、生成物 **3** と **4** のいずれもイソオキサゾール環が縮合した 1,2-アザボリンであり、ホウ素原子上の置換基は確かにヒドロキシ基であった。このホウ素原子上のヒドロキシ基は溶媒中に含まれる水分子、あるいは溶媒置換の過程で混入した水分子であると推測した。

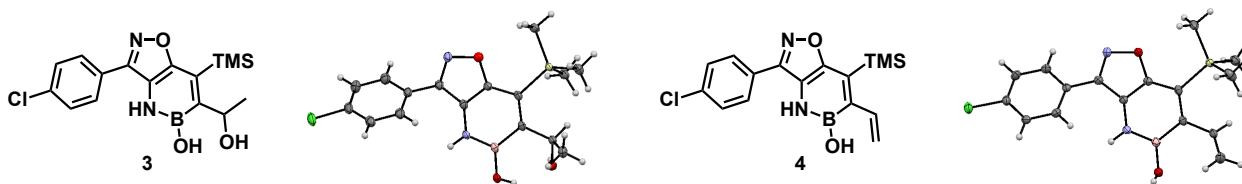
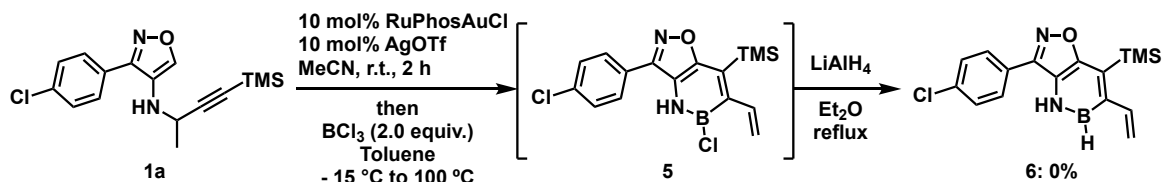


Figure 4-1. X-Ray Crystallographic Analysis of Azaborines 3 and 4

5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **2** からアザボリン環を構築する仮説を実証できたものの、二つのアザボリン **3**、**4** はいずれも不安定であり、単離後は-20 °C の保存条件でも一週間程度で分解し複雑な混合物を与えた。アザボリン環の酸素や水分子による分解⁷⁾や、ホウ素原子上にヒドロキシ基を有する誘導体での脱水による二量化⁸⁾が知られることから、イソオキサゾロアザボリン **3** と **4** は分解または二量化によって複雑化したと推測した。そこで、より安定で取り扱いやすい縮環アザボリンの構築を目指し、ホウ素原子上の置換基の検討に取り組んだ。

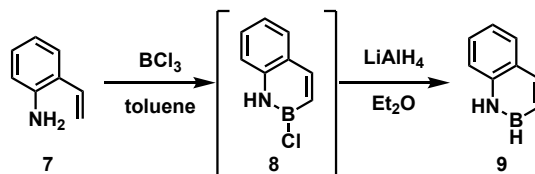
4-3-2. ホウ素上置換基の検討

5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールが、ビニルアニリンを原料とする 1,2-アザボリン合成と同じ B-Cl 結合を有する中間体 **5** を形成すると仮定し、B-Cl 結合の還元^aを試みた (Scheme 4-3)。三塩化ホウ素添加後の反応混合物に対し、水素化リチウムアルミニウムを用いてヒドリド還元を行った。しかしながら、B-H 結合を有するアザボリン **6** は生成せず、反応系中が複雑化した。この結果について、生成したイソオキサゾロアザボリン **6** が不安定であること、または推定中間体 **5** の構造が誤りであることの二通りの原因が考えられる。

Scheme 4-3. Reduction of B-Cl bond using LiAlH₄

続いて、求電子性の高い B-Cl 結合に対してメタノールを求核剤として作用させた (Scheme 4-5)。ホウ素原子上へのメタノールの付加¹⁰⁾を期待したが、側鎖にメトキシ基が付加した生成物 **11** が得られ、ホウ素原子上の置換基はヒドロキシ基であった。一方、かさ高い塩基である *t*-BuOK を用いる

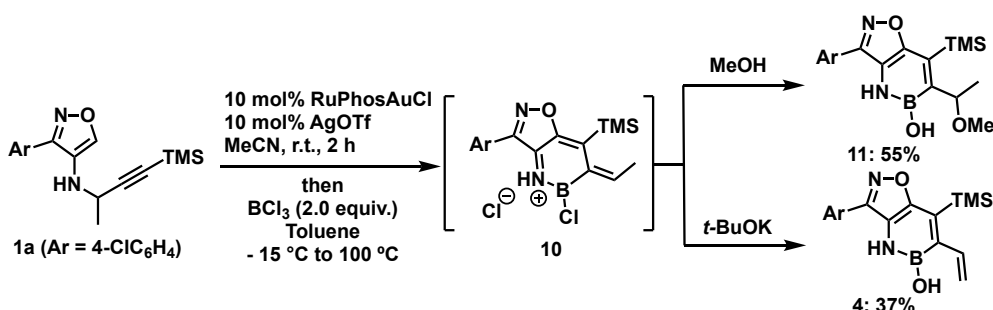
^a Ashe らは、三塩化ホウ素によって形成した 1,2-アザボリン環の B-Cl 結合を、水素化アルミニウム試薬で B-H 結合へと還元し、安定な 1,2-アザボリン **9** を合成した (Scheme 4-4)⁹⁾。



Scheme 4-4. Synthesis of 1,2-Azaborine 9

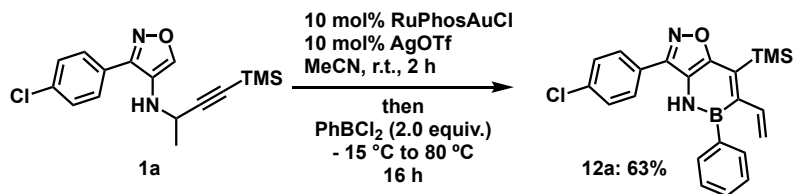
と、*tert*-ブトキシ基が付加した生成物は得られず、アルケン **4** が 37%の収率で得られた。これらの結果は、中間体 **10** の構造を示唆する。すなわち、三塩化ホウ素による環化ののち、中間体 **10** はホウ素原子上にのみクロロ基を有し、アレン由来の二重結合は *exo*-メチレンの構造をとる。メタノールが反応系中に存在すると *exo*-メチレンへ付加し、*tert*-ブトキシドのような強塩基は *exo*-メチレンの α 位のプロトンを引き抜き、いずれの場合も電子の移動によりアザボリン環の芳香族性が回復する。なお、前節のように反応系中に塩基を加えていない場合は、ホウ素から脱離した塩化物イオンによって脱プロトン化が進行すると推定した。

以上の検討より、ホウ素原子に置換基を有するアザボリンは合成できなかったが、求電子のホウ素試薬によって生成する中間体の構造が示唆された。アザボリン環構築後の修飾反応によるホウ素原子への置換基導入は困難であると判断し、続いて反応に関与しない置換基を有するホウ素試薬に注目した。



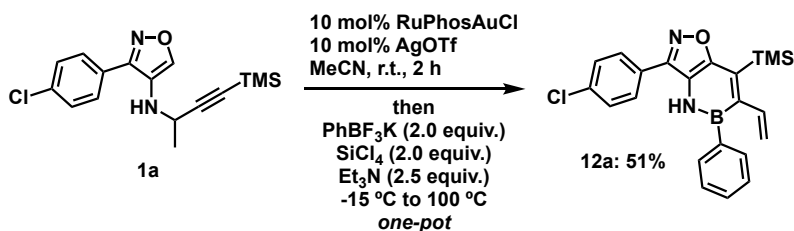
Scheme 4-5. Trials of Trapping of Intermediate **10**

三塩化ホウ素試薬から得られるアザボリン環は試薬由来の塩素原子をホウ素上に有することから、ホウ素試薬に必要なハロゲン置換基の数は二つで十分であり、反応に関与しない置換基がホウ素上に存在しても環化は進行する⁵⁾。そこで、置換基を有する求電子のホウ素試薬を検討した。ジクロロフェニルボランを Claisen 転位反応後の反応溶液に対してワンポットで作用させて 80 °C に加熱すると、原料 **1a** およびアレン中間体 **2a** がすべて消費され、アザボリン **12a** が 63%の収率で得られた (Scheme 4-6)。このアザボリン **12a** はシリカゲルクロマトグラフィーで容易に単離可能であり、アザボリン **3**、**4** で懸念された分解反応も進行しなかった。ホウ素上のフェニル基による共役系の伸長によりアザボリン **12a** が安定化したと考えられる。しかしながら、置換基を有するジクロロボランで入手可能な試薬はジクロロフェニルボランのみであった。また、高反応性試薬であるジクロロボランは、容易に対応するボロン酸へと加水分解するため取り扱いや調製が困難である。合成の容易さと反応の再現性を考慮し、これ以上のジクロロフェニルボランを用いた検討は断念した。



Scheme 4-6. Using of Substituted Boron Reagents

ジクロロボランの代替となるホウ素試薬として有機トリフルオロボレート塩に着目した。カリウム有機トリフルオロボレート塩は、反応系中で Lewis 酸である四塩化ケイ素と反応してジハロゲン化ボランを与える^b。そこで、Claisen 転位反応後の反応溶液に対し、-15 °C の条件でカリウムフェニルトリフルオロボレートを 2.0 当量、四塩化ケイ素を 2.0 当量、トリエチルアミンを 2.5 当量加えて 100 °C の条件下で混合すると、ジクロロフェニルボランを添加した場合と同じアザボリンを 51% の収率で得た (Scheme 4-8)。カリウム有機トリフルオロボレート塩は入手可能な試薬の種類が多だけでなく、対応するボロン酸から容易に調製できることから、アザボリン環のホウ素原子への置換基導入に適すると判断した。そこで、アザボリン環構築のホウ素源には有機トリフルオロボレート塩を採用し、収率の向上を目指して反応条件の最適化に取り組んだ。

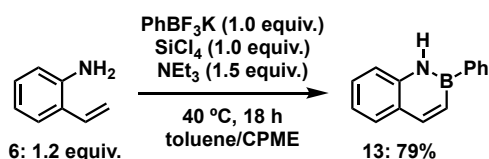


Scheme 4-8. A Trial of Using Organotrifluoroborate as a Boron Source

4-3-3. 反応条件最適化

アザボリン環構築反応の反応パラメータとして、反応溶媒、塩基、反応温度を検討した。まずは溶媒検討について述べる (Table 4-2)。前節の Scheme 4-8 と同じくアセトニトリル溶媒中-15 °C の条件においてワンポットでホウ素試薬類を添加し、反応温度を 100 °C まで上昇させるとアザボリン **12a** の収率が 80% まで向上した (entry 1)。以下、さらなる収率向上を目指して異なる反応溶媒を用いたアザボリン環形成を検討した。なお、溶媒変更の際には、節 4-3-1 と同じく Claisen 転位反応の終了

^b Vedejs らは有機カリウムトリフルオロボレート塩と Lewis 酸を用いるジハロゲン化ボランの調製法を見出し¹¹⁾、Molander らはこのジハロゲン化ボランを利用したアザボリン環構築法を報告した (Scheme 4-7)¹²⁾。



Scheme 4-7. Using Organotrifluoroborate and Tetrachlorosilane for 1,2-Azaborine Synthesis

後にセライトろ過および濃縮を行い、不活性化ガス雰囲気下で次の溶媒を添加した。アセトニトリルより長い炭素鎖を有するプロピオニトリルを用いると、副生成物のピリジン **14** の収率が向上し、アザボリン **12a** の収率が減少した (entry 2)。中間体であるアレン **2a** は酸性条件でピリジン **14** へと環化するため、このピリジン **14** の増加は、四塩化ケイ素より生じた塩酸により反応系中が酸性になったためと推察した。1,4-ジオキサンを用いた場合もアザボリン **12a** の収率が低下し、副生成物のピリジン **14** の収率が増加した (entry 3)。ジクロロエタンやクロロホルムを用いるとアザボリンの収率は向上したものの、アセトニトリルの条件には及ばなかった (61%: entry 4, 68%: entry 5)。酢酸エチルや DMF を溶媒としてもアザボリンの収率は向上しなかった (entries 6 and 7)。トルエン、 α,α,α -トリフルオロトルエン、CPME、THF を溶媒として用いると中間体であるアレンが残存し、目的のアザボリンの収率は向上しなかった (entries 8-11)。以上の結果より、アザボリン環を構築するためには、ワンポットでのホウ素試薬類の添加が最適であると判断した。

Table 4-2. Condition Screening

entry	solvent	azaborine 12a (%) ^a	allene 2a (%) ^a	pyridine 14 (%) ^a
1	MeCN (<i>one-pot</i>)	80	0	11
2	propionitrile	60	0	22
3	1,4-Dioxane	40	0	24
4	1,2-DCE	61	0	17
5	CHCl ₃	68	0	16
6	EtOAc	47	0	20
7	DMF	29	0	5
8	Toluene	44	22	31
9	PhCF ₃	43	17	8
10	CPME	37	44	28
11	THF	13	31	38

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

続いて、添加剤である塩基の影響を確かめた (Table 4-3)。トリエチルアミンから同じく三級のアルキルアミンであるジイソプロピルエチルアミンを用いた際には、同等の収率でアザボリン **12a** およびピリジン **14** が得られた (entry 1)。芳香族アミンである *N,N*-ジメチルアニリンを用いた場合も、ピリジン **14** の生成を抑制できず、またアザボリンの収率は低下した (40%: entry 2)。塩基としてピリジンを用いると、副生成物のピリジン **14** の生成は抑制されたがアザボリン **12a** の収率も低下した (entry 3)。また、無機塩として炭酸カリウムを用いると、反応系中が複雑化して目的物 **12a** は得ら

れなかった。これらの結果より、添加する塩基としてトリエチルアミンが適切であると判断した。

Table 4-3. Condition Screening

entry	Base	azaborine 12a (%) ^a	allene 2a (%) ^a	pyridine 14 (%) ^a
1	DIEA	80	0	12
2	<i>N,N</i> -dimethyl aniline	40	0	12
3	pyridine	58	0	trace
4	K ₂ CO ₃	complex mixture		

^a NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

以上の結果より、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **2a** よりアザボリン **12a** を合成する反応の最適条件を得た。5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **2a** は酸に不安定な中間体にもかかわらず、反応系中でジハロゲン化ボランを生成するためには四塩化ケイ素存在下で加熱が必要である。四塩化ケイ素から生じる塩酸によるアレニル **2a** の環化を防ぐために、塩基が重要な役割を果たすと推察した。

4-3-4. 基質適用範囲の探索

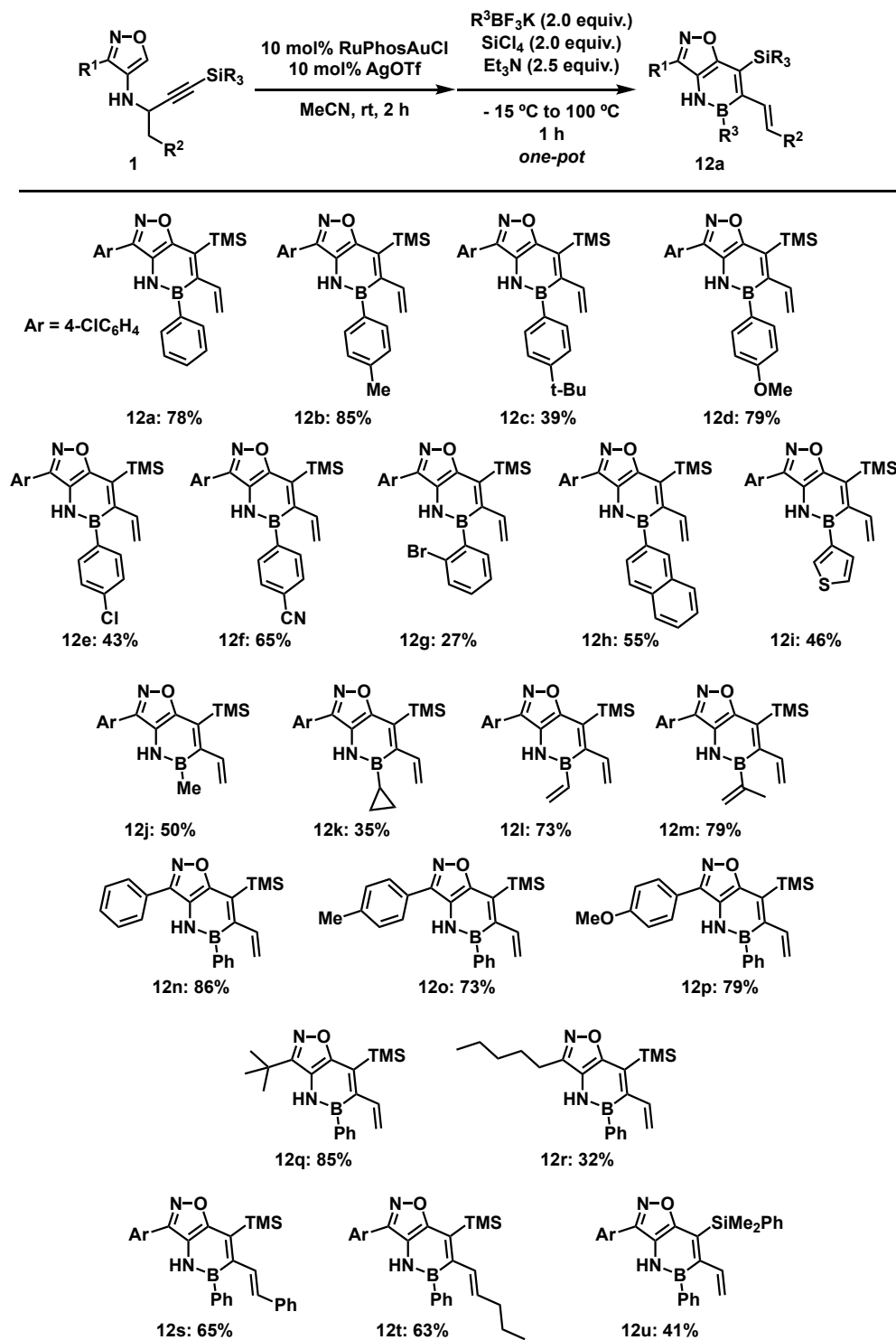
前節で得た最適条件 (Table 4-2, entry 12) を用いて、イソオキサゾロアザボリン **12** 合成の基質適用範囲の検討を行った (Scheme 4-9)。本検討では、トリフルオロボレート塩、イソオキサゾール 3 位の置換基 R¹、側鎖のプロパルギル位の置換基 R²、シリル基の 4 点を検討した。

トリフルオロボレート塩の置換基として、電子供与性および電子求引性置換基を有するアリール基、アルキル基、アルケニル基を有するアザボリンが得られた。アリール基は電子供与性置換基を有する場合に収率が向上する傾向があり (**12b-d**)、電子求引性置換基であるクロロ基やシアノ基を有する場合は収率が低下した (**12e**: 43%, **12f**: 65%)。オルト位にブロモ基を有する場合、立体障害によってアザボリンの収率が大幅に減少した (**12g**: 27%)。ナフチル基を有する場合収率は中程度であり (**12h**: 55%)、チオフェニル基ではアザボリンの収率が減少した (**12i**: 46%)。置換基がメチル基の場合、アザボリン **12j** が中程度の収率で得られたが、ヒドロキシ基を有するアザボリン **3**、**4** と同様、-20 °C の保存条件でも 1 週間以内に分解した。一方、シクロプロピル基を有するアザボリン **12k** は低収率ではあるがアザボリン **12j** とは対照的に安定であった。オレフィン基を有するトリフルオロボレートを用いると対応するアザボリンがいずれも良好な収率で得られた (**12l**: 73%, **12m**: 79%)。

イソオキサゾール環の置換基 R¹ についての影響を検討すると、フェニル基 (**12n**)、電子供与性置換基を有するアリール基 (**12o-p**)、*tert*-ブチル基 (**12q**)、*n*-ペンチル基 (**12r**) をホウ素上に有するアザボリンがそれぞれ得られた。*n*-プロピル基を有するアザボリンの収率が大きく低下したのは、

一段階目であるプロパルギルアザ Claisen 転位反応の収率が影響していると推察した。

プロパルギル位の置換基 R^2 については、ベンジル基 (**12s**)、 n -ブチル基 (**12t**) を有する基質が対応するアザボリンを *E* 体で与えた。シリル基については、ジメチルフェニルシリル基を有する場合に対応するアザボリンが中程度の収率で得られた (**12u**: 41%)。



Scheme 4-9. Substrate Scope of Propargyl Aza-Claisen Rearrangement/Borylative Cyclization Cascade

なお、ホウ素上にフェニル基を有するアザボリン **12n** についても単結晶 X 線構造解析を行い、トリフルオロボレート塩を用いた合成でもイソオキサゾール環とアザボリン環が縮合した二環式骨格が得られることを明らかにした (Figure 4-2)。

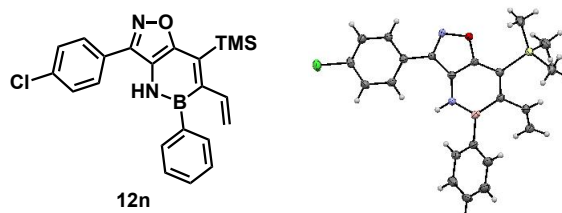
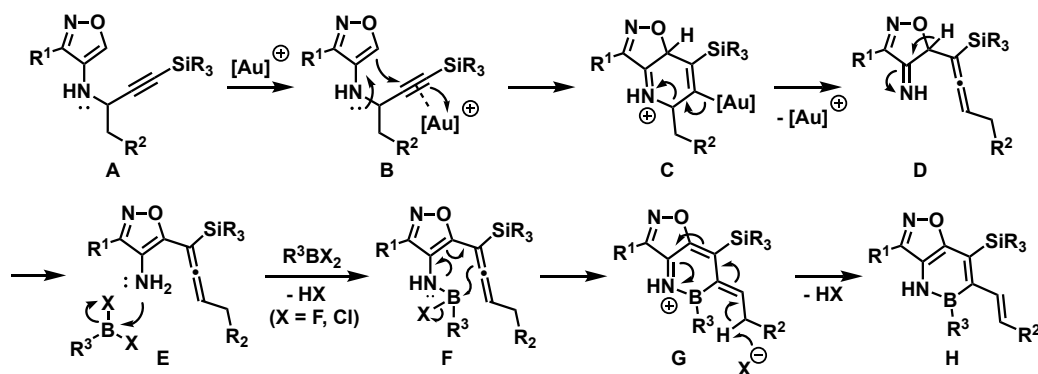


Figure 4-2. X-Ray Crystallographic Analysis of Isoxazoloazaborine **12n**

4-4. 推定反応機構

推定反応機構を以下に示す (Scheme 4-10)。第三章で述べた通り、カチオン性金触媒がイソオキサゾール **A** の側鎖のアルキン求電子的に活性化し、(B)、Claisen 転位反応の生成物である 5-アレン-4-アミノイソオキサゾール **E** が生成する。有機トリフルオロボレート塩と四塩化ケイ素から生じるジハロゲン化ボラン (R^3BX_2) が中間体 **E** のアミノ基によって捕捉され、BN 結合を有する中間体 **F** が生成する。そして、ホウ素原子上のハロゲンの脱離をとまなう環化により縮環構造を有する中間体 **G** が形成したのち、脱プロトン化と芳香族性の回復によってイソオキサゾロアザボリン **H** が形成する。

三塩化ホウ素を作用させたのちにメタノールを添加した際に、ホウ素原子上ではなく側鎖にメトキシ基が付加した実験結果 (Scheme 4-5) は、中間体 **G** の存在を示唆する。また、かさ高い塩基である *t*-BuOK を用いた際に、アルコキシ基が付加した生成物ではなくオレフィンが得られたことも、中間体 **G** の存在を支持する。



Scheme 4-10. Plausible Mechanism

4-5. 誘導体化検討

最後に、得られたイソオキサゾロアザボリンの誘導体化を検討した。イソオキサゾロアザボリン **12a** をモデル基質とし、シリル基、アザボリン環の N-H 結合、そしてビニル基の三箇所を反応点とする誘導体化を目指した。結論を先に述べると、イソオキサゾロアザボリン **12a** の誘導体化はいず

れも成功しなかった。以下、検討の詳細について述べる。

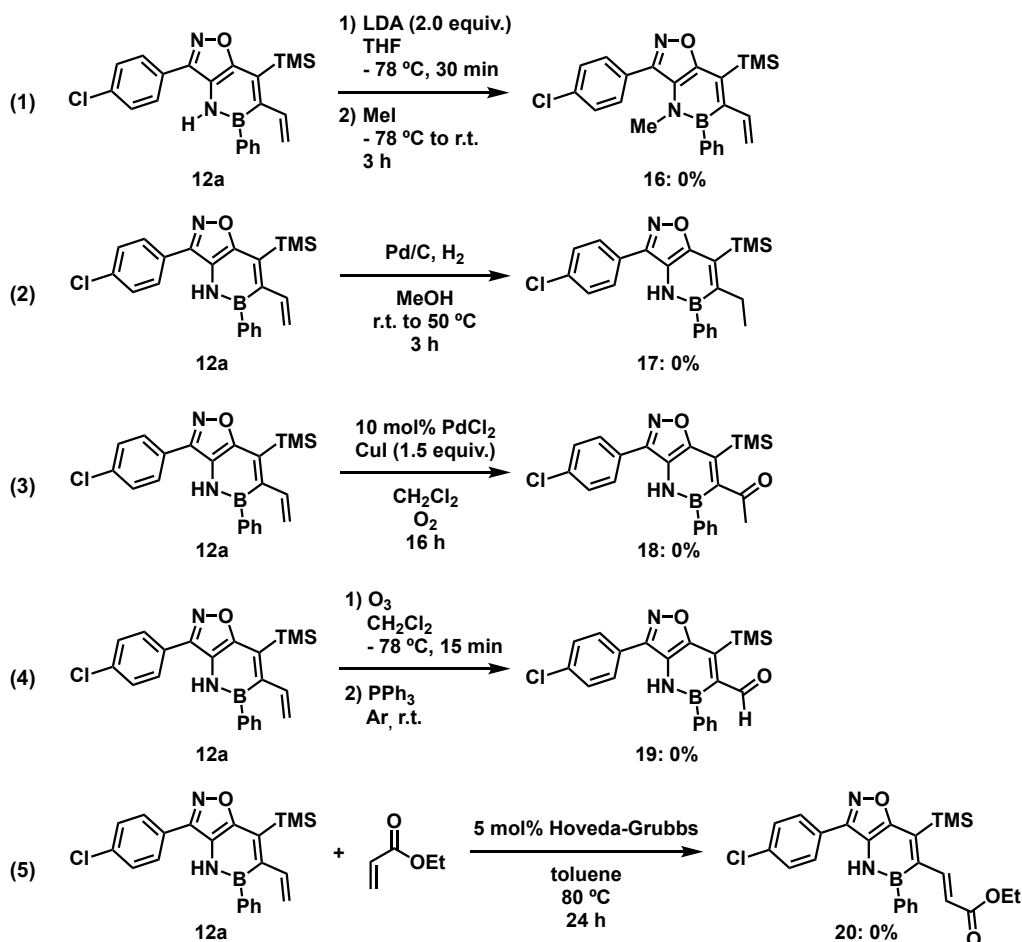
まずはアザボリン環上のシリル基の除去を検討した (Table 4-4)。まず、メタノール溶媒中で炭酸カリウムと混合したがシリル基は除去されず、原料が全量回収された (entry 1)。続いて、フッ化物イオンを用いたシリル基の除去を狙い、フッ化セシウムやフッ化水素ピリジンを使用した、これらの条件でも原料が全量回収された (entries 2 and 3)。ジクロロメタン溶媒中でトリフルオロ酢酸を作用させたが、この場合は複雑混合物が得られた (entry 4)。これらの検討結果より、アザボリン環のシリル基の除去は断念した。

Table 4-4. Examination of Protodesilylation of Isoxazoloazaborine 12a

entry	condition	yield (%)
1	K ₂ CO ₃ , MeOH, r.t. to reflux, 3 h	0
2	CsF (2.0 equiv.), EtOH, r.t. to reflux, 3 h	0
3	HF·pyridine	0
4	TFA, CH ₂ Cl ₂ , r.t., 16 h	0

次に、アザボリン環の N-H 結合の強塩基による脱プロトン化とハロゲン化アルキルによる N-アルキル化を目指した (Scheme 4-10-1)。THF 溶媒中、強塩基としてリチウムジイソプロピルアミドを作用させ、脱プロトン化後にアルキル化剤としてヨードメタンを添加した。しかしながら、N-アルキル化は全く進行せず、原料 **12a** が回収された。

シリル基および N-H 結合の変換が困難であったため、アザボリン環に置換したビニル基の変換に着目した。まず、パラジウム炭素を用いた接触還元によるアルケンの還元を試みた (Scheme 4-10-2)。メタノール溶媒中、パラジウム炭素を触媒として、水素による還元を試みたが、ビニル基は全く還元されず、原料 **12a** が全量回収された。つづいて、パラジウム触媒を用いた Wacker 酸化による、オレフィンのカルボニル基への変換を試みた (Scheme 4-10-3)。塩化パラジウムを触媒とし、ジクロロメタン溶媒中でヨウ化銅と酸素を作用させた。しかしながら、こちらも全く目的物 **18** は生成せず、原料 **12a** が残存した。また、オゾン分解によるアルデヒド **19** への変換も試みた (Scheme 4-10-4)。ジクロロメタン溶媒中、オゾンを経験させるところ、TLC 解析によってオゾニド中間体の生成を確認したものの、トリフェニルホスフィンによる還元の手続きにて反応系中が複雑化し、アルデヒド **19** は得られなかった。最後にオレフィンメタセシスを検討した。すなわち、5 mol% の Hoveyda-Grubbs 触媒の存在下、トルエン溶媒中でアクリル酸エチルと混合した (Scheme 4-10-5)。しかしながら、この反応もアザボリン **20** は生成せず、原料 **12a** が回収されるのみであった。



Scheme 4-10. Trials of Derivatization of Isoxazoloazaborine 12

4-6. まとめ

本章では、第三章で取り扱い可能になった *o*-アレニルアニリンのアナログ、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール **2** を用いたアザボリン環構築法について述べた。ホウ素源として三塩化ホウ素を用いると、溶媒条件によってヒドロキシ基を二つ有するアザボリン **3** および一つ有するアザボリン **4** を得た。有機トリフルオロボレート塩と四塩化ケイ素より生じるジハロゲン化ボランを用いると、ホウ素上に置換基が導入されたアザボリン **12** を得た。これら三種類のイソオキサゾロアザボリンの構造は単結晶 X 線構造解析で明らかにした。構築したイソオキサゾロアザボリン **12** の誘導体化は達成できなかったものの、前駆体としてアレンを用いる新規 BN 芳香族化合物の合成法の開発に成功した (Figure 4-3)¹³⁾。

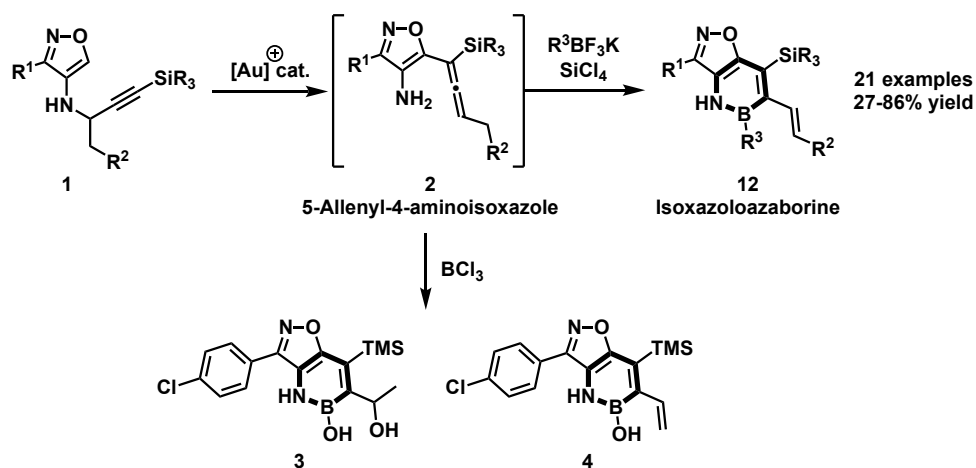


Figure 4-3. Construction of Isoxazoloazaborine Ring through Propargyl Aza-Claisen Rearrangement/Borylative Cyclization Cascade Reaction

References

- (1) Wang, X.; Zhang, F.; Liu, J.; Tang, R.; Fu, Y.; Wu, D.; Xu, Q.; Zhuang, X.; He, G.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5714.
- (2) (a) Gronowitz, S.; Ander, I. *Chem. Scr.* **1980**, *15*, 145. (b) Dewar, M. J. S.; Marr, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3782.
- (3) Casado, M. R. S.; Jimenez, M. C.; Bueno, M. A.; Barriol, M.; Leenaerts, J. E.; Pagliuca, C.; Lamenca, C. M.; De Lucas, A. I.; García, A.; Trabanco, A. A.; Rombouts, F. J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5221.
- (4) Morita, T.; Murakami, H.; Asawa, Y.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113558.
- (5) Dewar, M. J. S.; Dietz, R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2728.
- (6) Zhuang, F. -D.; Han, J. -M.; Tang, S.; Yang, J. -H.; Chen, Q. -R.; Wang, J. -Y.; Pei, J. *Organometallics* **2017**, *36*, 2479.
- (7) Lamm, A. N.; Liu, S. -Y. *Mol. BioSyst.* **2009**, *5*, 1303.
- (8) Dewar, M. J. S.; Dewar, R. B. K.; Gaibel, Z. L. F. *Org. Synth.* **1966**, *46*, 65.
- (9) S Pan, J.; Kampf, J. W.; Ashe III, A. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 506.
- (10) Marwitz, A. J. V.; Abbey, E. R.; Jenkins, J. T.; Zakharov, L. N.; Liu, S. -Y. *Org Lett.* **2007**, *9*, 4905.
- (11) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020.
- (12) (a) Davies, G. H. M.; Zhou, Z. -Z.; Jouffroy, M.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 549. (b) Wisniewski, S. R.; Guenther, C. L.; Argintaru, O. A.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 365.
- (13) Tsuda, M.; Morita, T.; Nakamura, H. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1942.

Experimental section

General techniques

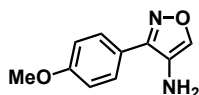
NMR spectra were recorded on a Bruker biospin AVANCE II (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C , 128 MHz for ^{11}B) or a Bruker biospin AVANCE III (500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C , 160 MHz for ^{11}B) instrument in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in units parts per million (ppm) relative to the signal (0.00 ppm) for internal tetramethylsilane for solutions in CDCl_3 (7.26 ppm for ^1H , 77.16 ppm for ^{13}C). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s; singlet, d; doublet, dd; doublet of doublets, t; triplet, dt; doublet of triplets q; quartet, quint; quintet, m; multiplet, br; broad, *J*; coupling constants in Hertz. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Only the strongest and/or structurally important peaks are reported as IR data given in cm^{-1} . Mass spectra were measured using a JMS-700 Mstation and Bruker micrOTOF II. HRMS (EI, 70 eV) was calibrated as perfluorokerosene and HRMS (ESI-TOF) was calibrated as sodium formate. 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 an aqueous alkaline KMnO_4 solution. Gel permeation chromatography (GPC) for purification was performed on Japan Analytical Industry Model LC-9225 NEXT (recycling preparative HPLC) and a Japan Analytical Industry Model UV-600 NEXT ultraviolet detector with a polystyrene gel column (JAIGEL-1H, 20 mm $\times$ 600 mm), using chloroform as solvent (3.5 mL/min). Column chromatography was performed on Silica Gel 60 N, purchased from Fuji Silysia Chemical Ltd. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (1.0 mm) prepared in our laboratory. 4-*N*-Propargylaminoisoxazoles **1a-b**, **1d**, **1f**, **1h-i**¹⁾ and potassium organotrifluoroborates²⁾ were synthesized according to the literatures.

1. Synthesis of 3-substituted-4-aminoisoxazoles

Synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-amine

To a mixture of (*Z*)-*N*-hydroxy-4-methoxybenzimidoyl chloride³⁾ (3.71 g, 20.0 mmol) and ethyl (*E*)-3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate⁴⁾ (3.38 g, 20.0 mmol) in MeCN (2 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), triethylamine (3.3 mL, 24 mmol) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3 h, the residue was poured into diethyl ether and water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetic acid (4 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), 6 M HCl (10 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate) was added under an argon atmosphere. After being refluxed for 6 h, the residue was poured into ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in *tert*-butyl alcohol (3 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate), diphenyl phosphoryl azide (4.3 mL, 20 mmol) and triethylamine (2.8 mL, 20 mmol) were added. After being stirred at 85 °C for 12 h, the residue was passed through a pad of silica gel and concentrated *in vacuo*. Then, 4 M HCl in dioxane (10 mL/mmol of 3-(pyrrolidin-1-yl)acrylate) was added to the residue. After being stirred at room temperature for 3 h, saturated aq. NaHCO_3 was added. The mixture was poured into ethyl acetate, the aqueous layer was extracted with two portions of ethyl acetate. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in*

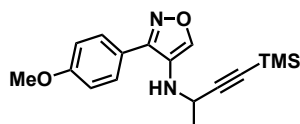
vacuo to afford 3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-amine (983 mg, 5.12 mmol, 26 % in 4 steps) as a white solid. Mp 73-74 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 3.13 (brs, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 144.1, 129.6, 129.0, 128.4, 127.6, 125.6; FT-IR (neat): 3400, 3333, 3222, 3124, 3124, 3065, 1633, 1454, 1396, 895, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₀H₁₀N₂O₂ + Na]⁺, 213.0634; found 213.0634.



2. *N*-Propargylation of 4-aminoisoxazoles

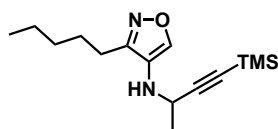
Representative procedure for the synthesis of 3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (1d)

A mixture of 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (743 μL, 4.5 mmol, 1.5 equiv.), 3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-4-amine (570 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) and acetic acid (360 μL, 6.0 mmol, 2.0 equiv.) in MeOH (4 mL/1 mmol of 4-aminoisoxazoles) was stirred at 0 °C for 10 min. To the solution was added NaBH₃CN (566 mg, 9.0 mmol, 3.0 equiv.) at 0 °C. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by addition of water. The resultant mixture was extracted with CH₂Cl₂ 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 with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give the desired compound **1d** (380 mg, 0.962 mmol, 32%) as an orange oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8, 2H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.00 (brs, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 155.2, 143.5, 129.3, 127.6, 121.2, 114.6, 106.5, 88.1, 55.5, 45.2, 22.4, 0.04; FT-IR (neat): 2972, 2842, 1635, 1611, 1463, 1251, 1051, 1032, 894, 837 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₇H₂₂N₂O₂Si + Na]⁺, 337.1343; found 337.1343.



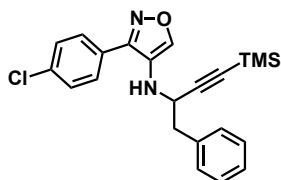
3-Pentyl-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1f)

Following the representative procedure using 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (619 μL, 3.8 mmol) and 3-pentylisoxazol-4-amine (392 mg, 2.5 mmol),¹⁾ purification by silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) afforded the desired compound **1f** (380 mg, 0.962 mmol, 32%) as a yellow solid. Mp 120-122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 3.84 (brs, 1H), 2.69 (brs, 1H), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.35 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.13 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 142.7, 127.7, 106.7, 88.0, 45.2, 31.7, 26.8, 24.3, 22.3, 14.1, 0.03; FT-IR (neat): 2957, 2867, 1732, 1698, 1558, 1541, 1507, 1457, 1052, 1032, 838, 762 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₅H₂₆N₂O₂Si + Na]⁺, 310.1707; found 310.1703.



3-(4-Chlorophenyl)-N-(1-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (**1g**)

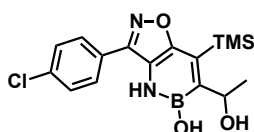
Following the representative procedure using 3-(4-chlorophenyl)isoxazol-4-amine (584 mg, 3.0 mmol)⁵⁾ and 1-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one (631 mg, 4.5 mmol),⁶⁾ purification by silica gel column chromatography with hexane : ethyl acetate (19 : 1) afforded the desired compound **1g** (380 mg, 0.962 mmol, 32%) as a brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 2H), 2.97 (brs, 1H), 0.15 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 144.4, 136.5, 135.8, 129.8, 129.3, 129.0, 128.7, 127.3, 127.2, 104.8, 90.3, 50.9, 41.6, -0.05; FT-IR (neat): 3338, 2958, 2898, 2167, 1618, 1494, 1413, 1249, 1093, 878, 843 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): *m/z* [C₂₂H₂₃ClN₂OSi + Na]⁺ calcd. for, 417.1160: found 417.1160.



3. Synthesis of isoxazoloazaborines

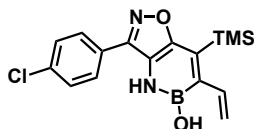
3-(4-Chlorophenyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-ol (**3**)

To a mixture of RuPhosAuCl (7.0 mg, 0.010 mmol) and AgOTf (2.6 mg, 0.010 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was passed through a pad of celite and concentrated *in vacuo*. The allene residue **2a** was dissolved in dichloromethane (3 mL). After the mixture was cooled at -40 °C, boron trichloride solution (1.0 M in heptane, 400 μL, 0.40 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 16 h. The reaction was quenched with H₂O. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by PTLC with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give 3-(4-chlorophenyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-ol **3** (18.2 mg, 0.050 mmol, 50%) as a yellow solid. Mp 169-170 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (brs, 1H), 6.56 (brs, 1H), 5.36 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.48 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 151.3, 139.6, 136.2, 129.8, 128.7, 127.2, 120.7, 72.6, 29.4, 25.4, 1.8; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 28.39; FT-IR (neat): 3345, 3270, 1410, 1275, 1046, 840 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₁₆H₂₀ClN₂O₃SiB]⁺, 362.1025: found 362.1020.



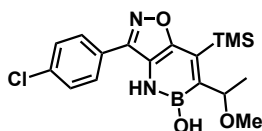
3-(4-Chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinylisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinin-5(4H)-ol (**4**)

To a mixture of RuPhosAuCl (7.0 mg, 0.010 mmol) and AgOTf (2.6 mg, 0.010 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **1a** (31.9 mg, 0.100 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was cooled at -40 °C, then boron trichloride solution (1.0 M in heptane, 400 μ L, 0.400 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to 100 °C, and stirred for 16 h. The reaction was quenched with H₂O. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by PTLC with hexane : ethyl acetate (19 : 1) to give 3-(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinylisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinin-5(4H)-ol **4** (17.5 mg, 0.051 mmol, 51%) as a yellow solid. Mp 135-136 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 18.0, 11.5 Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 0.47 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 151.3, 142.5, 140.2, 136.2, 129.9, 128.7, 127.2, 120.4, 118.0, 1.2; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 27.78; FT-IR (neat): 3318, 2923, 1410, 1251, 1015, 834 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₁₆H₁₈BClN₂O₂Si]⁺, 345.0995; found 345.0985.



3-(4-Chlorophenyl)-6-(1-methoxyethyl)-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinin-5(4H)-ol (**11**)

To a mixture of RuPhosAuCl (7.0 mg, 0.010 mmol) and AgOTf (2.6 mg, 0.010 mmol) in a sealed vial, 4-propargylaminoisoxazole **11** (31.9 mg, 0.100 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, the mixture was filtrated with celite pad, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene (2 mL) and cooled at -40 °C, then boron trichloride solution (1.0 M in heptane, 400 μ L, 0.400 mmol) was added. The reaction mixture was warmed to 100 °C, and stirred for 1 h. The reaction was quenched with MeOH. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by PTLC with hexane : ethyl acetate (9 : 1) to give desired product **8** (20.8 mg, 0.055 mmol, 55%) as a white solid. Mp 172-173 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 4.77 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.51 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 151.3, 141.1, 136.1, 129.8, 128.7, 127.3, 120.9, 81.2, 57.0, 29.8, 23.3, 2.0; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 28.40; FT-IR (neat): 3300, 2981, 1770, 1407, 1248, 913, 747 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd. for [C₁₇H₂₂BClN₂O₃Si + Na]⁺, 399.1073; found 399.1077.



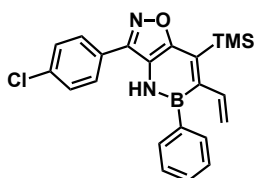
4. Synthesis of isoxazoloazaborines **12** via gold-catalyzed propargyl aza-Claisen rearrangement/borylative cyclization cascade

General procedure of isoxazoloazaborines **12** synthesis

To a mixture of RuPhosAuCl (0.10 equiv.) and AgOTf (0.10 equiv.) in a Biotage microwave vial, 4-propargylaminoisoxazole **1** (1.0 equiv.) in acetonitrile (10 mL/mmol of **1**) was added at room temperature under an argon atmosphere. After stirred at room temperature for 2 h, potassium organotrifluoroborate (2.0 equiv.), silicon tetrachloride (2.0 equiv.) and triethylamine (2.5 equiv.) were added to the mixture in the glovebox. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 1 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 PTLC to afford the desired products **12**.

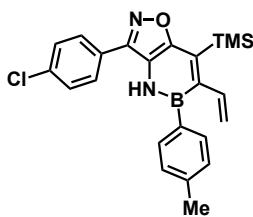
3-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12a**)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **12a** (319 mg, 1.0 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (368 mg, 2.0 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12a** (317 mg, 0.783 mmol, 78%) as a yellow solid. Mp 103-104 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 17.5, 11 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 33.90; FT-IR (neat): 3404, 2955, 2924, 1600, 1502, 1408, 1251, 869, 834 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₂H₂₂BClN₂OSi]⁺, 404.1283; found 404.1283



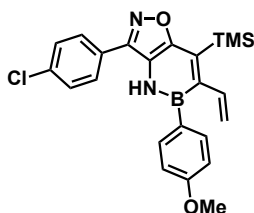
3-(4-Chlorophenyl)-5-(*p*-tolyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12b**)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.8 mg, 0.10 mmol) and potassium *p*-tolyltrifluoroborate (39.6 mg, 0.20 mmol),² purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12b** (35.4 mg, 0.0845 mmol, 85%) as a brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 17.5, 11 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H) 0.53 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.1, 140.7, 138.4, 136.4, 133.2, 130.0, 128.9, 128.8, 127.0, 120.1, 21.6, 1.86; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 35.08; FT-IR (neat): 3404, 2954, 2920, 1606, 1500, 1408, 1250, 869, 834 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₃H₂₄BClN₂OSi]⁺, 418.1439; found 418.1451.



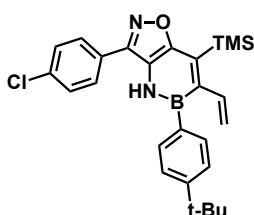
3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinine (12c)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium trifluoro(4-methoxyphenyl)borate (42.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12c** (34.4 mg, 0.0791 mmol, 79%) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.70 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.27 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 0.52 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.3, 160.2, 154.9, 151.2, 141.0, 140.8, 136.4, 134.7, 131.7, 130.0, 128.9, 127.1, 120.9, 119.9, 113.7, 55.2, 1.88; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 35.13; FT-IR (neat): 3403, 2954, 2898, 1601, 1499, 1407, 1234, 1179, 868, 832 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{O}_2\text{Si}]^+$, 434.1389; found 434.1387.



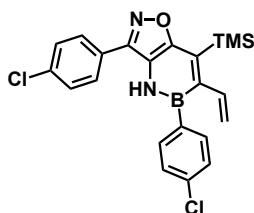
5-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinine (12d)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium (4-(*tert*-butyl)phenyl)trifluoroborate (48.0 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12d** (18.1 mg, 0.0393 mmol, 39%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 17.5, 11 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 34.41; FT-IR (neat): 3400, 2961, 2865, 1603, 1541, 1249, 1092, 869, 831 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 460.1909; found 460.1914.



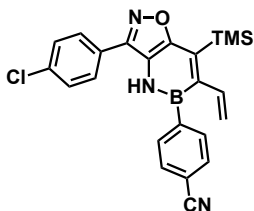
3,5-Bis(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12e)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium (4-chlorophenyl)trifluoroborate (43.7 mg, 0.20 mmol),² purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12e** (19.1 mg, 0.0434 mmol, 43%) as a brown solid. Mp 123-124 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (brs, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.52 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 35.26; FT-IR (neat): 3398, 2954, 2927, 1588, 1433, 1409, 1250, 1091, 869, 834 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₂H₂₁BCl₂N₂OSi]⁺, 438.0893; found 438.0883.



4-(3-(4-Chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinylisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-yl)benzonitrile (12f)

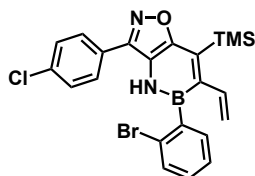
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium (4-cyanophenyl)trifluoroborate (41.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12f** (27.8 mg, 0.0647 mmol, 65%) as a yellow solid. Mp 229-230 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 17.5, 11 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 34.59; FT-IR (neat): 2956, 2921, 2849, 1716, 1698, 1540, 1507, 1014, 832 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₃H₂₁BClN₃OSi]⁺, 429.1235; found 429.1224.



5-(2-Bromophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12g)

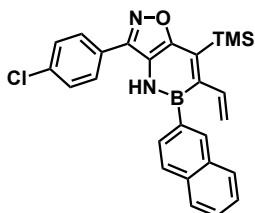
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium (2-bromophenyl)trifluoroborate (52.6 mg, 0.20 mmol),² purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12g** (13.0 mg, 0.0269 mmol,

27%) as a yellow solid. Mp 145-146 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 151.3, 141.6, 139.9, 136.5, 134.2, 132.1, 130.0, 129.9, 128.9, 126.9, 126.72, 126.65, 120.3, 119.6, 1.67; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 35.10; FT-IR (neat): 3400, 2955, 2925, 1716, 1600, 1503, 1251, 1092, 1337, 1250, 869, 833 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BBrClN}_2\text{OSi}]^+$, 482.0388: found 482.0380.



3-(4-Chlorophenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinine (12h)

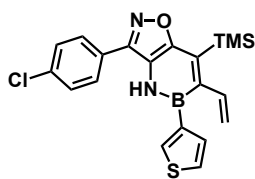
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium 2-naphthalenyltrifluoroborate (46.8 mg, 0.20 mmol),² purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12h** (25.0 mg, 0.0549 mmol, 55%) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (brs, 1H), 7.89-7.84 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.56 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 151.3, 141.5, 140.3, 136.4, 133.4, 133.3, 132.9, 130.4, 130.0, 128.9, 128.2, 127.9, 127.04, 127.01, 126.4, 126.1, 120.9, 120.6, 1.82; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 35.37; FT-IR (neat): 3400, 3052, 2956, 1598, 1545, 1467, 1250, 1092, 869, 833 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 454.1439: found 454.1484.



3-(4-Chlorophenyl)-5-(thiophen-3-yl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinine (12i)

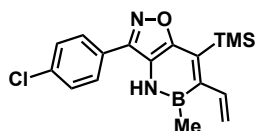
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium 3-thienyltrifluoroborate (38.0 mg, 0.20 mmol),² purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12i** (18.8 mg, 0.0458 mmol, 46%) as a yellow solid. Mp 97-98 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 17.5, 11 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 151.2, 141.2, 141.0, 136.5, 131.7, 131.1, 130.0, 128.9, 127.0, 125.6, 120.8, 119.6, 1.88; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 32.51; FT-IR (neat): 3404, 2954, 2897, 1600, 1542, 1434, 1249, 1091, 869, 833 cm^{-1} .

cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BClN}_2\text{OSSi}]^+$, 410.0847; found 410.0848.



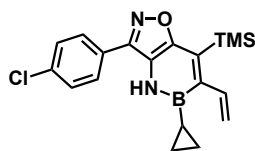
3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12j**)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium trifluoro(methyl)borate (24.3 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12j** (17.3 mg, 0.0504 mmol, 50%) as a brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 18.0, 2.0 Hz, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 150.9, 141.2, 139.5, 136.3, 129.9, 128.9, 127.3, 120.5, 118.3, 1.69; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 37.26; FT-IR (neat): 3410, 2955, 2898, 1601, 1548, 1409, 1251, 1093, 920, 833 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 342.1126; found 342.1118.



3-(4-Chlorophenyl)-5-cyclopropyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12k**)

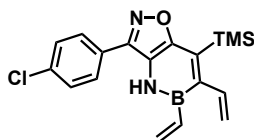
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium cyclopropyltrifluoroborate (29.6 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12k** (12.8 mg, 0.0347 mmol, 35%) as a yellow solid. Mp 119-120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 18.0, 11.5 Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 5.48 (dd, J = 18.0, 2.0 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 1H), 0.49 (s, 9H), 0.45-0.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 150.9, 140.7, 139.3, 136.3, 120.3, 118.9, 6.86, 1.68; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 36.90; FT-IR (neat): 3412, 3071, 2957, 1600, 1541, 1500, 1409, 1251, 1093, 867, 833 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 368.1283; found 368.1274.



3-(4-Chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-5,6-divinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12l**)

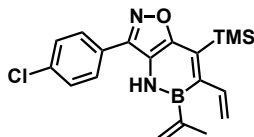
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium trifluoro(vinyl)borate (26.8 mg, 0.20 mmol), purification by

PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12l** (25.8 mg, 0.0727 mmol, 73%) as a brown solid. Mp 110-111 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 18.0, 2.0 Hz, 1H), 0.502 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 151.2, 140.8, 140.2, 139.2, 136.4, 130.0, 128.9, 128.2, 127.1, 120.5, 119.6, 1.60; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 32.28; FT-IR (neat): 3406, 3049, 2953, 1601, 1541, 1499, 1404, 1250, 1092, 1011, 868, 832 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 354.1126: found 354.1132.



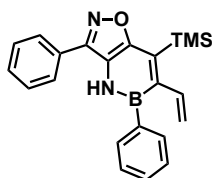
3-(4-Chlorophenyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinine (**12m**)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1a** (31.9 mg, 0.10 mmol) and potassium trifluoro(prop-1-en-2-yl)borate (29.6 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12m** (29.1 mg, 0.0790 mmol, 79%) as a brown solid. Mp 105-106 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ , 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 5.28-5.27 (m, 1H), 1.98 (t, J = 1.5 Hz, 3H), 0.50 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 151.1, 140.8, 140.7, 136.4, 130.0, 128.9, 127.1, 122.6, 120.3, 119.1, 23.2, 1.77; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 34.43; FT-IR (neat): 3410, 2953, 2899, 1601, 1541, 1500, 1408, 1251, 1093, 870, 834 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 368.1283: found 468.1274.



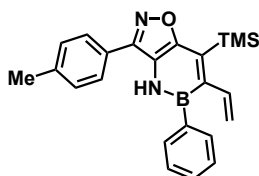
3,5-Diphenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinine (**12n**)

Following the general procedure using 3-phenyl-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1b** (28.4 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12n** (29.3 mg, 0.0851 mmol, 85%) as an brown solid. Mp 95-96 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 34.45; FT-IR (neat): 3403, 2954, 2897, 1541, 1458, 1395, 1250, 1234, 868, 841 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{OSi}]^+$, 370.1673: found 370.1674.



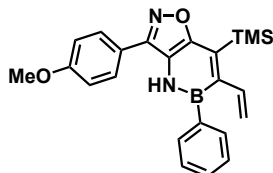
5-Phenyl-3-(*p*-tolyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12o**)

Following the general procedure using 3-(*p*-tolyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1c** (29.8 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12o** (31.7 mg, 0.0783 mmol, 78%) as a brown solid. Mp 75-76 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 34.71; FT-IR (neat): 3406, 2954, 2898, 1556, 1519, 1436, 1250, 1235, 869, 841 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₃H₂₅BN₂OSi]⁺, 384.1829; found 384.1839.



3-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12p**)

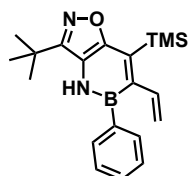
Following the general procedure using 3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1d** (31.4 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12p** (10.2 mg, 0.0286 mmol, 29%) as an orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 34.83; FT-IR (neat): 3404, 2955, 2898, 1613, 1518, 1434, 1252, 1175, 868, 835 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₃H₂₅BClN₂O₂Si]⁺, 400.1778; found 400.1786.



3-(*tert*-Butyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12q**)

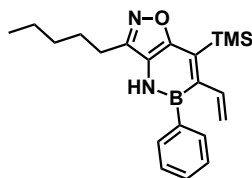
Following the general procedure using 3-(*tert*-butyl)-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1e**

(26.4 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12q** (30.0 mg, 0.0856 mmol, 86%) as a yellow solid. Mp 125-126 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (brs, 1H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 17.5, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.49 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 159.4, 141.3, 140.6, 133.2, 128.3, 128.0, 120.9, 119.8, 32.9, 28.9, 1.87; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 34.11; FT-IR (neat): 3429, 2961, 2902, 1538, 1395, 1250, 1238, 869, 840 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₀H₂₇BClN₂OSi]⁺, 350.1986: found 350.1981.



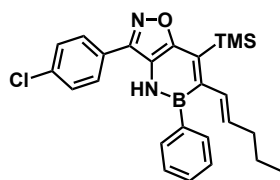
3-Pentyl-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12r**)

Following the general procedure using 3-pentyl-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1f** (27.8 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12r** (11.7 mg, 0.0321 mmol, 32%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.55 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45-1.34 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.48 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 153.0, 141.2, 140.7, 133.1, 128.3, 128.0, 121.8, 119.9, 31.7, 27.4, 24.5, 22.5, 14.1, 1.82; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 34.62; FT-IR (neat): 3254, 2955, 2929, 1541, 1507, 1435, 1405, 1249, 867, 842 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₁H₂₉BClN₂OSi]⁺, 364.2142: found 364.2131.



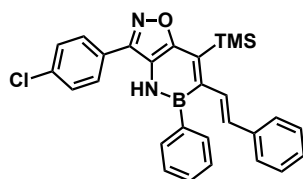
(*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-6-(pent-1-en-1-yl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (**12s**)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-3-yl)isoxazol-4-amine **1g** (36.1 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12s** (28.1 mg, 0.0628 mmol, 63%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.43 (dt, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.52 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 151.2, 141.3, 140.5, 136.4, 133.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.0, 120.8, 120.2, 1.83; ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 35.04; FT-IR (neat): 2956, 2925, 1716, 1698, 1541, 1507, 1456, 1338, 1249, 835 cm⁻¹; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for [C₂₅H₂₈BClN₂OSi]⁺, 446.1752: found 446.1750.



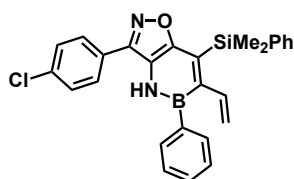
(*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-6-styryl-7-(trimethylsilyl)-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12t)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(1-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1h** (39.5 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12t** (31.3 mg, 0.0651 mmol, 65%) as a yellow solid. Mp 158-160 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 6H), 6.38 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 0.57 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 151.2, 141.2, 137.6, 136.4, 135.1, 133.1, 132.6, 130.0, 129.0, 128.89, 128.84, 128.65, 128.58, 128.2, 127.7, 127.0, 126.5, 120.8, 1.88; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 35.26; FT-IR (neat): 2954, 2923, 1748, 1716, 1540, 1507, 1456, 1338, 1092, 835 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 480.1596: found 480.1590.



3-(4-Chlorophenyl)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-phenyl-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12u)

Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-(dimethyl(phenyl)silyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine **1i** (38.1 mg, 0.10 mmol) and potassium phenyltrifluoroborate (36.8 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 39 : 1) afforded the desired product **12u** (19.3 mg, 0.0411 mmol, 41%) as a brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 6H), 6.90 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 0.80 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 151.3, 140.3, 139.1, 138.7, 136.5, 134.0, 133.1, 130.0, 129.3, 128.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.0, 121.0, 120.6, 0.75; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 35.35; FT-IR (neat): 3013, 2956, 2927, 1716, 1683, 1540, 1507, 1260, 913, 813 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 466.1439: found 466.1444.



5. X-ray Crystallographic Data of Compounds 3

Crystallography data and structure refinement for **3** (CCDC: 2027304)

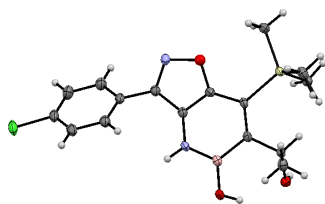


Table. Crystal data and structure refinement for **3**.

Empirical formula	$C_{16}H_{20}BClN_2O_3Si$	
Formula weight	362.69	
Temperature/K	90.0	
Crystal system	triclinic	
Space group	$P-1$	
Unit cell dimensions	$a = 10.2669(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 65.941(3)^\circ$
	$b = 12.8020(4) \text{ \AA}$	$\beta = 89.968(2)^\circ$
	$c = 14.8879(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 88.770(2)^\circ$
Volume/ $\text{\AA}^3$	1786.34(10)	
Z	4	
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.349	
μ/mm^{-1}	2.678	
$F(000)$	760.0	
Crystal size/ mm^3	$0.276 \times 0.132 \times 0.107$	
Radiation	Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)	
2θ range for data collection/ $^\circ$	6.502 to 149.986	
Index ranges	$-11 \leq h \leq 12, -16 \leq k \leq 15, -18 \leq l \leq 18$	
Reflections collected	22024	
Independent reflections	7092 [$R_{\text{int}} = 0.0183, R_{\text{sigma}} = 0.0173$]	
Data/restraints/parameters	7092/0/430	
Goodness-of-fit on F^2	1.080	
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0402, wR_2 = 0.1100$	
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0412, wR_2 = 0.1105$	
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.64/-0.51	

Crystallography data and structure refinement for **4** (CCDC: 2027305)

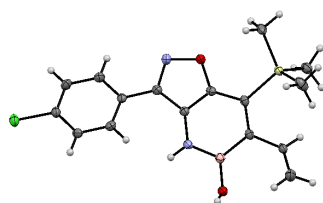


Table. Crystal data and structure refinement for 4.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₈ BClN ₂ O ₂ Si	
Formula weight	344.67	
Temperature/K	90.0	
Crystal system	monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 13.0522(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 12.5940(4) Å	$\beta = 108.750(4)^\circ$
	<i>c</i> = 10.8967(4) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume/Å³	1696.13(12)	
Z	4	
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.350	
μ/mm^{-1}	2.749	
<i>F</i>(000)	720.0	
Crystal size/mm³	0.649 × 0.134 × 0.078	
Radiation	Cu K α ($\lambda = 1.54184$)	
2θ range for data collection/°	7.152 to 149.916	
Index ranges	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -15 ≤ <i>k</i> ≤ 5, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	
Reflections collected	10014	
Independent reflections	3362 [<i>R</i> _{int} = 0.0212, <i>R</i> _{sigma} = 0.0179]	
Data/restraints/parameters	3362/0/211	
Goodness-of-fit on <i>F</i>²	1.081	
Final <i>R</i> indexes [<i>I</i> ≥ 2σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0393, <i>wR</i> ₂ = 0.1145	
Final <i>R</i> indexes [all data]	<i>R</i> ₁ = 0.0403, <i>wR</i> ₂ = 0.1153	
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.65/-0.74	

Crystallography data and structure refinement for **12n** (CCDC: 2118282)

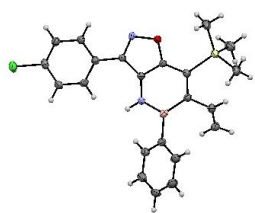
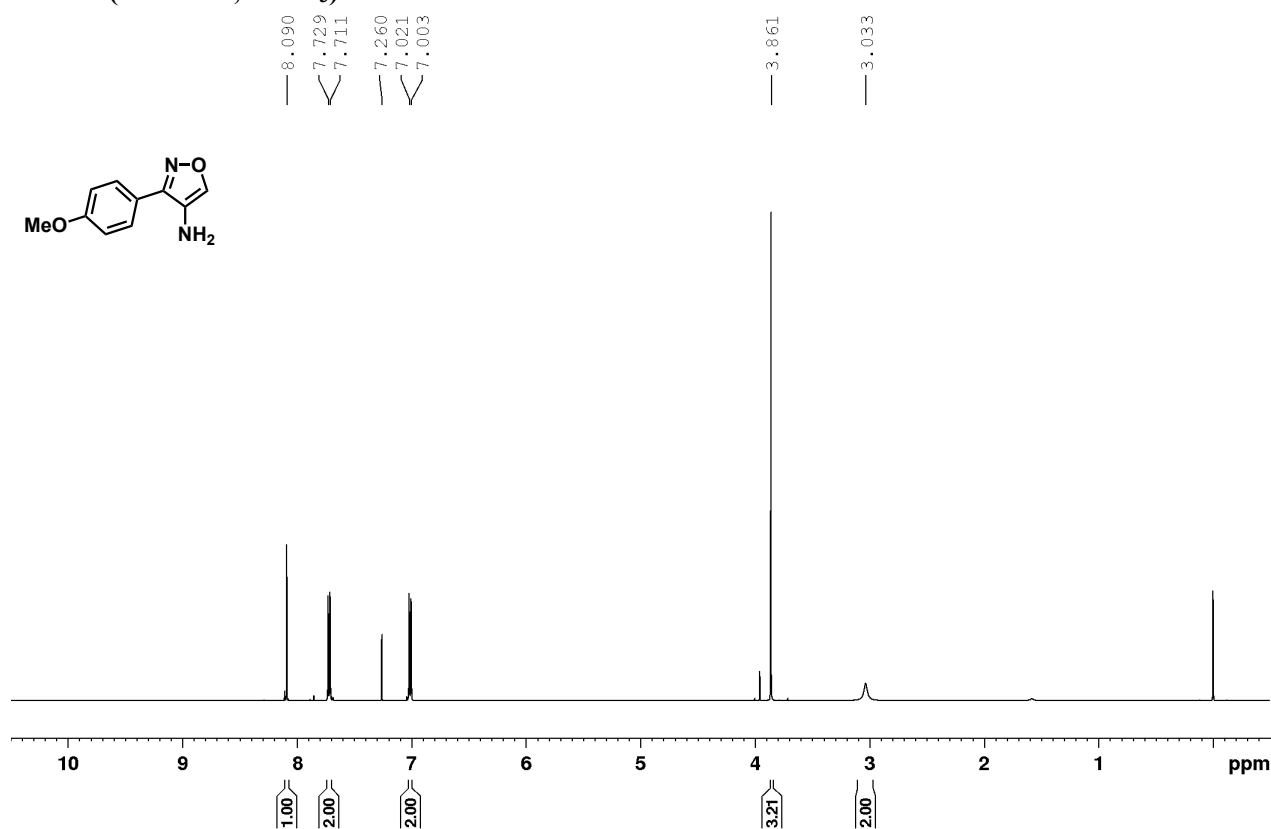
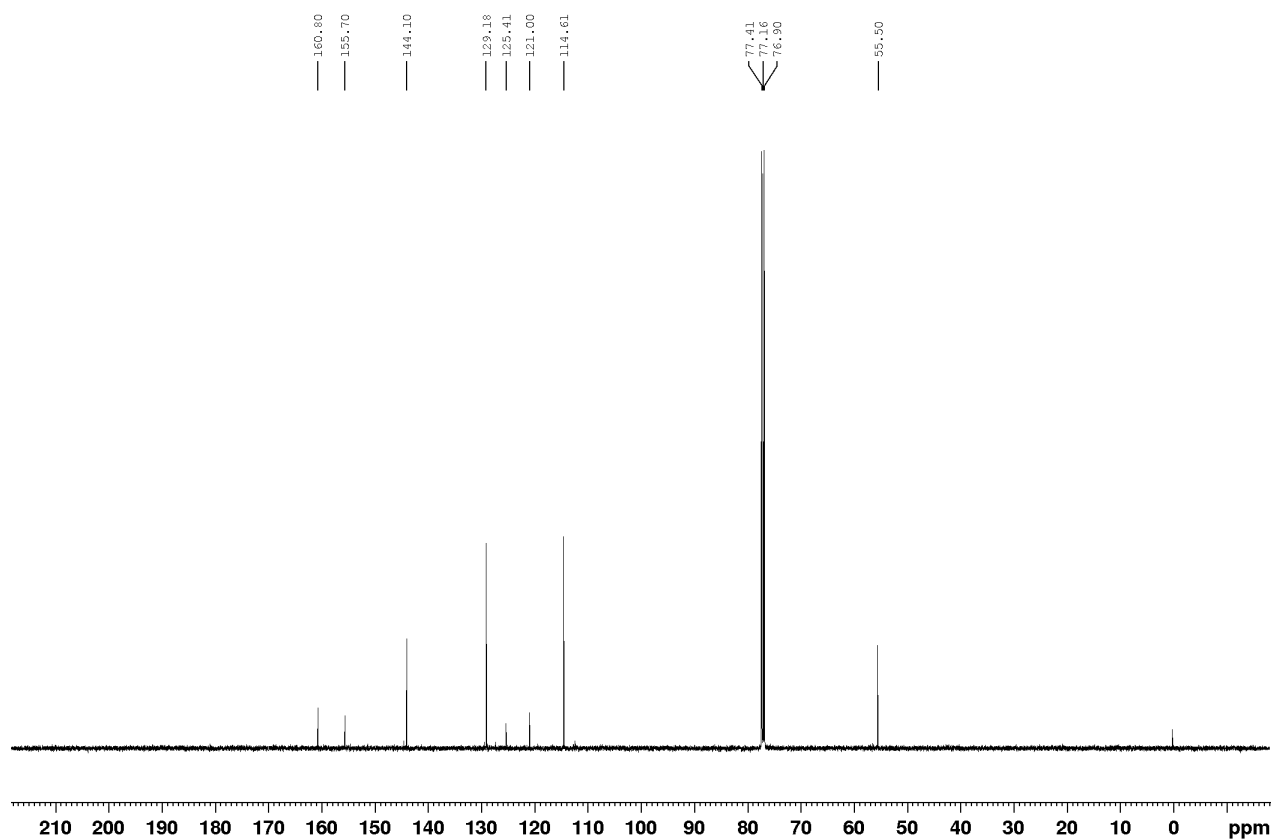


Table. Crystal data and structure refinement for 12n.

Empirical formula	$\text{C}_{176}\text{H}_{182}\text{B}_8\text{Cl}_8\text{N}_{16}\text{O}_8\text{Si}_8$	
Formula weight	3244.17	
Temperature/K	90.0	
Crystal system	monoclinic	
Space group	$P 2_1/c$	
Unit cell dimensions	$a = 29.3806(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 23.8849(6) \text{ \AA}$	$\beta = 106.467(4)^\circ$
	$c = 25.2367(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume/$\text{\AA}^3$	16983.4(10)	
Z	4	
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.269	
μ/mm^{-1}	2.241	
$F(000)$	6808.0	
Crystal size/mm^3	$0.243 \times 0.055 \times 0.044$	
Radiation	$\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)	
2θ range for data collection/$^\circ$	4.85 to 153.236	
Index ranges	$-37 \leq h \leq 36, -30 \leq k \leq 14, -31 \leq l \leq 30$	
Reflections collected	114522	
Independent reflections	33108 [$R_{\text{int}} = 0.0563$]	
Data/restraints/parameters	33108/2819/2041	
Goodness-of-fit on F^2	1.061	
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0705, wR_2 = 0.1756$	
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1017, wR_2 = 0.1921$	
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	2.38/-0.74	

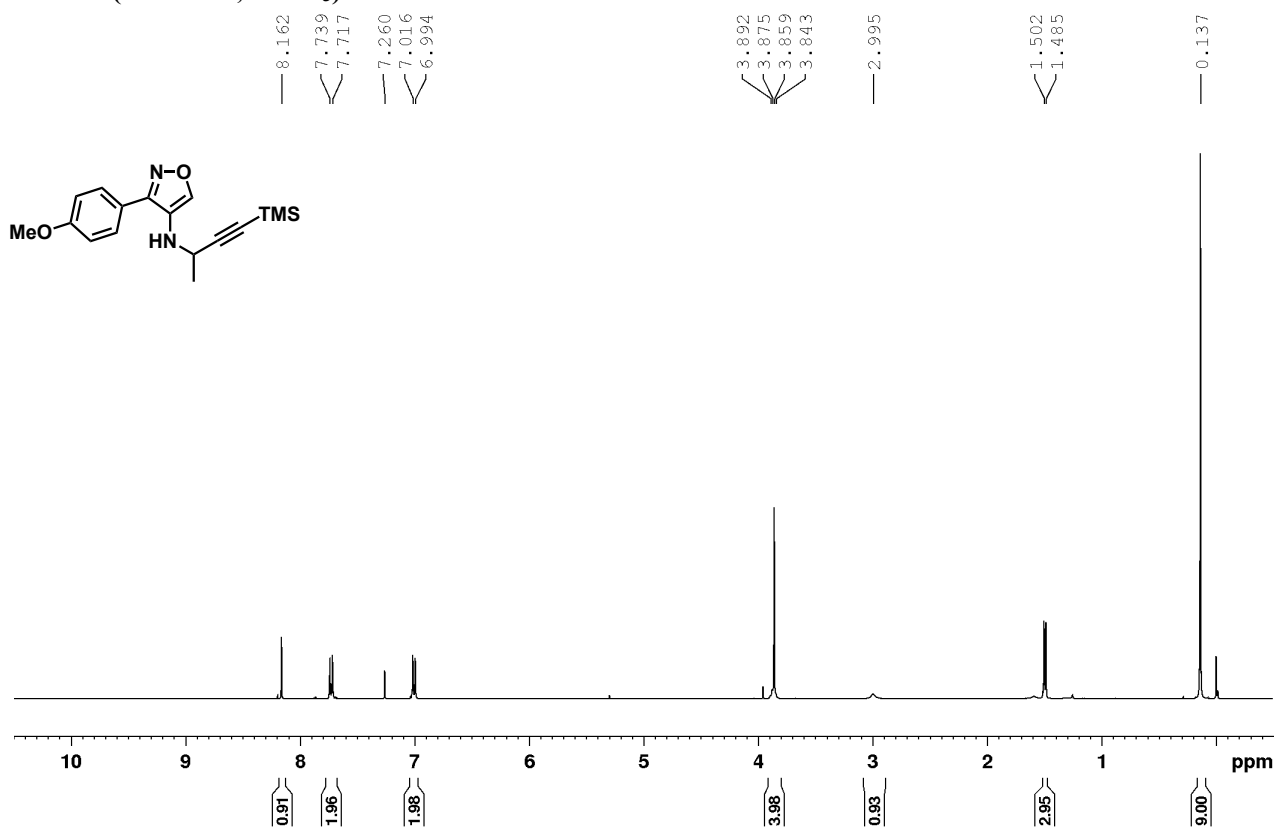
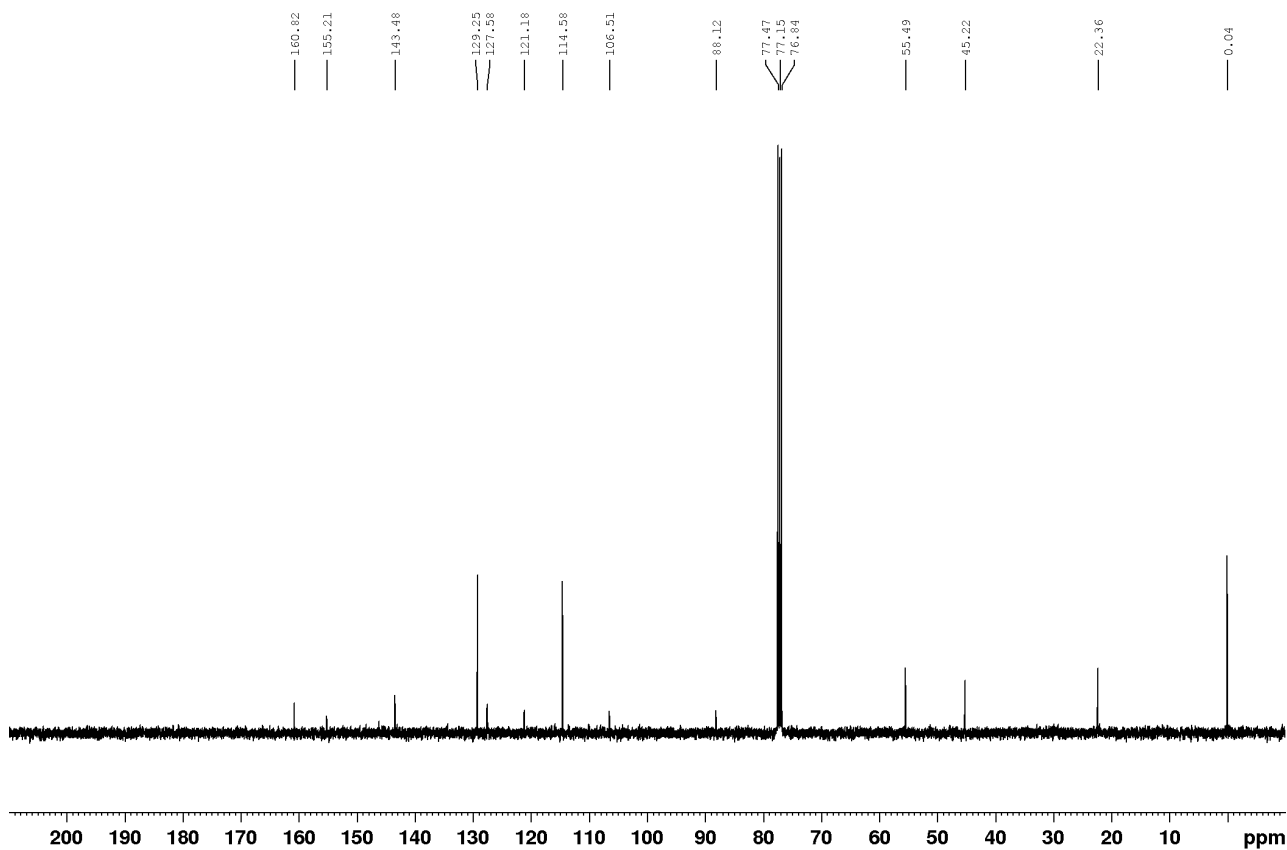
6. NMR spectra

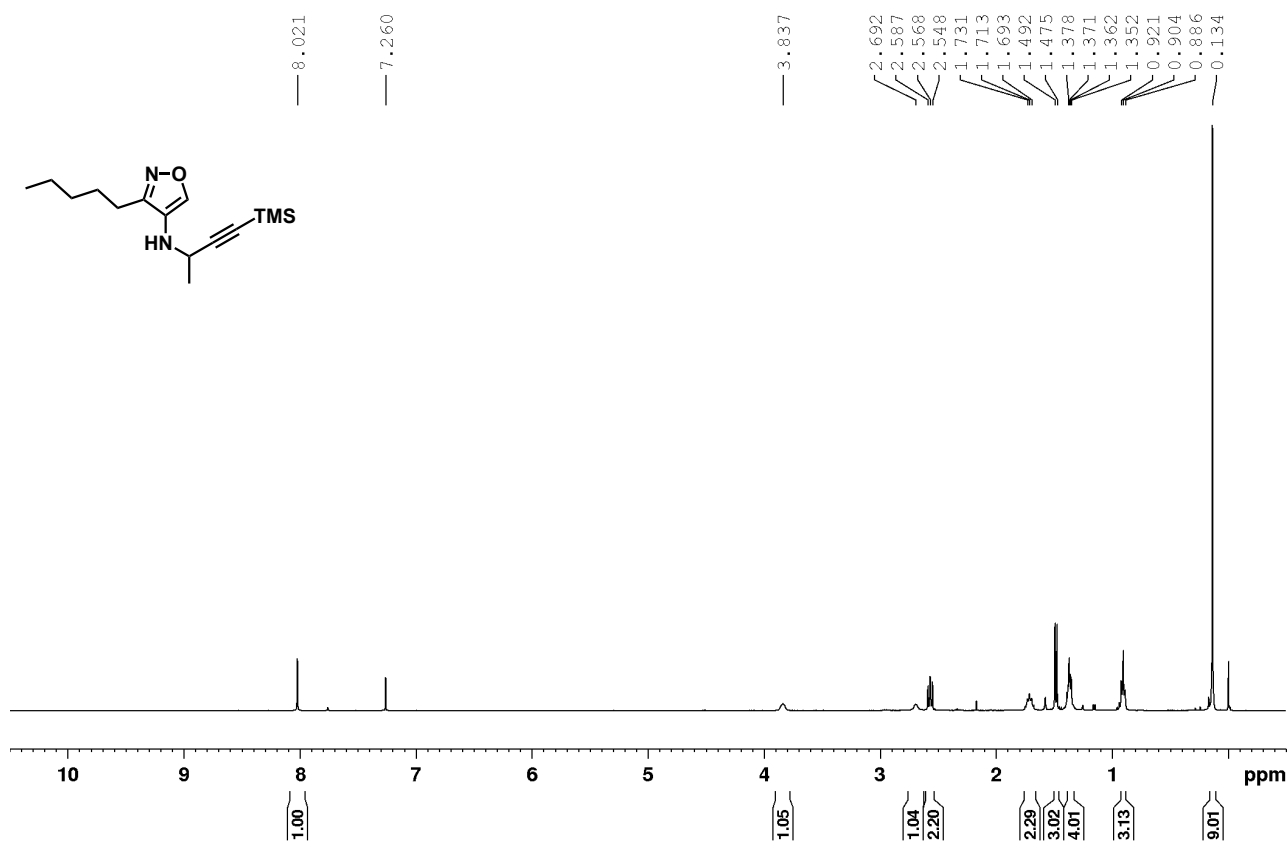
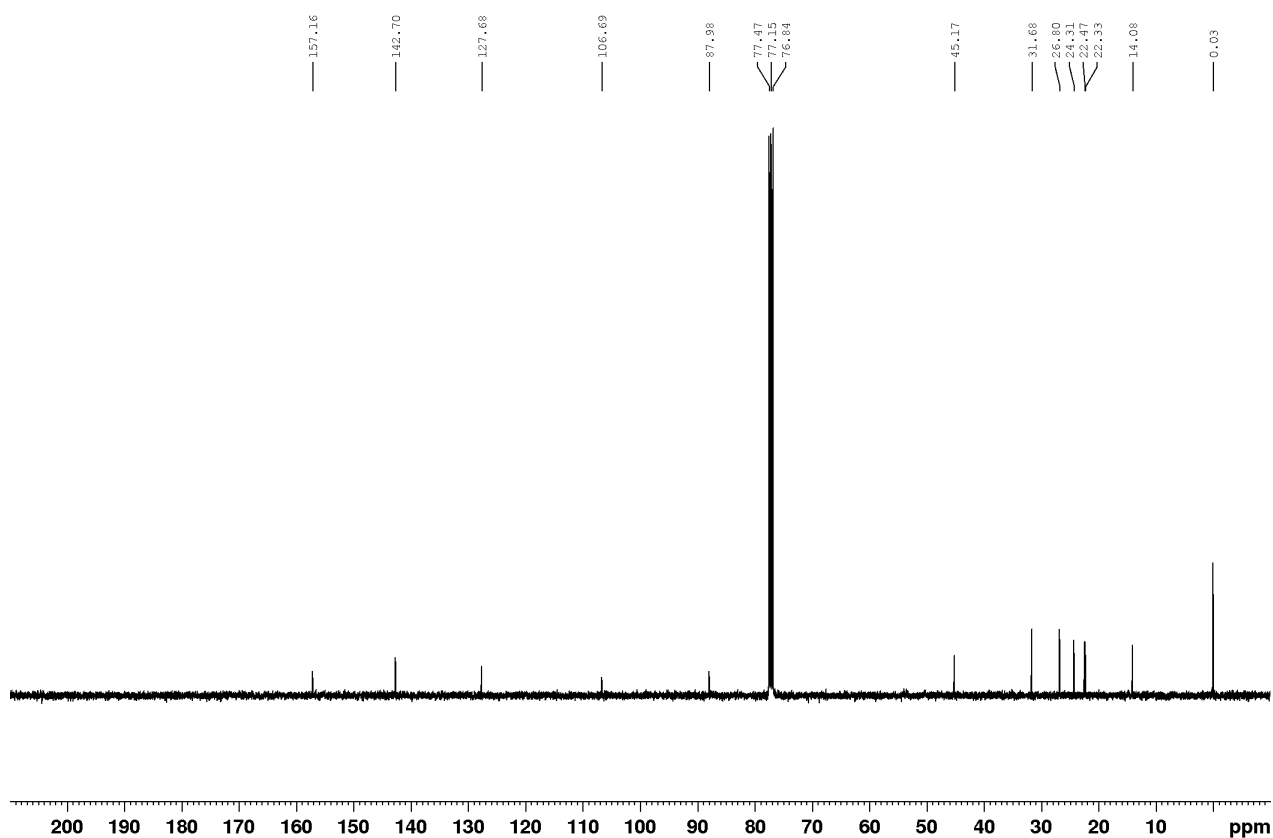
3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-4-amine

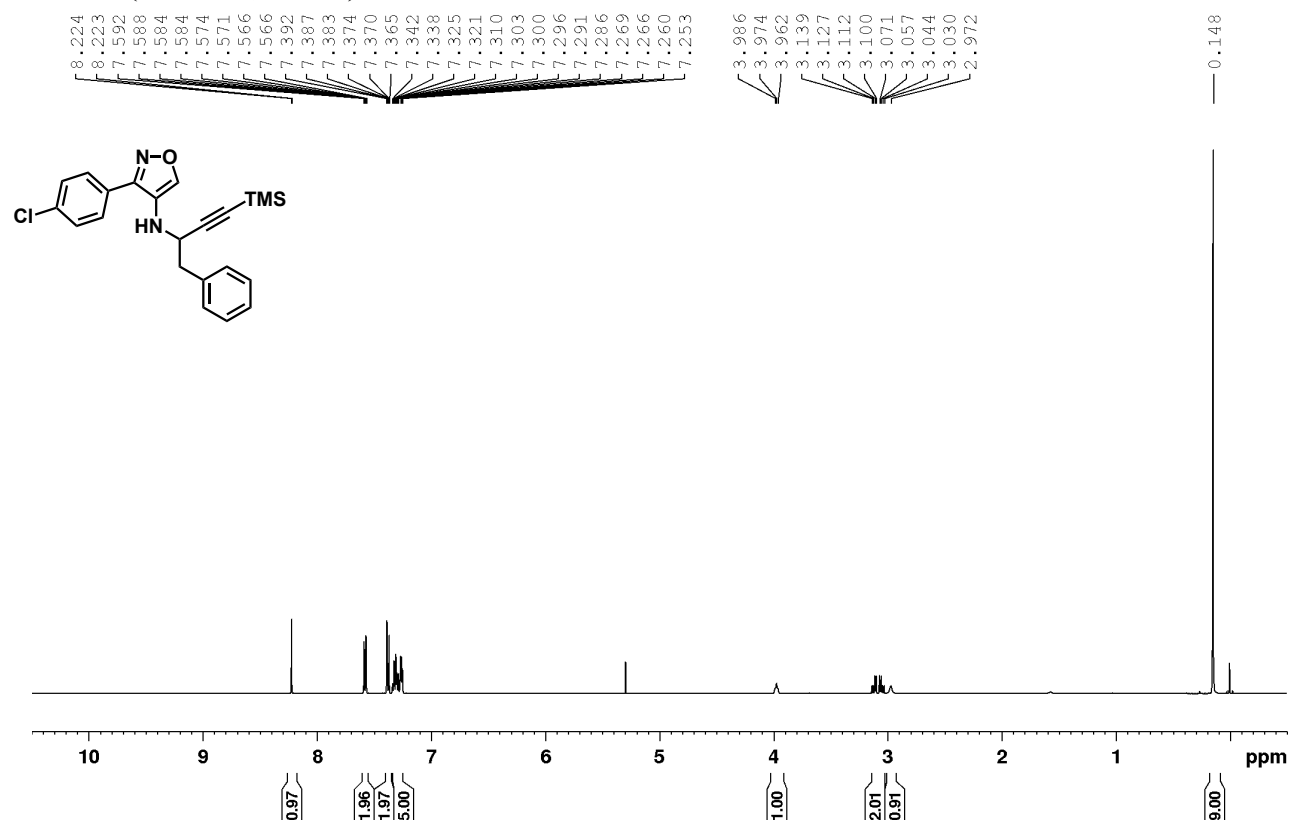
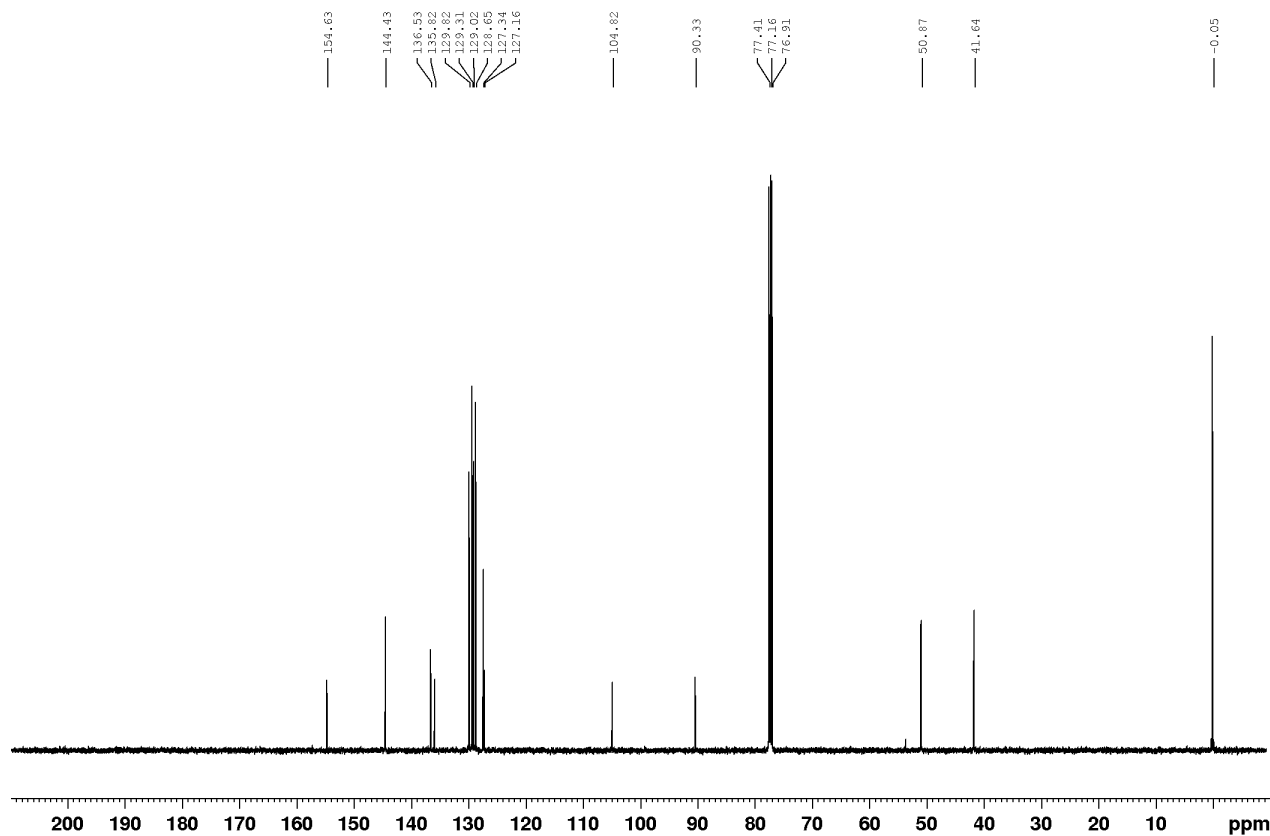
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

3-(4-Methoxyphenyl)-N-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)isoxazol-4-amine (1d)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

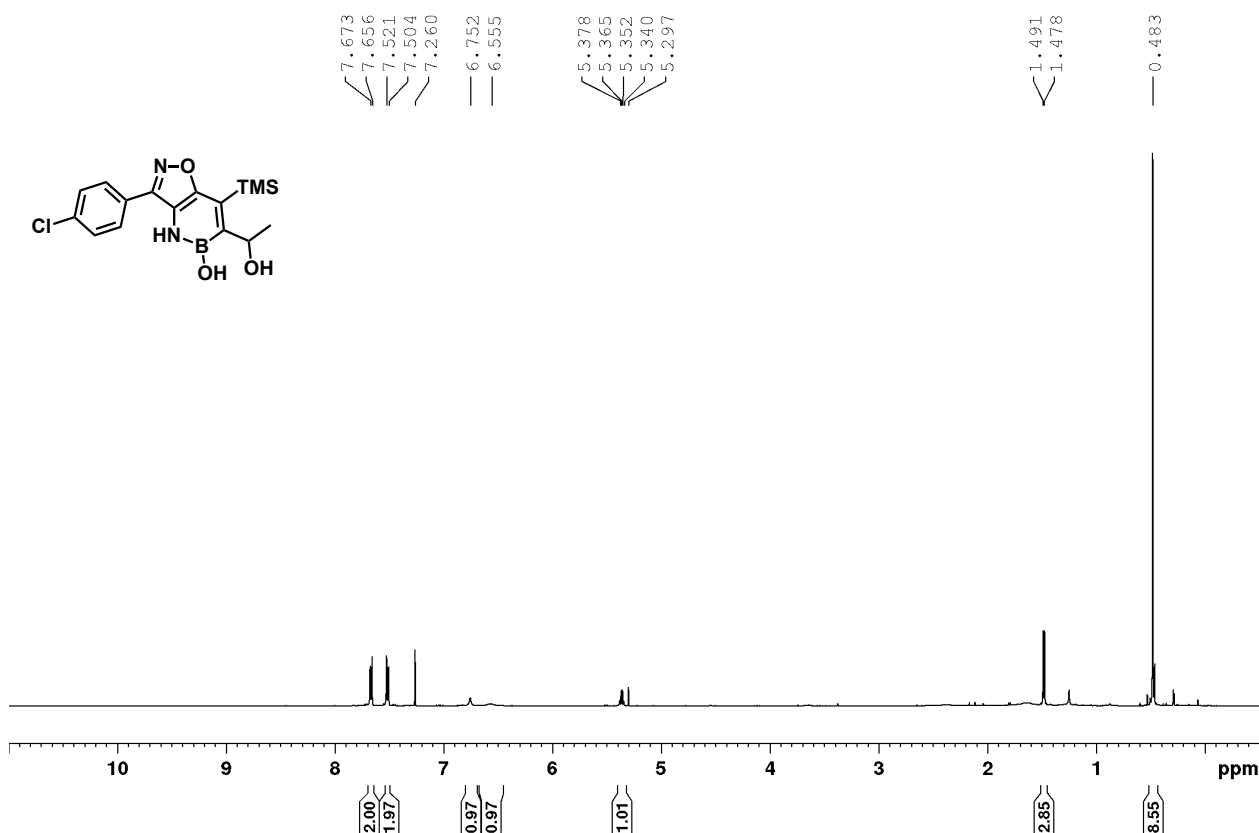
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

3-Pentyl-*N*-(4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1f) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

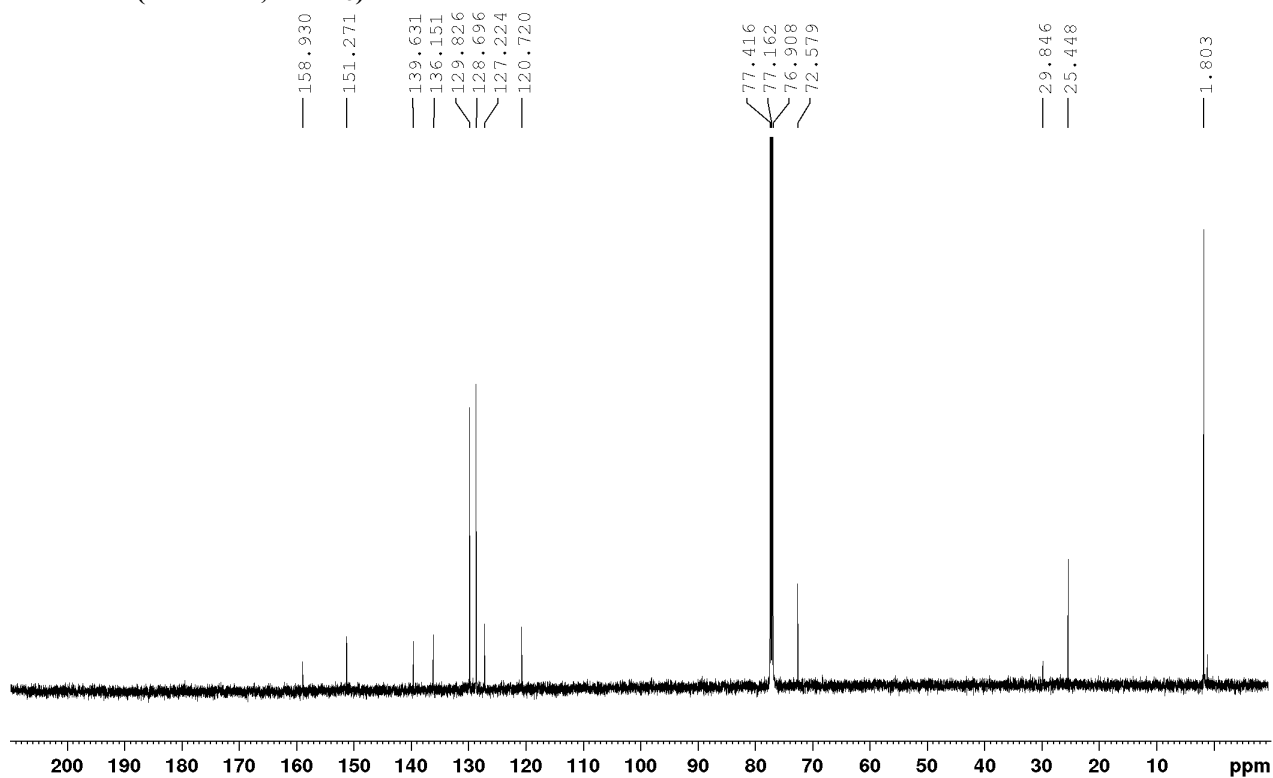
3-(4-Chlorophenyl)-*N*-(1-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)isoxazol-4-amine (1h) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

3-(4-Chlorophenyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-ol (3)

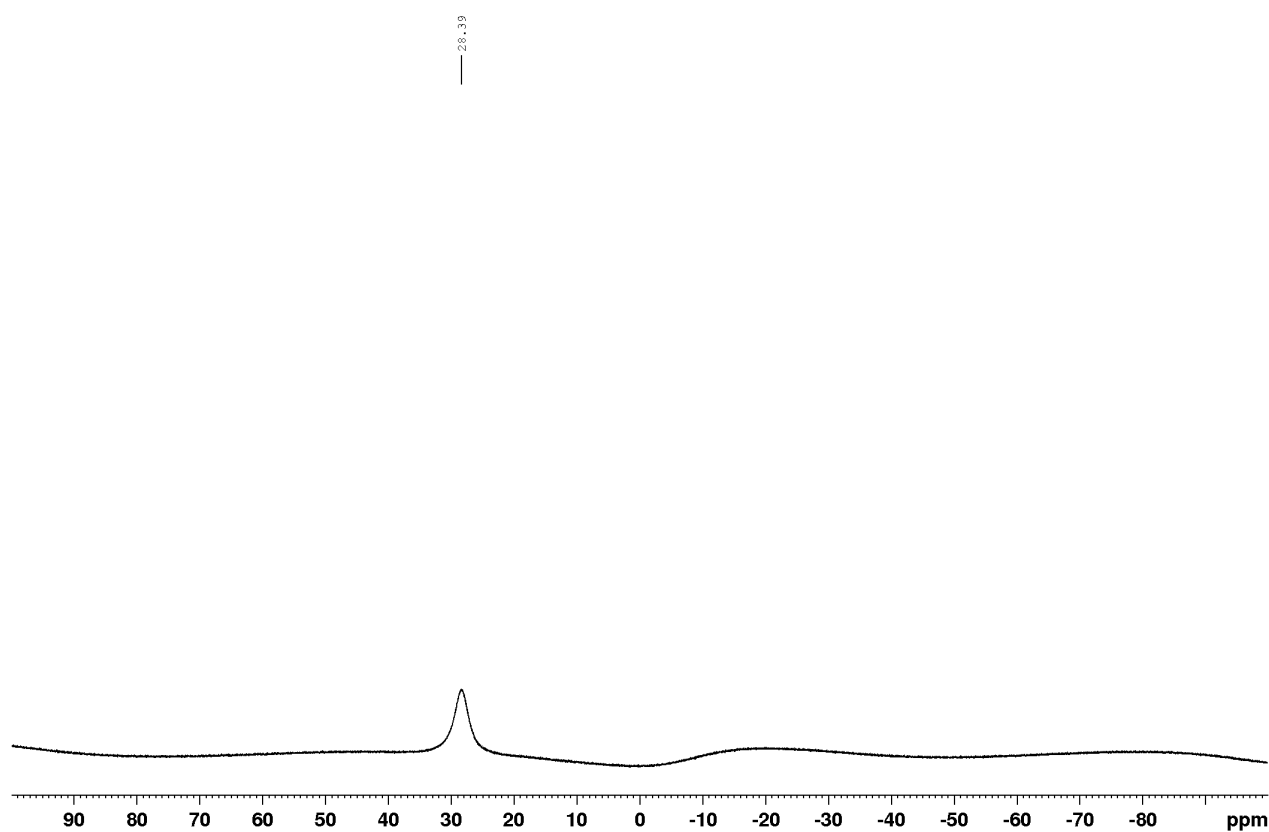
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

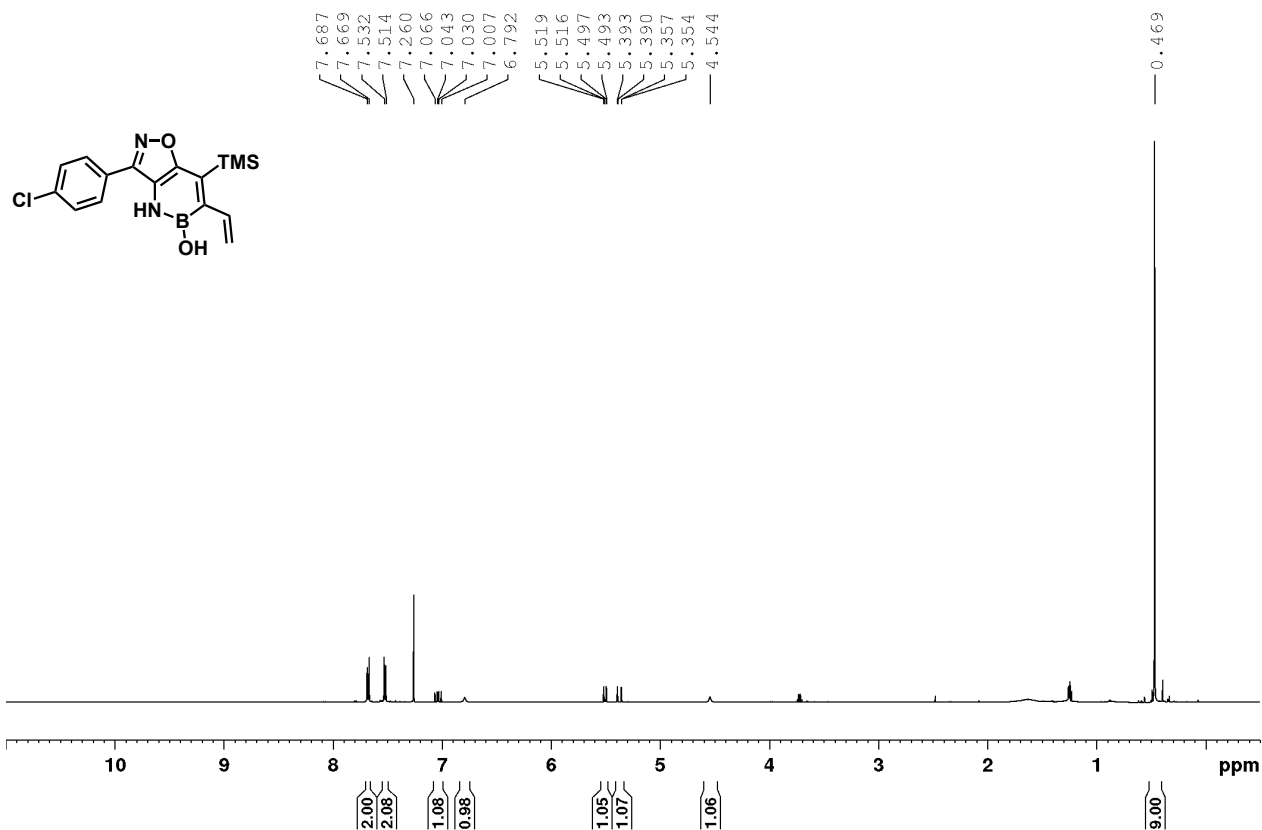
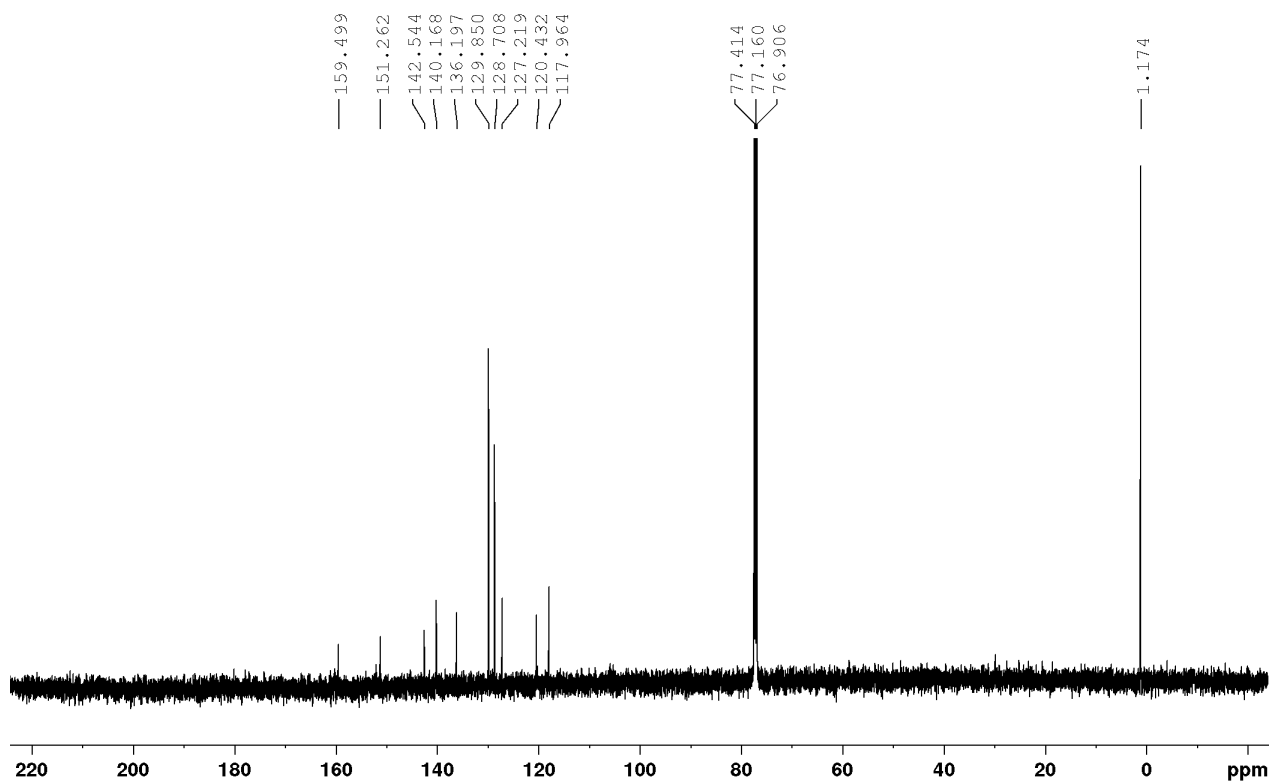


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

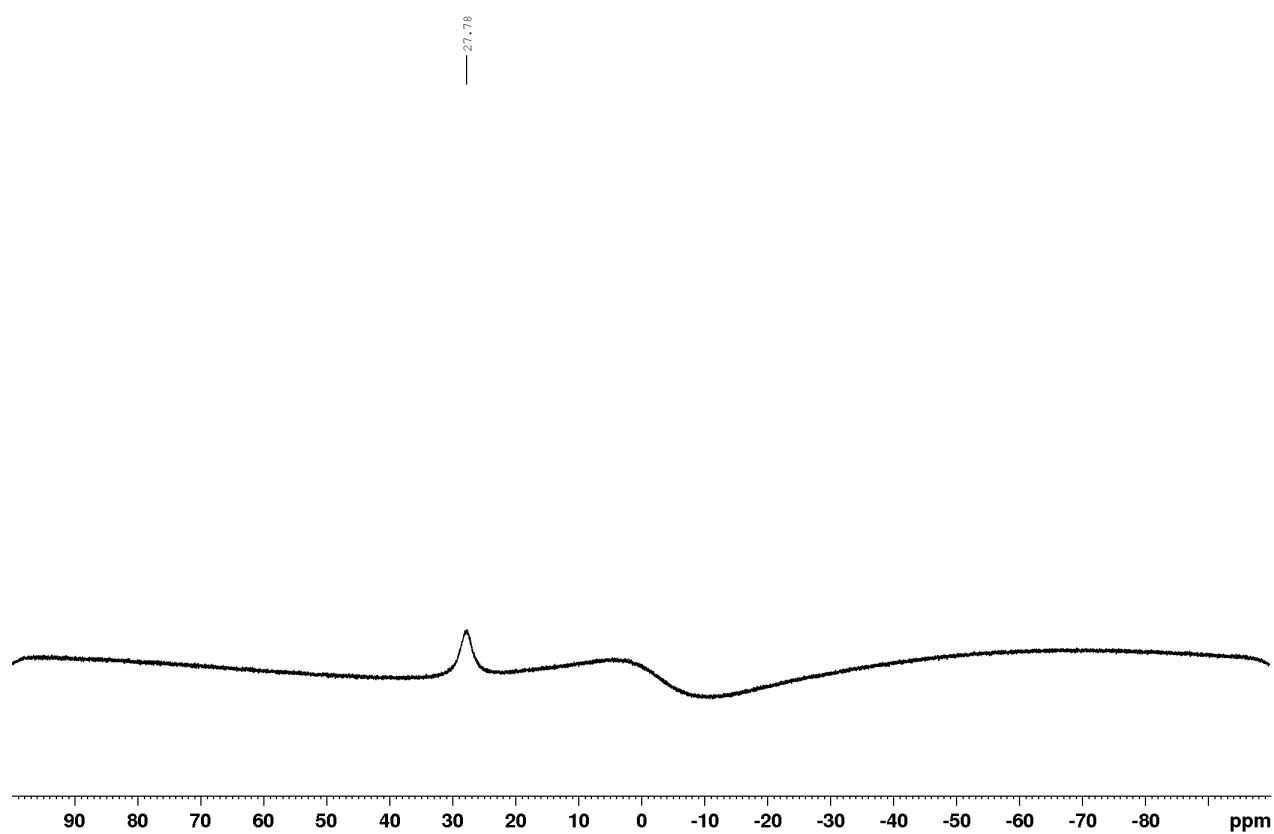


^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

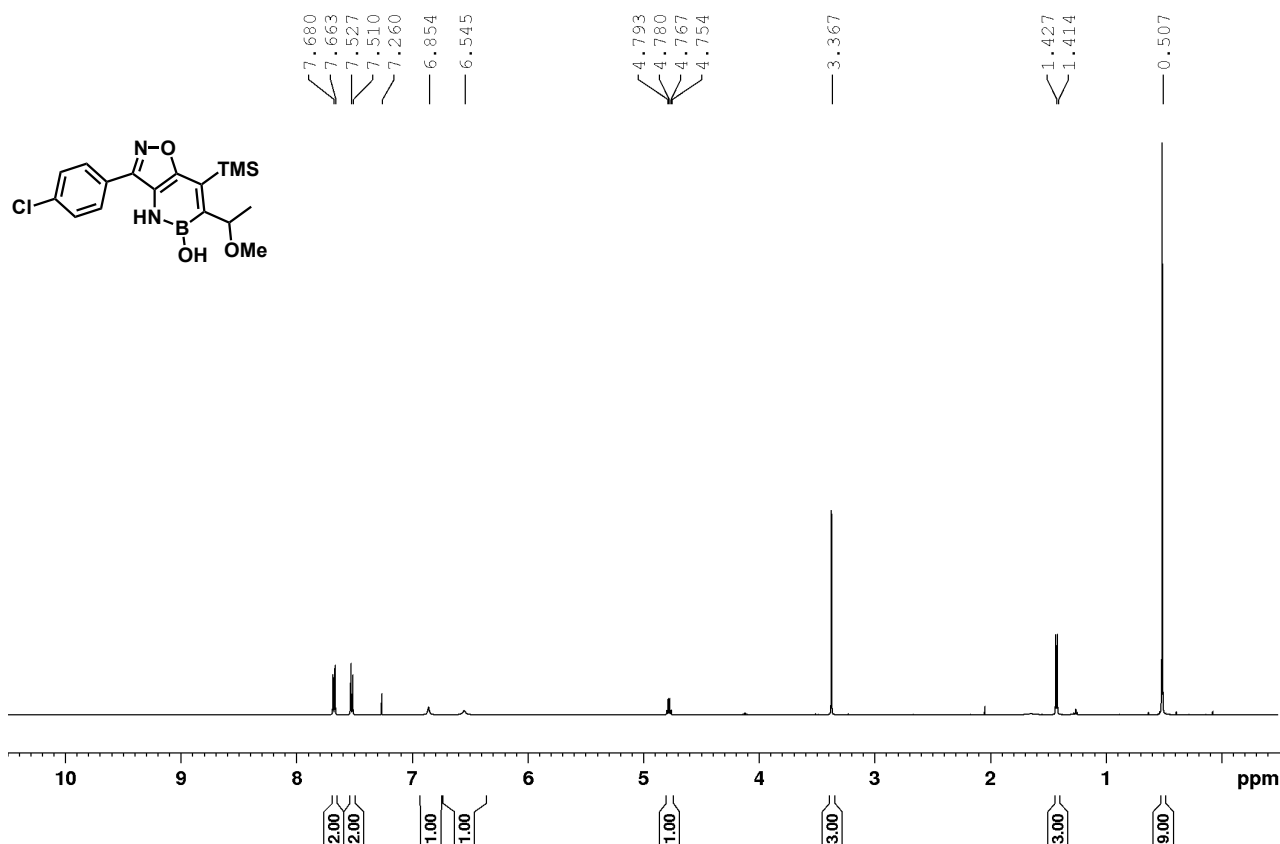
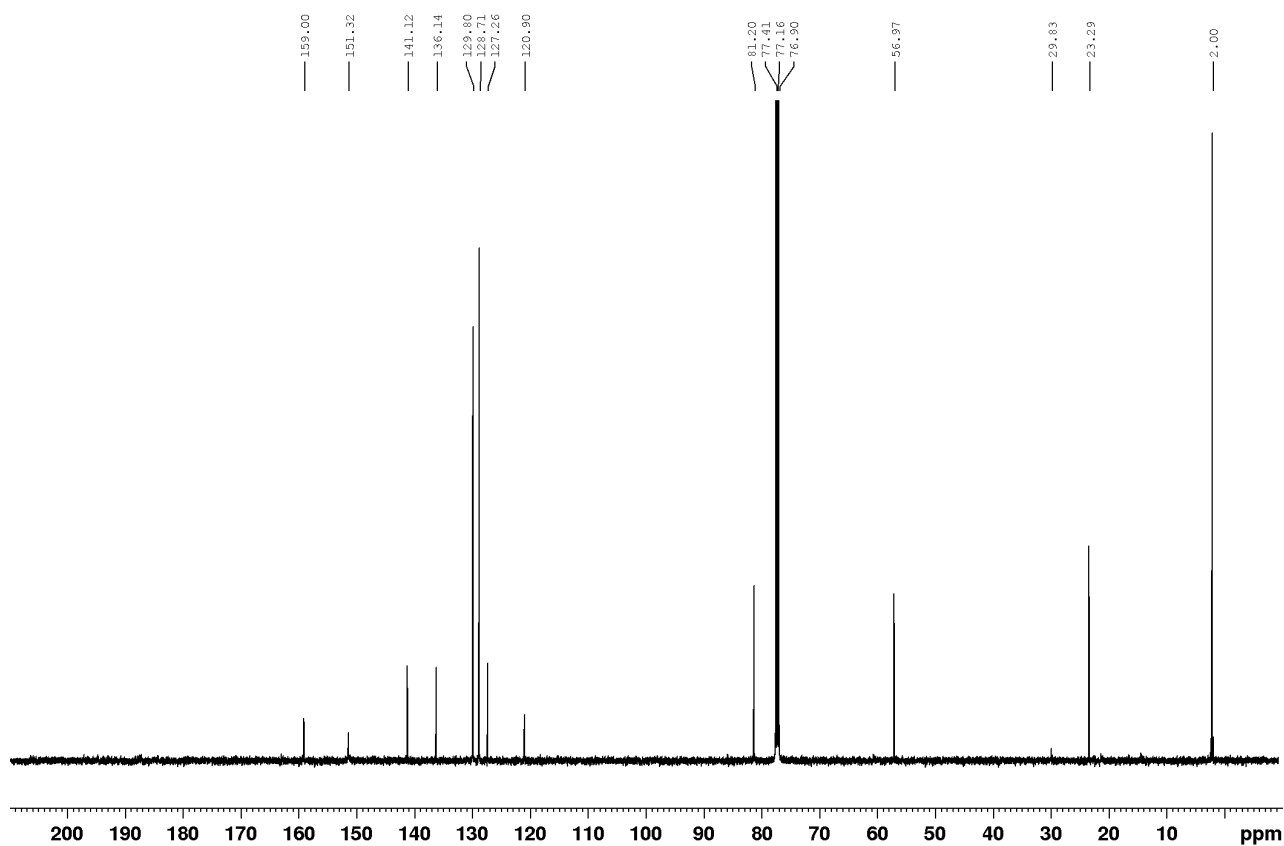


3-(4-Chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinylisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-ol (4) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

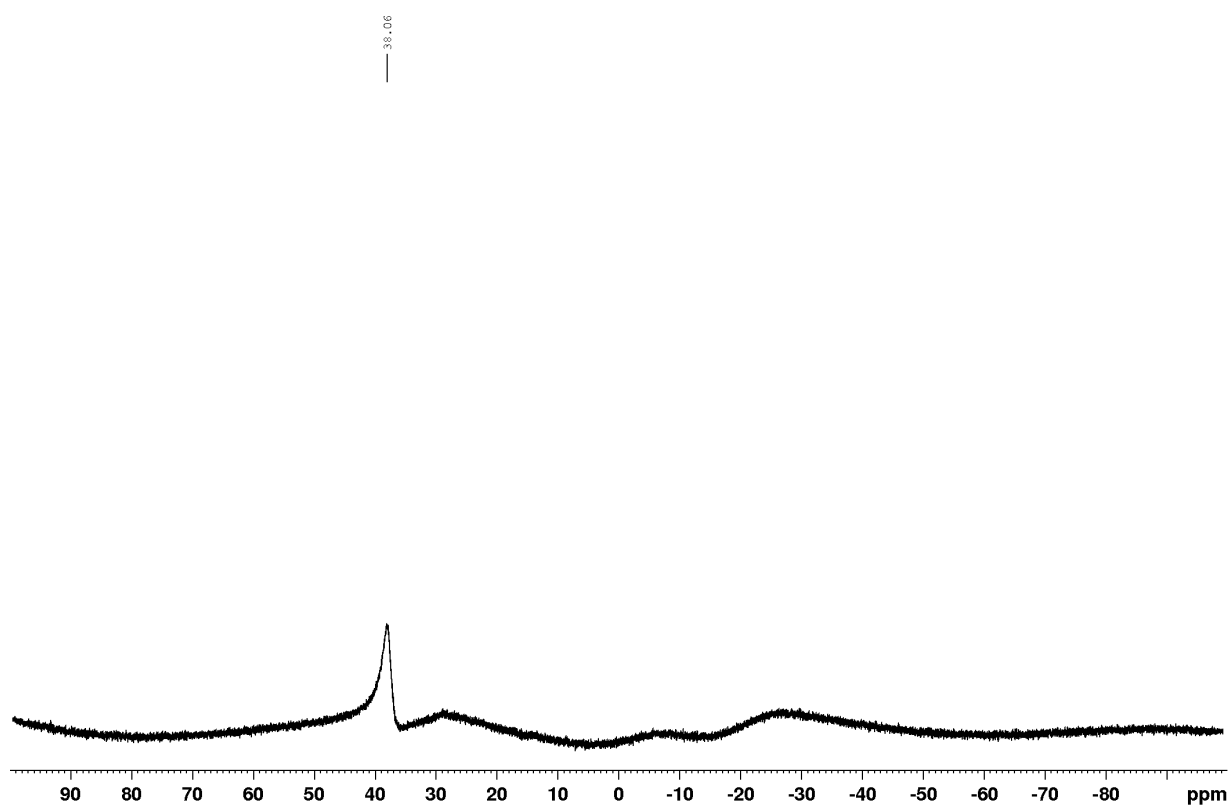
^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

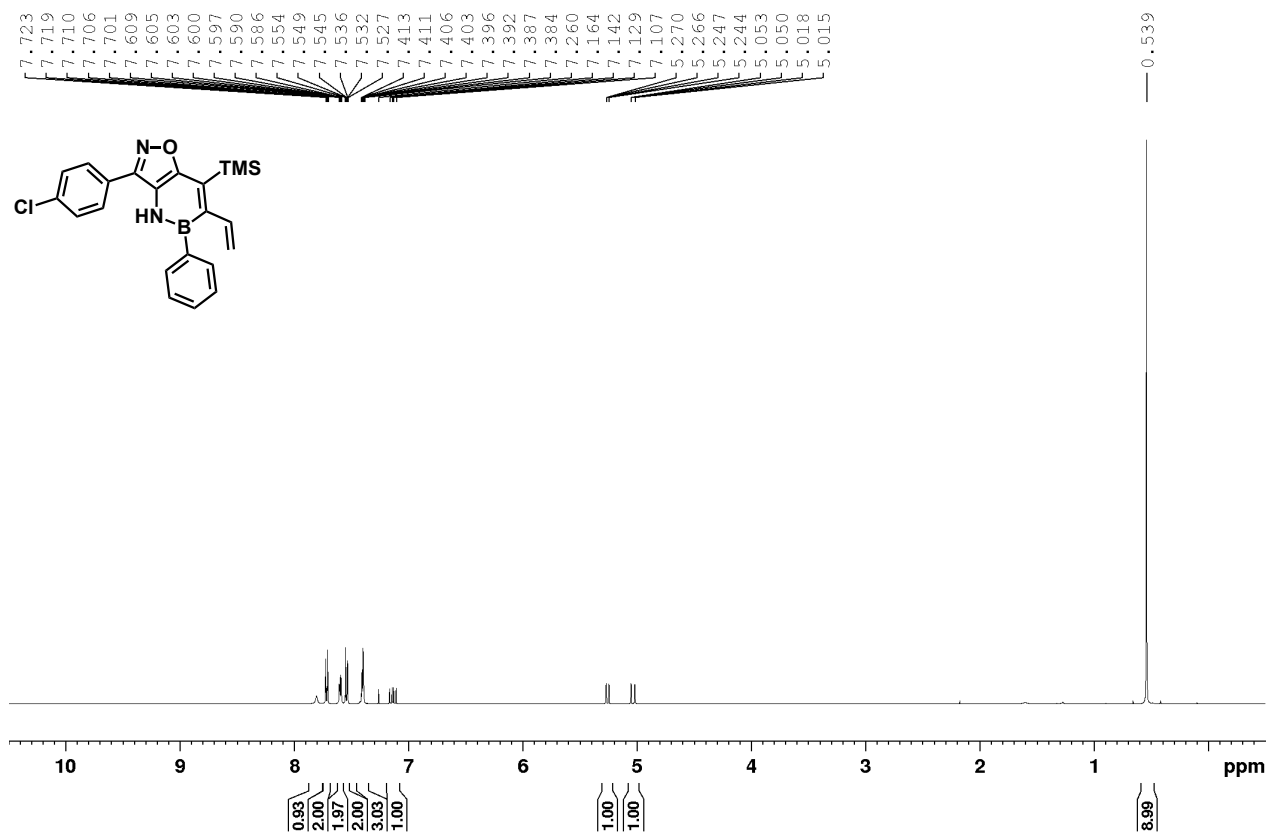
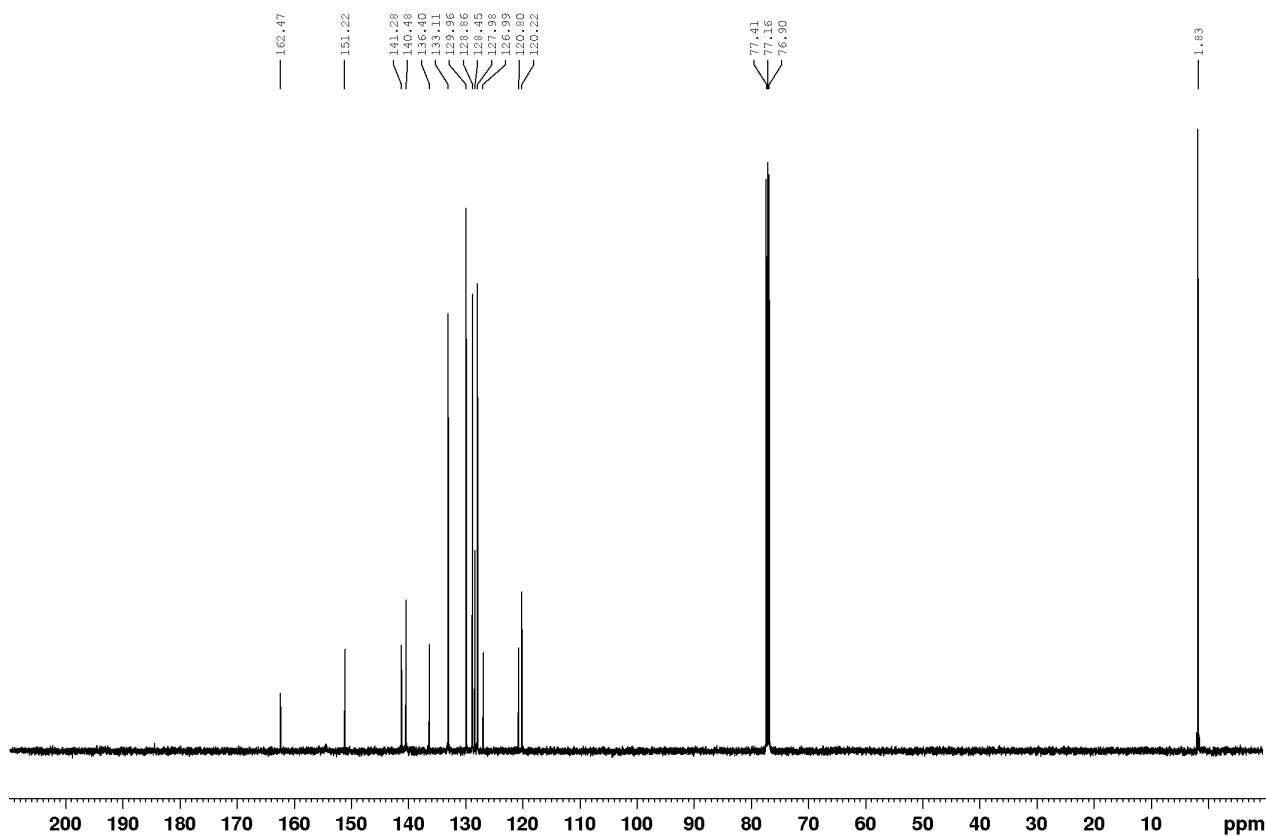


3-(4-Chlorophenyl)-6-(1-methoxyethyl)-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[5,4-e][1,2]azaborinin-5(4H)-ol (11)

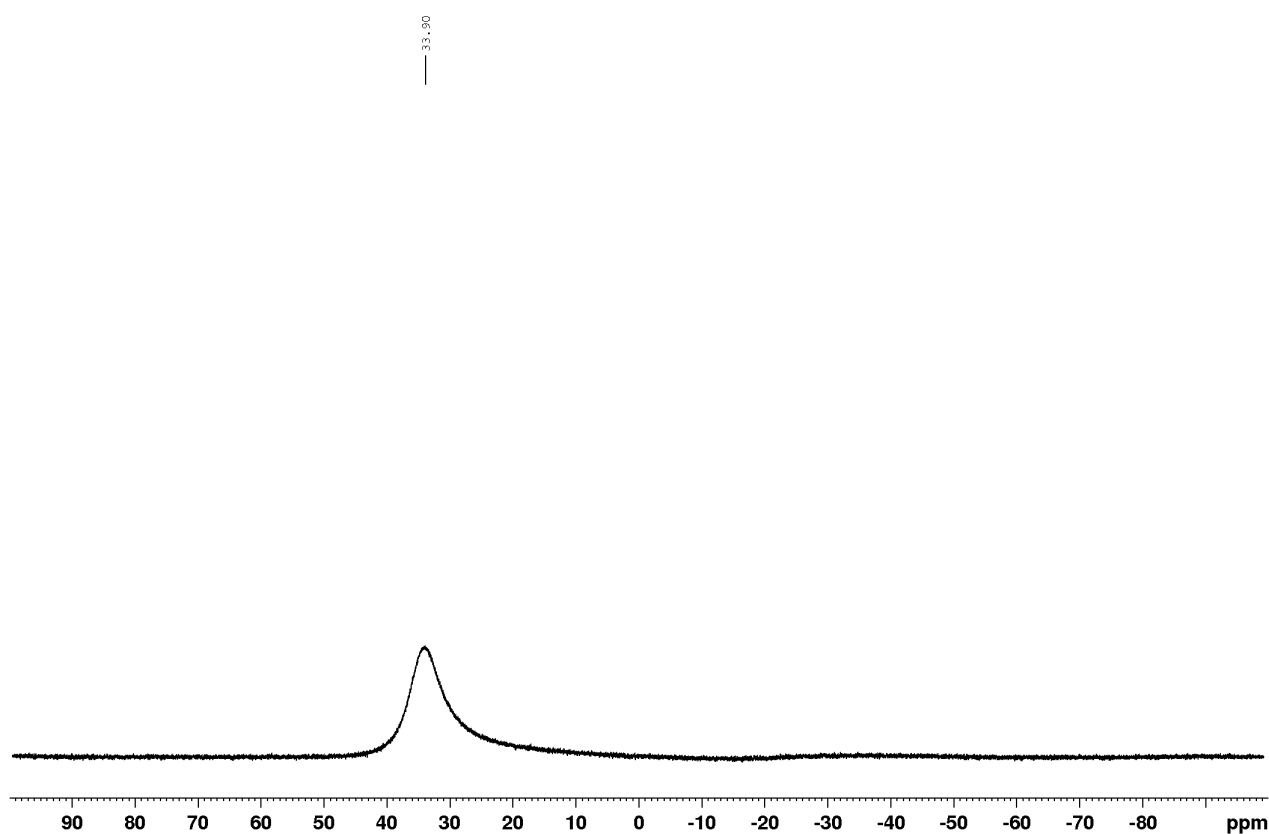
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

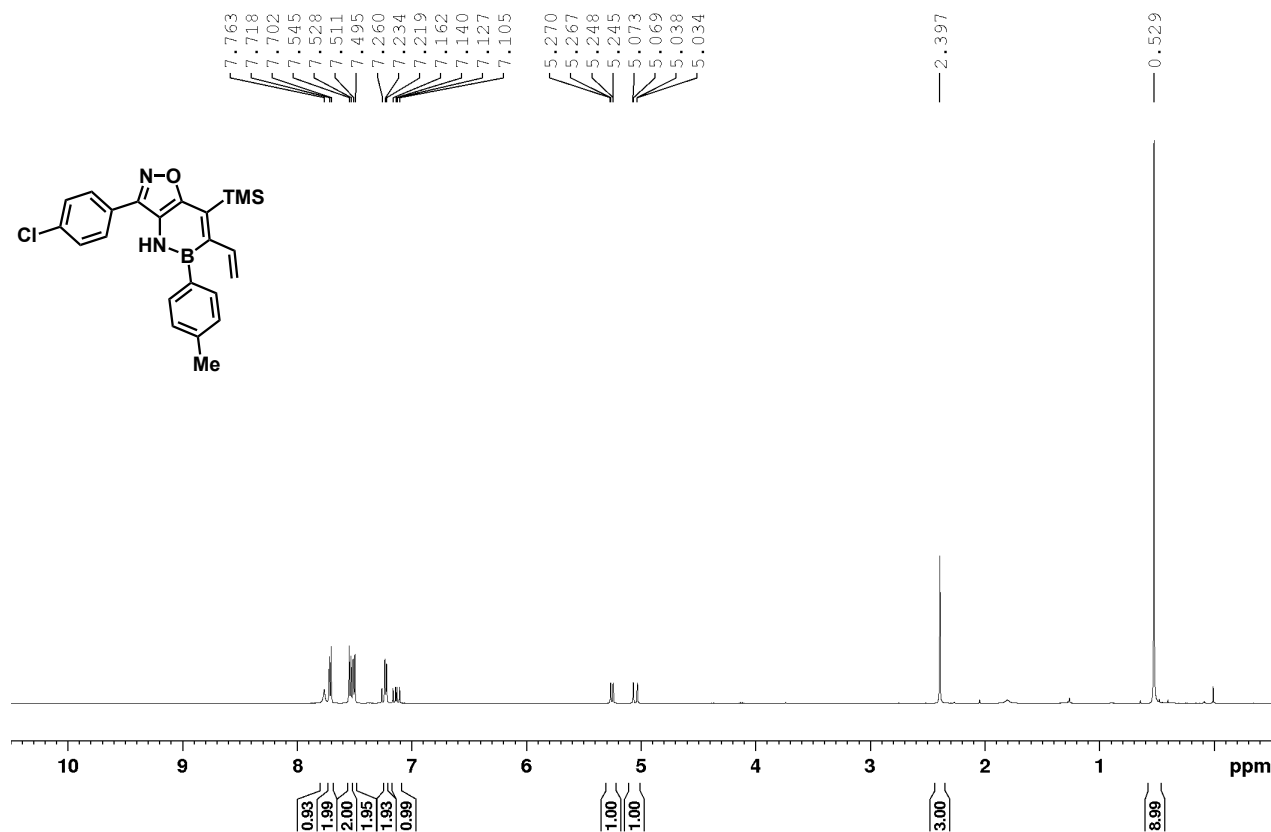
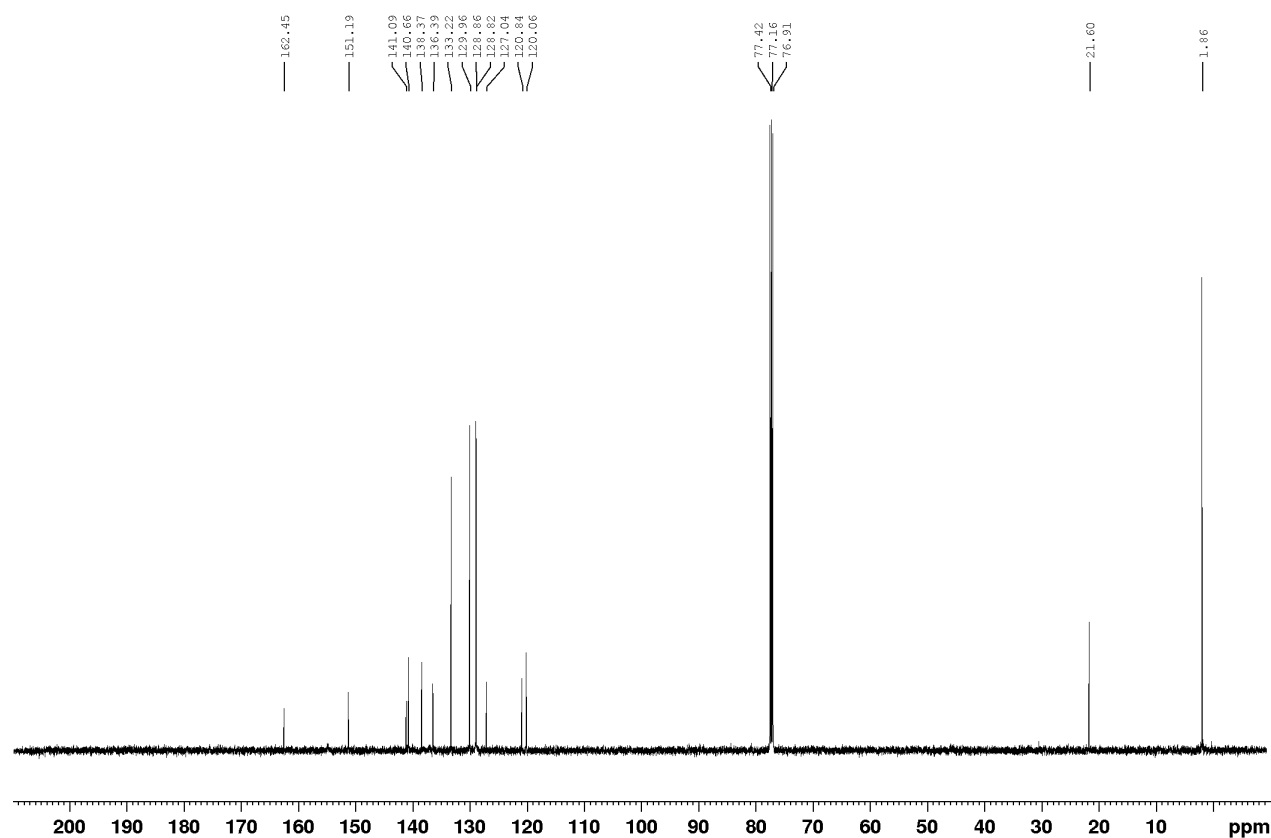
^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3)



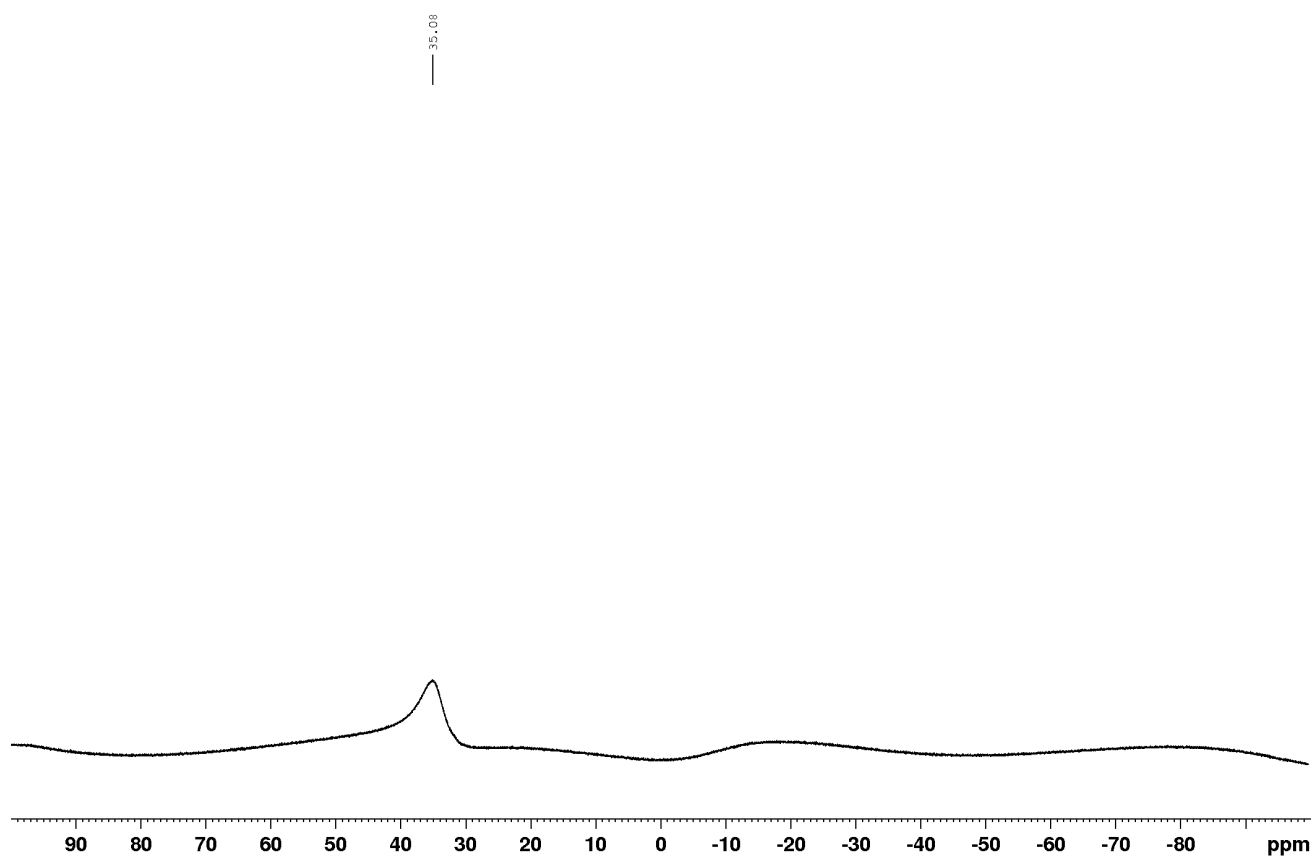
3-(4-Chlorophenyl)-6-(1-methoxyethyl)-7-(trimethylsilyl)isoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-ol (12a) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3)



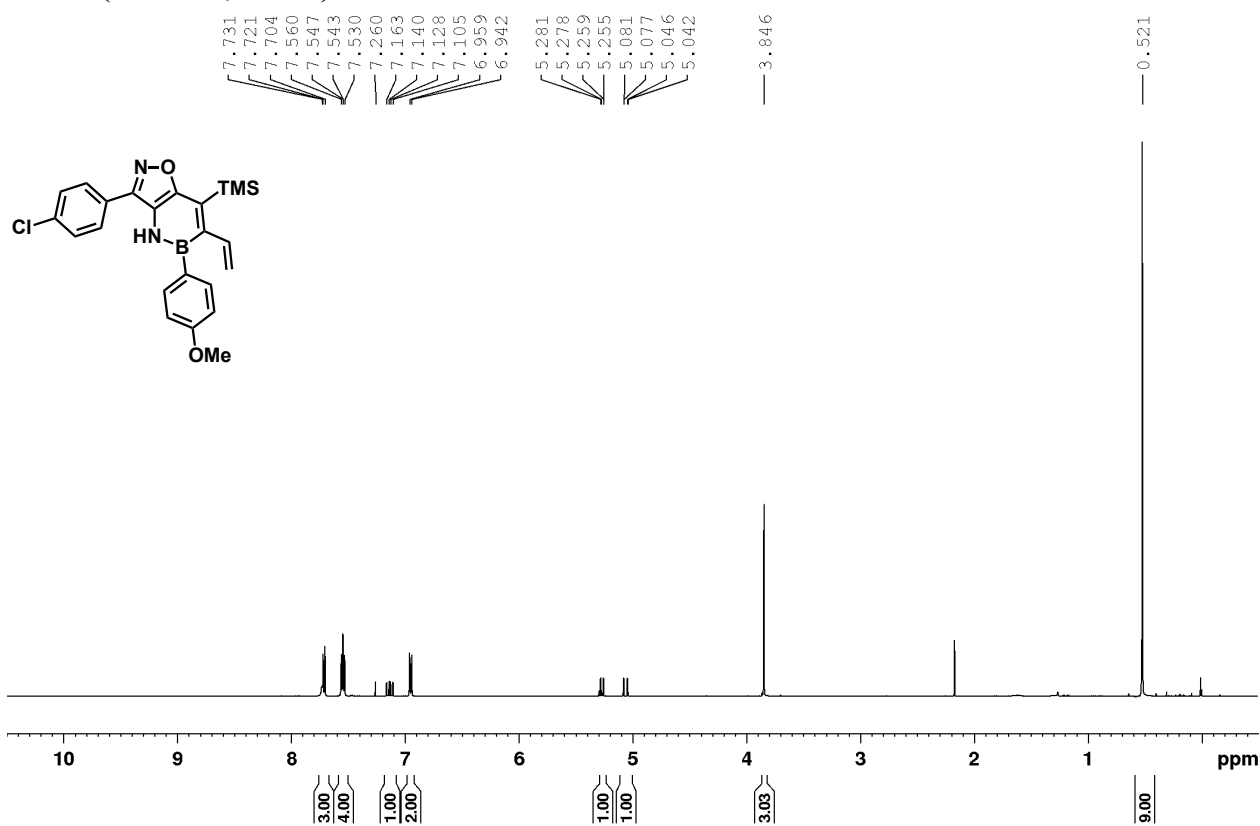
3-(4-Chlorophenyl)-5-(*p*-tolyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12b) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

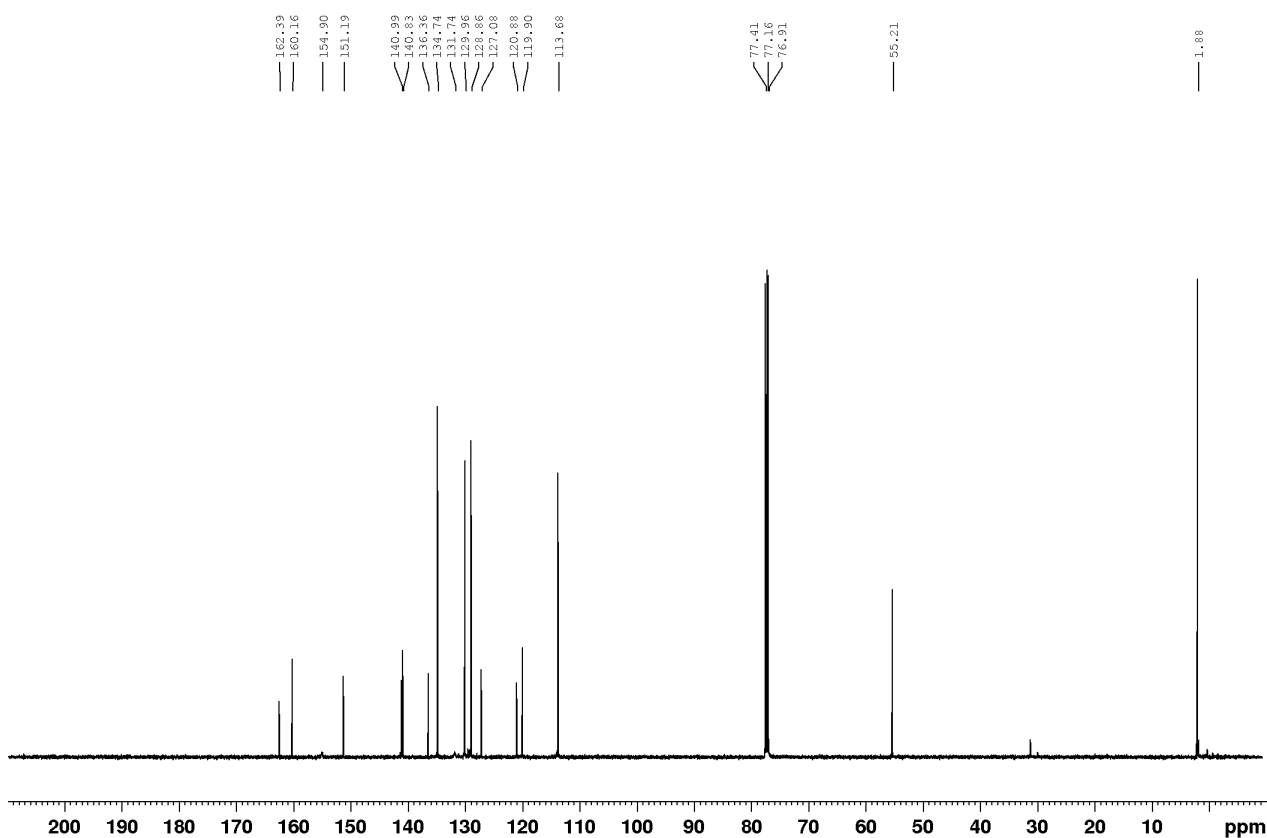


3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12c)

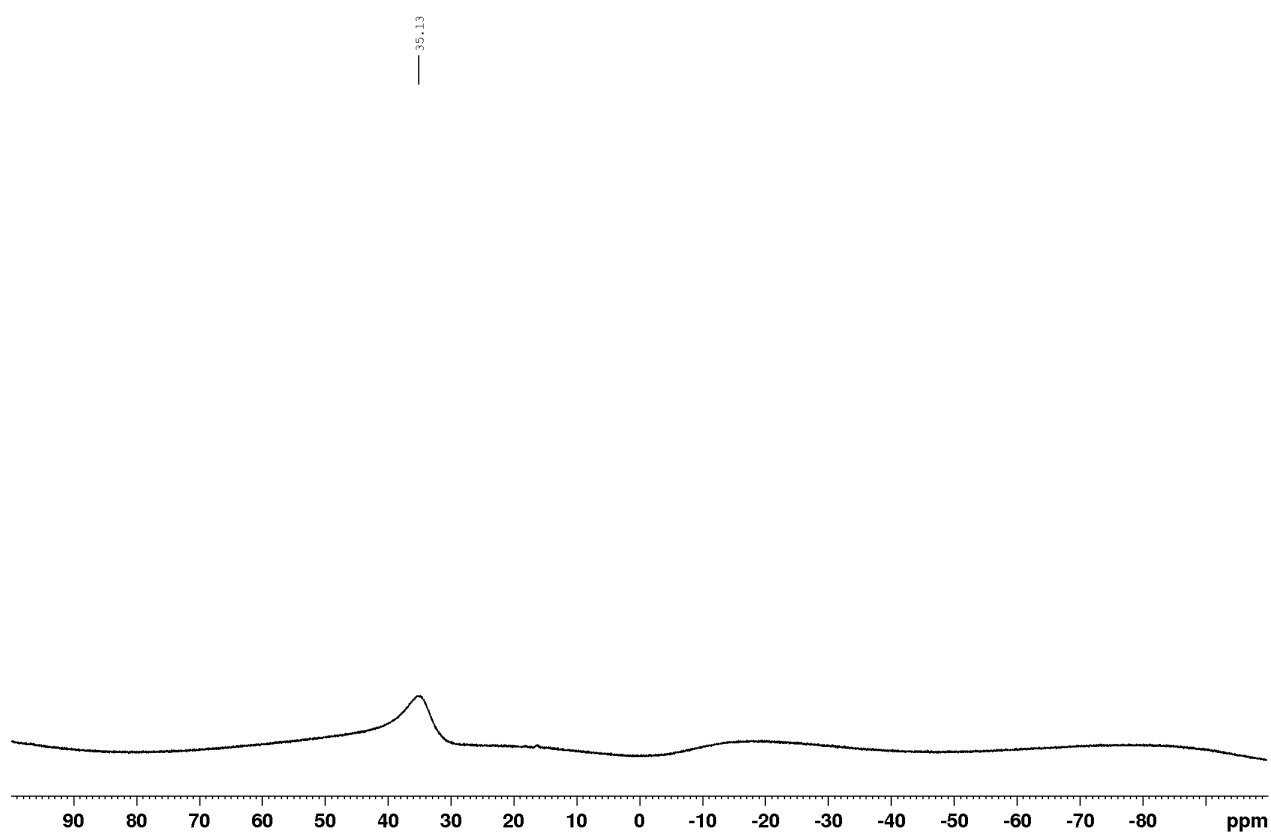
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

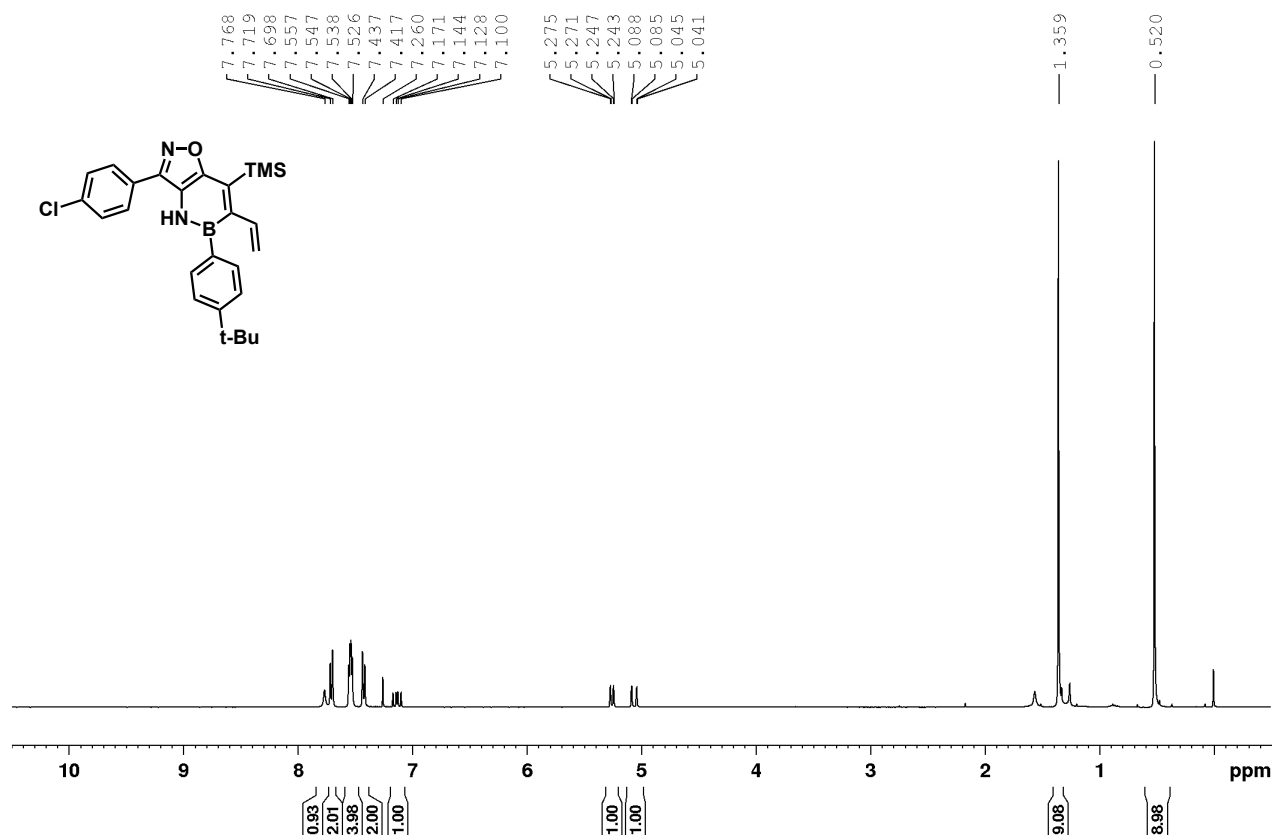


^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

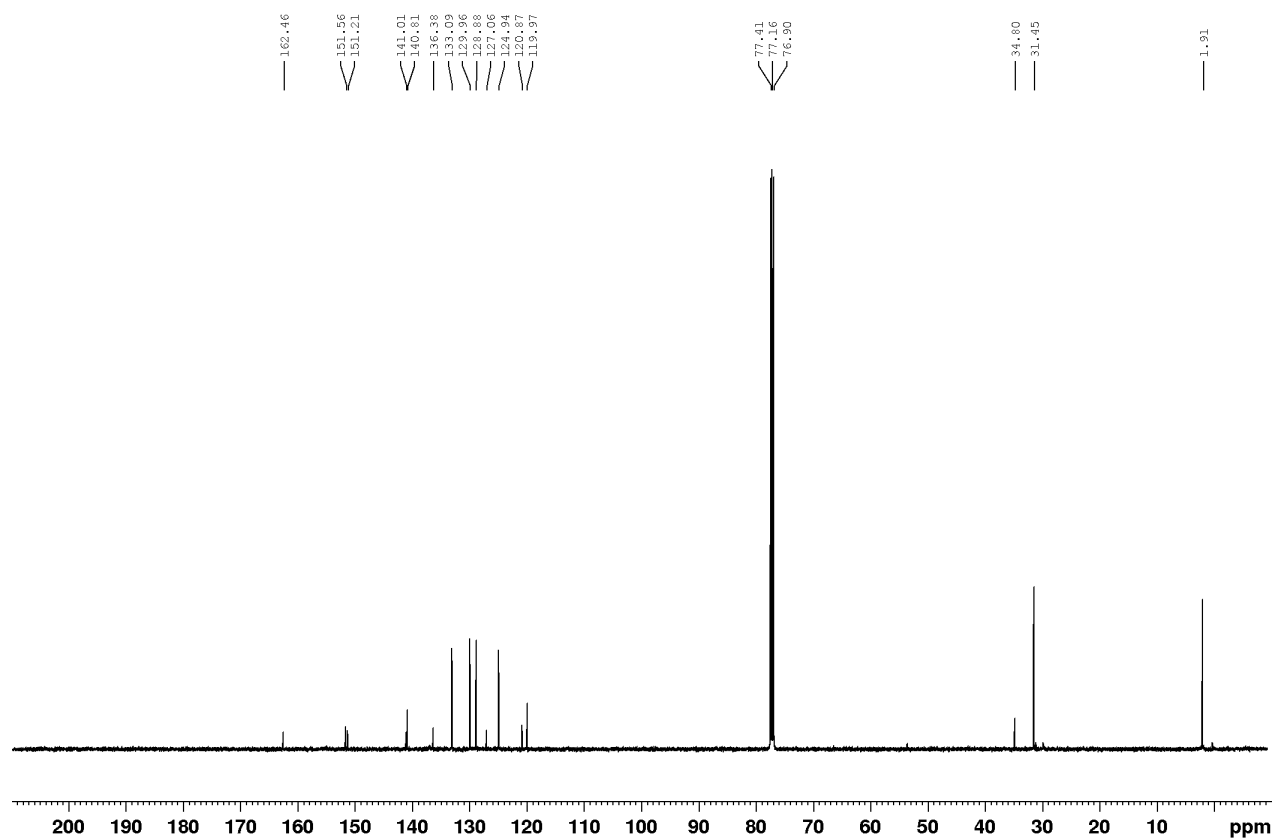


5-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12d)

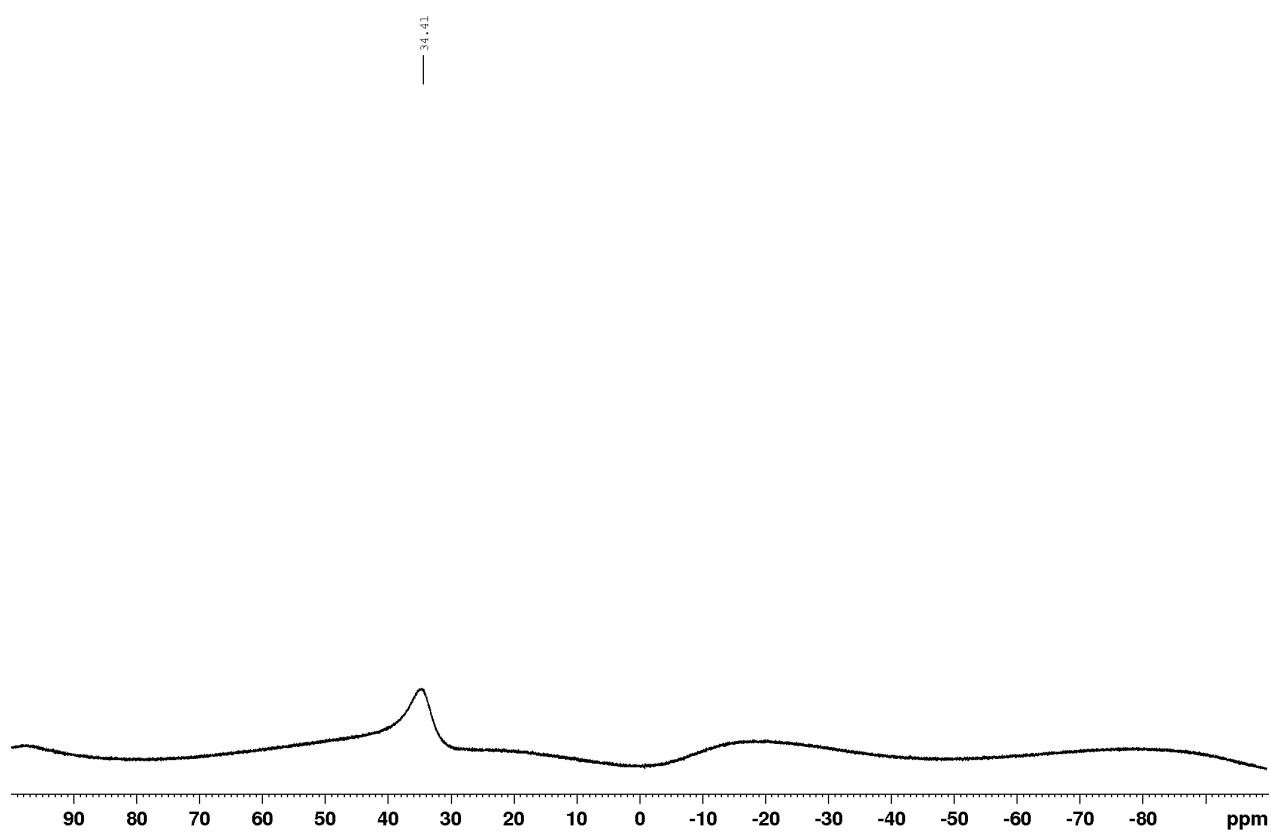
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

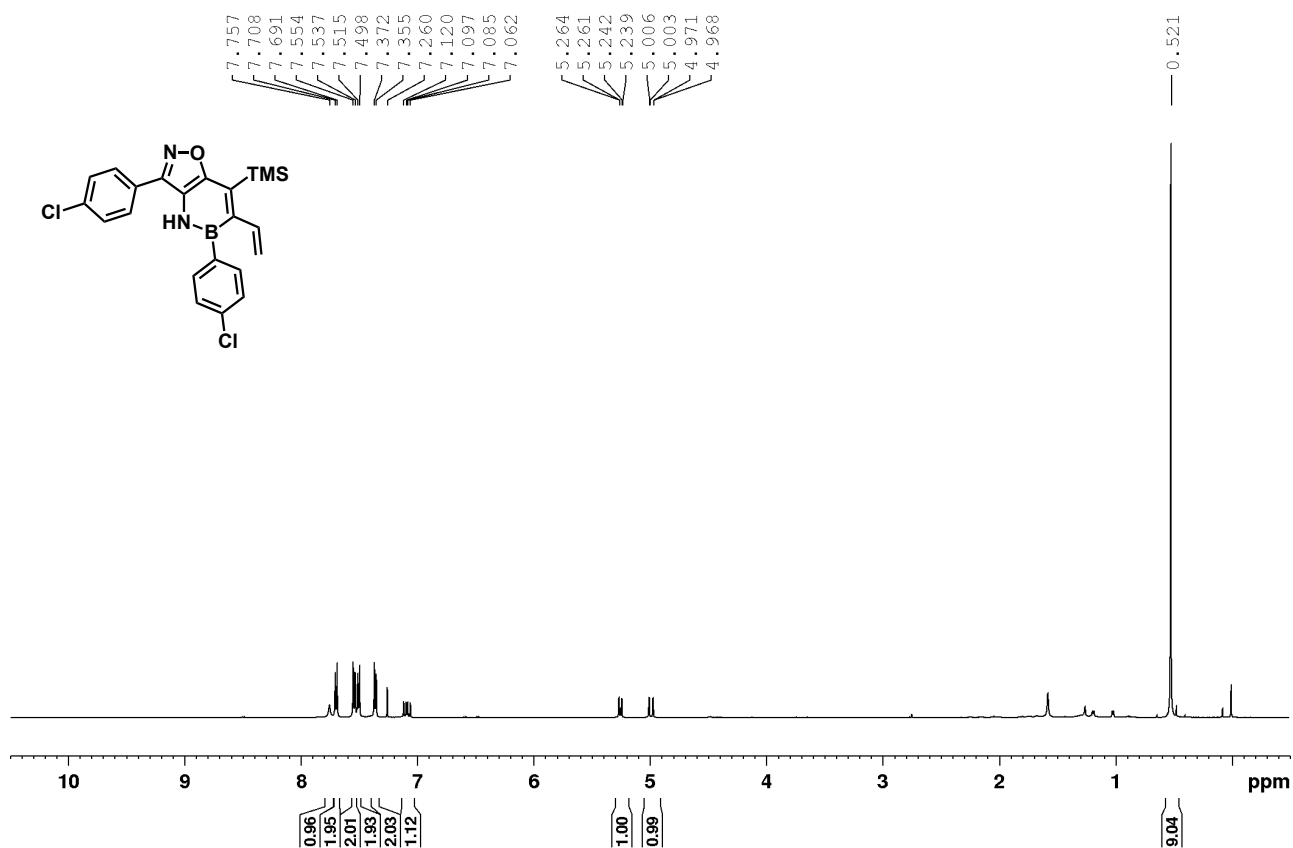
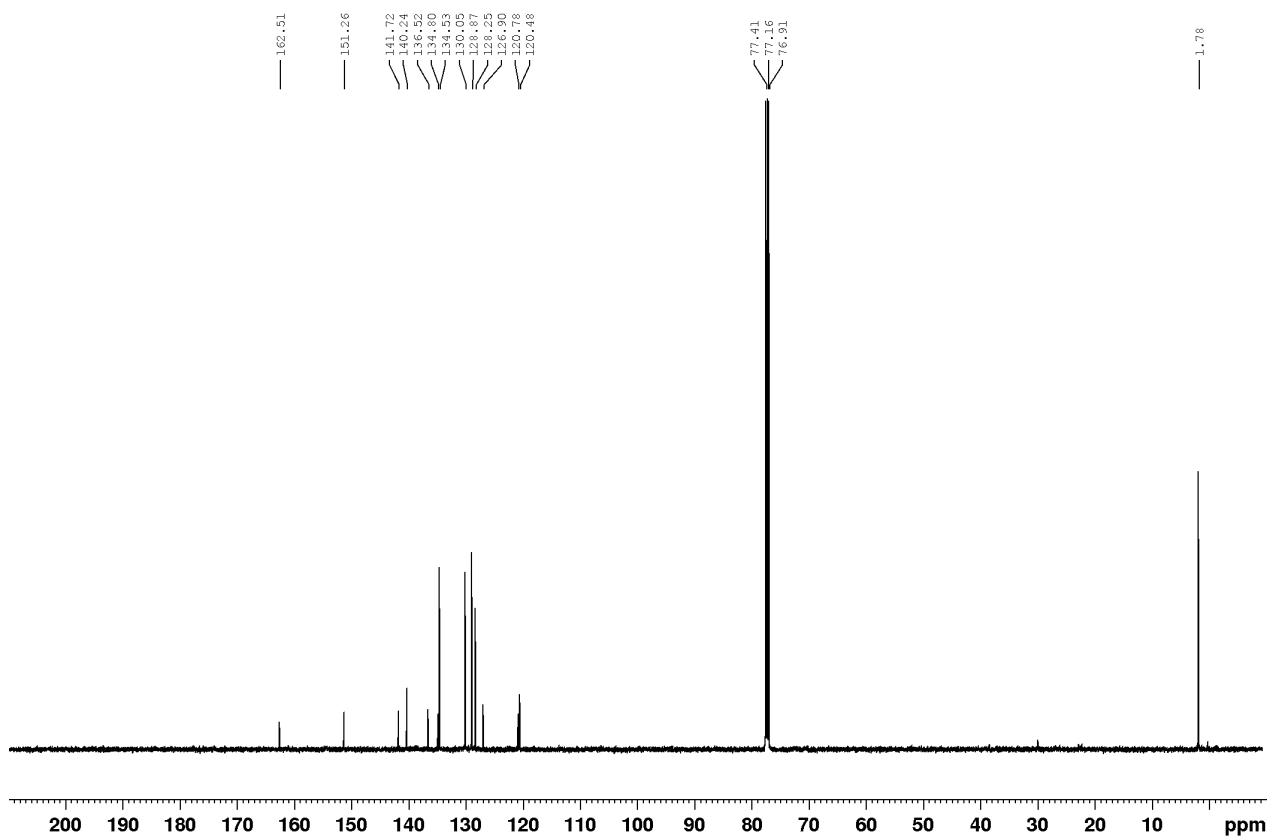


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

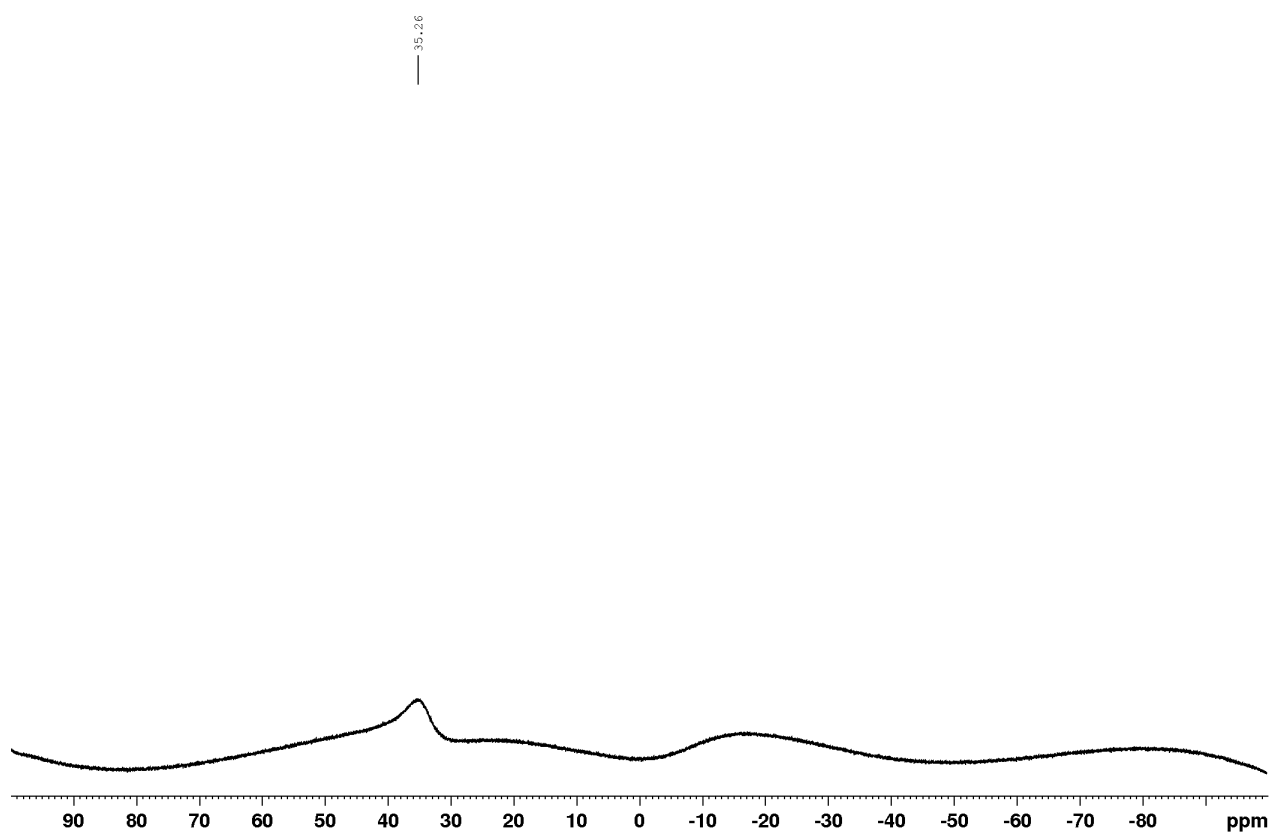


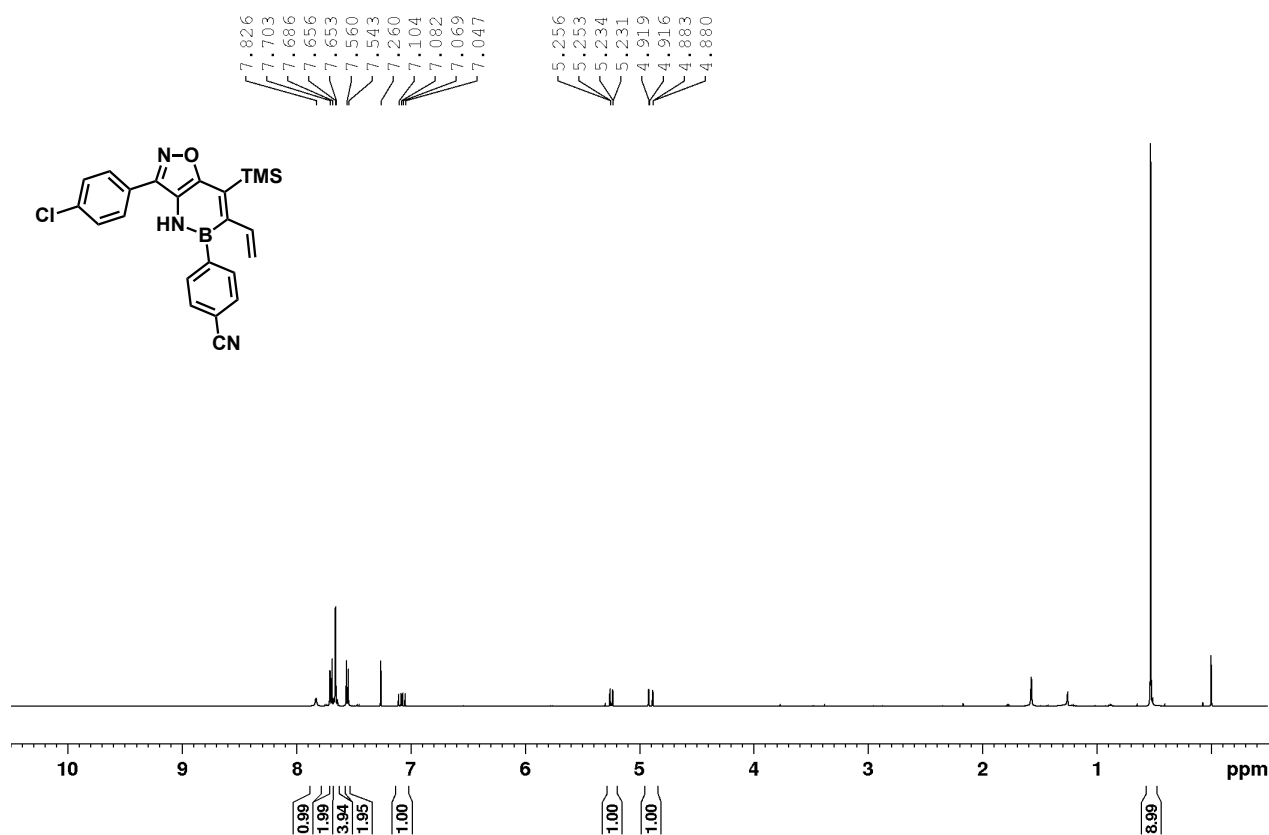
^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



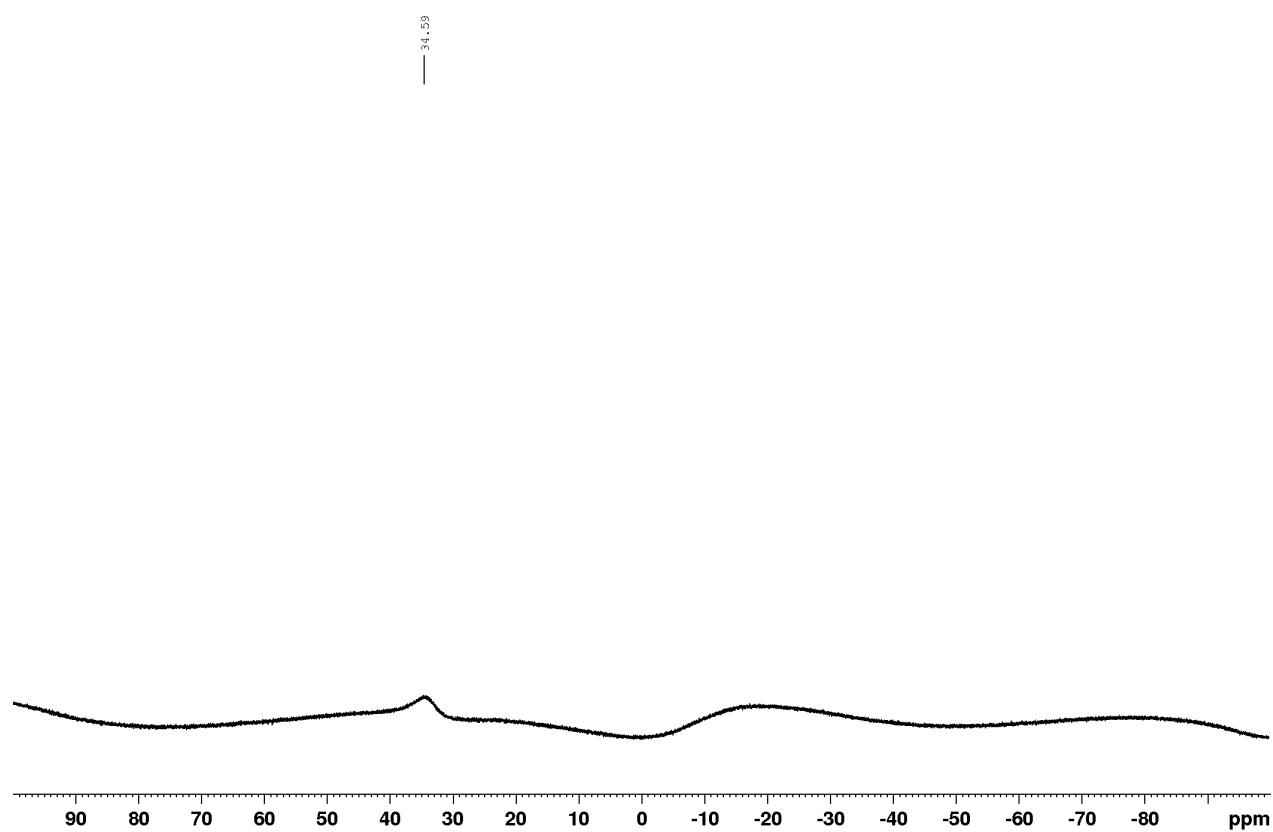
3,5-Bis(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12e) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



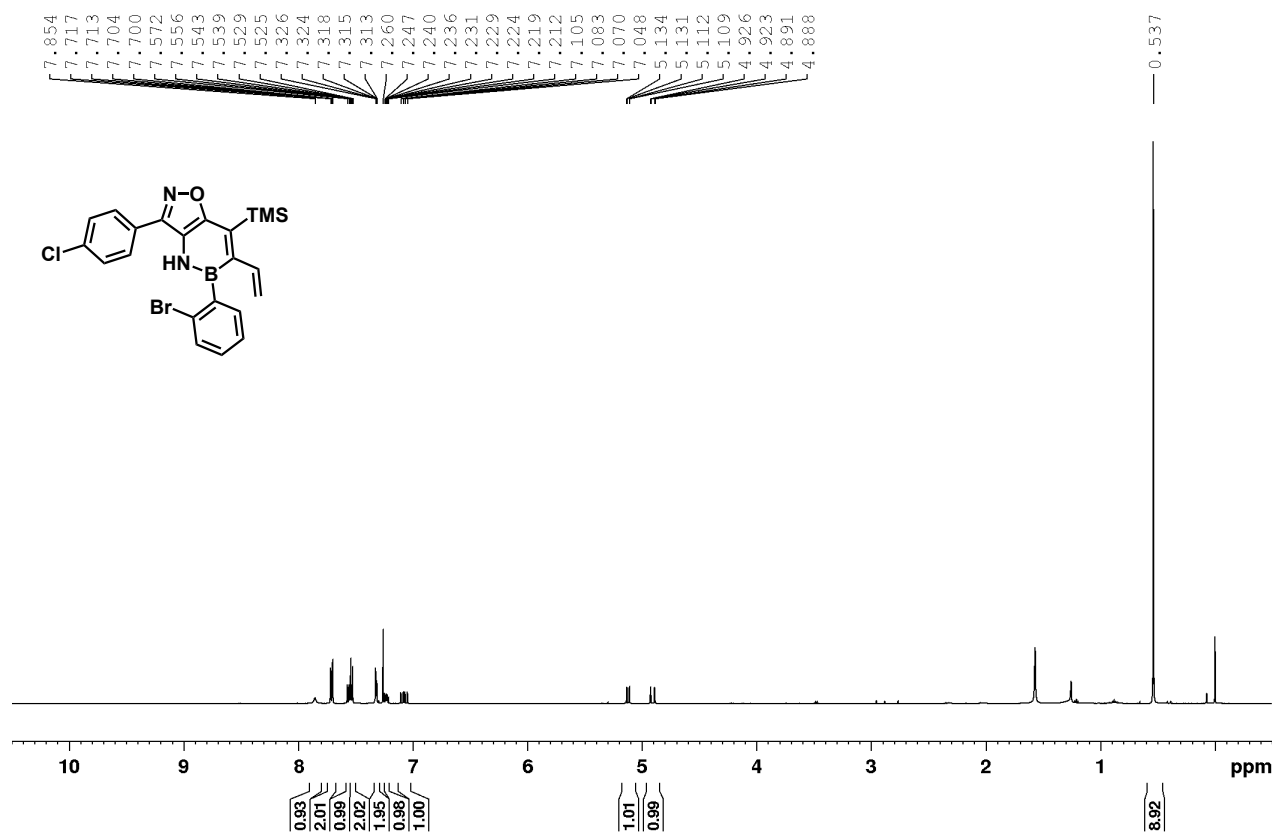
4-(3-(4-Chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinylisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinin-5(4*H*)-yl)benzonitrile (12f) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

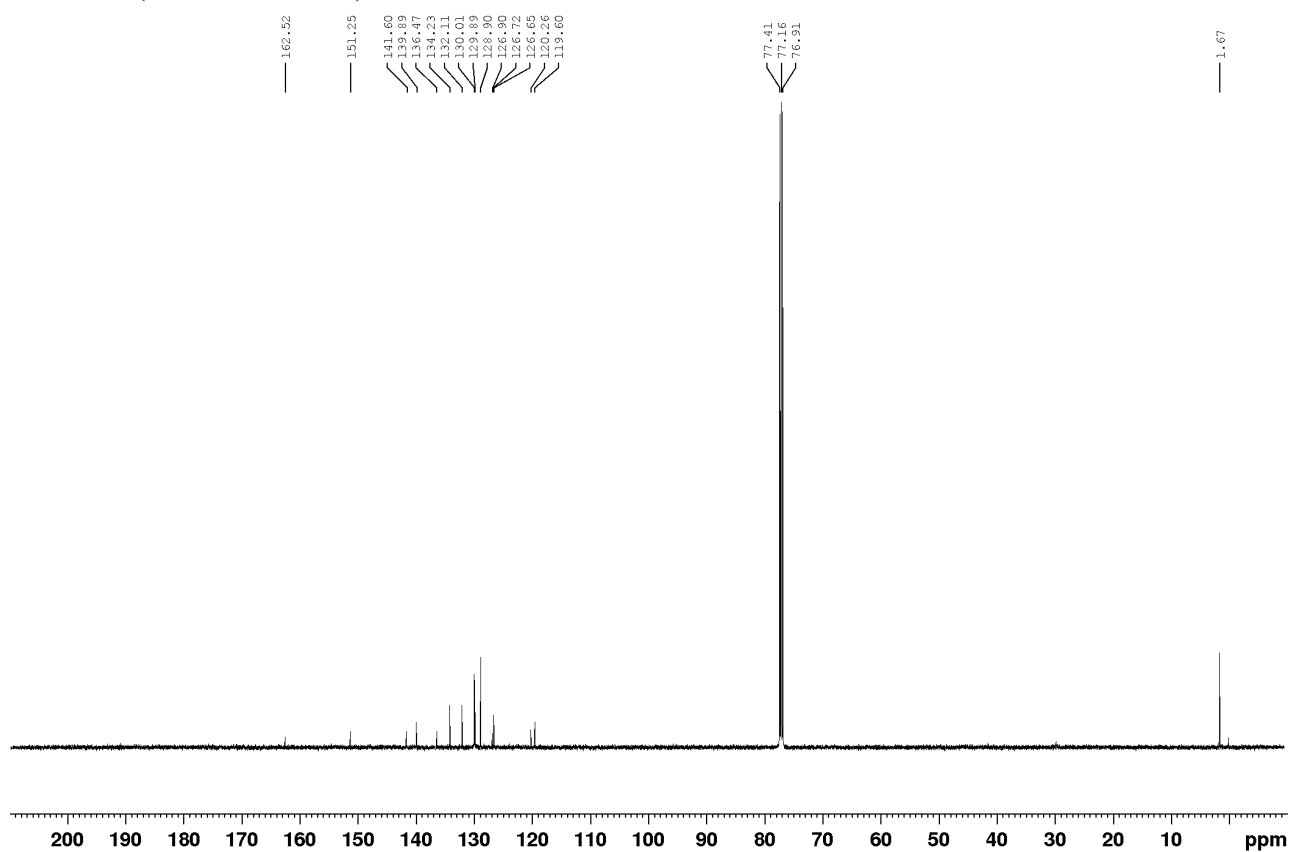


5-(2-Bromophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12g)

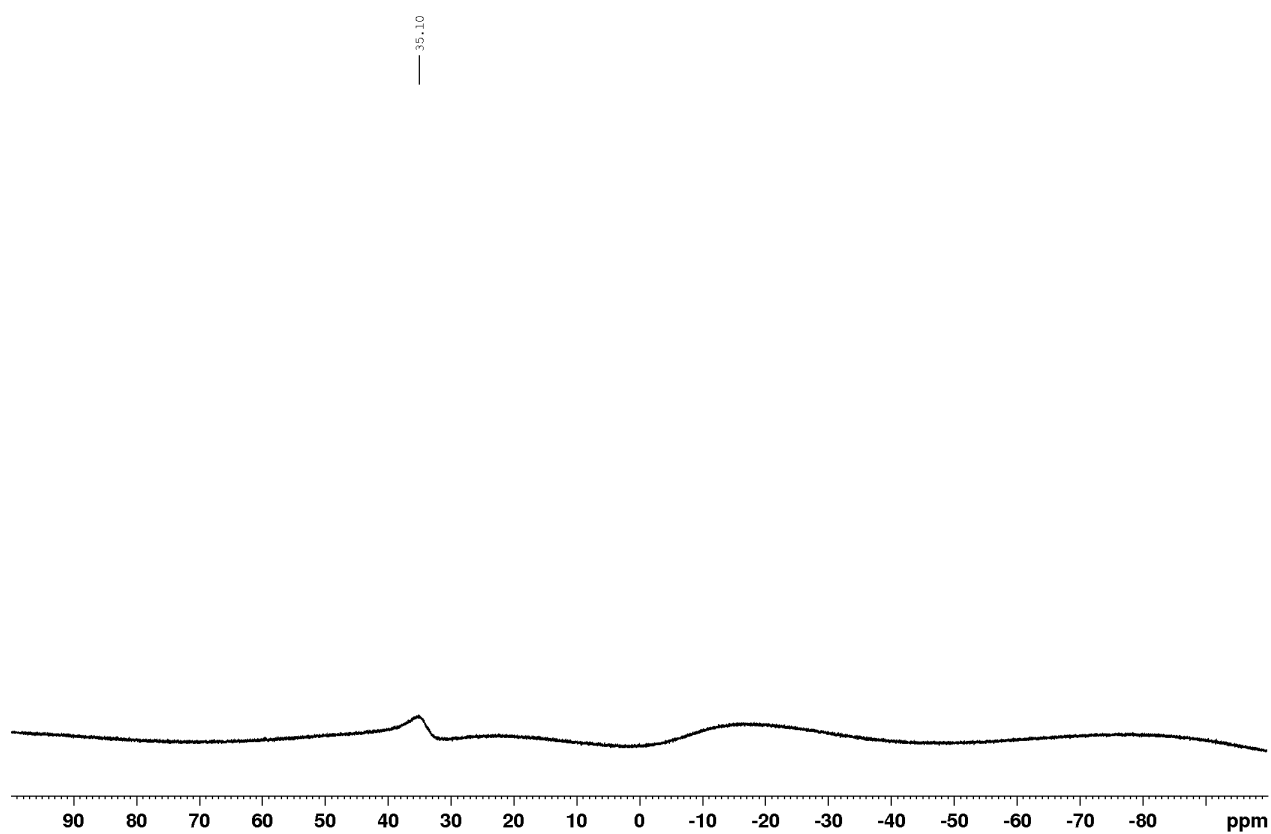
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

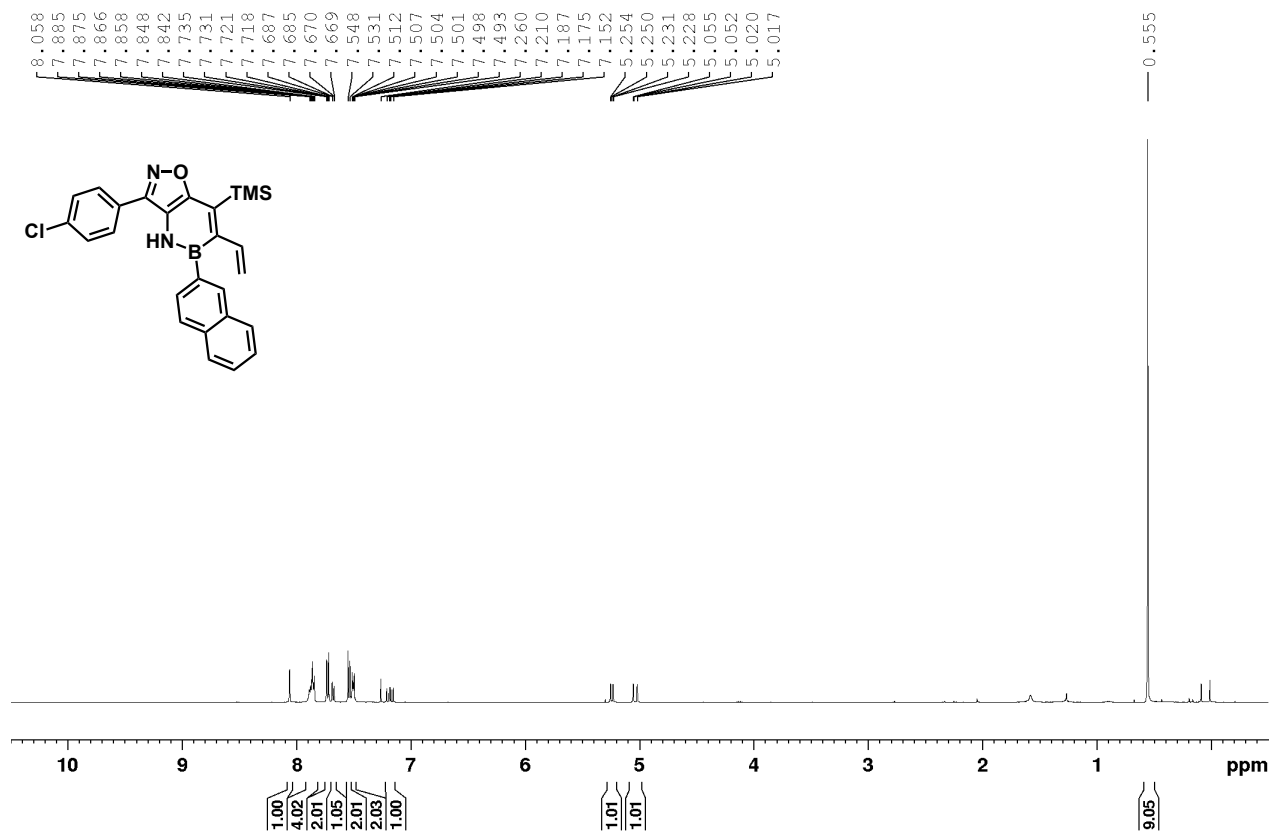


^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

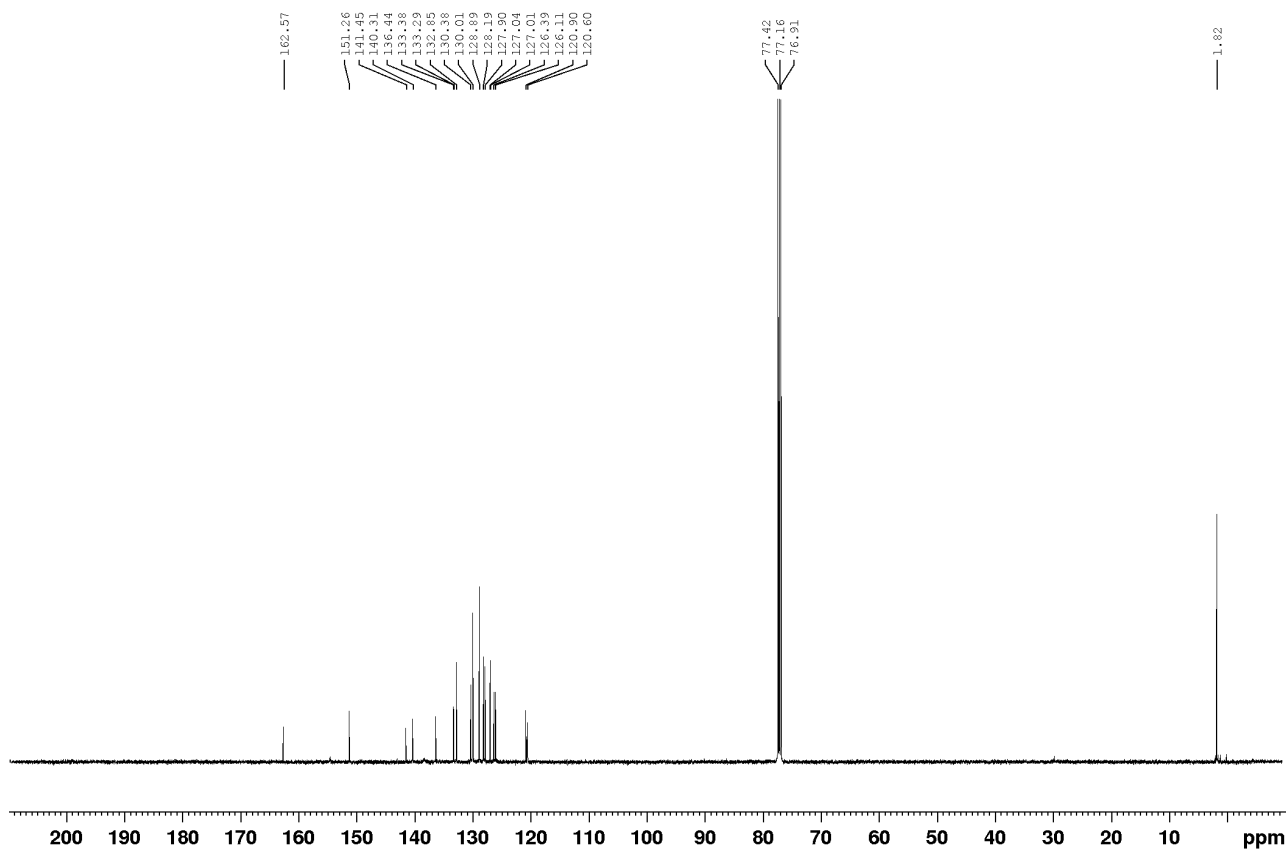


3-(4-Chlorophenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12h)

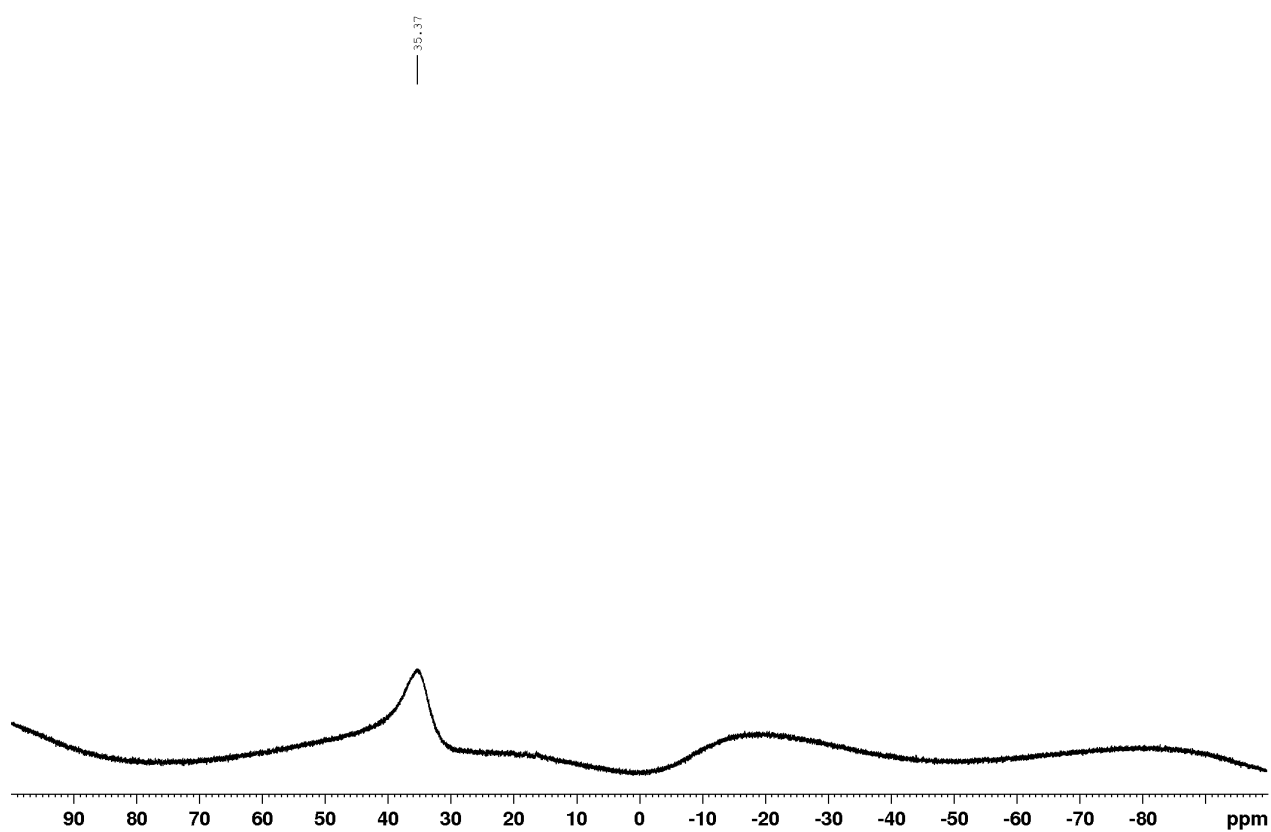
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

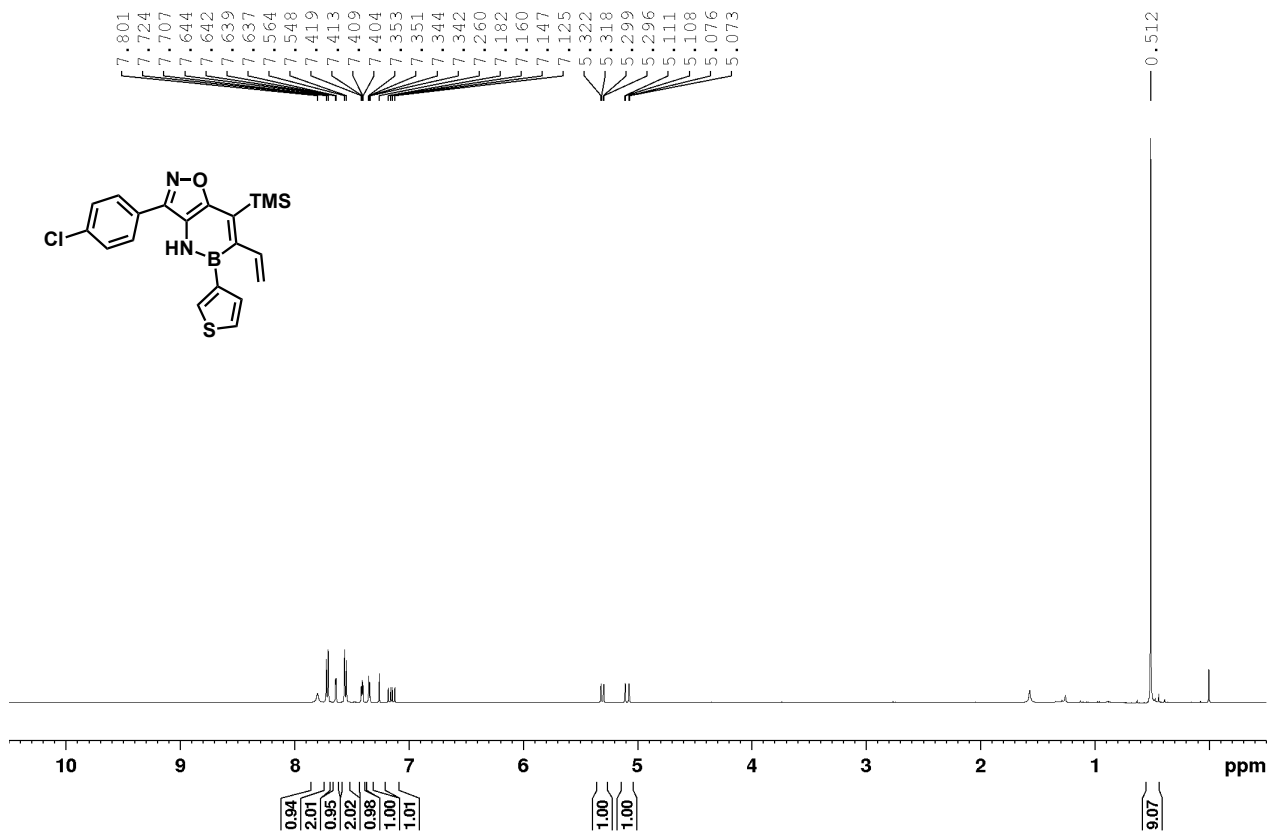


^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

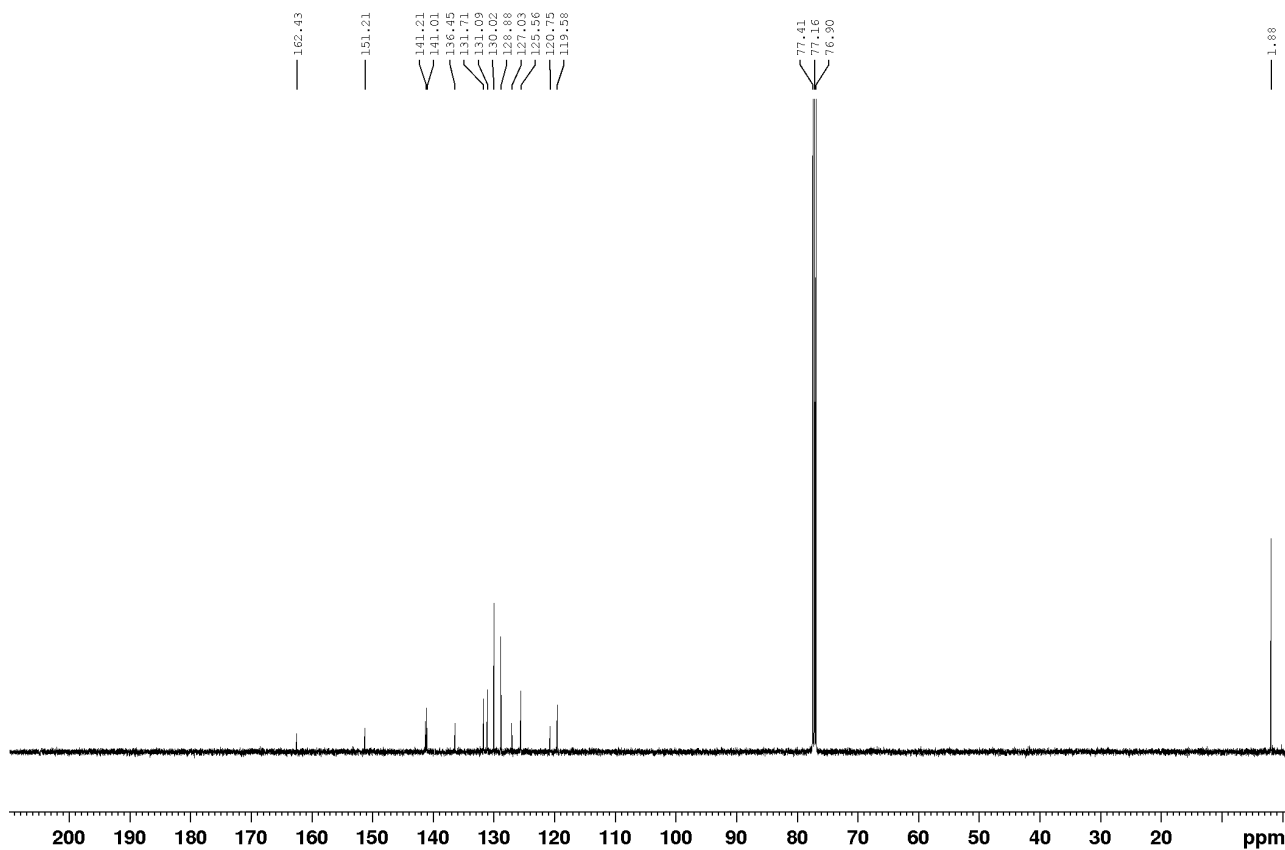


3-(4-Chlorophenyl)-5-(thiophen-3-yl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12i)

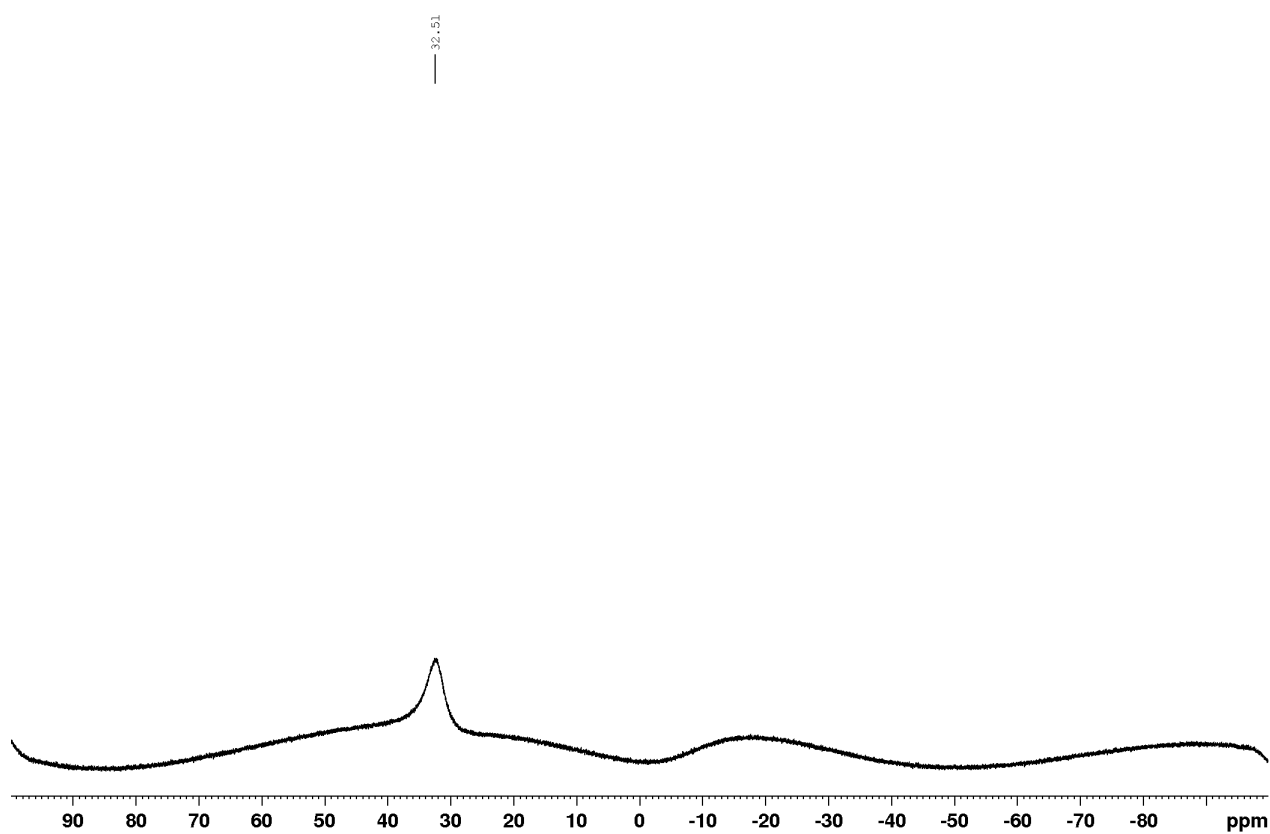
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

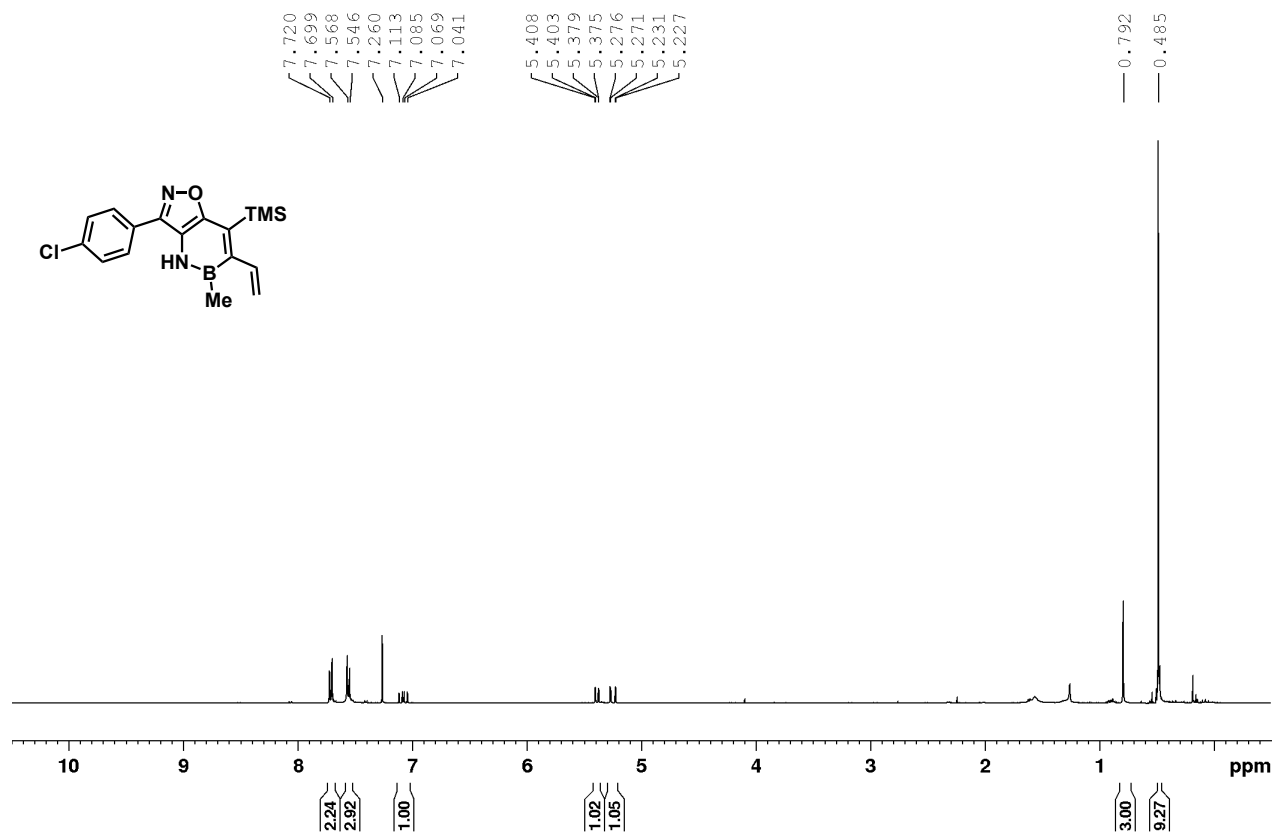
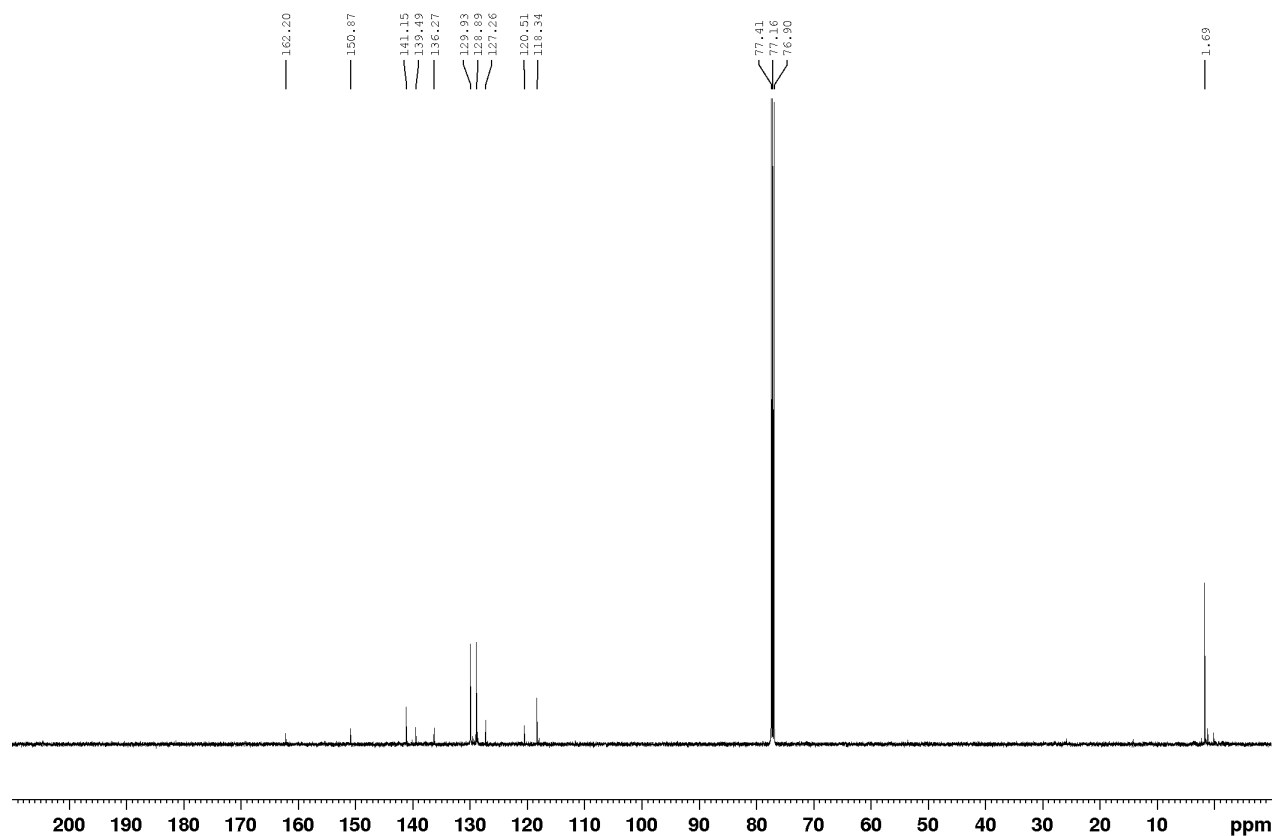


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

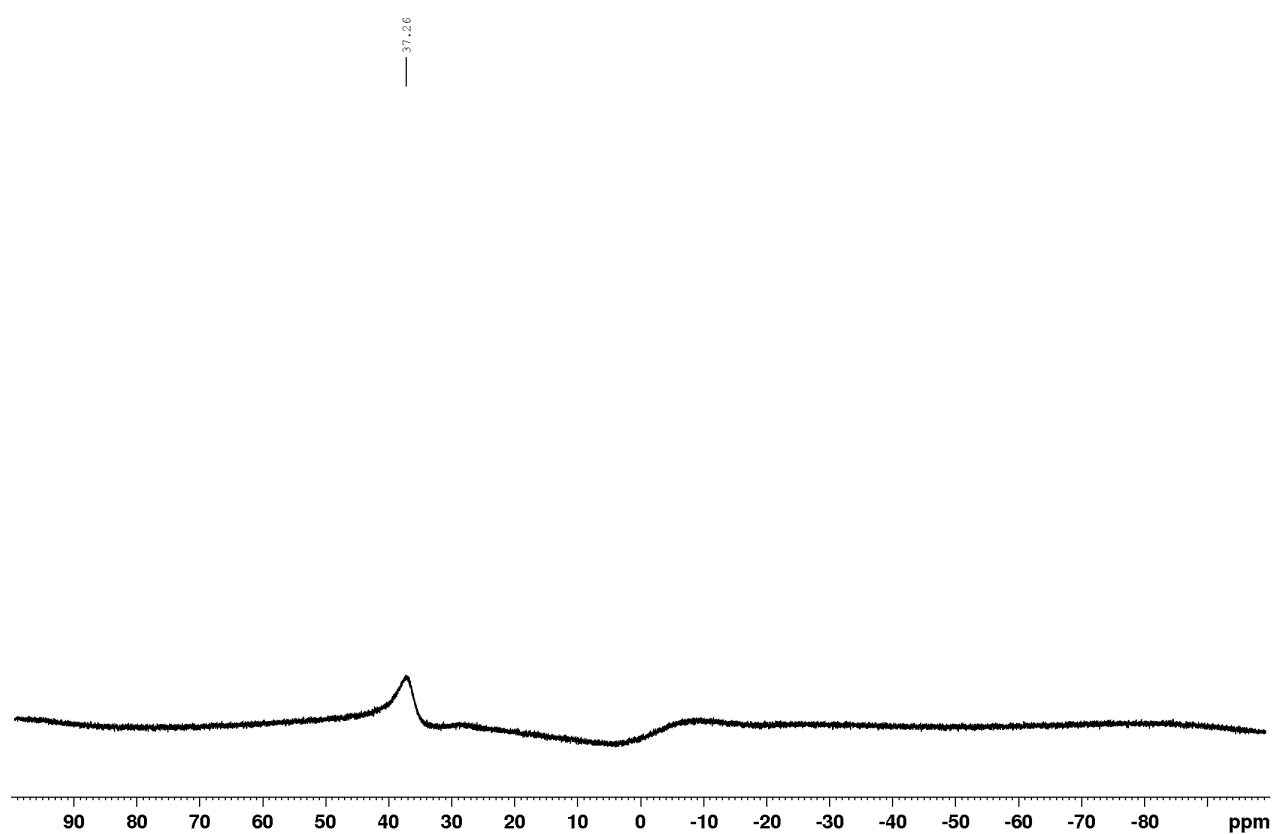


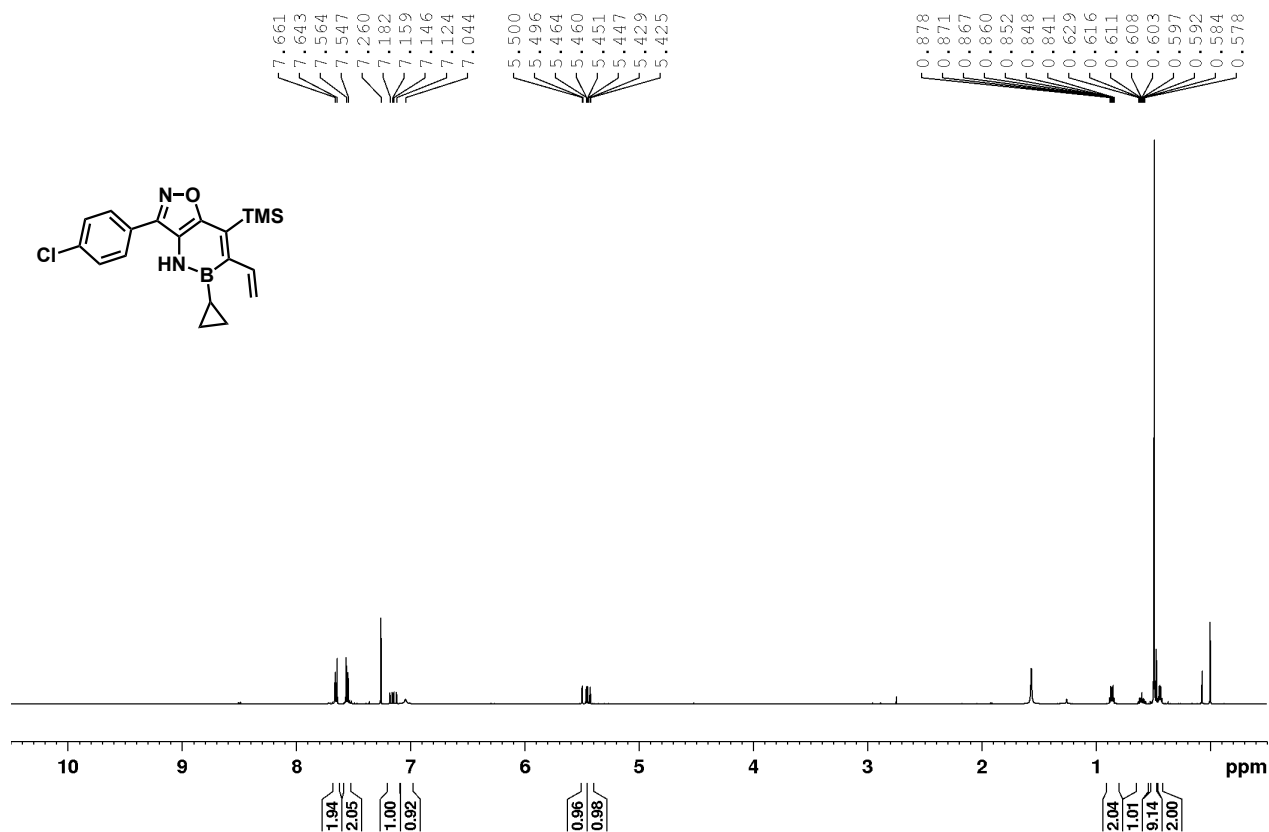
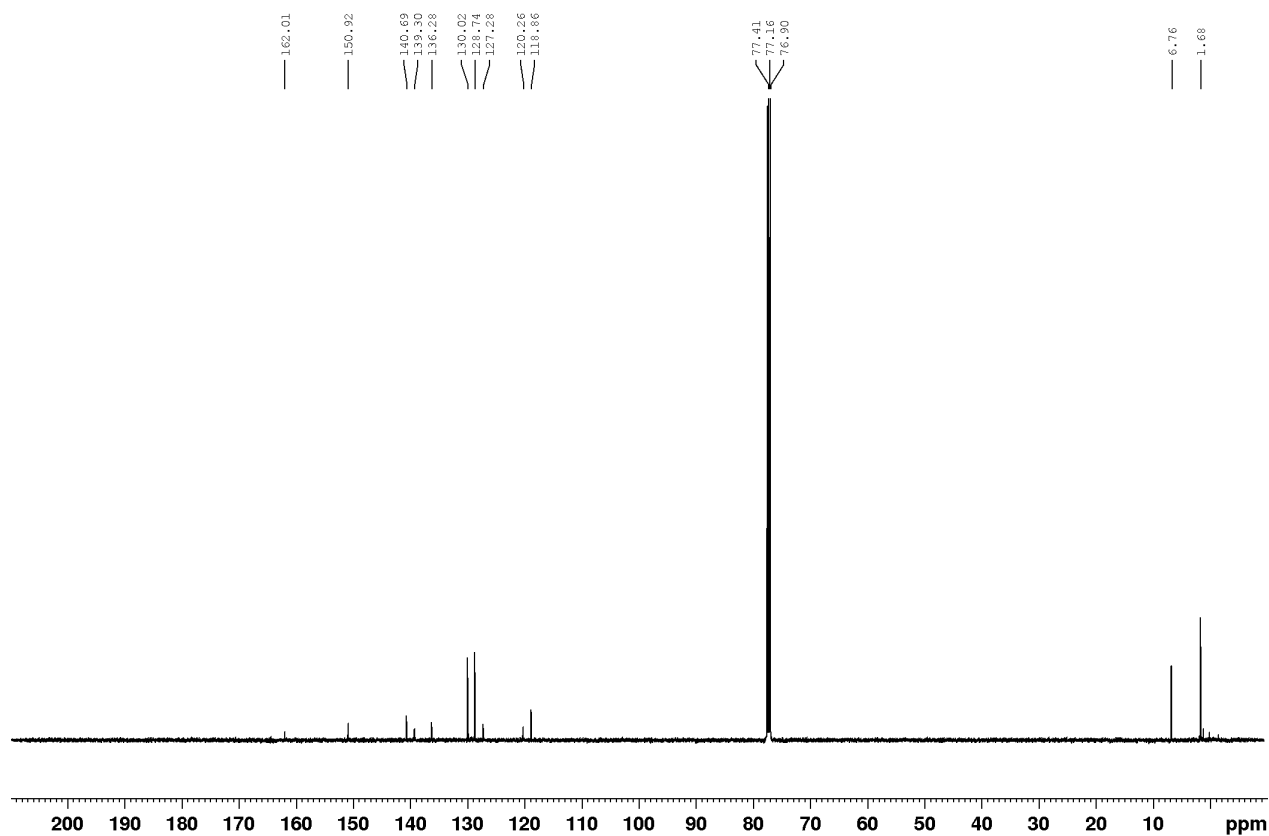
^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



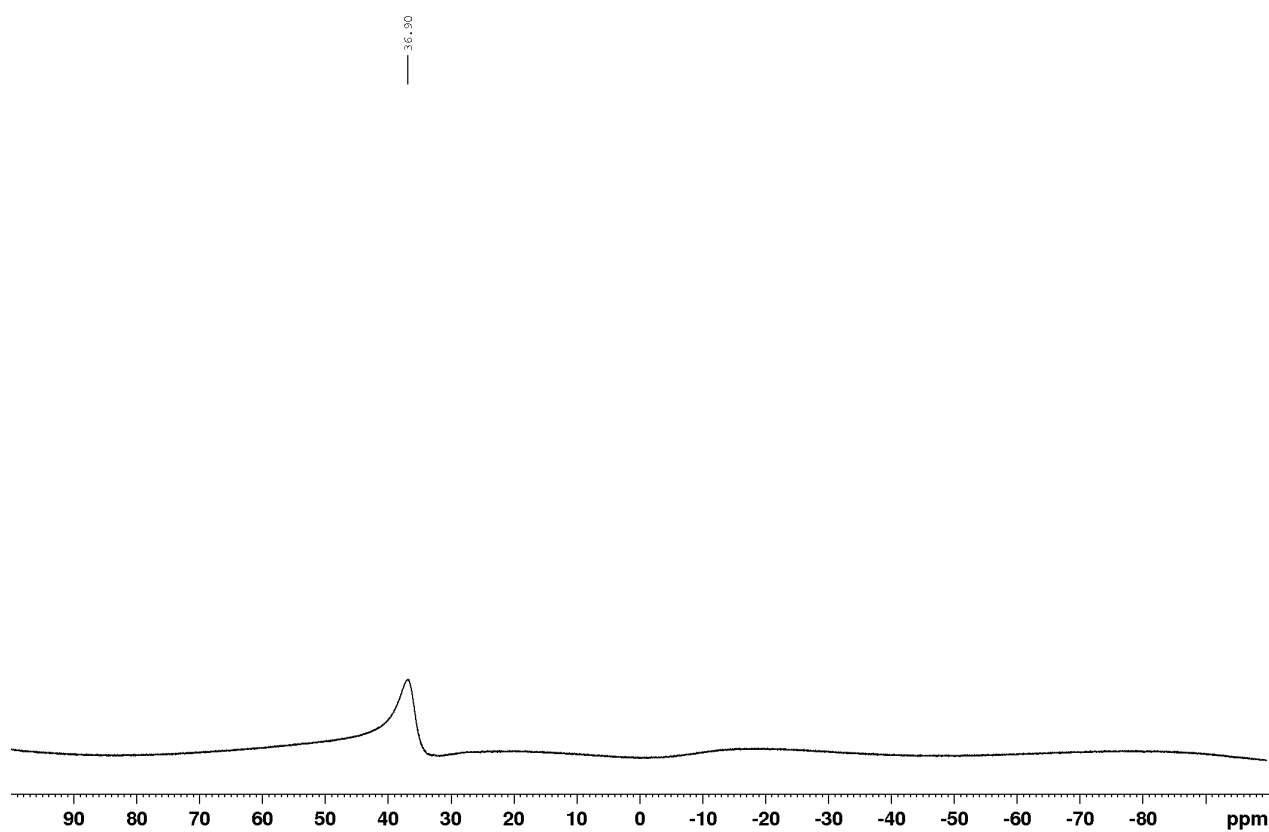
3-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12j) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

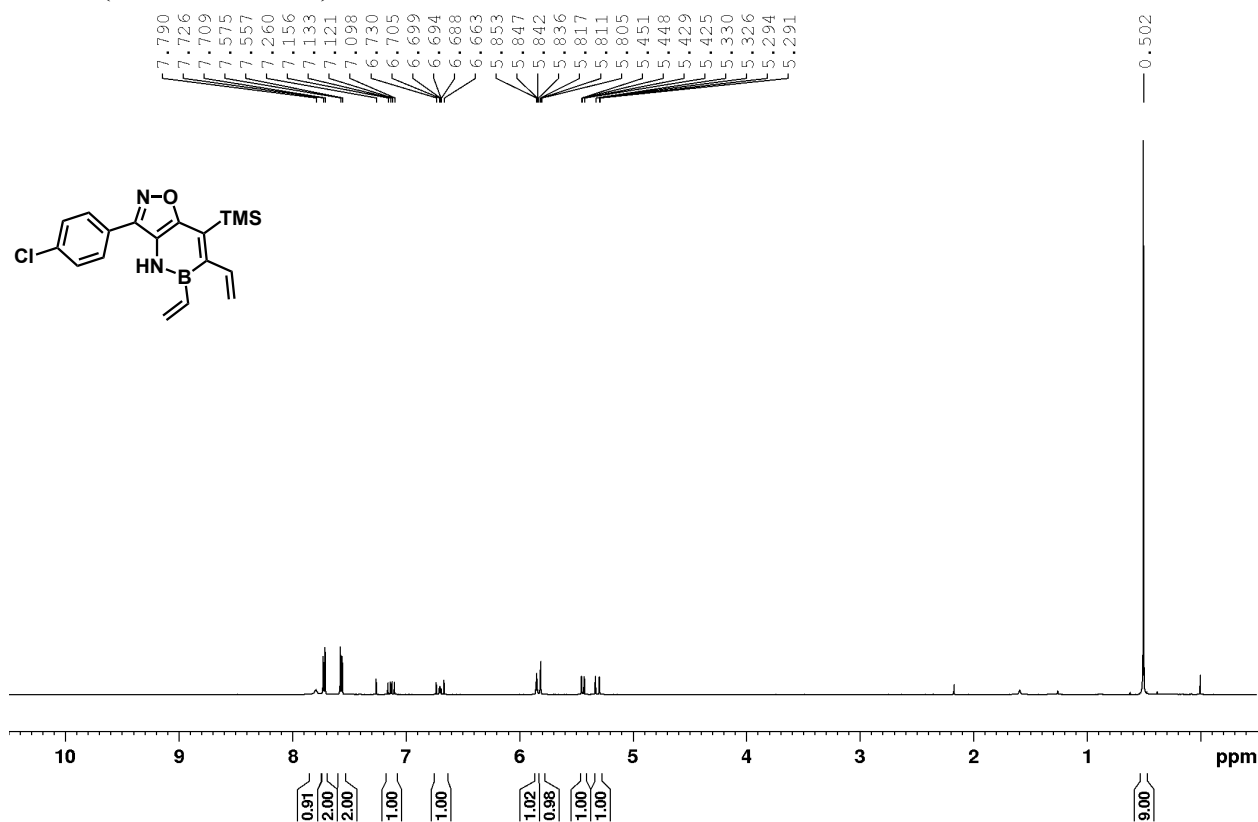
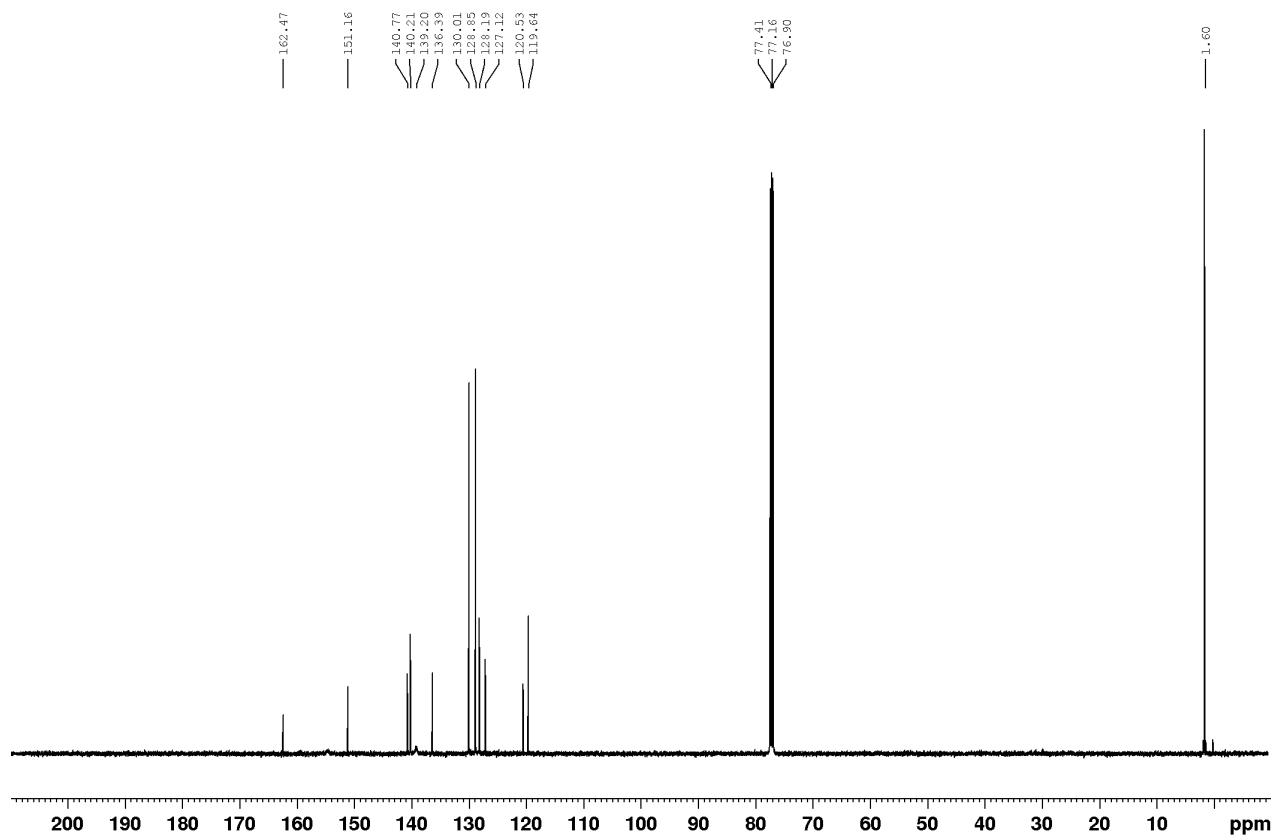
^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3)



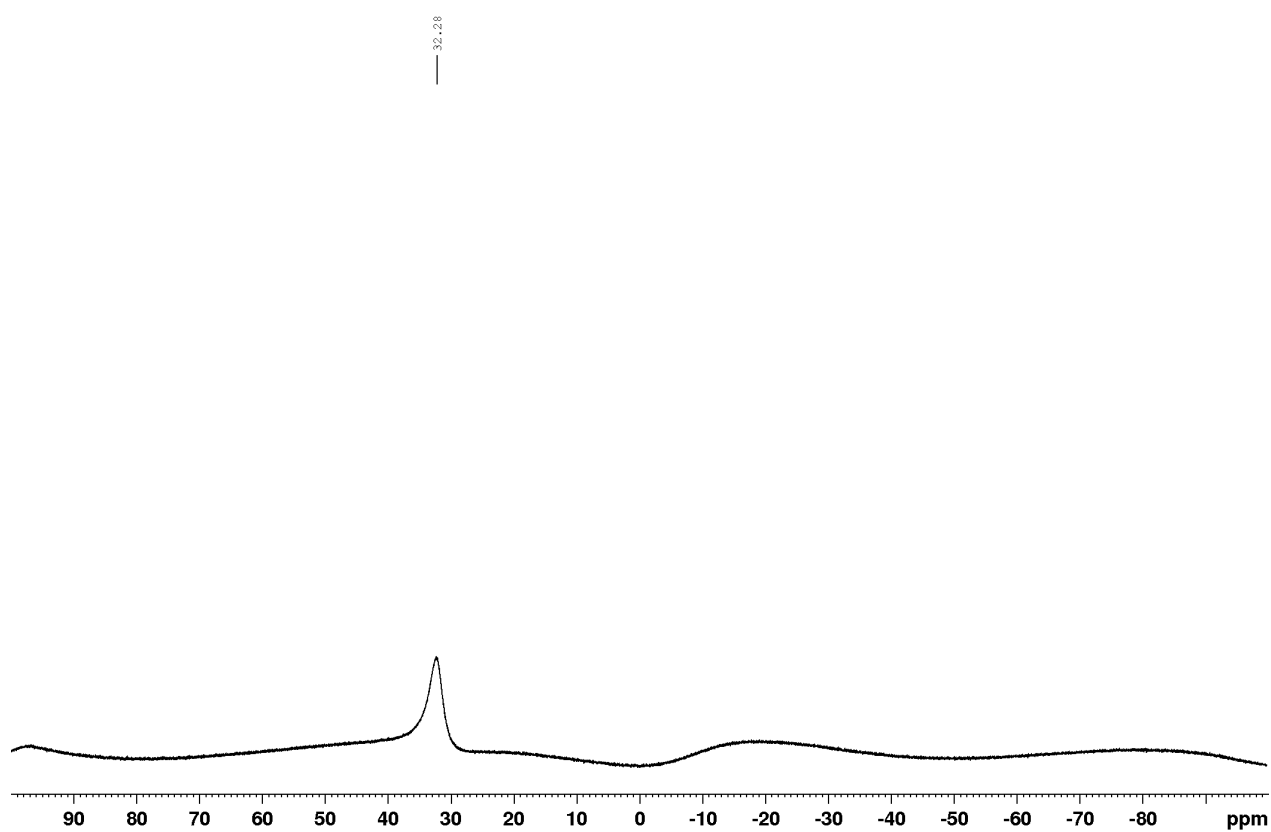
3-(4-Chlorophenyl)-5-cyclopropyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12k) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



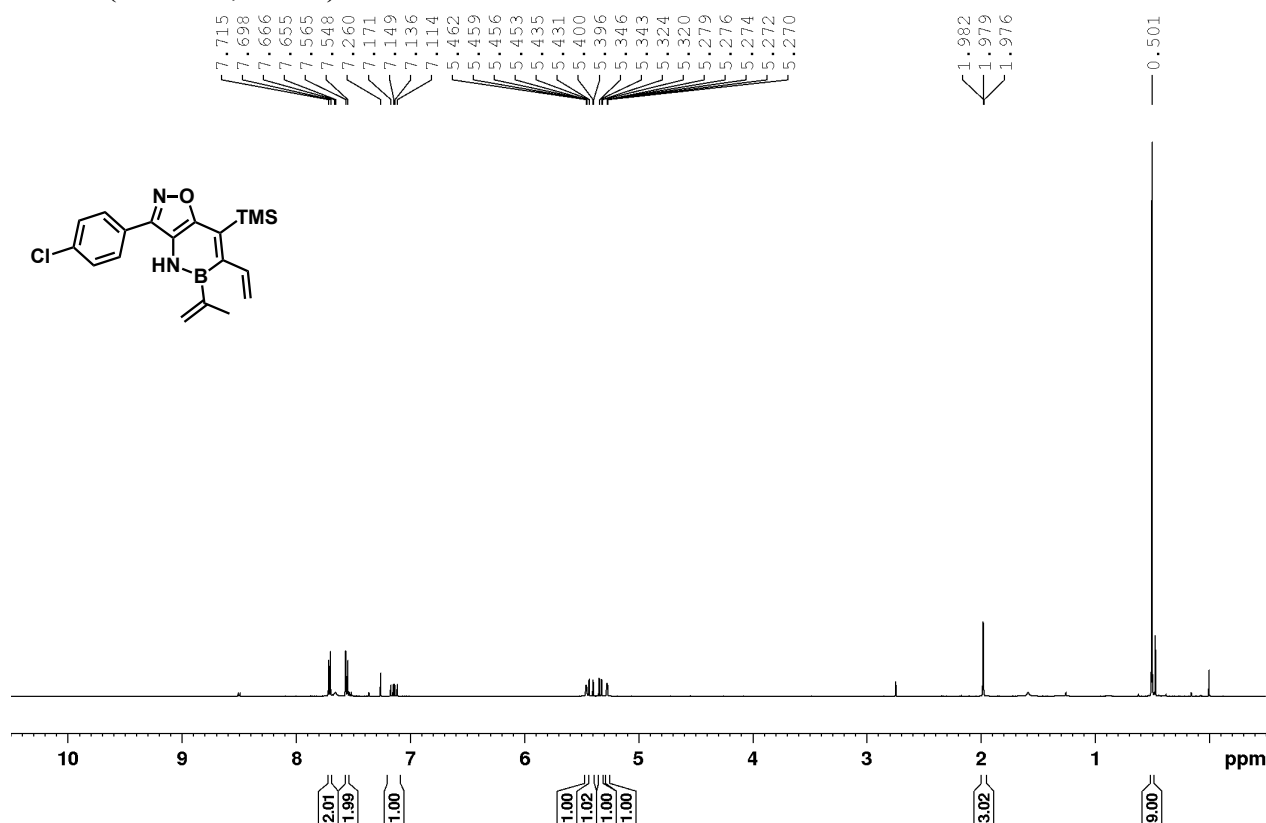
3-(4-Chlorophenyl)-7-(trimethylsilyl)-5,6-divinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12l) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

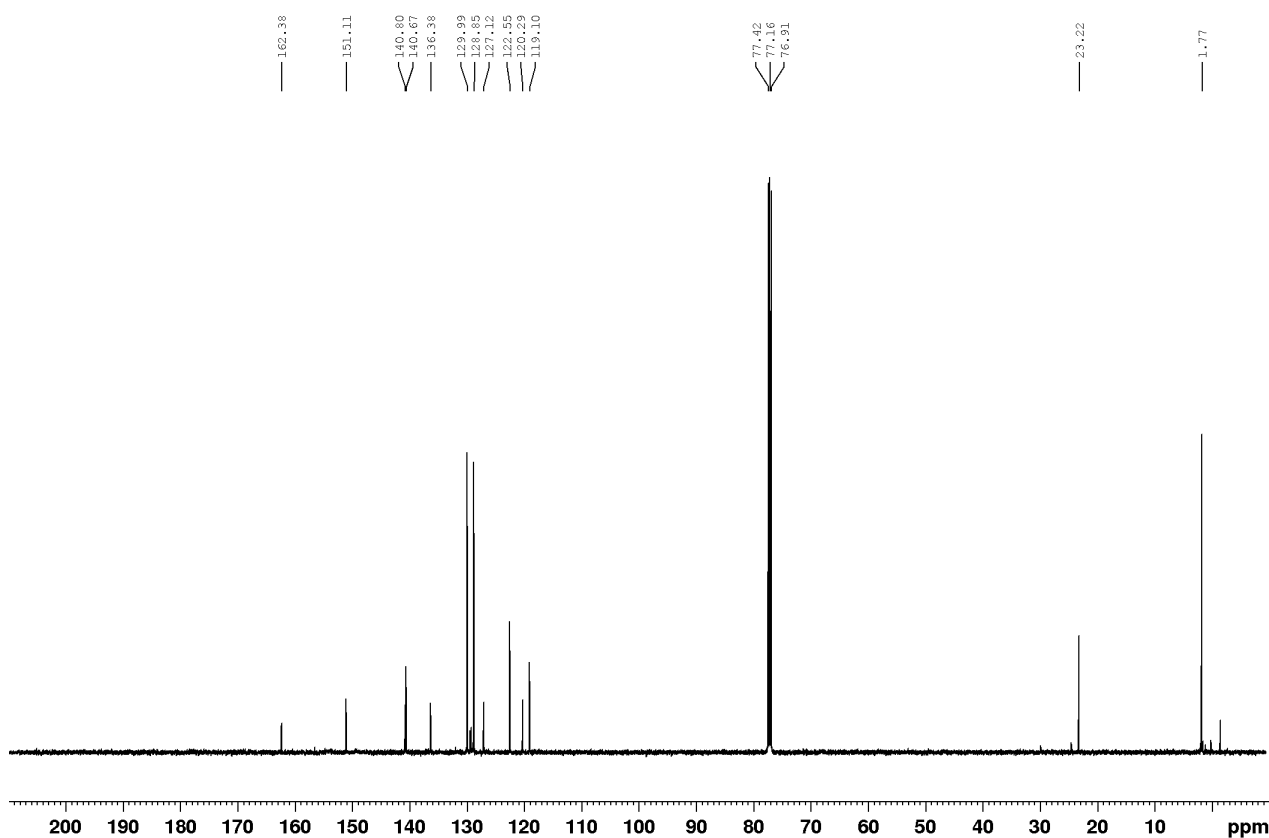


3-(4-Chlorophenyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12m)

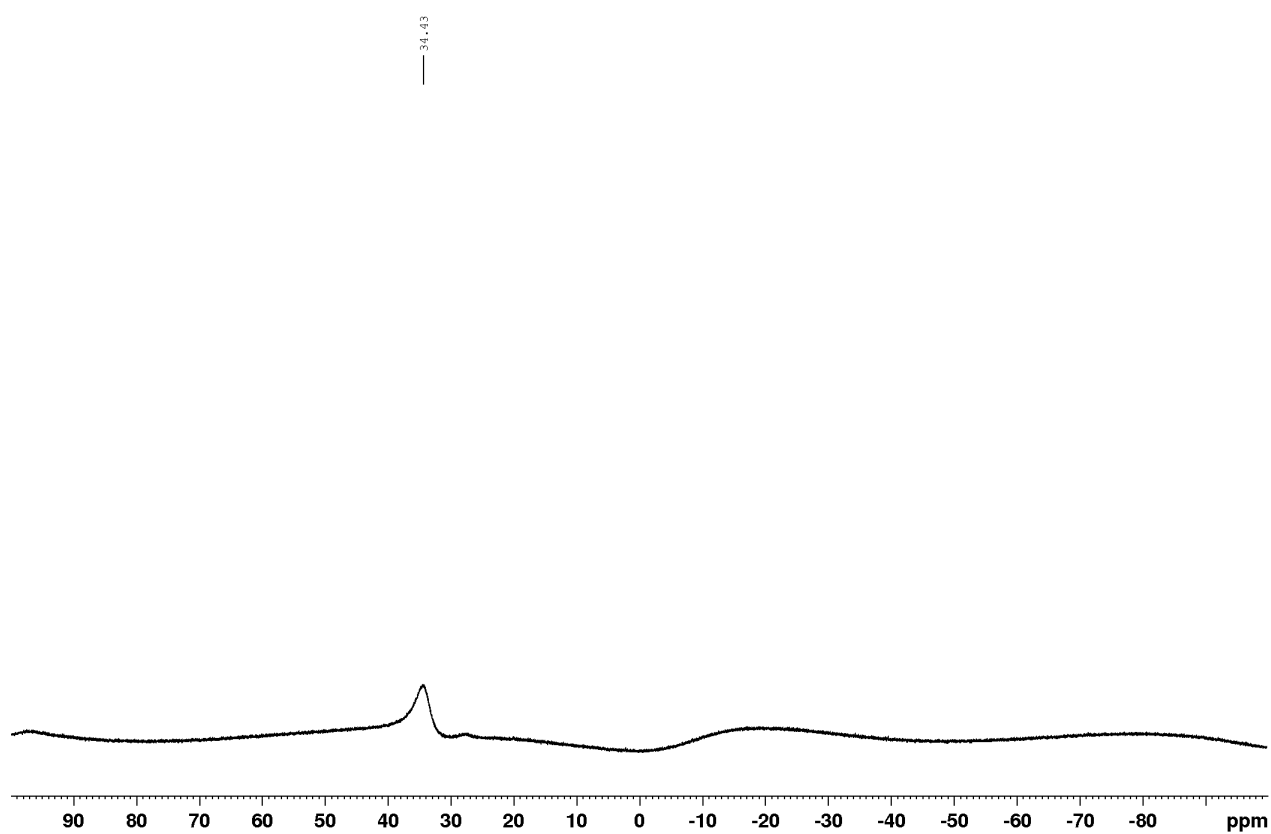
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

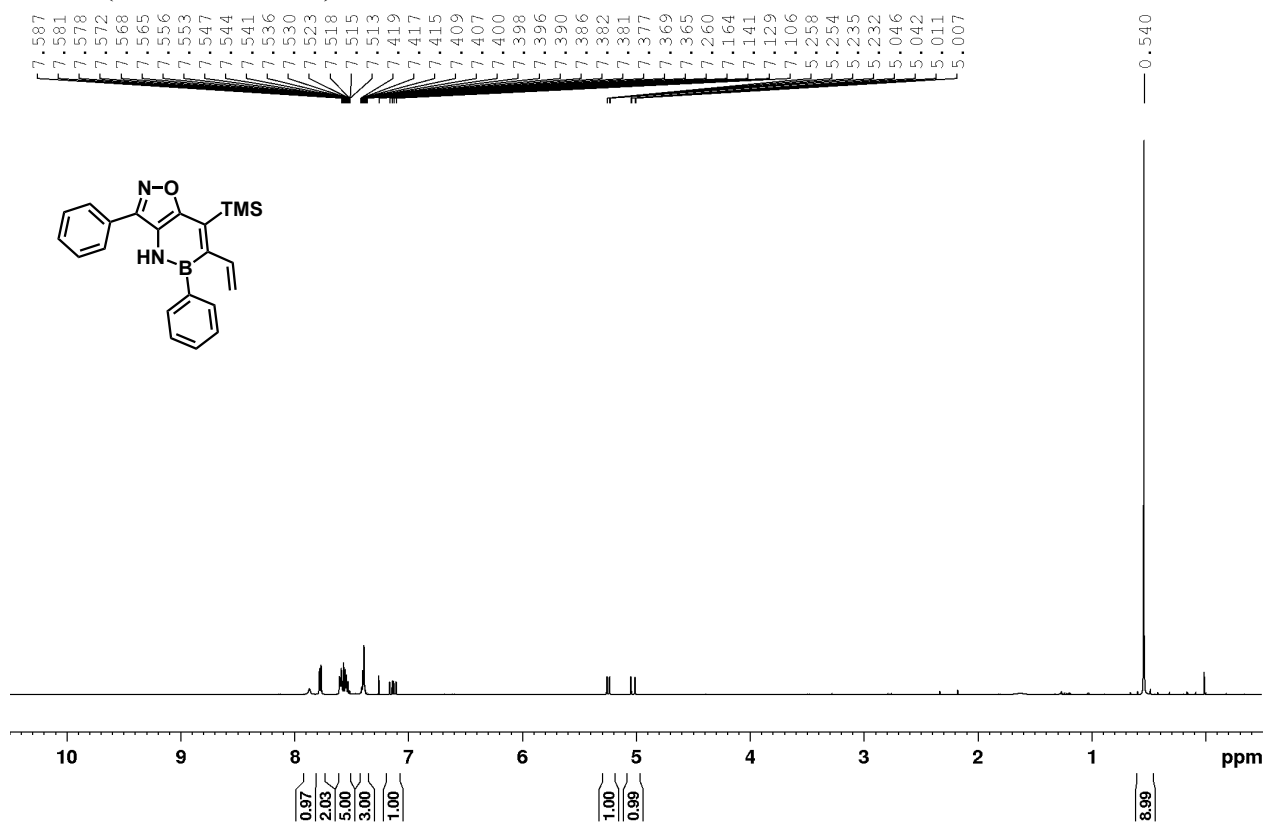
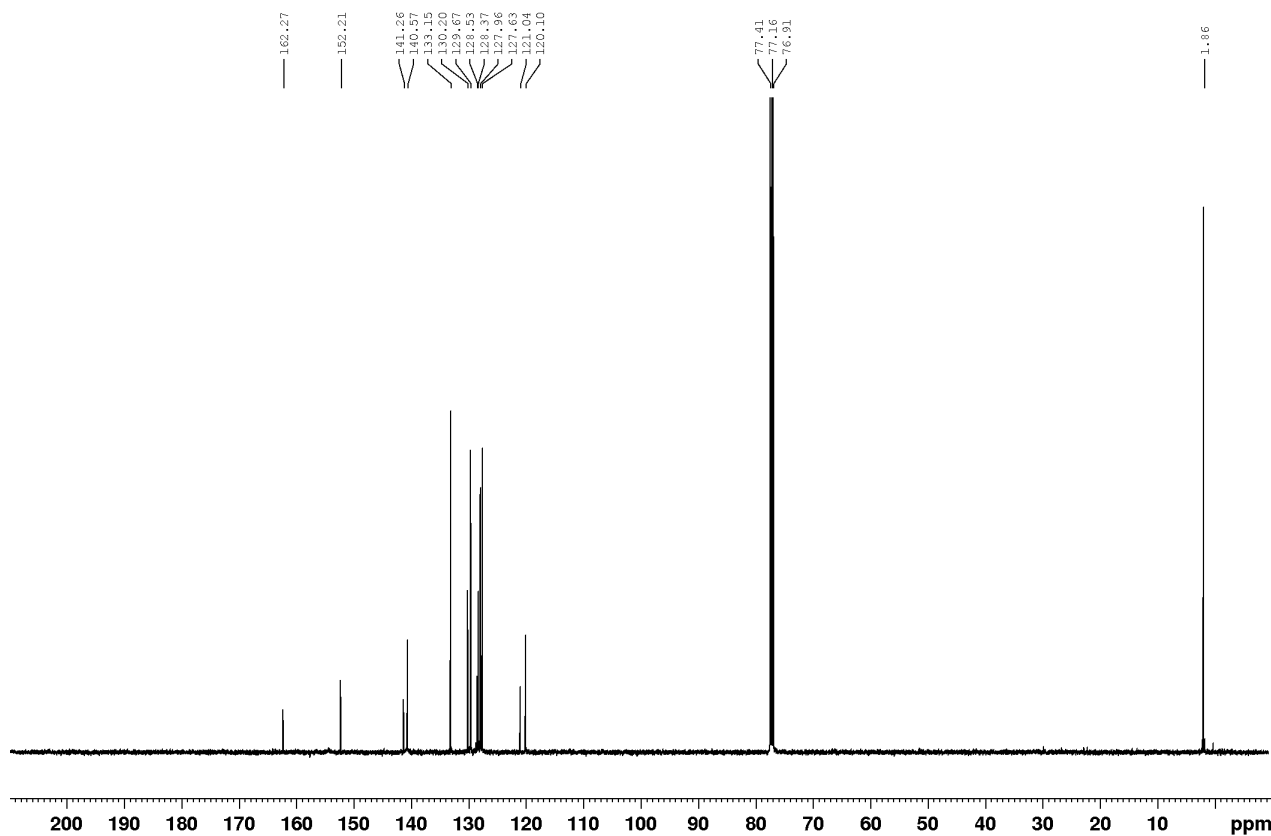


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

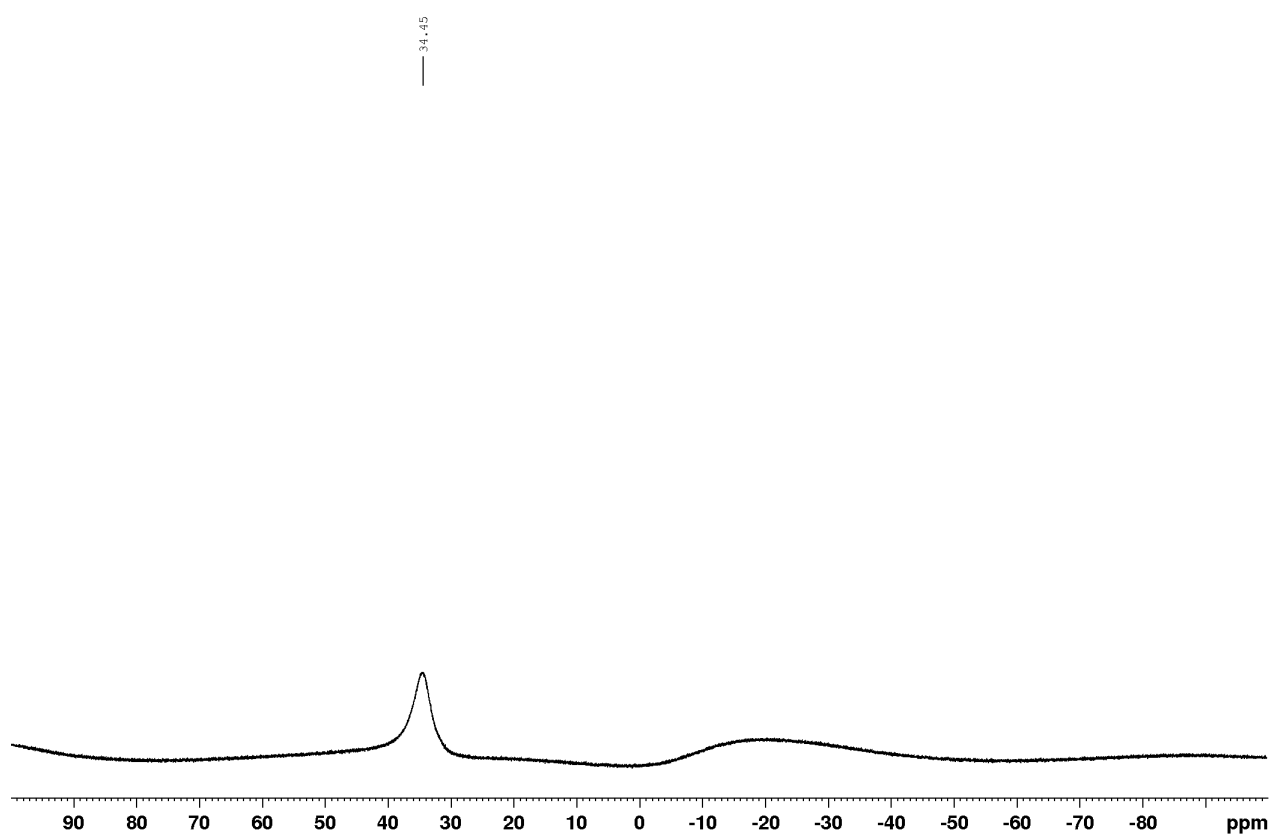


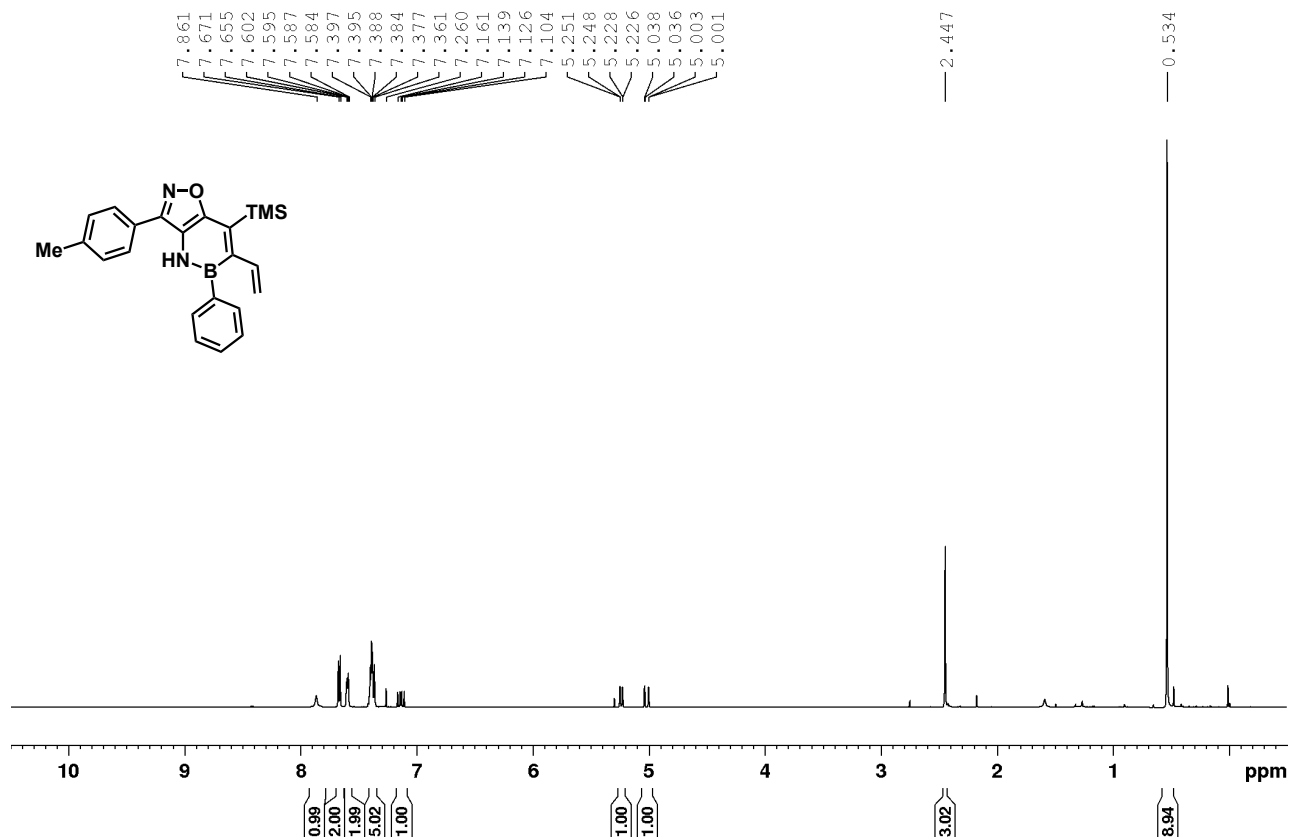
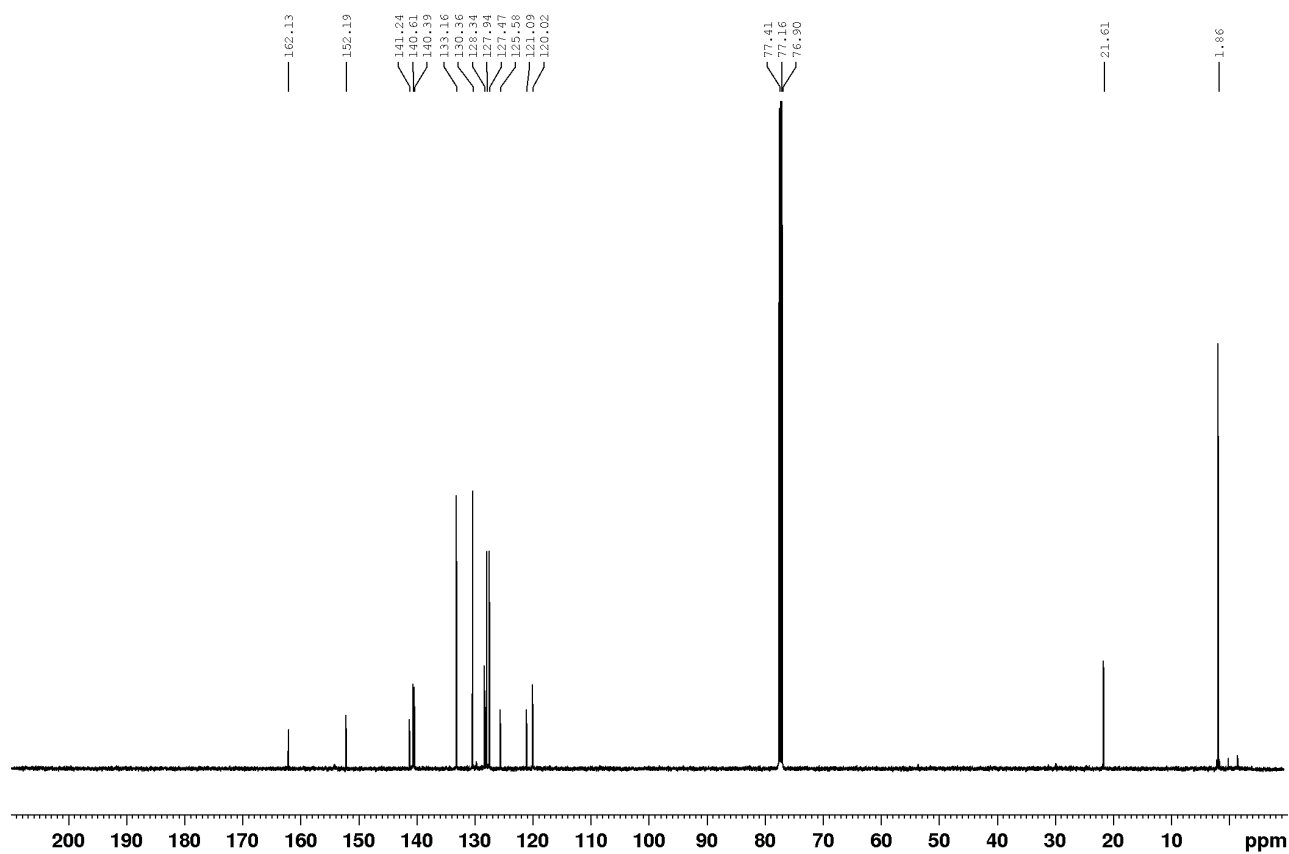
^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



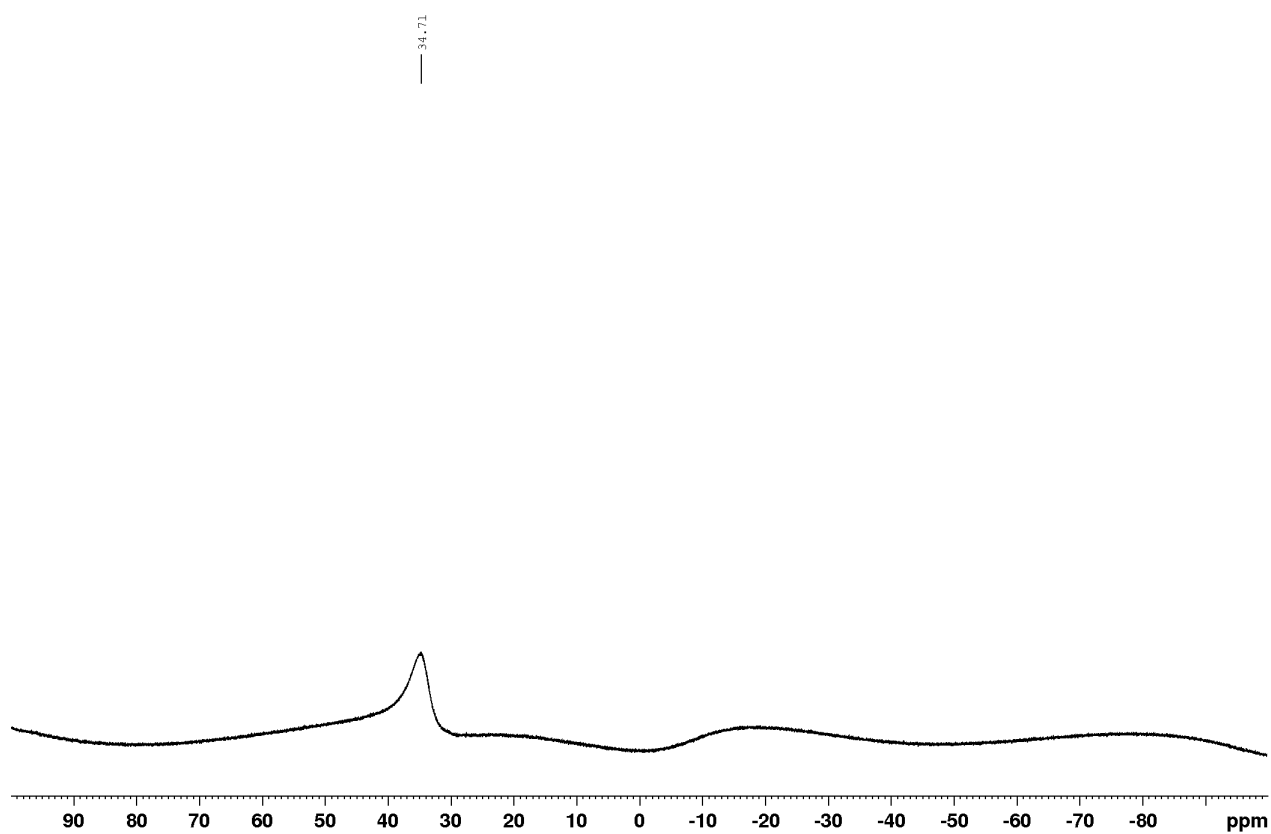
3,5-Diphenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12n) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

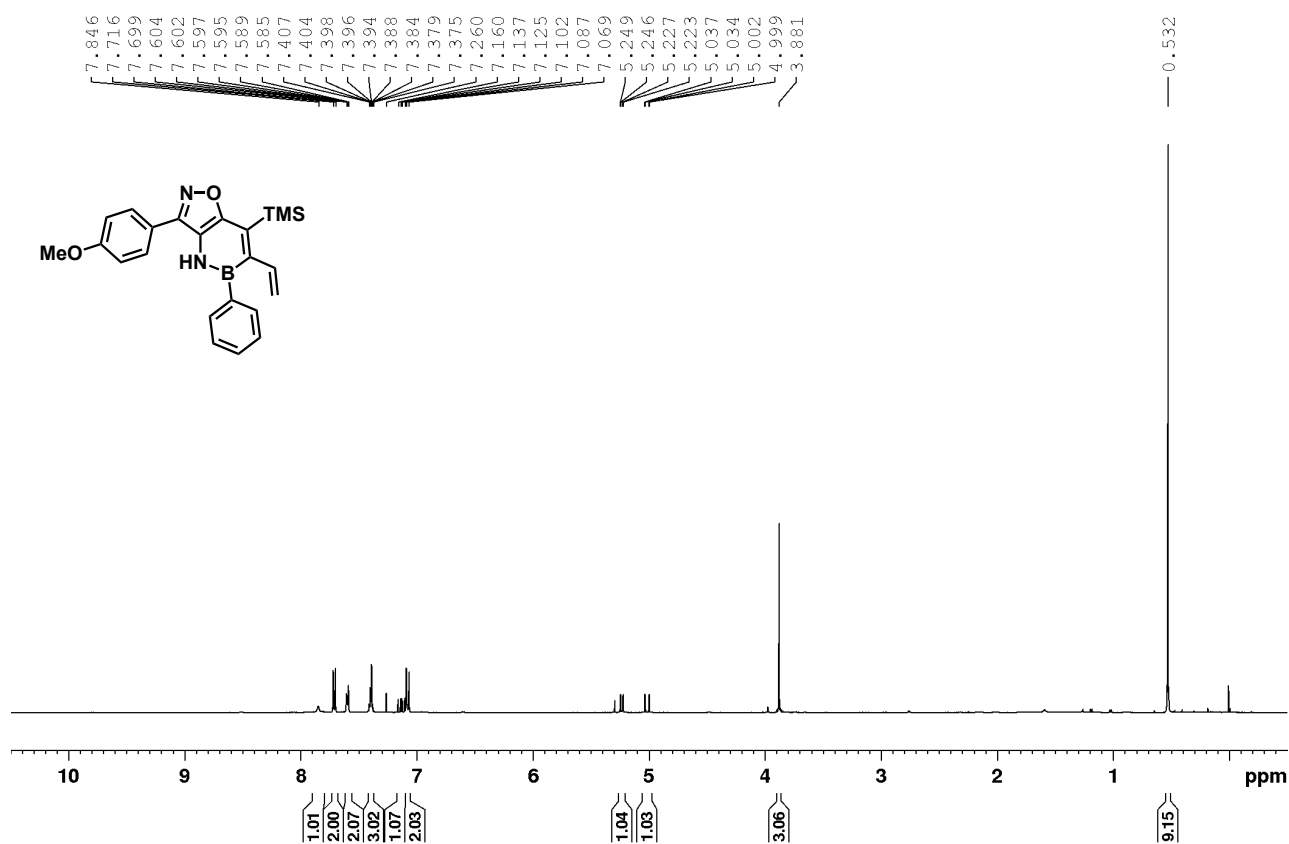
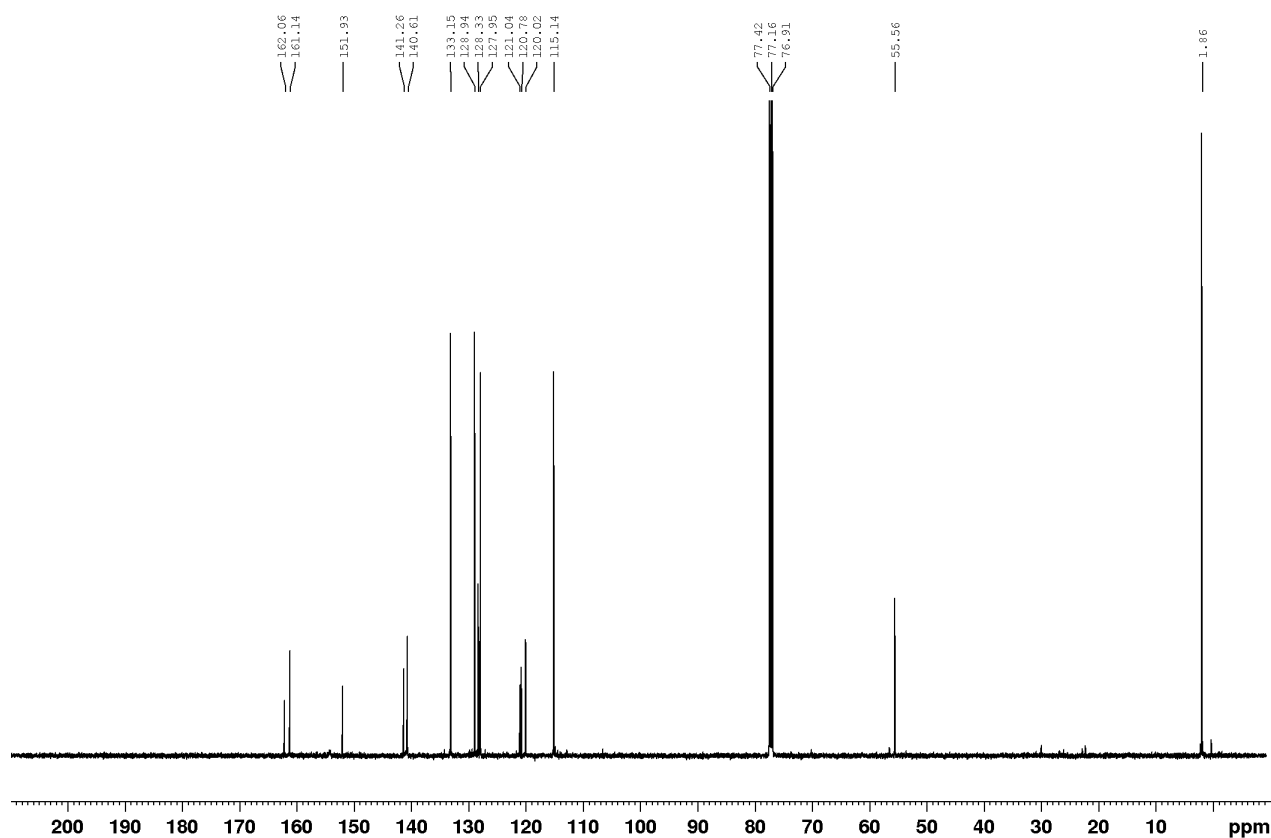
^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



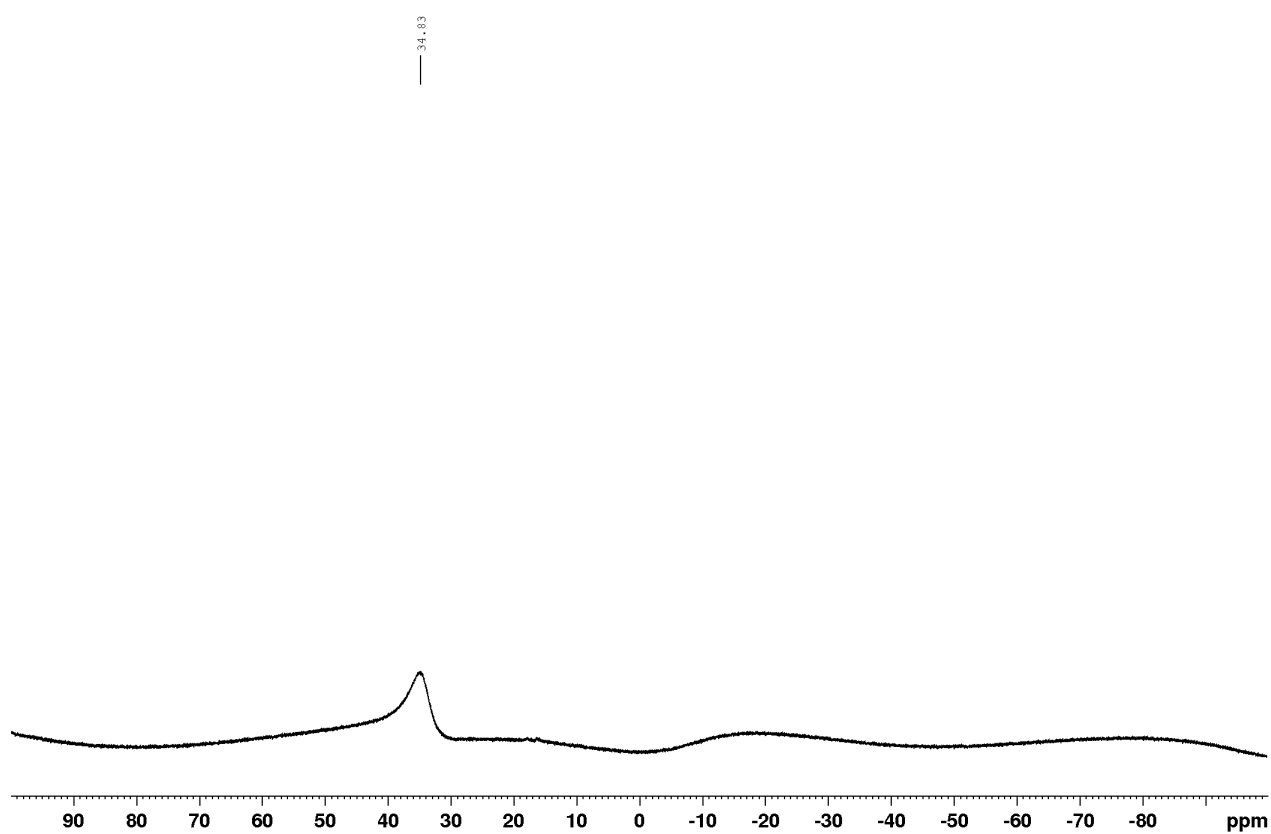
5-Phenyl-3-(*p*-tolyl)-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12o)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



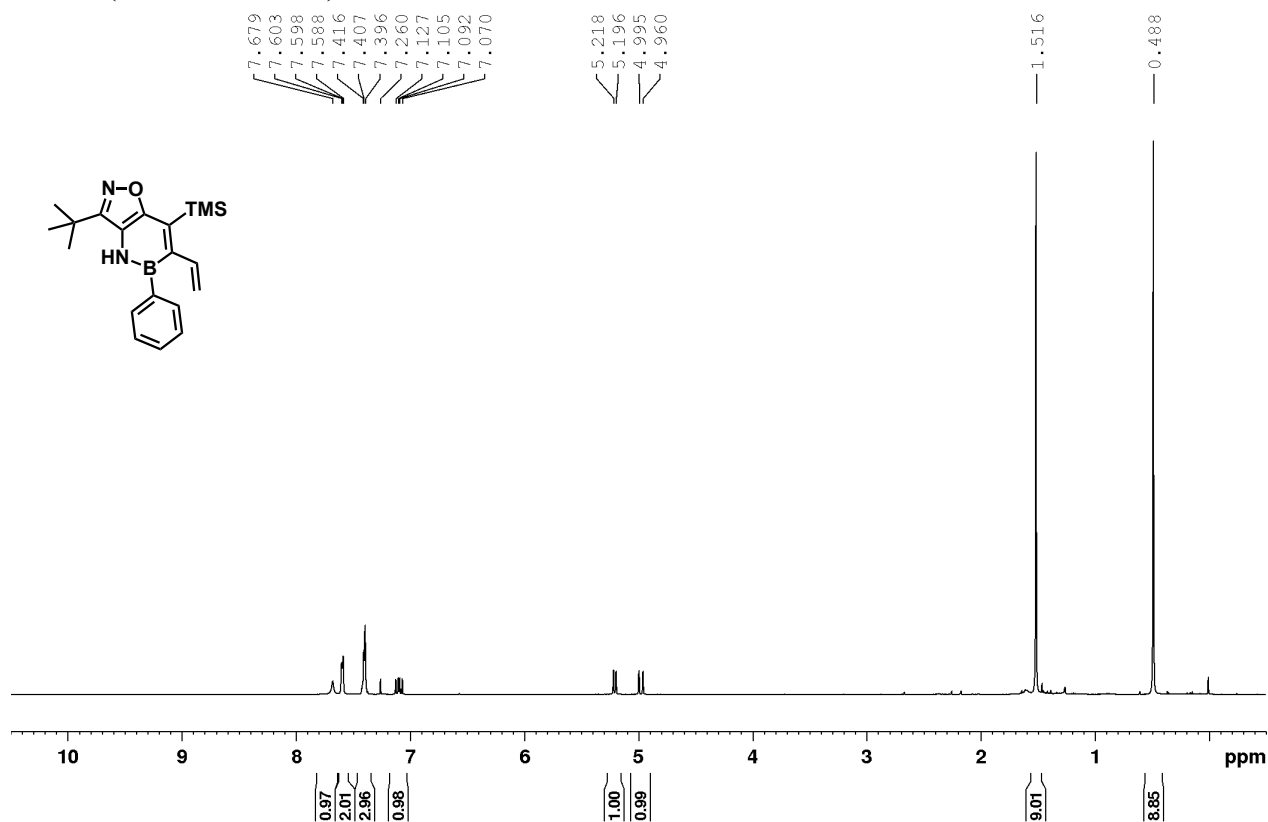
3-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12p) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

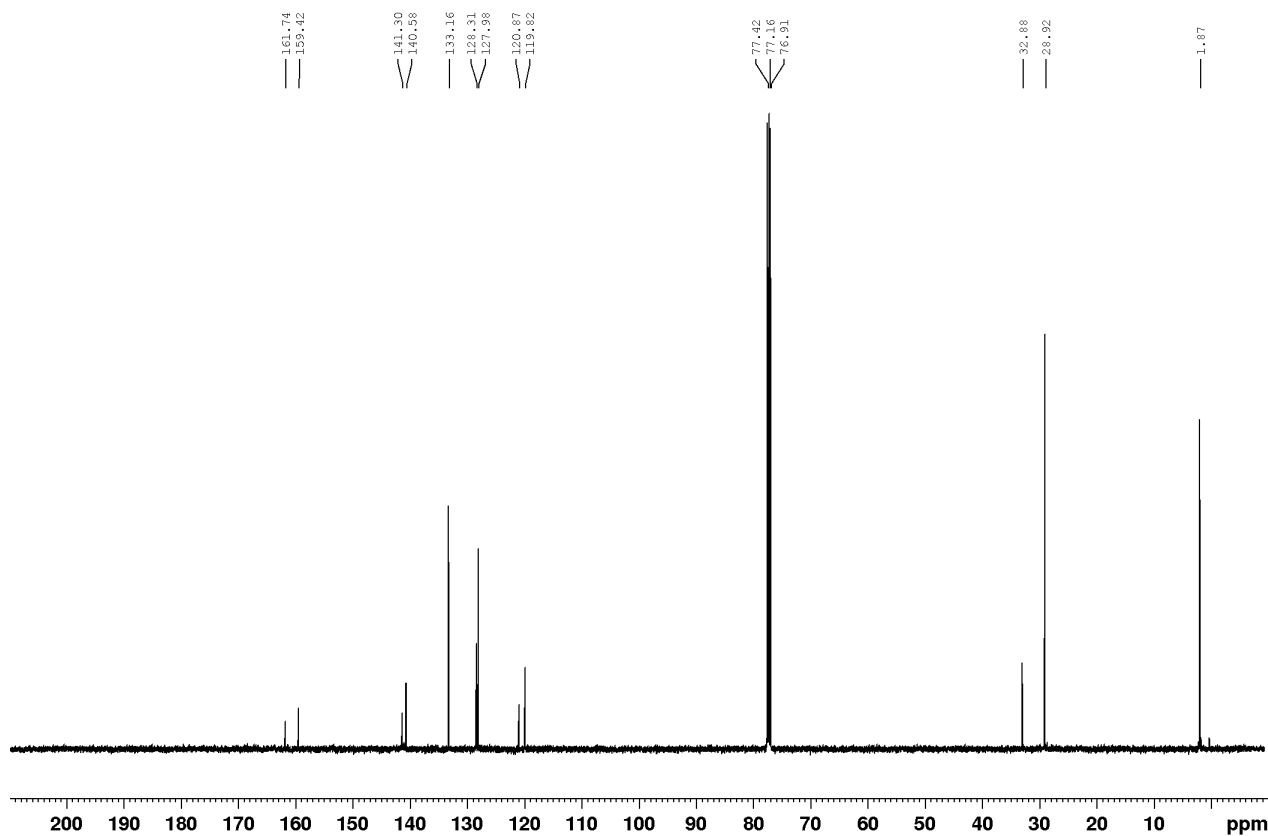


3-(*tert*-Butyl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12q)

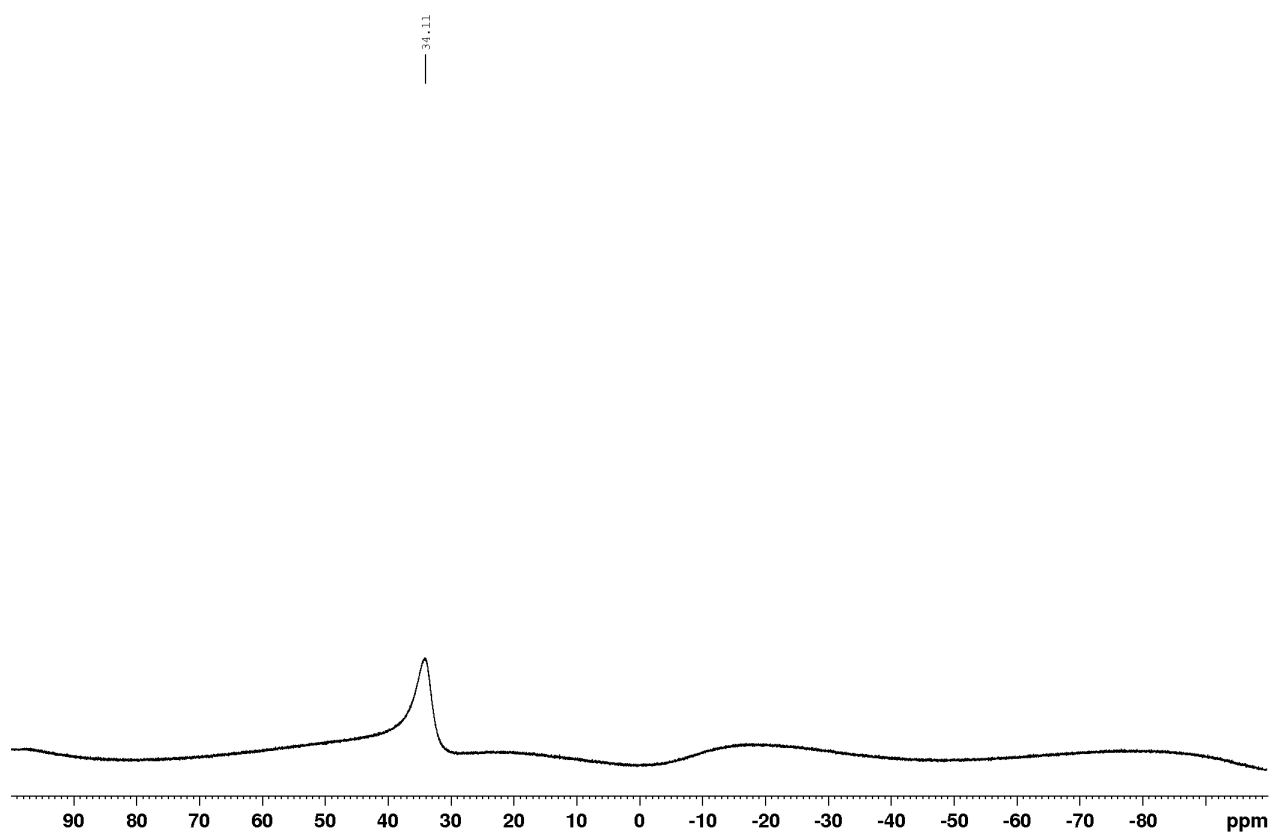
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

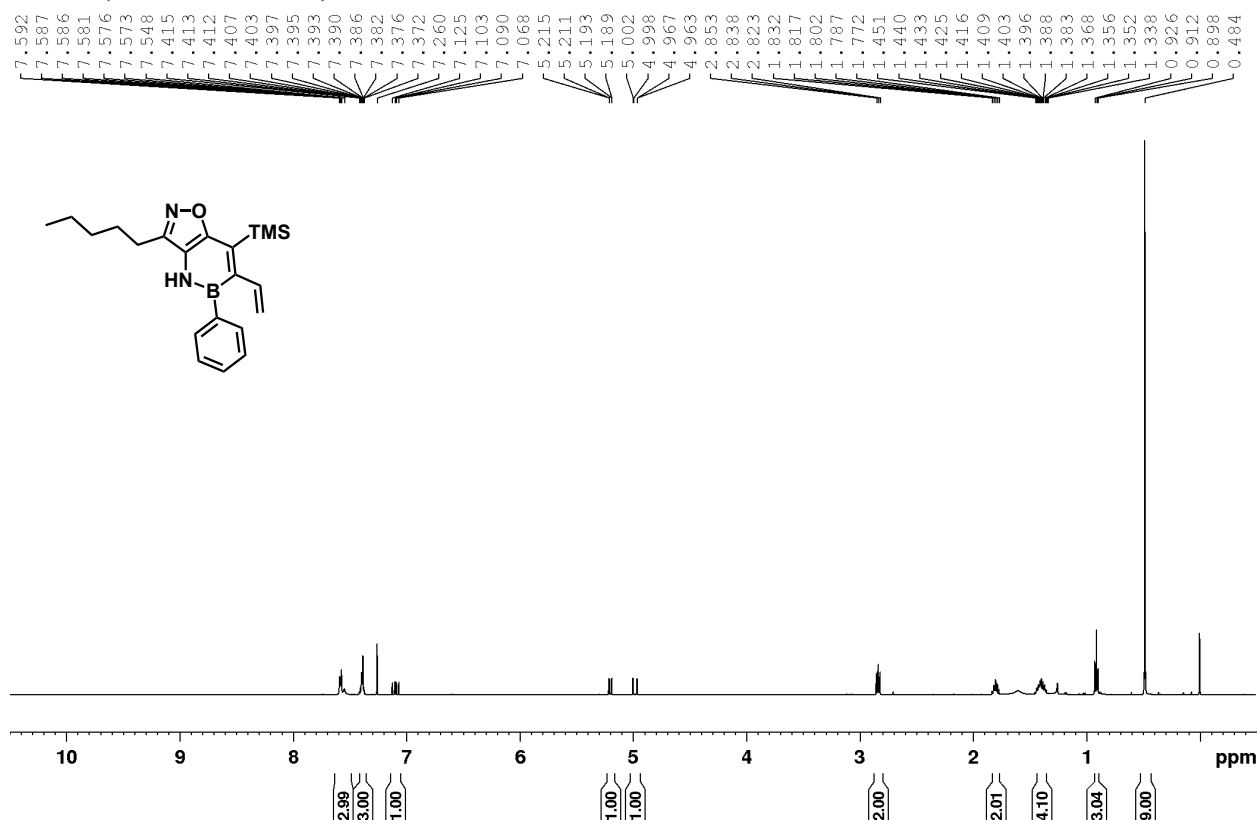
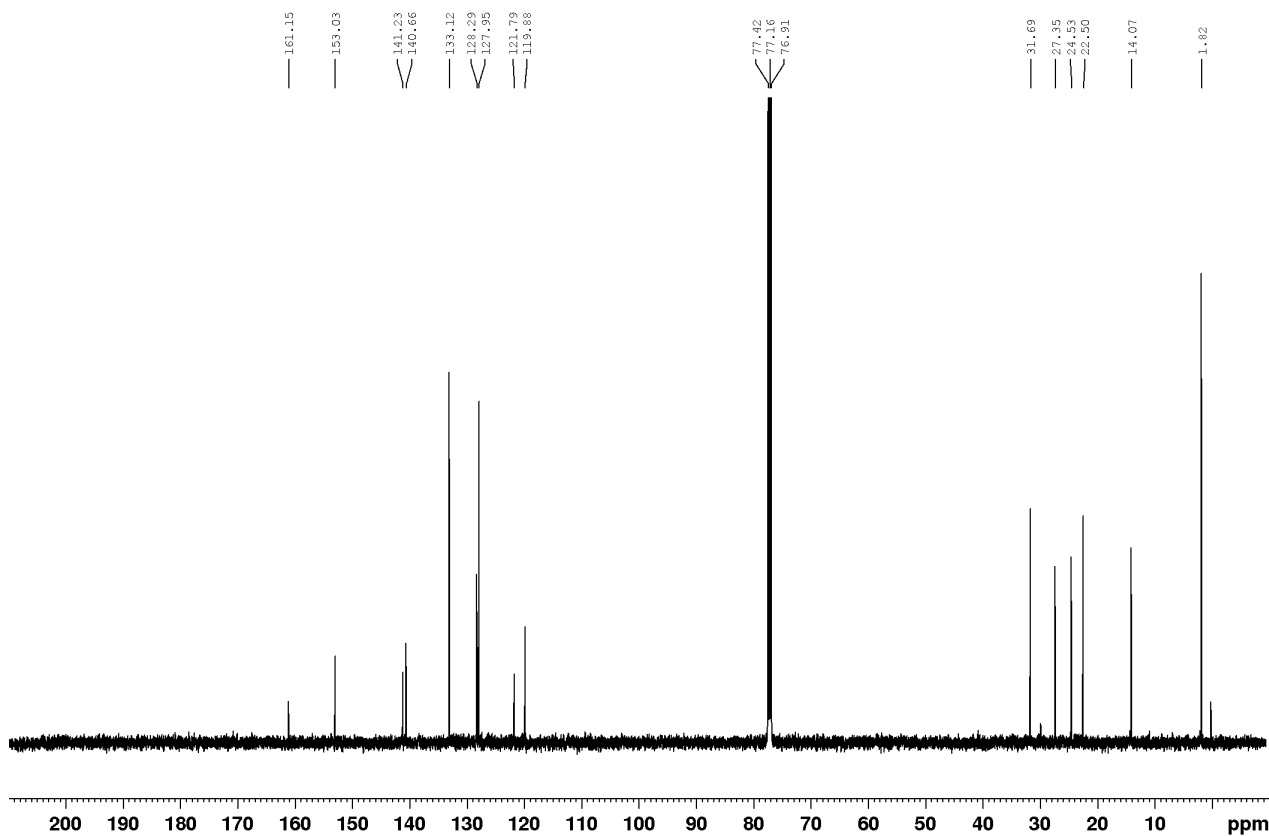


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

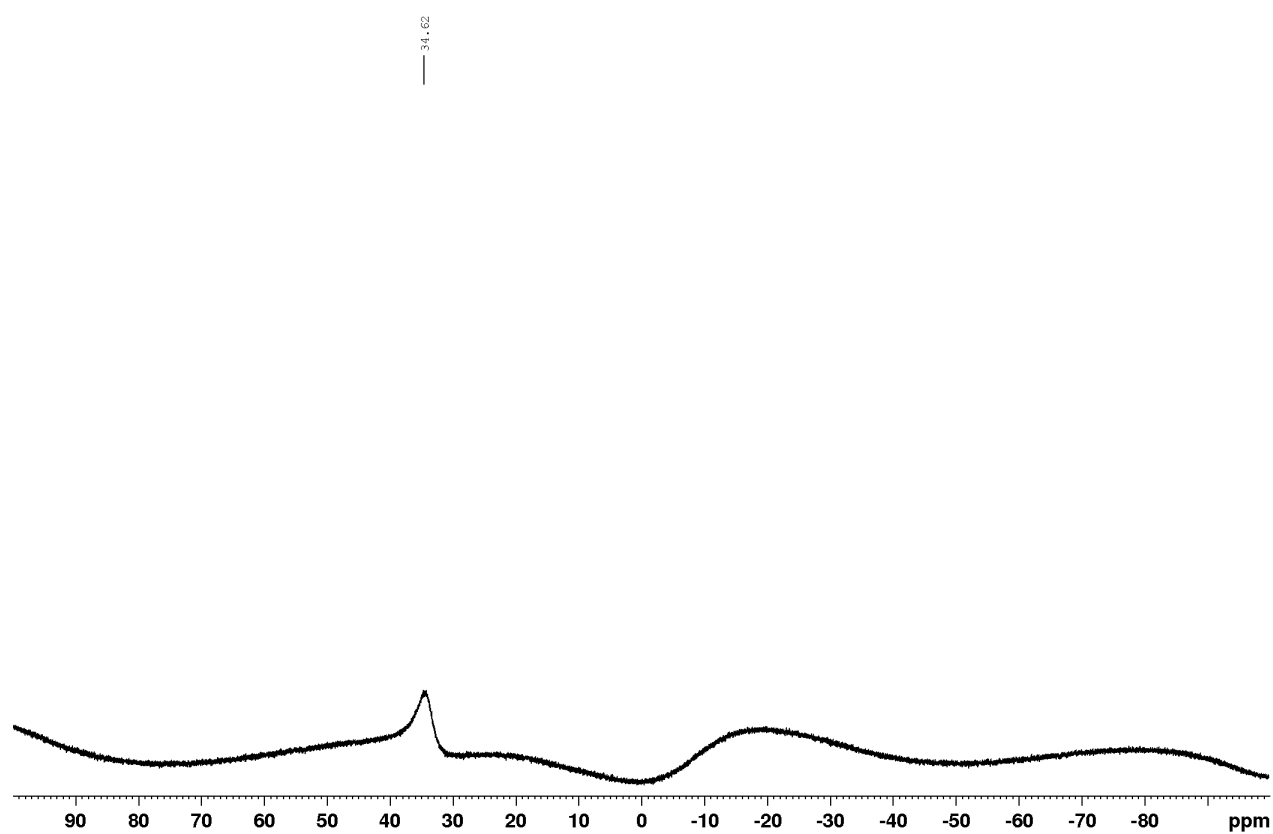


^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



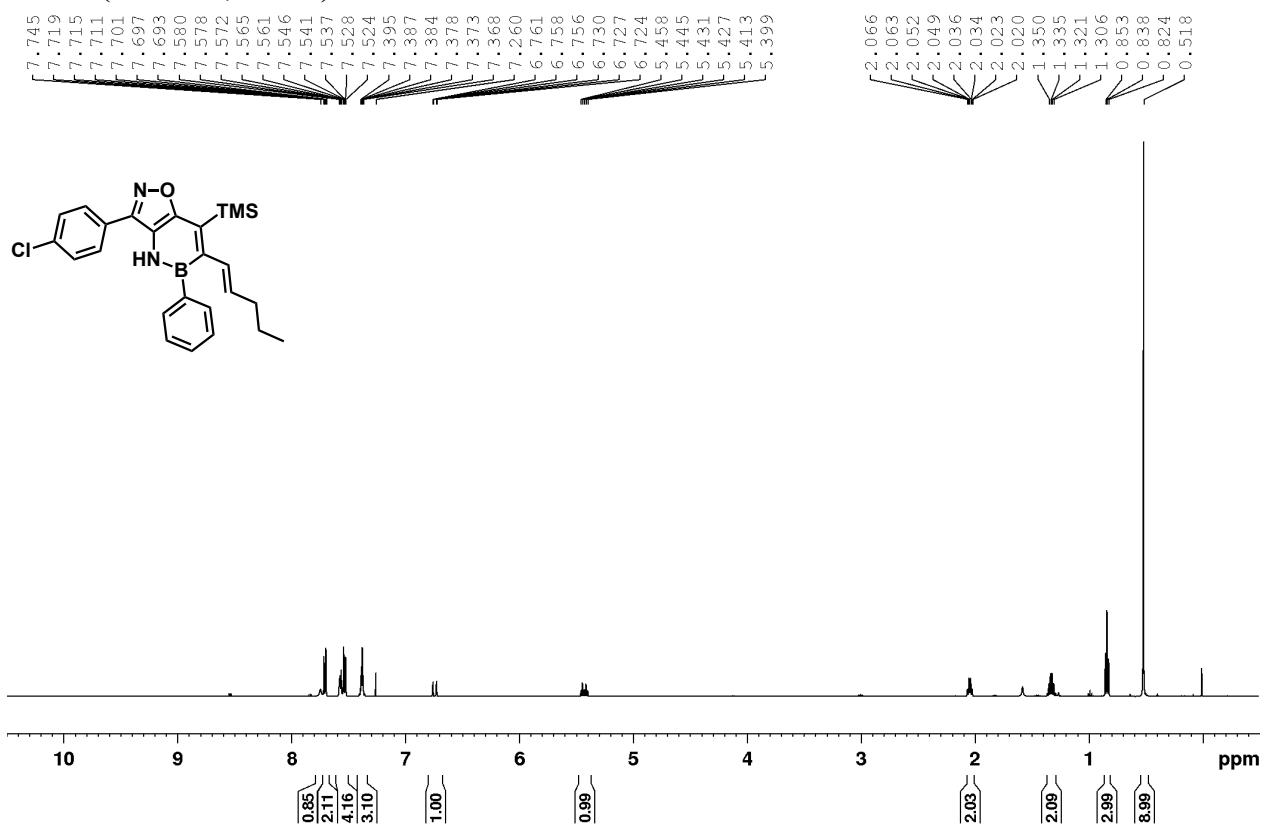
3-Pentyl-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12r) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

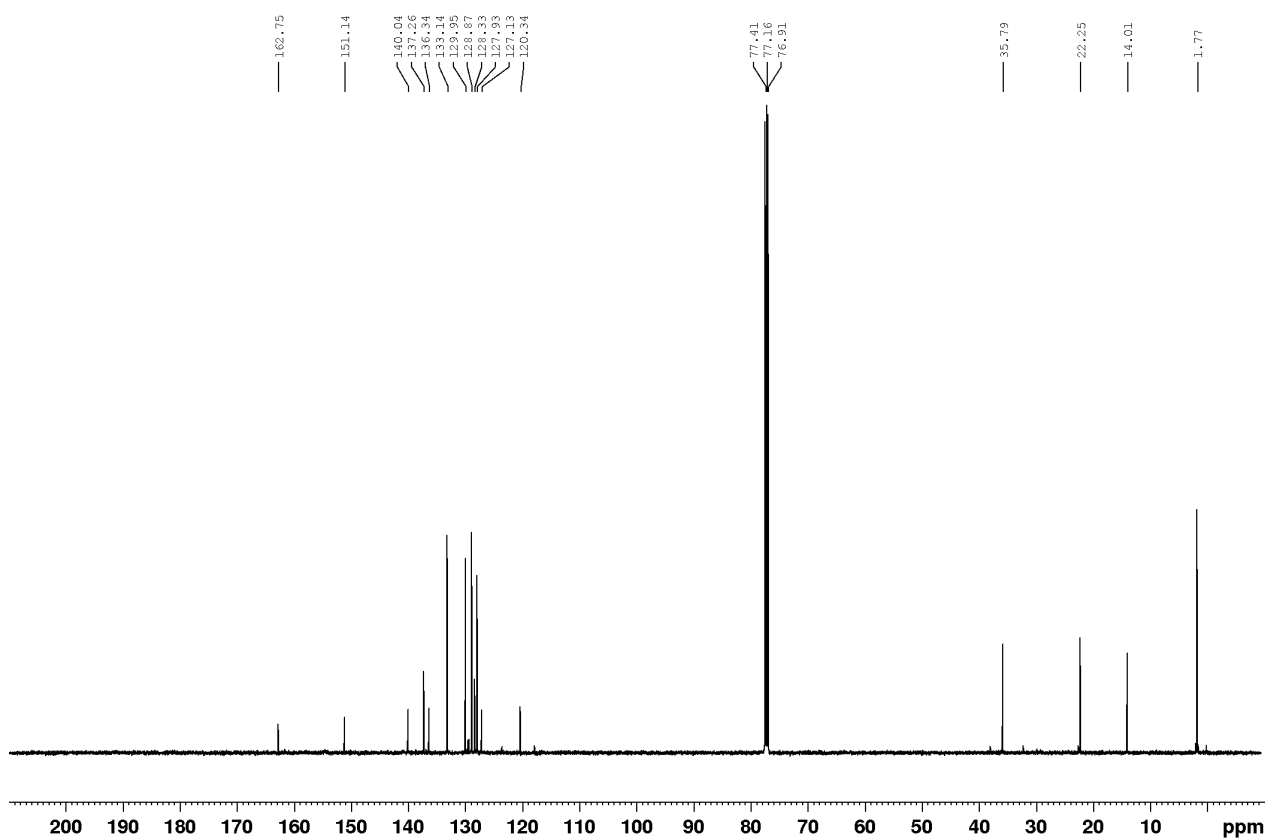


(*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-6-(pent-1-en-1-yl)-5-phenyl-7-(trimethylsilyl)-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12s)

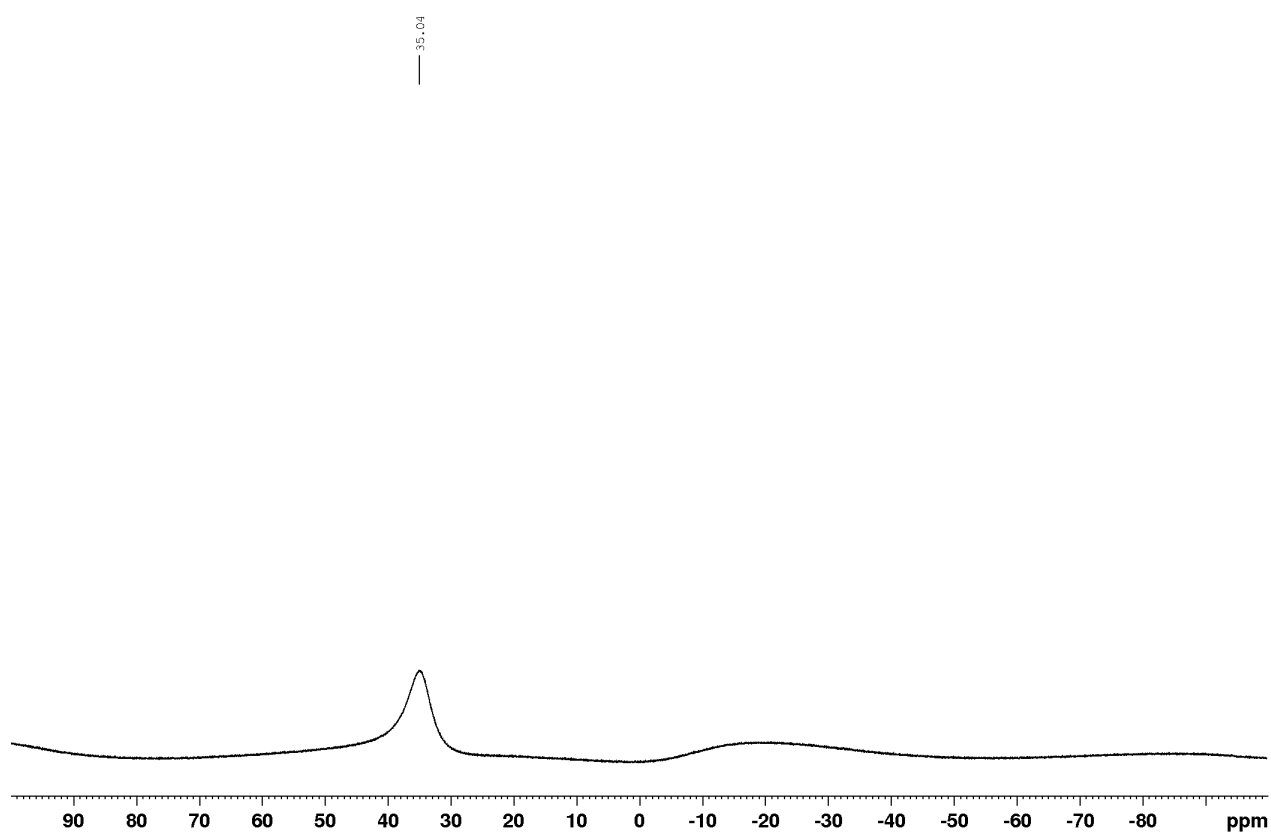
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

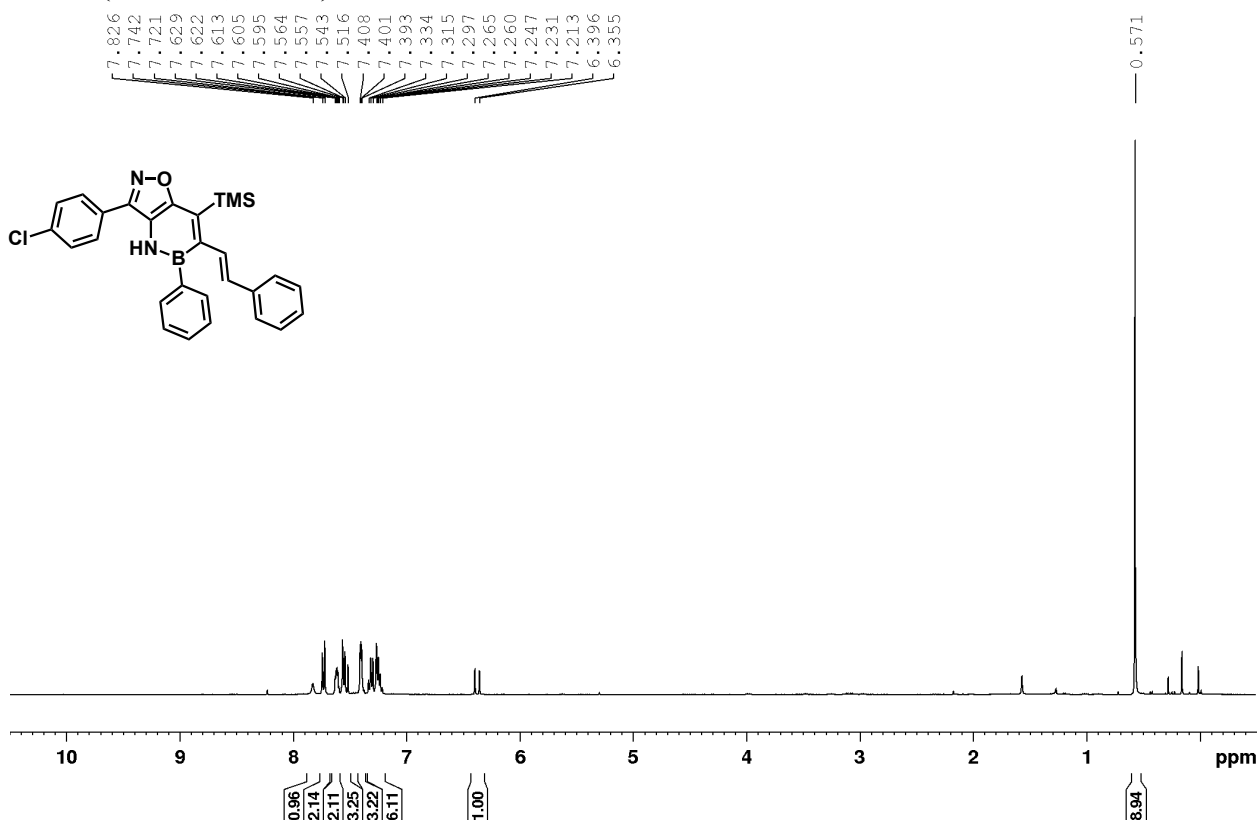
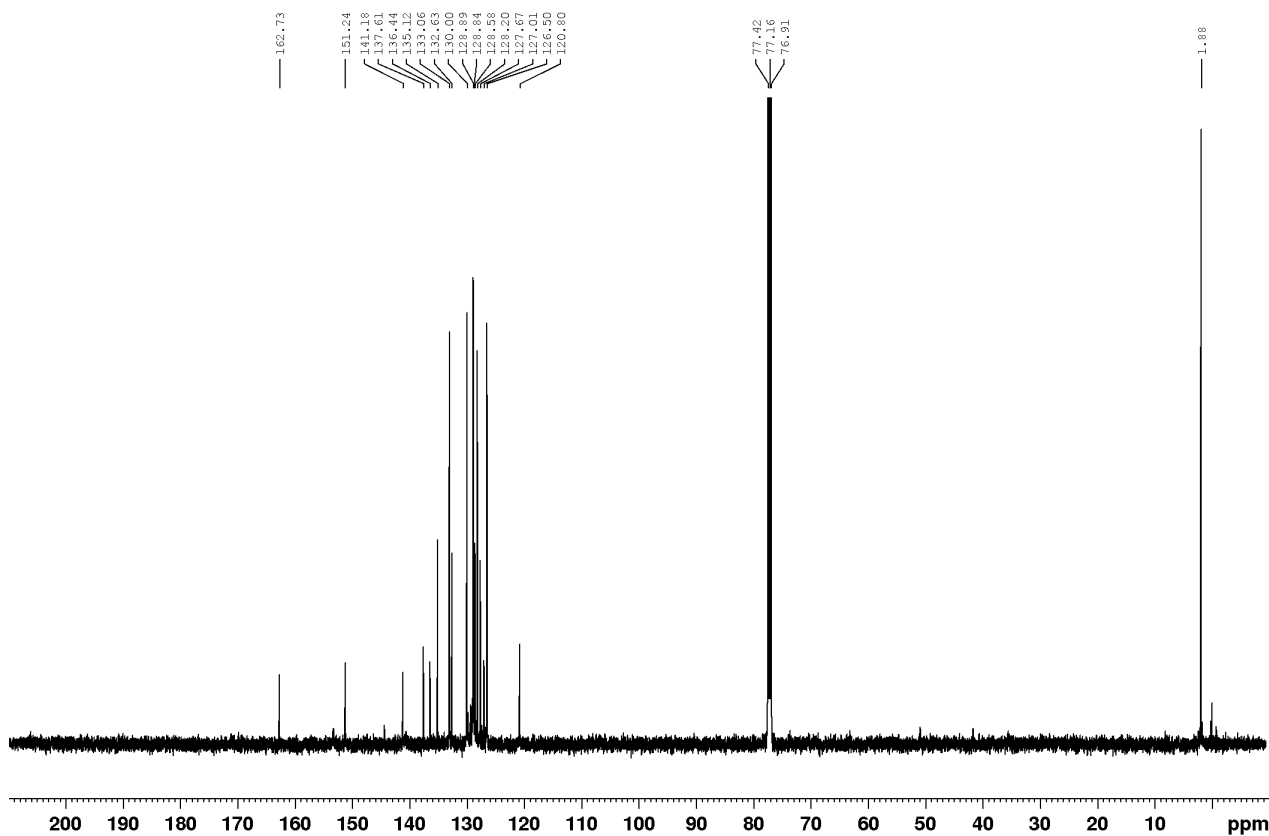


¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

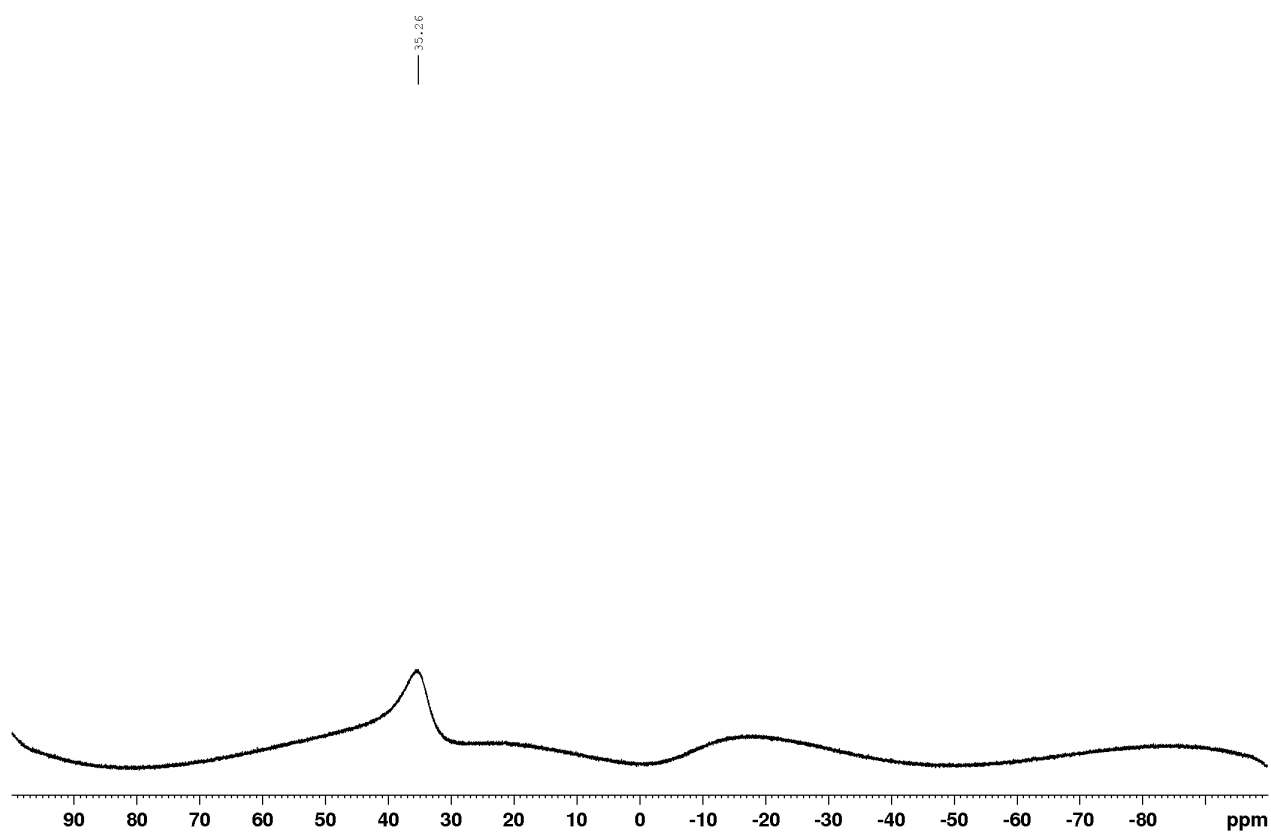


^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



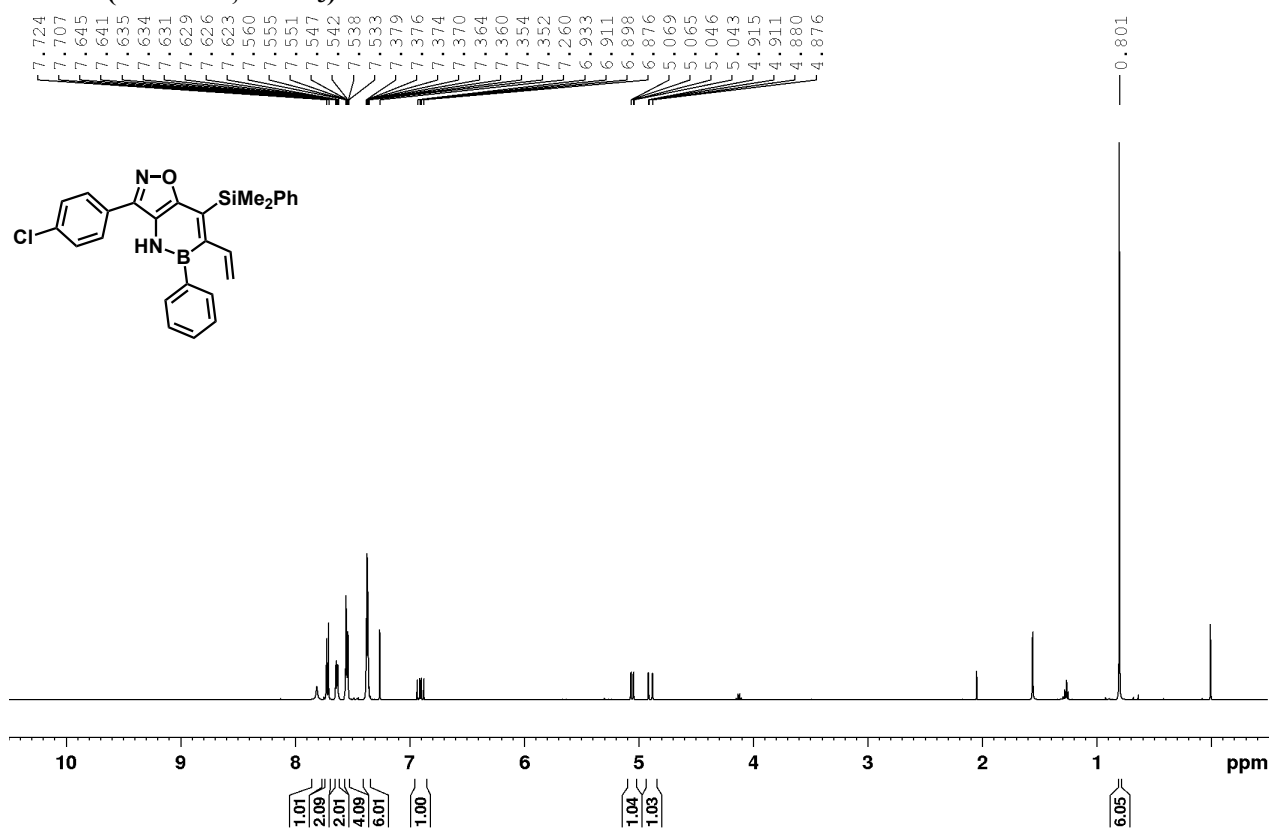
(E)-3-(4-Chlorophenyl)-5-phenyl-6-styryl-7-(trimethylsilyl)-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*c*][1,2]azaborinine (12t)**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

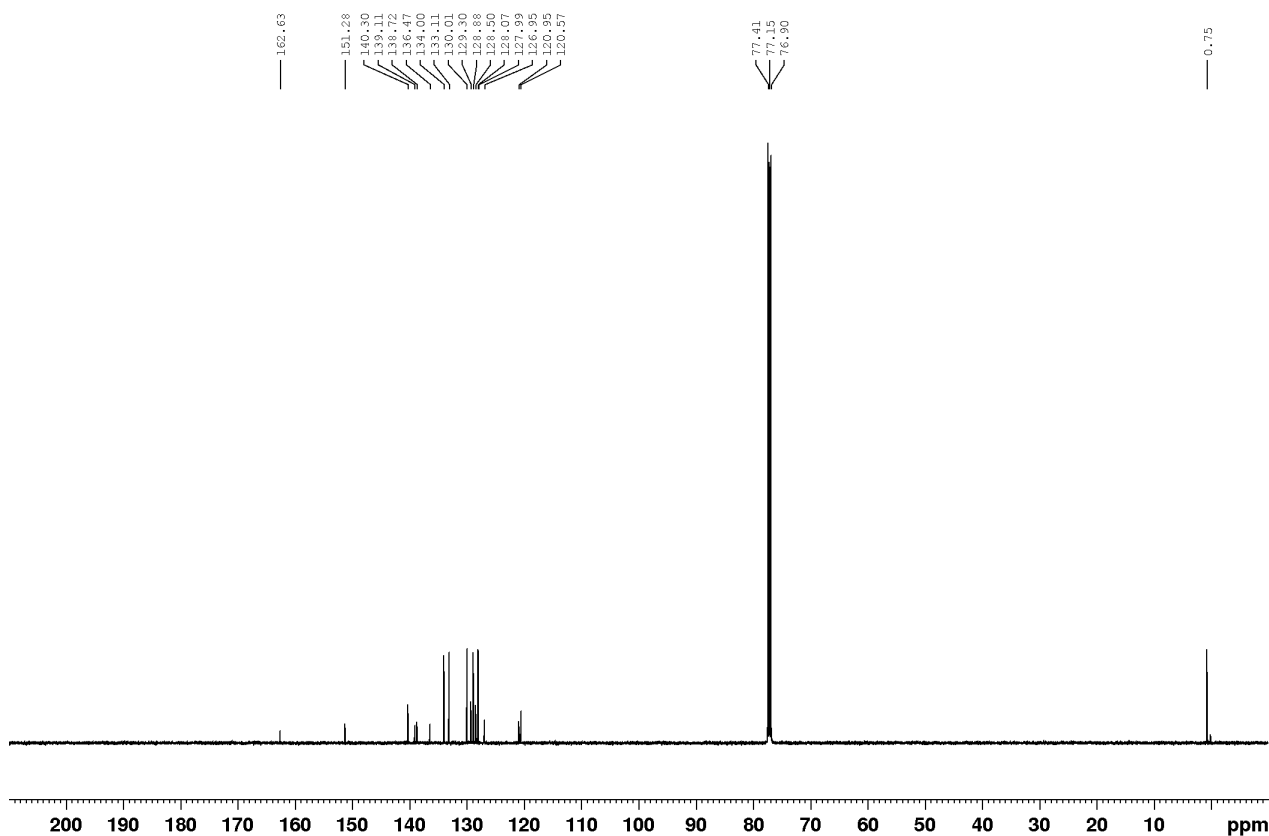


3-(4-Chlorophenyl)-7-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-phenyl-6-vinyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*e*][1,2]azaborinine (12u)

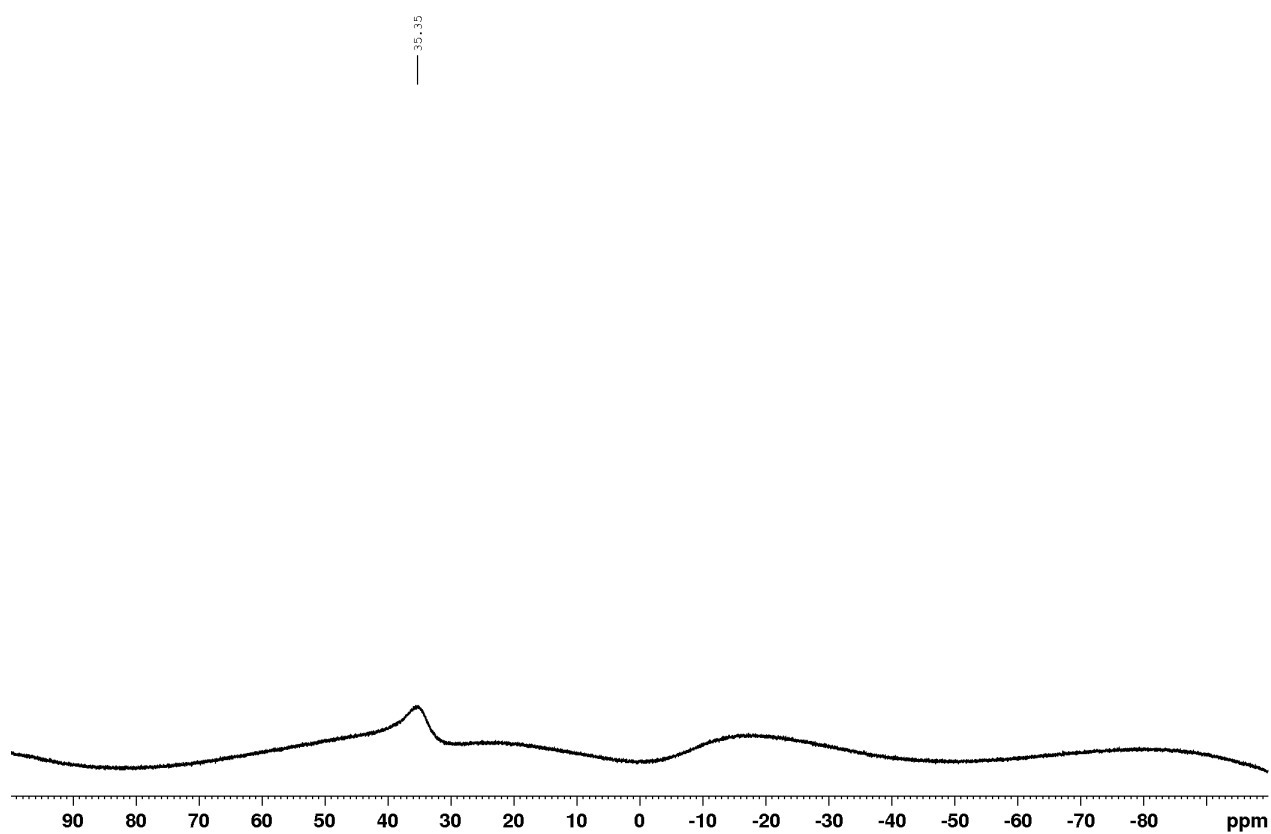
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)



References

- (1) Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13580.
- (2) Reiter, L. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2714.
- (3) Zhang, Y.; Sun, Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2129.
- (4) Sakai, N.; Hori, H.; Ogiwara, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1905.
- (5) 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.
- (6) Hanan, E. J.; van Abbema, A.; 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.

第五章

亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応の開発

5-1. はじめに

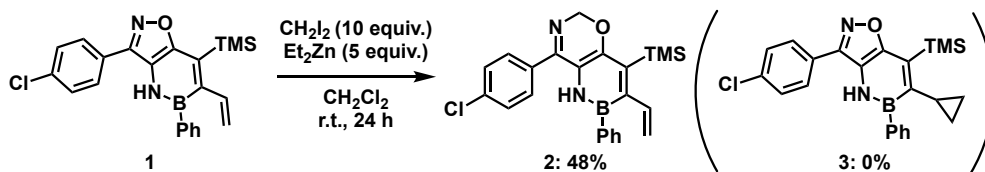
序論で述べた通り、骨格編集 (skeletal editing)、すなわち分子の骨格を改変する反応がヘテロ環の合成アプローチとして近年注目を集める¹⁾。クロスカップリングや C-H 結合活性化など、従来の有機化学反応は主に分子骨格の修飾反応であった。一方で、骨格編集のコンセプトは創薬化学におけるスキaffォールド・ホッピングを指向しており、合成後期段階における複雑な官能基を有する母骨格の改変方法を提供する。

環内に窒素-ヘテロ原子結合を有するヘテロ環である 1,2-アゾールに着目すると、ヘテロ原子間結合への挿入反応による環拡大反応が報告されている。序論で紹介した通り、ロジウムや銀などの遷移金属触媒を利用した金属カルベン錯体や、ジアジリンから発生する遊離カルベンを利用した挿入反応がこれまで開発された。しかし、前者は高価な遷移金属触媒や配位子設計が求められる。そして、両者とも高反応性活性種による予期せぬ挿入反応が副反応として起こりうるのに加え、活性種の安定化のために置換基導入パターンに限られる。また、単純なメチレン基 ($-\text{CH}_2-$) の導入法として、1,2-アゾールの 2 位の窒素原子のアルキル化、続く強塩基を用いた 1,2-転位反応による環拡大反応が報告されているが、複数工程を経ることによる収率の低下や、強塩基の使用による基質適用範囲の制限が懸念される。

こうした背景の下、遊離カルベンや遷移金属カルベン錯体より活性が低いもののカルベンと同様の反応性を有する試薬として亜鉛カルベノイドに着目した。すなわち、有機金属試薬の中でもとりわけ温和な反応性を示す有機亜鉛化合物を用いた、従来の環拡大反応とは相補的かつシンプルで安価な環拡大反応の開発を目指した。

5-2. 研究計画

第四章で合成したビニル基を有するイソオキサゾロアザボリン **1** に対し、ジヨードメタンとジエチル亜鉛を作用させると、メチレン基が N-O 結合へ挿入して六員環である 1,3-オキサジン **2** を収率 48% で得た (Scheme 5-1)。この際、ビニル基のシクロプロパン化は全く進行しなかった (**3**: 0%)。オキサジン **2** の窒素酸素間のメチレン炭素は、特徴的な NMR スペクトルを示し (^1H NMR: δ 5.17 ppm, ^{13}C NMR: δ 78.6 ppm)、先行研究にて報告された 1,3-オキサジンの NMR スペクトル²⁾と比較することでその構造を同定した。



Scheme 5-1. The Discovery of Methylene Insertion Using a Zinc Carbenoid

亜鉛カルベノイドは、1958 年に Simmons と Smith によってシクロプロパン化が報告されて以来、現代でもシクロプロパン化試薬として重宝される一方、それ以外の反応は注目されなかった。本反応はヘテロ環の環拡大だけでなく、亜鉛カルベノイドの化学という観点からも興味深い反応である。上述した亜鉛カルベノイドの特異な反応を発展させるにあたり、以下に述べる三つの観点から取り

組んだ。

① 亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応による 1,3-オキサジン合成法の開発

イソオキサゾールの環拡大反応により得られた六員環 1,3-オキサジンは、創薬化学や合成化学に有用な中間体として期待される構造であるものの、酸性条件や熱に不安定であることが知られ、一般的な合成法は確立されていない³⁾。そこで、この亜鉛カルベノイドによるイソオキサゾールの環拡大反応をオキサジン合成法として機能させるべく、反応条件最適化および基質適用範囲の探索を行った。そして、本反応が分子編集として適するかを実証するべく、生物活性物質として報告があるイソオキサゾール誘導体への応用も検討した。

② 基質適用範囲の拡大

3 つの 1,2-アゾールは環内のヘテロ原子の種類によってその反応性は大きく異なる。先行研究では、遷移金属カルベン錯体はいずれの 1,2-アゾールに対しても環拡大反応を引き起こすことが確かめられた。そこで、イソオキサゾールの N-O 結合へのメチレン挿入にとどまらず、N-N 結合を有するピラゾール、N-S 結合を有するイソチアゾールに対しても環拡大反応を検討した。

また、より一般的な窒素-ヘテロ原子結合に対する亜鉛カルベノイドの反応性を調査するべく、環状オキシムおよび飽和ヘテロ環化合物との反応を検討した。先行研究で提唱された反応機構は、1,2-アゾールのような芳香族化合物に対する反応にしか当てはまらず、芳香環に由来する共役系が存在しない場合、環拡大が進行するか否かは明らかではない。そこで、環状オキシムや、N-O 結合を含有する飽和ヘテロ環として、三員環のオキサジリジン、四員環の 1,2-オキサゼチジン、五員環のイソオキサゾリジンに対する環拡大反応を検討した。

③ DFT 計算を用いた反応機構解析

亜鉛カルベノイドによる環拡大反応について、理論計算を用いて反応機構解析を行った。上述の 1,2-アゾール、環状オキシム、飽和ヘテロ環化合物は窒素-ヘテロ原子結合を有する環状化合物という共通点はあるものの、その化学的性質は大きく異なる。それぞれのエネルギープロファイルを試算し、各基質の反応機構の解明を目指した。

5-3. 亜鉛カルベノイドによる環拡大反応の開発

本節では窒素-ヘテロ原子結合へのメチレン挿入によるヘテロ環の環拡大反応の開発について述べる。まずは反応基質を縮環イソオキサゾールから単純化し、環拡大反応の条件最適化に取り組んだ。そして、イソオキサゾールの基質適用範囲を検討したのち、本反応を 1,2-アゾール類、環状オキシム、そして窒素-酸素結合を有する飽和ヘテロ環へと応用した。

5-3-1. 反応条件最適化

まず反応条件の最適化から述べる。1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンとヒドロキシルアミンから縮合反応によって容易に調製可能な 1,3-ジフェニルイソオキサゾール (**4a**) を基質に用いて検討した結果、初期検討 (Scheme 5-1) と同条件で環拡大反応が進行し、4,6-ジフェニル-1,3-オキサジン

(**5a**) が得られた。すなわち、本反応に重要な構造はイソオキサゾール環であり、イソオキサゾール環に縮合したアザボリン環は反応の進行に大きく影響を与えなかった。そこで、合成と取り扱いの容易さを考慮し、イソオキサゾール **4a** をモデル基質として反応条件の検討を行った (Table 5-1)。反応のパラメータとして、亜鉛カルベノイドの当量、溶媒、反応温度について検討した。ジクロロメタン溶媒中、0 °C の条件にてイソオキサゾールとジエチル亜鉛 (約 1.0 M トルエン溶液) の混合溶液に対してジヨードメタンを添加したのち^a、室温まで昇温させる一連の条件で、反応に必要な亜鉛カルベノイドの当量を検討した (entries 1-3)。ジヨードメタンを 4.0 当量、ジエチル亜鉛を 2.0 当量用いると原料 **4a** が完全に消費されたことから、過剰な亜鉛カルベノイドによる副反応を防ぐために試薬の当量は本条件が最良であると判断した。(entry 3)。続いて、溶媒を検討したところ、THF や酢酸エチルを溶媒とした場合、環拡大体 **5a** は全く得られず、未反応の原料 **4a** が回収された。トルエンを溶媒とすると収率 42% で環拡大体 **5a** のみ得られ (entry 6)、1,2-ジクロロエタンを溶媒とした際に、生成物 **5a** の収率は 62% まで向上した (entry 7)。続いて、溶媒の濃度を 0.1 M から 0.05 M へと 2 倍に希釈すると、原料 **4a** が残存しつつも収率が向上した (68%: entry 8)。さらに、反応温度を 10 °C に固定すると、環拡大体 **5a** の収率が 86% まで向上した (entry 9)。残存する原料の消費を狙い反応時間を 4 時間から 12 時間まで延長したところ、原料 **4a** は消費されたものの生成物 **5a** の収率も大幅に減少した (55%: entry 10)。この結果は、オキサジン **5a** が不安定であることを示唆する。亜鉛カルベノイドの当量を、ジヨードメタン 6.0 当量、ジエチル亜鉛 3.0 当量まで増加させると、オキサジン **5a** の収率は 91% まで向上した (entry 11)。ジエチル亜鉛を除いたところ、オキサジン **5a** は全く生成せず、原料 **4a** が定量的に回収された (entry 12) ことから、本反応にはジエチル亜鉛が必須であった。

また、PTLC によるオキサジン **5a** の単離精製を試みたが、弱酸性のシリカゲルによってオキサジン **5a** は分解した。そこで、移動相に 1 v/v% のトリエチルアミンを添加してシリカゲルの酸性を中和すると、分解が抑制され単離収率 80% でオキサジン **5a** を得た (entry 11)。以下、オキサジン **5** の単離には弱塩基によるシリカゲルの不活性化を行った。

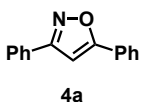
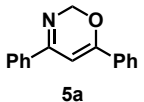
^aジエチル亜鉛の添加からジヨードメタン添加までの時間を検討すると、混合時間が 10 分の条件でオキサジン **5a** の収率が最大になった (Table 5-2)。

Table 5-2. Screening of Timing of Diiodomethane Addition

entry	time (min)	Oxazine 5a (%) ^a	recovered 4a (%) ^a
1	5	66	33
2	10	86	11
3	30	50	48
4	60	37	63

^a ¹H NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

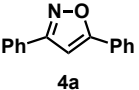
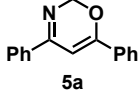
Table 5-1. Condition Screening of Ring Expansion Using a Zinc Carbenoid^a

$ \begin{array}{ccc} \text{Ph} & & \text{CH}_2\text{I}_2 \text{ (X equiv.)} \\ & \text{N-O} & \text{Et}_2\text{Zn (Y equiv.)} \\ & / \quad \backslash & \downarrow \\ & \text{C} & \text{solvent (0.1 M)} \\ & \backslash \quad / & \text{temperature} \\ \text{Ph} & & 4 \text{ h} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \text{N} \quad \text{O} \\ \backslash \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Ph} \end{array} $						
 4a 5a 						
entry	X	Y	solvent	temperature (°C)	5a (%) ^b	recovered 4a (%) ^b
1	10	5	CH ₂ Cl ₂	0 to r.t.	63	9
2	2	1	CH ₂ Cl ₂	0 to r.t.	5	22
3	4	2	CH ₂ Cl ₂	0 to r.t.	56	0
4	4	2	THF	0 to r.t.	0	84
5	4	2	EtOAc	0 to r.t.	0	quant.
6	4	2	toluene	0 to r.t.	42	0
7	4	2	DCE	0 to r.t.	62	0
8 ^c	4	2	DCE	0 to r.t.	68	7
9 ^c	4	2	DCE	10	86	9
10 ^{c,d}	4	2	DCE	10	55	trace
11 ^c	6	3	DCE	10	91 (80) ^e	6
12 ^c	6	0	DCE	10	0	quant.

^a Reaction condition: isoxazole 4a (0.2 mmol, 1 equiv.), CH₂I₂ (X equiv.), Et₂Zn (Y equiv.), solvent (4.0 mL). ^b ¹H NMR yield using dibromomethane as an internal standard. ^c DCE (4 mL, 0.05 M) was used. ^d reaction time: 12 h. ^e Isolated yield.

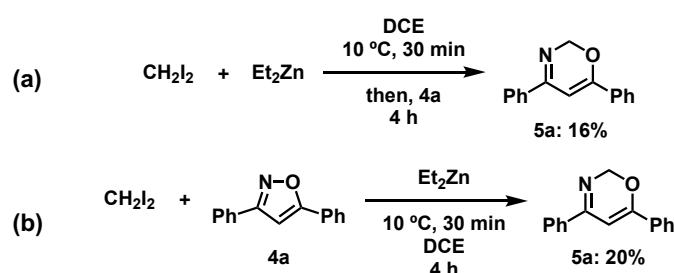
次に、亜鉛種を検討した (Table 5-3)。すなわち、ジエチル亜鉛の代わりに、種々の金属亜鉛および亜鉛の塩を用いる条件を検討した。まず、Simmons–Smith シクロプロパン化反応で用いられる、銅との合金である銅・亜鉛カップル⁴⁾を用いたが、反応は全く進行しなかった。この条件より発生する亜鉛カルベノイドは IZnCH₂I であることが知られており⁵⁾、この亜鉛カルベノイドはイソオキサゾール **4a** と反応しないことが明らかとなった。続いて、金属亜鉛を用いたが、同様にまったく反応は進行しなかった (entry 2)。次に、ジヨードメタンと亜鉛カルベノイドを形成しない亜鉛種を検討し、本反応に亜鉛カルベノイドが関与することを明らかにした (entries 3-7)。塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛、酢酸亜鉛、亜鉛トリフラート、シアン化亜鉛を用いたが、いずれの化学種においても全く反応は進行しなかった。これらの結果より、本反応の活性種は、有機亜鉛から生じる亜鉛カルベノイドであることが明らかとなった。また、ジヨードメタンの代わりにヨードホルムを用いた場合、イソオキサゾール **4a** は全く反応しなかった。

Table 5-3. Screening of Zinc Species for the Ring Expansion

$ \begin{array}{ccc} \text{CH}_2\text{I}_2 \text{ (6 equiv.)} \\ \text{Zn species (3 equiv.)} \\ \xrightarrow{\text{DCE (0.1 M)}} \\ 10^\circ\text{C, 4 h} \end{array} $		
		
4a		5a
entry	Zinc species	Oxazine 5a (%) ^a
1	Zn(Cu)	0
2	Zn powder	0
3	ZnCl ₂	0
4	ZnI ₂	0
5	Zn(OAc) ₂	0
6	Zn(OTf) ₂	0
7	Zn(CN) ₂	0

^a ¹H NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

また、イソオキサゾール **4a** に亜鉛カルベノイドを作用させる手順を検討した。上述の条件検討では、各種溶媒にイソオキサゾールを溶解させたのち、まず 10 °C の温度条件下にてジエチル亜鉛と混合させ、10 分後にジヨードメタンを添加した。イソオキサゾール **4a** と反応する前に、本反応の活性種とされる亜鉛カルベノイドが十分量調製されれば収率が向上すると予想し、10 °C のジクロロエタン溶媒中でジヨードメタンとジエチル亜鉛を混合した (Scheme 5-2-a)。30 分間混合したのちにイソオキサゾール **4a** を添加すると、オキサジン **5a** の収率は 16% と大きく低下した。また、ジヨードメタンをジエチル亜鉛より先に添加する条件を試みた (Scheme 5-2-b)。ジクロロエタン溶媒中でジヨードメタンとイソオキサゾール **4a** を混合し、同じく 30 分後にジエチル亜鉛を添加した。この条件でもオキサジン **5a** の収率は向上せず、その収率は 20% にとどまった。



Scheme 5-2. Screening of Addition Order

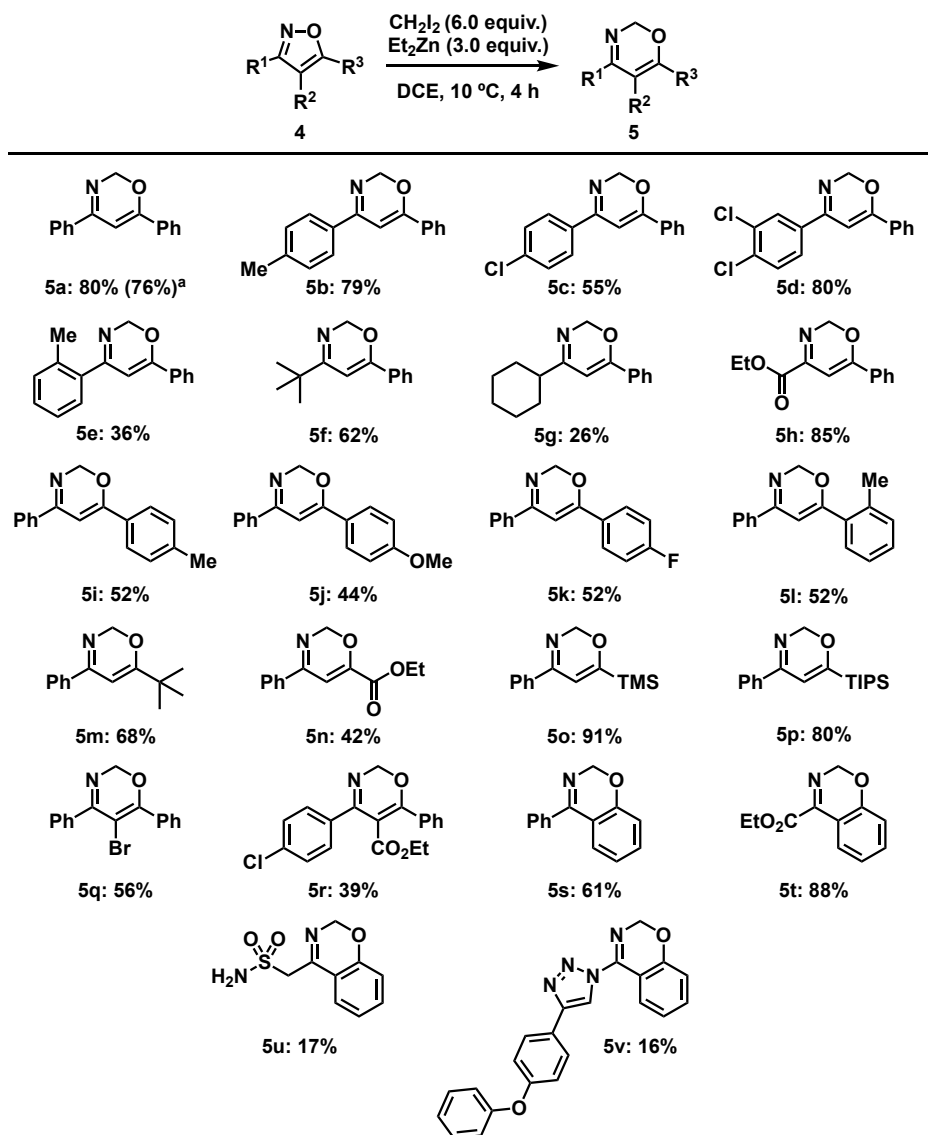
以上の検討の結果、亜鉛カルベノイドによるイソオキサゾール **4a** の環拡大反応には適切な試薬の添加手順と単離精製法が必要であることが判明し、特に、ジヨードメタン添加のタイミングは化合物 **5a** の収率に大きな影響を与えた。

5-3-2. 基質適用範囲の探索

5-3-2-1 イソオキサゾールの環拡大反応

最適化した反応条件を用いて、種々のイソオキサゾール **4** からオキサジン **5** への環拡大反応を試みた (Scheme 5-3)。まず、条件最適化でモデル基質として用いた 3,5-ジフェニルイソオキサゾール (**1a**) を 5 倍量の 1.0 mmol 用いたところ、単離収率 76% でオキサジン **5a** を得た。この結果より、本反応はスケールアップ可能であることが示された。イソオキサゾールの 3 位の置換基を検討したところ、パラ位に電子供与性置換基であるメチル基 (**4b**)、または電子求引性置換基であるクロロ基 (**4c**) を有する場合、オキサジンが中程度の収率で得られた (**5b**: 79%、**5c**: 55%)。また、パラ位とメタ位に二つのクロロ基を有する場合は良好な収率でオキサジン **5d** が得られた (**5d**: 80%)。オルト位にメチル基を有する場合、立体障害のためオキサジンの収率は低下した (**5e**: 36%)。アルキル基については、かさ高いシクロヘキシル基 (**4f**) や *tert*-ブチル基 (**4g**) を用いた場合にオキサジンが得られた (**5f**: 26%、**5g**: 62%)。エトキシカルボニル基を有する場合は、対応するオキサジンが良好な収率で得られた (**5h**: 85%)。続いて、イソオキサゾール 5 位の置換基 R^3 の検討結果を述べる。パラ位に電子供与性置換基のメチル基 (**4i**) やメトキシ基 (**4j**) を有するアリール基、および電子求引性置換基であるフルオロ基 (**4k**) を有するアリール基を有する場合、オキサジンの収率は中程度にとどまった (44-52%)。オルトトリル基 (**4l**) は、3 位に置換している場合と比較してオキサジンの収率を向上させた (**5l**: 52% vs. **5e**: 36%)。これは、イソオキサゾールと亜鉛カルベノイドの反応がイソオキサゾール環上の窒素原子側で進行したことを示唆する。5 位に *tert*-ブチル基を有する場合 (**4m**)、3 位の場合と同程度の収率でオキサジン **5m** が得られた (68%)。5 位にエトキシカルボニル基を有する場合、対応するオキサジンの収率は大きく低下した (**5n**: 42% vs. **5h**: 85%)。一方で、シリル基を導入するとオキサジンの収率は向上し、TMS 基を有すると 91%、TIPS 基を有すると 80% の収率で対応するオキサジン **5o-p** が得られた。また、イソオキサゾール 4 位の置換基 R^2 については、ブロモ基、エトキシカルボニル基を有する三置換イソオキサゾールがオキサジンを中程度の収率で与えた (**5q**: 56%、**5r**: 39%)。4 位と 5 位でベンゼン環と縮環したベンゾイソオキサゾールは、残る 3 位にベンゼン環を有する場合 (**4s**)、そしてエチルエステルを有する場合 (**4t**)、対応するオキサジンを中程度から良好な収率で与えた (**5s**: 61%、**5t**: 88%)。

最後に、この亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応が「骨格編集」の要件を満たすことを実証するために、複雑な構造を有するイソオキサゾール誘導体への適用を検討した。3 位にメチル基を挟んでスルホンアミドを有するゾニサミド (**4u**)⁶⁾ は、低収率ではあるもののオキサジン **5u** を与えた (17%)。なお、このスルホンアミドの N-H 結合が収率低下の原因であると予想し、*N*-アセチル化した誘導体にて同反応を試みたが、目的物は全く得られず複雑な混合物を与えた。また、HDAC 阻害剤として生物活性が報告されているトリアゾール環を 3 位に有するイソオキサゾール (**4v**)⁷⁾ に対して適用させたところ、同じく低収率ながら対応するオキサジン **5v** が得られた (16%)。なお、このイソオキサゾールの置換基であるトリアゾールへのメチレン挿入反応は進行しなかった。



^a 1.0 mmol of 4a was used.

Scheme 5-3. Substrate Scope of Ring Expansion Using a Zinc Carbenoid

亜鉛カルベノイドによるイソオキサゾールの環拡大反応は、Scheme 5-3 で示した通り反応基質の置換基に大きく影響を受けた。すなわち、アリール基やカルボニル基など安定化に寄与する置換基が必要であることが明らかとなった。Figure 5-1 に本反応に適用できなかった基質の例を示す。無置換イソオキサゾール (4w) や、3 位 (4x) や 5 位 (4y) のいずれか片方のみに置換基を有する場合、対応するオキサジン は全く得られなかった。3 位と 5 位の置換基にも制限があり、いずれもアルキル基である場合 (4z) もオキサジンは得られなかった。また、4 位のみ置換基を有する場合 (4aa) も同様にオキサジンは得られなかった。アルケン (4ab) やアルキン (4ac) を有する場合は複雑な混合物が得られ、3 位と 4 位の二置換体 (4ad) および 4 位と 5 位の二置換体 (4ae) は対応するオキサジンを与えたものの収率が低く単離には至らなかった。また、5 位にヘテロ原子が置換したイソオキサゾールとして、クロロ基 (4af)、アミノ基 (4ag)、OTf 基 (4ah) を有する場合は全く反応が進行せず、原料が回収された。

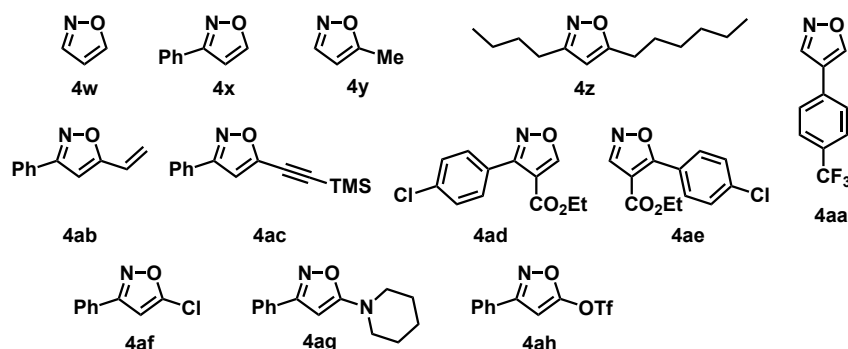


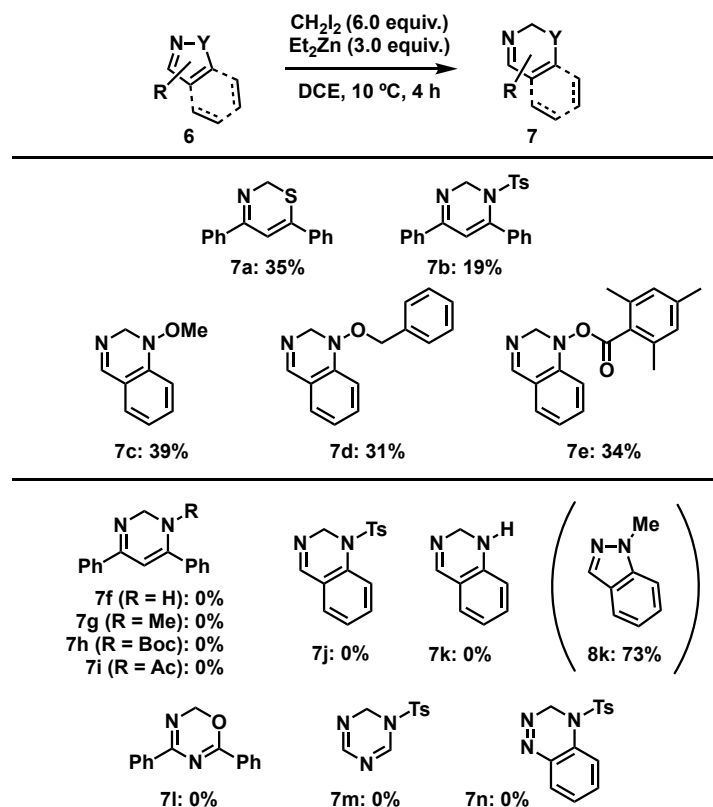
Figure 5-1. Examples of Unsuccessful Substrates

これらの結果より、亜鉛カルベノイドによる環拡大反応にはイソオキサゾールの 3 位と 5 位の置換基が重要であり、少なくともいずれか一方がアリール基であることが望ましいことが示唆された。また、アリール基やエステル基を有する場合に反応が進行したことから、イソオキサゾールの共役系の伸長が、反応の促進あるいは中間体・生成物の安定化に寄与したと推察した。

5-3-2-2 イソチアゾールとピラゾールの環拡大反応

続いて、イソオキサゾールと同じ 1,2-アゾールに属する、イソチアゾールおよびピラゾールに本反応を適用した (Scheme 5-4)。窒素-硫黄結合を有するイソチアゾールでは反応が完全には進行せず、環拡大体 **7a** の収率は 35%にとどまった。窒素-窒素結合を有するピラゾールはより反応性が低く、1 位の窒素原子の置換基がトシル基である場合のみ環拡大反応が進行し、その生成物 **7b** の収率は 19%であった。なお、対応するピラゾール **6b** の環拡大反応の条件を別途検討したが、昇温、亜鉛カルベノイドの基質に対する当量の増加、高反応性の亜鉛カルベノイド ($\text{CF}_3\text{COOZnCH}_2\text{I}$) の使用⁸⁾のいずれも効果はなく、収率は向上しなかった。インダゾールはメトキシ基 (**6c**)、ベンジルアルコシ基 (**6d**) を有する基質やメシチルエステル体 (**6e**) において、低収率ながら環拡大反応が進行した (**7c**: 39%、**7d**: 31%、**7e**: 34%)。1 位の窒素の置換基は反応に大きな影響を与え、窒素原子の置換基が、無置換 (**6f**)、メチル基 (**6g**)、*tert*-ブトキシカルボニル基 (**6h**)、アシル基 (**6i**) であるピラゾールは全く生成物 **7** を与えなかった。ピラゾールとは対照的に、トシル基を有するインダゾール **6j** では環拡大反応は進行しなかった。置換基をもたないインダゾール **6k** は環拡大体 **7k** ではなく、*N*-メチル化体 **8k** を与えた (73%)。また、環内にもう一つ窒素原子を有するヘテロ環として、オキサジアゾール **6l**、1,2,4-トリアゾール **6m**、1,2,3-トリアゾール **6n** に対して環拡大反応を検討したが、対応する生成物 **7l-n** は得られなかった。

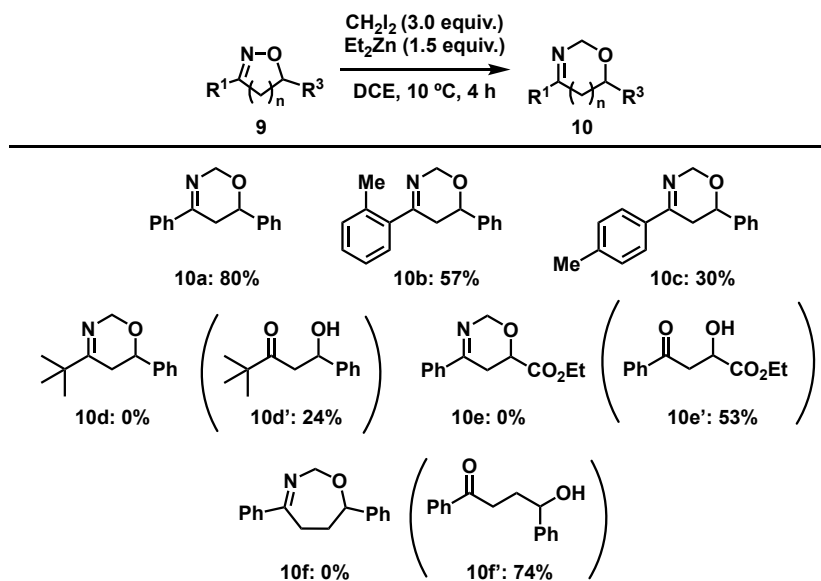
イソオキサゾール **4** で進行した環拡大反応は、収率は大きく低下したもののイソチアゾールやピラゾールに対して適用可能であった。続いて、非芳香族性の環状化合物への環拡大反応の展開を目指した。



Scheme 5-4. Scope and Limitation of 1,2-Azoles and Other Heteroarenes

5-3-2-3 環状オキシムの環拡大反応

非芳香族性の N-O 結合を有するヘテロ環化合物として、環状オキシム **9** を検討した (Scheme 5-5)。まず、イソオキサゾール環 4 位 5 位の炭素間二重結合が還元されたオキシムであるイソオキサゾリン **9a-e** を検討した。詳細は省略するが、イソオキサゾリン **9a** に対して最適化条件 (Table 5-1 entry 11) を用いると、TLC 解析によって環拡大反応の進行を確認できたが、時間経過によって生成物 **10a** は分解した。生成物である環拡大体 **10a** がオキサジン **5a** と比較して不安定であると予想し、亜鉛カルベノイドの基質に対する当量を半減させると生成物 **10a** の分解が抑制された。この結果より、環状オキシムを基質とする場合はジヨードメタンを 3.0 当量、ジエチル亜鉛を 1.5 当量用いる条件へと変更した。この条件において、3 位と 5 位に二つのフェニル基を有するイソオキサゾリン **9a** は、良好な収率で生成物 **10a** を与えた (**10a**: 80%)。しかしながら、3 位のアリール基にメチル基を導入した場合、対応する生成物の収率は大幅に減少した (**10b**: 57%、**10c**: 30%)。いずれの場合も原料は消費されたことから、生成物 **10b-c** の不安定さが収率減少の原因であると推察した。実際、3 位に *tert*-ブチル基を有するイソオキサゾリン **9d** や 5 位にエチルエステルを有するイソオキサゾリン **9e** は全く環拡大体 **10d-e** を与えず、目的物から加水分解を経て生成したと考えられる β -ケトアルコール **10d'-e'** のみが得られた (**10d'**: 24%、**10e'**: 53%)。また、六員環の環状オキシム **9f** から七員環 **10f** への環拡大反応を試みたが、こちらも環拡大体は得られず、副生成物として γ -ケトアルコール **10f'** のみ得られた。



Scheme 5-5. Scope of Cyclic Oximes

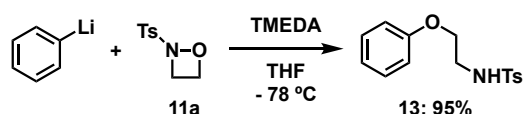
基質の制限されるものの、亜鉛カルベノイドによる環拡大反応は環状オキシムであるイソオキサゾリンに対しても適用可能であった。さらなる基質適用範囲の拡大を目指し、飽和のヘテロ環化合物を検討した。

5-3-2-4 飽和ヘテロ環化合物の環拡大反応

環内に窒素-酸素結合を有する飽和ヘテロ環化合物として、三員環のオキサジリジン⁹⁾、四員環の1,2-オキサゼチジン¹⁰⁾、五員環のイソオキサゾリジン¹¹⁾を検討した。なお、これまでの不飽和ヘテロ環化合物とは異なり、これら三種のヘテロ環化合物は2位の窒素原子に置換基を有する。窒素原子上の置換基効果を揃えること、また合成が容易であることの二つの条件を考慮し、すべて窒素原子にトシル基を有する基質を合成した。以下、それらの環拡大反応の検討結果について述べる。

まず、四員環である1,2-オキサゼチジン **11a** の検討結果について述べる (Table 5-4)。まず、1,2-アゾールと同じ条件で亜鉛カルベノイドを作用させると、N-O結合にメチレン基が挿入した1,3-オキサゾリジン **12a** が単離収率75%で生成した (entry 1)。一方、1,2-アゾール類の窒素-ヘテロ原子結合に挿入することが知られるロジウムカルベン錯体¹²⁾との反応を試みたが、環拡大体 **12b** は全く得られなかった (entry 2)。また、可視光照射によってジアゾ化合物から生じる遊離カルベンとの反応を試みたが、この条件でも環拡大体 **12b** は全く得られなかった (entry 3)。これらの結果は1,2-オキサゼチジン **11a** の環拡大反応は亜鉛カルベノイドに特異的であることを示唆した。1,2-オキサゼチジンは求電子剤として反応することが知られるが^{b)}、本環拡大反応において求電子剤は亜鉛カルベノイ

^{b)} Orentas らは、THF 溶媒中、1,2-オキサゼチジン **11a** と有機リチウム試薬を TMEDA 存在下で混合することで、種々の芳香族化合物にアミノエチルエーテル構造を導入した^{10a)} (Scheme 5-6)。



Scheme 5-6. Synthetic Application of 1,2-Oxazetidine to Aminoethyletherization

ドであり、1,2-オキサゼチジン $\mathbf{11a}$ は求核剤として反応した。

Table 5-4. Ring Expansion of 1,2-Oxazetidine $\mathbf{11a}$

entry	condition	R ¹	R ¹	yield (%)
1	CH ₂ I ₂ (6.0 equiv.), Et ₂ Zn (3.0 equiv.), DCE, 10 °C, 1 h	H	H	12a: 75
2	2 mol% Rh ₂ (OAc) ₄ , PhC(N ₂)CO ₂ Me (1.5 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , reflux	CO ₂ Me	Ph	12b: 0
3	PhC(N ₂)CO ₂ Me (1.5 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , Blue LED (λ = 427 nm)	CO ₂ Me	Ph	12b: 0

1,2-オキサゼチジンの環拡大反応の収率向上を目指して反応条件を最適化した (Table 5-5)。まず最適な亜鉛カルベノイドの当量を検討すると、基質 $\mathbf{11a}$ に対してジヨードメタンとジエチル亜鉛をそれぞれ 4 当量、2 当量用いた際に、最も高い収率で生成物 $\mathbf{12a}$ が得られた (entry 3)。また、本反応では *p*-トルエンスルホン酸メチル ($\mathbf{13a}$) が副生成物として生じることが判明した。続いて溶媒を検討したが、いずれの溶媒もジクロロエタンを用いた際の収率を超えなかった (entries 4-8)。ジクロロメタンが溶媒の場合ジクロロエタンの場合と比較して反応が遅く、10 °C を 1 時間保った後に 13 時間室温で攪拌したが生成物 $\mathbf{12a}$ の収率は 53%であった (entry 4)。亜鉛に対する配位能が高い THF を溶媒とすると生成物 $\mathbf{12a}$ が収率 9%でしか得られず、未反応の反応基質 $\mathbf{11a}$ が 91%残存した (entry 5)。酢酸エチルやヘキサンを用いた際も同様に原料 $\mathbf{11a}$ が残存し、目的物 $\mathbf{12a}$ の収率は低下した (entries 6 and 7)。また、トルエンを用いても収率は向上しなかった (entry 8)。次に、ジヨードメタンの添加方法を検討した。イソオキサゾール $\mathbf{4}$ の環拡大では、ジヨードメタンはジエチル亜鉛を加えた 10 分後に添加する条件が最適であったが、1,2-オキサセチジン $\mathbf{11a}$ ではジヨードメタンを先に添加する条件でも高い収率で環拡大体 $\mathbf{12a}$ が得られた (88%, entry 9)。続いて、反応温度が生成物に与える影響を調べると、-20 °C では反応速度の低下と副生成物 $\mathbf{13a}$ の収率が増加し (entry 10)、室温では生成物 $\mathbf{12a}$ の収率が低下した (entry 11)。本反応は 1 時間以内に終了したと予想し、反応開始後 5 分で反応を停止すると、原料 $\mathbf{11a}$ が 22%残存したものの生成物 $\mathbf{12a}$ の収率は 75%に達した (entry 12)。原料の完全な転化を目指し 30 分間に反応時間を伸ばした結果、生成物 $\mathbf{12a}$ の収率は 93%まで増加し、かつ副生成物 $\mathbf{13a}$ の生成は痕跡量に抑制された (entry 13)。本反応は速度論的支配の反応であり、適切な時間で反応を停止することで収率良く生成物 $\mathbf{12a}$ が得られた。

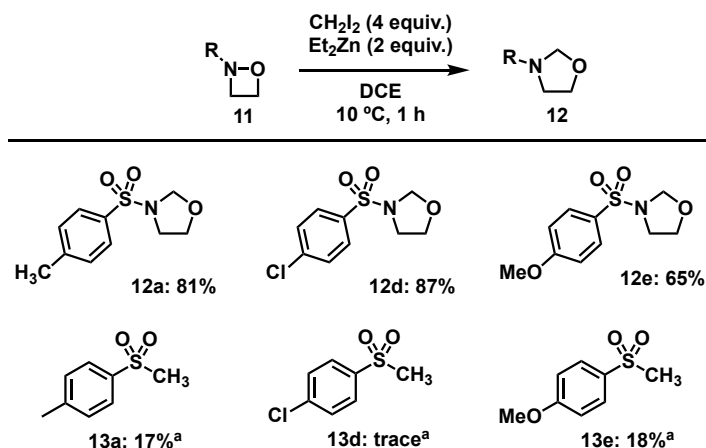
Table 5-5. Condition Screening of Ring Expansion of 1,2-Oxazetidine 11a

entry	Zn carbenoid (X : Y)	solvent	temperature (°C)	time (min)	12a (%) ^a	11a (%) ^a	13a (%) ^a
1	6 : 3	DCE	10	60	84	0	16
2	2 : 1	DCE	10	60	76	24	trace
3	4 : 2	DCE	10	60	84	0	16
4 ^b	4 : 2	CH ₂ Cl ₂	10 to r.t.	14 (h)	53	0	7
5 ^b	4 : 2	THF	10 to r.t.	14 (h)	8	91	trace
6 ^b	4 : 2	EtOAc	10 to r.t.	14 (h)	38	60	trace
7 ^b	4 : 2	<i>n</i> -Hexane	10 to r.t.	14 (h)	43	18	22
8 ^b	4 : 2	toluene	10 to r.t.	14 (h)	54	0	10
9 ^c	4 : 2	DCE	10	60	88	0	12
10 ^c	4 : 2	DCE	-20	60	64	9	22
11 ^c	4 : 2	DCE	r.t.	60	76	0	trace
12 ^c	4 : 2	DCE	10	5	75	22	trace
13 ^c	4 : 2	DCE	10	30	93 (81) ^d	0	trace

^a ¹H NMR yield using dibromomethane as an internal standard. ^b reaction time and temperature: 10 °C for 1 h then room temperature.

^c CH₂I₂ was added first. ^d Isolated yield.

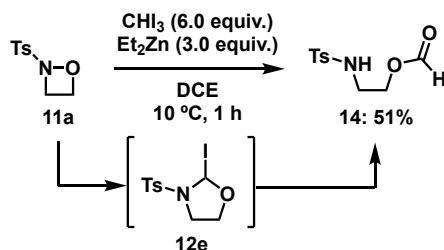
最適化した反応条件を用いて、1,2-オキサゼチジン **11** の窒素の置換基の影響を調べた (Scheme 5-7)。電子求引性のクロロ基が置換したアリールスルホニル基を有する基質 **11c** を用いると、副生成物 **13c** の生成が抑制されて環拡大体 **12c** の収率が向上した (**12c**: 87%)。一方、電子供与性のメトキシ基が置換した場合 (**11d**)、副生成物 **13d** の収率が増加し、環拡大体 **12e** の収率は低下した (**12e**: 65%)。アリールスルホニル基上の置換基によって副生成物の収率が変化したことから、副生成物は反応系中に過剰に存在する亜鉛カルベノイドと環拡大体 **12** との過剰反応によって生成し、その反応点は窒素原子であることが示唆された。



^a ¹H NMR yield using dibromomethane as an internal standard.

Scheme 5-7. Ring Expansion of 1,2-Oxacetidines 11

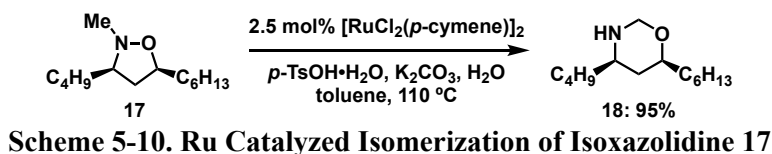
また、N-O 結合へメチレン基 (CH₂) 以外を挿入するべく、ジヨードメタンの代わりにヨードホルムの使用を試みた (Scheme 5-8)。イソオキサゾール **4a** に対してヨードホルムとジエチル亜鉛の組み合わせは全く反応しなかったのに対し、1,2-オキサセチジン **11a** を基質とすると原料は全て消費され、開環した生成物 **14** が得られた。これは、環拡大反応が進行して、メチレン基上にヨウ素を置換基として有する五員環 **12e** が得られたのち、ヘミアミナルエステル構造が加水分解して生成したと考えられる。



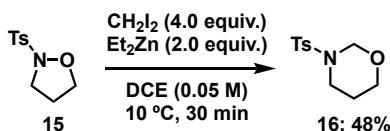
Scheme 5-8. Using iodoform as a carbenoid source

続いて、イソオキサゾール環のアナログである 1,2-オキサゾリジン **15** に対して環拡大反応^cを試みた (Scheme 5-9)。1,2-オキサセチジン **11** と同じ反応条件 (Table 5-5, entry 13) で環拡大反応を検討すると、収率は低下したものの六員環生成物 **16** が得られた (**16**: 48%)。

^c Kang らはルテニウム触媒を用いた 1,2-転位による *N*-メチルイソオキサゾリジン **17** の環拡大反応を報告した (Scheme 5-10) ¹³⁾。一方で、外部の炭素原子を N-O 結合に挿入した例は無い。

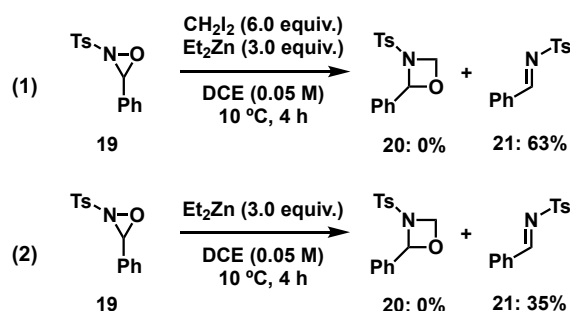


Scheme 5-10. Ru Catalyzed Isomerization of Isoxazolidine 17



Scheme 5-9. Ring Expansion of 1,2-oxazolidine 16

最後に、三員環であるオキサジリジン **19** の環拡大反応を試みた (Scheme 5-11-1)。1,2-オキサゼチジン **11** や 1,2-オキサゾリジン **15** とは対照的に、四員環 **20** は全く得られず、酸素原子が脱離して生成したイミン **21** が収率 63% で得られた。オキサジリジン **19** は Davis 試薬⁹⁾ と呼ばれる酸化剤の一種であり、酸化剤として作用するとイミン **21** を副生成物として与えることが知られる。そこで、求電子的な亜鉛カルベノイドではなく、求核剤であるジエチル亜鉛がオキサジリジン **19** と反応したと推察した。実際、ジヨードメタンを添加しない条件にてイミン **21** が生成したことから、亜鉛カルベノイドによるオキサジリジン **19** の環拡大は困難であると判断した (Scheme 5-11-2)。



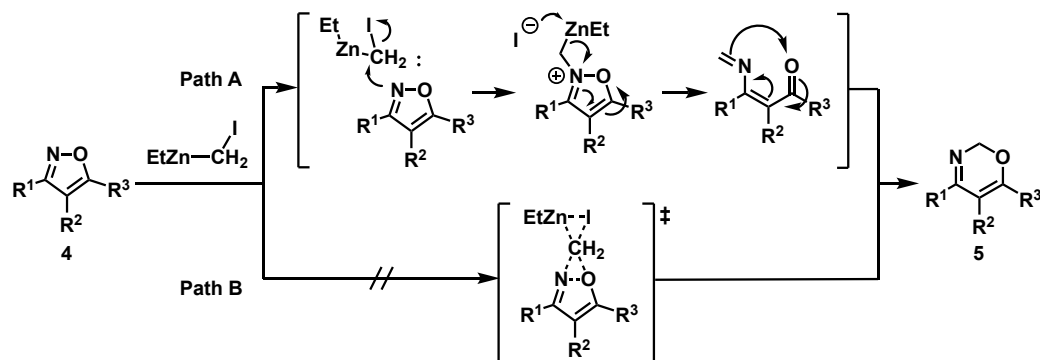
Scheme 5-11. Trial of Ring Expansion of 1,2-Oxaziridine 19

以上をまとめると、亜鉛カルベノイドによる環拡大反応は四員環、五員環の飽和ヘテロ環にも適用可能であることが明らかとなった。飽和ヘテロ環の環拡大反応は、1,2-アゾールや環状オキシムを基質とする場合と比較して反応速度が速く、短時間での反応停止が生成物の収率向上に有効であった。

5-4. 反応機構

亜鉛カルベノイドの反応として、オレフィンのシクロプロパン化が詳細に研究されてきた。その反応機構として、オレフィンへの協奏的なメチレン転位と、オレフィンに対するカルボメタル化の二つが提唱されていたが、中村らによる DFT 計算によって協奏的なメチレン挿入の経路がエネルギー的に有利であることが示された¹⁴⁾。一方で、亜鉛カルベノイドは脱離基であるヨウ素をメチレン炭素上にもつことから、 S_N2 反応型の求核攻撃を受けることが可能である。そこで、亜鉛カルベノイドによる環拡大反応の反応機構として二つの機構を推定した (Scheme 5-12)。一つ目は、イソオキサゾール 2 位の窒素原子が亜鉛カルベノイドのメチレン炭素に求核攻撃し、*N*-アルキル化が進行する機構である。この機構では、*N*-アルキル化ののちに *N*-O 結合の開裂をとまなう開環、そして 6π 電子環状反応による閉環という段階的に環拡大が進行する (経路 A)。二つ目はシクロプロパン化反応と同様に *N*-O 結合に対して協奏的にメチレンが挿入する機構である (経路 B)。これらの推定機構

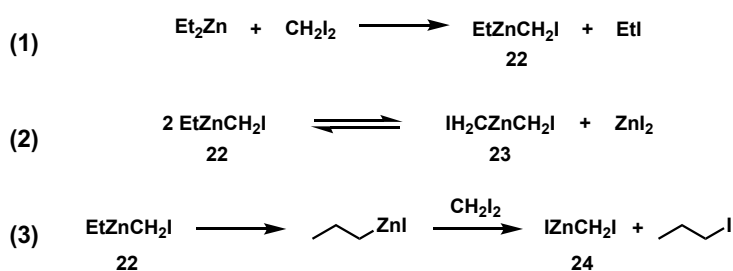
の妥当性を検証するため、DFT 計算を用いて反応機構解析を行った。



Scheme 5-12. Plausible Mechanisms of Ring Expansion

5-4-1. 亜鉛カルベノイドの検討

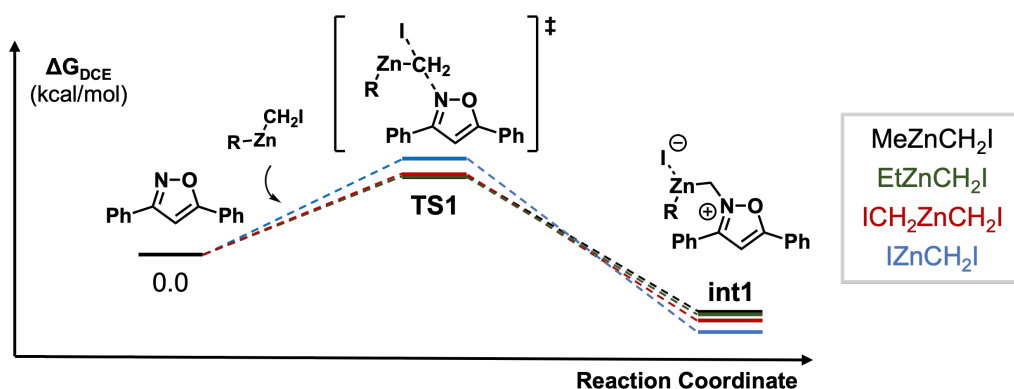
量子化学計算^dによる反応機構解析のために、まず活性種の亜鉛カルベノイドをモデル化した。亜鉛カルベノイド、すなわちヨードメチル亜鉛試薬については多くの報告がある。それらは用いる試薬によって選択的に調製可能であるが、ヨードメチル亜鉛試薬の平衡反応や分解反応によって異なるヨードメチル亜鉛試薬へと反応系中で変化することが知られる (Scheme 5-13)⁵⁾。ジエチル亜鉛とジヨードメタンからハロゲン-亜鉛交換により生じるエチル (ヨードメチル) 亜鉛 (**22**: 古川試薬) は、二分子間でハロゲン-アルキル交換を行いビス (ヨードメチル) 亜鉛 (**23**: Wittig 試薬) とジヨード亜鉛と平衡になる。また、エチル (ヨードメチル) 亜鉛 (**23**) はヨウ化プロピル亜鉛への分解を経由したのち、反応系中に存在する過剰のジヨードメタンとハロゲン-アルキル交換を行いヨウ化ヨードメチル亜鉛 (**24**: Simmons-Smith 試薬) へと変化する。一般的にジエチル亜鉛とジヨードメタンから生成するのは古川試薬 (**22**) とされるが、他のヨードメチル亜鉛試薬も本反応の活性種となりうる。そこで、存在が証明されている上述の 3 つのヨードメチル亜鉛試薬から適切な活性種を判断する必要があった。



Scheme 5-13. Generation of Different Types of Zinc Carbenoids

^d 本章での DFT 計算は、計算機として本学の TSUBAME3.0 を利用し、量子化学計算ソフトウェアとして Gaussian 16 (Revision C.01) を用いて実施し、汎関数に B3LYP-D3 を、基底関数は亜鉛とヨウ素に対して LANL2DZ を、その他の原子には 6-31G(d,p) を用いた。ジクロロエタンによる溶媒効果は分極体連続モデル (Polarizable Continuum Model: PCM) によって考慮した。

いずれのヨードメチル亜鉛試薬が活性種であるかについて実験的証拠が得られなかったため、上述の 3 種のヨードメチル亜鉛試薬について、環拡大反応に必要な活性化エネルギーを試算して比較した (Table 5-6)。また、計算負荷の軽減を目的として、メチル (ヨードメチル) 亜鉛 (**25**) をモデル化合物として計算した。評価のために検討した素反応は、推定反応機構のうち経路 A の *N*-アルキル化である。最も活性化エネルギーが小さかったのはメチル (ヨードメチル) 亜鉛 (**25**) であり、その活性化エネルギー ($\Delta G_{\text{TS1}}^\ddagger$) は 14.5 kcal/mol であった (entry 1)。エチル (ヨードメチル) 亜鉛 (**22**) はモデル化合物 **25** と同等の活性化エネルギーを必要とし、その差 ($\Delta\Delta G^\ddagger$) は 0.1 kcal/mol であった (entry 2)。ビス (ヨードメチル) 亜鉛 (**23**) やヨウ化 (ヨードメチル) 亜鉛 (**24**) とエチル (ヨードメチル) 亜鉛の活性化エネルギーの差はそれぞれ 0.4 kcal/mol、3.3 kcal/mol であった (entries 3 and 4)。本計算ではヨードメチル亜鉛試薬間に大きなエネルギー差はなかったが、実際に反応が進行しなかったヨウ化 (ヨードメチル) 亜鉛 (**24**) (Table 2, entry 1) が最も高い活性化エネルギーを与えたことから、本計算は妥当であると判断した。古川試薬 (**22**) が活性種として最も妥当であることから、以下の計算ではモデル化合物 **25** を用いて計算した。

Table 5-6. Activation Energies of *N*-Alkylation with Zinc Carbenoids

entry	Halomethylzinc species	$\Delta G_{\text{TS1}}^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta G_{\text{SM} \rightarrow \text{int1}}$ (kcal/mol)
1	MeZnCH ₂ I (25)	14.5	-10.7
2	EtZnCH ₂ I (22)	14.6	-11.3
3	ICH ₂ ZnCH ₂ I (23)	15.0	-12.3
4	IZnCH ₂ I (24)	17.9	-14.1

5-4-2. イソオキサゾールの環拡大反応

Simmons-Smith シクロプロパン化のように協奏的にメチレンが窒素-酸素結合へ挿入する遷移状態構造 (Scheme 5-12, path B) を探索したが、遷移状態構造は見出せなかった[°]。そこで、もう一つの推定反応機構である、段階的な環拡大反応のエネルギープロファイルを探索した。

亜鉛カルベノイドによるイソオキサゾール **4a** の環拡大反応のエネルギープロファイルを Figure 5-3 に示す。まず、亜鉛カルベノイドのメチレン炭素に対し、イソオキサゾール環の窒素原子が求核攻撃し¹⁵⁾、遷移状態 **TS1** を経由して *N*-アルキル化が進行して中間体 **int1** が生成する。このステップの活性化エネルギーは 14.5 kcal/mol であった。この中間体 **int1** から二つの機構を推定した。すなわち、①*N*-アルキル化後に亜鉛部位 (IZnMe) が脱離してイリド中間体 **int2** を与える経路¹⁵⁾、②亜鉛部位 (IZnMe) が付加したまま N-O 結合が開裂する経路¹⁶⁾の二つである。イリド中間体 **int2** は中間体 **int1** より 1.0 kcal/mol 高い自由エネルギーを有するが、N-O 結合開裂の遷移状態 **TS2** に必要な活性化エネルギーはわずか 0.5 kcal/mol と試算された。一方、亜鉛部位 (IZnMe) を保持したままの反応経路では、窒素上のアルキル鎖の配座が変化することで中間体 **int2'** が安定化するものの、N-O 結合の開裂する遷移状態 **TS2'** への活性化エネルギーは 6.6 kcal/mol であり、イリド中間体 **int2** を経由する方がエネルギー的に有利であることが示唆された。中間体 **int2** から形成された中間体 **int3** は、遷移状態 **TS3** すなわち 6 π 電子環状反応^{12),15)}を経由して閉環し、最終生成物であるオキサジン **5a** に収束した。なお、遷移状態 **TS2'** を経由する経路では、開環と同時に亜鉛部位が脱離して同じ構造を有する中間体 **int3'** を与えたが、分子が不安定な立体配座をとったため、イリド中間体 **int2** を経由する経路よりエネルギー的に不利であった。また、不安定な配座である中間体 **int3'** から続く遷移状態 **TS3'** や生成物 **5a'** も高いエネルギー準位を示した。エネルギー的に有利な反応経路において、その活性化エネルギーは高々 14.5 kcal/mol と見積もられ、本反応機構の妥当性が示された。これらのモデルによって、イソオキサゾールの環拡大反応は、①窒素原子のアルキル化、②亜鉛部位の脱離、③N-O 結合の開裂による開環、④6 π 電子環状反応を経由する段階的な反応であることが示された。

[°] メチレン挿入に対応する振動モードを有する遷移状態の候補構造 (Figure 5-2) を見出したが、構造最適化すると望まぬ構造への収束に向かった。構造最適化していない候補構造と反応基質とのエネルギー差は 78.5 kcal/mol であり、仮に推定した遷移状態構造が存在するとしても非常に高い活性化エネルギーを有することが示唆された。そこで、協奏的な遷移状態構造の探索は断念し、段階的な反応経路を計算した。

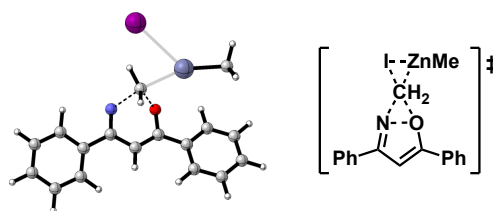


Figure 5-2. A Candidate of Transition State for the Concerted Methylene Insertion

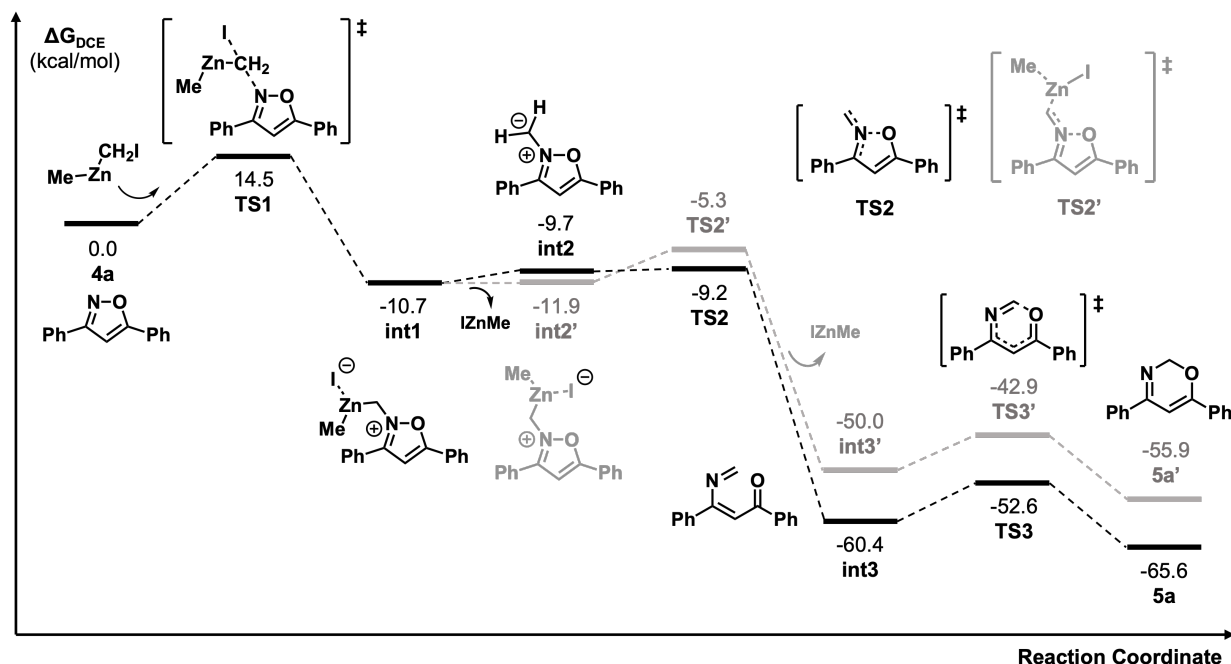


Figure 5-3. Energy Profile of Ring Expansion of Isoxazole 4a with the Zinc Carbenoid

5-3-2-1 で述べた通り、亜鉛カルベノイドによる環拡大反応はイソオキサゾール環の置換基に大きく依存した。計算負荷の軽減を目指しながらも二つもフェニル基を置換基として有する 3,5-ジフェニルイソオキサゾール (**4a**) をモデル基質としたのはこのためである。そこで、置換基をもたないイソオキサゾール (**4w**)、3,5-ジメチルイソオキサゾール (**4ai**) のエネルギープロファイルを試算し、置換基がエネルギープロファイルに与える影響を調べた (Table 5-7、Figure 5-4)。どちらの場合も律速段階はイソオキサゾール **4a** と変わらず *N*-アルキル化であったが、ジメチル体 **4ai**、無置換体 **4w** の順に *N*-アルキル化の活性化エネルギーが上昇した (ジメチル体 **4w** : $\Delta G^{\ddagger}_{\text{TS1}} = 18.5$ kcal/mol、無置換体 **4ai** : $\Delta G^{\ddagger}_{\text{TS1}} = 19.9$ kcal/mol)。これは、本反応が 3,5-位の置換基によって促進されることを示唆する。続く開環のステップについて、ジフェニル体 **4a** との違いが現れた (Figure 5-4)。ジフェニル体 **4a** は中間体 **int1** から亜鉛が脱離してイリド中間体 **int2** が生じたのちに N-O 結合が開裂する反応経路が有利であったのに対し、無置換体 **4w**、ジメチル体 **4ai** は亜鉛 (IZnMe) が配位したまま N-O 結合が開裂し、開環と同時に脱離する反応経路が有利であった。加えて、イリド中間体 **int2** から N-O 結合の開裂をともなう開環の遷移状態は見出せなかった。開環後はジフェニル体 **4a** と同じく 6 π 電子環状反応によって対応するオキサジンへ収束した。反応経路は異なるものの、必要とされる活性化エネルギーの値は妥当な値であることから、無置換体 **4w**、ジメチル体 **4ai** からオキサジンは生成しうることが示唆された。つまり、無置換イソオキサゾール (**4w**) やアルキル置換イソオキサゾールからオキサジンが得られないのは、生成したオキサジンが不安定であるためだと推察した。

Table 5-7. Comparison of Activation energies of Ring Expansion of Isoxazoles

compound	$\Delta G^{\ddagger}_{TS1}$	$\Delta G^{\ddagger}_{TS2}$	$\Delta G^{\ddagger}_{TS3}$
Isoxazole (1w)	19.9	0.2	9.2
3,5-dimethylisoxazole (1ai)	18.5	5.2	8.4

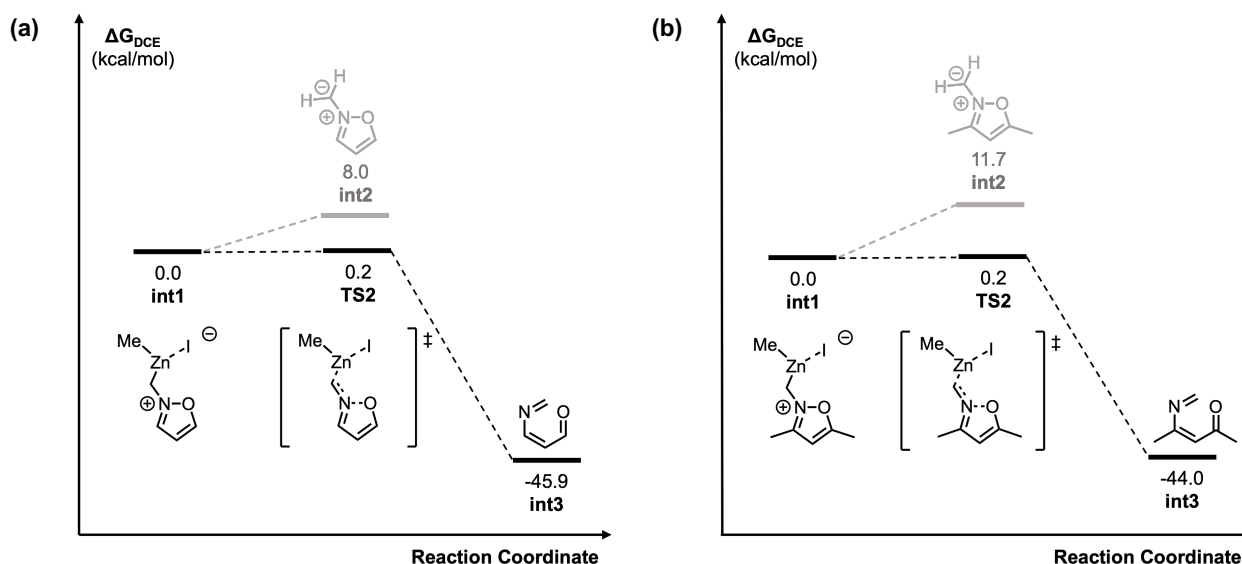


Figure 5-4. Energy Profiles of Ring Expansion of Isoxazoles 1w and 1ai with the Zinc Carbenoid

5-4-3 1,2-アゾールの環拡大反応

つづいて、イソチアゾール **6a** とピラゾール **6b** のエネルギープロファイルを試算した。イソオキサゾール **4a** と同じ 3 つの素反応、かつ *N*-アルキル化が律速段階という同様のエネルギープロファイルであったため、エネルギーダイアグラムは省略し各ステップの活性化エネルギーを表にまとめた (Table 5-8)。 *N*-アルキル化の活性化エネルギーはイソオキサゾール (entry 1: 14.5 kcal/mol) < イソチアゾール (entry 2: 25.2 kcal/mol) < ピラゾール (entry 3: 29.9 kcal/mol) の順に増加するのに対し、環拡大の生成物はそれぞれ順に 80%、35%、19%と減少した。 *N*-アルキル化の活性化エネルギーの大きさと各生成物の収率は負の相関関係 (相関係数: -0.9989) にあり、本反応モデルの妥当性が示された。また、ピラゾールは 1,2-アゾール類の中で唯一、1 位のヘテロ原子上に置換基を有する。Scheme 5-4 で示した通り、1 位の窒素上の置換基は本反応に大きな影響を与え、ピラゾールではトシル基を有する基質 (**6b**) のみ、インダゾールではアルコキシ基 (**6c-d**) やエステル (**6e**) の構造を有する基質のみで反応が進行した。そこで、インダゾールの置換基の影響を調べるべく、トシル基およびメトキシ基を有するインダゾールのエネルギープロファイルも試算した。インダゾールの窒素上のメトキシ基は *N*-アルキル化の活性化障壁を大きく下げ、その活性化エネルギーは 21.0 kcal/mol であった (entry 4)。一方、電子求引性置換基であるトシル基を有する場合、*N*-アルキル化の活性化障壁は増大し、その活性化エネルギーは 30.0 kcal/mol であった (entry 5)。 *N*-トシル化されたインダゾールは全く環拡大体を与えなかった実験結果をこのモデルは支持した。

Table 5-8. Comparison of Activation Energies among 1,2-Azoles

entry	substrate	$\Delta G^{\ddagger}_{TS1}$	$\Delta G^{\ddagger}_{TS2}$	$\Delta G^{\ddagger}_{TS3}$	Yield (%)
1	isoxazole 4a	14.5	0.5	7.8	80
2	isothiazole 6a	25.2	1.6	1.6	35
3	pyrazole 6b	29.9	7.3	6.9	19
4	indazole (N-OMe) 6c	21.0	6.3	3.7	31
5	indazole (N-Ts) 6k	30.0	6.8	2.7	0

エネルギーの大小関係は異なるものの、1,2-アゾールはすべて同じ反応機構で環拡大が進行することが示された。同じ置換基を有する3種の1,2-アゾール **4a**、**6a**、**6b** について律速段階の活性化エネルギーと生成物の収率との間に相関関係より、①N-アルキル化、②イリド形成、③開環、④6 π 電子環状反応を経由する段階的な環拡大の機構は妥当と判断した。

5-4-4. 環状オキシムの環拡大反応

次に、環状オキシムであるイソオキサゾリンのエネルギープロファイルについて述べる (Figure 5-5)。モデル化合物の3,5-ジフェニル体 **9a** はC5位の不斉炭素の立体を考慮しなければならない。本計算では、フェニル基と亜鉛部位との相互作用による計算の煩雑化を避けるため、亜鉛から遠い位置にフェニル基が位置する *R* 配置をモデル基質とした。イソオキサゾリンのN-アルキル化は対応するイソオキサゾール **1a** と比較して大きい活性化エネルギーを必要とする遷移状態 **TS1** を経由し、中間体 **int1** を平衡構造として与えた (イソオキサゾリン **9a** : $\Delta G^{\ddagger}_{TS1} = 26.0$ kcal/mol、イソオキサゾール **4a** : $\Delta G^{\ddagger}_{TS1} = 14.5$ kcal/mol)。この中間体は中間体 **int2** へと窒素上の亜鉛部位の配座を変えたのち、亜鉛部位が付加したまま N-O 結合開裂の遷移状態 **TS2** を経由して開環体 **int3** を与えた。環内が共役系で繋がっていないイソオキサゾリン環は、1,2-アゾールのような開環後のケトン形成が不可能であるため、N-O 結合開裂時に共有電子対は酸素原子上へと移動してアルコキシドが形成され、そのアルコキシドへ亜鉛 (IZnMe) が配位することで中間体 **int3** として安定化した。電子環状反応で環化する1,2-アゾール類と異なり、イソオキサゾリンはアルコキシドがイミンの炭素に付加することで環化し、環拡大生成物が得られた。最後の環化の活性化エネルギーは4.9 kcal/molと見積もられ、電子環状反応による環化の場合と比較して大きなエネルギーの違いはなかった。

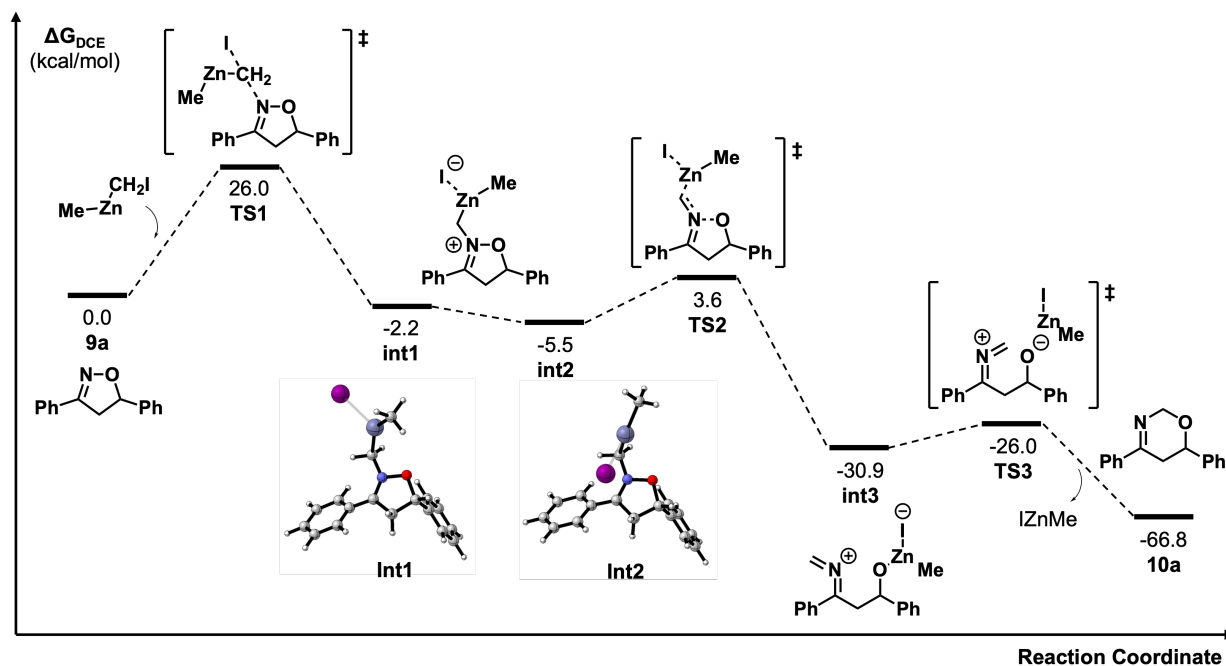


Figure 5-5. Energy Profile of Ring Expansion of Isoxazoline 9a

環状オキシムであるイソオキサゾリン **9a** も一段階目の *N*-アルキル化が律速段階であった。芳香族化合物でない環状オキシムは、環内に共役系をもたないことから 1,2-アゾールとは異なる反応経路を辿るが、律速段階である *N*-アルキル化が進行すれば環拡大体まで到達可能であるエネルギープロファイルを得た。

5-4-5. 飽和ヘテロ環化合物の環拡大反応

最後に、N-O 結合を有する飽和ヘテロ環の環拡大のエネルギープロファイルについて述べる。まずは、四員環の 1,2-オキサゼチジンについて述べる。本研究のモデル化合物である 1,2-オキサゼチジンは、窒素原子上に電子求引性のスルホニル基を有するためその求核性は低いはずである。そこで、窒素原子と酸素原子のどちらが亜鉛カルベノイドに対して求核攻撃するか評価した (Figure 5-6-1)。 *N*-アルキル化の活性化エネルギーが 23.8 kcal/mol であったのに対し、 *O*-アルキル化の活性化エネルギーは 29.4 kcal/mol であった。このエネルギー差より、亜鉛カルベノイドによるアルキル化は窒素原子側で進行することが示唆された。アルキル化された中間体 **int1** は、小さな活性化障壁 ($\Delta G_{TS2}^\ddagger = 2.7$ kcal/mol) を要する遷移状態 **TS2** を経由して開環した。1,2-アゾールと環状オキシムは N-O 結合が開裂したのち、イミン型の中間体を経由してから閉環したが、1,2-オキサゼチジンは開環と閉環が協奏的に進行し、遷移状態 **TS2** を経由して直ちに閉環した。このメチレン基の 1,2-転位は協奏的で

あるが段階的に^f進行した。すなわち、窒素-酸素結合が開裂とイミニウムカチオンの形成が同時に起こったのち、中間体を経由せずに分子内のアルコキシド部位と環化を起こした。Figure 5-6-2 に中間体 **int1** (A)、遷移状態 **TS2** (B)、遷移状態 **TS2** を過ぎたのちの構造 (C、D)、生成物 (E) の立体構造を示す。1,2-オキサゼチジン^fは遷移状態 **TS2** を経由して N-O 結合が開裂したのち、環ひずみを解消するように窒素-酸素間距離が大きく広がるとともに、炭素鎖上の C-H の重なりひずみを解消するように配座が変化した (B→C)。そして、窒素-酸素間の距離が極大に達したのち、イミニウムカチオンの炭素側が酸素原子側に接近し (C→D)、最後にイミニウムカチオンの炭素原子に対してアルコキシドが接近して環化した (D→E)。

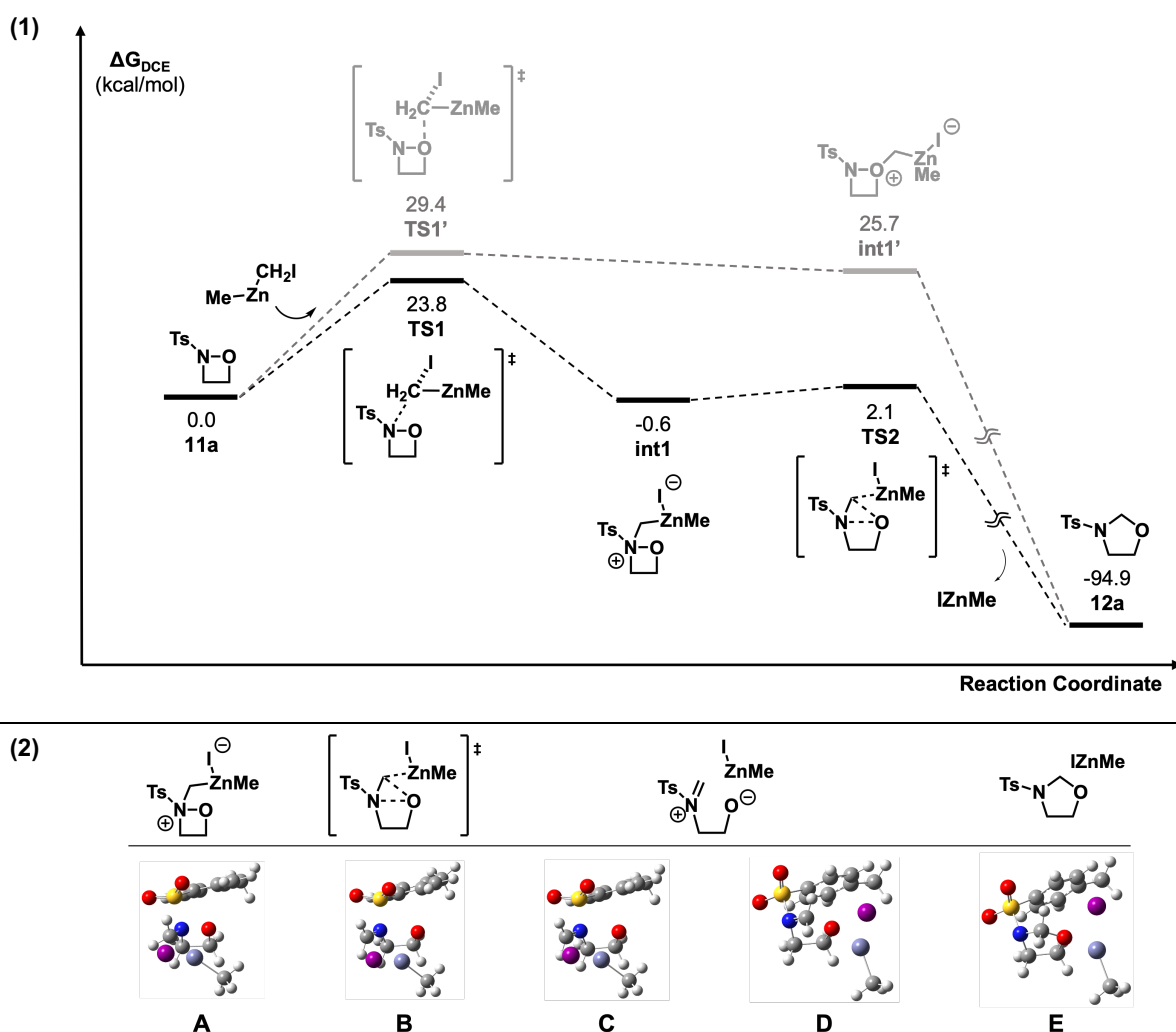


Figure 5-6. Energy Profile of Ring Expansion of 1,2-Oxazetidine 11a

^f 協奏反応は、結合の切断と生成、あるいは複数の結合の生成が同時に起こる反応である。Diels-Alder 反応は協奏的に二つの炭素間 σ 結合が形成されると知られるが、Dewar¹⁷⁾らは段階的な結合形成の存在を実験的に証明し、Houk¹⁸⁾らは理論計算により段階的な協奏機構の動力学 (Dynamism) を追究した。しかし、この「時間差」は分子が遷移状態を経由して生成物へと変化するのに必要な時間や分子の振動の一周期分より短いとされ、通常の化学反応では問題にならない。このような結合形成に時差がある協奏反応は非同期的 (Asynchronous) と呼ばれる。

五員環であるイソオキサゾリジン **15** も 1,2-オキサゼチジン **11a** と同様、*N*-アルキル化と続く 1,2-転位による反応経路でのエネルギープロファイルを試算した (Figure 5-7)。 *N*-アルキル化のステップ (遷移状態 **TS1**) において、イソオキサゾリジン **15** はオキサゼチジン **11a** と同程度の活性化エネルギーを示した ($\Delta G_{\text{TS1}}^{\ddagger} = 23.7$ kcal/mol)。一方で、*N*-O 結合の解離である遷移状態 **TS2** に必要な活性化エネルギーは 1,2-オキサゼチジン **12a** と比較して 4.1 kcal/mol 大きかった。この活性化エネルギーの差は飽和ヘテロ環の環ひずみエネルギー[§]が反映されていると推察した。

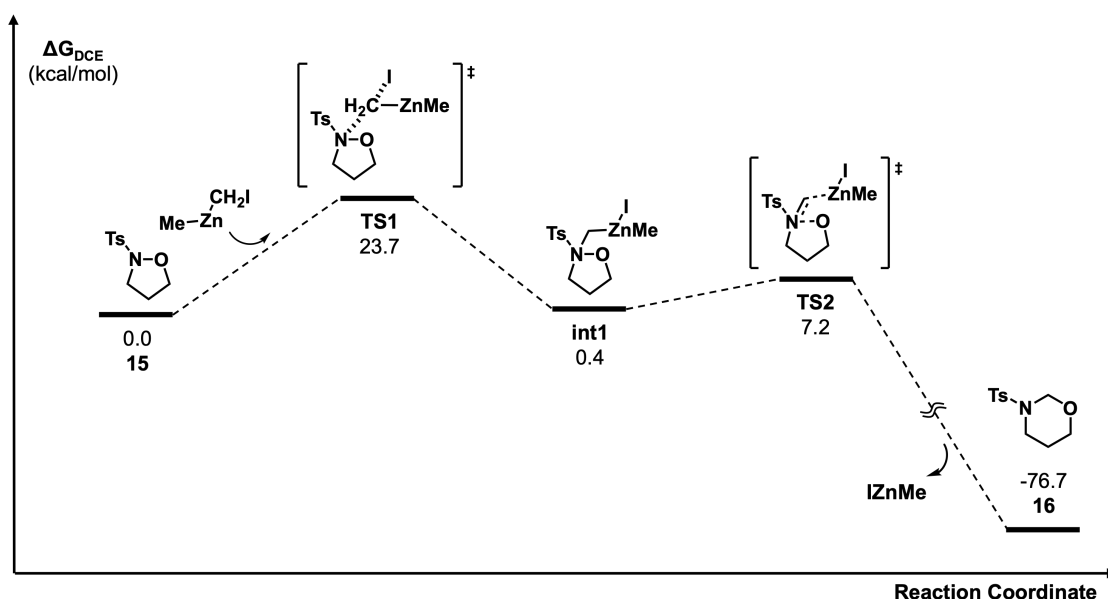


Figure 5-7. Energy Profile of Ring Expansion of 1,2-Oxazolidine **15**

理論計算の結果、1,2-オキサゼチジン **11a** とイソオキサゾリジン **15** は、1,2-アゾールや環状オキシムと同じく律速段階は一段階目のアルキル化であり、かつそのアルキル化はスルホニル基が置換された窒素原子上で進行すること、そしてアルキル化ののち、*N*-O 結合の開裂と炭素-酸素結合の生成が協奏的に起こる 1,2-転位によって閉環することが示された。

[§] Megaers らの報告¹⁹⁾にならい、Homodesmotic モデルを利用して *N*-O 結合を有する飽和三員環、四員環、五員環の環ひずみエネルギーを MP2/6-311G(d,p) の計算レベルで試算した (Table 5-9)。詳細な計算法は実験項に記載した。この計算値に基づく、三員環のオキサジリジンから四員環である 1,3-オキサゼチジンの環拡大反応のみひずみエネルギーが増加する。環ひずみの解消が *N*-O 結合の開裂の駆動力と仮定すると、オキサジリジン **19** でのみ環拡大反応が進行しない実験事実と矛盾しない。

Table 5-9. Calculated Ring Strain Energies

	Oxaziridine	1,2-Oxazetidine	1,3-Oxazetidine	1,2-Oxazolidine	1,3-Oxazolidine
Strain Energy (kcal/mol)	28.5	29.8	36.2	8.6	9.4

5-5. まとめ

本章では、亜鉛カルベノイドの窒素-ヘテロ原子結合への挿入反応を利用した環拡大反応の開発について述べた²⁰⁾。ビニル基を有する縮環イソオキサゾール **1** の誘導体化で発見した環拡大反応は、従来法で用いられた遷移金属触媒や複数工程を必要としない、安価でシンプルな 1,3-オキサジン合成法といえる。本環拡大反応はイソオキサゾール環だけでなく、他の 1,2-アゾール環、環状オキシム、窒素-酸素結合を有する飽和ヘテロ環に対しても適用可能であった。本章で開発した反応は、種々のヘテロ環化合物の変換手法だけでなく、亜鉛カルベノイドの新しい反応性を示すものである。また、DFT 計算を用いた反応機構解析を行い、それぞれのヘテロ環に対する亜鉛カルベノイドの挿入反応のメカニズムを明らかにした (Figure 5-9)。

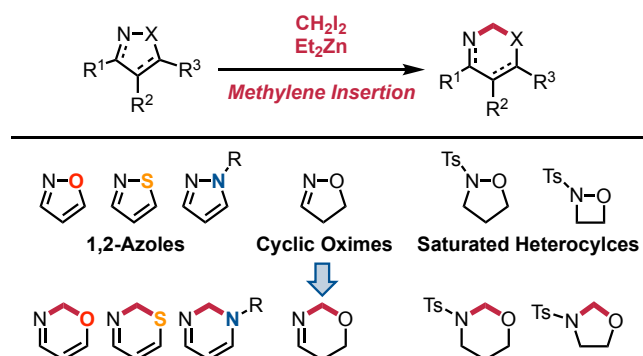


Figure 5-9. The Summary of Ring Expansion using a Zinc Carbenoid

References

- (1) Campos, K. R.; Coleman, P. J.; Alvarez, J. C.; Dreher, S. D.; Garbaccio, R. M.; Terrett, N. K.; Tillyer, R. D.; Truppo, M. D.; Parmee, E. R. *Science* **2019**, *363*, eaat0805.
- (2) Kashima, C.; Tsuda, Y.; Imada, S.; Nishio, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1980**, 1866.
- (3) (a) Zhimomi, B. K.; Imchen, P.; Phucho, T. *Tetrahedron* **2022**, *109*, 132672. (b) Kato, T.; Katagiri, N. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1333.
- (4) LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048.
- (5) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1.
- (6) (a) Peters, D. H.; Sorkin, E. M. *Drugs* **1993**, *45*, 760. (b) Hoy, S. M. *Drugs*, **2013**, *73*, 1321.
- (7) Ashwini, N.; Garg, M.; Mohan, C. D.; Fuchs, J. E.; Rangappa, S.; Anusha, S.; Swaroop, T. R.; Rakesh, K. S.; Kanojia, D.; Madan, V.; Bender, A.; Koeffler, H. P.; Basappa; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6157.
- (8) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327.
- (9) (a) Williamson, K. S.; Michaelis, D. J.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8016. (b) Ravindra, S.; Jesin, C. P. I.; Shabashini, A.; Nandi, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1756.
- (10) (a) Javorskis, T.; Sriubaitė, S.; Bagdžiūnas, G.; Orentas, E. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9157. (b) Yang, J.; Wu, B.; Hu, L. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 197. (c) Ganie, M. A.; Bhat, M. S.; Rizvi, M. A.; Raheem, S.; Shah, B. A. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 8508.
- (11) Chiacchio, M. A.; Legnani, L.; Chiacchio, U. Recent Advances in the Synthesis of Isoxazolidines. In *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles*; Phillips, A. M. F., Ed.; John Wiley & Sons Ltd.; Hoboken, NJ, 2020; Vol. 1, pp 161–177. DOI:10.1002/9781119708841.ch7
- (12) (a) Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6901. (b) Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602.
- (13) Yao, C. -Z.; Xiao, Z. -F.; Ning, X. -S.; Liu, J.; Zhang, X. -W.; Kang, Y. -B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5824.
- (14) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341.
- (15) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Gorbunova, Y. G.; Galenko, E. E.; Mikhailov, K. I.; Pakalnis, V. V.; Avdontceva, M. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1896.
- (16) Li, L.; Ning, Y.; Chen, H.; Ning, Y.; Sivaguru, P.; Liao, P.; Zhu, Q.; Ji, Y.; de Ruiter, G.; Bi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202313807.
- (17) Dewar, M. J. S.; Pierini, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 203.
- (18) Beno, B. R.; Houk, K. N.; Singleton, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9984.
- (19) Magers, D. H.; Davis, S. R. *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1999**, *487*, 205.
- (20) Tsuda, M.; Morita, T.; Morita, Y.; Takaya, J.; Nakamura, H. *Adv. Sci.* **2023**, DOI:10.1002/advs.202307563.
- (21) Calculated geometries were described by using CYLview20; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2020 (<http://www.cylview.org>)

Experimental section

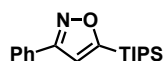
General techniques

NMR spectra were recorded on a Bruker biospin AVANCE II (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C) or a Bruker biospin AVANCE III (500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C) instrument in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in units parts per million (ppm) relative to the signal (0.00 ppm) for internal tetramethylsilane for solutions in CDCl_3 (7.26 ppm for ^1H , 77.16 ppm for ^{13}C). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s; singlet, d; doublet, dd; doublet of doublets, t; triplet, dt; doublet of triplets q; quartet, quint; quintet, m; multiplet, br; broad, J ; coupling constants in Hertz. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Only the strongest and/or structurally important peaks are reported as IR data given in cm^{-1} . Mass spectra were measured using a JMS-700 Mstation and Bruker micrOTOF II. 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 an aqueous alkaline KMnO_4 solution. Gel permeation chromatography (GPC) for purification was performed on Japan Analytical Industry Model LC-9225 NEXT (recycling preparative HPLC) and a Japan Analytical Industry Model UV-600 NEXT ultraviolet detector with a polystyrene gel column (JAIGEL-1H, 20 mm $\times$ 600 mm), using chloroform as solvent (3.5 mL/min). Column chromatography was performed on Silica Gel 60 N, purchased from Fuji Silysia Chemical Ltd. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (1.0 mm) prepared in our laboratory. Preparative high performance liquid chromatography (HPLC) was performed with LC forte/R (YMC) using a normal phase column (Kanto, Mightysil Si60 250 $\times$ 20 mm, 5 μm). Isoxazoles **4a-4o**, **4q-r**, **4v**, isothiazole **7a**, pyrazoles **7b-e**, cyclic oximes **10a-f** were synthesized according to the literatures.¹⁻¹⁹⁾

1. Synthesis of starting materials

3-Phenyl-5-(triisopropylsilyl)isoxazole (**4p**)

To a mixture of (*Z*)-*N*-hydroxybenzimidoyl chloride (312 mg, 2.0 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (445 μL , 2.0 mmol) in Et_2O (4 mL), triethylamine (372 μL , 4.0 mmol) was added dropwise at 0 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 2 h, the residue was poured into diethyl ether and water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 95 : 5) to afford isoxazole **4p** was obtained in 80% yield (483 mg, 1.60 mmol) as a pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 1.41 (sep., J = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 160.6, 129.8, 129.4, 129.0, 127.1, 112.2, 18.5, 11.0; FT-IR (neat) 2945, 2867, 1543, 1459, 1386, 913, 767, 749 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NOSi} + \text{H}]^+$ 302.1940: found 302.1942.



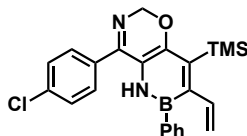
2. Methylene insertion into nitrogen-heteroatom bonds via a zinc carbenoid

General procedure of methylene insertion

To a mixture of 1,2-azole (0.20 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (4.0 mL), diethylzinc (ca. 1 mol/L in toluene) (0.60 mL, 3.0 equiv.) was added at 10 °C under an argon atmosphere. After stirred at the same temperature for 10 min, diiodomethane (96.5 μ L, 6.0 equiv.) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 4 h. The reaction was traced by TLC analysis. After completion of the reaction, saturated NH_4Cl aq. was added to the mixture. After being stirred for 30 min, the residue was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of CH_2Cl_2 . The combined extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC which was deactivated by 1% triethylamine to afford the desired product.

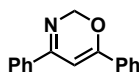
8-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-4-(trimethylsilyl)-3-vinyl-2,6-dihydro-1H-[1,2]azaborinino[6,5-e][1,3]oxazine (2)

To a stirred solution of isoxazoloazaborine **1** (40.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (1 mL), diethylzinc (500 μ L, 0.50 mmol, 5 equiv.) was added under an argon atmosphere at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 15 min, diiodomethane (80.4 μ L, 1.0 mmol, 10 equiv.) was added in dropwise under 0 °C, then the reaction mixture was warmed to room temperature. After being stirred at room temperature for 14 h, saturated aq. NH_4Cl was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with two portions of CH_2Cl_2 . The combined extract was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 8 : 2 to give the desired compound **6** (20.0 mg, 0.048 mmol, 48%) as a yellow solid. Mp 168-169 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48-7.47 (m, 4H), 7.42 (brs, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 17.5, 1.5 Hz, 1H), 0.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 151.6, 147.1, 141.0, 137.1, 133.2, 133.1, 130.2, 129.5, 128.2, 127.9, 119.3, 119.0, 78.6, 2.69; ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 32.36; FT-IR (neat): 3390, 3003, 2954, 1617, 1508, 1387, 1246, 1015, 916, 835 cm^{-1} ; HRMS (EI, 70 eV): calcd. for $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BClN}_2\text{OSi}]^+$, 418.1439; found 418.1445.



4,6-Diphenyl-2H-1,3-oxazine (5a)

Following the general procedure using 3,5-diphenylisoxazole **4a** (66.4 mg, 0.30 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5a** (56.6 mg, 0.241 mmol, 80%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 6H), 6.66 (s, 1H), 5.68 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 162.8, 137.1, 132.3, 131.1, 130.6, 128.7, 128.6, 126.7, 126.2, 95.9, 81.0; FT-IR (neat) 3085, 3029, 2940, 2834, 1642, 1415, 1088, 1064, 754, 693 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO} + \text{H}]^+$ 236.1075; found 236.1070.

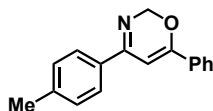


Procedure for 1 mmol-scale reaction

To a mixture of isoxazole **4a** (221 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (20 mL), diethylzinc (ca. 1 mol/L in toluene) (3.0 mL, 3.0 equiv.) was added at 10 °C under an argon atmosphere. After stirred at the same temperature for 10 min, diiodomethane (483 μ L, 6.0 equiv.) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 4 h. The reaction was traced by TLC analysis. After completion of the reaction, saturated NH_4Cl aq. was added to the mixture. After being stirred for 30 min, the residue was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of CH_2Cl_2 . The combined extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) to afford the desired product **5a** (164 mg, 0.70 mmol, 70%).

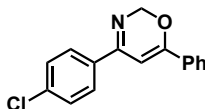
6-Phenyl-4-(*p*-tolyl)-2*H*-1,3-oxazine (5b)

Following the general procedure using 5-phenyl-3-(*p*-tolyl)isoxazole **4b** (47.1 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5b** (39.4 mg, 0.158 mmol, 79%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.80 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 162.7, 140.9, 134.3, 132.4, 131.1, 129.3, 128.7, 126.7, 126.1, 95.9, 81.0, 21.5; FT-IR (neat) 3029, 2942, 2835, 1736, 1640, 1371, 1078, 817, 758, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$ 250.1226: found 250.1226.



4-(4-Chlorophenyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5c)

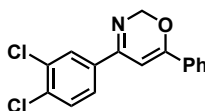
Following the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole **4c** (51.1 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5c** (29.7 mg, 0.110 mmol, 55%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 162.8, 137.1, 132.3, 131.1, 130.6, 128.7, 128.6, 126.7, 126.2, 95.9, 81.0; FT-IR (neat) 3060, 3027, 2938, 2839, 1653, 1619, 1371, 1072, 754, 670 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO} + \text{H}]^+$ 270.0680: found 270.0682.



4-(3,4-Dichlorophenyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5d)

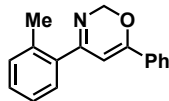
Following the general procedure using 3-(3,4-dichlorophenyl)-5-phenylisoxazole **4d** (58.0 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5d** (48.7 mg, 0.160 mmol, 80%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 5.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 161.1, 137.0, 134.8, 133.1, 131.9, 131.5, 130.6, 128.8, 126.4, 95.0, 80.9; FT-IR (neat) 3062, 2944, 2836, 1653, 1494,

1371, 1073, 756, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO} + \text{H}]^+$ 304.0290: found 304.0287.



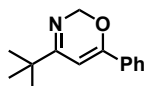
6-Phenyl-4-(*o*-tolyl)-2*H*-1,3-oxazine (5e)

Following the general procedure using 5-phenyl-3-(*o*-tolyl)isoxazole **4e** (47.1 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5e** (18.2 mg, 0.0729 mmol, 36%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.63 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 162.9, 162.1, 137.4, 130.5, 128.6, 128.0, 126.8, 124.7, 114.2, 94.5, 81.0; FT-IR (neat) 3057, 3027, 2969, 2921, 2849, 1735, 1359, 1167, 763, 717 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$ 250.1226: found 250.1228.



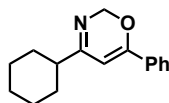
4-(*tert*-Butyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5f)

Following the general procedure using 3-(*tert*-butyl)-5-phenylisoxazole **4f** (40.3 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5f** (26.9 mg, 0.125 mmol, 63%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.71 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 1.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 161.7, 132.5, 130.8, 128.6, 125.9, 95.4, 80.6, 37.5, 28.0; FT-IR (neat) 3005, 2969, 2849, 1737, 1373, 1216, 764, 751 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{H}]^+$ 216.1383: found 216.1383.



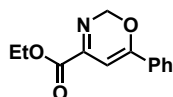
4-Cyclohexyl-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5g)

Following the general procedure using 3-cyclohexyl-5-phenylisoxazole **4g** (45.5 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5g** (12.7 mg, 0.0526 mmol, 26%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.71 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.42-1.27 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 161.8, 132.1, 130.8, 128.5, 125.9, 96.9, 80.3, 45.7, 30.4, 26.1, 26.0; FT-IR (neat) 3056, 2923, 2818, 1736, 1530, 1338, 755, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{H}]^+$ 242.1539: found 242.1534.

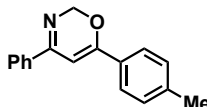


Ethyl 6-phenyl-2H-1,3-oxazine-4-carboxylate (5h)

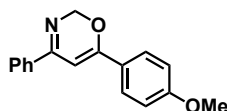
Following the general procedure using ethyl 5-phenylisoxazole-3-carboxylate **4h** (43.4 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5h** (39.5 mg, 0.170 mmol, 85%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.83 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 163.5, 157.7, 131.7, 131.3, 128.8, 126.3, 95.2, 80.5, 62.4, 14.3; FT-IR (neat) 3062, 2929, 2838, 1735, 1508, 1258, 762, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$ 254.0788: found 254.0789.

**4-Phenyl-6-(p-tolyl)-2H-1,3-oxazine (5i)**

Following the general procedure using 5-(4-methoxyphenyl)-3-phenylisoxazole **4i** (47.1 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5i** (25.9 mg, 0.103 mmol, 52%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.89 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.45 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.65 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 163.1, 141.7, 137.2, 130.6, 129.5, 128.6, 126.8, 126.2, 95.3, 81.0, 21.7; FT-IR (neat) 3060, 2992, 2927, 1701, 1569, 1330, 1052, 754, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$ 250.1226: found 250.1230.

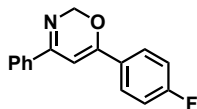
**6-(4-Methoxyphenyl)-4-phenyl-2H-1,3-oxazine (5j)**

Following the general procedure using 5-(4-methoxyphenyl)-3-phenylisoxazole **4j** (50.3 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5j** (23.3 mg, 0.0878 mmol, 44%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 162.9, 162.1, 137.4, 130.5, 128.6, 128.0, 126.8, 124.7, 114.2, 94.5, 81.0, 55.6; FT-IR (neat) 3032, 2992, 2834, 2780, 1628, 1492, 1090, 761, 687 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 266.1176: found 266.1178.

**6-(4-Fluorophenyl)-4-phenyl-2H-1,3-oxazine (5k)**

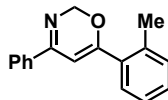
Following the general procedure using 5-(4-fluorophenyl)-3-phenylisoxazole **4k** (47.9 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5k** (27.2 mg, 0.107 mmol, 54%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.88 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.49-

7.43 (m, 3H), 7.13 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 163.6, 161.9, 137.0, 130.7, 128.7, 128.53, 128.50, 128.4, 128.3, 126.7, 116.0, 115.8, 95.6, 81.1; FT-IR (neat) 2980, 2931, 2907, 2856, 1732, 1636, 1291, 1234, 1108, 761, 693 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO} + \text{H}]^+$ 254.0976; found 254.0981.



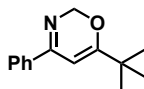
4-Phenyl-6-(*o*-tolyl)-2H-1,3-oxazine (5l)

Following the general procedure using 3-phenyl-5-(*o*-tolyl)isoxazole **4l** (47.1 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5l** (22.1 mg, 0.0886 mmol, 42%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.88 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 163.5, 137.4, 137.0, 133.2, 131.2, 130.7, 130.5, 129.4, 128.7, 126.7, 126.0, 100.2, 80.6, 21.0; FT-IR (neat) 3060, 2990, 2922, 2856, 1700, 1604, 1570, 1053, 764, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$ 250.1226; found 250.1227.



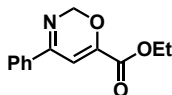
6-(*tert*-Butyl)-4-phenyl-2H-1,3-oxazine (5m)

Following the general procedure using 5-(*tert*-butyl)-3-phenylisoxazole **4m** (40.3 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5m** (29.3 mg, 0.136 mmol, 68%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.80 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 1.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 163.6, 137.3, 130.4, 128.5, 126.6, 94.0, 80.7, 35.8, 27.7; FT-IR (neat) 3060, 2966, 2869, 2787, 1633, 1559, 1349, 1101, 765, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{H}]^+$ 216.1383; found 216.1380.



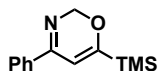
Ethyl 4-phenyl-2H-1,3-oxazine-6-carboxylate (5n)

Following the general procedure using ethyl 3-phenylisoxazole-5-carboxylate **4n** (43.4 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5n** (19.3 mg, 0.0834 mmol, 42%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.76 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 163.5, 157.7, 131.7, 131.3, 128.8, 126.3, 95.2, 80.5, 62.4, 14.3; FT-IR (neat) 3059, 2925, 2820, 1704, 1570, 1278, 1049, 765, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ 232.0968; found 232.0969.



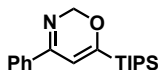
4-Phenyl-6-(trimethylsilyl)-2H-1,3-oxazine (5o)

Following the general procedure using 3-phenyl-5-(trimethylsilyl)isoxazole **4o** (43.5 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5o** (43.5 mg, 0.188 mmol, 91%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.80 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 0.24 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 160.8, 137.0, 130.5, 128.6, 126.6, 109.2, 79.1, -2.74; FT-IR (neat) 2965, 2905, 2781, 1639, 1560, 1494, 1402, 1127, 1056, 763, 689 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSi} + \text{Na}]^+$ 254.0972; found 254.0971.



4-Phenyl-6-(triisopropylsilyl)-2H-1,3-oxazine (5p)

Following the general procedure using 3-phenyl-5-(triisopropylsilyl)isoxazole **4p** (60.3 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5p** (50.2 mg, 0.159 mmol, 80%) as a yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.80 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 160.4, 137.1, 130.4, 128.6, 126.7, 112.1, 78.4, 18.6, 10.4; FT-IR (neat) 3060, 2927, 2826, 1629, 1557, 1398, 1117, 760, 691 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NOSi} + \text{H}]^+$ 316.2091; found 316.2090.



5-Bromo-4,6-diphenyl-2H-1,3-oxazine (5q)

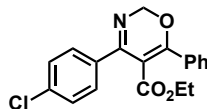
Following the general procedure using 4-bromo-3,5-diphenylisoxazole **4q** (60.0 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5q** (35.2 mg, 0.112 mmol, 56%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, $J = 7.6$, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 6H), 5.54 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 161.5, 137.1, 132.0, 131.4, 130.4, 130.1, 129.1, 128.3, 128.1, 94.5, 80.1; FT-IR (neat) 2957, 2930, 2871, 1683, 1558, 1524, 1046, 766, 689 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO} + \text{H}]^+$ 314.0175; found 314.0166.



Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-6-phenyl-2H-1,3-oxazine-5-carboxylate (5r)

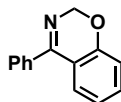
Following the general procedure using ethyl 3-(4-chlorophenyl)-5-phenylisoxazole-4-carboxylate **4r** (65.6 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product

5r (26.7 mg, 0.078 mmol, 39%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.86 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.81 (t, $J = 7.2$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 165.16, 164.87, 137.0, 135.9, 132.2, 131.9, 130.7, 129.3, 128.4, 128.1, 108.1, 80.9, 60.8, 13.5; FT-IR (neat) 3062, 2980, 1715, 1598, 1489, 1396, 1251, 1158, 1015, 840, 694 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3 + \text{H}]^+$ 342.0891; found 342.0896.



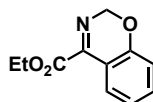
4-Phenyl-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine (5s)

Following the general procedure using 3-phenylbenzo[*d*]isoxazole **4s** (39.0 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5s** (25.4 mg, 0.121 mmol, 61%) as a yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 5.61 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 157.0, 136.8, 133.6, 130.1, 129.0, 128.5, 128.0, 121.5, 119.0, 116.7, 79.5; FT-IR (neat) 3060, 2900, 2821, 1606, 1336, 1250, 1077, 843, 768, 695 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO} + \text{H}]^+$ 210.0913; found 210.0913.



Ethyl 2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine-4-carboxylate (5t)

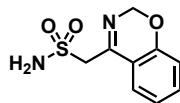
Following the general procedure using 3-phenylbenzo[*d*]isoxazole **4t** (38.2 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **5t** (36.1 mg, 0.176 mmol, 88%) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dt, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 156.2, 156.1, 134.6, 127.3, 122.1, 116.5, 116.2, 79.1, 62.4, 14.2; FT-IR (neat) 3072, 2982, 2848, 1731, 1624, 1486, 1373, 1206, 1154, 1130, 1022, 756 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ 206.0812; found 206.0813.



(2*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazin-4-yl)methanesulfonamide (5u)

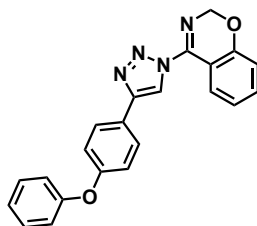
Following the general procedure using benzo[*d*]isoxazol-3-ylmethanesulfonamide **4u** (42.4 mg, 0.20 mmol), purification by column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 7 : 3), then preparative HPLC (hexane : AcOEt = 70 : 30 to 50 : 50) afforded the desired product **5u** (7.9 mg, 0.035 mmol, 17%) as a white solid; Mp 143-144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7.54 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.0 Hz), 6.90 (dd, $J = 8.0$ Hz, 0.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.56 (brs, 2H), 5.56 (s, 2H); ^{13}C

NMR (125 MHz, CD₃CN) δ 158.0, 156.6, 135.2, 127.3, 122.7, 119.1, 117.1, 79.9, 58.5; FT-IR (neat) 2922, 2851, 1606, 1541, 1457, 1308, 1276, 1139, 1019, 955, 765 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₉H₁₀N₂O₃S + Na]⁺ 249.0304: found 249.0305.



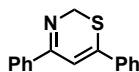
4-(4-(4-Phenoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2H-benzo[e][1,3]oxazine (5v)

Following the general procedure using 3-(4-(4-phenoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzo[d]isoxazole¹⁹ **1v** (70.9 mg, 0.20 mmol), purification by GPC afforded the desired product **4v** (11.9 mg, 0.032 mmol, 16%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 7H), 5.68 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 157.8, 156.9, 150.7, 146.8, 135.2, 130.0, 129.0, 127.7, 124.8, 123.8, 122.4, 119.4, 119.2, 118.2, 116.8, 113.9, 78.5; FT-IR (neat) 2919, 2054, 1645, 1488, 1277, 1238, 1006, 752 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₂₂H₁₆N₄O₂ + Na]⁺ 391.1165: found 391.1164



4,6-Diphenyl-2H-1,3-thiazine (7a)

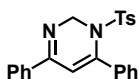
Following the general procedure using 3,5-diphenylisothiazole (**6a**) (25.3 mg, 0.10 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 90 : 10 : 1) afforded the desired product **7a** (17.6 mg, 0.035 mmol, 35%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.87 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 4.84 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 152.6, 138.6, 136.9, 130.9, 130.4, 129.0, 128.7, 128.1, 127.2, 114.8, 50.5; FT-IR (neat) 3057, 2869, 2818, 1602, 1571, 1530, 1487, 1066, 755, 725 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₆H₁₃NS + H]⁺ 252.0841: found 252.0846.



4,6-Diphenyl-1-tosyl-1,2-dihydropyrimidine (7b)

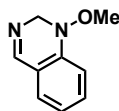
Following the general procedure using 3,5-diphenyl-1-tosyl-1H-pyrazole **6b** (74.9 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 90 : 10 : 1) afforded the desired product **7b** (14.8 mg, 0.038 mmol, 19%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 148.8, 144.1, 136.3, 135.6, 135.3, 130.8, 130.3, 129.1, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 126.5, 113.5, 65.4, 21.3; FT-IR (neat) 3058, 2884, 1622, 1358, 1167, 764, 750, 717 cm⁻¹;

HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{23}H_{20}N_2O_2S + Na]^+$ 411.1138; found 411.1138.



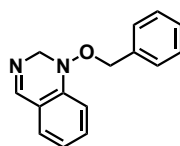
1-Methoxy-1,2-dihydroquinazoline (7c)

Following the general procedure using indazole **6c** (29.6 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 90 : 10 : 1) afforded the desired product **7c** (12.5 mg, 0.0770 mmol, 39%) as a yellow oil. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.38 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 10$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 148.1, 136.3, 133.3, 129.4, 128.70, 128.66, 127.2, 122.3, 119.3, 114.1, 76.4, 67.6; FT-IR (neat) 3006, 2866, 1623, 1358, 1167, 750, 717 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_9H_{10}N_2O + H]^+$ 163.0866; found 163.0866.



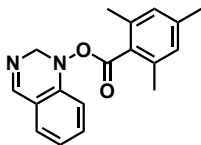
1-(Benzyloxy)-1,2-dihydroquinazoline (7d)

Following the general procedure using indazole **6d** (44.9 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 90 : 10 : 1) afforded the desired product **7d** (14.8 mg, 0.062 mmol, 31%) as a yellow oil. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.16 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 10.3$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 148.1, 136.3, 133.3, 129.4, 128.70, 128.66, 127.2, 122.3, 119.2, 114.1, 76.4, 67.6; FT-IR (neat) 3006, 2969, 1733, 1258, 1065, 913, 748 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{15}H_{14}N_2O + H]^+$ 239.1179; found 239.1179.



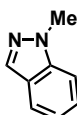
Quinazolin-1(2H)-yl 2,4,6-trimethylbenzoate (7e)

Following the general procedure using indazole **6e** (56.0 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 90 : 10 : 1) afforded the desired product **7e** (20.2 mg, 0.0686 mmol, 34%) as a yellow oil. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.3 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2, 149.7, 140.3, 136.0, 128.9, 128.8, 127.2, 125.1, 122.7, 122.2, 120.8, 118.2, 73.5, 21.3, 19.9; FT-IR (neat) 3060, 2943, 1955, 1604, 1462, 1362, 1007, 957, 765, 695 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[C_{18}H_{18}N_2O_2 + H]^+$ 295.3615; found 295.3610.



1-Methyl-1*H*-indazole (**8k**)

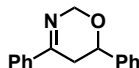
Following the general procedure using 1*H*-indazole (23.6 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone = 8 : 2) afforded the desired product **8k** (19.6 mg, 0.148 mmol, 74%) as a white solid. Spectroscopic data are in agreement with the previous report.^[21]



3. General procedure for ring expansion of cyclic oximes

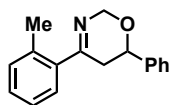
4,6-Diphenyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine (**10a**)

Following the general procedure using 3,5-diphenyl-4,5-dihydroisoxazole **9a** (44.7 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **10a** (38.0 mg, 0.160 mmol, 80%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.81 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 8H), 5.66 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.44 (dt, *J* = 16.0 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.99 (dt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.83-2.75 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 141.4, 138.4, 130.5, 128.8, 128.6, 128.2, 126.0, 125.9, 81.9, 73.2, 34.6; FT-IR (neat) 3060, 2943, 2834, 1736, 1642, 1371, 1089, 1065, 753, 693 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₆H₁₅NO + Na]⁺ 260.1046; found 260.1049.



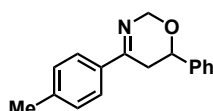
6-Phenyl-4-(*o*-tolyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine (**10b**)

Following the general procedure using 3,5-diphenylisoxazole **9b** (47.5 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **10b** (28.7 mg, 0.114 mmol, 57%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.22 (m, 9H), 5.63 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 5.42 (dt, *J* = 15.9 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 141.2, 140.2, 135.2, 131.2, 128.8, 128.1, 127.0, 126.0, 125.9, 81.7, 73.1, 37.9, 20.3; FT-IR (neat) 3062, 3030, 2923, 1587, 1494, 1338, 1030, 895, 757, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₇H₁₇NO + Na]⁺ 274.1202; found 274.1202.

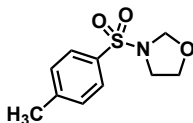


6-Phenyl-4-(*p*-tolyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine (10c)

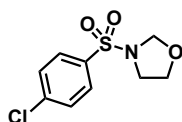
Following the general procedure using 5-phenyl-3-(*p*-tolyl)-4,5-dihydroisoxazole **9c** (47.5 mg, 0.20 mmol), purification by PTLC (hexane : acetone : triethylamine = 80 : 20 : 1) afforded the desired product **10c** (15.2 mg, 0.0604 mmol, 30%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 7.7, 2H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.43 (dt, *J* = 16.0 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 17.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 141.5, 140.7, 135.7, 129.3, 128.8, 128.1, 125.99, 125.95, 81.9, 73.3, 34.5, 21.5; FT-IR (neat) 3030, 2943, 2836, 1642, 1372, 1080, 1021, 758, 699 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₁₇H₁₇NO + Na]⁺ 274.1202; found 274.1204.

**4. Representative procedure of ring expansion of saturated heterocycles****Synthesis of 3-tosyloxazolidine (12a)**

To a mixture of 2-tosyl-1,2-oxazetidine (**11a**) (42.7 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (4.0 mL), diethylzinc (ca. 1 mol/L in toluene) (0.60 mL, 3.0 equiv.) was added at 10 °C under an argon atmosphere. After stirred at the same temperature for 10 min, diiodomethane (96.5 μL, 6.0 equiv.) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. The reaction was traced by TLC analysis. After completion of the reaction, saturated NH₄Cl aq. was added to the mixture. After being stirred for 10 min, the residue was poured into water. The aqueous layer was extracted with two portions of CH₂Cl₂. The combined extract was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (Hexane : EtOAc = 8 : 2) to afford 3-tosyloxazolidine **12a** (33.8 mg, 0.149 mmol, 74%) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.4, 134.2, 130.0, 127.9, 80.9, 66.3, 46.2, 21.7; spectral properties identical with those previously reported.²²⁾

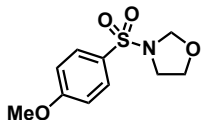
**3-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)oxazolidine (12d)**

According to the representative procedure, 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)oxazolidine **12d** was obtained (21.6 mg, 0.087 mmol, 87%) as a pale yellow solid, Mp 84-85 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 135.8, 129.8, 129.3, 80.9, 66.3, 46.2; FT-IR (neat) 2969, 2880, 1735, 1351, 1169, 753, 627 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): calcd for [C₉H₁₀ClNO₃S + Na]⁺ 269.9962; found 269.9969.

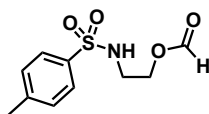


3-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)oxazolidine (12e)

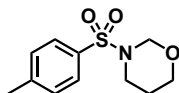
According to the representative procedure, 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)oxazolidine **12e** was obtained (18.7 mg, 0.0768 mmol, 77%) as a pale yellow solid, Mp 81-82 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 130.1, 128.8, 114.6, 80.9, 66.2, 55.8, 46.3; FT-IR (neat) 3009, 2970, 1735, 1349, 1260, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$ 266.0457: found 266.0458.

**2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)ethyl formate (14)**

According to the representative procedure using iodoform instead of diiodomethane, 3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)oxazolidine **14** was obtained (12.4 mg, 0.051 mmol, 51%) as a pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 143.9, 136.9, 130.0, 127.2, 62.6, 42.1, 21.7; FT-IR (neat) 3279, 2923, 1724, 1327, 1158, 1092, 663 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}]^+$ 266.0457: found 266.0457.

**3-Tosyl-1,3-oxazinane (16)**

According to the representative procedure, 3-tosyl-1,3-oxazinane **16** was obtained (23.2. mg, 0.096 mmol, 48%) as a white solid. Mp 93-94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (m, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (quint., $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.7, 137.4, 129.8, 127.7, 78.5, 67.5, 44.5, 23.7, 21.7; FT-IR (neat) 2960, 2870, 1339, 1154, 975, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}]^+$ 264.0665: found 264.0666.



4. Computational methods

All calculations were performed with the Gaussian 16 program package (revision C.01).²³⁾ The DFT calculations were carried out using the B3LYP functional²⁴⁾ with tight SCF convergence and ultrafine integration grids. Grimmes's DFT-D3 dispersion correction was used to express the van der waals interaction.²⁵⁾ A standard 6-31G(d,p)²⁶⁾ basis set was used for carbon, hydrogen, oxygen, and nitrogen and LANL2DZ²⁷⁾ basis set was used for iodine and zinc. Each of the stationary points was adequately characterized by normal coordinate analysis (no imaginary frequency for an equilibrium structure and one imaginary frequency for a transition-state structure). Intrinsic reaction coordinates (IRC)²⁸⁾ were calculated to verify the relevance of transition-state structures. The solvent effect of 1,2-dichloroethane was taken into account by the polarizable continuum model (PCM)²⁹⁾ for DFT calculations. In all calculations, the temperature was set to 298.15 K.

Table S2. Calculated electronic energy, enthalpy, Gibbs free energy (Hartree), and imaginary frequency (cm⁻¹)

Compound	Electronic Energy	Enthalpy	Free energy	Imaginary Frequency
MeZnCH ₂ I	-156.214362	-156.145241	-156.187691	—
EtZnCH ₂ I	-195.525967	-195.426530	-195.471422	—
IZnCH ₂ I	-127.761206	-127.726916	-127.769823	—
ICH ₂ ZnCH ₂ I	-167.001494	-166.939879	-166.987109	—
IZnMe	-116.977728	-116.935664	-116.973846	—
4a	-708.189847	-707.955678	-708.011345	—
int1	-864.416566	-864.111131	-864.191022	—
TS1	-864.401633	-864.097065	-864.175991	-311.78
int2	-864.447054	-864.139685	-864.216112	—
int3	-864.447345	-864.139862	-864.217652	—
TS2	-864.435687	-864.130809	-864.207425	-495.93
int4	-864.506519	-864.199303	-864.278470	—
int5	-747.506653	-747.244010	-747.304813	—
TS3	-747.498251	-747.236306	-747.293554	-319.78
5a	-747.521979	-747.257413	-747.314283	—
int2'	-864.447345	-864.139862	-864.217652	—
TS2'	-864.435687	-864.130809	-864.207425	-495.93
int3'	-864.506519	-864.199303	-864.278470	—
TS3'	-747.498251	-747.236306	-747.293554	-319.78
5a'	-747.521979	-747.257413	-747.314283	—
int1-EtZnCH ₂ I	-903.729678	-903.393895	-903.475749	—
TS1-EtZnCH ₂ I	-903.714621	-903.379612	-903.459448	-327.35
int2-EtZnCH ₂ I	-903.759848	-903.421974	-903.500714	—
int1-IZnCH ₂ I	-835.972810	-835.701668	-835.780826	—
TS1-IZnCH ₂ I	-835.945957	-835.676129	-835.752669	-351.76
int2- IZnCH ₂ I	-836.000151	-835.727361	-835.803686	—
int1-ICH ₂ ZnCH ₂ I	-875.205527	-874.907616	-874.993643	—
TS1-ICH ₂ ZnCH ₂ I	-875.189872	-874.892846	-874.974563	-322.41
int2-ICH ₂ ZnCH ₂ I	-875.237979	-874.937977	-875.018127	—
4w	-246.989268	-245.984746	-246.015475	—
int1-w	-402.269061	-402.135309	-402.194583	—
TS1-w	-402.247364	-402.114272	-402.171376	-328.71
int2-w	-402.293992	-402.158599	-402.213627	—

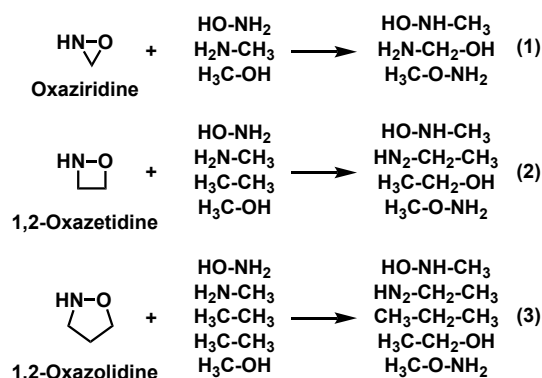
TS2-w	-402.213627	-402.157329	-402.213303	-363.22
int3-w	-285.365818	-285.275210	-285.312978	—
TS3-w	-285.354638	-285.264400	-285.298254	-385.43
5w	-285.377312	-285.284306	-285.317987	—
4ai	-324.704265	-324.583051	-324.621912	—
int1-ai	-480.923149	-480.730399	-480.792639	—
TS1-ai	-480.906723	-480.715136	-480.780054	-314.19
int2-ai	-480.954695	-480.760036	-480.823295	—
TS2-ai	-480.943745	-480.751884	-480.814972	-470.74
int3-ai	-364.023737	-363.874318	-363.919657	—
TS3-ai	-364.012573	-363.863738	-363.906210	-349.28
5ai	-364.036559	-363.885145	-363.926217	—
6a	-1031.207388	-1030.975755	-1031.031664	—
int1-S	-1187.421808	-1187.118817	-1187.199149	—
TS1-S	-1187.403507	-1187.101316	-1187.179144	-319.40
int2-S	-1187.445759	-1187.140795	-1187.218681	—
int3-S	-1187.446635	-1187.141715	-1187.217868	—
TS2-S	-1187.420472	-1187.117726	-1187.194910	-343.33
int4-S	-1187.455266	-1187.150589	-1187.231115	—
int5-S	-1070.480192	-1070.219587	-1070.281321	—
TS3-S	-1070.479932	-1070.220337	-1070.279128	-84.76
7a	-1070.508811	-1070.247285	-1070.305467	—
6b	-1507.329353	-1506.954642	-1507.034972	—
int1-N	-1663.543671	-1663.098418	-1663.199750	—
TS-N	-1663.522214	-1663.076395	-1663.174965	-336.96
int2-N	-1663.559298	-1663.111048	-1663.210162	—
int3-N	-1663.561764	-1663.113480	-1663.211549	—
TS2-N	-1663.536169	-1663.090831	-1663.190033	-490.87
int4-N	-1663.592810	-1663.145578	-1663.244863	—
int5-N	-1546.619010	-1546.216268	-1546.300904	—
TS3-N	-1546.616697	-1546.616702	-1546.295625	-143.27
7b	-1546.657636	-1546.252648	-1546.331383	—
6c	-494.34184	-494.182292	-494.226469	—
int1-OMe	-650.561873	-650.330971	-650.399942	—
TS1-OMe	-650.541591	-650.331578	-650.380648	-320.86
int2-OMe	-650.586444	-650.353308	-650.419220	—
int3-OMe	-533.586331	-533.399736	-533.446028	—
TS2-OMe	-533.574593	-533.389973	-533.436026	-340.62
int4-OMe	-533.614315	-533.427564	-533.477974	—
TS3-OMe	-533.610812	-533.424687	-533.472082	-183.13
7c	-533.661876	-533.472653	-533.519595	—
6k	-1198.834416	-1198.581262	-1198.644485	—
int1-Ts	-1355.048913	-1354.724454	-1354.810522	—
TS1-Ts	-1355.025437	-1354.701507	-1354.784391	-335.25
int2-Ts	-1355.064883	-1354.738236	-1354.819992	—
int3-Ts	-1238.077538	-1237.797218	-1237.861678	—
TS2-Ts	-1238.065560	-1237.786970	-1237.850800	-502.10
int4-Ts	-1238.108556	-1237.827897	-1237.897304	—
TS3-Ts	-1238.105719	-1237.825962	-1237.892994	-182.29

7k	-1238.164653	-1237.881129	-1237.945237	—
9a	-709.402311	-709.144996	-709.202510	—
int1-oxime	-865.616690	-865.287977	-865.369093	—
TS1-oxime	-865.597413	-865.269364	-865.348711	-333.32
int2-oxime	-865.645883	-865.314841	-865.393653	—
int3-oxime	-865.651082	-865.320049	-865.398900	—
TS2-oxime	-865.633439	-865.305289	-865.384454	-392.38
int4-oxime	-865.688933	-865.359204	-865.439485	—
TS3-oxime	-865.681941	-865.353326	-865.431636	-171.56
10a	-748.753702	-748.465288	-748.522860	—
11a	-1028.085677	-1027.877761	-1027.932698	—
four TS1	-1184.283737	-1184.045147	-1184.121355	-321.69
four int1	-1184.326540	-1184.045147	-1184.121355	—
four TS2	-1184.320285	-1184.040948	-1184.117061	-342.05
12a	-1067.479934	-1067.240352	-1067.297697	—
four TS1'	-1184.275334	-1183.996389	-1184.073501	-262.81
four int1'	-1184.282825	-1184.001908	-1184.079350	—
15	-1067.436247	-1067.197740	-1067.254730	—
five TS1	-1223.635622	-1223.325987	-1223.404533	-334.51
five int1	-1223.676525	-1223.364096	-1223.441589	—
five TS2	-1223.663708	-1223.353882	-1223.430731	-333.71
16	-1106.801891	-1106.531815	-1106.590640	—

Calculation of ring strain energy (homodesmotic model)³⁰⁾

The strain energy of oxaziridine, 1,2-oxazetidine, and isoxazolidine were calculated within the homodesmotic model. Optimum equilibrium geometries and corresponding electronic energies were calculated at the level of MP2 (Møller–Plesset perturbation theory, second-order)³¹⁾ using the 6-311G(d,p) basis set.

Homodesmotic reactions for each substrate are shown in Scheme S1.



Scheme S1. Homodesmotic Model

The ring strain energies can be calculated by using enthalpies (l = length of chain):

$$\begin{aligned}
 (\text{Strain Energy}) = & \sum (\text{Enthalpies of Components}(l = 3)) \\
 & - \left(\sum (\text{Enthalpies of Components}(l = 2)) + (\text{Enthalpy of a Heterocycle}) \right)
 \end{aligned}$$

The calculated enthalpies are shown in Table S1.

Table S2. Calculated electronic energy, enthalpy, Gibbs free energy (Hartree), and imaginary frequency (cm^{-1})

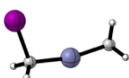
Compound	Electronic Energy	Enthalpy	Free energy
CH ₃ OH	-115.436403	-115.379809	-115.406750
CH ₃ NH ₂	-95.587461	-95.517936	-95.545125
CH ₃ CH ₃	-79.570889	-79.490602	-79.516379
NH ₂ OH	-131.417949	-131.372660	-131.399240
CH ₃ OCH ₃	-154.615967	-154.529623	-154.559561
CH ₃ NHCH ₃	-134.772576	-134.673343	-134.704076
HOCH ₂ NH ₂	-170.666610	-170.590448	-170.620338
CH ₃ NHOH	-170.606984	-170.531998	-170.562177
CH ₃ ONH ₂	-170.596744	-170.521981	-170.552800
CH ₃ CH ₂ OH	-154.636678	-154.550070	-154.580710
CH ₃ CH ₂ NH ₂	-134.785777	-134.686223	-134.71694
CH ₃ CH ₂ CH ₃	-118.766048	-118.655640	-118.686032
oxazirine	-169.378965	-169.328629	-160.356688
1,2-oxazetidine	-208.563074	-208.481748	-208.512400
1,2-oxaziridine	-247.793062	-247.680664	-247.713646

Cartesian coordinates and geometry

All coordinates were calculated at the level of B3LYP-D3/LANL2DZ for I, Zn and 6-31G(d,p) for other elements.

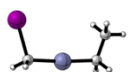
MeZnCH₂I

Zn	-1.871043	0.308619	0.005369
C	-0.043300	1.298696	0.005289
H	0.196009	1.882220	0.896781
H	0.179908	1.913712	-0.869022
C	-3.409198	-1.034723	0.002115
H	-3.016412	-2.058526	0.012351
H	-4.039961	-0.930600	-0.888821
H	-4.055741	-0.918786	0.880147
I	1.652135	-0.204459	-0.036987



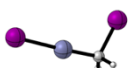
EtZnCH₂I

Zn	-1.504707	-0.705629	0.000002
C	0.430002	-1.442205	-0.000007
H	0.749735	-1.996631	-0.884771
H	0.749740	-1.996642	0.884749
C	-3.377117	0.156857	-0.000000
H	-3.933993	-0.203151	-0.876220
H	-3.933999	-0.203148	0.876217
I	1.871684	0.316951	0.000000
C	-3.339122	1.694455	-0.000003
H	-4.343831	2.143645	-0.000010
H	-2.814148	2.085883	0.879526
H	-2.814138	2.085880	-0.879526



IZnCH₂I

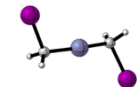
Zn	-0.426404	0.710594	0.000001
C	1.502493	1.372963	-0.000002
H	1.782913	1.940427	0.887746
H	1.782909	1.940420	-0.887757
I	2.937781	-0.348022	0.000000
I	-2.933793	-0.282855	-0.000000



ICH₂ZnCH₂I

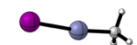
Zn	0.000000	0.000000	0.029957
C	1.675429	1.163501	-0.204307
H	1.835822	1.955761	0.528429
H	1.802600	1.587311	-1.202147
C	-1.675429	-1.163500	-0.204307

H	-1.802599	-1.587310	-1.202147
H	-1.835821	-1.955760	0.528429
I	3.535946	-0.096838	0.027362
I	-3.535947	0.096838	0.027362



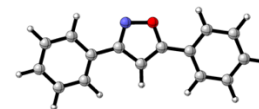
IZnMe

Zn	-1.405460	-0.004625	0.011062
I	1.382480	-0.017909	0.037056
C	-3.421946	0.142489	-0.247909
H	-3.945927	0.045966	0.707513
H	-3.771996	-0.643985	-0.923530
H	-3.665790	1.115198	-0.686545



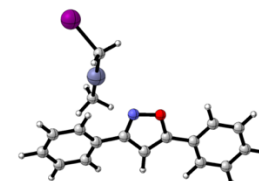
4a

C	1.112369	-0.358750	-0.039427
C	0.008779	0.541892	0.035229
C	-1.096842	-0.260488	-0.029901
N	0.697973	-1.611313	-0.144971
H	0.035635	1.614098	0.141494
O	-0.696041	-1.552433	-0.137664
C	-2.533398	0.002958	-0.001145
C	-3.457549	-1.056338	0.001554
C	-3.006242	1.326846	0.025504
C	-4.825750	-0.792754	0.031585
H	-3.099089	-2.079708	-0.018160
C	-4.374786	1.583130	0.056807
H	-2.303618	2.154063	0.017185
C	-5.289223	0.525253	0.060042
H	-5.530996	-1.618321	0.033935
H	-4.728506	2.609446	0.076720
H	-6.355723	0.727668	0.083807
C	2.551798	-0.042210	-0.006746
C	3.505502	-1.065867	0.131424
C	2.991344	1.286300	-0.115744
C	4.864960	-0.763871	0.158075
H	3.171588	-2.094053	0.221182
C	4.353776	1.585460	-0.086511
H	2.271866	2.090311	-0.232930
C	5.294699	0.562630	0.050233
H	5.590960	-1.564162	0.266808
H	4.678823	2.617929	-0.173130
H	6.354964	0.796235	0.073319



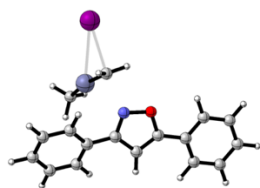
Int1

O	2.206622	-0.798263	-0.848560
N	1.105745	0.050906	-0.974826
C	1.522981	1.243558	-0.577597
C	2.891193	1.203114	-0.182410
H	3.500831	2.022925	0.161468
C	3.268668	-0.098255	-0.375455
Zn	-1.399509	-0.144976	1.061210
C	-2.201951	-1.219914	-0.505259
H	-1.808490	-2.227778	-0.653771
H	-2.197720	-0.710892	-1.471069
C	-0.634124	0.936416	2.614470
H	0.428327	0.703374	2.757161
H	-1.150837	0.741017	3.561473
H	-0.706871	2.008985	2.400980
I	-4.414971	-1.617134	-0.187522
C	4.523918	-0.820316	-0.186356
C	5.628112	-0.172781	0.395400
C	4.645022	-2.163653	-0.582807
C	6.828278	-0.856458	0.573439
H	5.545759	0.861991	0.712397
C	5.848546	-2.842014	-0.400399
H	3.797285	-2.667622	-1.033901
C	6.943072	-2.192356	0.176518
H	7.674490	-0.347149	1.024275
H	5.932102	-3.879019	-0.710984
H	7.879788	-2.723186	0.316862
C	0.601748	2.392415	-0.564921
C	0.867245	3.503008	0.250068
C	-0.572622	2.374168	-1.336844
C	-0.028323	4.571397	0.299371
H	1.761735	3.522897	0.864427
C	-1.467830	3.440846	-1.280974
H	-0.775522	1.520746	-1.974907
C	-1.199233	4.542328	-0.462242
H	0.185483	5.422775	0.938412
H	-2.372264	3.415588	-1.881397
H	-1.896769	5.373490	-0.420803



TS1

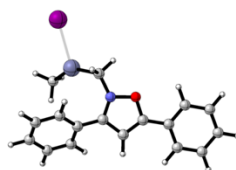
O	1.768295	-0.627321	-0.861135
N	0.725190	0.274943	-1.029196
C	1.182508	1.462352	-0.644075
C	2.537922	1.357240	-0.231661
H	3.181199	2.154008	0.104748
C	2.854376	0.031847	-0.383895
Zn	-1.566584	0.236561	1.174342
C	-1.164365	-0.725237	-0.607997
H	-0.595925	-1.649940	-0.669239
H	-1.538134	-0.429923	-1.583716
C	-1.607760	1.158686	3.000366
H	-1.071290	0.562034	3.747305
H	-2.634046	1.300939	3.357456
H	-1.129555	2.143947	2.948793
I	-3.467157	-2.289510	-0.284664
C	4.064310	-0.746843	-0.145884
C	5.220857	-0.113006	0.342194
C	4.086312	-2.131163	-0.391377
C	6.375898	-0.852927	0.580600
H	5.216180	0.954770	0.536014
C	5.246039	-2.864422	-0.150234
H	3.197222	-2.624872	-0.767991
C	6.392361	-2.229603	0.335808
H	7.263860	-0.355493	0.958009
H	5.254456	-3.932934	-0.341531
H	7.294308	-2.804110	0.523339
C	0.310321	2.644649	-0.651487
C	0.603097	3.739398	0.177791
C	-0.848972	2.673190	-1.446671
C	-0.251839	4.840138	0.214945
H	1.486560	3.721850	0.807848
C	-1.701336	3.774869	-1.403570
H	-1.067057	1.840844	-2.105944
C	-1.406459	4.859555	-0.572197
H	-0.019159	5.679659	0.862568
H	-2.591667	3.789669	-2.024543
H	-2.071349	5.717283	-0.540949



Int2

O	2.105836	-0.881022	-0.374929
N	0.966506	-0.081052	-0.467845
C	1.342044	1.199511	-0.416710
C	2.748191	1.245691	-0.272162
H	3.344808	2.141232	-0.215180
C	3.176210	-0.057335	-0.230793
Zn	-1.825124	-0.049811	0.823048
C	-0.296686	-0.771459	-0.503992
H	-0.090014	-1.795514	-0.188322
H	-0.668539	-0.797281	-1.531498

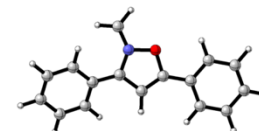
C	-2.380211	1.288961	2.282524
H	-2.171369	0.908894	3.290106
H	-3.453014	1.507649	2.225304
H	-1.836377	2.233763	2.160328
I	-3.921327	-1.901344	-0.258761
C	4.477630	-0.686513	-0.065372
C	5.617508	0.112800	0.135817
C	4.607437	-2.086785	-0.102726
C	6.865089	-0.482686	0.296504
H	5.528342	1.193649	0.169753
C	5.859581	-2.673272	0.061100
H	3.732083	-2.707421	-0.259577
C	6.989699	-1.875189	0.260290
H	7.740753	0.139203	0.452261
H	5.953373	-3.754129	0.032036
H	7.964358	-2.336092	0.387100
C	0.404264	2.323756	-0.470583
C	0.630264	3.426119	0.371898
C	-0.700349	2.325551	-1.338896
C	-0.254618	4.501471	0.364312
H	1.480564	3.424105	1.046518
C	-1.578690	3.408437	-1.343730
H	-0.863960	1.493747	-2.013686
C	-1.361548	4.492542	-0.490089
H	-0.083816	5.343209	1.027689
H	-2.429516	3.405272	-2.017261
H	-2.050771	5.331206	-0.492710



Int3

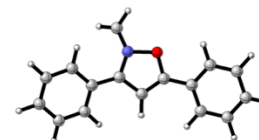
O	0.800452	1.457106	-0.190561
N	-0.589217	1.496060	-0.205681
C	-1.074338	0.212012	-0.103925
C	0.054873	-0.646844	-0.052408
H	0.008100	-1.718659	0.058509
C	1.182737	0.112022	-0.084393
C	-1.119156	2.711050	-0.348411
H	-0.434711	3.536163	-0.450878
H	-2.171851	2.776853	-0.558849
C	2.600818	-0.147974	0.005292
C	3.075793	-1.476069	0.064593
C	3.538611	0.904920	0.032129
C	4.438877	-1.735253	0.151519
H	2.372242	-2.302552	0.039503
C	4.902369	0.633118	0.119415
H	3.193401	1.932022	-0.013867
C	5.363031	-0.684204	0.180005
H	4.784075	-2.764076	0.196325
H	5.609078	1.457689	0.140065
H	6.426439	-0.891492	0.247070
C	-2.484514	-0.139260	-0.021141
C	-2.891470	-1.420413	-0.455886

C	-3.466615	0.715896	0.521810
C	-4.219142	-1.823211	-0.354651
H	-2.160059	-2.094418	-0.890784
C	-4.795335	0.304995	0.618071
H	-3.186769	1.689302	0.907287
C	-5.183797	-0.961729	0.177896
H	-4.504680	-2.811531	-0.703224
H	-5.529602	0.980893	1.046939
H	-6.221231	-1.273797	0.246665



TS2

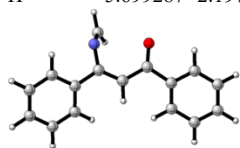
O	0.838326	1.524776	-0.344581
N	-0.644826	1.563809	-0.286352
C	-1.073014	0.275255	-0.301954
C	0.064168	-0.574593	-0.391029
H	0.036032	-1.650653	-0.331995
C	1.185851	0.200072	-0.310518
C	-1.201038	2.762375	-0.397243
H	-0.628345	3.614246	-0.065968
H	-2.105549	2.853741	-0.980946
C	2.582987	-0.119961	-0.066696
C	3.043944	-1.444266	-0.208044
C	3.502045	0.882624	0.298529
C	4.380608	-1.753469	0.022752
H	2.354817	-2.227751	-0.507536
C	4.837580	0.562402	0.532808
H	3.160628	1.906807	0.402427
C	5.285400	-0.754014	0.396778
H	4.719298	-2.778975	-0.091121
H	5.532102	1.346286	0.820238
H	6.327837	-0.999135	0.574797
C	-2.460555	-0.132433	-0.075261
C	-2.835448	-1.456342	-0.389340
C	-3.438082	0.717192	0.481694
C	-4.127931	-1.912114	-0.145378
H	-2.114066	-2.129731	-0.840255
C	-4.723862	0.247749	0.740156
H	-3.182728	1.741418	0.726394
C	-5.082132	-1.064993	0.424070
H	-4.390581	-2.933483	-0.404885
H	-5.453922	0.918912	1.183314
H	-6.091472	-1.419465	0.608705



Int4

O	1.424870	2.118873	0.181124
N	-1.424045	2.113497	-0.077673
C	-1.196389	0.741071	0.007989

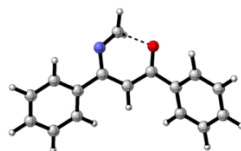
C	0.041120	0.178379	0.125493
H	0.069840	-0.886605	0.316124
C	1.326537	0.888539	0.124437
C	-1.214179	2.777963	-1.135982
H	-1.407466	3.850271	-1.135592
H	-0.834840	2.331127	-2.061319
C	2.578218	0.051252	0.089153
C	2.602313	-1.278313	-0.361571
C	3.781231	0.652198	0.493466
C	3.801613	-1.990493	-0.399688
H	1.693179	-1.756962	-0.709451
C	4.975735	-0.062277	0.468594
H	3.755067	1.684006	0.826976
C	4.988699	-1.387410	0.021296
H	3.808728	-3.014822	-0.759745
H	5.897152	0.410699	0.794980
H	5.920129	-1.945296	-0.002099
C	-2.435259	-0.074720	0.069166
C	-2.452839	-1.400660	-0.399436
C	-3.622786	0.477210	0.582432
C	-3.620197	-2.158338	-0.335857
H	-1.559776	-1.828937	-0.842300
C	-4.787042	-0.285834	0.648193
H	-3.620305	1.499953	0.942029
C	-4.790386	-1.605953	0.191758
H	-3.618961	-3.177736	-0.709473
H	-5.692442	0.151103	1.058373
H	-5.699287	-2.197944	0.239570



TS3

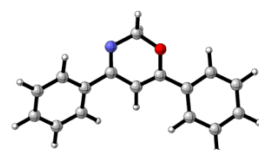
O	1.391134	2.056710	-0.305988
N	-1.272234	2.073329	0.017104
C	-1.214439	0.747537	-0.235775
C	0.004863	0.122398	-0.524840
H	0.028612	-0.957403	-0.522348
C	1.255172	0.794406	-0.343097
C	-0.417320	2.841897	-0.616027
H	-0.226525	3.839260	-0.226139
H	-0.233012	2.701153	-1.684412
C	2.484904	-0.015130	-0.076044
C	2.629677	-1.332522	-0.540462
C	3.541562	0.575646	0.636248
C	3.802245	-2.043842	-0.289022
H	1.842512	-1.798491	-1.123454
C	4.703626	-0.143858	0.903368
H	3.433010	1.598642	0.978715
C	4.838311	-1.455978	0.440454
H	3.906406	-3.057319	-0.664120
H	5.506938	0.319440	1.468177
H	5.747369	-2.014630	0.641808
C	-2.457316	-0.034170	-0.024355
C	-2.629453	-1.308304	-0.593009

C	-3.505663	0.512961	0.735888
C	-3.813392	-2.017298	-0.398910
H	-1.849425	-1.737965	-1.212686
C	-4.684270	-0.201741	0.936853
H	-3.377042	1.497769	1.170277
C	-4.842660	-1.469787	0.371224
H	-3.934182	-2.995893	-0.853418
H	-5.480364	0.230548	1.535593
H	-5.762818	-2.025380	0.525225



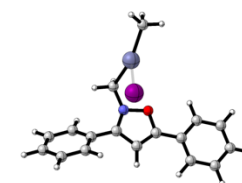
5a

O	1.190748	1.887819	0.214666
N	-1.222307	2.011735	-0.078885
C	-1.232652	0.722121	-0.225752
C	-0.001782	-0.027756	-0.448389
H	-0.013663	-1.076810	-0.702272
C	1.171991	0.570382	-0.105667
C	0.056864	2.622644	-0.324619
H	0.115946	3.601833	0.151964
H	0.219948	2.730157	-1.411089
C	2.482328	-0.089428	0.015839
C	2.585203	-1.480147	0.197721
C	3.658356	0.677653	-0.052456
C	3.834396	-2.088349	0.287313
H	1.687850	-2.082185	0.293163
C	4.906536	0.065282	0.043547
H	3.582713	1.750069	-0.190397
C	4.999033	-1.318456	0.209792
H	3.900139	-3.162399	0.431016
H	5.807464	0.668253	-0.015641
H	5.971920	-1.794678	0.284574
C	-2.530426	0.002939	-0.081999
C	-2.721934	-1.289777	-0.594927
C	-3.604970	0.635014	0.567473
C	-3.954382	-1.931724	-0.464319
H	-1.920570	-1.798354	-1.119662
C	-4.831004	-0.009554	0.705378
H	-3.457887	1.634211	0.961739
C	-5.011201	-1.297041	0.189674
H	-4.086452	-2.928217	-0.874929
H	-5.647747	0.490514	1.217547
H	-5.967642	-1.799907	0.297204



int2'

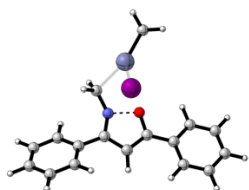
O	1.087164	-0.339379	-1.264464
N	-0.284569	-0.513504	-1.343477
C	-0.637737	-1.526839	-0.552430
C	0.531296	-2.039068	0.058084
H	0.571641	-2.878024	0.732722
C	1.573697	-1.290034	-0.418926
Zn	-0.504531	2.457570	-1.078413
C	-0.989412	0.570652	-1.973445
H	-2.050063	0.380828	-1.812435
H	-0.777128	0.547222	-3.046212
C	-0.204578	4.482554	-1.309960
H	-0.093878	4.762826	-2.364732
H	0.695272	4.815255	-0.778920
H	-1.054903	5.043210	-0.902724
I	-0.666336	1.478562	1.784093
C	3.013697	-1.324136	-0.222514
C	3.851516	-0.402239	-0.875822
C	3.574894	-2.283018	0.640438
C	5.227599	-0.443623	-0.666813
H	3.424406	0.339990	-1.541247
C	4.951098	-2.315553	0.844077
H	2.937865	-2.997312	1.151625
C	5.780669	-1.397748	0.191900
H	5.868688	0.270903	-1.173216
H	5.377315	-3.056932	1.512342
H	6.853758	-1.425830	0.353716
C	-2.015031	-2.009341	-0.401940
C	-2.871856	-2.140600	-1.507208
C	-2.458928	-2.388703	0.874686
C	-4.161967	-2.636499	-1.330149
H	-2.522429	-1.874030	-2.499132
C	-3.752655	-2.878368	1.044226
H	-1.798960	-2.275010	1.728231
C	-4.605432	-3.002067	-0.055903
H	-4.818626	-2.742611	-2.187841
H	-4.095297	-3.159209	2.035032
H	-5.612464	-3.384851	0.078477



TS2'

O	-0.820303	0.433532	-1.178457
N	0.823884	0.266960	-1.342810
C	1.260762	1.242590	-0.532510
C	0.230327	2.008616	0.023480
H	0.373467	2.906015	0.602194
C	-0.978927	1.506340	-0.441290
Zn	-0.359051	-2.472839	-1.026519
C	1.255755	-0.987948	-1.626589
H	1.991752	-1.365070	-0.916171
H	1.458377	-1.169192	-2.681393

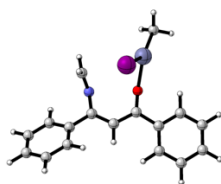
C	-1.623123	-3.773405	-1.988602
H	-1.780237	-3.467406	-3.029297
H	-2.597978	-3.800503	-1.488946
H	-1.213316	-4.789929	-1.990698
I	-0.105403	-1.823959	1.806139
C	-2.330033	2.043865	-0.262911
C	-3.407359	1.488993	-0.976047
C	-2.564035	3.095245	0.640984
C	-4.695042	1.985749	-0.792820
H	-3.225868	0.675758	-1.670272
C	-3.855140	3.583213	0.822930
H	-1.745099	3.521728	1.210326
C	-4.922004	3.032073	0.106327
H	-5.522291	1.555230	-1.348206
H	-4.030143	4.391943	1.525357
H	-5.927640	3.414794	0.251391
C	2.701978	1.486303	-0.355778
C	3.630650	1.181483	-1.365773
C	3.150679	2.058997	0.846968
C	4.983063	1.452526	-1.174576
H	3.290785	0.748567	-2.299790
C	4.507062	2.316325	1.035563
H	2.443532	2.275268	1.640745
C	5.425026	2.017041	0.025709
H	5.692568	1.224575	-1.963777
H	4.846371	2.746807	1.972358
H	6.481046	2.221406	0.173340



int3'

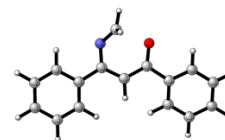
O	0.852233	-0.337756	-1.299047
N	-1.633676	0.825251	-1.604077
C	-1.993509	-0.194107	-0.743923
C	-1.135751	-1.202067	-0.367966
H	-1.565949	-2.014638	0.198064
C	0.263811	-1.268366	-0.684522
Zn	2.062218	1.329400	-0.974448
C	-1.439382	2.031199	-1.259651
H	-1.439081	2.366666	-0.219170
H	-1.228203	2.769371	-2.032925
C	3.169524	2.117965	-2.495255
H	2.532104	2.323413	-3.362887
H	3.951988	1.417996	-2.809770
H	3.650755	3.054792	-2.195302
I	1.222817	1.813058	1.668249
C	1.051763	-2.470289	-0.283559
C	2.454855	-2.399054	-0.349663
C	0.456996	-3.671290	0.145229
C	3.242305	-3.484210	0.022452
H	2.917215	-1.482361	-0.695536
C	1.246016	-4.760885	0.509483
H	-0.621354	-3.775595	0.177628

C	2.639137	-4.669261	0.455424
H	4.324278	-3.408752	-0.025261
H	0.772536	-5.682630	0.832992
H	3.251569	-5.517899	0.745098
C	-3.422270	-0.219092	-0.347497
C	-4.402396	0.361264	-1.174295
C	-3.818383	-0.800132	0.871961
C	-5.743894	0.342130	-0.799385
H	-4.110887	0.809053	-2.117834
C	-5.159714	-0.805219	1.247312
H	-3.073313	-1.211437	1.544388
C	-6.127233	-0.240020	0.411697
H	-6.490375	0.781500	-1.453857
H	-5.448204	-1.241807	2.198468
H	-7.172327	-0.247830	0.705999



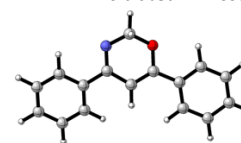
TS3'

C	-1.213278	0.753432	0.048298
C	0.010423	0.217730	0.458601
H	0.046640	-0.802357	0.812631
C	1.259405	0.835740	0.122621
O	1.395799	2.067047	-0.159448
N	-1.277046	2.012479	-0.451923
C	-0.430885	2.880787	0.051146
H	-0.232314	2.906312	1.126628
H	-0.244948	3.803742	-0.493561
C	2.493978	-0.001392	0.043361
C	2.457148	-1.389239	-0.175876
C	3.741140	0.633539	0.178318
C	3.640329	-2.123771	-0.246821
H	1.507803	-1.893285	-0.320170
C	4.921657	-0.102619	0.112629
H	3.766223	1.705090	0.343496
C	4.873913	-1.484015	-0.098803
H	3.599560	-3.193971	-0.425597
H	5.878321	0.397886	0.228626
H	5.793935	-2.058767	-0.151074
C	-2.462687	-0.046644	0.019839
C	-3.696651	0.622243	-0.068340
C	-2.462187	-1.451153	0.088685
C	-4.894397	-0.089419	-0.071349
H	-3.700364	1.705262	-0.128172
C	-3.660806	-2.162514	0.084435
H	-1.524996	-1.996038	0.122803
C	-4.880828	-1.484878	0.006880
H	-5.838536	0.443644	-0.133534
H	-3.642380	-3.247192	0.132712
H	-5.813670	-2.041017	0.002510



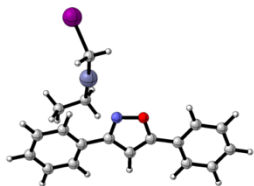
5a'

C	-1.241094	0.730033	0.101067
C	-0.010839	0.012144	0.411319
H	-0.031336	-0.985930	0.824372
C	1.167203	0.578884	0.030950
O	1.177787	1.854286	-0.431430
N	-1.236004	2.000960	-0.166157
C	0.041446	2.635453	0.031056
H	0.198107	2.845624	1.103882
H	0.102643	3.565351	-0.535753
C	2.485789	-0.074089	0.016422
C	2.603669	-1.475879	0.012484
C	3.653732	0.708642	0.006586
C	3.859653	-2.077165	0.020531
H	1.712626	-2.094072	-0.020276
C	4.908988	0.102385	0.007745
H	3.565843	1.789129	0.007667
C	5.016304	-1.290603	0.018647
H	3.937476	-3.160148	0.014741
H	5.803741	0.717623	0.004612
H	5.994603	-1.761981	0.019680
C	-2.535441	-0.003689	0.042119
C	-3.741620	0.706172	0.173304
C	-2.587883	-1.393765	-0.150153
C	-4.965029	0.043055	0.120671
H	-3.698947	1.779641	0.321714
C	-3.814761	-2.057264	-0.207522
H	-1.671849	-1.960722	-0.279751
C	-5.006141	-1.342430	-0.069324
H	-5.888244	0.604455	0.231649
H	-3.838390	-3.131659	-0.364206
H	-5.960394	-1.859624	-0.109202

int1-EtZnCH₂I

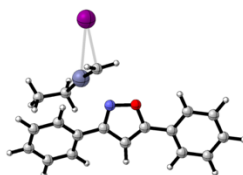
O	2.109997	-0.831317	-0.979517
N	1.096178	0.107247	-1.172216
C	1.578170	1.259018	-0.729271
C	2.908953	1.101388	-0.243378
H	3.558357	1.859439	0.162715
C	3.190425	-0.225404	-0.425242
Zn	-1.368860	-0.063939	0.885597
C	-2.148233	-1.158441	-0.684076
H	-1.605519	-2.068705	-0.947611
H	-2.333600	-0.599624	-1.603925
C	-0.670011	1.126366	2.404576
H	-0.776196	0.619861	3.373618
H	0.408356	1.269421	2.248891

I	-4.215007	-1.961936	-0.193015
C	4.363352	-1.052253	-0.154342
C	5.509226	-0.481403	0.427214
C	4.362983	-2.422061	-0.470924
C	6.630309	-1.266485	0.684677
H	5.522838	0.574587	0.677817
C	5.488026	-3.201776	-0.209744
H	3.482612	-2.867994	-0.920604
C	6.624133	-2.628370	0.367532
H	7.510012	-0.815372	1.133374
H	5.477468	-4.258666	-0.458157
H	7.499579	-3.238126	0.569246
C	0.755958	2.481253	-0.766258
C	1.185195	3.646775	-0.114111
C	-0.476517	2.493557	-1.442919
C	0.400236	4.799853	-0.137140
H	2.127213	3.654572	0.424287
C	-1.261355	3.644375	-1.457931
H	-0.812256	1.595863	-1.951050
C	-0.824990	4.802887	-0.807083
H	0.744271	5.693510	0.374545
H	-2.212089	3.639141	-1.982584
H	-1.436602	5.699919	-0.821571
C	-1.374630	2.493418	2.439685
H	-0.978661	3.157292	3.223599
H	-1.264680	3.022352	1.487572
H	-2.450555	2.386947	2.625758

TS1-EtZnCH₂I

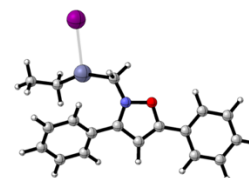
O	1.974238	-0.628685	-0.751572
N	0.870862	0.180925	-0.994307
C	1.229866	1.420048	-0.674520
C	2.578758	1.441240	-0.228326
H	3.155572	2.304340	0.061575
C	2.997026	0.137573	-0.295797
Zn	-1.686158	0.151514	0.938995
C	-0.919435	-0.979238	-0.610605
H	-0.241810	-1.818607	-0.479178
H	-1.213248	-0.871582	-1.651206
C	-2.253289	1.498218	2.372244
H	-2.664119	0.962719	3.238794
H	-1.353050	2.014443	2.733862
I	-3.023796	-2.813627	-0.277684
C	4.259727	-0.529859	-0.001092
C	5.318897	0.196892	0.571104
C	4.431063	-1.896818	-0.281899
C	6.526675	-0.434931	0.855100
H	5.195515	1.250934	0.798441
C	5.642577	-2.521637	0.005514
H	3.617880	-2.460673	-0.725615
C	6.692425	-1.794601	0.573453

H	7.338693	0.132931	1.298374
H	5.767507	-3.577059	-0.215516
H	7.635318	-2.284558	0.796238
C	0.290150	2.543467	-0.794614
C	0.469217	3.694858	-0.010954
C	-0.808878	2.468687	-1.668249
C	-0.435442	4.751832	-0.099674
H	1.303648	3.756351	0.680385
C	-1.711006	3.527746	-1.751825
H	-0.941150	1.587475	-2.286590
C	-1.526158	4.671673	-0.969574
H	-0.291675	5.635151	0.514634
H	-2.554218	3.463026	-2.432391
H	-2.229539	5.495906	-1.036662
C	-3.272212	2.529390	1.856220
H	-3.560599	3.260536	2.626289
H	-2.873930	3.095223	1.007253
H	-4.194570	2.046021	1.512381

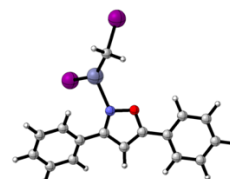
int2-EtZnCH₂I

O	2.280569	-0.869629	-0.315208
N	1.124173	-0.091351	-0.434073
C	1.478719	1.196236	-0.416503
C	2.883024	1.270551	-0.266418
H	3.464194	2.176613	-0.219888
C	3.333195	-0.023633	-0.188196
Zn	-1.772089	-0.026932	0.631504
C	-0.121159	-0.807170	-0.495259
H	0.072223	-1.792468	-0.067034
H	-0.414496	-0.938292	-1.540887
C	-2.706517	1.308498	1.889582
H	-2.988486	0.794639	2.819143
H	-1.989677	2.090866	2.176915
I	-3.615795	-2.271469	-0.295962
C	4.644761	-0.623087	0.006470
C	5.790671	0.192560	0.009501
C	4.777007	-2.011014	0.193932
C	7.047089	-0.374833	0.200826
H	5.700381	1.262952	-0.143982
C	6.038080	-2.568895	0.386196
H	3.895998	-2.643386	0.193397
C	7.174217	-1.754602	0.390430
H	7.928121	0.258832	0.200373
H	6.133886	-3.639867	0.533596
H	8.155845	-2.193396	0.539897
C	0.525168	2.304199	-0.507148
C	0.754039	3.454883	0.267368
C	-0.600031	2.244648	-1.347634
C	-0.145163	4.517433	0.219157
H	1.618723	3.503170	0.921547
C	-1.491663	3.315417	-1.394637

H	-0.765596	1.376893	-1.974600
C	-1.270010	4.448292	-0.608337
H	0.029508	5.397230	0.829969
H	-2.356531	3.263886	-2.047831
H	-1.969790	5.277326	-0.642652
C	-3.946166	1.950779	1.246699
H	-4.458888	2.659605	1.915131
H	-3.678632	2.503210	0.338238
H	-4.682297	1.192943	0.953547

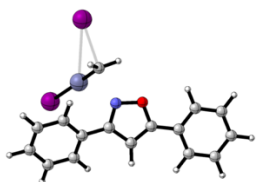
int1-I-ZnCH₂I

O	1.718388	-0.802970	-0.222137
N	1.003169	0.359864	-0.498560
C	1.883405	1.351350	-0.560114
C	3.189065	0.857108	-0.311541
H	4.105364	1.424359	-0.320027
C	3.032052	-0.490456	-0.110349
Zn	-1.159603	0.041551	-0.300846
C	-1.801976	-1.483382	-1.523542
H	-0.998378	-2.144783	-1.853170
H	-2.374012	-1.173393	-2.399266
I	-3.212565	-2.887763	-0.480234
C	3.959720	-1.579840	0.170293
C	5.331552	-1.308169	0.316934
C	3.497634	-2.901751	0.296840
C	6.223378	-2.343193	0.584233
H	5.699192	-0.291445	0.224301
C	4.396566	-3.931384	0.565281
H	2.440619	-3.116694	0.184345
C	5.759325	-3.656328	0.709082
H	7.280859	-2.125473	0.695950
H	4.032798	-4.949481	0.662000
H	6.457256	-4.461273	0.917943
C	1.475122	2.728647	-0.866129
C	2.179072	3.804874	-0.303923
C	0.391186	2.982557	-1.721690
C	1.791291	5.114511	-0.582190
H	3.012655	3.615363	0.365172
C	0.007092	4.293016	-1.996932
H	-0.127814	2.151607	-2.187607
C	0.704683	5.360981	-1.425926
H	2.334696	5.942263	-0.137437
H	-0.830257	4.480412	-2.661733
H	0.405292	6.382098	-1.641475
I	-1.872991	1.833676	1.668941



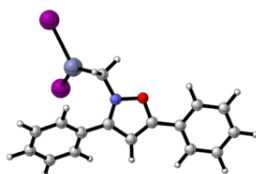
TS1-IZnCH₂I

O	2.560089	0.749082	0.682643
N	1.423465	0.145259	1.204642
C	1.620955	-1.167375	1.139718
C	2.900371	-1.442537	0.587914
H	3.351348	-2.410845	0.444284
C	3.445839	-0.213406	0.319788
Zn	-1.319461	0.173076	-0.416814
C	-0.298963	1.400283	0.839574
H	0.410261	2.147589	0.500234
H	-0.480461	1.439286	1.906852
I	-2.304745	3.333327	0.559556
C	4.722433	0.219227	-0.236338
C	5.668476	-0.738708	-0.642674
C	5.018908	1.586582	-0.375402
C	6.887688	-0.333182	-1.178601
H	5.450554	-1.796937	-0.541233
C	6.241214	1.984052	-0.912729
H	4.293384	2.329243	-0.062117
C	7.177732	1.027919	-1.315352
H	7.612060	-1.079191	-1.490088
H	6.462952	3.041547	-1.016850
H	8.129312	1.341106	-1.733822
C	0.590989	-2.116488	1.583537
C	0.547647	-3.409523	1.037271
C	-0.384353	-1.730458	2.519516
C	-0.459774	-4.296181	1.414488
H	1.286303	-3.713218	0.302269
C	-1.390705	-2.620154	2.890944
H	-0.339250	-0.742016	2.963298
C	-1.432227	-3.903250	2.338076
H	-0.489928	-5.290927	0.981293
H	-2.137621	-2.313955	3.616706
H	-2.217421	-4.594712	2.627729
I	-2.739217	-1.560487	-1.879295

**int2-IZnCH₂I**

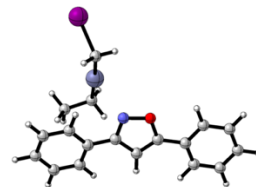
O	2.608854	1.094795	0.507838
N	1.444546	0.428610	0.870528
C	1.708414	-0.876446	0.977792
C	3.073142	-1.074622	0.663942
H	3.594264	-2.017337	0.685082
C	3.586941	0.162947	0.368314
Zn	-1.450497	0.535494	-0.086337
C	0.255862	1.243378	0.941771
H	0.512646	2.189828	0.462670
H	0.014952	1.446333	1.988613
I	-3.560646	2.271141	0.484545
C	4.900535	0.640114	-0.033667
C	5.906921	-0.286979	-0.359155

C	5.173784	2.018540	-0.098601
C	7.167407	0.162286	-0.741547
H	5.701254	-1.351785	-0.323090
C	6.437541	2.457861	-0.483357
H	4.401699	2.736310	0.155994
C	7.435702	1.533393	-0.804504
H	7.939812	-0.556656	-0.994797
H	6.644266	3.522225	-0.530142
H	8.419901	1.880094	-1.103890
C	0.715086	-1.885042	1.350313
C	0.773027	-3.142964	0.725444
C	-0.265193	-1.637375	2.327318
C	-0.155625	-4.126477	1.052397
H	1.523575	-3.334277	-0.034559
C	-1.189622	-2.629769	2.650945
H	-0.292462	-0.685713	2.844494
C	-1.140276	-3.870492	2.011375
H	-0.117103	-5.089012	0.552897
H	-1.942891	-2.434573	3.407238
H	-1.865035	-4.638754	2.261936
I	-1.879062	-1.358315	-1.998345

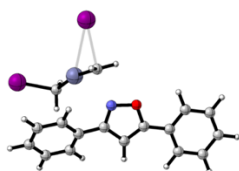
**int1-ICH₂ZnCH₂I**

O	3.029997	0.372098	0.696720
N	1.813727	-0.212219	1.053124
C	1.932818	-1.498646	0.763147
C	3.213741	-1.784111	0.208943
H	3.599377	-2.744105	-0.094294
C	3.860415	-0.577735	0.195685
Zn	-1.037931	0.467796	-0.342957
C	-0.386997	2.157436	0.620848
H	0.576115	2.537708	0.277474
H	-0.353568	2.083783	1.708733
C	-1.754416	-1.197486	-1.309330
H	-1.761677	-1.169474	-2.400209
H	-1.318645	-2.141063	-0.980716
I	-1.766644	3.923205	0.289401
C	5.196885	-0.158980	-0.217535
C	6.046722	-1.066695	-0.873911
C	5.650773	1.146512	0.038991
C	7.325666	-0.674886	-1.261567
H	5.704614	-2.074851	-1.085504
C	6.931306	1.532054	-0.352902
H	5.000347	1.849598	0.547727
C	7.772471	0.624572	-1.002414
H	7.973698	-1.383237	-1.768509
H	7.273613	2.541866	-0.148222
H	8.770107	0.927409	-1.305602
C	0.814391	-2.423632	1.009007
C	0.696697	-3.602596	0.257699
C	-0.167474	-2.119342	1.967693

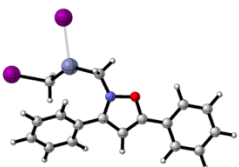
C	-0.393959	-4.452416	0.447312
H	1.442742	-3.842064	-0.493715
C	-1.257107	-2.968067	2.150139
H	-0.069042	-1.216020	2.560588
C	-1.375704	-4.134720	1.388862
H	-0.481101	-5.356483	-0.147533
H	-2.014689	-2.720589	2.887290
H	-2.228668	-4.791484	1.528743
I	-3.941823	-1.486105	-0.816328

**TS1-ICH₂ZnCH₂I**

O	3.005374	0.357056	0.642857
N	1.773113	-0.108065	1.085879
C	1.775138	-1.423683	0.904209
C	3.013461	-1.843003	0.348307
H	3.312472	-2.851544	0.113101
C	3.745609	-0.692614	0.204399
Zn	-1.019861	0.431507	-0.459749
C	0.272623	1.451904	0.760746
H	1.111607	2.035559	0.394572
H	0.157022	1.542035	1.836148
C	-1.986473	-0.905086	-1.672509
H	-2.090630	-0.623320	-2.721087
H	-1.579173	-1.916596	-1.618444
I	-1.277462	3.764449	0.459122
C	5.085241	-0.407332	-0.296828
C	5.945976	-1.464985	-0.639975
C	5.525282	0.919489	-0.448906
C	7.221577	-1.197063	-1.129673
H	5.620604	-2.493168	-0.518540
C	6.803153	1.179089	-0.939081
H	4.864878	1.738688	-0.186410
C	7.653697	0.124164	-1.281266
H	7.880176	-2.019450	-1.390913
H	7.134595	2.206222	-1.055484
H	8.648895	0.329850	-1.663379
C	0.594862	-2.230867	1.241435
C	0.331856	-3.418180	0.539722
C	-0.307676	-1.797070	2.227980
C	-0.821886	-4.152248	0.812822
H	1.016659	-3.753897	-0.232746
C	-1.460328	-2.533881	2.495008
H	-0.096502	-0.889240	2.782984
C	-1.721425	-3.710394	1.786816
H	-1.021869	-5.064966	0.260389
H	-2.152351	-2.191872	3.258205
H	-2.621400	-4.280813	1.994105
I	-4.120048	-1.202226	-1.019184

**int2-ICH₂IZnCH₂I**

O	3.228055	0.769540	0.363959
N	1.966454	0.200676	0.578260
C	2.090473	-1.128769	0.527209
C	3.442231	-1.441590	0.258003
H	3.852203	-2.433340	0.162428
C	4.102394	-0.243677	0.146645
Zn	-0.998572	0.641219	-0.167876
C	0.877044	1.125971	0.755312
H	1.190730	2.056858	0.278780
H	0.737311	1.316867	1.823791
C	-1.896392	-0.838430	-1.305247
H	-2.050520	-0.605104	-2.360839
H	-1.405995	-1.811481	-1.234450
I	-2.427511	3.098471	0.263293
C	5.480039	0.115067	-0.153543
C	6.454531	-0.894850	-0.250124
C	5.846325	1.458609	-0.350950
C	7.773900	-0.561917	-0.541539
H	6.183334	-1.933375	-0.091008
C	7.168622	1.781344	-0.644445
H	5.097356	2.239705	-0.279661
C	8.133898	0.774811	-0.740185
H	8.522253	-1.344681	-0.612198
H	7.445852	2.819075	-0.799527
H	9.164000	1.030605	-0.968072
C	0.976182	-2.061771	0.700680
C	0.939018	-3.224604	-0.087650
C	-0.045005	-1.822359	1.635533
C	-0.121024	-4.119328	0.042358
H	1.721769	-3.410456	-0.815913
C	-1.099968	-2.723703	1.761256
H	-0.004147	-0.947360	2.273297
C	-1.143099	-3.868232	0.962508
H	-0.152893	-5.008325	-0.579084
H	-1.888863	-2.529367	2.479745
H	-1.971896	-4.562473	1.055722
I	-3.986601	-1.317985	-0.613315

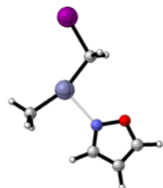
**4w**

O	0.551152	-1.008991	-0.000001
N	-0.845350	-0.873295	-0.000001
C	-1.062753	0.422247	0.000001

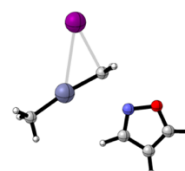
C	0.143942	1.176903	0.000000
H	0.264936	2.248495	-0.000009
C	1.108465	0.218133	0.000002
H	2.188430	0.248654	-0.000003
H	-2.083059	0.784141	0.000000

**int1-w**

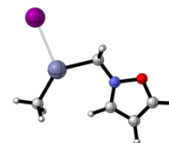
O	3.199517	-0.686307	-0.143973
N	2.675318	0.602591	-0.193558
C	3.696662	1.410125	-0.373873
C	4.919116	0.693325	-0.448811
H	5.914094	1.083685	-0.591264
C	4.534540	-0.604724	-0.297839
Zn	0.366281	1.067720	-0.048074
C	0.469298	3.112162	-0.175627
H	-0.512380	3.599715	-0.143457
H	0.950425	3.416766	-1.114956
H	1.067097	3.533430	0.643610
I	-2.641190	-0.898148	0.199197
H	3.515643	2.474458	-0.443332
H	5.069108	-1.543283	-0.277987
C	-0.378432	-0.869563	-0.017590
H	-0.238495	-1.450845	-0.932486
H	-0.070127	-1.498146	0.821547

**TS1-w**

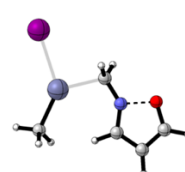
O	3.465854	-1.700689	-0.109590
N	2.715983	-0.548863	0.087117
C	3.550957	0.461322	0.011330
C	4.877396	0.015935	-0.231986
H	5.770106	0.610968	-0.340099
C	4.751150	-1.338313	-0.296420
Zn	0.107560	1.289584	0.149363
C	-0.075594	3.312649	0.010287
H	-0.842815	3.588686	-0.722374
H	0.867270	3.776016	-0.303813
H	-0.360057	3.752840	0.972996
I	-2.159449	-1.332116	0.450832
H	3.177695	1.469366	0.133152
H	5.449067	-2.146433	-0.460212
C	0.552019	-0.724131	0.249203
H	0.601303	-1.380156	-0.615475
H	0.712485	-1.270930	1.174005

**int2-w**

O	-3.510021	-1.634773	0.014765
N	-2.564563	-0.576530	-0.053268
C	-3.238928	0.557014	-0.035626
C	-4.621856	0.302962	0.042466
H	-5.419817	1.026573	0.077851
C	-4.716849	-1.059904	0.077617
Zn	0.111024	0.847106	0.013092
C	-1.170972	-0.895546	-0.141703
H	-0.991346	-1.398445	-1.096021
H	-0.930240	-1.580001	0.675600
C	-0.248537	2.875605	-0.013788
H	-0.750925	3.169432	-0.945177
H	0.679850	3.454603	0.051111
H	-0.890062	3.192420	0.818766
I	2.702669	-0.501898	0.011770
H	-2.698793	1.493484	-0.070123
H	-5.555878	-1.737570	0.152369

**TS2-w**

O	-3.627360	-1.729215	0.005532
N	-2.451949	-0.566892	0.014123
C	-3.170834	0.532680	-0.010382
C	-4.556213	0.325794	-0.033909
H	-5.317187	1.088581	-0.057828
C	-4.733636	-1.041076	-0.024979
Zn	0.185391	0.904289	0.017619
C	-1.145854	-0.947326	0.052938
H	-0.821456	-1.485102	-0.839145
H	-0.859352	-1.436532	0.985090
C	-0.355689	2.892836	-0.021344
H	-0.938308	3.136722	-0.917586
H	0.540111	3.523528	-0.023725
H	-0.952523	3.165459	0.857345
I	2.663371	-0.521014	0.022866
H	-2.642444	1.479489	-0.012569
H	-5.665761	-1.600378	-0.042594



int3-w

O	-1.208124	-1.304599	-0.171946
N	1.350871	0.138006	-0.460544
C	0.493252	1.142909	-0.069158
C	-0.843122	1.047561	0.144353
H	-1.387070	1.964395	0.349540
C	-1.633064	-0.179713	0.070186
C	1.848633	-0.733244	0.313862
H	2.510437	-1.492962	-0.100711
H	1.646509	-0.768232	1.389343
H	0.963865	2.125874	-0.042368
H	-2.719048	-0.023399	0.248117

**TS3-w**

O	-1.042003	-1.123914	-0.129265
N	1.431323	-0.019350	-0.300473
C	0.796076	1.128926	-0.031808
C	-0.572341	1.203544	0.220698
H	-1.049246	2.174762	0.282024
C	-1.401245	0.082919	-0.061148
C	0.940606	-1.114478	0.246943
H	1.190686	-2.075829	-0.195372
H	0.675746	-1.124301	1.306496
H	1.366645	2.047285	-0.170891
H	-2.445640	0.299370	-0.332938

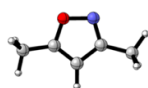
**5w**

O	0.180807	-1.322921	-0.226213
N	1.053222	0.968772	-0.142515
C	-0.171854	1.364293	-0.078271
C	-1.296148	0.476145	0.168934
H	-2.302281	0.851378	0.300895
C	-1.059296	-0.841462	-0.018124
C	1.235245	-0.420775	0.225549
H	2.146285	-0.820808	-0.220132
H	1.291721	-0.506591	1.323638
H	-0.375547	2.415050	-0.292779
H	-1.826876	-1.606271	-0.092845

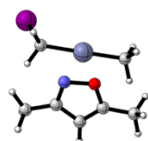
**4ai**

O	0.687273	1.128863	0.000001
N	-0.721285	1.178520	-0.000002
C	-1.116934	-0.076849	-0.000003
C	-0.007875	-0.975215	-0.000001
H	-0.029309	-2.054130	-0.000002

C	1.086281	-0.164492	0.000002
C	2.552843	-0.416279	0.000000
H	3.022857	0.026762	-0.883874
H	3.022858	0.026755	0.883877
H	2.747764	-1.489914	-0.000004
C	-2.575434	-0.412793	0.000002
H	-2.833394	-1.006429	0.882689
H	-3.179868	0.496617	-0.000006
H	-2.833379	-1.006441	-0.882682

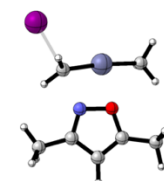
**int1-ai**

O	-3.203353	-0.185692	-1.138210
N	-2.375405	-1.327855	-1.128851
C	-2.415766	-1.780840	0.107424
C	-3.250172	-0.969625	0.933080
H	-3.474159	-1.102865	1.980368
C	-3.714223	0.004072	0.100062
Zn	-0.184645	1.066930	-0.041644
C	0.996259	-0.600519	-0.339076
H	1.021513	-0.989280	-1.358918
H	0.826797	-1.440568	0.336245
C	-1.299011	2.746885	0.275251
H	-1.925715	2.967404	-0.597055
H	-0.669965	3.625466	0.462502
H	-1.961741	2.623210	1.139652
I	3.183885	-0.125123	0.045173
C	-1.651828	-3.008320	0.493555
H	-2.336881	-3.805428	0.800169
H	-1.048766	-3.366208	-0.343258
H	-0.991139	-2.798990	1.340297
C	-4.631029	1.161228	0.282627
H	-4.111607	2.100744	0.073538
H	-5.485514	1.087675	-0.397644
H	-5.000080	1.185713	1.309387

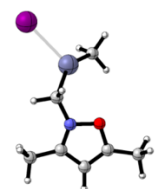
**TS1-ai**

O	-2.566589	0.125824	-0.823225
N	-1.855395	-1.024480	-0.466364
C	-2.669220	-1.762687	0.262418
C	-3.938403	-1.127946	0.386146
H	-4.808255	-1.495534	0.908137
C	-3.815948	0.040794	-0.305359
Zn	0.088232	1.359045	0.212065
C	0.292103	-0.627765	-0.288781
H	0.407441	-0.995920	-1.303628
H	0.334514	-1.438110	0.434352
C	-0.330757	3.287715	0.723998
H	0.058603	3.989154	-0.023007

H	0.112400	3.550550	1.691500
H	-1.413434	3.446369	0.798015
I	3.055746	-0.439948	-0.114753
C	-2.221946	-3.069683	0.832442
H	-2.920595	-3.863510	0.553025
H	-1.226377	-3.333384	0.471099
H	-2.198730	-3.018277	1.925583
C	-4.735639	1.172514	-0.591732
H	-4.319800	2.111480	-0.212512
H	-4.886105	1.284060	-1.670187
H	-5.701853	0.996150	-0.116875

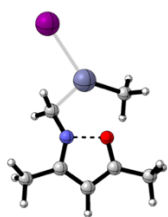
**int2-ai**

O	-2.689837	0.466688	-0.735335
N	-2.110043	-0.712412	-0.298066
C	-3.018372	-1.436631	0.342473
C	-4.241370	-0.720148	0.326754
H	-5.177178	-1.041049	0.755797
C	-3.996186	0.432477	-0.360297
Zn	0.433433	0.838201	0.262815
C	-0.687611	-0.819354	-0.495543
H	-0.495967	-0.938527	-1.565975
H	-0.369441	-1.722680	0.025126
C	0.400913	2.698566	1.154867
H	0.927256	3.438271	0.539427
H	0.894182	2.672646	2.134054
H	-0.623122	3.062115	1.307314
I	3.123048	-0.368961	-0.198294
C	-2.697824	-2.763942	0.938973
H	-3.619085	-3.275952	1.218403
H	-2.142116	-3.384722	0.230637
H	-2.081711	-2.642214	1.836239
C	-4.829973	1.585351	-0.778329
H	-4.415691	2.521824	-0.392992
H	-4.866157	1.655058	-1.870113
H	-5.843972	1.459609	-0.397031

**TS2-ai**

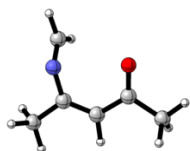
O	2.433772	-0.642424	-0.549272
N	1.983550	0.934770	-0.231299
C	3.139449	1.456978	0.161325
C	4.213901	0.562309	0.099010
H	5.245794	0.802341	0.301667
C	3.727598	-0.643966	-0.377733

Zn	-0.519765	-0.745083	0.315530
C	0.671152	1.177875	-0.029658
H	0.139038	1.587823	-0.886753
H	0.440164	1.612875	0.944569
C	0.136136	-2.566086	1.000423
H	0.506033	-3.164139	0.159338
H	-0.651321	-3.133632	1.507889
H	0.967482	-2.424323	1.700764
I	-3.118455	0.309100	-0.201488
C	3.176018	2.892896	0.582758
H	4.205462	3.250970	0.619856
H	2.592810	3.511649	-0.103476
H	2.731724	2.992507	1.579337
C	4.489155	-1.868539	-0.766817
H	4.082825	-2.744139	-0.252752
H	4.390427	-2.037972	-1.843813
H	5.545134	-1.756558	-0.516261



int3-ai

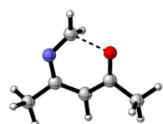
O	-1.360518	1.297806	-0.266965
N	1.455475	0.735610	-0.445542
C	0.981049	-0.524476	-0.089844
C	-0.331528	-0.834009	0.069698
H	-0.573213	-1.875953	0.256859
C	-1.468119	0.093477	-0.039038
C	1.636246	1.663215	0.399352
H	2.022110	2.623683	0.058064
H	1.416169	1.558587	1.467554
C	2.067600	-1.564345	-0.004212
H	1.658917	-2.557220	0.190902
H	2.641848	-1.588620	-0.936368
H	2.769570	-1.302860	0.796552
C	-2.838261	-0.543127	0.141044
H	-3.614111	0.219870	0.065221
H	-3.003978	-1.312726	-0.621689
H	-2.903419	-1.040896	1.115431



TS3-ai

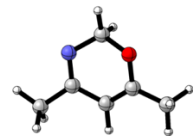
O	1.368718	1.070560	0.087970
N	-1.308497	0.974048	0.342772
C	-1.194633	-0.315006	-0.037902
C	0.043213	-0.863391	-0.377755

H	0.107420	-1.932319	-0.546231
C	1.264468	-0.179496	-0.083026
C	-0.455887	1.822560	-0.192676
H	-0.305137	2.784278	0.293019
H	-0.246044	1.791404	-1.265536
C	-2.425092	-1.171358	0.087232
H	-2.241793	-2.201519	-0.223769
H	-2.772142	-1.171714	1.126047
H	-3.235293	-0.752643	-0.519438
C	2.509463	-1.004568	0.158622
H	3.401787	-0.425182	-0.086120
H	2.559473	-1.279999	1.218426
H	2.492267	-1.927560	-0.426533



5ai

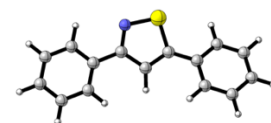
O	-1.186017	0.972723	-0.269859
N	1.255151	1.074140	-0.089496
C	1.249047	-0.211878	0.042531
C	0.023429	-0.963014	0.293616
H	0.052595	-2.026246	0.496499
C	-1.154235	-0.348341	0.026575
C	-0.013996	1.702137	0.195716
H	-0.082954	2.671691	-0.299586
H	-0.125377	1.839235	1.285236
C	-2.495845	-0.996488	-0.064490
H	-3.188237	-0.543227	0.652735
H	-2.914887	-0.836223	-1.064178
H	-2.428278	-2.068815	0.125352
C	2.531056	-0.979461	-0.138926
H	2.741798	-1.574961	0.757102
H	2.447414	-1.682204	-0.975670
H	3.363273	-0.297747	-0.322278



6a

C	1.123516	-0.355626	-0.067541
C	-1.201493	-0.443027	-0.092240
C	-0.035184	0.374247	0.052573
H	-0.051936	1.430871	0.283086
N	-0.976551	-1.733296	-0.314594
S	0.674402	-2.015127	-0.364825
C	2.514273	0.106378	0.018389
C	3.544000	-0.753634	0.439670
C	2.838369	1.431695	-0.324384
C	4.859365	-0.300172	0.517230
H	3.311254	-1.774830	0.727514
C	4.153393	1.883312	-0.238615
H	2.059350	2.100347	-0.676165

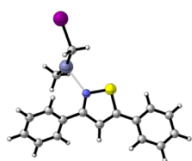
C	5.168891	1.019777	0.181032
H	5.641399	-0.976673	0.847885
H	4.387017	2.908658	-0.508556
H	6.193626	1.372658	0.243751
C	-2.594391	0.046802	0.006643
C	-3.647950	-0.854077	0.238037
C	-2.892204	1.412115	-0.133556
C	-4.961287	-0.399786	0.329998
H	-3.422510	-1.909002	0.349884
C	-4.208232	1.864805	-0.040141
H	-2.099261	2.125111	-0.334327
C	-5.247346	0.961831	0.193004
H	-5.763459	-1.108455	0.513441
H	-4.420920	2.923464	-0.154563
H	-6.271443	1.315122	0.266804



int1-S

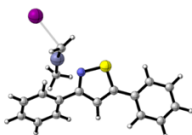
C	3.007585	-0.469682	-0.108506
C	1.458471	1.262372	-0.193720
C	2.835833	0.894136	-0.189340
H	3.650183	1.604364	-0.243575
N	0.599281	0.247964	-0.117094
S	1.434721	-1.213202	-0.060573
C	4.256473	-1.240765	-0.094105
C	4.333110	-2.487092	0.553351
C	5.403764	-0.733941	-0.731300
C	5.526494	-3.206630	0.563255
H	3.463673	-2.883689	1.070029
C	6.596228	-1.454349	-0.713761
H	5.352841	0.214446	-1.256461
C	6.661946	-2.692432	-0.068079
H	5.571013	-4.165153	1.071055
H	7.473061	-1.052578	-1.212303
H	7.591664	-3.253053	-0.058050
C	0.956621	2.648001	-0.283845
C	-0.236877	2.931706	-0.969037
C	1.671782	3.701227	0.308604
C	-0.710941	4.240212	-1.047123
H	-0.779600	2.123655	-1.450176
C	1.194645	5.009292	0.228393
H	2.588440	3.493090	0.851891
C	0.002607	5.282238	-0.447858
H	-1.632075	4.447656	-1.583326
H	1.751253	5.814386	0.698421
H	-0.366515	6.301484	-0.510509
Zn	-1.616931	0.211821	0.802522
C	-2.415769	-0.899636	-0.762223
H	-1.895477	-1.833116	-0.993433
H	-2.559412	-0.364590	-1.704700
C	-1.407934	1.193913	2.592751
H	-0.868208	0.574956	3.321309
H	-2.366714	1.472584	3.046516

H -0.826680 2.113828 2.451184
I -4.520646 -1.644507 -0.332254



TS1-S

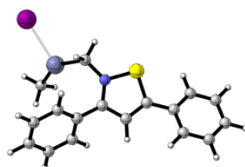
C 3.042247 -0.262143 -0.348632
C 1.124115 1.029829 -0.607684
C 2.515943 1.009811 -0.304310
H 3.090611 1.895110 -0.066586
N 0.592706 -0.161827 -0.883322
S 1.766169 -1.364412 -0.786403
C 4.427974 -0.688374 -0.124536
C 4.725897 -1.978812 0.349159
C 5.485899 0.203151 -0.381758
C 6.047604 -2.365785 0.561720
H 3.921456 -2.673552 0.573672
C 6.805163 -0.186555 -0.162214
H 5.273096 1.192818 -0.772893
C 7.090865 -1.471243 0.309042
H 6.261769 -3.363519 0.932028
H 7.611605 0.510645 -0.367820
H 8.120090 -1.773393 0.476704
C 0.280003 2.240112 -0.607139
C -0.778602 2.377360 -1.519730
C 0.509654 3.256573 0.335070
C -1.599545 3.503344 -1.481034
H -0.939251 1.608862 -2.267558
C -0.313782 4.381351 0.370971
H 1.314028 3.152492 1.056472
C -1.372034 4.505662 -0.533519
H -2.412537 3.600663 -2.193922
H -0.133726 5.156192 1.109744
H -2.013673 5.381027 -0.503037
Zn -1.590543 0.072494 1.348488
C -1.472674 -0.799473 -0.517994
H -1.164861 -1.827939 -0.696202
H -1.770329 -0.315656 -1.441487
C -1.331272 1.158090 3.051139
H -0.461067 0.805774 3.617834
H -2.203364 1.112241 3.713221
H -1.157173 2.208305 2.789491
I -4.134958 -1.723753 -0.339243



int2-S

C 3.251111 -0.273598 -0.217514
C 1.228176 0.882527 -0.423909

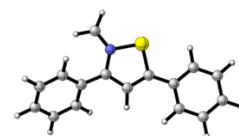
C 2.634259 0.956246 -0.273403
H 3.158488 1.897789 -0.186155
N 0.774755 -0.382633 -0.488421
S 2.058949 -1.520285 -0.415259
C 4.674066 -0.579444 -0.052914
C 5.098968 -1.786702 0.531733
C 5.639480 0.346879 -0.489494
C 6.457330 -2.058786 0.676350
H 4.368600 -2.503095 0.897668
C 6.995882 0.070522 -0.337783
H 5.326393 1.269230 -0.967597
C 7.409268 -1.131739 0.243680
H 6.771708 -2.991500 1.133773
H 7.731242 0.790526 -0.682867
H 8.467458 -1.345545 0.357359
C 0.333975 2.050071 -0.443299
C -0.721032 2.162089 -1.364323
C 0.550528 3.080683 0.488851
C -1.557167 3.277739 -1.336789
H -0.875300 1.393375 -2.111470
C -0.292578 4.189310 0.514962
H 1.360063 2.996824 1.207037
C -1.350044 4.287789 -0.394302
H -2.368155 3.357143 -2.053573
H -0.127518 4.972988 1.247456
H -2.007465 5.151350 -0.370863
Zn -1.973585 -0.115111 0.945218
C -0.605361 -0.873080 -0.522855
H -0.565231 -1.954728 -0.374463
H -1.022629 -0.695800 -1.515335
C -2.277264 1.037318 2.619776
H -3.309834 0.967233 2.981141
H -2.069844 2.090493 2.392152
H -1.614002 0.740667 3.442112
I -4.286802 -1.500143 -0.358537



int3-S

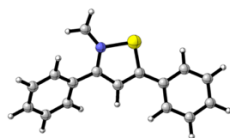
C -1.224225 0.240196 0.087815
C 1.145589 0.326384 0.095011
C -0.036272 -0.444658 0.095756
H 0.014450 -1.525092 0.050820
N 0.882725 1.688801 0.123059
S -0.857189 1.983146 0.120301
C -2.591895 -0.237088 -0.008294
C -3.692923 0.640303 0.097969
C -2.866609 -1.609560 -0.209792
C -5.001473 0.171696 0.000776
H -3.530560 1.701960 0.269789
C -4.174915 -2.071993 -0.295405
H -2.048307 -2.315300 -0.308455
C -5.254884 -1.187316 -0.193934
H -5.825905 0.873852 0.084914

H -4.354182 -3.132149 -0.450510
H -6.274374 -1.552923 -0.265517
C 2.504372 -0.224152 0.036359
C 3.524856 0.337142 -0.757831
C 2.794063 -1.408749 0.744311
C 4.780924 -0.261535 -0.834573
H 3.326871 1.231703 -1.338557
C 4.049437 -2.006939 0.659250
H 2.029209 -1.851299 1.375182
C 5.053350 -1.434707 -0.126190
H 5.547920 0.187530 -1.459004
H 4.247108 -2.916832 1.218539
H 6.034785 -1.895225 -0.183953
C 1.709911 2.732432 0.211258
H 1.292152 3.725961 0.247652
H 2.760936 2.547131 0.357958

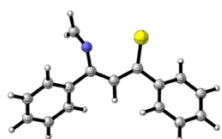


TS2-S

C 1.232853 0.348923 -0.295780
C -1.144792 0.425668 -0.235050
C 0.036669 -0.321118 -0.433819
H -0.009701 -1.399795 -0.514778
N -0.923787 1.760861 -0.000499
S 0.935643 2.070668 -0.142824
C 2.558677 -0.224270 -0.074333
C 3.722870 0.558002 -0.217490
C 2.715820 -1.581122 0.283119
C 4.986952 0.015389 0.007934
H 3.639339 1.595664 -0.529950
C 3.980860 -2.125143 0.481355
H 1.840610 -2.205157 0.430460
C 5.125169 -1.330404 0.351755
H 5.866103 0.643112 -0.103852
H 4.074343 -3.171478 0.757362
H 6.110016 -1.756885 0.515223
C -2.475656 -0.192004 -0.098355
C -3.439441 0.254156 0.827485
C -2.781983 -1.323313 -0.880343
C -4.649699 -0.418229 0.974624
H -3.233404 1.124749 1.440348
C -3.998963 -1.987809 -0.734739
H -2.067070 -1.672489 -1.618816
C -4.940709 -1.541045 0.193667
H -5.371068 -0.061646 1.704204
H -4.212399 -2.852699 -1.356052
H -5.891326 -2.053959 0.302620
C -1.773068 2.770779 0.053081
H -1.434239 3.717987 0.446463
H -2.748335 2.665138 -0.403221

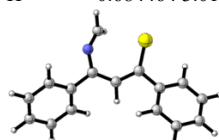
**int4-S**

C	1.311695	0.791723	-0.052125
C	-1.221371	0.667536	0.065552
C	0.038063	0.135292	-0.112682
H	0.068896	-0.936101	-0.271419
N	-1.433730	1.976338	0.457880
S	1.541824	2.458434	-0.038316
C	2.492416	-0.117593	0.021754
C	3.690852	0.198807	-0.643169
C	2.436766	-1.308580	0.770858
C	4.791421	-0.651019	-0.571208
H	3.741772	1.111163	-1.227390
C	3.546709	-2.147769	0.859377
H	1.533381	-1.560292	1.316918
C	4.725453	-1.825978	0.183448
H	5.701984	-0.397677	-1.105751
H	3.490600	-3.051140	1.459142
H	5.586607	-2.484588	0.244404
C	-2.421226	-0.203301	-0.013926
C	-3.552831	0.059287	0.781017
C	-2.454104	-1.302328	-0.893330
C	-4.674634	-0.763250	0.710168
H	-3.542844	0.897338	1.468786
C	-3.583063	-2.114304	-0.969177
H	-1.609948	-1.498716	-1.545364
C	-4.695052	-1.852027	-0.164775
H	-5.532988	-0.554475	1.341070
H	-3.597715	-2.947143	-1.665298
H	-5.572726	-2.488206	-0.223773
C	-2.113341	2.819532	-0.205483
H	-2.304241	3.799676	0.228869
H	-2.502371	2.624701	-1.210097

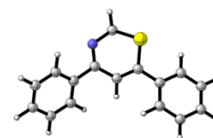
**TS3-S**

C	-1.267234	0.766939	0.121585
C	1.285199	0.737277	0.039188
C	0.023865	0.196172	0.306170
H	0.016262	-0.873119	0.480133
N	1.465740	2.003963	-0.413794
S	-1.668914	2.414013	-0.036909
C	-2.384082	-0.213732	0.001813
C	-3.629743	0.036150	0.606637
C	-2.220406	-1.406472	-0.729051
C	-4.673450	-0.879056	0.491636
H	-3.763057	0.944154	1.184685
C	-3.272282	-2.311352	-0.859180

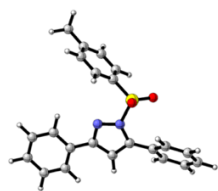
H	-1.277409	-1.605664	-1.227481
C	-4.500207	-2.053924	-0.244787
H	-5.621911	-0.676757	0.979818
H	-3.133862	-3.215394	-1.444297
H	-5.316271	-2.763985	-0.338866
C	2.491888	-0.120899	0.059836
C	3.602074	0.211987	-0.738596
C	2.571565	-1.253383	0.891291
C	4.747727	-0.579175	-0.722626
H	3.547157	1.085992	-1.377453
C	3.723763	-2.035690	0.912307
H	1.746077	-1.506110	1.548136
C	4.813144	-1.705958	0.101551
H	5.590808	-0.317020	-1.354437
H	3.773767	-2.899652	1.567678
H	5.708575	-2.319777	0.116376
C	0.943165	3.025584	0.171620
H	0.957931	3.988936	-0.333018
H	0.684464	3.019622	1.229471

**7a**

C	-1.159242	0.547906	0.097440
C	1.309835	0.728056	0.297207
C	0.036153	0.029967	0.488356
H	0.052329	-1.006007	0.804195
N	1.429255	2.012132	0.180722
S	-1.270282	2.235181	-0.428143
C	-2.392294	-0.262050	0.000218
C	-3.651082	0.284453	0.309126
C	-2.323329	-1.607506	-0.408669
C	-4.803028	-0.496654	0.227687
H	-3.720344	1.316629	0.636158
C	-3.476076	-2.385003	-0.487758
H	-1.365251	-2.031318	-0.691245
C	-4.720004	-1.832977	-0.168852
H	-5.765275	-0.061497	0.479561
H	-3.405560	-3.418780	-0.811951
H	-5.618308	-2.439195	-0.234920
C	2.546547	-0.093482	0.136259
C	3.606335	0.399290	-0.644384
C	2.694579	-1.343184	0.759016
C	4.775295	-0.339927	-0.804153
H	3.493070	1.364749	-1.124498
C	3.871569	-2.077926	0.607605
H	1.906279	-1.741342	1.389060
C	4.913272	-1.582618	-0.177936
H	5.579670	0.051433	-1.419980
H	3.972560	-3.037341	1.105962
H	5.825256	-2.158857	-0.301937
C	0.258009	2.809482	0.452675
H	0.413590	3.838484	0.123906
H	0.032461	2.808271	1.527902

**6b**

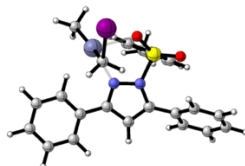
C	1.679026	0.843865	0.049754
C	-0.327670	1.838258	-0.111866
C	1.039558	2.057602	0.210230
H	1.520846	2.980378	0.495764
N	-0.533562	0.564669	-0.451703
N	0.681230	-0.031509	-0.346305
C	3.106678	0.522347	0.177186
C	3.776018	-0.244999	-0.790131
C	3.833075	1.052137	1.255181
C	5.142342	-0.488702	-0.668881
H	3.229774	-0.637218	-1.641679
C	5.201219	0.809344	1.369662
H	3.316811	1.640664	2.007164
C	5.858726	0.035999	0.410136
H	5.649634	-1.083194	-1.422433
H	5.751494	1.218879	2.211220
H	6.923572	-0.155368	0.501189
C	-1.444200	2.798333	-0.102312
C	-2.761854	2.358898	-0.320242
C	-1.215855	4.164158	0.126816
C	-3.819650	3.264561	-0.309005
H	-2.944664	1.303695	-0.494085
C	-2.277836	5.068468	0.139020
H	-0.206051	4.526395	0.291425
C	-3.583197	4.623385	-0.078987
H	-4.832099	2.909679	-0.477884
H	-2.083429	6.121919	0.316906
H	-4.409288	5.328015	-0.069729
S	0.742792	-1.767542	-0.600552
O	0.940011	-1.984086	-2.036351
O	1.716395	-2.273857	0.366979
C	-0.895840	-2.263619	-0.136569
C	-1.154599	-2.543405	1.206081
C	-1.885422	-2.363729	-1.116204
C	-2.441431	-2.931845	1.567696
H	-0.367065	-2.460312	1.946471
C	-3.163623	-2.753945	-0.731124
H	-1.655297	-2.137556	-2.150609
C	-3.461640	-3.041931	0.610687
H	-2.657243	-3.152433	2.608655
H	-3.944140	-2.833988	-1.481830
C	-4.845306	-3.489745	1.007542
H	-4.951978	-4.571858	0.865275
H	-5.050235	-3.274117	2.059312
H	-5.611358	-3.004100	0.396691



int1-N

C	-1.710816	-0.210336	1.592550
C	-0.422399	1.611476	1.347339
C	-1.500897	1.054236	2.090171
H	-2.047655	1.511372	2.900716
N	0.010850	0.742948	0.433938
N	-0.734097	-0.397541	0.616612
C	-2.723878	-1.200318	1.985092
C	-2.378992	-2.522103	2.307748
C	-4.063623	-0.790122	2.082798
C	-3.364321	-3.420613	2.711265
H	-1.344612	-2.837169	2.236263
C	-5.046046	-1.694490	2.485229
H	-4.328419	0.230385	1.824300
C	-4.698240	-3.010952	2.798387
H	-3.090445	-4.441388	2.959416
H	-6.080900	-1.372508	2.548851
H	-5.463287	-3.715757	3.109940
C	0.194209	2.935174	1.519490
C	0.861497	3.566546	0.456227
C	0.113518	3.588865	2.760028
C	1.443283	4.820092	0.635933
H	0.911562	3.080303	-0.511114
C	0.693635	4.844953	2.934524
H	-0.386375	3.106821	3.594250
C	1.361395	5.463392	1.874545
H	1.953320	5.298561	-0.194732
H	0.628869	5.337247	3.900081
H	1.813541	6.440996	2.011942
Zn	2.041267	0.543642	-0.866719
C	2.956866	-0.510694	0.666520
H	2.291035	-1.199564	1.192773
H	3.514611	0.055306	1.416805
C	1.865913	1.595183	-2.623934
H	1.035844	2.314077	-2.616252
H	1.689219	0.910006	-3.463460
H	2.773060	2.165956	-2.860651
I	4.555523	-1.928686	-0.115801
S	-0.889638	-1.391668	-0.822051
O	0.416877	-1.261846	-1.476079
O	-1.385180	-2.690511	-0.387043
C	-2.127341	-0.528281	-1.744799
C	-3.467201	-0.890496	-1.579767
C	-1.738724	0.548644	-2.546109
C	-4.436954	-0.152210	-2.252068
H	-3.738127	-1.724116	-0.942060
C	-2.729219	1.269010	-3.206745
H	-0.691799	0.809721	-2.648097
C	-4.086212	0.932324	-3.072277
H	-5.482677	-0.421107	-2.137040

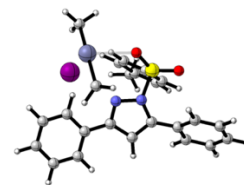
H	-2.444707	2.107074	-3.836065
C	-5.144371	1.704683	-3.818194
H	-6.105025	1.673402	-3.297318
H	-4.854359	2.750233	-3.953515
H	-5.296514	1.275156	-4.815778



TS1-N

C	-1.908928	-1.209383	1.080290
C	-0.286787	0.159918	1.804156
C	-1.472662	-0.519083	2.189072
H	-1.938533	-0.517695	3.162860
N	0.002332	-0.101098	0.527345
N	-0.960212	-0.981882	0.076227
C	-3.094569	-2.058960	0.940916
C	-3.037263	-3.297877	0.281949
C	-4.300536	-1.641928	1.530678
C	-4.172425	-4.101877	0.211326
H	-2.105629	-3.621711	-0.166924
C	-5.433789	-2.449363	1.452754
H	-4.346944	-0.678020	2.027896
C	-5.371611	-3.680068	0.793183
H	-4.120781	-5.059638	-0.296907
H	-6.364219	-2.116297	1.901970
H	-6.254825	-4.308725	0.732817
C	0.563107	1.041801	2.609242
C	1.238069	2.113942	1.999721
C	0.701980	0.832418	3.990308
C	2.051649	2.951271	2.758947
H	1.094938	2.296436	0.939863
C	1.517504	1.673723	4.746039
H	0.190099	0.000527	4.464163
C	2.195634	2.730539	4.132475
H	2.566500	3.779926	2.282690
H	1.628603	1.500801	5.811919
H	2.831031	3.383348	4.723182
Zn	2.095028	0.814144	-1.513720
C	1.998742	-0.574002	-0.014385
H	1.689681	-1.603457	-0.179382
H	2.306561	-0.406692	1.014301
C	2.026536	2.303336	-2.902856
H	1.651941	3.245654	-2.484172
H	1.363378	2.018991	-3.728500
H	3.019123	2.503123	-3.323314
I	4.702974	-1.528288	-0.399281
S	-1.393932	-0.652610	-1.613768
O	-0.113257	-0.465244	-2.297440
O	-2.308885	-1.714636	-2.011559
C	-2.254341	0.891865	-1.475922
C	-3.612458	0.869411	-1.142299
C	-1.548742	2.087977	-1.625947
C	-4.269448	2.082028	-0.958103

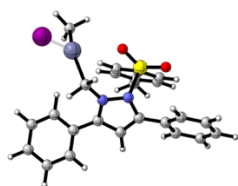
H	-4.137906	-0.072008	-1.028173
C	-2.231039	3.287088	-1.439297
H	-0.499446	2.084767	-1.894760
C	-3.593295	3.304766	-1.101498
H	-5.323798	2.079655	-0.698258
H	-1.695519	4.224281	-1.557829
C	-4.325145	4.610817	-0.925749
H	-5.134217	4.519795	-0.195899
H	-3.650245	5.407369	-0.601381
H	-4.774135	4.926016	-1.875390



int2-N

C	2.229323	0.152335	-1.387868
C	0.549176	1.614487	-1.054163
C	1.933886	1.488195	-1.326575
H	2.615782	2.303728	-1.509574
N	0.024613	0.378450	-0.955727
N	1.040562	-0.567110	-1.140991
C	3.509316	-0.486778	-1.687336
C	3.575361	-1.647783	-2.476744
C	4.697345	0.107629	-1.225703
C	4.811310	-2.206949	-2.789803
H	2.659402	-2.100838	-2.837664
C	5.930197	-0.457581	-1.542502
H	4.645454	0.990809	-0.596987
C	5.989411	-1.616053	-2.323136
H	4.855715	-3.103293	-3.400280
H	6.842908	-0.000356	-1.173635
H	6.950949	-2.057563	-2.566682
C	-0.222048	2.857112	-0.994784
C	-1.283459	3.033830	-0.088600
C	0.150991	3.924356	-1.833512
C	-1.957929	4.251205	-0.029891
H	-1.566519	2.233704	0.584331
C	-0.534284	5.135086	-1.776177
H	0.961935	3.795182	-2.542946
C	-1.590001	5.301305	-0.875279
H	-2.770601	4.379084	0.677986
H	-0.246774	5.947066	-2.436467
H	-2.123011	6.246016	-0.831460
Zn	-2.374275	-0.553130	0.849802
C	-1.375266	-0.032500	-0.962607
H	-1.435207	-0.912332	-1.602979
H	-1.929032	0.783265	-1.431015
C	-2.346340	-0.587110	2.906230
H	-2.022811	0.368533	3.338667
H	-1.662338	-1.363470	3.269694
H	-3.344908	-0.804906	3.302992
I	-4.950524	-1.274945	-0.537109
S	1.169855	-1.816750	0.213759
O	-0.205561	-2.166170	0.551313

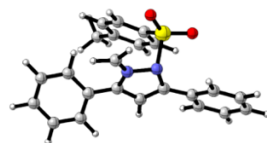
O	2.094695	-2.811941	-0.306059
C	1.920612	-0.864441	1.502179
C	3.302247	-0.964739	1.692536
C	1.130288	0.024602	2.236775
C	3.895416	-0.151381	2.653157
H	3.890510	-1.656405	1.102132
C	1.751061	0.829337	3.186289
H	0.059488	0.075830	2.085967
C	3.136015	0.756603	3.408511
H	4.966706	-0.220326	2.815453
H	1.149462	1.523443	3.765186
C	3.789260	1.615681	4.460141
H	4.835537	1.819208	4.217350
H	3.265653	2.567975	4.579446
H	3.769436	1.106463	5.431201



int3-N

C	1.328667	-1.006941	-0.060766
C	-0.918542	-1.325043	0.223315
C	0.154515	-1.329065	-0.693088
H	0.057074	-1.595789	-1.735268
N	-0.361330	-1.089319	1.474430
N	1.020255	-0.732405	1.317186
C	2.694560	-0.973817	-0.557852
C	3.798863	-1.156298	0.298460
C	2.939304	-0.787146	-1.933599
C	5.095384	-1.159950	-0.207058
H	3.627340	-1.291418	1.360463
C	4.239138	-0.802956	-2.434493
H	2.104600	-0.613273	-2.606261
C	5.326311	-0.987911	-1.575922
H	5.932059	-1.302716	0.470958
H	4.403857	-0.656276	-3.498182
H	6.339359	-0.991729	-1.966350
C	-2.330548	-1.569418	-0.021742
C	-3.348020	-0.946095	0.731107
C	-2.718560	-2.399776	-1.095938
C	-4.692184	-1.154305	0.427407
H	-3.087936	-0.262306	1.531218
C	-4.062314	-2.597735	-1.398244
H	-1.956978	-2.900851	-1.685290
C	-5.060067	-1.981953	-0.635500
H	-5.454805	-0.657491	1.020222
H	-4.333177	-3.245449	-2.227033
H	-6.107871	-2.145673	-0.867241
C	-0.823441	-1.220189	2.713857
H	-0.125409	-1.113486	3.524739
H	-1.870082	-1.427673	2.854407
S	1.149020	1.082310	1.691637
O	0.607344	1.249620	3.043205
O	2.548241	1.386251	1.392556

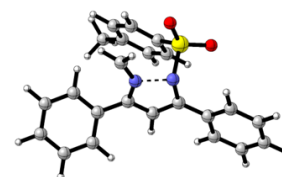
C	0.072889	1.842666	0.512019
C	0.526206	2.019125	-0.797830
C	-1.252975	2.108780	0.876367
C	-0.376342	2.476712	-1.756652
H	1.556652	1.804819	-1.056445
C	-2.131518	2.564020	-0.097601
H	-1.575914	1.960108	1.899938
C	-1.711535	2.745432	-1.427459
H	-0.037053	2.619808	-2.778057
H	-3.161829	2.776291	0.171696
C	-2.695025	3.210020	-2.471153
H	-2.207469	3.400606	-3.429979
H	-3.472217	2.453760	-2.629736
H	-3.200275	4.127933	-2.153190



TS2-N

C	1.407236	0.717209	-0.064352
C	-0.833880	1.130406	-0.437020
C	0.238187	1.208481	0.477763
H	0.165769	1.782985	1.389950
N	-0.466666	0.536398	-1.595906
N	1.142726	0.085539	-1.286668
C	2.779836	1.005218	0.355605
C	3.865213	0.797589	-0.515996
C	3.043126	1.482372	1.654715
C	5.165738	1.082263	-0.108151
H	3.676249	0.410273	-1.509930
C	4.347181	1.753274	2.060704
H	2.227097	1.627226	2.355756
C	5.416385	1.560253	1.181045
H	5.988747	0.923152	-0.798787
H	4.529284	2.114786	3.068535
H	6.432424	1.772463	1.499436
C	-2.128021	1.810733	-0.275236
C	-3.330780	1.191850	-0.654224
C	-2.178887	3.092170	0.305111
C	-4.550981	1.844389	-0.474661
H	-3.319694	0.179540	-1.040917
C	-3.398353	3.739694	0.484207
H	-1.256459	3.586858	0.592355
C	-4.588656	3.120002	0.090065
H	-5.472067	1.350134	-0.768062
H	-3.420398	4.732707	0.922646
H	-5.538380	3.627873	0.227307
C	-1.055536	0.152663	-2.701767
H	-0.460217	0.108681	-3.601307
H	-2.052781	-0.262771	-2.681130
S	1.132474	-1.649036	-1.256013
O	0.727425	-2.081325	-2.596305
O	2.453980	-2.006235	-0.729862
C	-0.116258	-2.125976	-0.083896
C	0.168168	-2.046166	1.282024

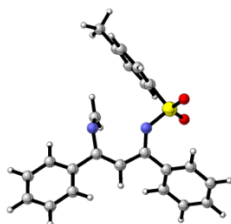
C	-1.392101	-2.469056	-0.543322
C	-0.850460	-2.305752	2.195959
H	1.166954	-1.793210	1.617729
C	-2.394467	-2.722192	0.387792
H	-1.582633	-2.539871	-1.606989
C	-2.144473	-2.634172	1.766875
H	-0.636888	-2.249649	3.259192
H	-3.386570	-2.995471	0.040213
C	-3.254274	-2.866941	2.760853
H	-3.850167	-1.955024	2.887733
H	-3.933917	-3.654237	2.422311
H	-2.863276	-3.144832	3.742954



int4-N

C	-0.510808	1.239496	-0.311098
C	-1.885933	-0.884665	-0.232439
C	-1.746070	0.480240	-0.239289
H	-2.651369	1.066979	-0.151486
N	-0.823295	-1.772379	-0.323701
N	0.550986	0.646583	-0.791200
C	-0.591208	2.665379	0.111068
C	0.029079	3.665603	-0.654619
C	-1.328422	3.028094	1.249287
C	-0.081315	5.003025	-0.282780
H	0.582903	3.392371	-1.546935
C	-1.419949	4.365638	1.630209
H	-1.806962	2.258102	1.846419
C	-0.800484	5.355287	0.862539
H	0.392777	5.770399	-0.886578
H	-1.975604	4.635552	2.522852
H	-0.880710	6.398148	1.153961
C	-3.230110	-1.517835	-0.191008
C	-3.396268	-2.787758	0.388661
C	-4.358116	-0.867039	-0.723873
C	-4.658208	-3.374255	0.463210
H	-2.537270	-3.313434	0.790100
C	-5.616575	-1.459105	-0.654514
H	-4.247198	0.091693	-1.218741
C	-5.772754	-2.712330	-0.056151
H	-4.769738	-4.350712	0.924326
H	-6.474527	-0.945923	-1.077619
H	-6.754421	-3.173075	-0.004168
C	-0.036750	-2.034792	0.636974
H	0.791123	-2.722644	0.472995
H	-0.132646	-1.583204	1.630698
S	2.125926	1.163320	-0.604459
O	2.635283	1.587458	-1.924590
O	2.356274	2.049543	0.554170
C	2.825203	-0.435904	-0.203709
C	3.112417	-0.743042	1.125760
C	3.001358	-1.380725	-1.217476

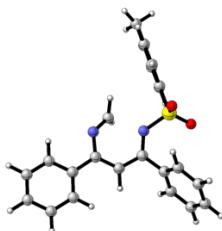
C	3.582180	-2.018406	1.440240
H	2.965315	0.005156	1.896345
C	3.471192	-2.647812	-0.885933
H	2.767323	-1.125995	-2.245155
C	3.767091	-2.987967	0.444987
H	3.805571	-2.263606	2.474580
H	3.607690	-3.388080	-1.669128
C	4.299846	-4.357628	0.785613
H	3.854885	-5.127803	0.148961
H	5.385212	-4.397538	0.633910
H	4.104156	-4.615924	1.829723



TS3-N

C	0.702357	0.914460	-0.253365
C	2.046953	-1.178139	-0.054957
C	1.863622	0.135877	-0.513692
H	2.733290	0.698778	-0.823321
N	1.030164	-1.882408	0.481677
N	-0.467851	0.329432	-0.011779
C	0.908271	2.395950	-0.224048
C	0.682961	3.142750	0.940909
C	1.391493	3.034462	-1.374689
C	0.931423	4.514399	0.946192
H	0.314257	2.651719	1.834249
C	1.624375	4.409708	-1.366818
H	1.568247	2.455669	-2.276078
C	1.397475	5.152169	-0.206099
H	0.760754	5.085176	1.853791
H	1.983460	4.898852	-2.267092
H	1.584101	6.221682	-0.198777
C	3.395220	-1.794831	0.009017
C	3.494448	-3.195322	0.089181
C	4.578569	-1.036122	-0.016765
C	4.738643	-3.819990	0.124113
H	2.583822	-3.783833	0.116282
C	5.822855	-1.662398	0.021508
H	4.533675	0.047133	-0.037784
C	5.907773	-3.055376	0.088437
H	4.797054	-4.902842	0.178014
H	6.726957	-1.061512	0.008440
H	6.878465	-3.541079	0.118075
C	-0.179370	-1.708636	-0.006273
H	-1.028364	-2.034460	0.589546
H	-0.344610	-1.670104	-1.084923
S	-1.868159	1.123755	0.503098
O	-1.841061	1.344864	1.961839
O	-2.157146	2.262610	-0.385739
C	-3.044781	-0.175022	0.160367
C	-3.389519	-0.443642	-1.166955

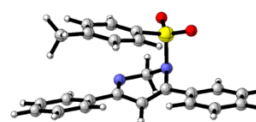
C	-3.587177	-0.909438	1.213612
C	-4.286727	-1.472881	-1.433471
H	-2.961462	0.142467	-1.973022
C	-4.487706	-1.935197	0.926191
H	-3.303675	-0.681162	2.234725
C	-4.849542	-2.232778	-0.394611
H	-4.556926	-1.691733	-2.462513
H	-4.913111	-2.513126	1.741332
C	-5.842905	-3.326004	-0.699581
H	-5.913621	-4.044709	0.120843
H	-6.842536	-2.903734	-0.857217
H	-5.572033	-3.866203	-1.611451



7b

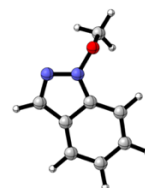
C	-0.914466	-0.530419	-1.547581
C	0.271166	-1.240298	-1.059680
C	1.434607	-0.562910	-0.886021
N	-0.818262	0.560004	-2.239874
H	0.208376	-2.289963	-0.802626
C	0.545656	0.979847	-2.508311
H	0.963142	0.404676	-3.347393
H	0.566823	2.036894	-2.769816
C	2.636040	-1.112558	-0.237844
C	3.915215	-0.689704	-0.636752
C	2.520559	-2.081313	0.773984
C	5.051811	-1.241751	-0.052574
H	4.002841	0.068606	-1.406318
C	3.660493	-2.629561	1.358396
H	1.536527	-2.381466	1.120164
C	4.928769	-2.214034	0.944493
H	6.035534	-0.913173	-0.373515
H	3.559113	-3.370870	2.145022
H	5.816675	-2.638785	1.402866
C	-2.265556	-1.032175	-1.183828
C	-2.453752	-1.863314	-0.068430
C	-3.388354	-0.626519	-1.924041
C	-3.734145	-2.281904	0.296331
H	-1.605752	-2.157611	0.540399
C	-4.664948	-1.047090	-1.561426
H	-3.240895	0.022307	-2.780300
C	-4.842837	-1.877002	-0.449474
H	-3.864383	-2.918464	1.166239
H	-5.523526	-0.730157	-2.145877
H	-5.838921	-2.204322	-0.166973
N	1.480704	0.778270	-1.377070
S	1.451265	2.010052	-0.144116
O	2.645443	1.800397	0.679021
O	1.250411	3.275202	-0.861660
C	0.013585	1.658228	0.854372

C	-1.211023	2.240038	0.518626
C	0.114488	0.713716	1.877375
C	-2.348070	1.864489	1.224744
H	-1.267088	2.961814	-0.287672
C	-1.038799	0.347422	2.569256
H	1.074888	0.274352	2.122704
C	-2.283986	0.904710	2.247653
H	-3.304627	2.310680	0.969531
H	-0.970164	-0.389649	3.363834
C	-3.540055	0.453865	2.947585
H	-3.320462	-0.011765	3.911798
H	-4.227601	1.288521	3.112659
H	-4.063054	-0.285746	2.329733



6c

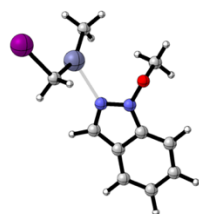
C	0.872660	0.970911	0.048275
C	0.126732	-0.217166	-0.166678
C	0.712245	-1.491510	-0.217399
C	2.085328	-1.543237	-0.040513
C	2.856859	-0.372101	0.176434
C	2.268471	0.880952	0.221513
C	-0.101592	2.014476	0.025744
H	0.114133	-2.379119	-0.388468
H	2.587421	-2.505507	-0.069754
H	3.930164	-0.467402	0.307492
H	2.863604	1.773975	0.385656
H	0.047396	3.078448	0.149715
N	-1.165036	0.201892	-0.301877
N	-1.322751	1.536662	-0.184401
O	-2.242706	-0.607989	-0.541010
C	-2.950860	-0.891191	0.689952
H	-3.774066	-1.543494	0.396513
H	-2.294961	-1.403617	1.400428
H	-3.336592	0.033939	1.126474



int1-OMe

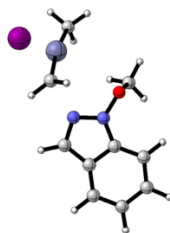
C	-3.329198	-0.989021	0.780492
C	-3.373979	-0.168288	-0.377592
C	-4.471946	-0.133675	-1.251712
C	-5.539380	-0.952146	-0.923033
C	-5.524586	-1.780587	0.230737
C	-4.435475	-1.810263	1.083806
C	-2.055403	-0.731591	1.363384
H	-4.472202	0.496859	-2.133183
H	-6.414045	-0.964189	-1.566130

H	-6.388845	-2.402824	0.440096
H	-4.426149	-2.446840	1.962815
H	-1.611024	-1.153825	2.253494
N	-2.180863	0.491640	-0.391294
N	-1.381434	0.159662	0.643887
Zn	0.855014	0.926688	0.624586
C	1.625879	-0.859968	-0.107782
H	1.313732	-1.133490	-1.119165
H	1.495025	-1.741684	0.525143
C	0.924846	2.889380	1.225827
H	0.077846	3.149605	1.874218
H	0.899065	3.573757	0.367913
H	1.841305	3.113684	1.786050
I	3.891399	-0.792755	-0.331926
O	-1.734871	1.352113	-1.351366
C	-2.016751	2.730148	-0.981913
H	-1.644467	3.320429	-1.819428
H	-3.093751	2.874904	-0.860847
H	-1.480025	2.989031	-0.066997



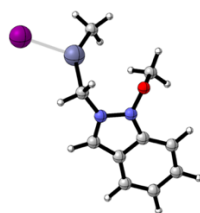
TS1-OMe

C	-3.367169	-0.990532	0.829805
C	-3.302741	-0.212484	-0.356392
C	-4.406748	-0.006861	-1.198716
C	-5.590130	-0.613465	-0.811987
C	-5.683635	-1.397344	0.368813
C	-4.589610	-1.594126	1.192481
C	-2.050925	-0.948385	1.370654
H	-4.325707	0.584535	-2.103293
H	-6.473600	-0.490614	-1.430834
H	-6.636284	-1.851073	0.622585
H	-4.662207	-2.196576	2.092217
H	-1.655437	-1.431773	2.252752
N	-2.009062	0.218058	-0.432657
N	-1.258692	-0.204901	0.607536
Zn	1.370170	1.529868	0.570311
C	0.859315	-0.437177	0.267814
H	0.594512	-0.846764	-0.703274
H	0.852942	-1.202628	1.039597
C	1.542040	3.551877	0.768672
H	0.676762	3.970916	1.296395
H	1.594266	4.032830	-0.215394
H	2.442226	3.833945	1.326507
I	3.516685	-1.238965	-0.309609
O	-1.466587	1.033163	-1.381902
C	-1.733112	2.431361	-1.087284
H	-1.214788	2.980827	-1.873048
H	-2.807612	2.629115	-1.128731
H	-1.331196	2.701760	-0.107646



int2-OMe

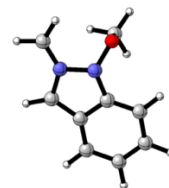
C	3.388563	-1.240854	-0.373492
C	3.478990	-0.056646	0.399259
C	4.682647	0.619479	0.627192
C	5.814295	0.062811	0.048577
C	5.755683	-1.127652	-0.718134
C	4.559273	-1.790667	-0.933336
C	2.021348	-1.614048	-0.361573
H	4.722079	1.519672	1.228690
H	6.773393	0.549736	0.192453
H	6.672359	-1.525701	-1.140495
H	4.515376	-2.705634	-1.514146
H	1.523242	-2.474356	-0.781409
N	2.211197	0.204579	0.853771
N	1.329500	-0.720275	0.346547
Zn	-1.311572	0.751556	-0.497214
C	-0.087097	-0.633629	0.612881
H	-0.213439	-0.383073	1.667816
H	-0.493058	-1.628123	0.429140
C	-1.357755	2.583996	-1.448397
H	-0.540045	2.696042	-2.171493
H	-1.266804	3.396577	-0.717214
H	-2.300598	2.724715	-1.989581
I	-3.843464	-0.670953	0.177154
O	1.750071	1.348842	1.417648
C	1.710754	2.448124	0.453744
H	1.219210	3.257802	0.991420
H	2.726591	2.732984	0.171446
H	1.126780	2.166867	-0.423107



int3-OMe

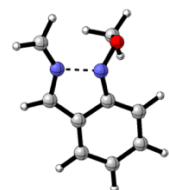
C	-0.757528	-1.014573	0.095212
C	-0.424774	0.282755	-0.350899
C	-1.342659	1.304441	-0.503133
C	-2.680774	1.014679	-0.190214
C	-3.045448	-0.270613	0.234732
C	-2.105100	-1.295412	0.376709
C	0.449148	-1.762065	0.150325
H	-1.031332	2.286443	-0.842940
H	-3.433281	1.790713	-0.282625

H	-4.087324	-0.477179	0.462881
H	-2.405616	-2.282857	0.712050
H	0.631354	-2.786873	0.430179
N	0.956371	0.295193	-0.683311
N	1.490267	-0.961920	-0.214465
C	2.805953	-1.149938	-0.240267
H	3.425868	-0.359034	-0.625438
H	3.180981	-2.106782	0.085604
O	1.714736	1.397677	-0.295220
C	1.715015	1.616330	1.139352
H	2.207460	0.785439	1.652408
H	2.289967	2.532668	1.274688
H	0.694569	1.749505	1.508483



TS2-OMe

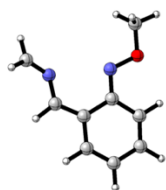
C	-0.713726	-1.034304	0.002274
C	-0.400937	0.297590	-0.378079
C	-1.363859	1.309366	-0.374895
C	-2.685099	0.957261	-0.106184
C	-3.025584	-0.375487	0.199617
C	-2.057529	-1.370296	0.261383
C	0.481918	-1.766719	0.223315
H	-1.084239	2.325229	-0.633336
H	-3.461291	1.714381	-0.153948
H	-4.062690	-0.626359	0.401378
H	-2.322269	-2.388405	0.529569
H	0.561046	-2.707333	0.753461
N	0.932739	0.398317	-0.762311
N	1.586673	-1.065033	-0.049852
C	2.860330	-1.316836	-0.157898
H	3.549488	-0.483846	-0.098835
H	3.202008	-2.315658	-0.403656
O	1.615595	1.543630	-0.384248
C	1.604146	1.817006	1.035446
H	2.127448	1.015158	1.567710
H	2.144983	2.757363	1.147172
H	0.586926	1.921959	1.419733



int4-OMe

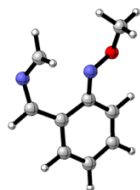
C	-0.706131	-0.923658	-0.064598
C	-0.300901	0.493252	0.028640
C	-1.345609	1.484418	0.235497
C	-2.654594	1.136413	0.134915
C	-3.053545	-0.224084	-0.133978

C	-2.117294	-1.203300	-0.232822
C	0.161974	-1.982190	0.052061
H	-1.048541	2.510786	0.404840
H	-3.423693	1.895752	0.244882
H	-4.108661	-0.459367	-0.229105
H	-2.414887	-2.236510	-0.389626
H	-0.243667	-2.989319	-0.069502
N	0.970032	0.769189	-0.135091
N	1.486839	-1.873685	0.408294
C	2.364662	-2.694594	-0.028198
H	3.377880	-2.643242	0.367853
H	2.162292	-3.449956	-0.796798
O	1.239812	2.117159	0.099990
C	2.606831	2.377403	-0.218845
H	2.806632	2.196242	-1.280959
H	2.768502	3.431922	0.013026
H	3.275193	1.755934	0.387017



TS3-OMe

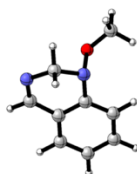
C	-0.999597	0.800051	0.189474
C	-0.146412	-0.385714	0.036208
C	-0.800179	-1.636193	-0.283128
C	-2.156291	-1.758172	-0.187934
C	-2.987213	-0.640086	0.141944
C	-2.421274	0.590623	0.300006
C	-0.573156	2.106440	-0.080087
H	-0.176946	-2.492773	-0.501889
H	-2.616428	-2.728451	-0.353942
H	-4.060424	-0.772442	0.230974
H	-3.046701	1.462173	0.475689
H	-1.347482	2.867234	-0.179293
N	1.162275	-0.285605	0.233182
N	0.653638	2.476313	-0.477122
C	1.728174	1.997393	0.072772
H	2.675123	2.091874	-0.456715
H	1.775419	1.743943	1.126076
O	1.853152	-1.373630	-0.317238
C	3.154404	-1.431211	0.262863
H	3.102700	-1.614562	1.342157
H	3.663243	-2.261774	-0.230281
H	3.704170	-0.499934	0.080002



7c

C	-0.936258	0.846575	-0.112275
---	-----------	----------	-----------

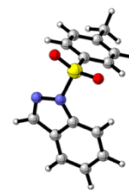
C	-0.230537	-0.303661	0.284305
C	-0.893535	-1.522811	0.433365
C	-2.268702	-1.588584	0.212832
C	-2.984867	-0.442515	-0.158760
C	-2.319450	0.768488	-0.328383
C	-0.167613	2.071935	-0.349253
H	-0.329040	-2.400614	0.730359
H	-2.788614	-2.533196	0.339321
H	-4.056659	-0.501183	-0.319517
H	-2.862730	1.658311	-0.635555
H	-0.671095	2.884905	-0.878856
N	1.180420	-0.220305	0.490834
N	1.049823	2.248954	0.008502
C	1.644573	1.144440	0.762543
H	2.725191	1.143515	0.606950
H	1.458651	1.335520	1.828760
O	1.806315	-0.681144	-0.745525
C	2.739794	-1.709189	-0.427432
H	2.244893	-2.581409	0.016612
H	3.198103	-1.993980	-1.378571
H	3.518656	-1.351333	0.257694



6k

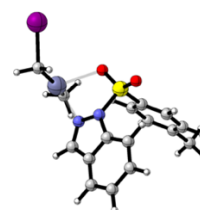
C	2.454276	0.632365	-1.096544
C	1.961224	0.011800	0.072634
C	2.311904	0.450692	1.355334
C	3.170086	1.541946	1.425582
C	3.679941	2.170148	0.267832
C	3.334183	1.722400	-0.998965
C	1.850439	-0.090271	-2.178981
H	1.930846	-0.038378	2.241749
H	3.461311	1.918253	2.401324
H	4.354425	3.013317	0.376598
H	3.726646	2.198333	-1.891692
H	1.971469	0.078522	-3.241349
N	1.169545	-1.049787	-0.375324
N	1.068771	-1.055448	-1.756105
S	-0.144527	-1.770808	0.484043
O	-0.462311	-3.006034	-0.225549
O	0.292351	-1.780532	1.881557
C	-1.464612	-0.599328	0.279467
C	-1.652149	0.388569	1.248750
C	-2.245415	-0.651420	-0.878122
C	-2.653837	1.335201	1.050785
H	-1.032326	0.407533	2.137652
C	-3.239731	0.305927	-1.053936
H	-2.075949	-1.424920	-1.618028
C	-3.460269	1.309451	-0.097038
H	-2.811830	2.105807	1.799327
H	-3.854750	0.275067	-1.948343
C	-4.561954	2.321289	-0.286225

H	-5.503412	1.943533	0.130419
H	-4.332756	3.261897	0.221597
H	-4.734301	2.530524	-1.345453



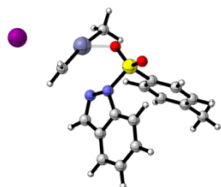
int1-Ts

C	2.020325	2.513849	1.170977
C	1.900196	2.076463	-0.166832
C	2.705593	2.575777	-1.196388
C	3.646697	3.532526	-0.834028
C	3.776583	3.990972	0.496742
C	2.967623	3.495181	1.508671
C	1.051406	1.749428	1.898651
H	2.593437	2.235097	-2.217663
H	4.297062	3.945127	-1.598916
H	4.521394	4.746599	0.724268
H	3.060741	3.848315	2.530255
H	0.817528	1.784191	2.954514
N	0.857024	1.148584	-0.173256
N	0.398731	0.924314	1.112276
Zn	-1.609605	-0.402759	1.398481
C	-2.893557	0.967032	0.517653
H	-2.439103	1.577400	-0.266505
H	-3.483594	1.624668	1.160563
C	-0.992976	-1.972795	2.572808
H	0.001191	-1.784222	2.998879
H	-0.936349	-2.916670	2.014734
H	-1.676925	-2.145704	3.413727
I	-4.526658	-0.117344	-0.639770
S	0.712988	-0.183199	-1.269961
O	-0.563072	-0.808573	-0.907371
O	0.941576	0.393056	-2.592164
C	3.256280	-1.167590	-1.525948
C	1.885511	-2.114822	0.264640
C	4.314776	-1.978845	-1.125587
H	3.355925	-0.492188	-2.367756
C	2.959657	-2.912634	0.644978
H	0.941856	-2.158877	0.795823
C	4.184581	-2.860163	-0.040971
H	5.256017	-1.927347	-1.664536
H	2.845476	-3.588549	1.487243
C	5.326549	-3.757613	0.362881
H	6.291770	-3.332552	0.075423
H	5.330812	-3.936298	1.441708
H	5.235707	-4.733311	-0.129641



TS1-Ts

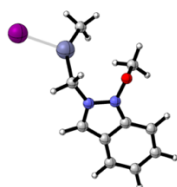
C	-2.139785	2.182728	-1.230438
C	-2.292541	1.946275	0.150639
C	-3.505622	2.146857	0.808042
C	-4.570613	2.594417	0.028481
C	-4.432777	2.840958	-1.352884
C	-3.219163	2.646564	-1.998727
C	-0.777915	1.902347	-1.520319
H	-3.608382	1.972750	1.870923
H	-5.530246	2.768343	0.504032
H	-5.289365	3.196984	-1.915332
H	-3.100595	2.847404	-3.057646
H	-0.220061	2.047290	-2.434065
N	-1.050712	1.510739	0.666559
N	-0.154531	1.505076	-0.420310
Zn	2.070868	-0.728174	-0.257888
C	1.255984	1.261499	-0.233871
H	1.535009	1.669615	0.736743
H	1.770638	1.809789	-1.023274
C	1.731212	-2.741682	-0.521706
H	1.221892	-2.955675	-1.469958
H	1.109075	-3.142348	0.287178
H	2.679507	-3.291570	-0.524949
I	4.884837	0.225807	-0.120134
S	-1.141019	0.045276	1.732277
O	0.221446	-0.461241	1.850960
O	-1.865570	0.558743	2.888982
C	-2.174470	-1.062600	0.809077
C	-3.499427	-1.230499	1.223456
C	-1.674927	-1.690350	-0.337400
C	-4.330525	-2.058845	0.475121
H	-3.863776	-0.730211	2.112264
C	-2.529655	-2.506610	-1.070262
H	-0.648174	-1.564322	-0.654663
C	-3.863939	-2.705805	-0.678959
H	-5.359325	-2.200656	0.791498
H	-2.152238	-3.000034	-1.960772
C	-4.765190	-3.619258	-1.468645
H	-5.818174	-3.360477	-1.331008
H	-4.532192	-3.583235	-2.536371
H	-4.633904	-4.657288	-1.140203



int2-Ts

C	-2.139785	2.182728	-1.230438
C	-2.292541	1.946275	0.150639
C	-3.505622	2.146857	0.808042
C	-4.570613	2.594417	0.028481
C	-4.432777	2.840958	-1.352884
C	-3.219163	2.646564	-1.998727
C	-0.777915	1.902347	-1.520319

H	-3.608382	1.972750	1.870923
H	-5.530246	2.768343	0.504032
H	-5.289365	3.196984	-1.915332
H	-3.100595	2.847404	-3.057646
H	-0.220061	2.047290	-2.434065
N	-1.050712	1.510739	0.666559
N	-0.154531	1.505076	-0.420310
Zn	2.070868	-0.728174	-0.257888
C	1.255984	1.261499	-0.233871
H	1.535009	1.669615	0.736743
H	1.770638	1.809789	-1.023274
C	1.731212	-2.741682	-0.521706
H	1.221892	-2.955675	-1.469958
H	1.109075	-3.142348	0.287178
H	2.679507	-3.291570	-0.524949
I	4.884837	0.225807	-0.120134
S	-1.141019	0.045276	1.732277
O	0.221446	-0.461241	1.850960
O	-1.865570	0.558743	2.888982
C	-2.174470	-1.062600	0.809077
C	-3.499427	-1.230499	1.223456
C	-1.674927	-1.690350	-0.337400
C	-4.330525	-2.058845	0.475121
H	-3.863776	-0.730211	2.112264
C	-2.529655	-2.506610	-1.070262
H	-0.648174	-1.564322	-0.654663
C	-3.863939	-2.705805	-0.678959
H	-5.359325	-2.200656	0.791498
H	-2.152238	-3.000034	-1.960772
C	-4.765190	-3.619258	-1.468645
H	-5.818174	-3.360477	-1.331008
H	-4.532192	-3.583235	-2.536371
H	-4.633904	-4.657288	-1.140203



int3-Ts

C	1.445124	1.062443	-1.166424
C	1.883361	0.281172	-0.072406
C	2.567728	0.806454	1.010482
C	2.797671	2.190027	1.018709
C	2.358225	2.988947	-0.047318
C	1.690116	2.446424	-1.145956
C	0.849671	0.183775	-2.101950
H	2.890710	0.169704	1.824062
H	3.324706	2.639229	1.853626
H	2.550074	4.057948	-0.022572
H	1.367961	3.075767	-1.968995
H	0.511021	0.355739	-3.110516
N	1.510962	-1.087412	-0.302741
N	0.953798	-1.097542	-1.637826
C	0.668425	-2.263853	-2.209779
H	0.906616	-3.171719	-1.687391

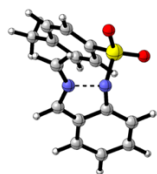
H	0.196316	-2.233616	-3.179358
S	0.300330	-1.682287	0.905654
O	-0.011143	-3.061148	0.530284
O	0.939719	-1.378569	2.185879
C	-1.110738	-0.646921	0.643534
C	-1.131441	0.627993	1.219354
C	-2.119872	-1.082653	-0.221164
C	-2.196221	1.472475	0.922735
H	-0.332267	0.945766	1.878084
C	-3.173644	-0.218205	-0.500371
H	-2.070722	-2.071221	-0.661571
C	-3.228937	1.066347	0.063083
H	-2.224862	2.464632	1.362965
H	-3.965239	-0.544084	-1.168426
C	-4.390363	1.982983	-0.225754
H	-4.087345	3.033020	-0.193701
H	-4.828858	1.776631	-1.205686
H	-5.179949	1.846758	0.523039



TS2-Ts

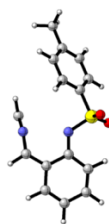
C	-1.529931	0.965374	1.124807
C	-1.908188	0.149542	0.029985
C	-2.707311	0.643543	-0.999354
C	-3.027935	2.003251	-0.989696
C	-2.619606	2.831636	0.068530
C	-1.889104	2.321845	1.138557
C	-0.988038	0.137738	2.150042
H	-3.004177	-0.007543	-1.812451
H	-3.592951	2.423309	-1.815524
H	-2.886357	3.883928	0.056584
H	-1.595165	2.957344	1.967582
H	-0.954222	0.376990	3.203952
N	-1.469398	-1.178964	0.185879
N	-0.824555	-1.127567	1.776825
C	-0.217026	-2.167322	2.287951
H	-0.551126	-3.155171	2.013444
H	0.666266	-2.005403	2.891673
S	-0.229713	-1.686537	-0.895709
O	0.151832	-3.035548	-0.469183
O	-0.788346	-1.460676	-2.234901
C	1.138007	-0.578000	-0.640440
C	1.085526	0.705593	-1.194574
C	2.197550	-0.974218	0.179488
C	2.115627	1.598477	-0.916032
H	0.255951	0.994723	-1.828951
C	3.218890	-0.064302	0.441841
H	2.213788	-1.973071	0.597620
C	3.194690	1.230498	-0.097096
H	2.081918	2.597608	-1.340427
H	4.048035	-0.364428	1.075880
C	4.318969	2.199496	0.170056

H	3.953894	3.229218	0.220349
H	4.834201	1.967574	1.105903
H	5.062436	2.156122	-0.634949



int4-Ts

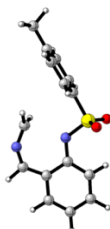
C	-2.816132	1.176768	-0.085282
C	-2.135431	-0.116201	-0.034074
C	-2.972225	-1.284734	-0.098224
C	-4.333076	-1.175038	-0.221548
C	-4.992463	0.088462	-0.281217
C	-4.245725	1.229288	-0.210277
C	-2.137925	2.391523	0.003626
H	-2.506645	-2.262015	-0.073870
H	-4.929645	-2.081400	-0.278729
H	-6.071533	0.133342	-0.376573
H	-4.722926	2.204736	-0.246703
H	-2.732930	3.305858	0.001027
N	-0.807853	-0.087186	0.066331
N	-0.847703	2.591823	0.246376
C	0.201126	2.923159	-0.366756
H	1.119462	3.081732	0.194943
H	0.234715	3.027186	-1.454260
S	0.087218	-1.453756	0.265470
O	-0.045795	-1.982336	1.644517
O	-0.085429	-2.431967	-0.836045
C	1.716193	-0.727017	0.099022
C	2.578149	-1.192702	-0.889995
C	2.113332	0.283719	0.980460
C	3.852362	-0.632213	-1.001730
H	2.248719	-1.974569	-1.564925
C	3.384189	0.834722	0.852616
H	1.429433	0.641991	1.742101
C	4.274573	0.385133	-0.137698
H	4.525147	-0.990323	-1.775870
H	3.694334	1.625271	1.530691
C	5.659806	0.974012	-0.244230
H	6.108420	0.772065	-1.220402
H	5.644620	2.057215	-0.089109
H	6.321518	0.547697	0.519269



TS3-Ts

C	-2.803743	1.245235	-0.171183
---	-----------	----------	-----------

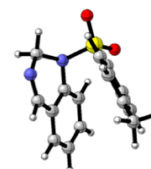
C	-2.117390	-0.038821	-0.086107
C	-2.943683	-1.195628	0.091287
C	-4.313651	-1.110766	0.007040
C	-4.978763	0.126833	-0.191419
C	-4.231369	1.273469	-0.253542
C	-2.170579	2.491822	0.037220
H	-2.474467	-2.161756	0.227150
H	-4.900820	-2.021226	0.088446
H	-6.059887	0.161038	-0.266040
H	-4.717736	2.240811	-0.347054
H	-2.804326	3.378635	0.034721
N	-0.776448	-0.054993	-0.216190
N	-0.940616	2.679977	0.467589
C	0.177425	2.134613	0.157762
H	0.967720	2.082746	0.904910
H	0.444241	1.905269	-0.869146
S	0.096036	-1.436243	0.076885
O	-0.115400	-1.968735	1.442588
O	-0.048903	-2.388813	-1.047684
C	1.740840	-0.735943	0.007523
C	2.313893	-0.456235	-1.234717
C	2.410395	-0.438808	1.193720
C	3.570681	0.141707	-1.280143
H	1.782324	-0.703585	-2.147187
C	3.669792	0.157358	1.129674
H	1.946770	-0.669850	2.146249
C	4.266848	0.458382	-0.102598
H	4.020685	0.365500	-2.243242
H	4.195355	0.392759	2.050739
C	5.640301	1.079365	-0.166539
H	5.733635	1.753879	-1.022558
H	5.869179	1.640952	0.743141
H	6.408632	0.304725	-0.277191



7k

C	-2.950337	1.236419	-0.066451
C	-2.197090	0.050025	0.011403
C	-2.885718	-1.167201	0.104160
C	-4.284558	-1.179935	0.018119
C	-5.021142	-0.007582	-0.148221
C	-4.337949	1.207099	-0.169391
C	-2.211494	2.474798	0.141457
H	-2.364169	-2.105319	0.233745
H	-4.795751	-2.135708	0.081541
H	-6.101981	-0.038338	-0.232393
H	-4.874849	2.149538	-0.237996
H	-2.789340	3.398566	0.230467
N	-0.780163	0.203108	-0.024786
N	-0.953205	2.537315	0.335155

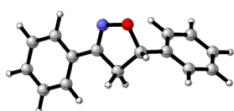
C	-0.172366	1.304538	0.080907
H	0.537532	1.230873	0.904644
H	0.419222	1.507532	-0.821671
S	0.149087	-1.269312	-0.009651
O	-0.096952	-1.984348	1.252432
O	-0.110809	-1.993922	-1.261765
C	1.809252	-0.658841	-0.028986
C	2.369863	-0.261905	-1.245432
C	2.492373	-0.516495	1.179611
C	3.644905	0.293642	-1.239570
H	1.818524	-0.389209	-2.170682
C	3.766047	0.042962	1.161481
H	2.028841	-0.832054	2.107429
C	4.358674	0.456623	-0.041368
H	4.094453	0.606727	-2.176951
H	4.308379	0.161976	2.094400
C	5.749487	1.036484	-0.053591
H	5.859340	1.791974	-0.836436
H	6.002532	1.491458	0.907386
H	6.487854	0.250381	-0.251759



9a

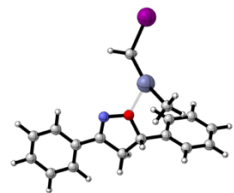
O	0.756444	-2.071631	0.089995
C	-0.944359	-0.713633	-0.261989
N	-0.535145	-1.691514	0.469050
C	1.288808	-1.121242	-0.888972
H	1.678491	-1.714836	-1.720191
C	0.059223	-0.289869	-1.309150
H	-0.302271	-0.542538	-2.311595
H	0.256724	0.784732	-1.285247
C	-2.272432	-0.113997	-0.080844
C	-2.711795	0.898234	-0.949597
C	-3.126358	-0.538224	0.955505
C	-3.974251	1.471128	-0.789376
H	-2.070595	1.240070	-1.755453
C	-4.383294	0.035964	1.111478
H	-2.791408	-1.316939	1.632065
C	-4.813358	1.043312	0.239874
H	-4.299567	2.252005	-1.469955
H	-5.031133	-0.299944	1.915567
H	-5.794848	1.490256	0.365416
C	2.397842	-0.298307	-0.269032
C	2.358344	0.056809	1.084697
C	3.452181	0.160668	-1.066755
C	3.356378	0.866108	1.628958
H	1.550794	-0.311920	1.708542
C	4.449719	0.972311	-0.522996
H	3.493929	-0.118480	-2.116715
C	4.403417	1.327774	0.826856
H	3.318339	1.133957	2.680855
H	5.264734	1.319892	-1.151047

H 5.180882 1.955179 1.252508



int1-oxime

O 0.804652 0.295801 0.426862
 N 1.700858 -0.777485 0.257984
 C 2.901240 -0.317814 0.187585
 Zn -1.459399 0.065496 1.019237
 C -1.967596 -1.367838 -0.387037
 H -1.592817 -2.379492 -0.215046
 H -1.760046 -1.109399 -1.428249
 C -1.497320 1.503071 2.483185
 H -0.663436 1.369307 3.184941
 H -2.423887 1.492992 3.069644
 H -1.392933 2.501054 2.041572
 I -4.212901 -1.705109 -0.429937
 C 2.974709 1.190265 0.274517
 H 3.239388 1.611347 -0.702023
 H 3.713362 1.534714 1.001037
 C 1.539791 1.542076 0.695128
 H 1.482052 1.714114 1.774469
 C 4.055955 -1.202771 -0.014552
 C 5.339980 -0.655805 -0.172044
 C 3.899328 -2.601736 -0.055668
 C 6.443261 -1.487641 -0.368890
 H 5.482876 0.419524 -0.144851
 C 5.002354 -3.426327 -0.250524
 H 2.910397 -3.029851 0.068225
 C 6.278779 -2.872943 -0.407924
 H 7.429936 -1.051118 -0.490139
 H 4.869559 -4.503642 -0.279071
 H 7.137814 -3.519822 -0.558540
 C 0.878703 2.669186 -0.053114
 C 0.481389 2.495679 -1.385812
 C 0.673135 3.903655 0.571228
 C -0.114573 3.546566 -2.083215
 H 0.626999 1.532153 -1.864798
 C 0.084638 4.958822 -0.130000
 H 0.966879 4.037066 1.608788
 C -0.311912 4.781606 -1.457296
 H -0.426212 3.402232 -3.113509
 H -0.071832 5.913409 0.363495
 H -0.776755 5.598958 -2.000592



TS1-oxime

O 1.108340 -0.898614 -0.920119

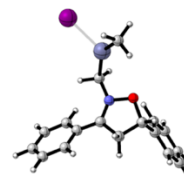
N 0.698036 0.380180 -0.527374
 C 1.638203 1.243661 -0.701277
 Zn -1.476665 -1.746999 -0.993926
 C -1.385899 0.114029 -0.076290
 H -1.613479 1.062123 -0.556139
 H -1.153499 0.244239 0.977507
 C -1.502905 -3.586460 -1.893138
 H -1.186814 -3.516726 -2.940606
 H -2.505520 -4.028482 -1.873823
 H -0.821648 -4.277828 -1.383277
 I -4.102339 0.017891 0.708347
 C 2.872361 0.609231 -1.303921
 H 3.786732 0.905175 -0.786383
 H 2.961914 0.901054 -2.355969
 C 2.554280 -0.888874 -1.130203
 H 2.732041 -1.453681 -2.047686
 C 1.501892 2.665765 -0.375649
 C 2.459016 3.574554 -0.860308
 C 0.438950 3.146310 0.412677
 C 2.345250 4.935385 -0.579307
 H 3.289178 3.223460 -1.464163
 C 0.332548 4.505308 0.691891
 H -0.291106 2.454413 0.814556
 C 1.282307 5.404514 0.195125
 H 3.087992 5.627129 -0.964184
 H -0.489607 4.863795 1.303363
 H 1.196209 6.463927 0.416514
 C 3.262869 -1.534370 0.042849
 C 2.667923 -1.606227 1.307275
 C 4.561334 -2.027938 -0.136313
 C 3.367873 -2.161128 2.381126
 H 1.657586 -1.237192 1.447867
 C 5.260385 -2.580182 0.937822
 H 5.025444 -1.981482 -1.118498
 C 4.664691 -2.647234 2.200417
 H 2.897492 -2.214663 3.358607
 H 6.265359 -2.963469 0.787542
 H 5.206196 -3.080481 3.036104



int2-oxime

O 1.228226 -1.380573 -0.601104
 N 0.780686 -0.105687 -0.208984
 C 1.535407 0.852071 -0.673713
 Zn -1.960229 -1.119719 -0.856767
 C -0.491788 -0.162715 0.417389
 H -0.832959 0.844317 0.634114
 H -0.424298 -0.769625 1.322550
 C -2.311301 -2.263061 -2.528323
 H -1.386788 -2.465646 -3.082591
 H -3.008987 -1.761698 -3.209548
 H -2.752752 -3.227723 -2.250632

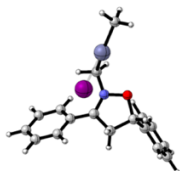
I -4.258877 -0.211681 0.811749
 C 2.571522 0.263906 -1.592305
 H 3.543197 0.746482 -1.483301
 H 2.246898 0.360929 -2.635602
 C 2.576142 -1.202977 -1.123971
 H 2.650879 -1.898202 -1.962111
 C 1.396355 2.271554 -0.360336
 C 1.764680 3.212333 -1.340198
 C 0.976554 2.724304 0.905505
 C 1.678480 4.576435 -1.070921
 H 2.105110 2.876277 -2.314371
 C 0.906140 4.088678 1.170361
 H 0.735424 2.011622 1.686000
 C 1.247155 5.017925 0.182380
 H 1.951864 5.293543 -1.838313
 H 0.590712 4.427362 2.152048
 H 1.185251 6.081127 0.392509
 C 3.623477 -1.504688 -0.069885
 C 3.296151 -1.637550 1.282353
 C 4.960603 -1.623669 -0.471522
 C 4.298797 -1.877852 2.225665
 H 2.261028 -1.566223 1.597818
 C 5.960089 -1.863849 0.470951
 H 5.219351 -1.529689 -1.523426
 C 5.630894 -1.989628 1.824030
 H 4.035307 -1.979757 3.274238
 H 6.993161 -1.956970 0.149523
 H 6.408218 -2.178365 2.558364



int3-oxime

O 0.914677 -1.416423 0.195606
 N 0.439985 -0.215000 0.744836
 C 0.671304 0.813911 -0.019853
 Zn -2.094133 -1.653271 1.195168
 C -0.406813 -0.449695 1.859101
 H -0.768476 0.501777 2.238446
 H 0.146484 -1.003242 2.619943
 C -3.253989 -3.296536 1.609130
 H -3.015718 -3.721438 2.591903
 H -3.099022 -4.081196 0.858957
 H -4.319653 -3.038046 1.604907
 I -2.612595 -0.110972 -1.327532
 C 1.283021 0.353213 -1.311347
 H 2.093378 1.004078 -1.642083
 H 0.504484 0.323987 -2.082202
 C 1.768722 -1.059280 -0.931306
 H 1.535028 -1.788240 -1.709173
 C 0.389686 2.205011 0.327230
 C -0.002356 3.086342 -0.695975
 C 0.570175 2.697782 1.632589
 C -0.240924 4.428478 -0.409773

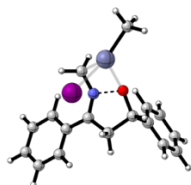
H	-0.142923	2.713401	-1.704651
C	0.340587	4.043357	1.908027
H	0.914873	2.035983	2.419818
C	-0.072010	4.909835	0.891207
H	-0.557956	5.098114	-1.202950
H	0.491376	4.417566	2.915703
H	-0.253889	5.957329	1.110966
C	3.233252	-1.122085	-0.551479
C	3.654595	-1.046701	0.779764
C	4.187472	-1.213510	-1.572968
C	5.017904	-1.055053	1.084863
H	2.921172	-0.995245	1.577437
C	5.548519	-1.220199	-1.267059
H	3.864417	-1.280417	-2.609082
C	5.967087	-1.139481	0.064234
H	5.336655	-0.998136	2.121496
H	6.280359	-1.294647	-2.065915
H	7.026236	-1.147954	0.303640



TS2-oxime

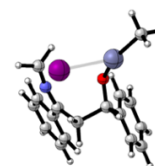
O	0.277343	-1.440017	0.288154
N	0.243145	0.087005	0.934365
C	0.735724	0.868778	0.015843
Zn	-1.994690	-1.559583	0.835431
C	-0.560796	0.143030	1.992276
H	-1.214121	1.005211	2.053673
H	-0.261599	-0.402481	2.880819
C	-2.714397	-3.335614	1.564019
H	-2.065983	-3.723433	2.357888
H	-2.762568	-4.085187	0.765779
H	-3.721805	-3.208135	1.975309
I	-2.960232	0.443396	-0.953087
C	0.924332	0.163521	-1.294266
H	1.784683	0.535525	-1.851116
H	0.020936	0.283404	-1.901728
C	1.085833	-1.323632	-0.869099
H	0.650330	-1.966587	-1.641006
C	1.112127	2.260300	0.268851
C	1.366645	3.101780	-0.831994
C	1.242384	2.784794	1.570895
C	1.737483	4.430092	-0.634954
H	1.258042	2.725384	-1.842898
C	1.631863	4.106161	1.758943
H	1.047675	2.154599	2.431012
C	1.875370	4.936213	0.658872
H	1.918390	5.068124	-1.494206
H	1.740418	4.493343	2.767217
H	2.166494	5.970900	0.811281
C	2.531776	-1.708287	-0.608174
C	3.036706	-1.808066	0.691602
C	3.387170	-1.929618	-1.695420

C	4.383543	-2.116007	0.901760
H	2.371615	-1.652707	1.534133
C	4.731524	-2.238316	-1.486252
H	2.998809	-1.861388	-2.709075
C	5.234239	-2.329615	-0.184704
H	4.766549	-2.190147	1.915575
H	5.384766	-2.410722	-2.336722
H	6.280469	-2.570182	-0.020234



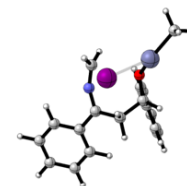
int4-oxime

O	-0.336013	0.939659	-0.503077
N	0.105193	-1.891670	-0.404136
C	1.008949	-1.370785	0.326422
Zn	-2.166795	1.501828	-0.653525
C	-0.942399	-2.160374	-1.039184
H	-1.469643	-3.095252	-0.862226
H	-1.275316	-1.498913	-1.836842
C	-3.559646	2.881793	-1.220897
H	-3.091402	3.795996	-1.604305
H	-4.193041	3.155682	-0.369157
H	-4.212594	2.481043	-2.005042
I	-3.575213	-1.037153	0.514307
C	0.527043	-0.383201	1.345775
H	1.183823	-0.345515	2.215354
H	-0.477995	-0.668972	1.662866
C	0.393038	1.049505	0.656861
H	-0.106144	1.650232	1.441472
C	2.426704	-1.672700	0.065338
C	3.436978	-1.150609	0.891231
C	2.786160	-2.470865	-1.038875
C	4.776096	-1.409705	0.609232
H	3.190099	-0.522386	1.736320
C	4.123661	-2.727238	-1.314801
H	2.014600	-2.880745	-1.682392
C	5.122959	-2.194970	-0.491758
H	5.547296	-0.991543	1.247722
H	4.390065	-3.338344	-2.171133
H	6.167864	-2.392735	-0.710505
C	1.774344	1.660815	0.434270
C	2.339760	1.684095	-0.843868
C	2.513028	2.165463	1.512536
C	3.628941	2.184060	-1.040566
H	1.752705	1.300684	-1.671402
C	3.802637	2.664602	1.320885
H	2.077649	2.160800	2.510066
C	4.366746	2.671127	0.041270
H	4.059277	2.191250	-2.038451
H	4.364807	3.051907	2.166219
H	5.369838	3.059422	-0.110740



TS3-oxime

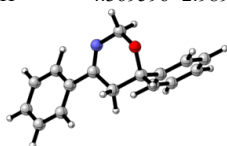
O	0.681773	1.417217	0.386523
N	-0.646739	-0.853284	1.288336
C	-1.266719	-0.901797	0.172974
Zn	2.604343	1.385873	0.110594
C	0.308541	-0.523598	2.036028
H	1.194820	-1.158979	2.097860
H	0.212193	0.340138	2.690226
C	4.266846	2.545564	0.374460
H	4.580064	2.535739	1.425439
H	4.070997	3.587178	0.093091
H	5.106475	2.182297	-0.228421
I	3.085875	-1.639197	-0.359991
C	-0.600646	-0.188821	-0.970229
H	-1.224413	-0.242156	-1.860973
H	0.336467	-0.719069	-1.173382
C	-0.228779	1.313384	-0.651157
H	0.179221	1.689187	-1.607630
C	-2.547931	-1.616504	0.079325
C	-3.469432	-1.306832	-0.935478
C	-2.873108	-2.597434	1.035964
C	-4.695854	-1.966566	-0.987382
H	-3.251316	-0.529836	-1.658525
C	-4.091889	-3.262465	0.969205
H	-2.159711	-2.842335	1.816674
C	-5.006207	-2.947313	-0.042622
H	-5.408446	-1.713854	-1.765752
H	-4.330902	-4.026379	1.702045
H	-5.958500	-3.466280	-0.092632
C	-1.523098	2.079472	-0.373655
C	-1.835893	2.510038	0.918199
C	-2.442109	2.312010	-1.407290
C	-3.051688	3.149410	1.178532
H	-1.108448	2.348241	1.706264
C	-3.656724	2.949189	-1.151306
H	-2.202921	1.996493	-2.421053
C	-3.967333	3.367081	0.146869
H	-3.282467	3.479785	2.187749
H	-4.357649	3.123541	-1.962974
H	-4.912015	3.863862	0.348534



10a

C	-0.861741	0.860216	-0.065872
---	-----------	----------	-----------

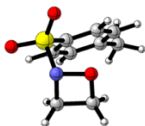
N	-0.411606	1.268482	-1.194700
C	0.879755	1.905628	-1.269934
H	1.541164	1.222688	-1.827701
H	0.780064	2.828457	-1.850605
O	1.486966	2.292982	-0.042267
C	-0.089940	1.022464	1.235362
H	-0.478398	1.893689	1.774884
H	-0.234451	0.159085	1.889702
C	1.393859	1.249832	0.944472
H	1.878098	1.670427	1.831416
C	-2.191039	0.186534	-0.031805
C	-2.875973	-0.021555	1.176080
C	-2.788463	-0.249907	-1.227661
C	-4.124977	-0.645452	1.188113
H	-2.447931	0.313673	2.114687
C	-4.029466	-0.878945	-1.214108
H	-2.258222	-0.089535	-2.159737
C	-4.704217	-1.079026	-0.004773
H	-4.643145	-0.791813	2.131068
H	-4.472599	-1.217190	-2.146193
H	-5.672698	-1.570158	0.005438
C	2.182925	0.017887	0.509809
C	3.551429	0.184755	0.247349
C	1.615800	-1.248606	0.331567
C	4.336084	-0.887220	-0.172144
H	3.994465	1.169459	0.367631
C	2.400672	-2.327212	-0.087925
H	0.558244	-1.410370	0.511579
C	3.760889	-2.150948	-0.339863
H	5.394209	-0.739549	-0.367621
H	1.943534	-3.303406	-0.220311
H	4.369596	-2.989358	-0.665215



11a

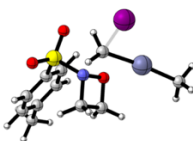
C	1.221636	2.373884	-0.284166
C	1.792235	1.374522	-1.292551
H	1.660498	3.373658	-0.290962
H	0.130542	2.430156	-0.239306
H	2.634638	1.718758	-1.892513
H	1.068903	0.859432	-1.927156
O	1.756140	1.570720	0.818726
N	2.283047	0.574226	-0.116027
S	1.463830	-0.943972	0.155890
O	1.839405	-1.752153	-1.012452
O	1.839595	-1.342930	1.515241
C	-0.284840	-0.611913	0.110975
C	-0.899200	-0.040776	1.230918
C	-0.998246	-0.856129	-1.065516
C	-2.248933	0.288058	1.158776
H	-0.327785	0.139440	2.133204
C	-2.350418	-0.524428	-1.112956
H	-0.502249	-1.306731	-1.917799

C	-2.993907	0.052738	-0.008568
H	-2.734846	0.733335	2.021991
H	-2.913670	-0.716214	-2.021337
C	-4.463493	0.386226	-0.058026
H	-4.806924	0.535034	-1.084965
H	-5.055343	-0.429896	0.373409
H	-4.686484	1.288812	0.517938



four TS1

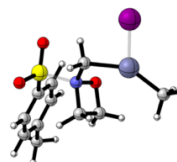
C	1.450086	1.771454	0.948717
C	1.021264	0.531773	1.737878
H	0.926058	2.699980	1.177749
H	2.526708	1.931402	0.862980
H	0.168670	0.659874	2.405340
H	1.807066	-0.041492	2.230118
O	0.914203	1.164121	-0.281117
N	0.558012	-0.049534	0.430632
S	1.504944	-1.410139	-0.215138
O	1.315925	-2.452413	0.797292
O	1.020246	-1.556766	-1.587518
C	3.184949	-0.845452	-0.220792
C	3.618735	-0.015825	-1.261670
C	4.020037	-1.179319	0.850238
C	4.914810	0.486263	-1.215029
H	2.953930	0.226106	-2.082064
C	5.315024	-0.667665	0.871269
H	3.663983	-1.834123	1.637756
C	5.779713	0.171849	-0.152987
H	5.263432	1.132738	-2.014893
H	5.974272	-0.924311	1.695040
C	7.190350	0.702615	-0.135122
H	7.588440	0.750738	0.881678
H	7.849948	0.048261	-0.717764
H	7.245755	1.700162	-0.579841
Zn	-1.921715	1.690848	-0.067878
C	-1.593948	-0.335521	0.191399
H	-1.605047	-0.872843	1.136945
H	-1.407141	-1.005352	-0.644725
C	-2.144911	3.712085	-0.180696
H	-2.956440	4.058585	0.469550
H	-2.381396	4.022446	-1.205185
H	-1.228222	4.232817	0.121145
I	-4.325724	-0.902538	-0.055438



four int1

C	1.391948	1.820257	0.368440
C	0.976395	0.836460	1.465867

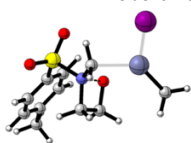
H	0.798995	2.732971	0.304759
H	2.460894	2.020115	0.283331
H	0.100365	1.106340	2.052557
H	1.761750	0.427492	2.098910
O	0.956333	0.854920	-0.657087
N	0.577719	-0.108973	0.357055
S	1.841313	-1.595582	0.152582
O	1.746680	-2.262430	1.452974
O	1.391869	-2.219171	-1.090786
C	3.406305	-0.807321	-0.052055
C	3.767239	-0.334423	-1.320125
C	4.227772	-0.633583	1.067841
C	4.984351	0.321457	-1.456741
H	3.110072	-0.480825	-2.168823
C	5.441699	0.025907	0.900972
H	3.929217	-1.020259	2.035850
C	5.837774	0.511748	-0.355373
H	5.280282	0.692502	-2.433162
H	6.093213	0.161791	1.758470
C	7.167604	1.196528	-0.532546
H	7.535372	1.611131	0.409281
H	7.915011	0.480131	-0.894360
H	7.105089	2.001384	-1.270260
Zn	-2.181275	1.110790	0.068132
C	-0.802332	-0.540770	0.271415
H	-1.007124	-1.088190	1.195830
H	-0.894274	-1.206227	-0.589564
C	-2.262852	3.162176	0.196171
H	-3.289593	3.514129	0.348535
H	-1.881690	3.633927	-0.718127
H	-1.657932	3.532444	1.034096
I	-4.584923	-0.556370	-0.215018



four TS2

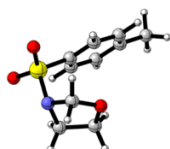
C	1.484313	1.705975	0.818224
C	1.121796	0.597755	1.806458
H	0.999080	2.664517	1.016391
H	2.560200	1.844212	0.672879
H	0.350096	0.843640	2.534785
H	1.937866	0.066643	2.296815
O	0.875224	1.032004	-0.304951
N	0.506207	-0.244029	0.711154
S	1.633861	-1.579251	-0.035321
O	1.670800	-2.577648	1.032994
O	1.017388	-1.847237	-1.331692
C	3.212657	-0.804902	-0.206686
C	3.483701	-0.035951	-1.344051
C	4.151546	-0.972699	0.817164
C	4.722881	0.585465	-1.439375
H	2.736105	0.077892	-2.118900
C	5.384539	-0.338813	0.696012

H	3.925734	-1.596187	1.674732
C	5.685351	0.454237	-0.422344
H	4.949478	1.184949	-2.315736
H	6.124619	-0.464637	1.480185
C	7.005231	1.174005	-0.519660
H	7.322435	1.289578	-1.559353
H	6.918763	2.179289	-0.089524
H	7.789931	0.648033	0.030242
Zn	-2.097014	1.127776	0.053152
C	-0.807566	-0.619205	0.806070
H	-1.182479	-0.618215	1.826646
H	-1.097620	-1.445762	0.165794
C	-1.737006	3.146230	0.080242
H	-2.621791	3.731303	-0.192277
H	-0.931973	3.373005	-0.627483
H	-1.413818	3.468023	1.077606
I	-4.450819	-0.496470	-0.256668



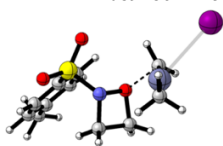
12a

C	0.909762	2.171996	-0.838614
C	1.827749	1.044373	-1.382567
H	1.197630	3.149007	-1.242317
H	-0.145623	1.987381	-1.057355
H	2.738875	1.447659	-1.830788
H	1.345379	0.397586	-2.115524
O	1.072212	2.147867	0.589523
N	2.218308	0.285144	-0.171329
S	1.328978	-1.144848	0.118387
O	1.598914	-2.006883	-1.039141
O	1.696957	-1.563091	1.477937
C	-0.410352	-0.734419	0.100574
C	-0.998370	-0.200000	1.250559
C	-1.136755	-0.880737	-1.082551
C	-2.331761	0.191351	1.204631
H	-0.422064	-0.099122	2.162792
C	-2.471852	-0.480665	-1.108871
H	-0.666198	-1.310446	-1.959498
C	-3.087468	0.061927	0.027602
H	-2.795783	0.606191	2.094700
H	-3.042909	-0.593634	-2.025633
C	-4.538784	0.470777	0.003169
H	-5.166112	-0.313546	0.443295
H	-4.704255	1.382259	0.585011
H	-4.890793	0.642033	-1.017284
C	2.176932	1.302806	0.881877
H	3.124723	1.857053	0.834900
H	2.056059	0.861538	1.871408



four TS1'

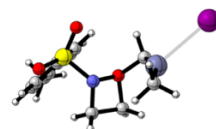
C	0.835552	0.567509	-2.078570
C	1.486252	1.739082	-1.341265
H	-0.093803	0.803875	-2.599065
H	1.476892	-0.087922	-2.665650
H	1.120775	2.739406	-1.567089
H	2.578239	1.712762	-1.343105
O	0.524111	-0.063631	-0.773492
N	0.865477	1.196642	-0.088091
S	1.883634	0.826162	1.285496
O	2.255035	2.158508	1.767408
O	1.076532	-0.100469	2.079555
C	3.311564	-0.009234	0.647877
C	3.220758	-1.369201	0.329097
C	4.481990	0.721898	0.420995
C	4.332455	-1.998389	-0.222014
H	2.304472	-1.916528	0.516393
C	5.582377	0.068079	-0.127506
H	4.527063	1.773473	0.681292
C	5.525992	-1.294876	-0.456458
H	4.275855	-3.053525	-0.472436
H	6.498351	0.624580	-0.301805
C	6.732291	-2.000388	-1.021681
H	7.400537	-1.303433	-1.534131
H	7.305668	-2.476191	-0.216990
H	6.442040	-2.786795	-1.723936
Zn	-2.274003	1.348646	-0.417253
C	-1.322587	-0.497115	-0.436679
H	-1.052659	-0.989569	0.495410
H	-1.353964	-1.212017	-1.258539
C	-3.125234	3.208441	-0.450870
H	-3.787677	3.320548	-1.317183
H	-2.373545	4.005020	-0.496059
H	-3.726398	3.365711	0.452253
I	-4.089286	-1.459320	0.183992



four int1'

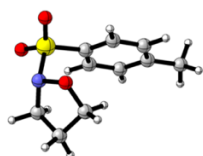
C	0.835552	0.567509	-2.078570
C	1.486252	1.739082	-1.341265
H	-0.093803	0.803875	-2.599065
H	1.476892	-0.087922	-2.665650
H	1.120775	2.739406	-1.567089
H	2.578239	1.712762	-1.343105
O	0.524111	-0.063631	-0.773492
N	0.865477	1.196642	-0.088091
S	1.883634	0.826162	1.285496
O	2.255035	2.158508	1.767408
O	1.076532	-0.100469	2.079555
C	3.311564	-0.009234	0.647877
C	3.220758	-1.369201	0.329097

C	4.481990	0.721898	0.420995
C	4.332455	-1.998389	-0.222014
H	2.304472	-1.916528	0.516393
C	5.582377	0.068079	-0.127506
H	4.527063	1.773473	0.681292
C	5.525992	-1.294876	-0.456458
H	4.275855	-3.053525	-0.472436
H	6.498351	0.624580	-0.301805
C	6.732291	-2.000388	-1.021681
H	7.400537	-1.303433	-1.534131
H	7.305668	-2.476191	-0.216990
H	6.442040	-2.786795	-1.723936
Zn	-2.274003	1.348646	-0.417253
C	-1.322587	-0.497115	-0.436679
H	-1.052659	-0.989569	0.495410
H	-1.353964	-1.212017	-1.258539
C	-3.125234	3.208441	-0.450870
H	-3.787677	3.320548	-1.317183
H	-2.373545	4.005020	-0.496059
H	-3.726398	3.365711	0.452253
I	-4.089286	-1.459320	0.183992



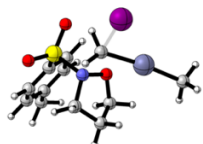
15

C	-1.109505	2.186801	-0.647228
C	-2.084507	1.035214	1.167652
H	-1.206452	2.960108	-1.411371
H	-0.049109	1.994136	-0.446171
H	-3.002881	0.901746	1.739134
H	-1.235238	0.735191	1.788921
O	-1.746994	1.008080	-1.190468
N	-2.176695	0.200191	-0.072776
S	-1.225109	-1.252539	-0.056880
O	-1.579143	-1.895423	1.217061
O	-1.493032	-1.916170	-1.335721
C	0.487119	-0.765960	-0.016949
C	1.123426	-0.417238	-1.212874
C	1.141117	-0.656360	1.213061
C	2.430953	0.055013	-1.163961
H	0.597741	-0.513251	-2.155259
C	2.452002	-0.184846	1.238488
H	0.635178	-0.949245	2.126032
C	3.113585	1.80858	0.057347
H	2.932573	0.330251	-2.087132
H	2.968764	-0.100513	2.189892
C	4.540474	0.667183	0.089888
H	4.722036	1.420578	-0.681800
H	4.795849	1.096567	1.062106
H	5.232159	-0.163127	-0.096336
C	-1.892689	2.457028	0.629859
H	-1.354674	3.091598	1.336668
H	-2.855812	2.917209	0.396153



five TS1

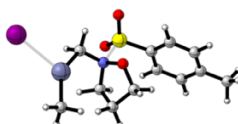
C	1.596147	1.991856	0.491996
C	0.858239	0.304400	1.977158
H	1.391500	2.965083	0.044431
H	2.661520	1.753884	0.413446
H	0.034151	-0.002466	2.619891
H	1.769291	-0.204800	2.299163
O	0.820110	1.038265	-0.284130
N	0.516007	-0.077546	0.566752
S	1.403502	-1.492913	-0.060928
O	1.276063	-2.481738	1.013606
O	0.837159	-1.721500	-1.390103
C	3.086323	-0.960514	-0.220211
C	3.469191	-0.268885	-1.375138
C	3.979598	-1.185706	0.831871
C	4.771996	0.209150	-1.463262
H	2.758824	-0.112080	-2.177925
C	5.279958	-0.699654	0.718442
H	3.665895	-1.743094	1.707460
C	5.694353	0.004189	-0.422885
H	5.081333	0.748430	-2.353628
H	5.984074	-0.872379	1.526776
C	7.111797	0.500503	-0.551220
H	7.157260	1.432686	-1.121150
H	7.569774	0.666132	0.427329
H	7.725232	-0.237262	-1.082426
C	1.059507	1.820474	1.905519
H	1.754005	2.174070	2.669272
H	0.106525	2.343964	2.017804
Zn	-1.898385	1.652559	-0.205663
C	-1.625492	-0.345244	0.246036
H	-1.712093	-0.818254	1.221124
H	-1.417387	-1.075400	-0.531619
C	-1.953394	3.666311	-0.530026
H	-2.829868	4.127097	-0.060220
H	-1.990346	3.892618	-1.601979
H	-1.060177	4.151545	-0.117808
I	-4.362302	-0.929030	-0.133719



five int1

C	1.629604	1.876761	-0.362856
C	0.824911	0.803691	1.585832
H	1.415213	2.605455	-1.145181

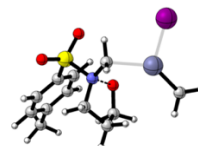
H	2.708299	1.707915	-0.292846
H	-0.027021	0.698193	2.254285
H	1.729386	0.459087	2.085753
O	0.972931	0.649066	-0.788590
N	0.570911	-0.075568	0.378587
S	1.808202	-1.636884	0.398672
O	1.740426	-2.101683	1.788178
O	1.315200	-2.439557	-0.720061
C	3.386963	-0.938648	0.031913
C	3.734566	-0.723295	-1.306718
C	4.214504	-0.538475	1.087809
C	4.941572	-0.090957	-1.581715
H	3.071685	-1.039410	-2.103115
C	5.416885	0.091785	0.783684
H	3.929422	-0.731725	2.115807
C	5.796438	0.328979	-0.547890
H	5.225701	0.083041	-2.614932
H	6.071696	0.403729	1.591503
C	7.111705	0.992489	-0.862256
H	7.077904	1.512868	-1.822827
H	7.394018	1.707624	-0.085000
H	7.908578	0.241344	-0.922077
C	0.993814	2.195495	0.981954
H	1.627942	2.827855	1.605016
H	0.023259	2.674301	0.845223
Zn	-2.244618	1.065636	0.005872
C	-0.807140	-0.525202	0.210082
H	-1.049256	-1.131834	1.086604
H	-0.841527	-1.146095	-0.686746
C	-2.503228	3.104868	0.147936
H	-2.326745	3.457052	1.172253
H	-3.525950	3.388873	-0.126219
H	-1.819018	3.652684	-0.512392
I	-4.619899	-0.659405	0.281000



five TS2

C	1.408183	1.932401	0.598516
C	1.029245	0.171624	2.179814
H	1.059442	2.905011	0.232018
H	2.504699	1.885013	0.517372
H	0.462857	-0.231120	3.017448
H	2.064792	-0.160531	2.258542
O	0.794661	0.933236	-0.187734
N	0.454207	-0.390230	0.915094
S	1.556933	-1.667889	0.053627
O	1.717774	-2.679567	1.099317
O	0.850483	-1.952545	-1.192149
C	3.099779	-0.857389	-0.250935
C	3.262737	-0.109453	-1.423029
C	4.129439	-1.004276	0.682854
C	4.485075	0.509117	-1.645796
H	2.443600	-0.007350	-2.123183

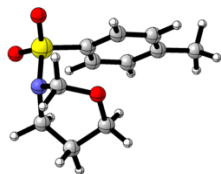
C	5.345569	-0.369957	0.436272
H	3.987898	-1.611766	1.569514
C	5.541524	0.393806	-0.722728
H	4.626831	1.094727	-2.549181
H	6.152992	-0.475300	1.154040
C	6.861929	1.065047	-0.997866
H	7.397376	0.538868	-1.796818
H	6.715799	2.096407	-1.333576
H	7.502755	1.074292	-0.113180
C	0.956340	1.690280	2.041899
H	1.600208	2.182685	2.774121
H	-0.072280	2.029653	2.191658
Zn	-2.019470	1.081322	-0.053876
C	-0.876861	-0.705337	0.876858
H	-1.363628	-0.739012	1.845708
H	-1.153812	-1.456068	0.144856
C	-1.823998	3.118246	-0.269818
H	-1.378701	3.569629	0.624176
H	-2.792330	3.598665	-0.446117
H	-1.169309	3.336450	-1.121345
I	-4.405897	-0.529542	-0.363871



16

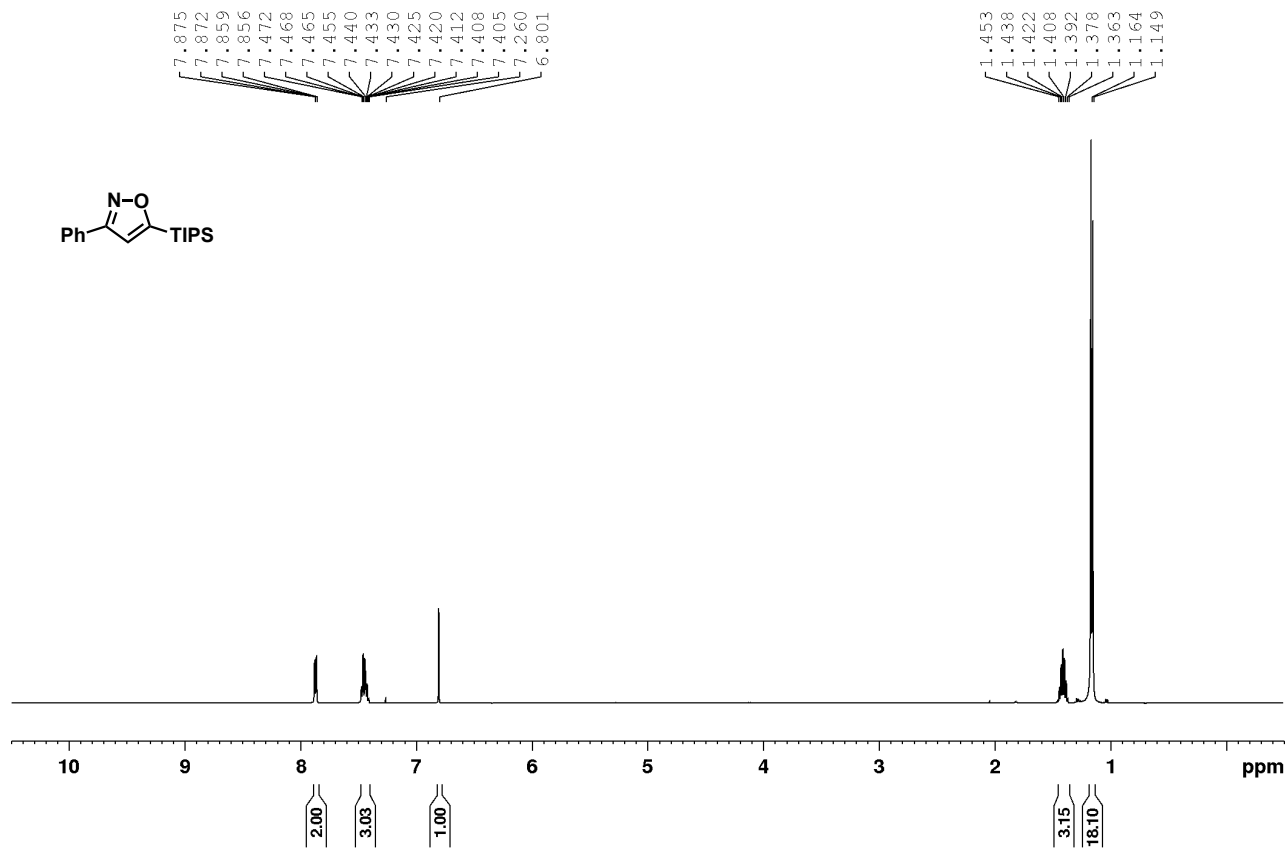
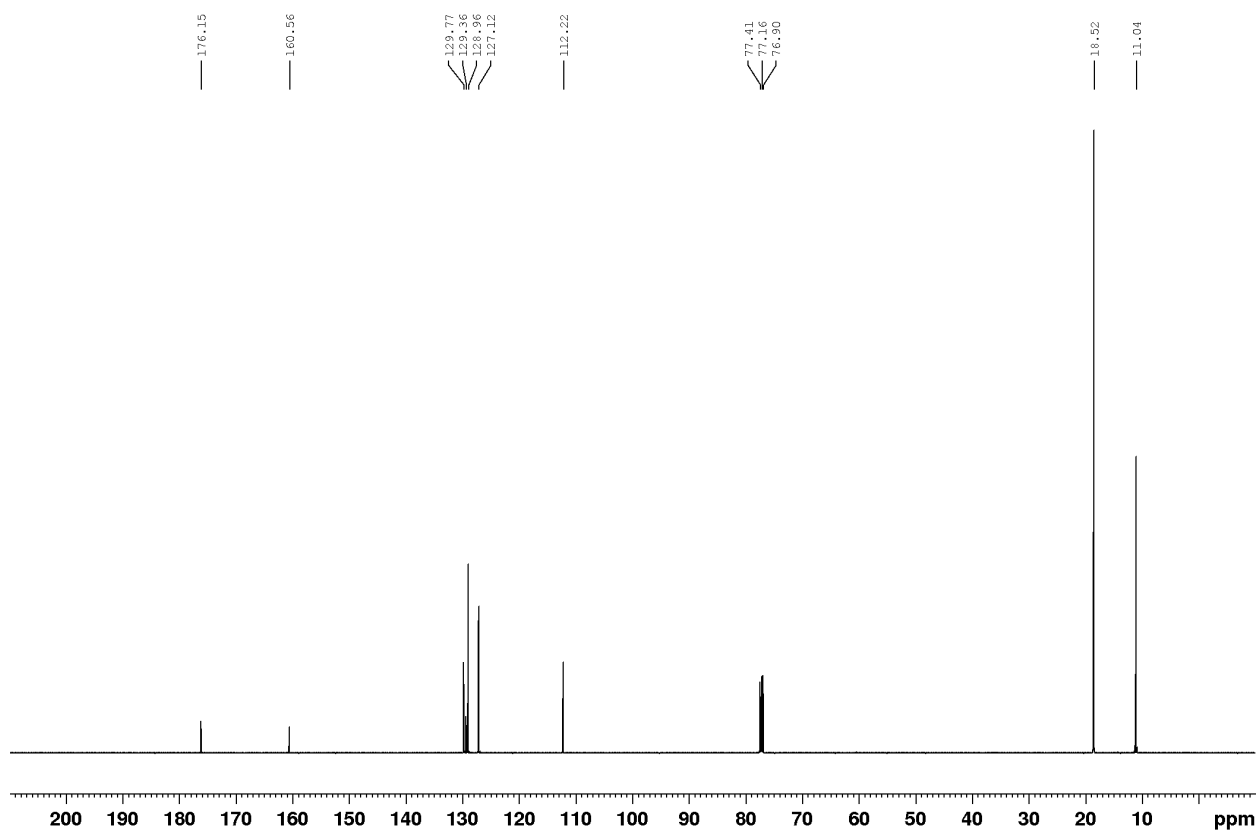
C	-0.775128	2.382967	0.047248
C	-1.973593	0.646232	1.417249
H	-0.639834	3.452108	-0.143942
H	0.202530	1.956814	0.310436
H	-2.871974	0.448051	2.008375
H	-1.122779	0.239137	1.969595
O	-1.208470	1.777556	-1.188944
N	-2.086737	-0.055369	0.105622
S	-1.099632	-1.408283	-0.105355
O	-1.315375	-2.248795	1.080322
O	-1.389670	-1.917438	-1.453402
C	0.600092	-0.852573	-0.071391
C	1.152328	-0.281182	-1.221764
C	1.325442	-0.923695	1.118997
C	2.445816	0.225706	-1.166972
H	0.573462	-0.226270	-2.135601
C	2.621291	-0.409082	1.153924
H	0.884725	-1.384615	1.995558
C	3.199112	0.173131	0.018085
H	2.880631	0.672099	-2.056649
H	3.190025	-0.462380	2.077610
C	4.609106	0.707345	0.050812
H	5.307410	-0.024004	-0.373405
H	4.700512	1.622896	-0.540987
H	4.934279	0.921011	1.072225
C	-1.762845	2.151284	1.190367
H	-1.374693	2.606949	2.105963
H	-2.713974	2.645967	0.969653

C -2.259913 0.840295 -1.033189
H -3.223067 1.344632 -0.886393
H -2.308120 0.254567 -1.950102

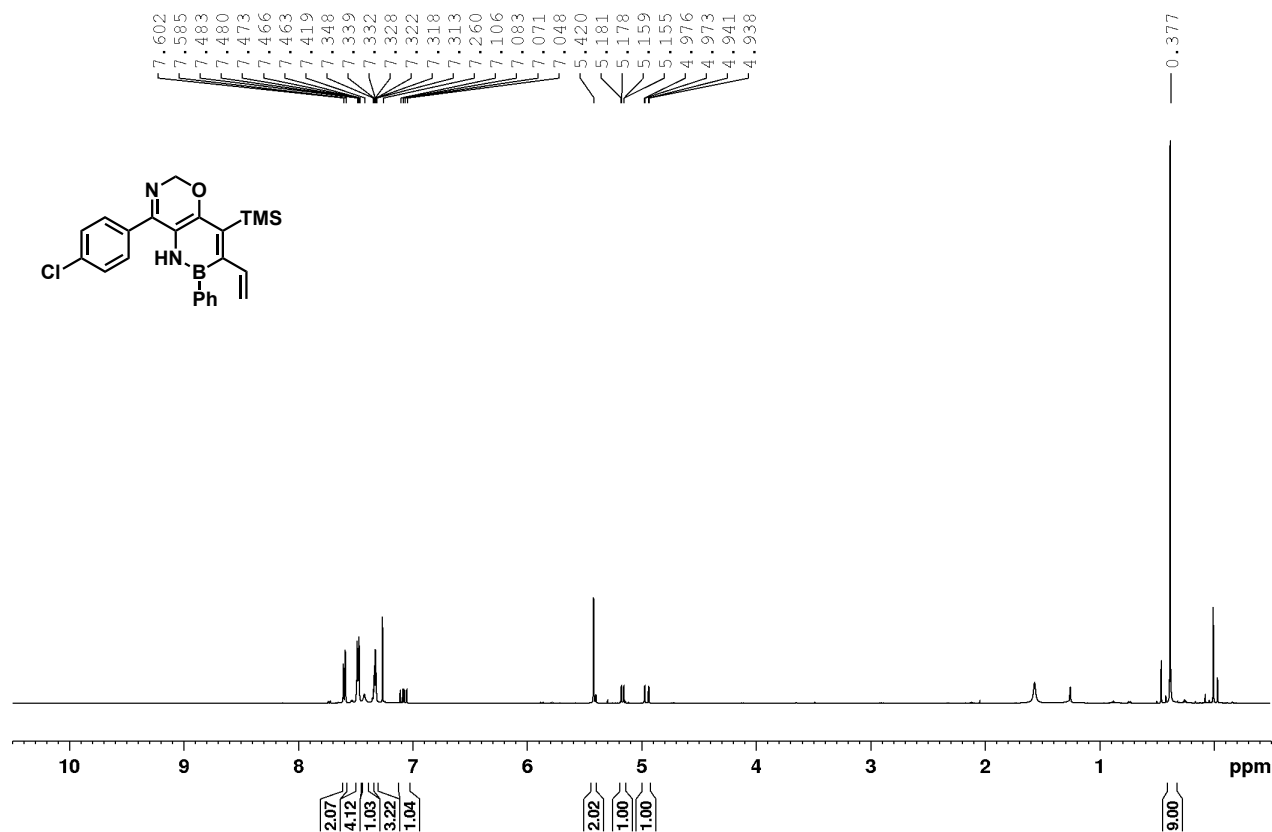


5. NMR spectra

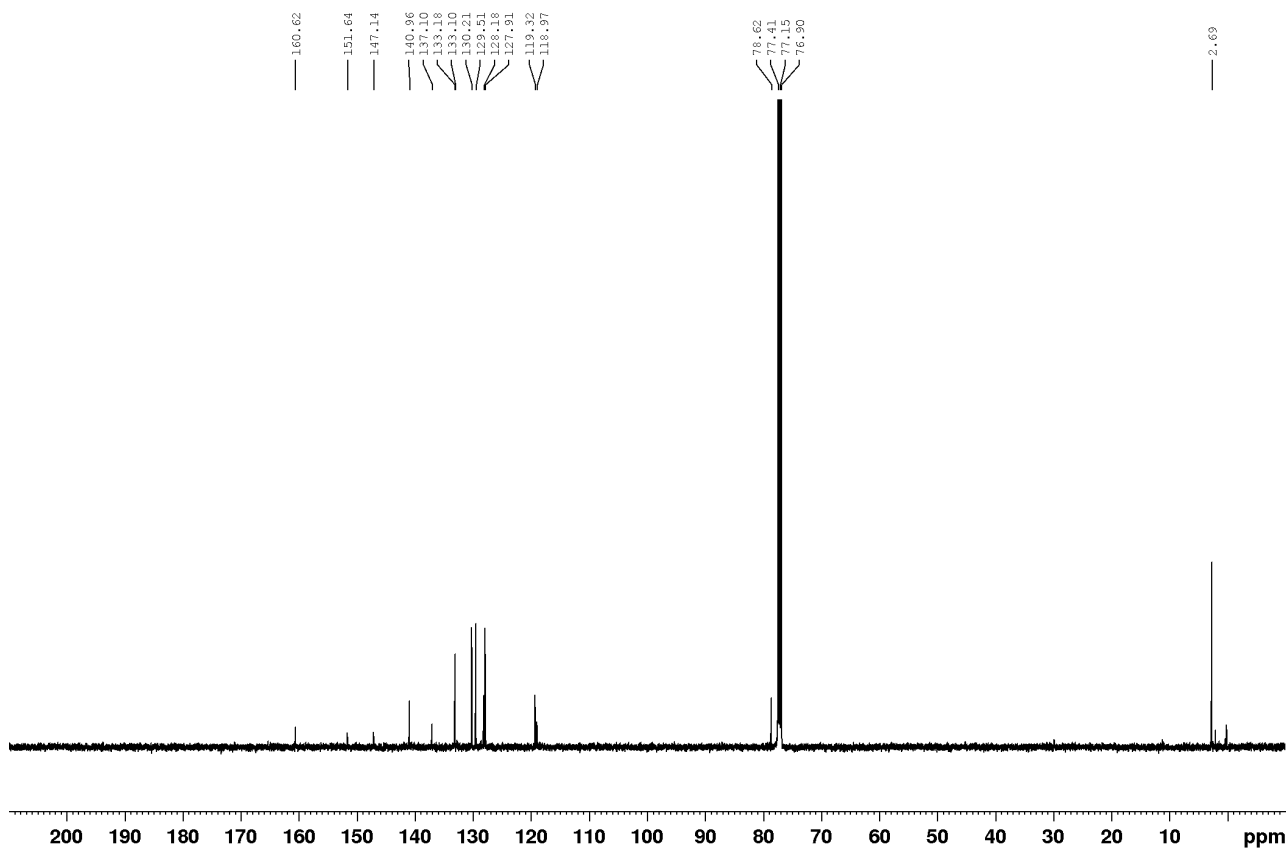
3-Phenyl-5-(triisopropylsilyl)isoxazole (4p)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

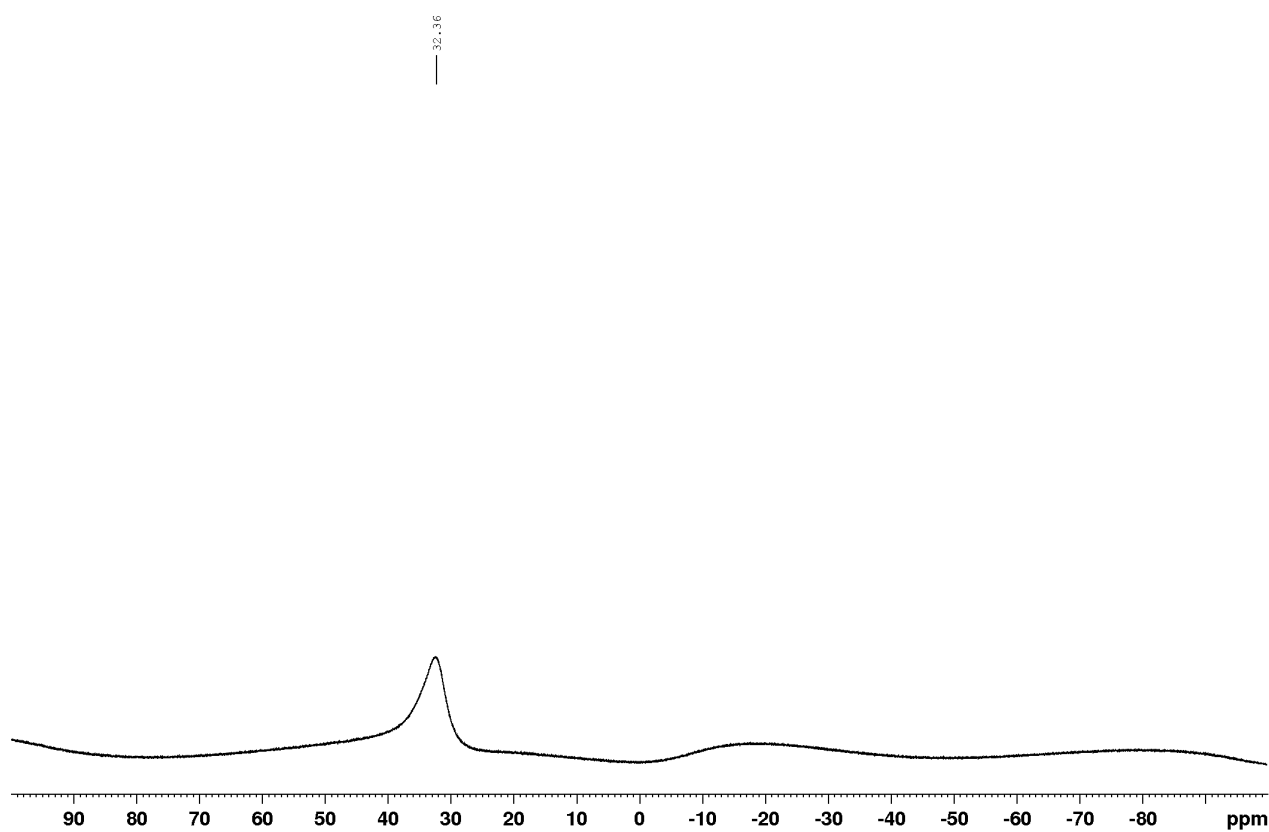
8-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-4-(trimethylsilyl)-3-vinyl-2,6-dihydro-1H-[1,2]azaborinino[6,5-e][1,3]oxazine (2)
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

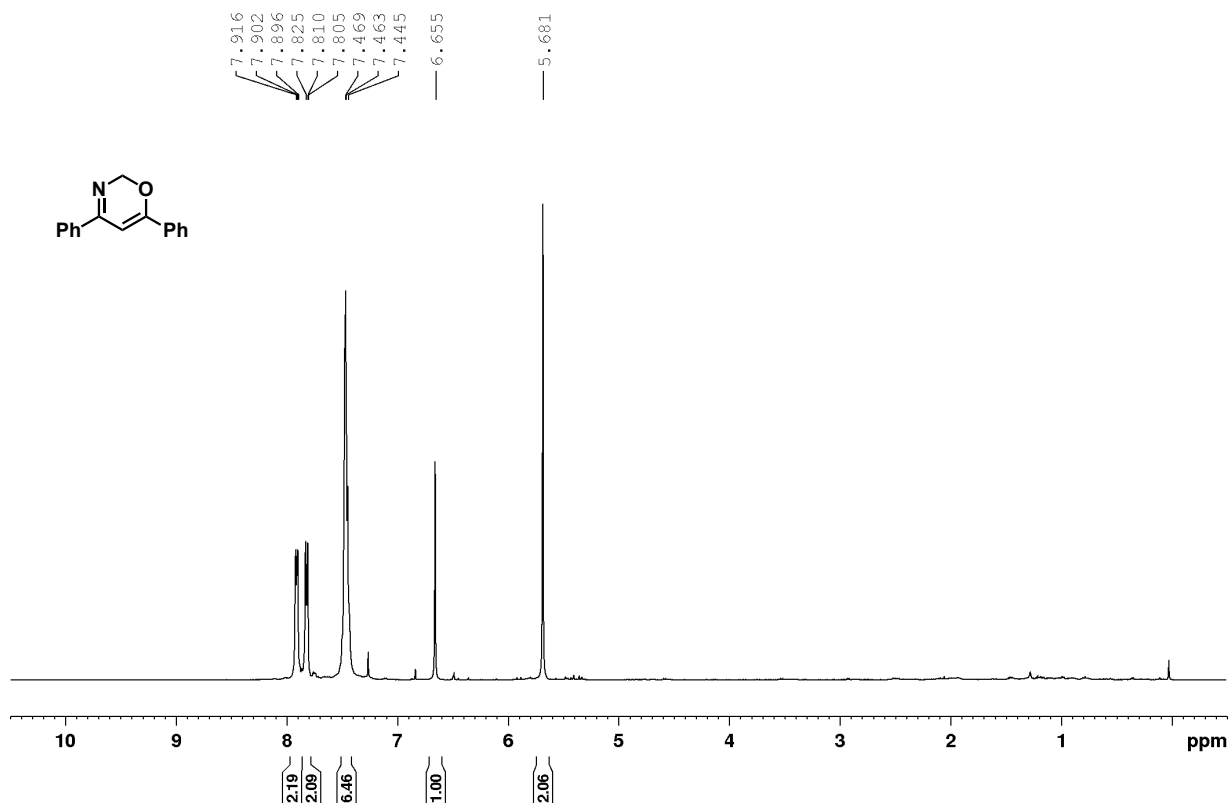
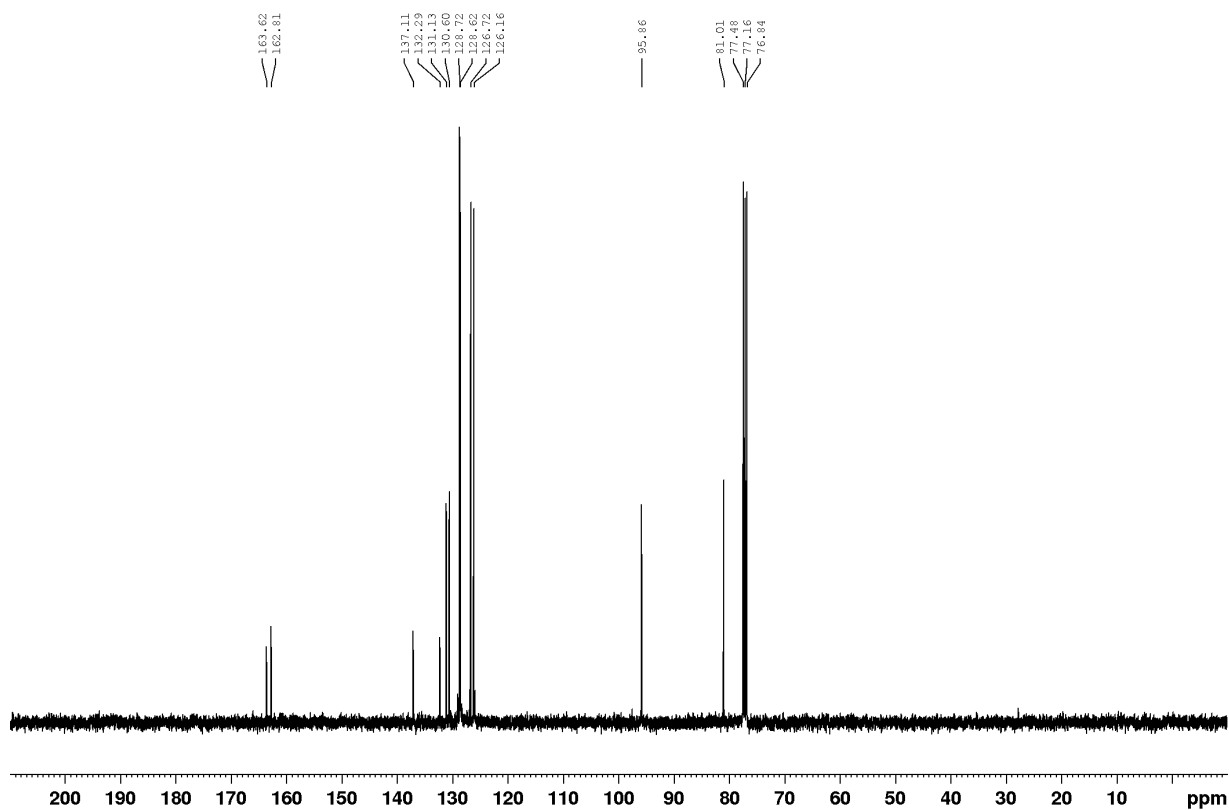


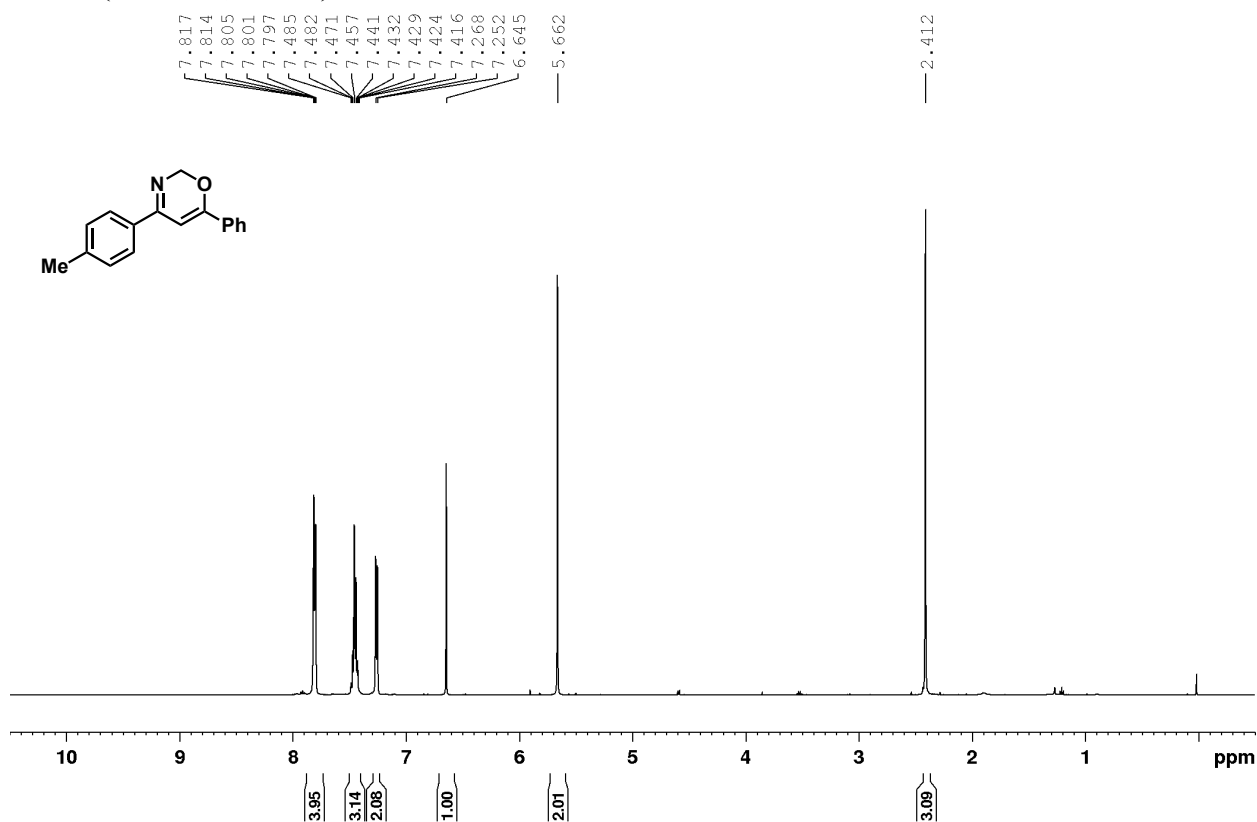
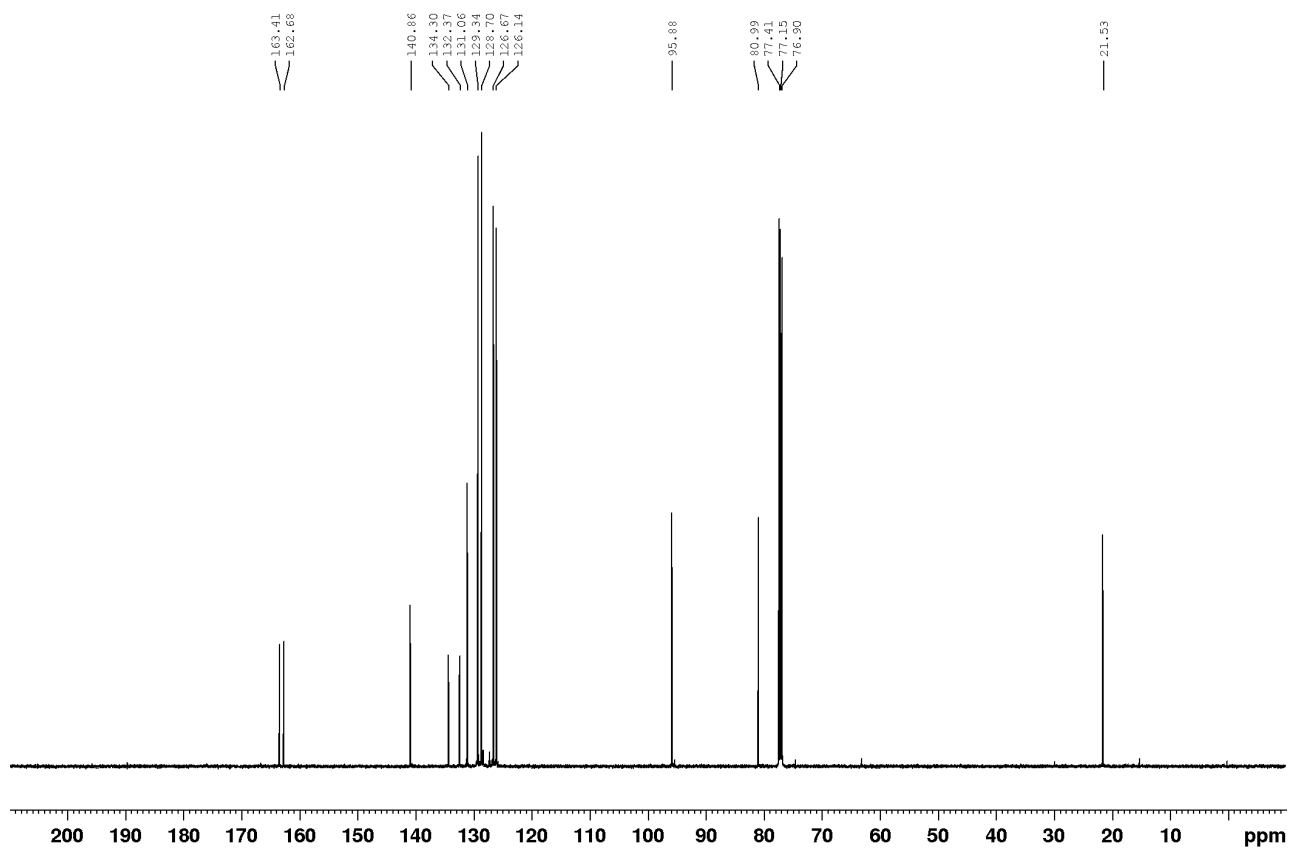
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

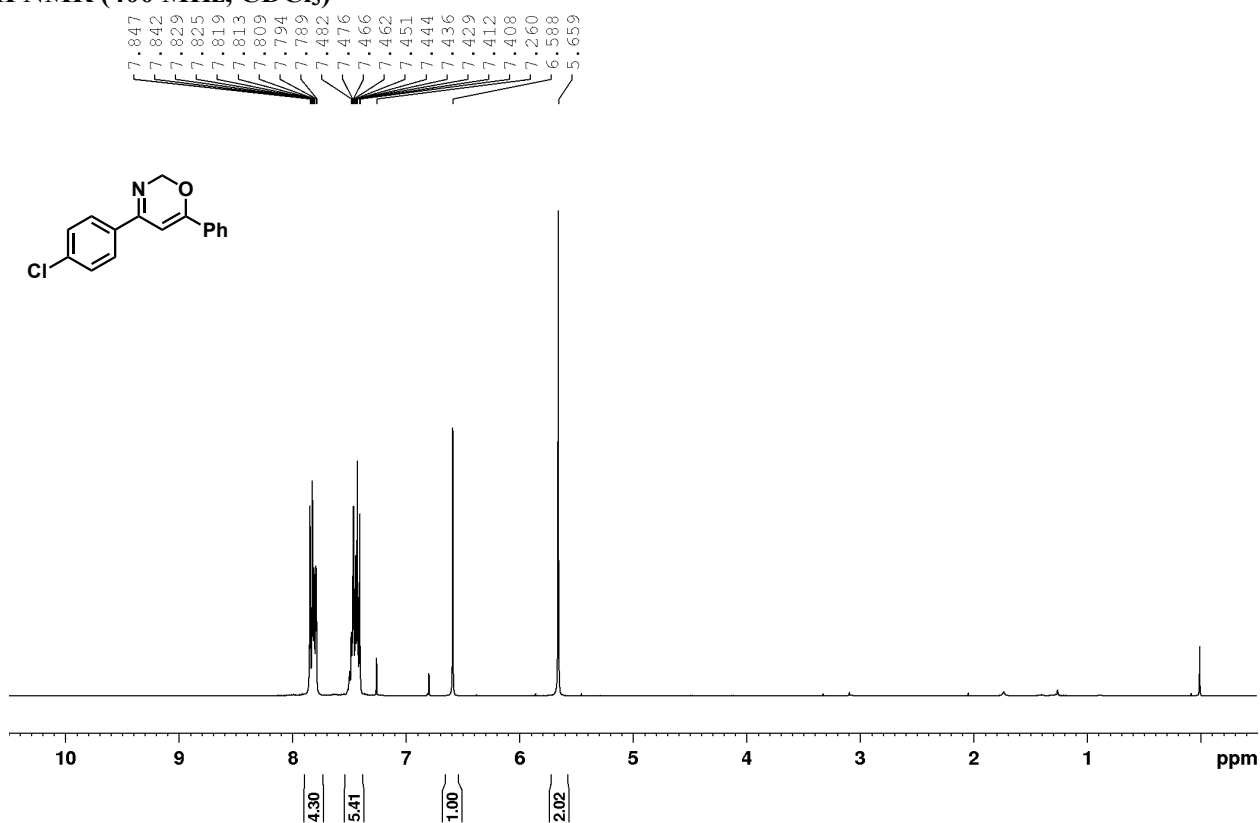
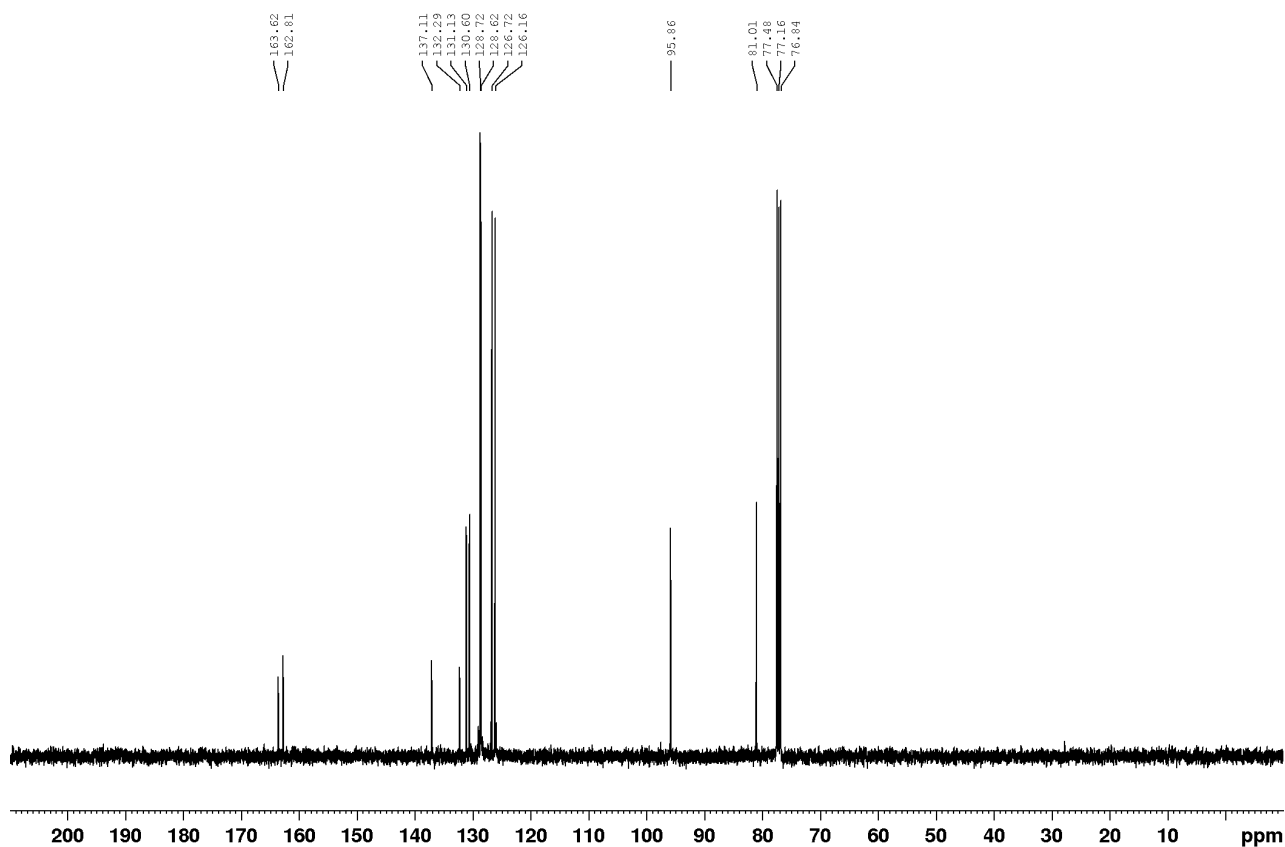


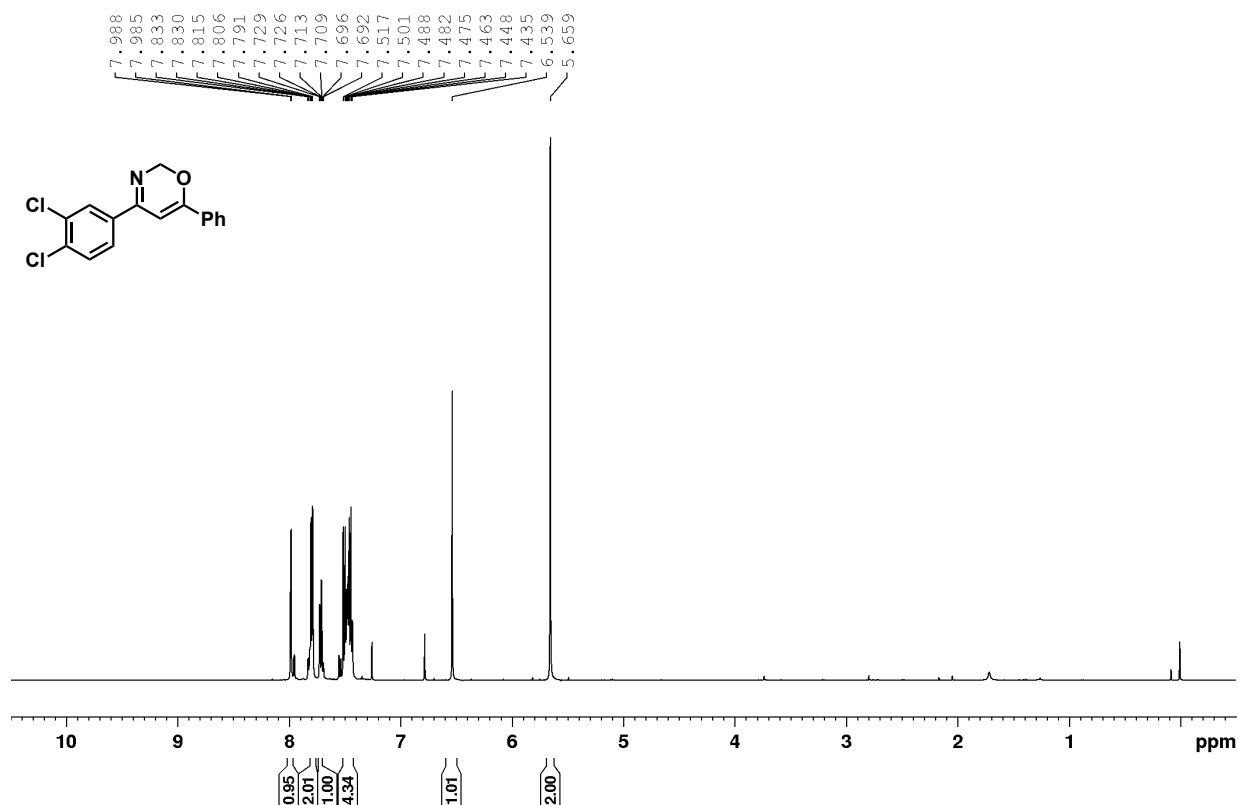
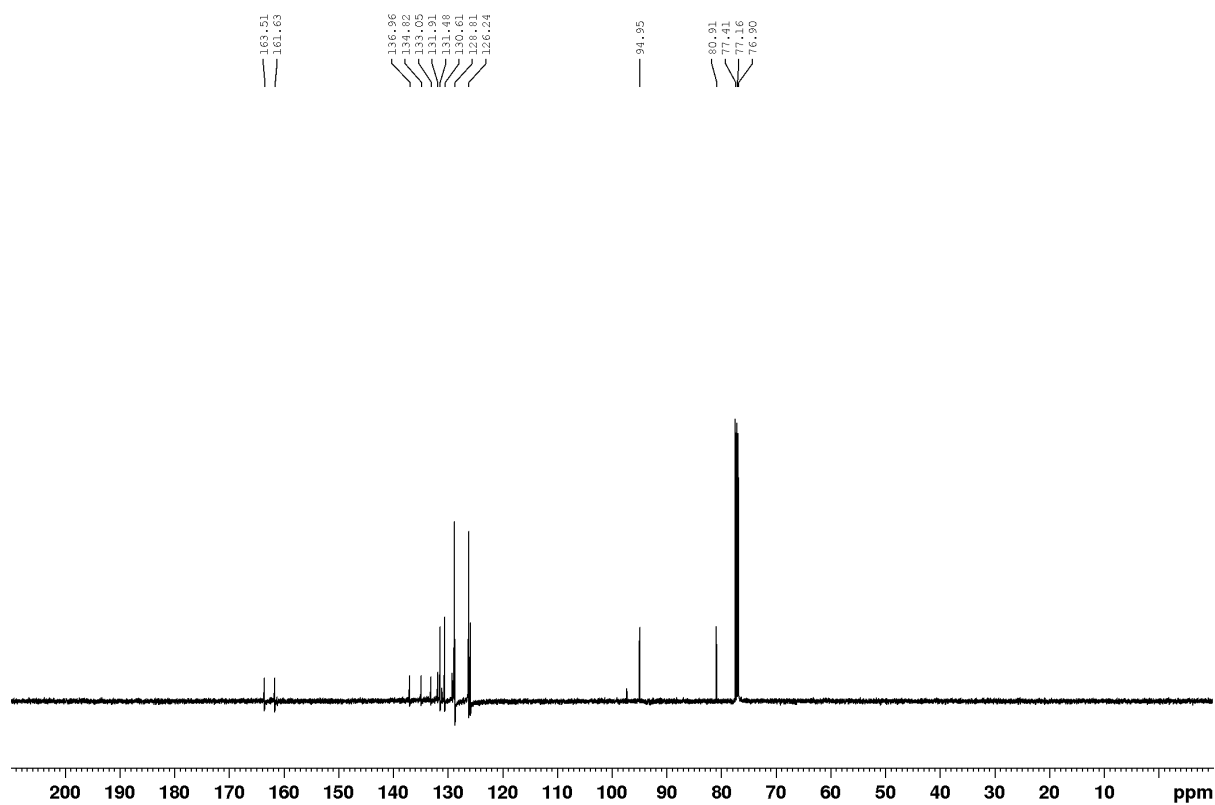
^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3)

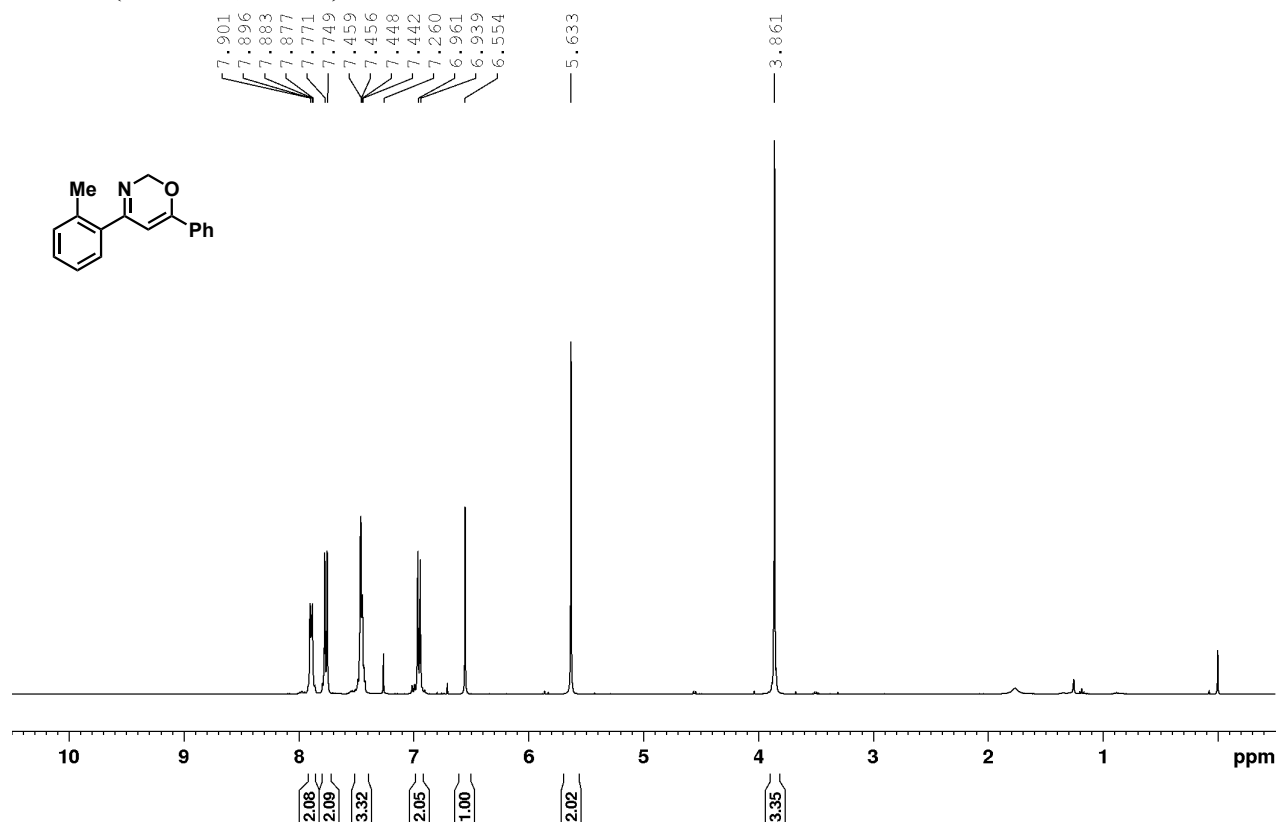
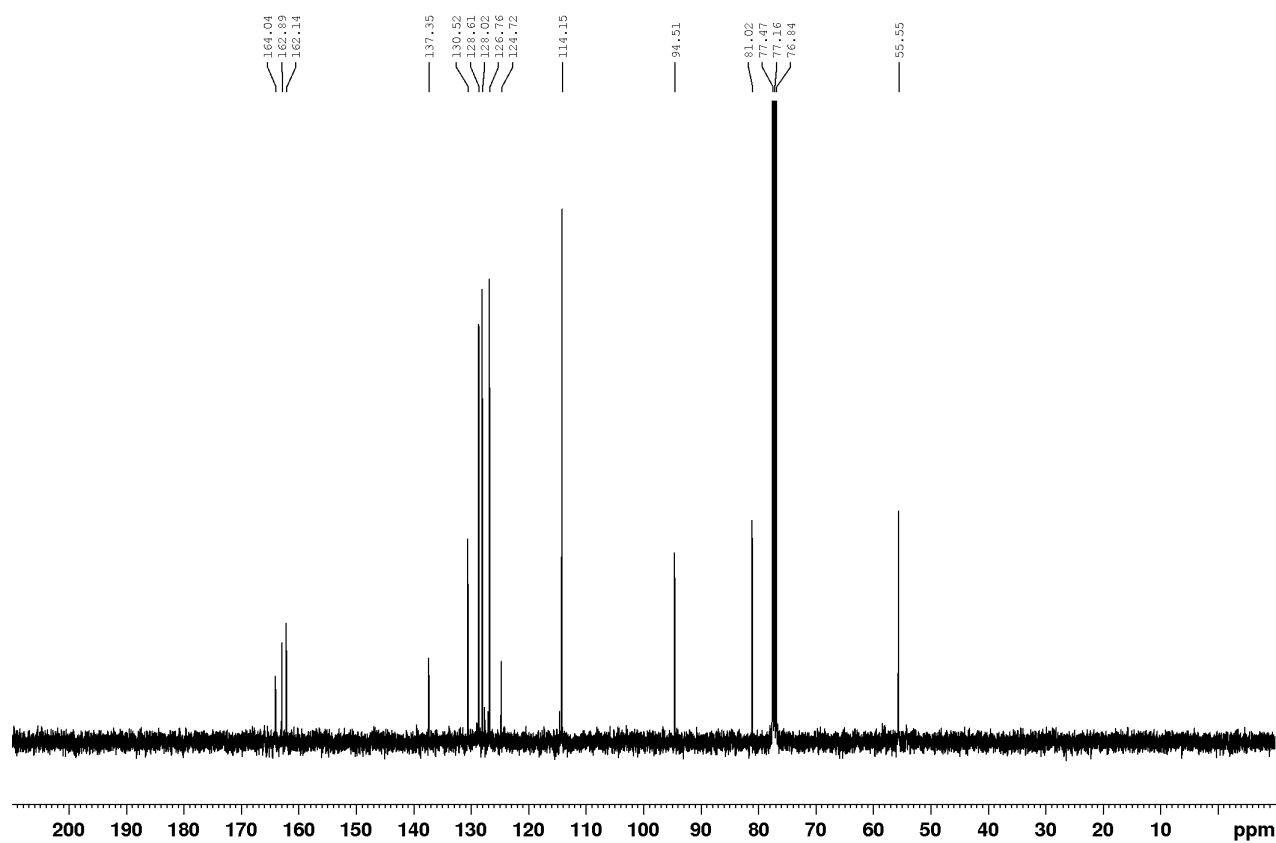


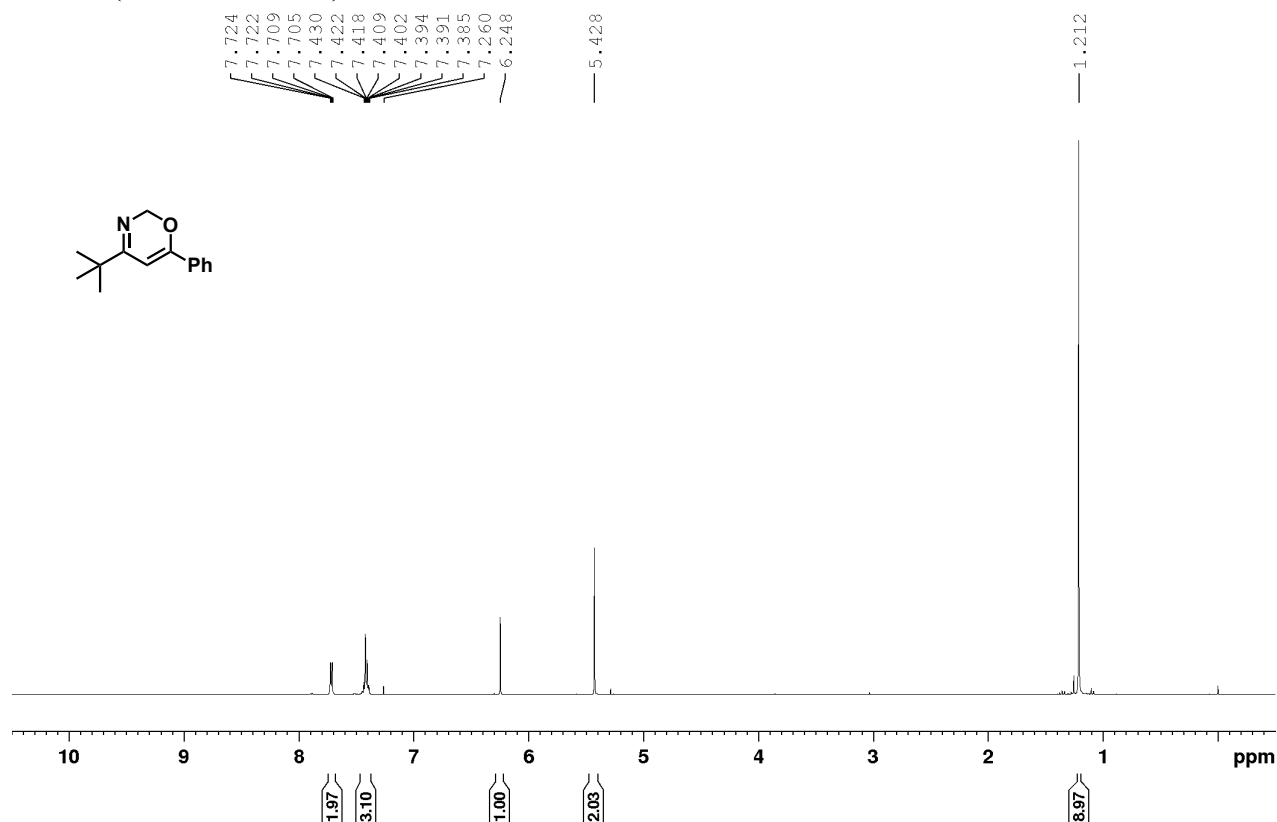
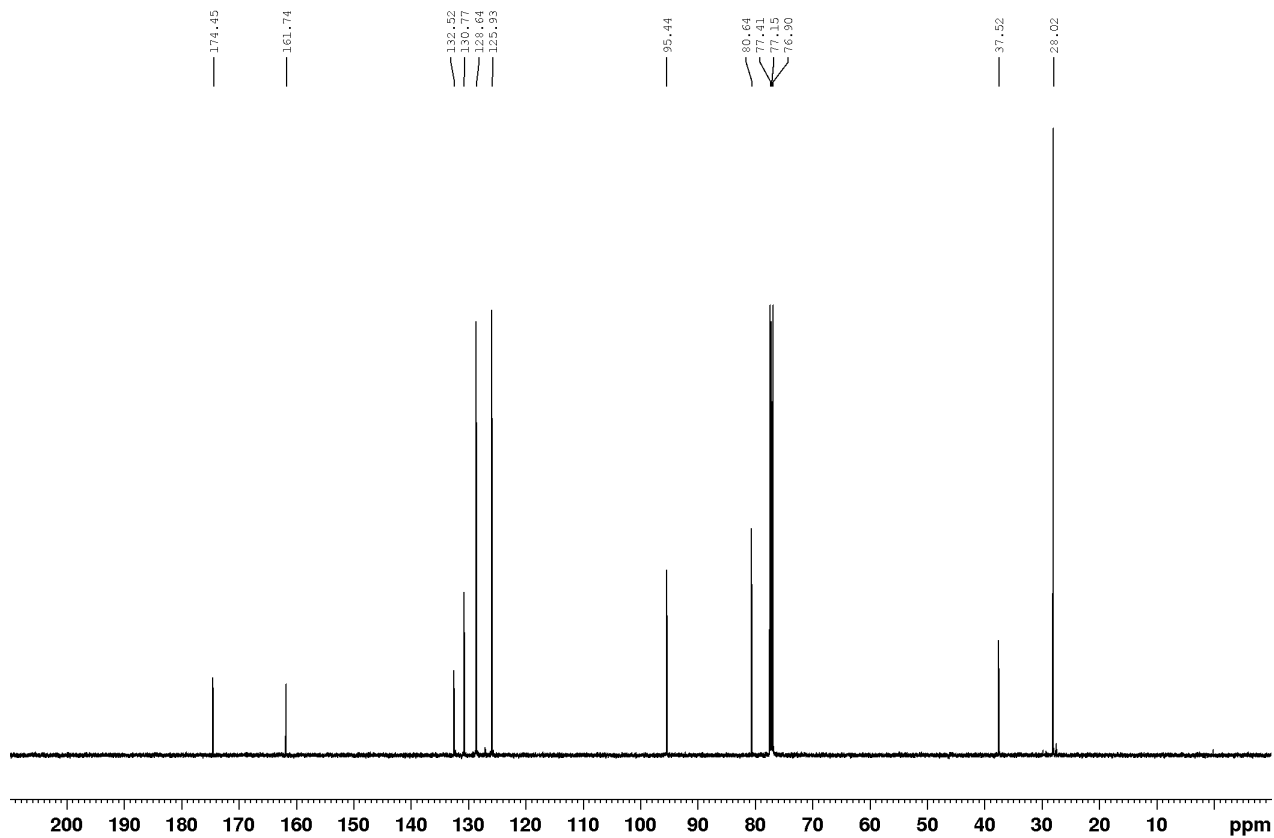
4,6-Diphenyl-2*H*-1,3-oxazine (5a) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

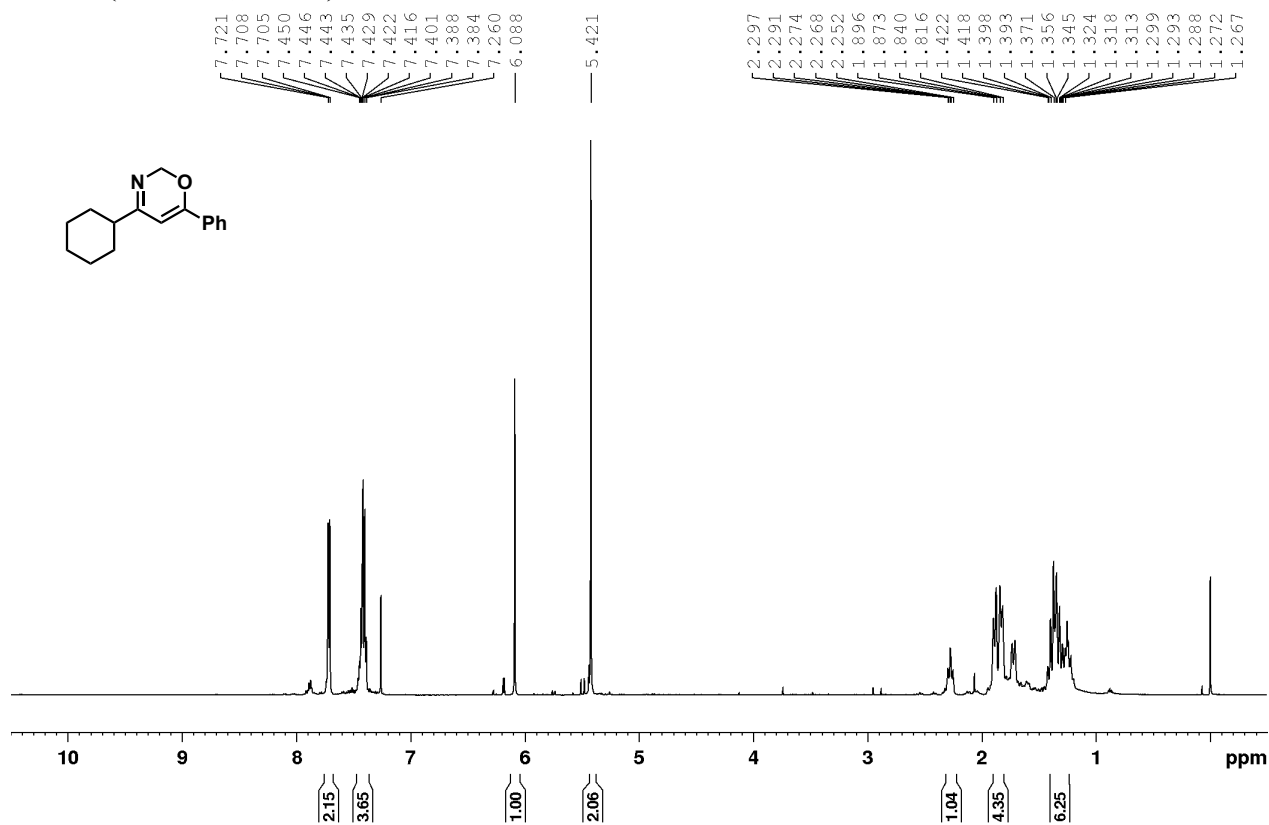
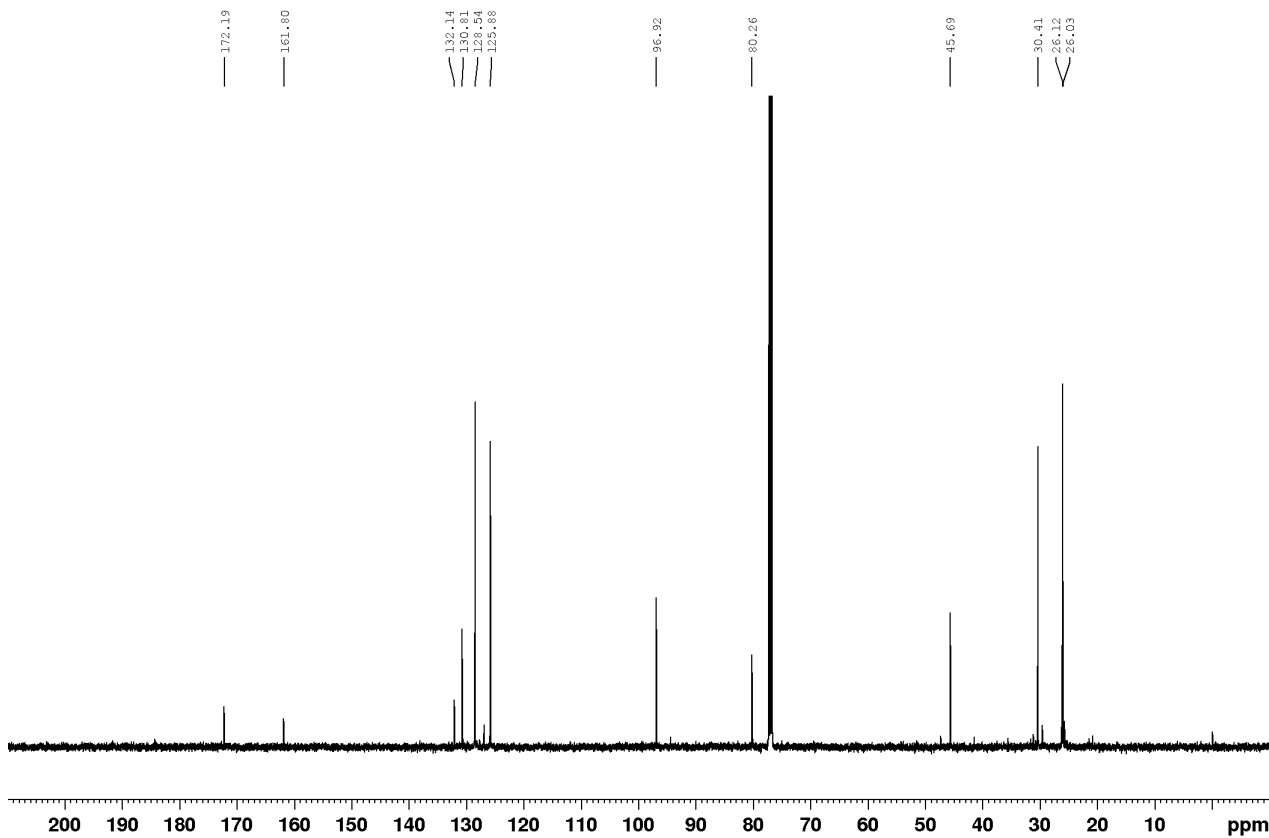
6-Phenyl-4-(*p*-tolyl)-2*H*-1,3-oxazine (5b) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

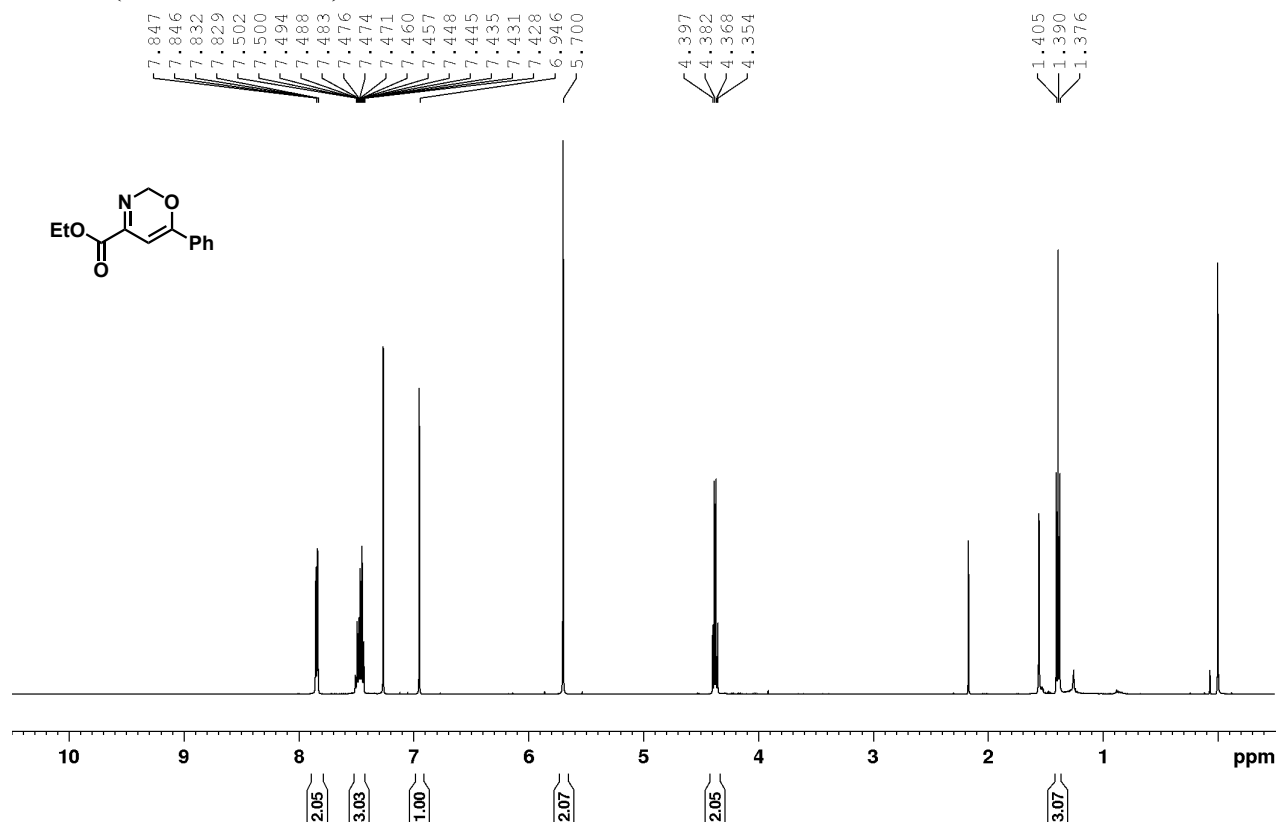
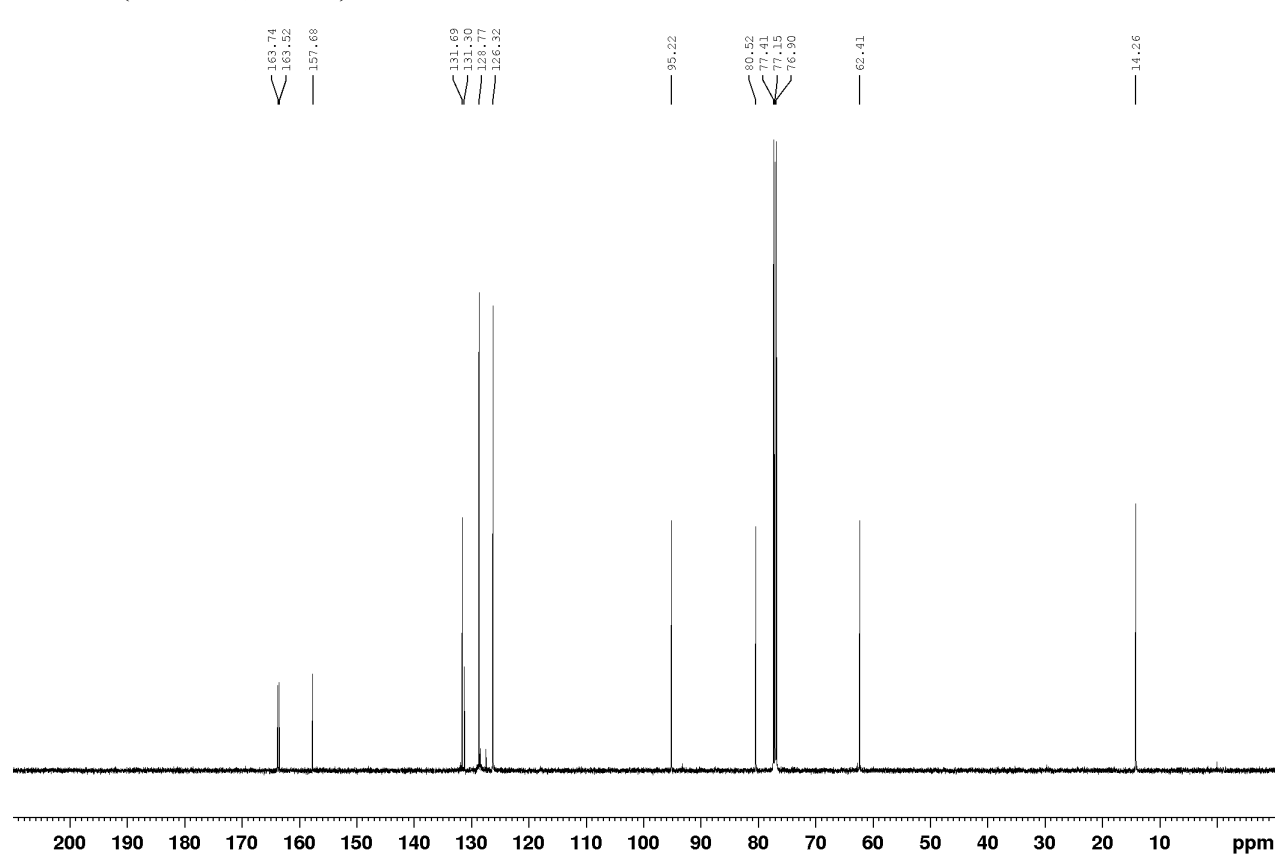
4-(4-Chlorophenyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5c) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

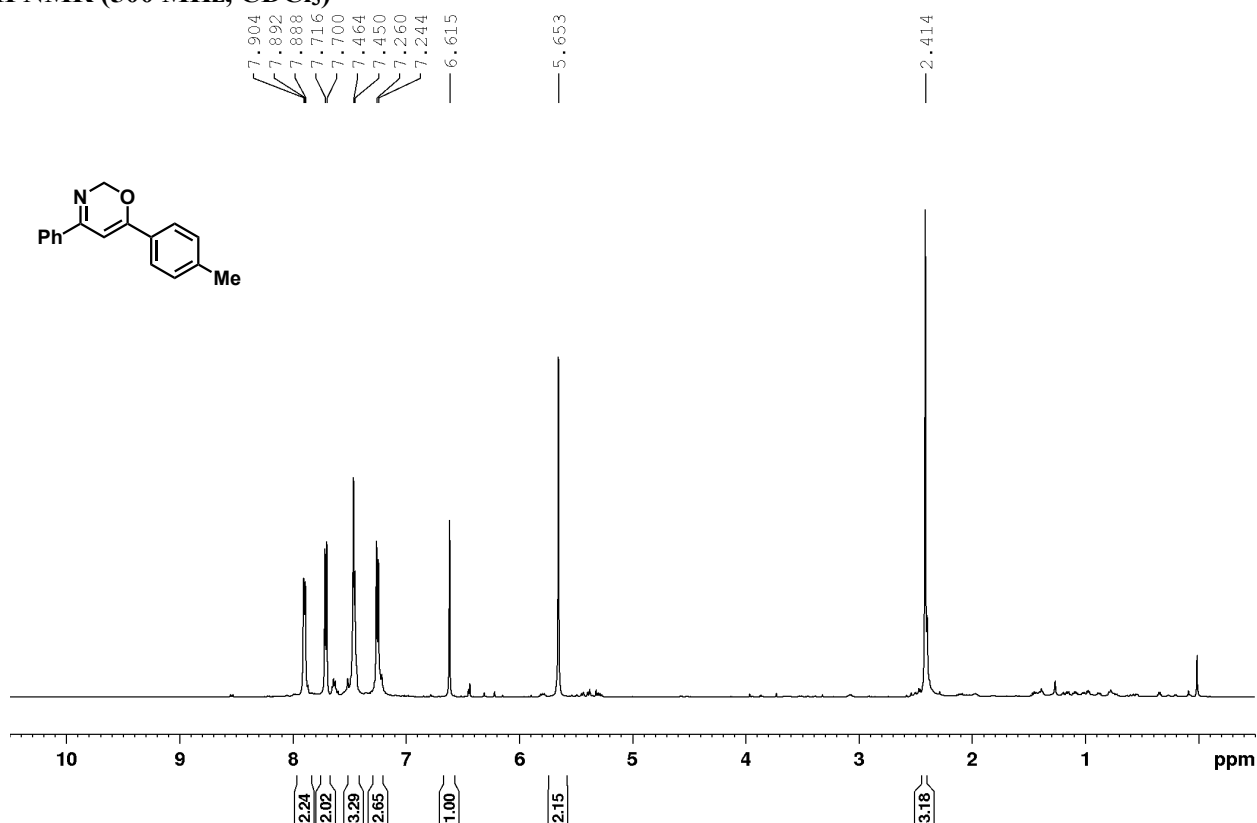
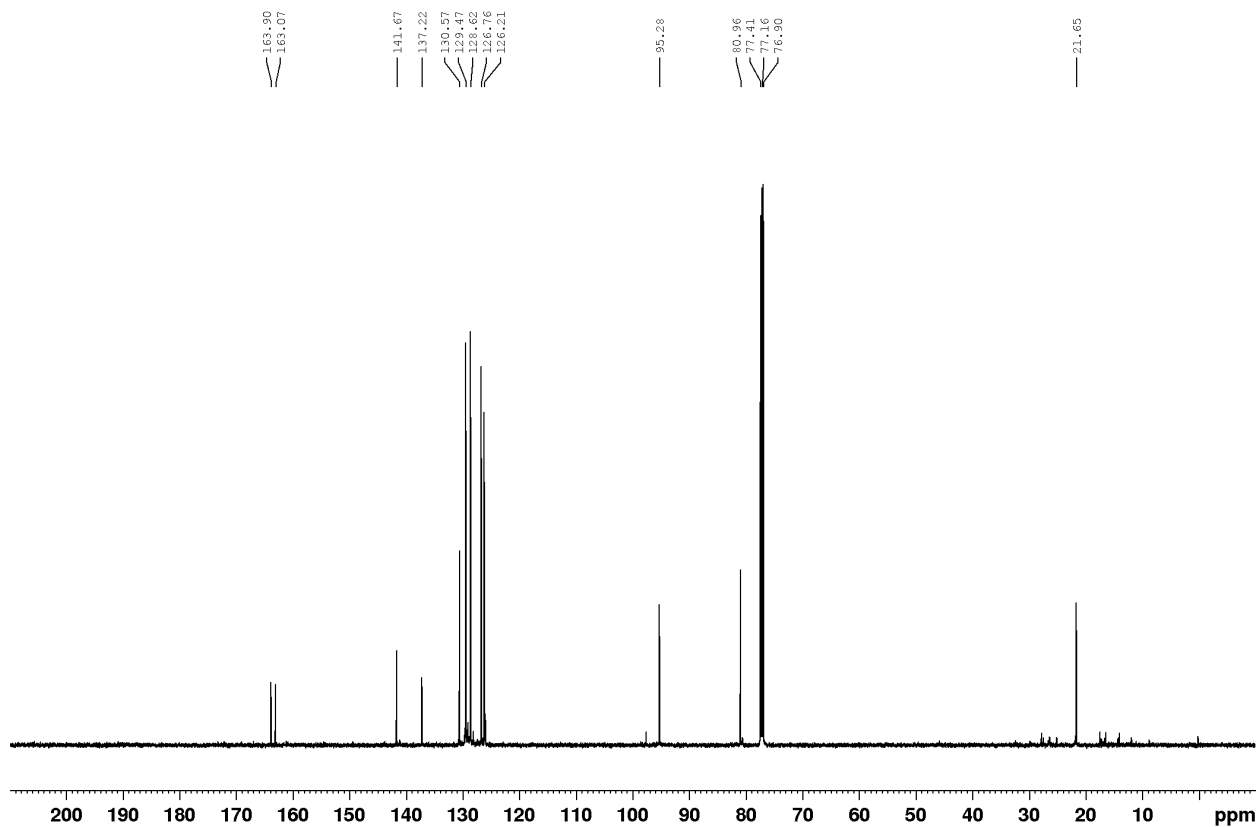
4-(3,4-Dichlorophenyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5d) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

6-Phenyl-4-(*o*-tolyl)-2*H*-1,3-oxazine (5e) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

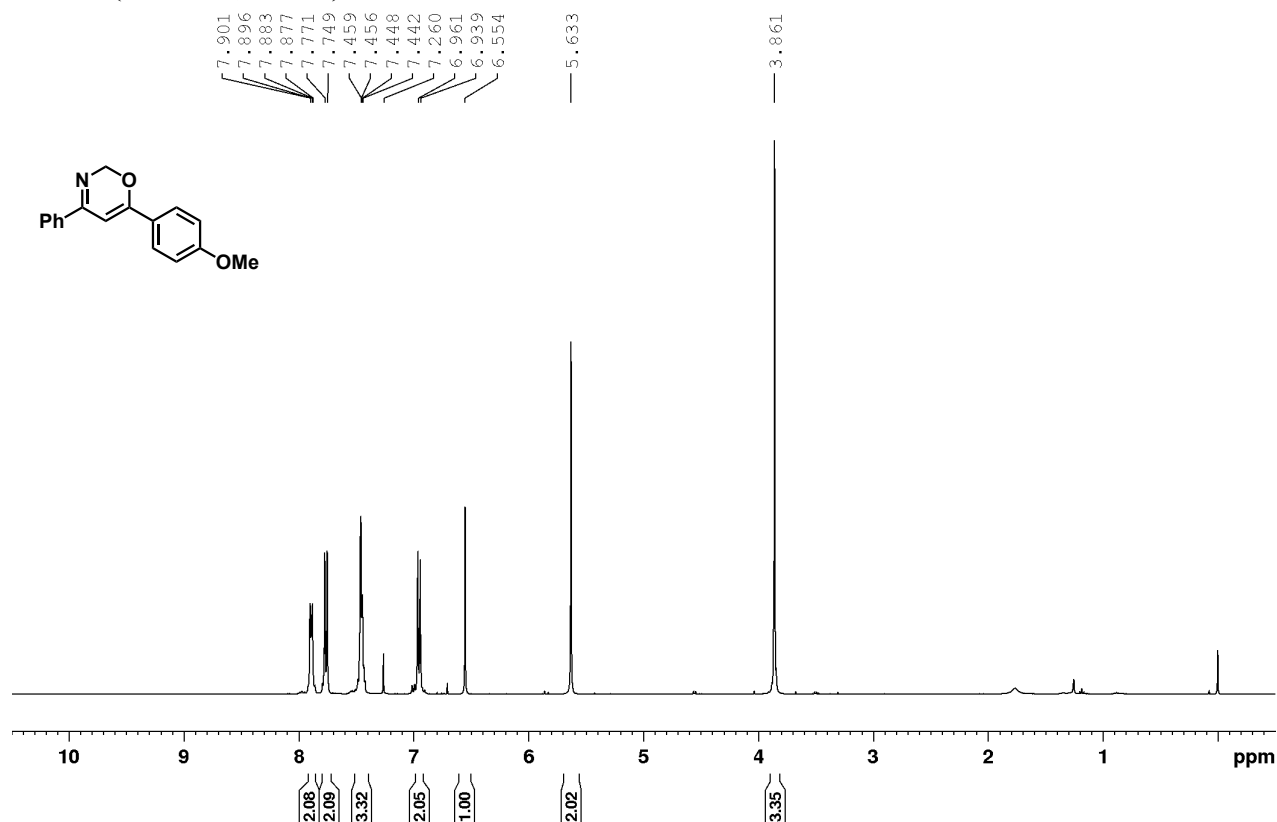
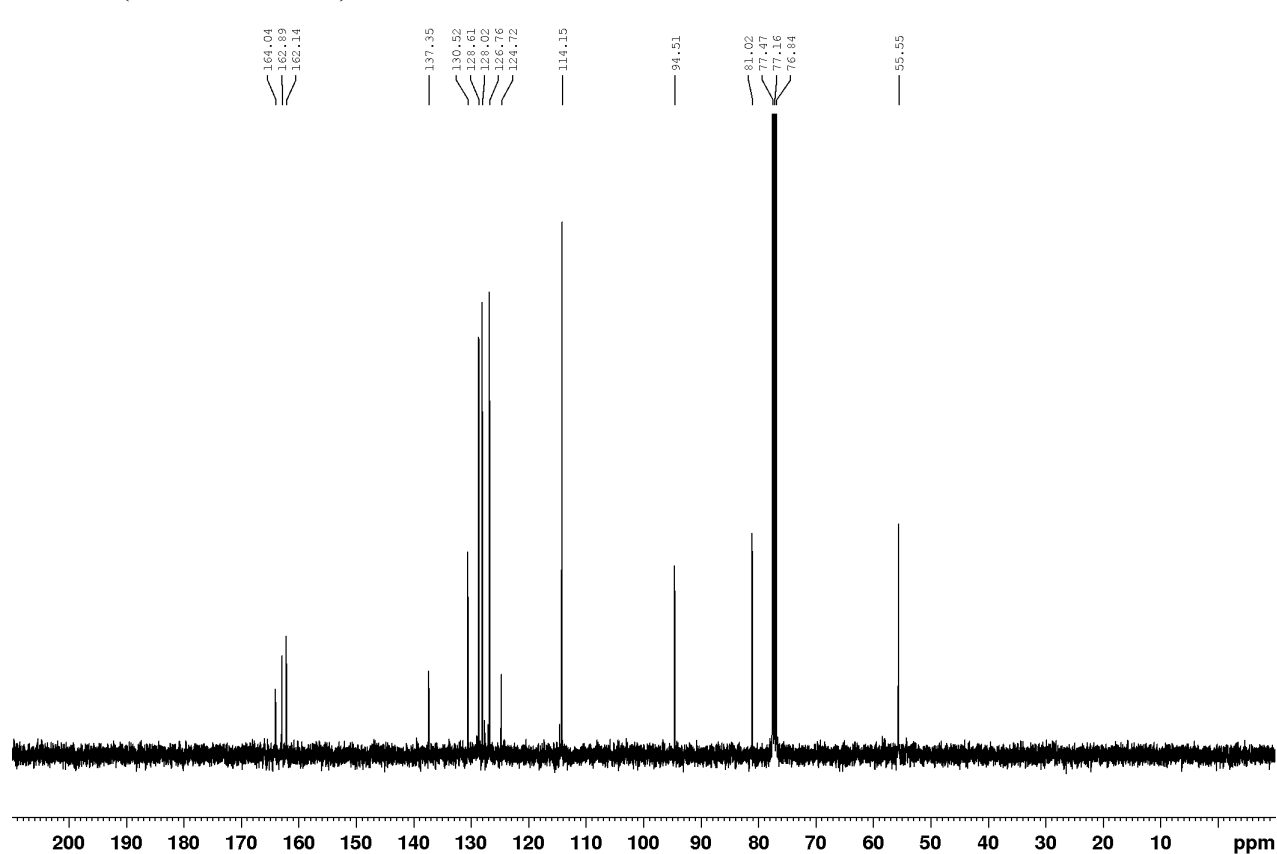
4-(*tert*-Butyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5f) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

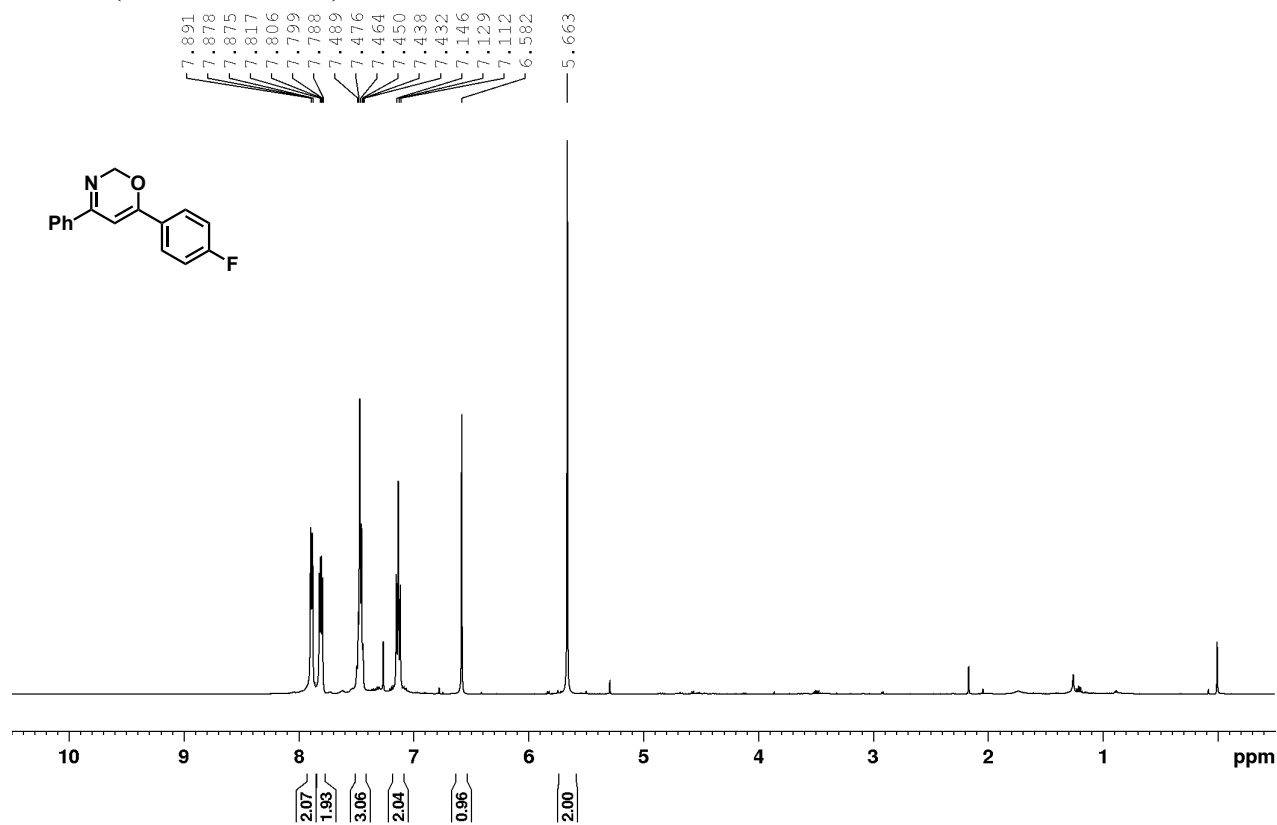
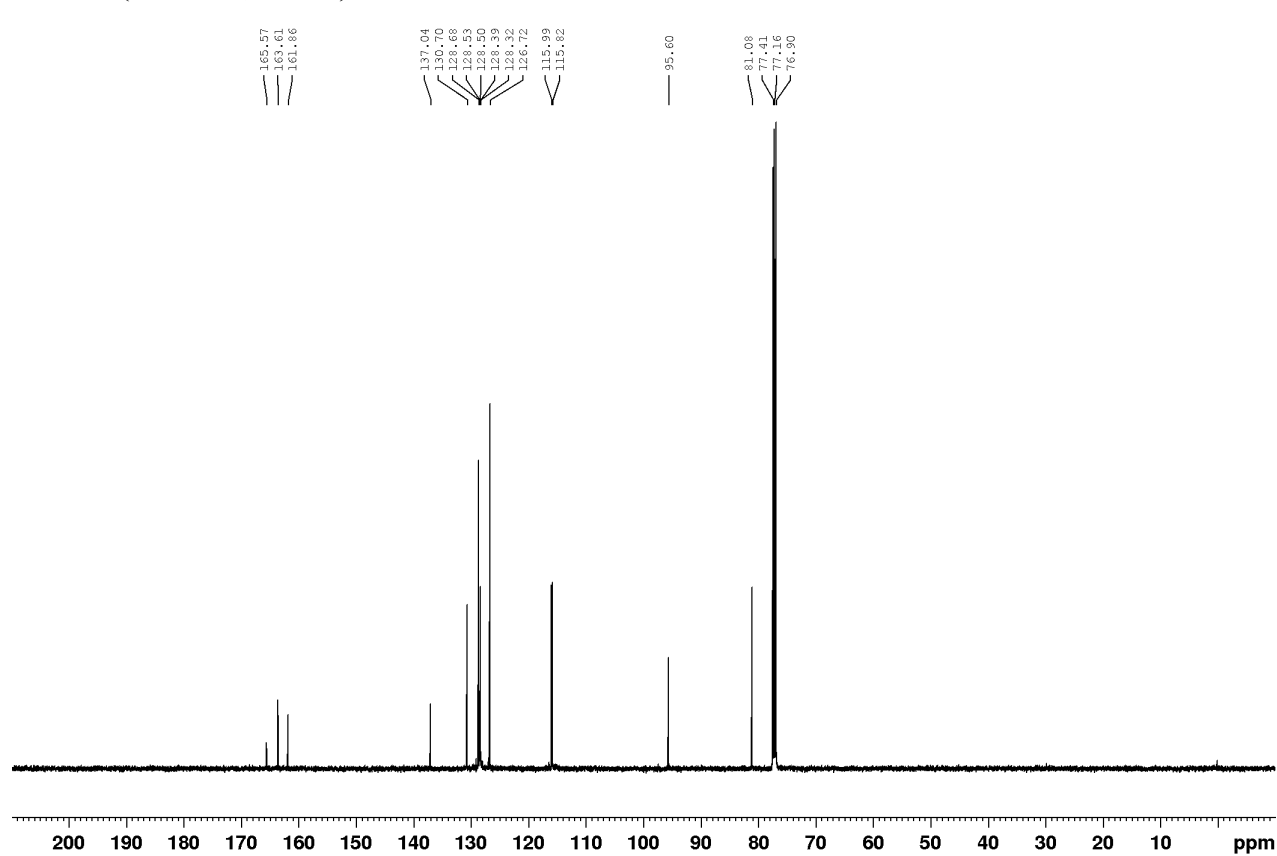
4-Cyclohexyl-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5g)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

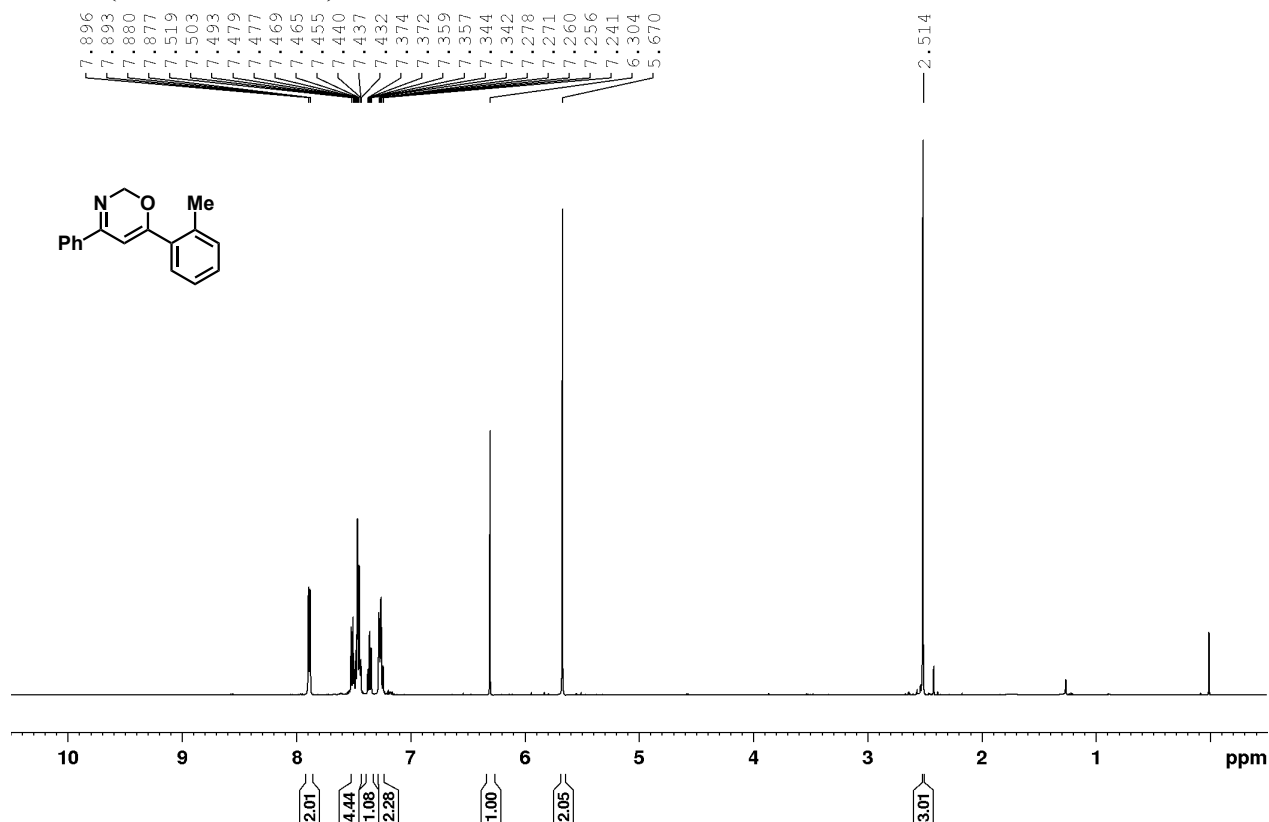
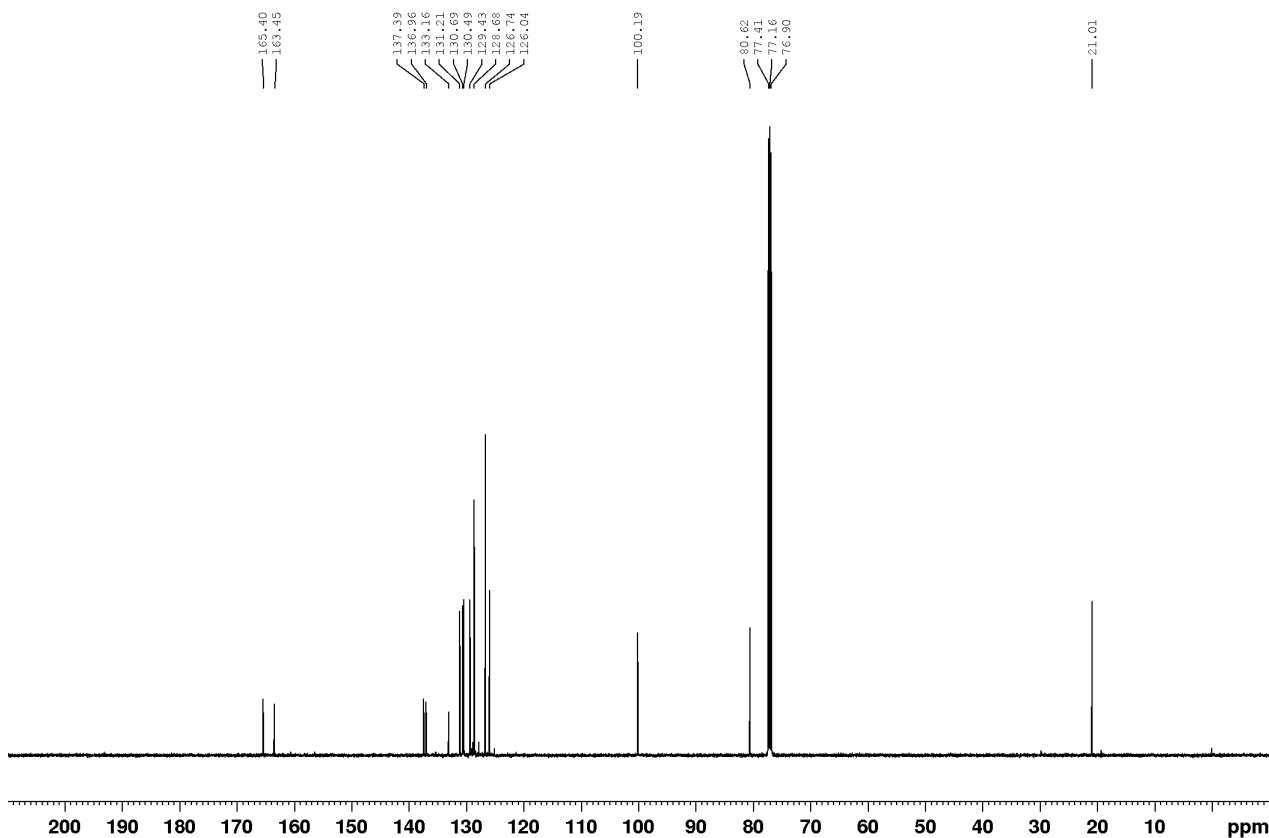
Ethyl 6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine-4-carboxylate (5h)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

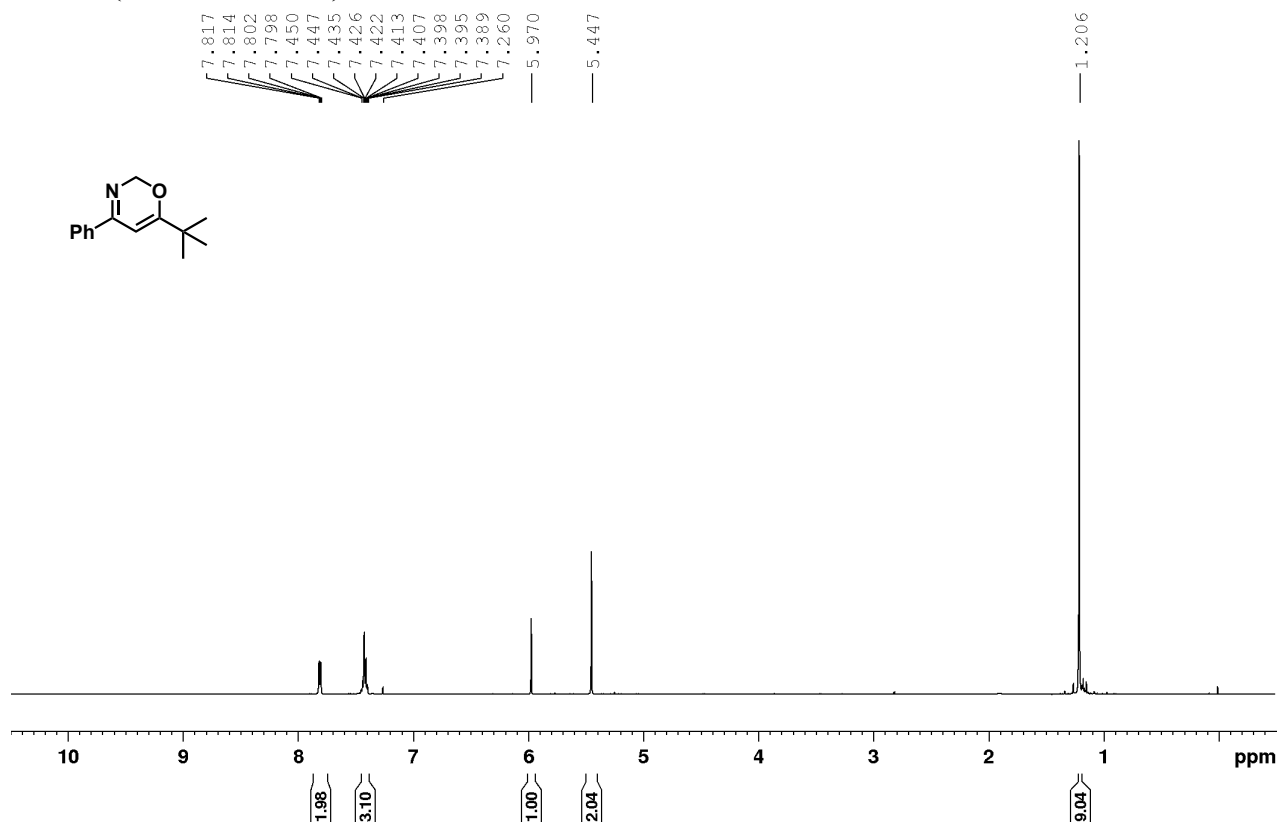
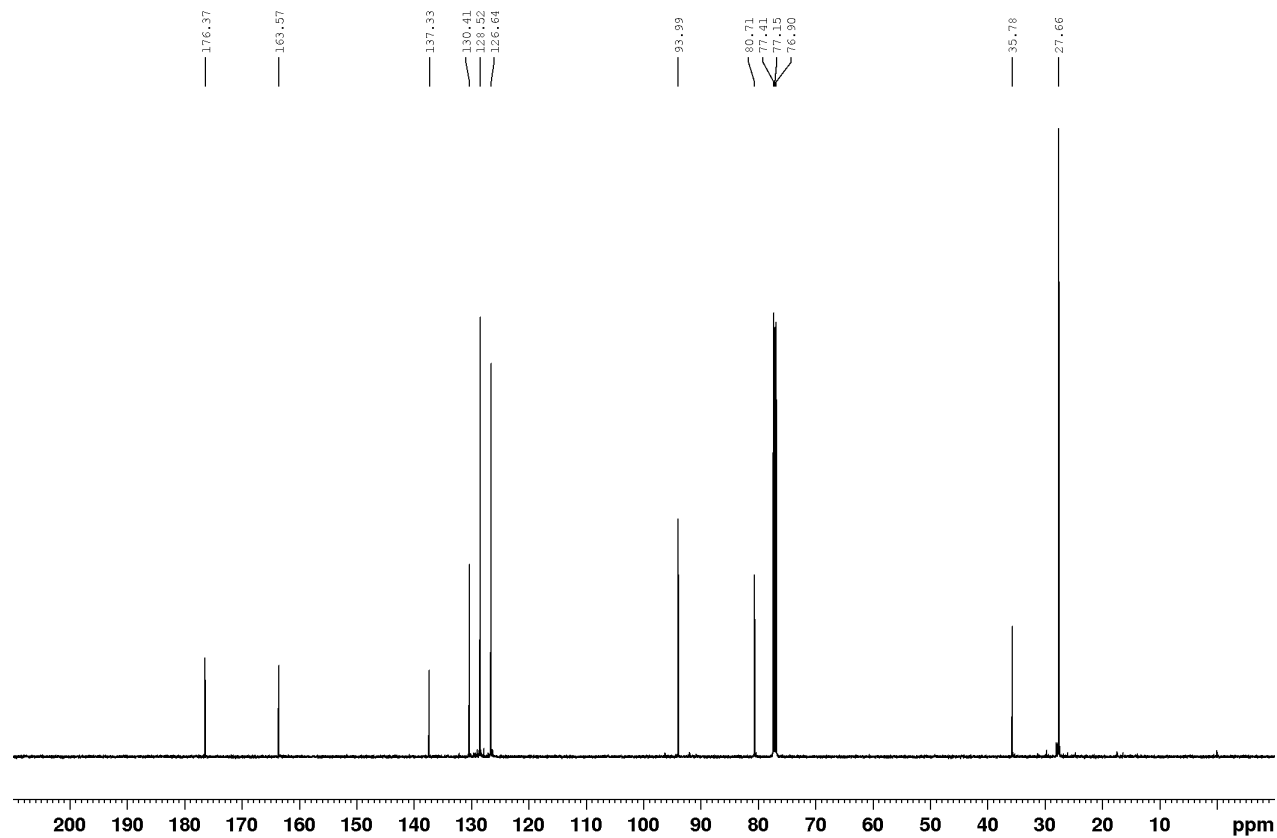
4-Phenyl-6-(*p*-tolyl)-2*H*-1,3-oxazine (5i) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

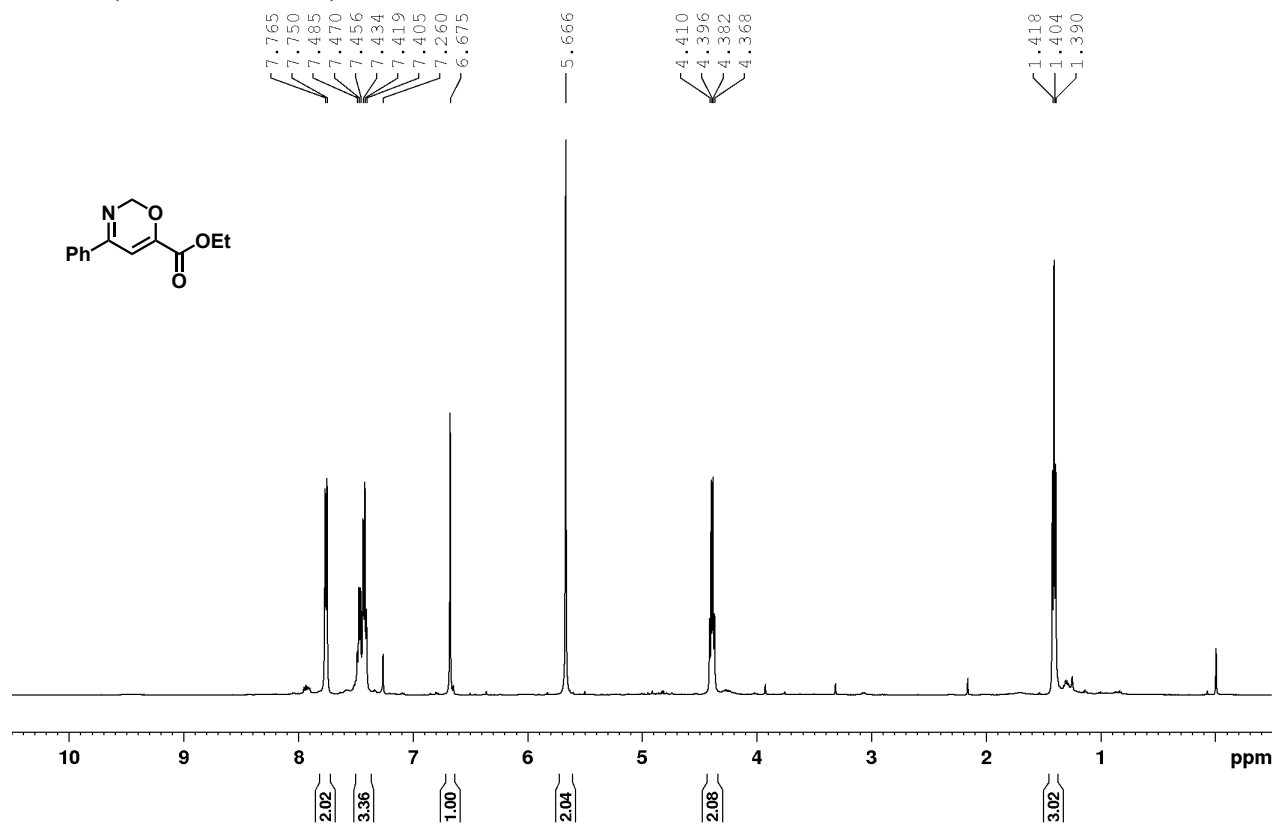
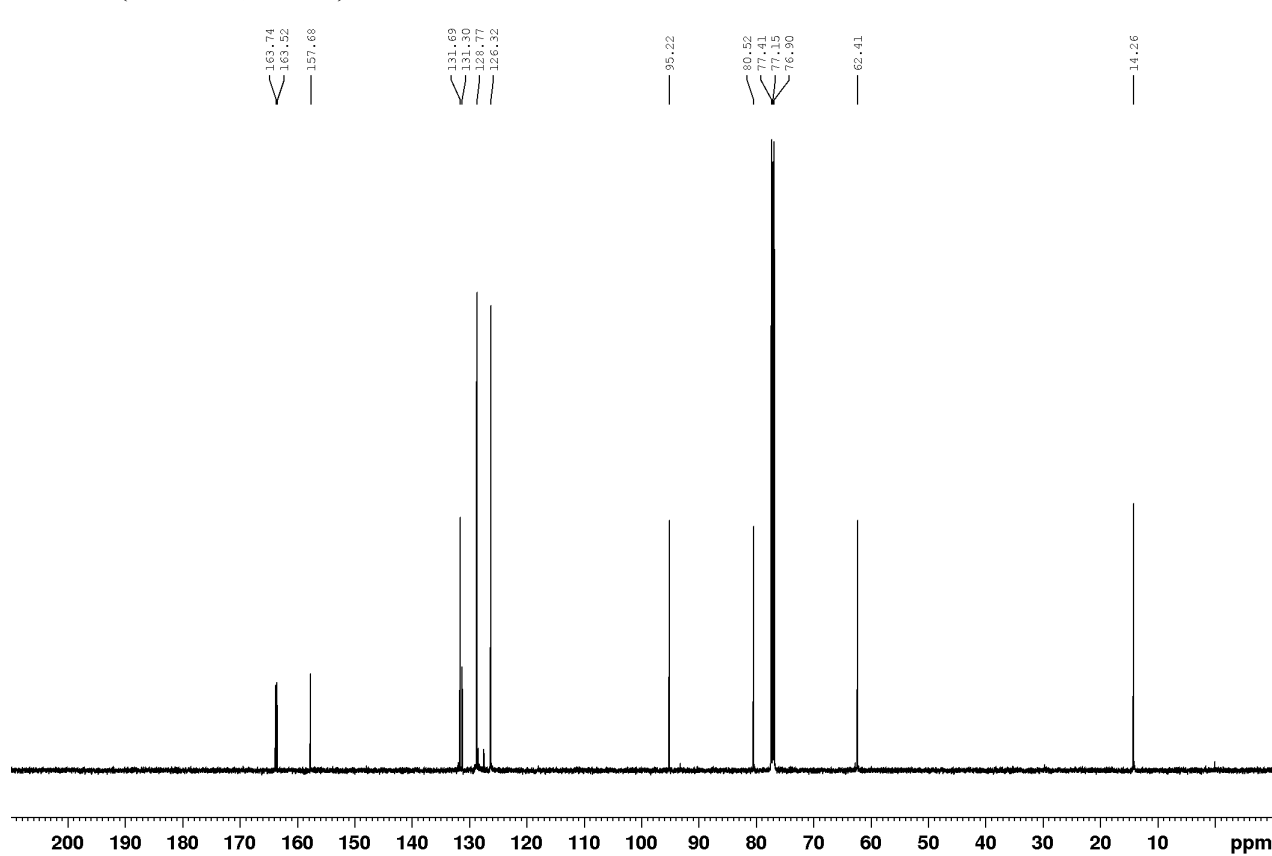
6-(4-Methoxyphenyl)-4-phenyl-2H-1,3-oxazine (5j)

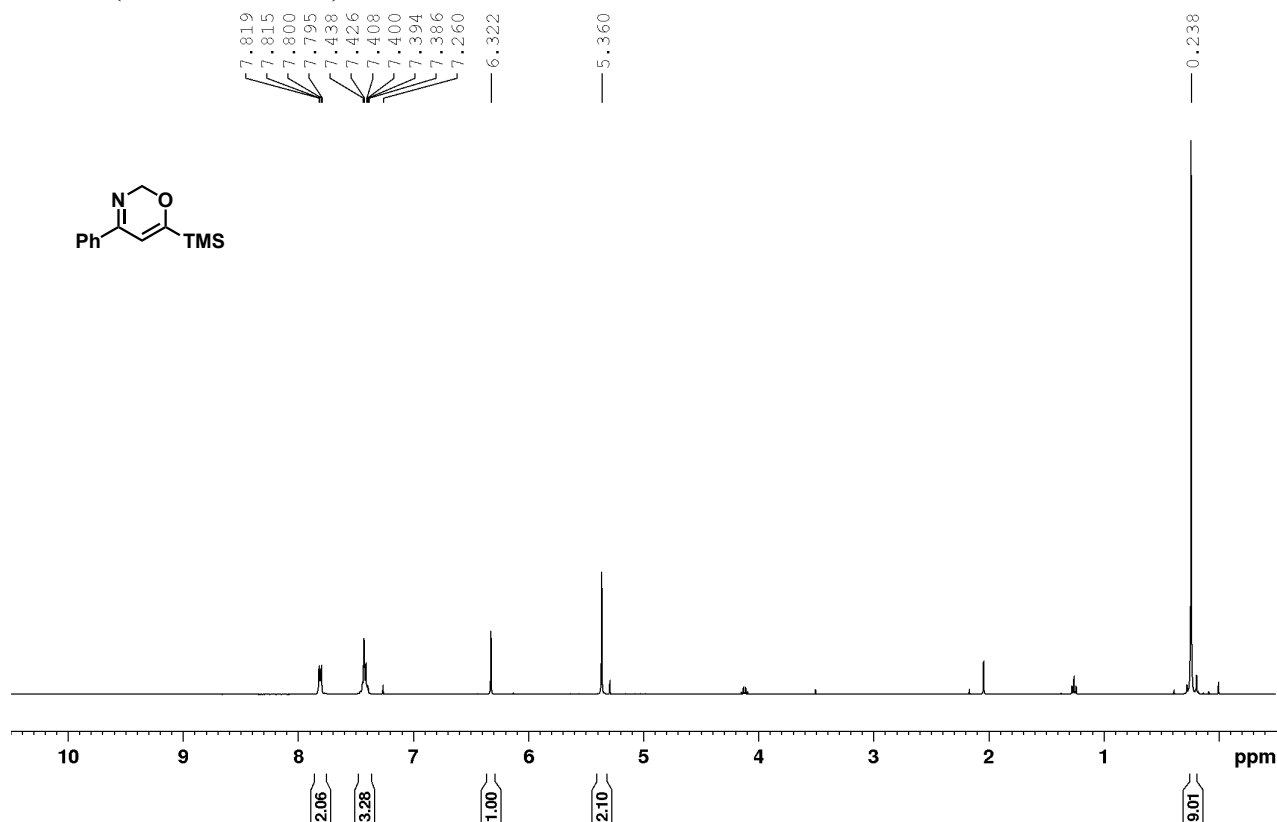
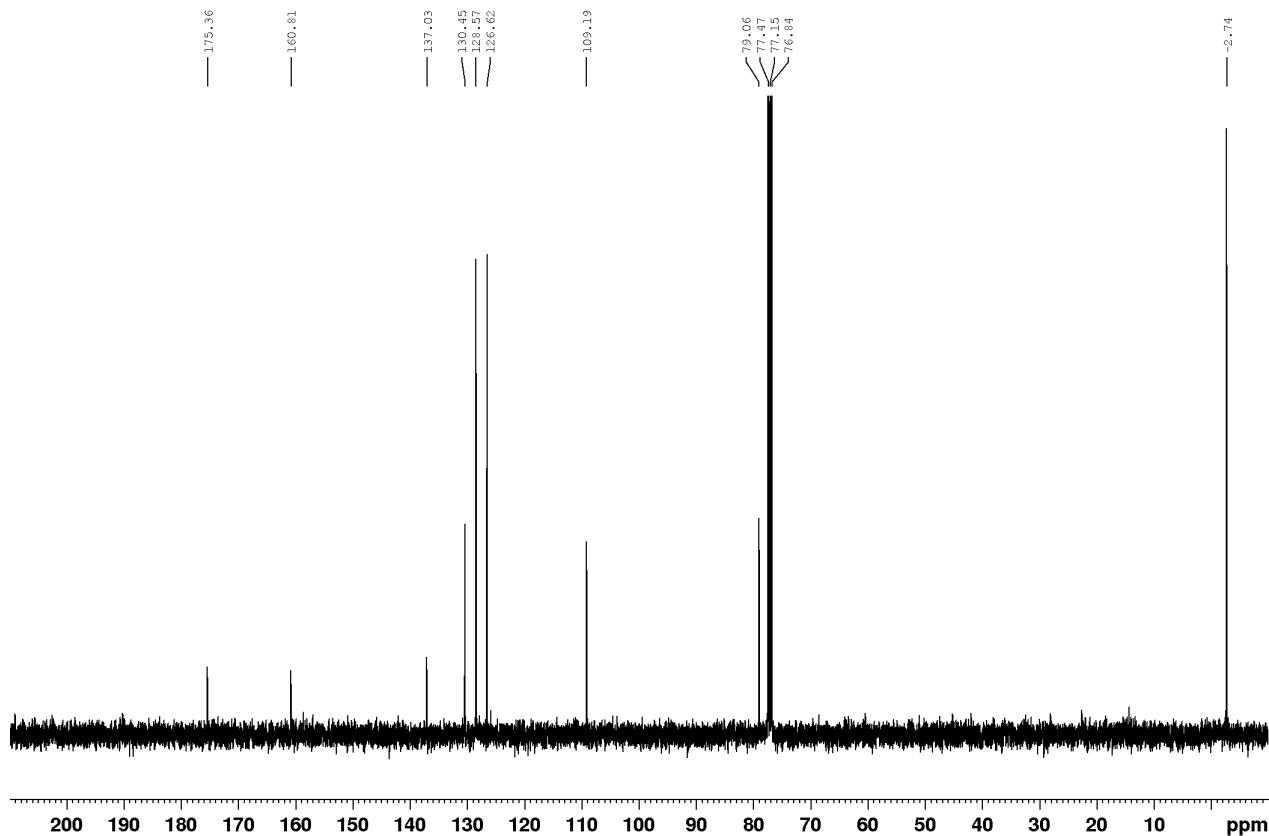
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

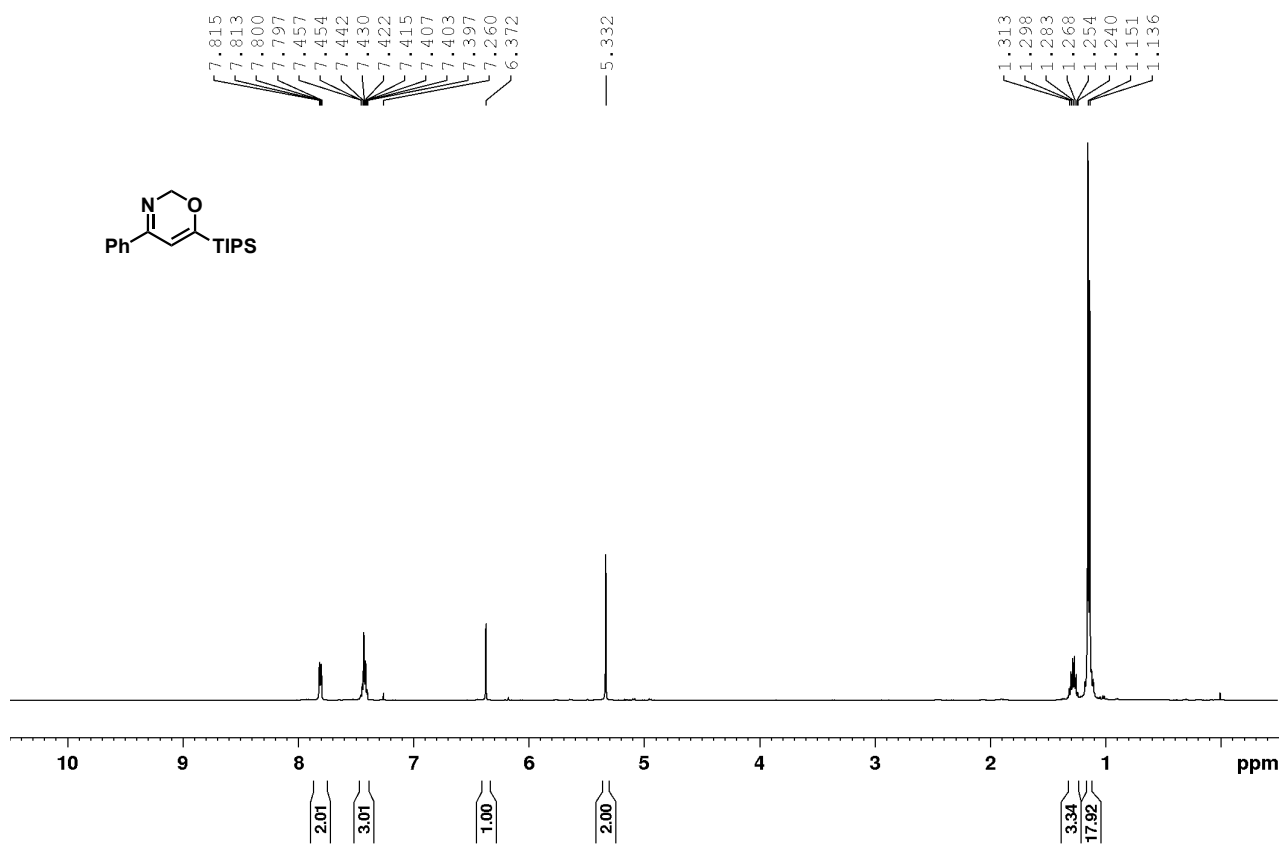
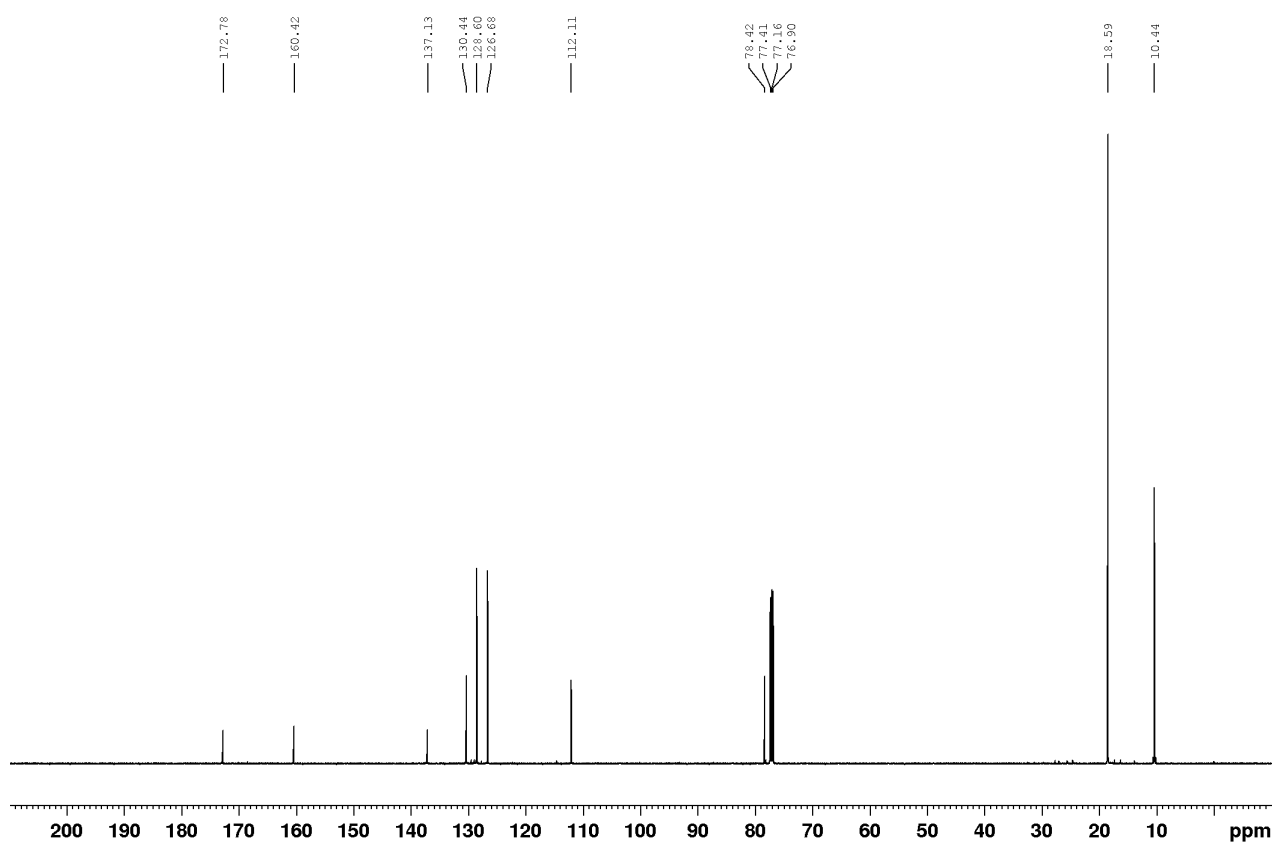
6-(4-Fluorophenyl)-4-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5k)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

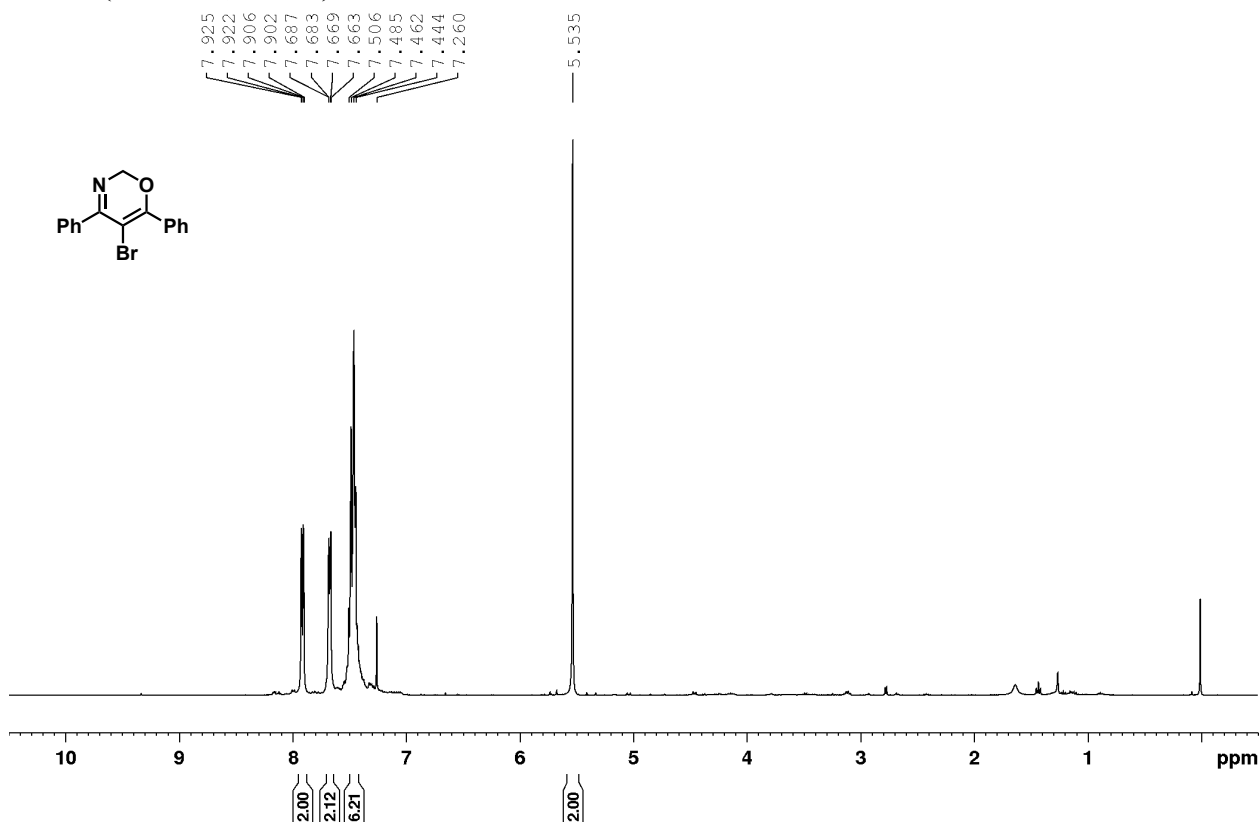
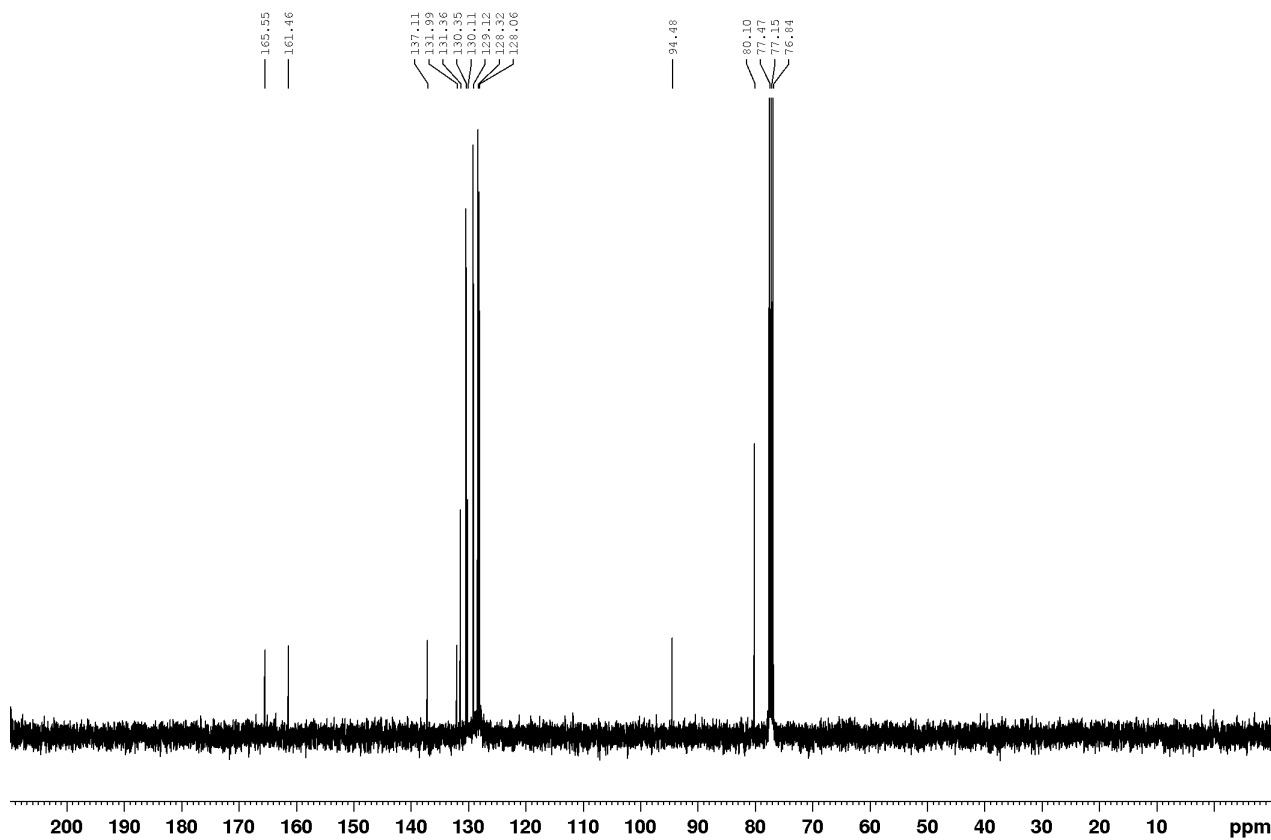
4-Phenyl-6-(*o*-tolyl)-2*H*-1,3-oxazine (5l) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

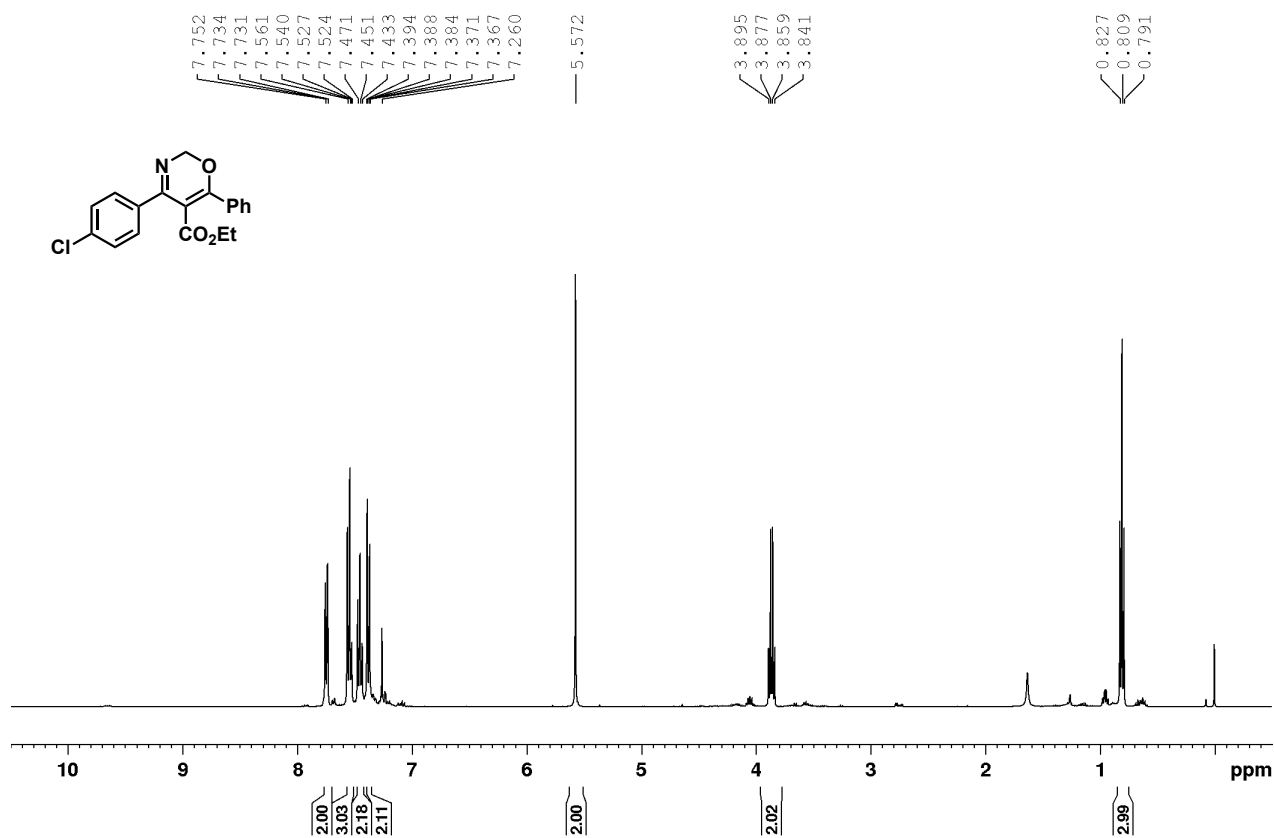
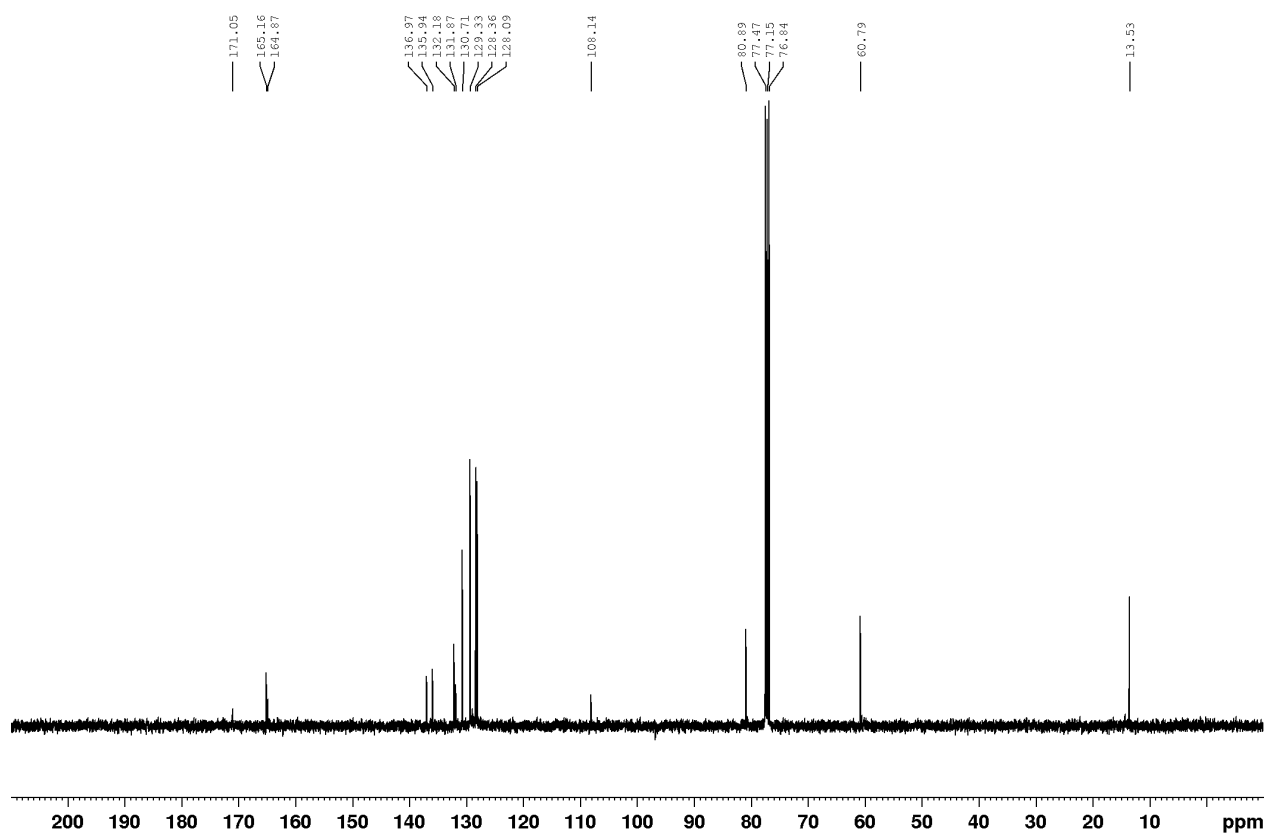
6-(*tert*-Butyl)-4-phenyl-2*H*-1,3-oxazine (5m) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

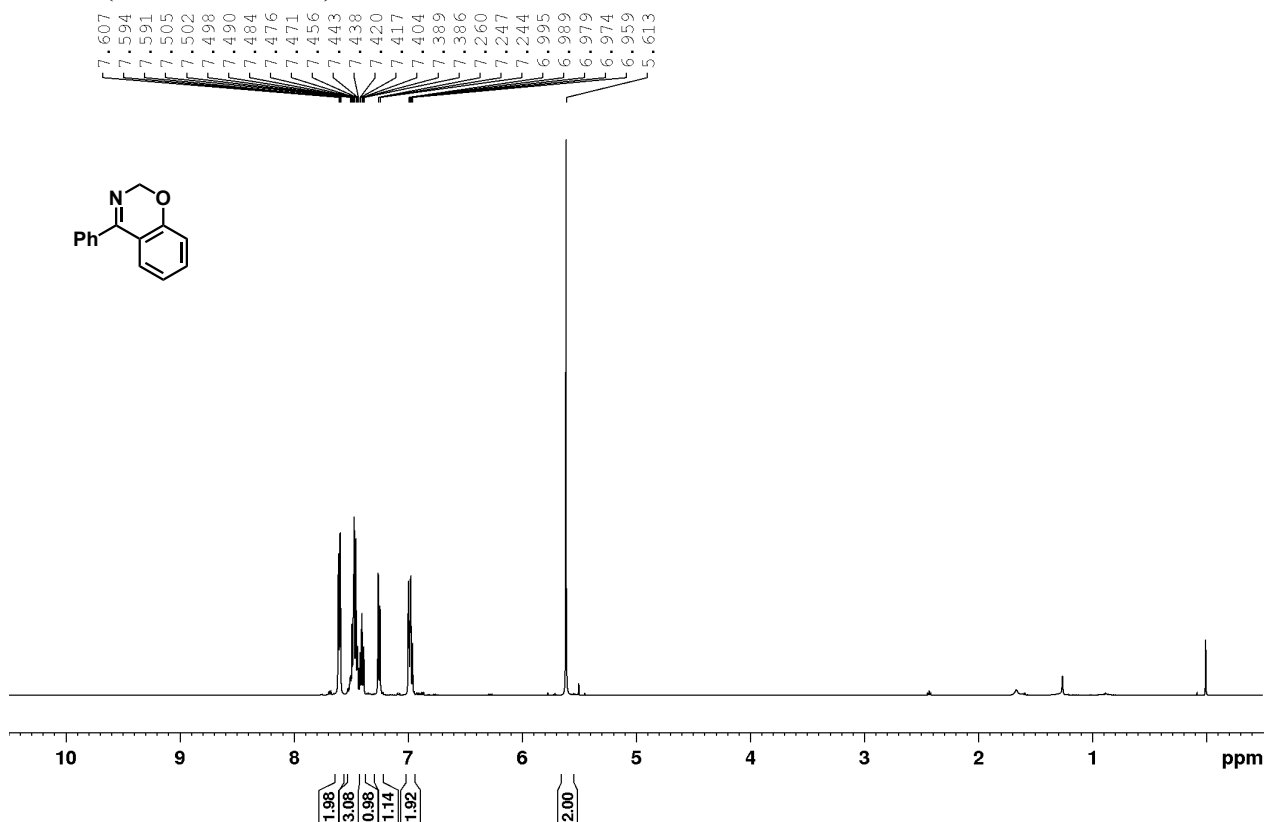
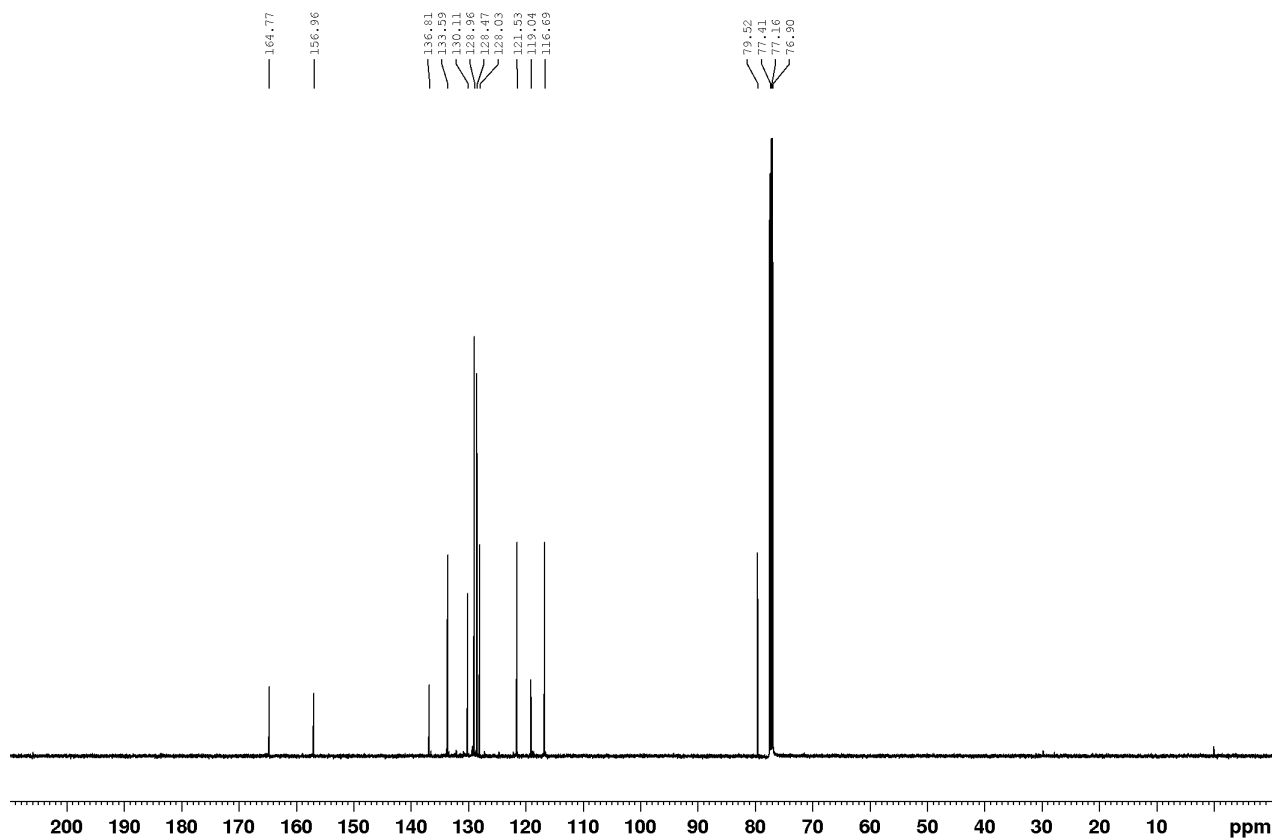
Ethyl 4-phenyl-2*H*-1,3-oxazine-6-carboxylate (**5n**)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

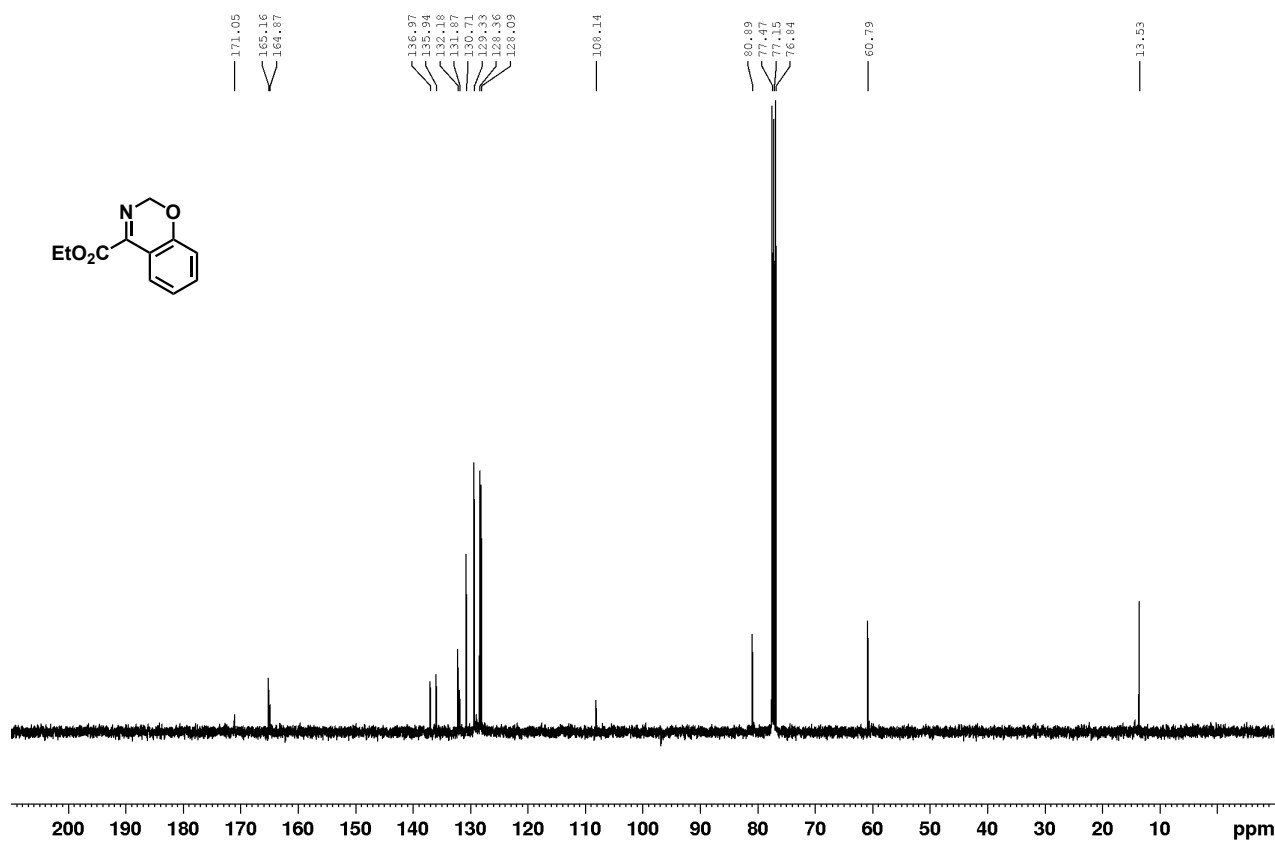
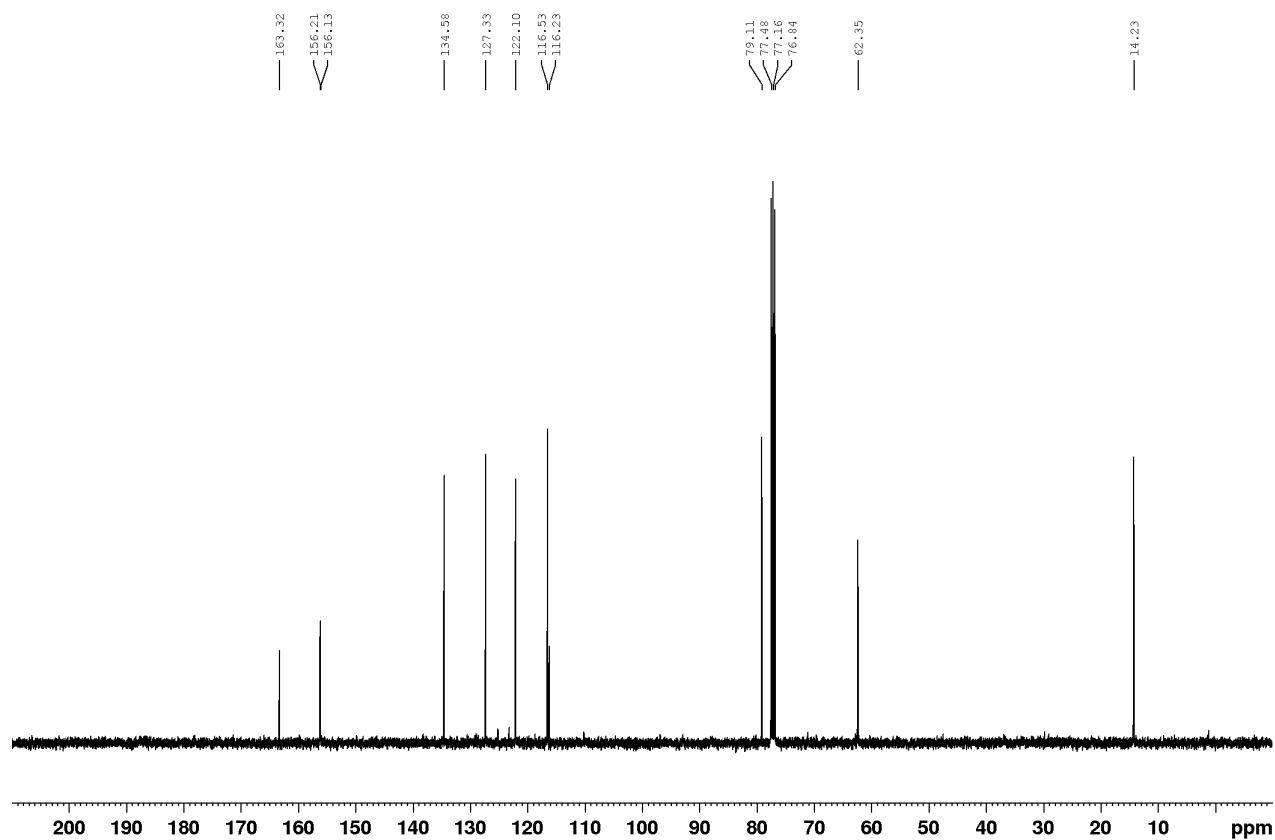
4-Phenyl-6-(trimethylsilyl)-2*H*-1,3-oxazine (5o)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

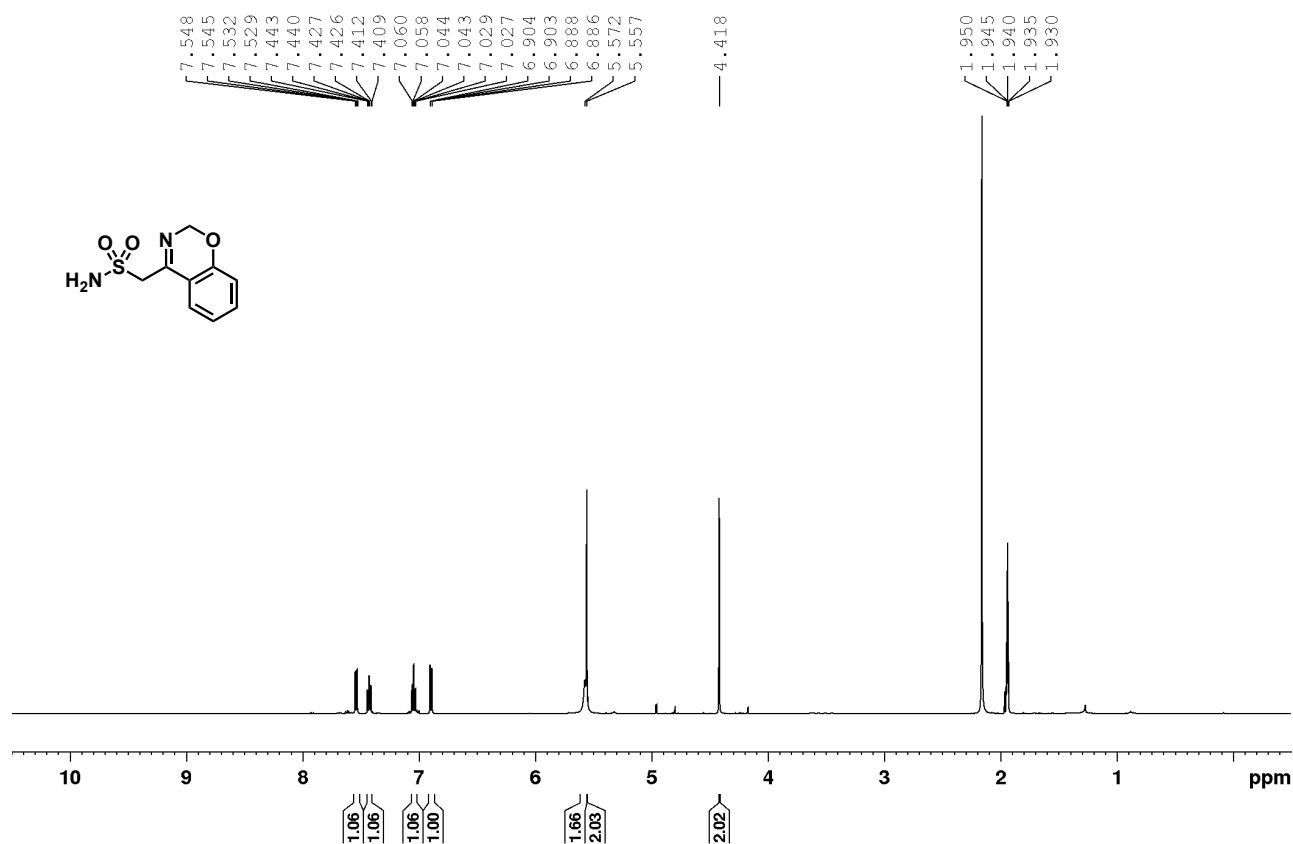
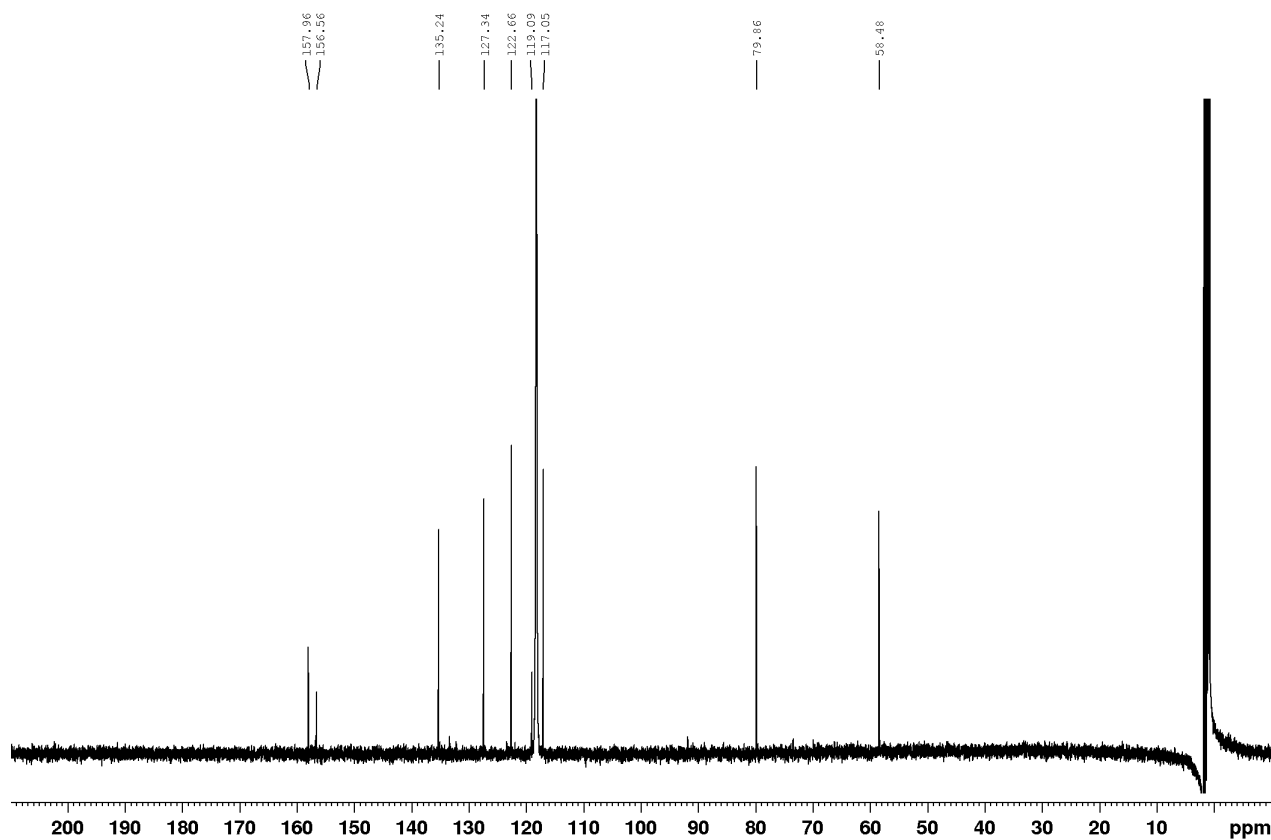
4-Phenyl-6-(triisopropylsilyl)-2*H*-1,3-oxazine (5p)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

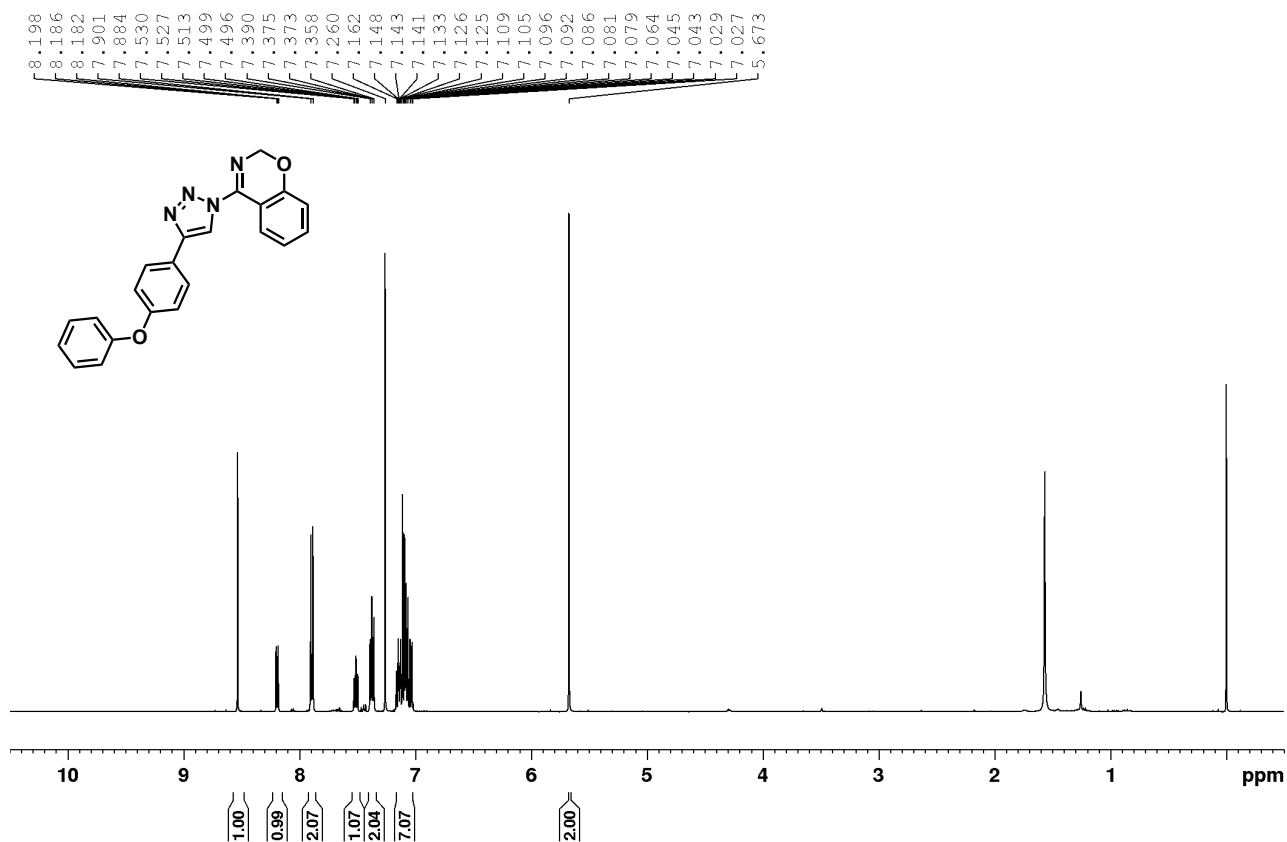
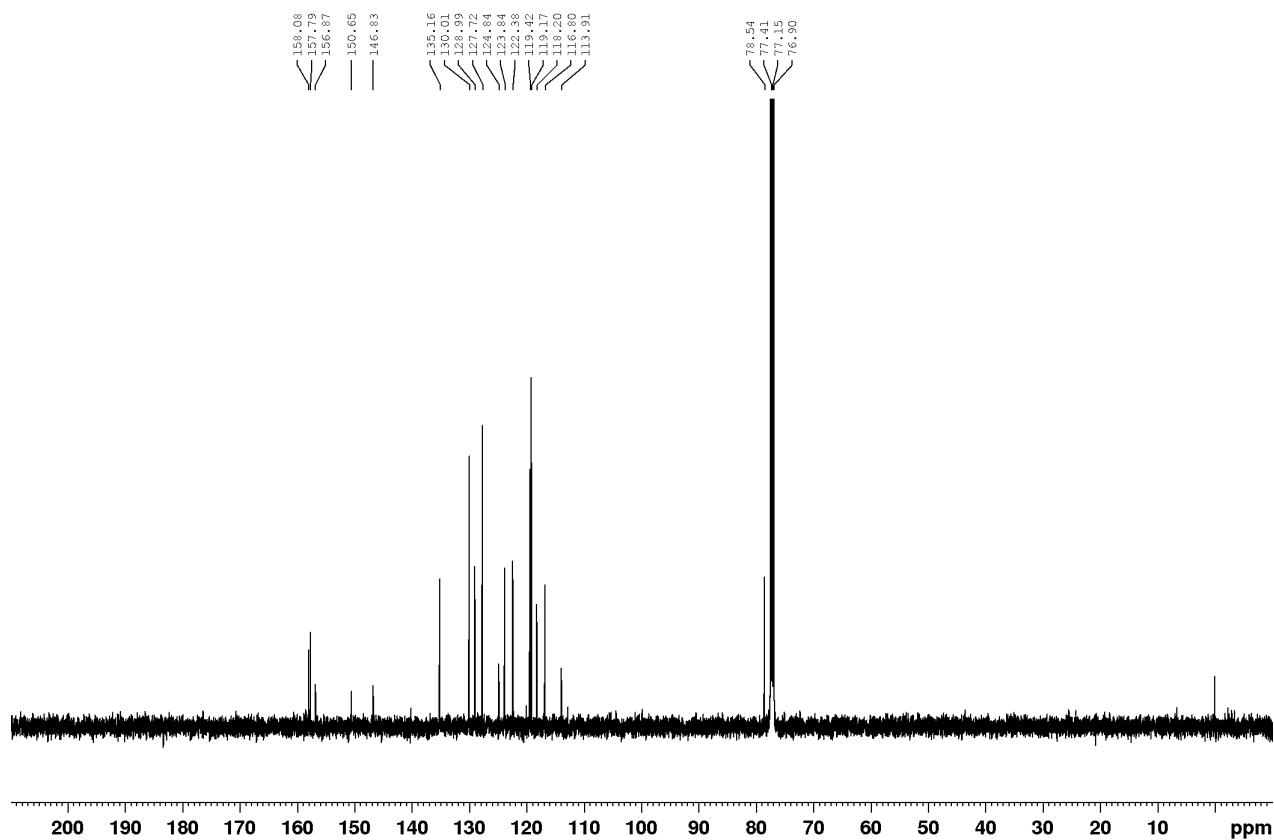
5-Bromo-4,6-diphenyl-2H-1,3-oxazine (5q)**¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-6-phenyl-2*H*-1,3-oxazine-5-carboxylate (5r)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

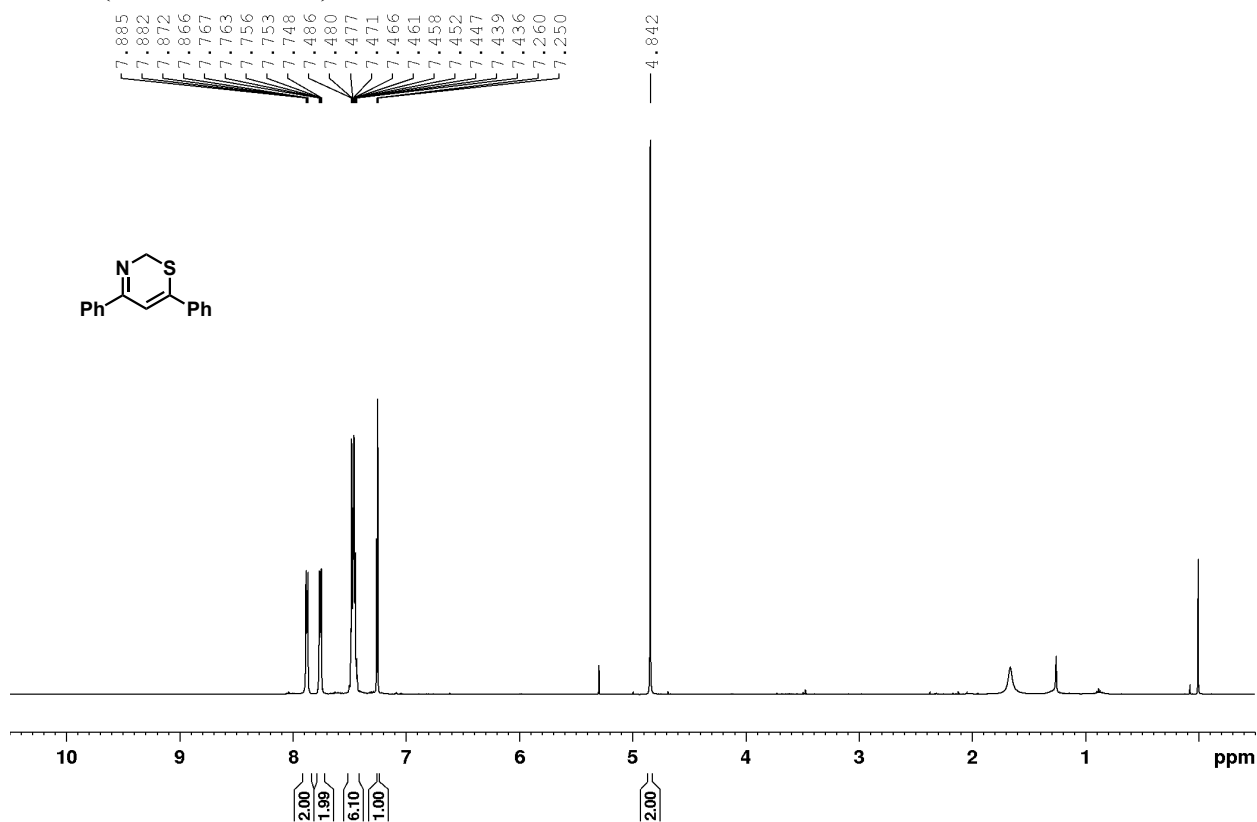
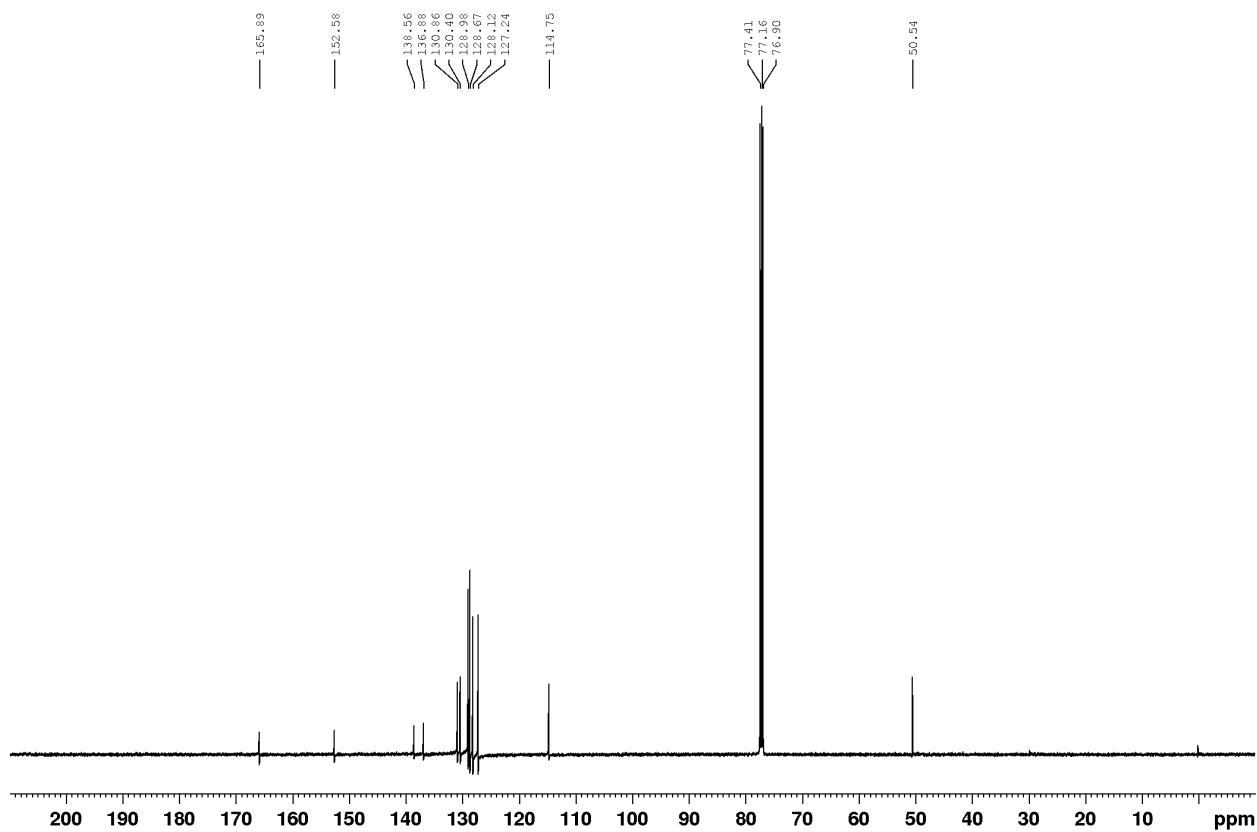
4-Phenyl-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine (5s)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

Ethyl 2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine-4-carboxylate (5t)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

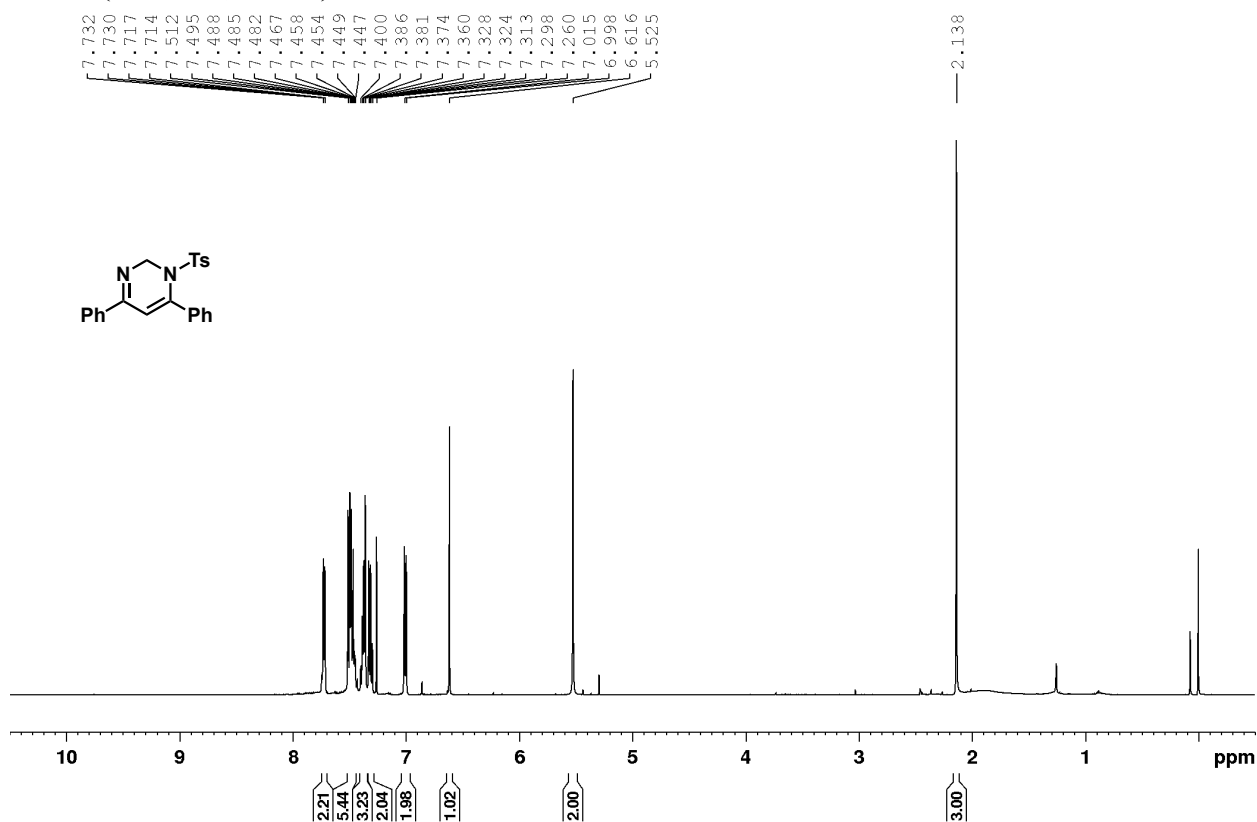
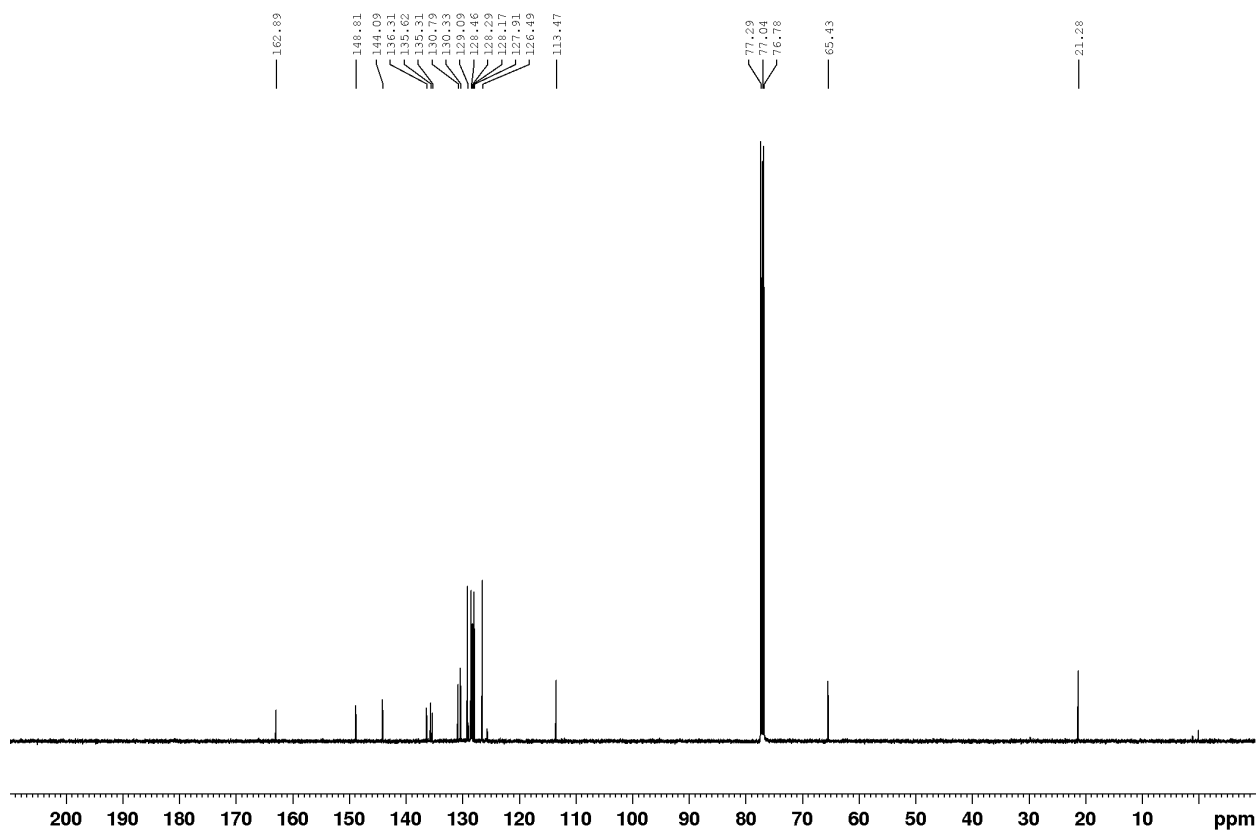
(2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-4-yl)methanesulfonamide (5u)**¹H NMR (500 MHz, CD₃CN)****¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN)**

4-(4-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine (5v)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

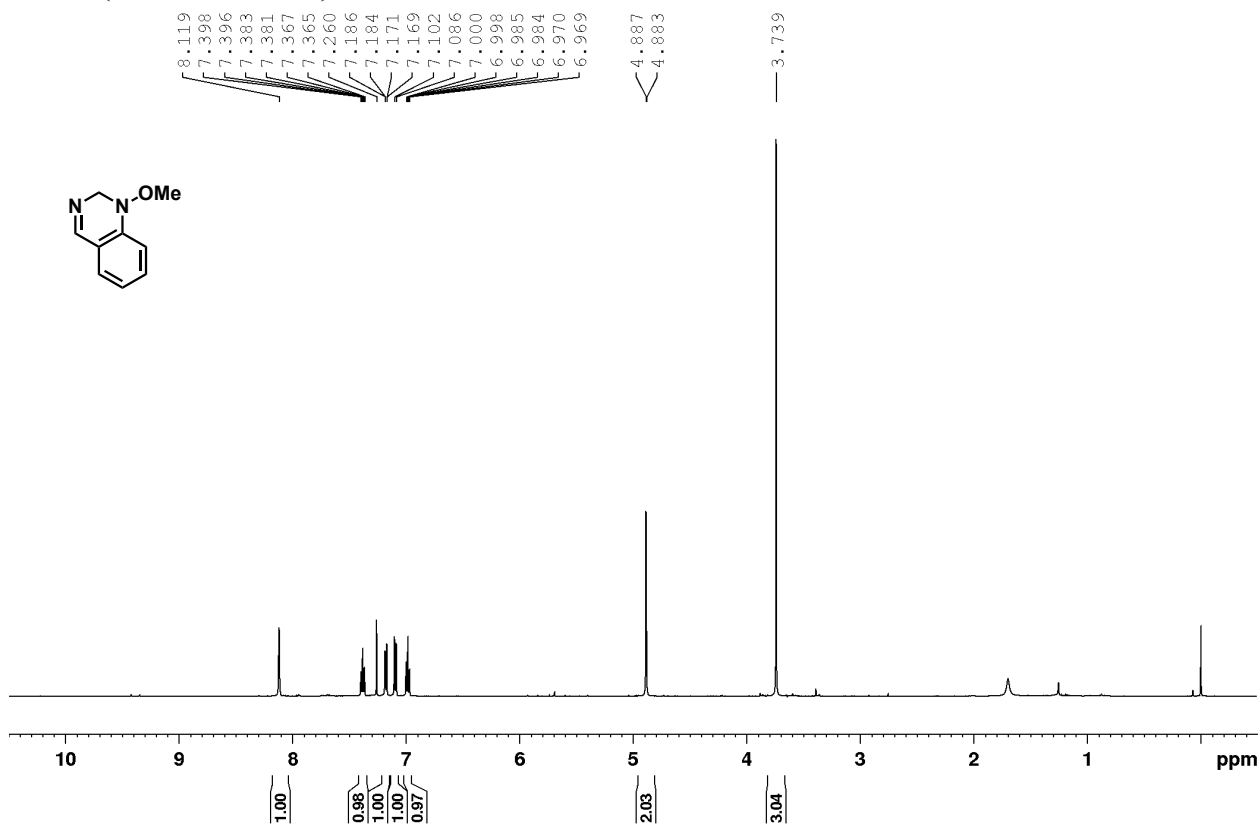
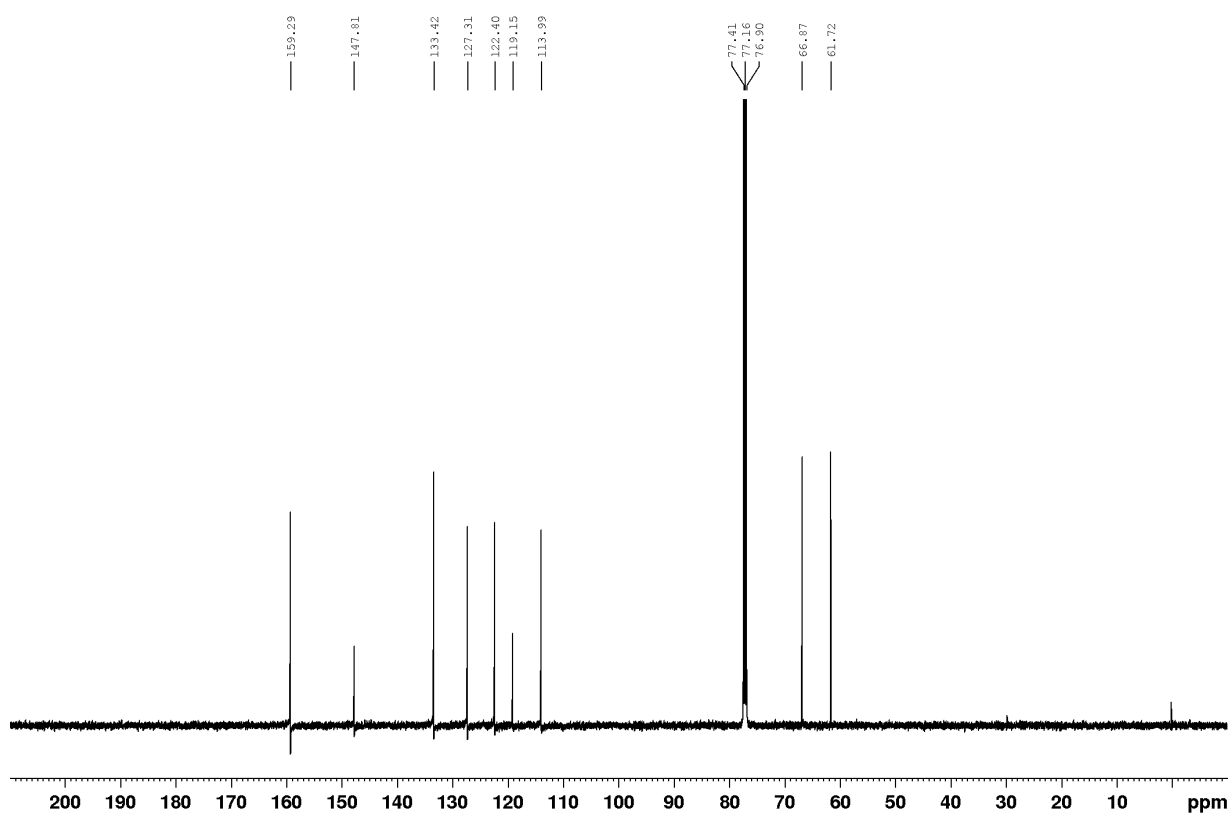
4,6-Diphenyl-2H-1,3-thiazine (7a)

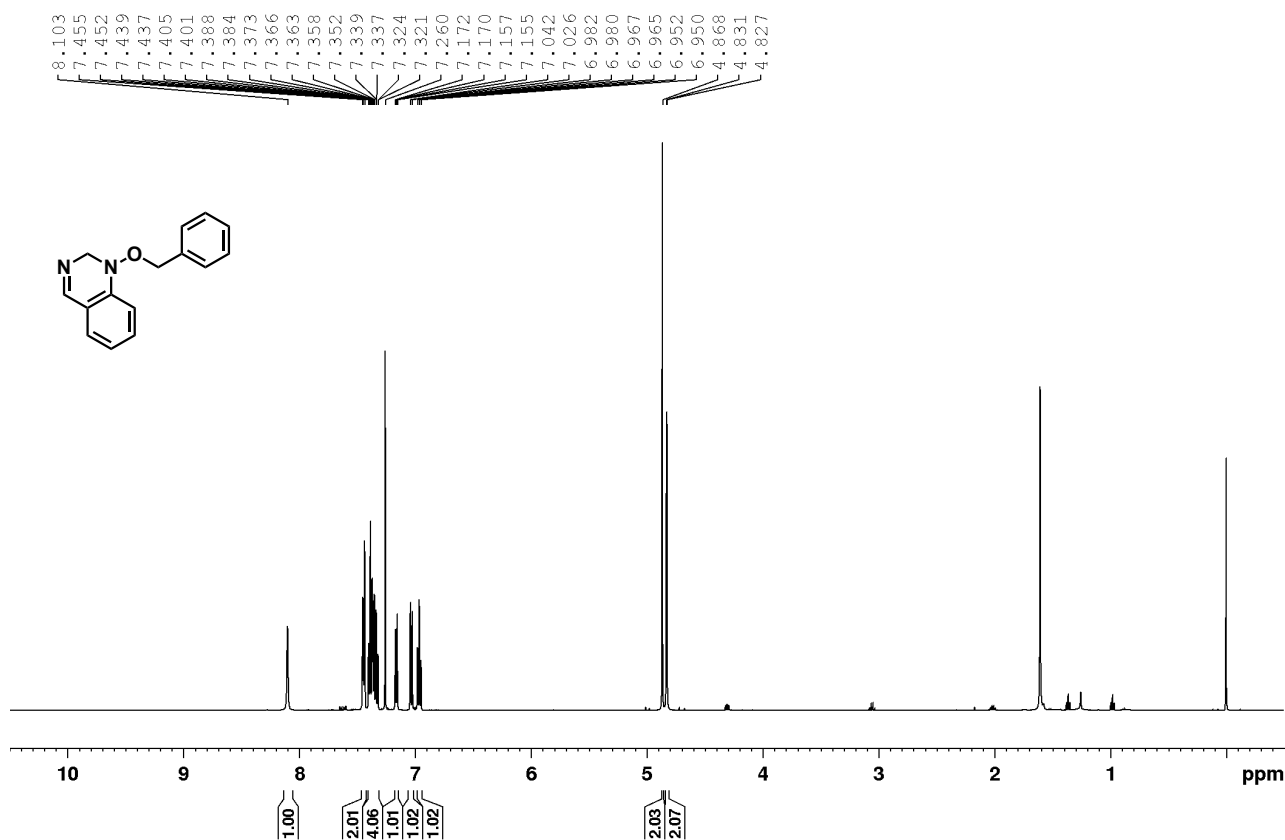
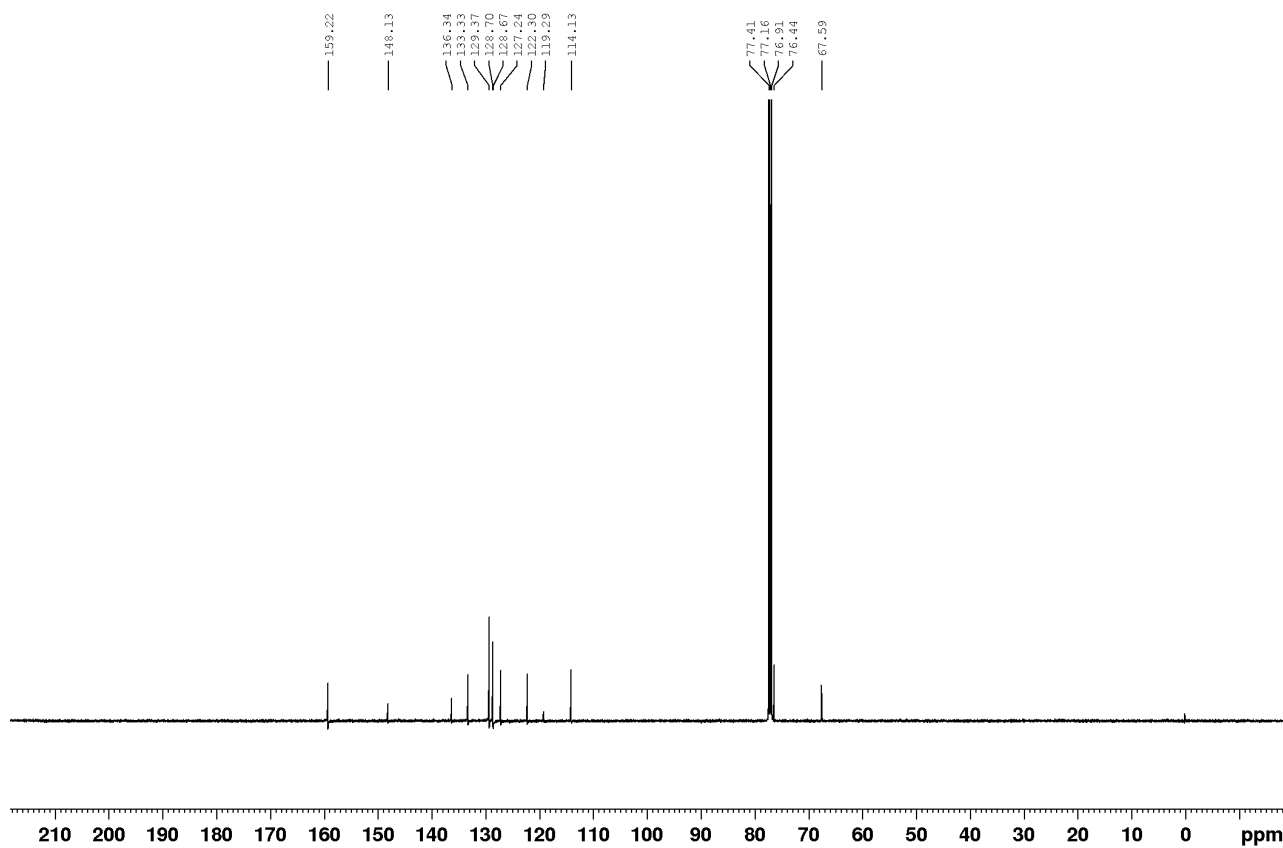
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

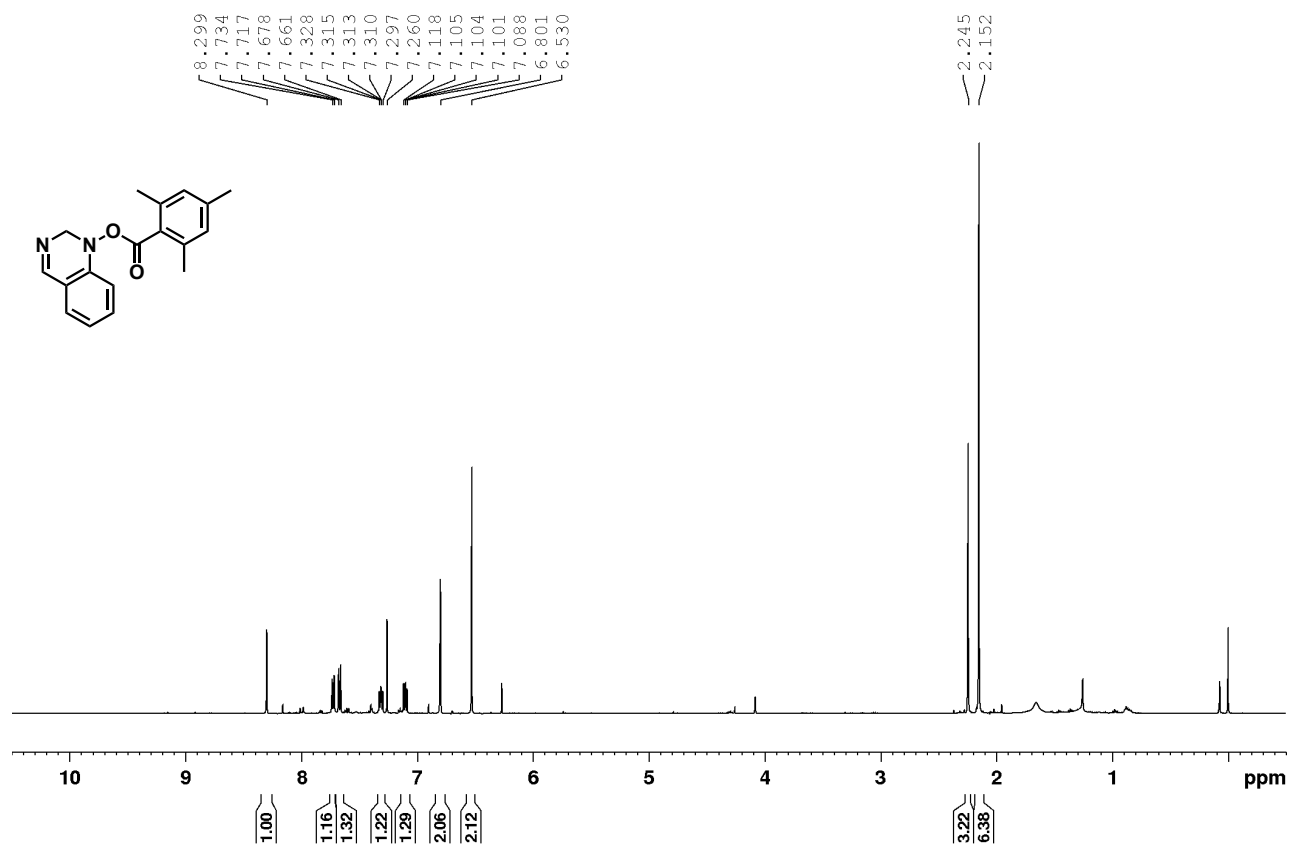
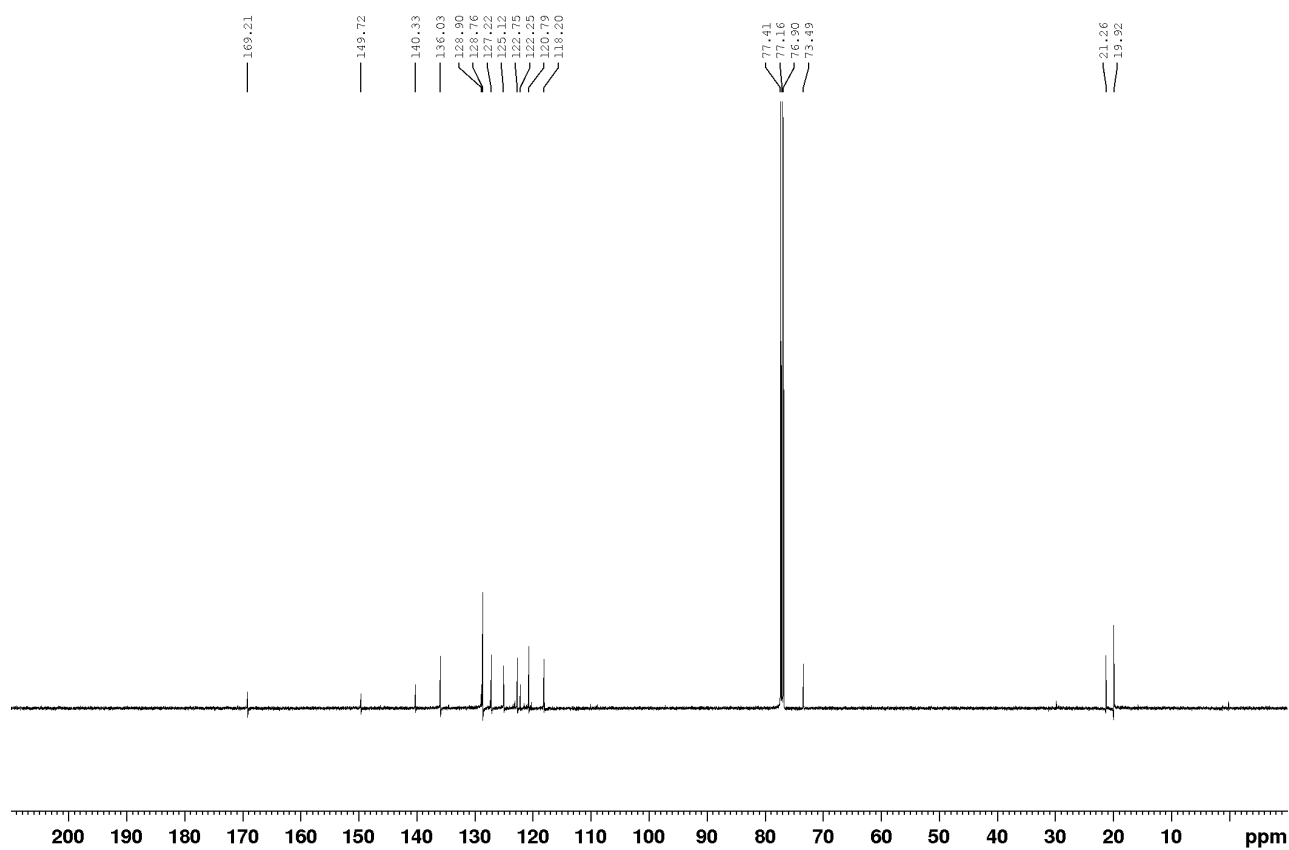
4,6-Diphenyl-1-tosyl-1,2-dihydropyrimidine (7b)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

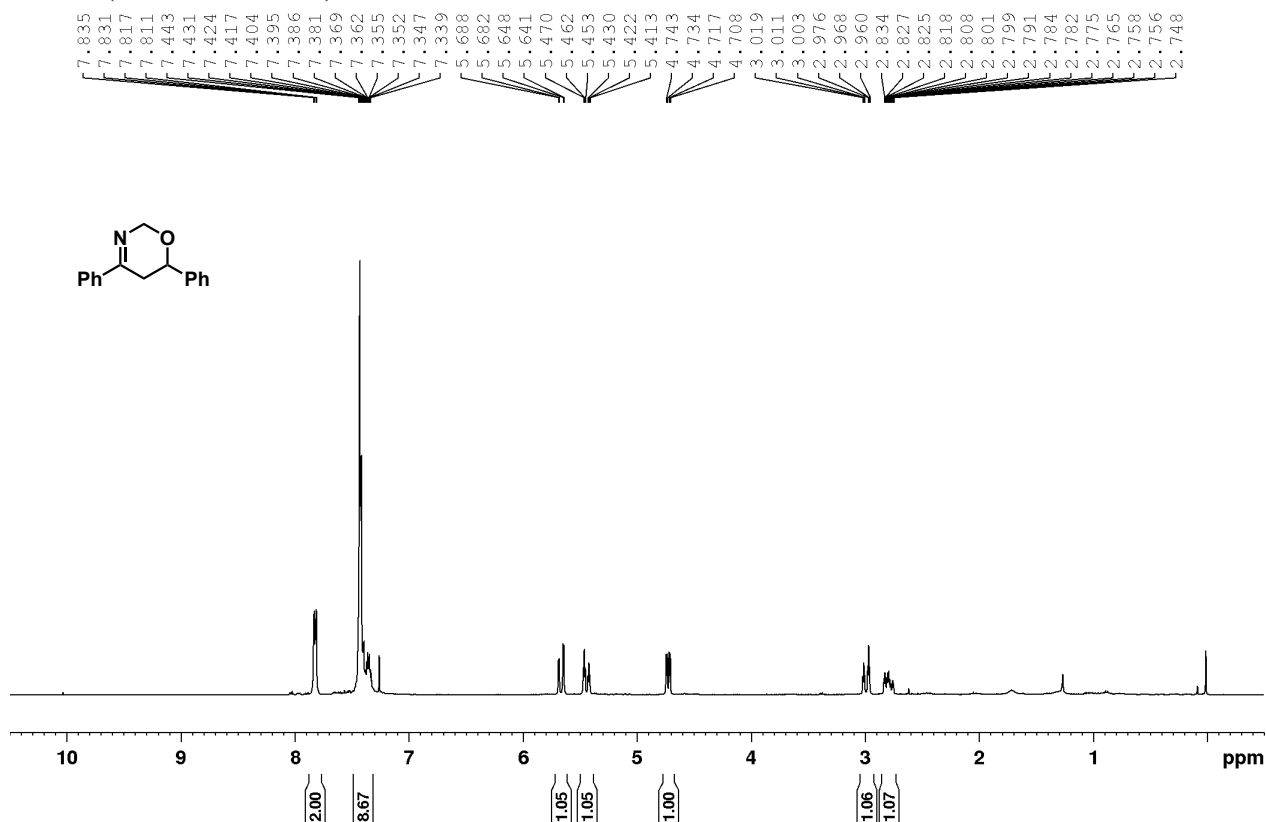
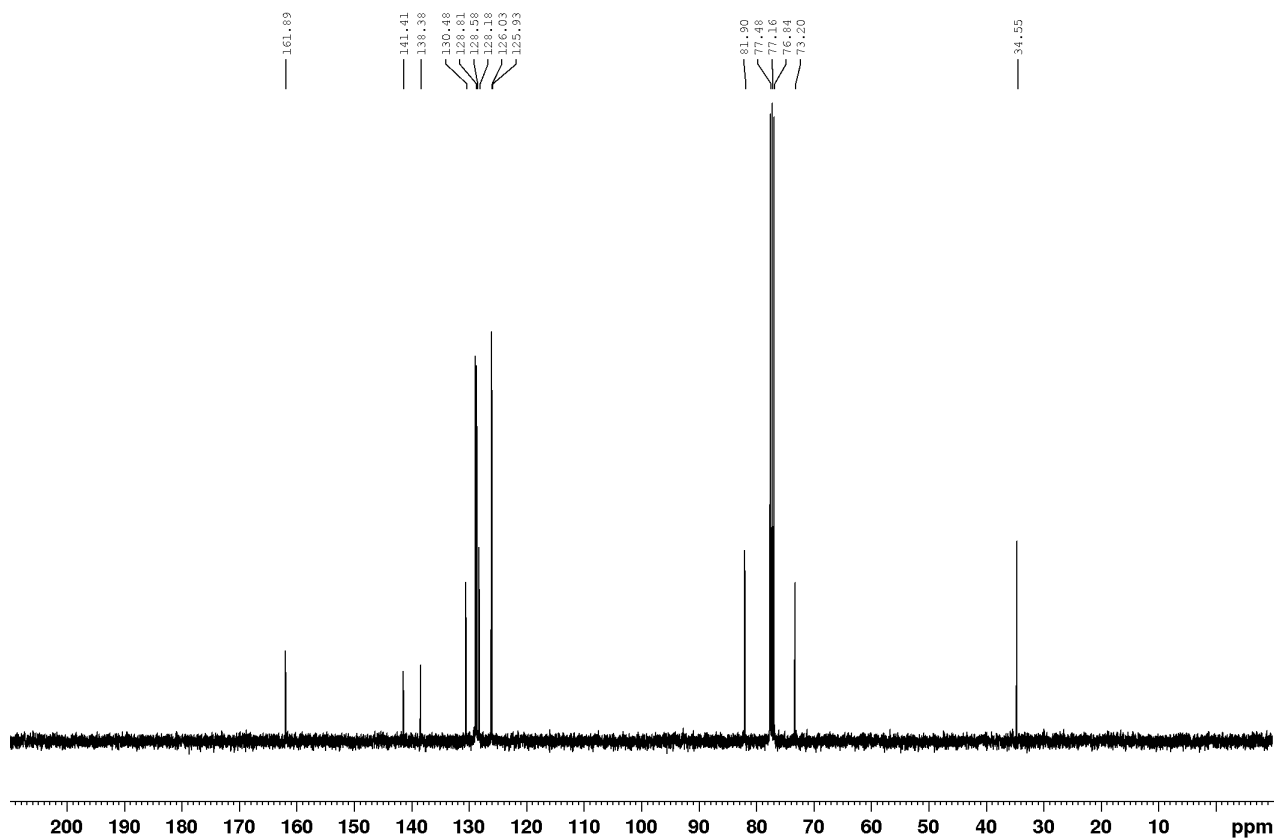
1-Methoxy-1,2-dihydroquinazoline (7c)

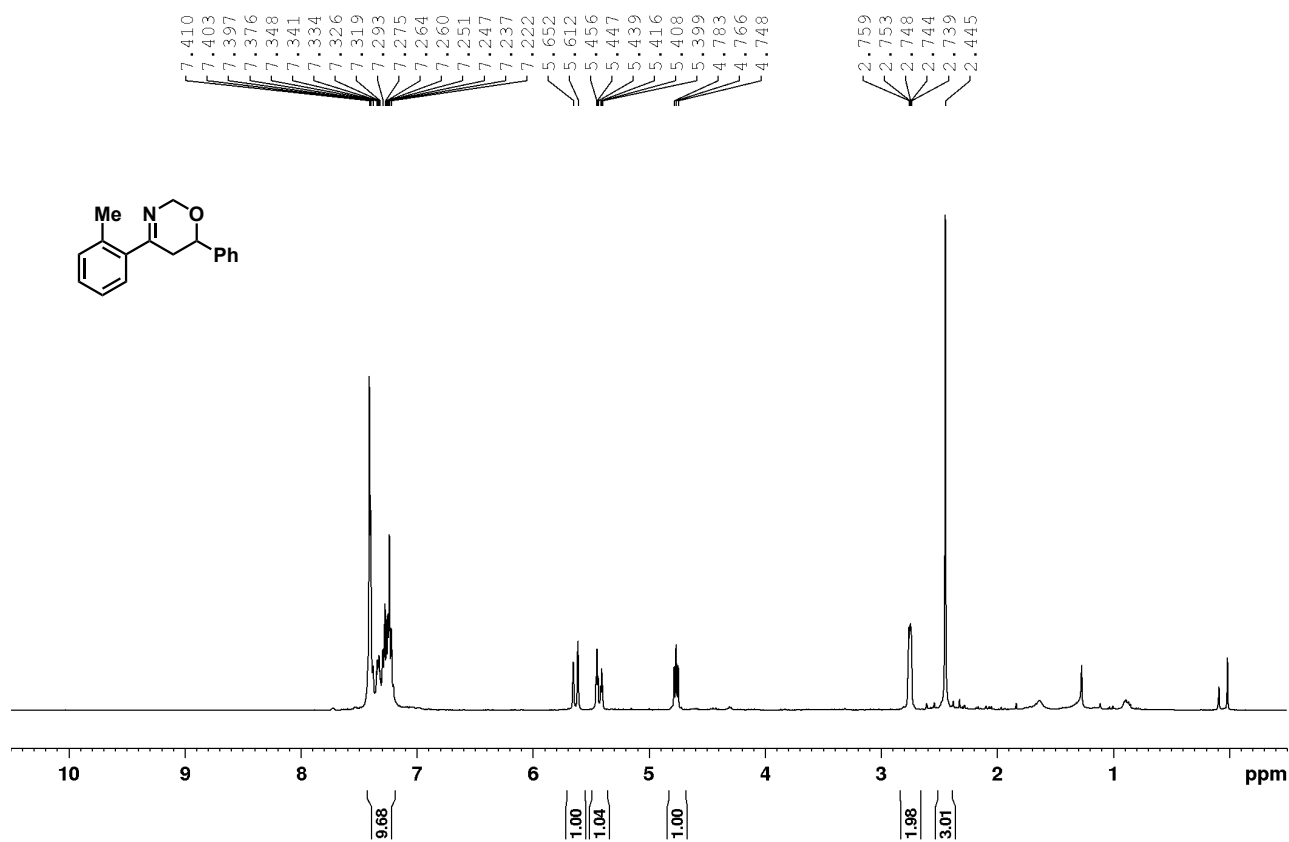
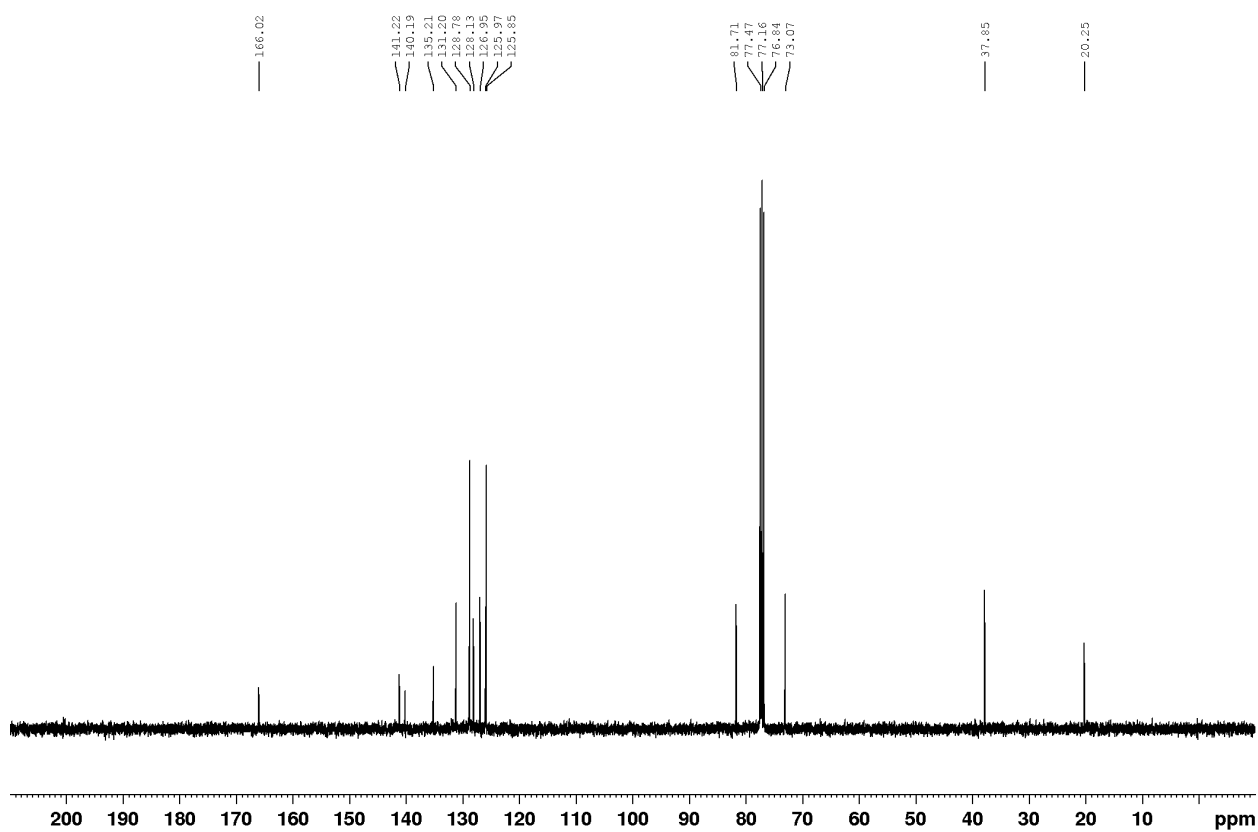
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

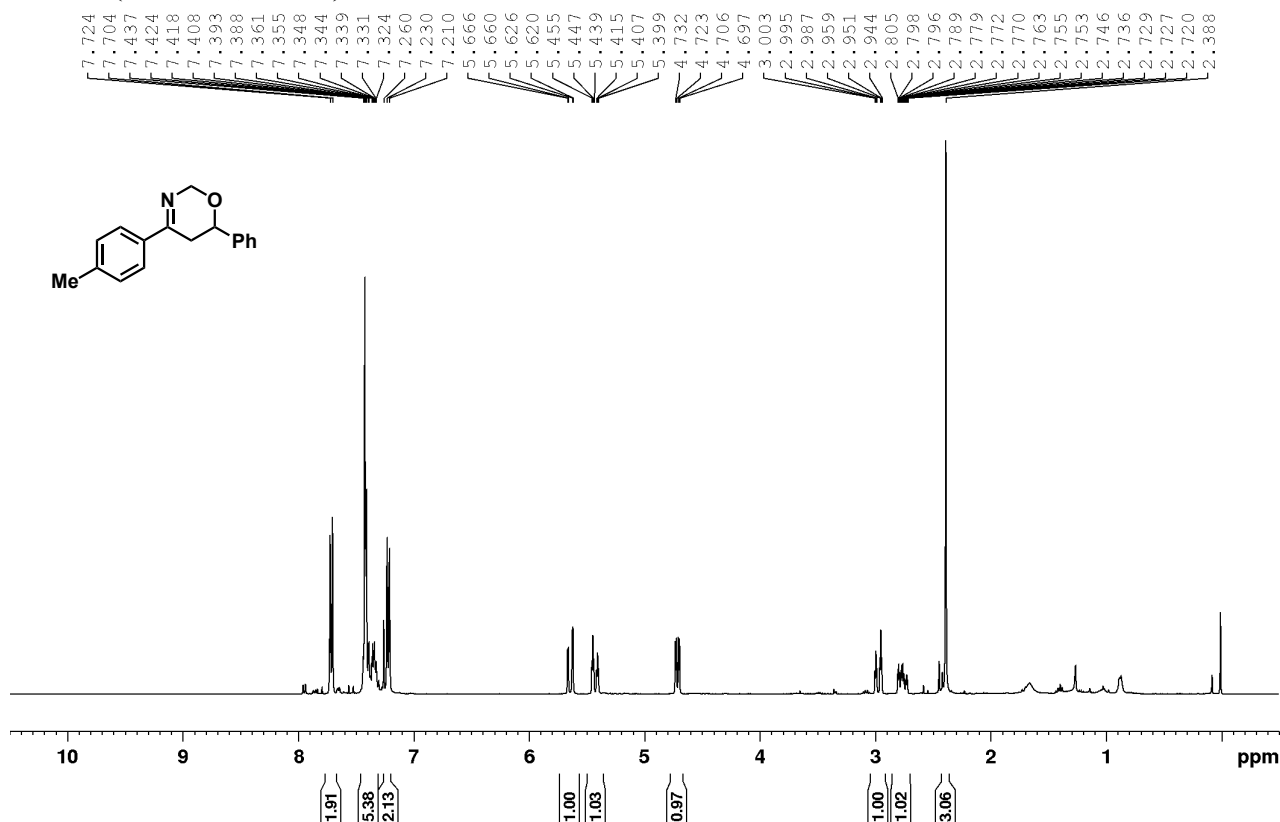
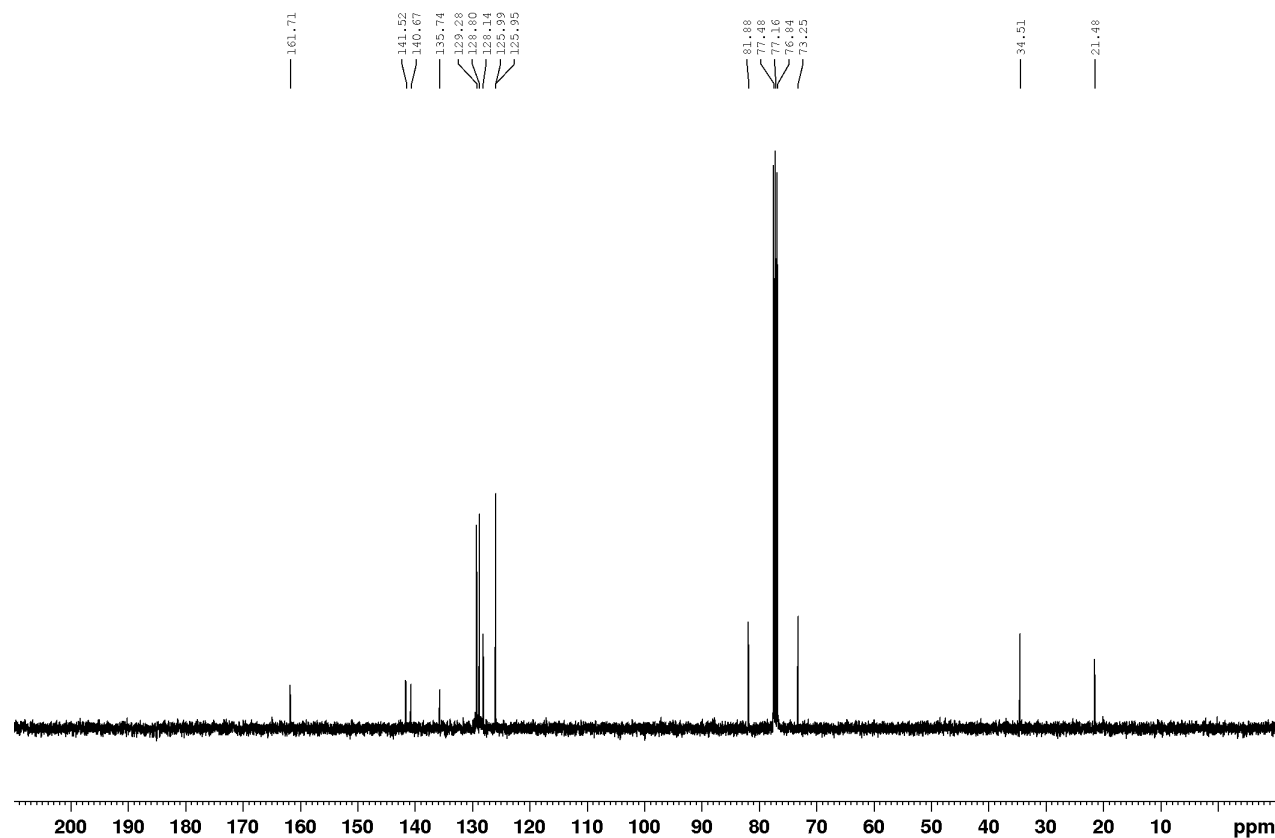
1-(Benzyloxy)-1,2-dihydroquinazoline (7d)**¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

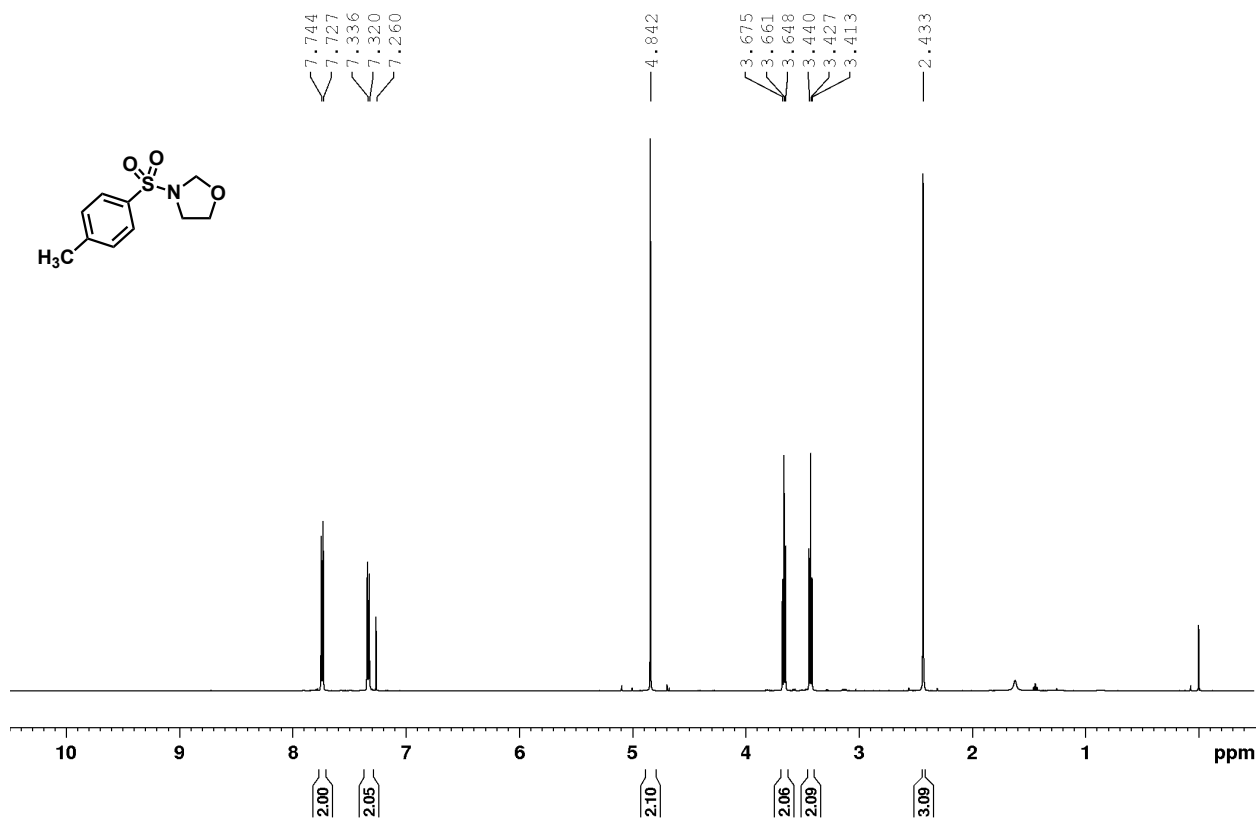
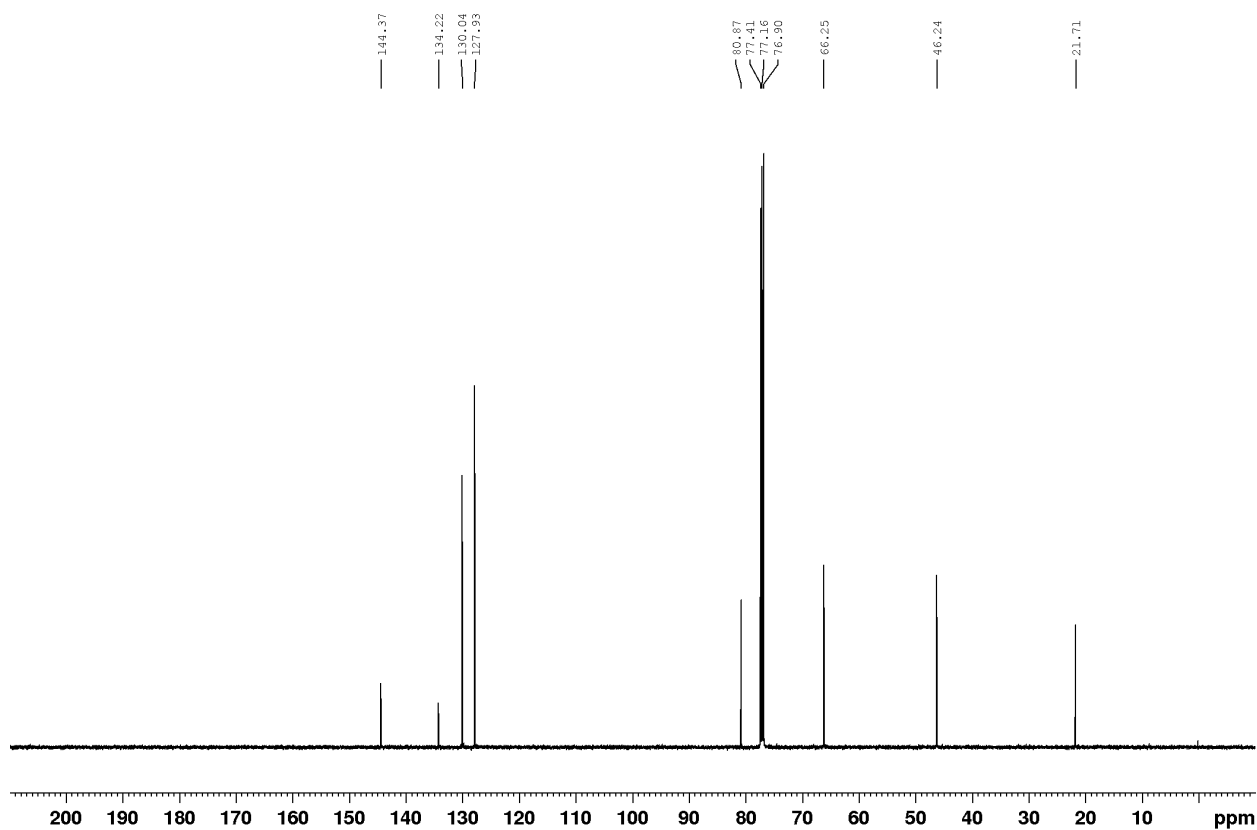
Quinazolin-1(2*H*)-yl 2,4,6-trimethylbenzoate (7e)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)

4,6-Diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-oxazine (10a)

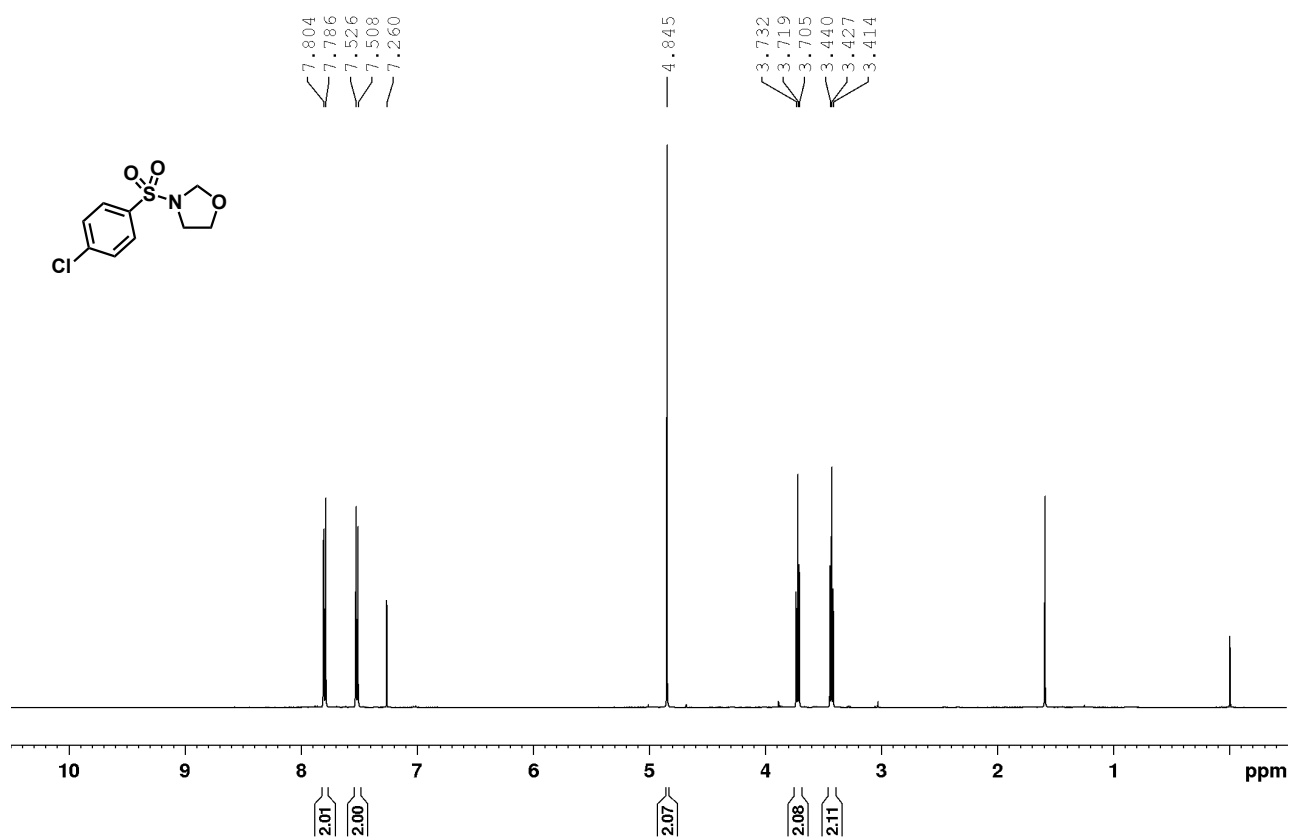
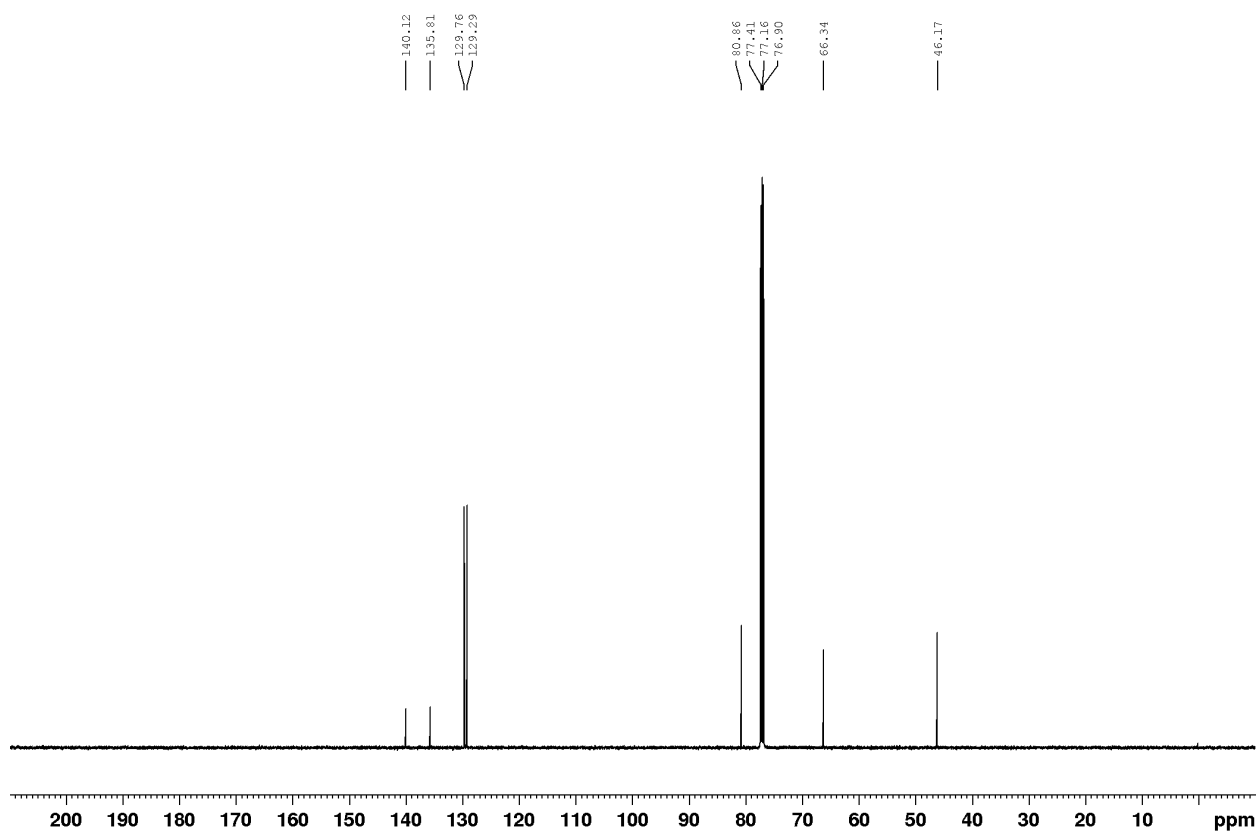
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

6-Phenyl-4-(*o*-tolyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine (10b) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

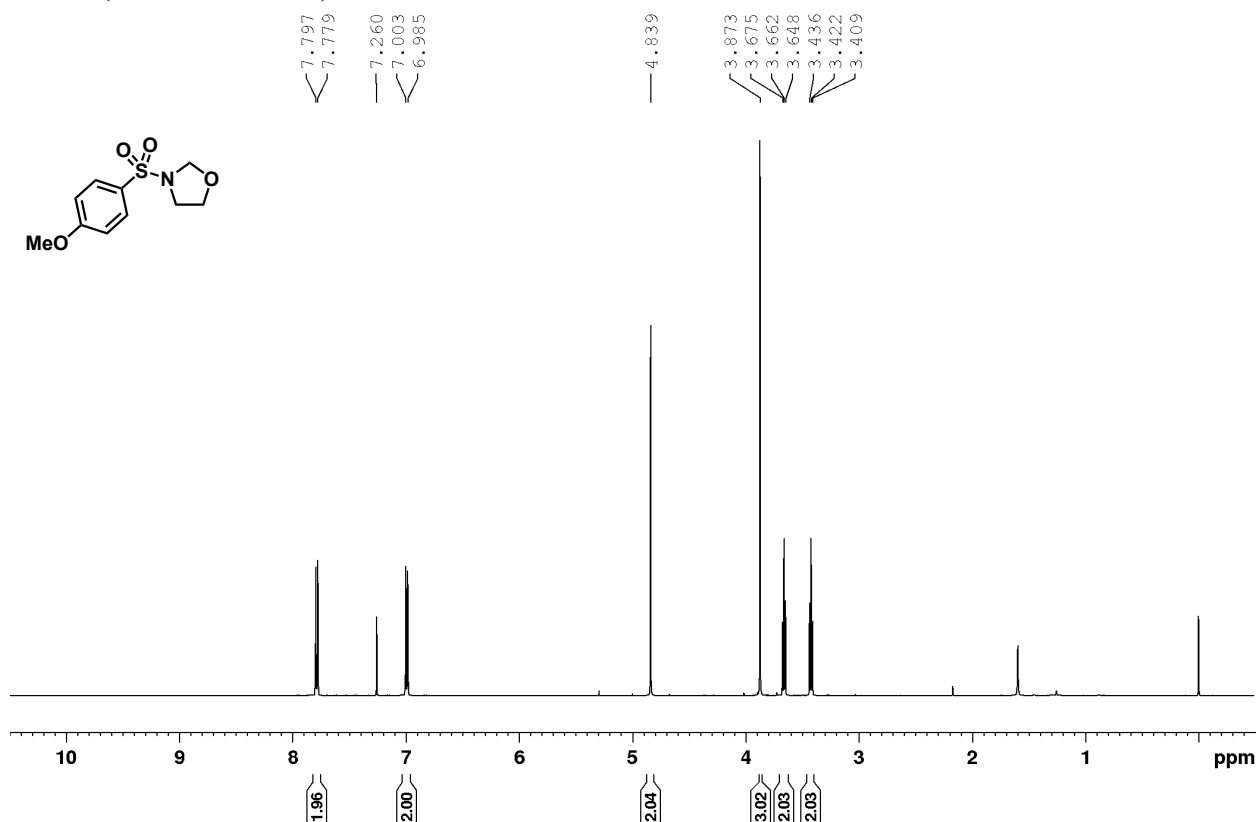
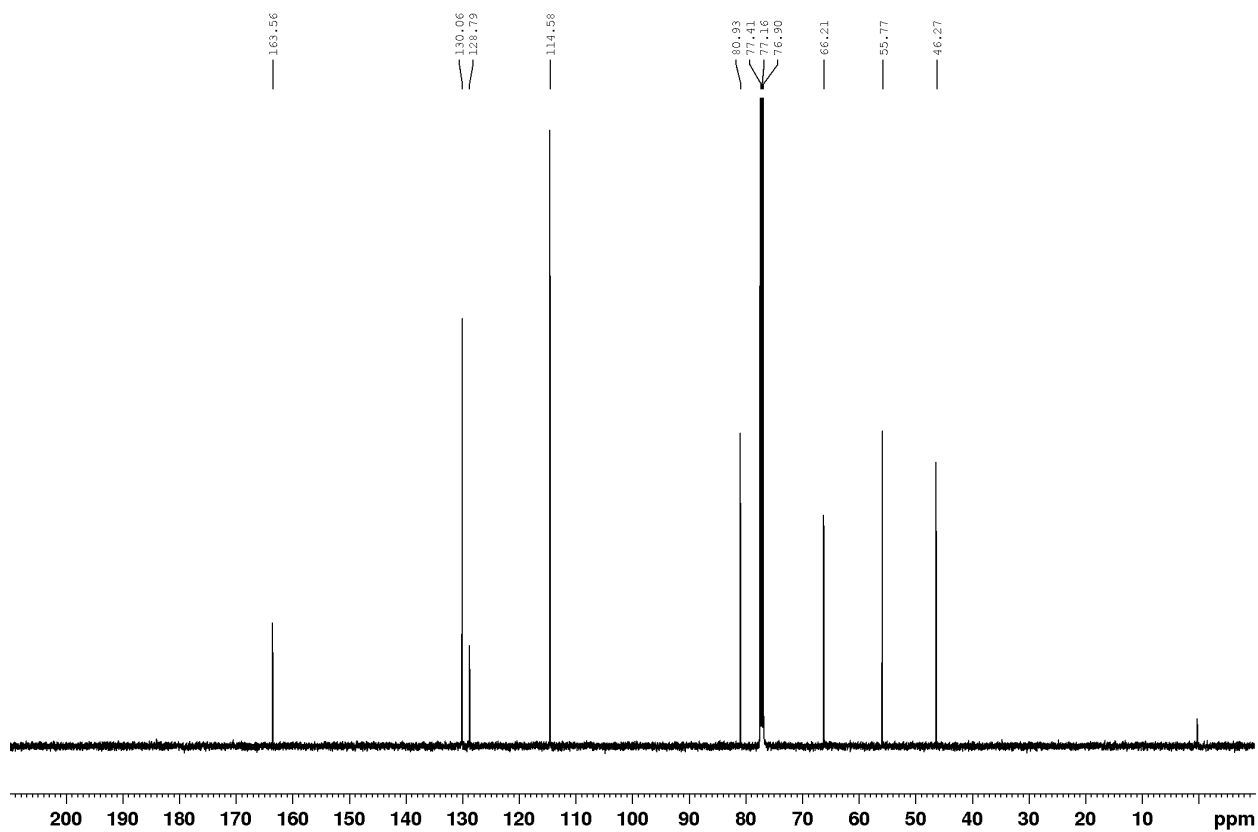
6-Phenyl-4-(*p*-tolyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine (10c) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

3-Tosyloxazolidine (12a)**¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)****¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

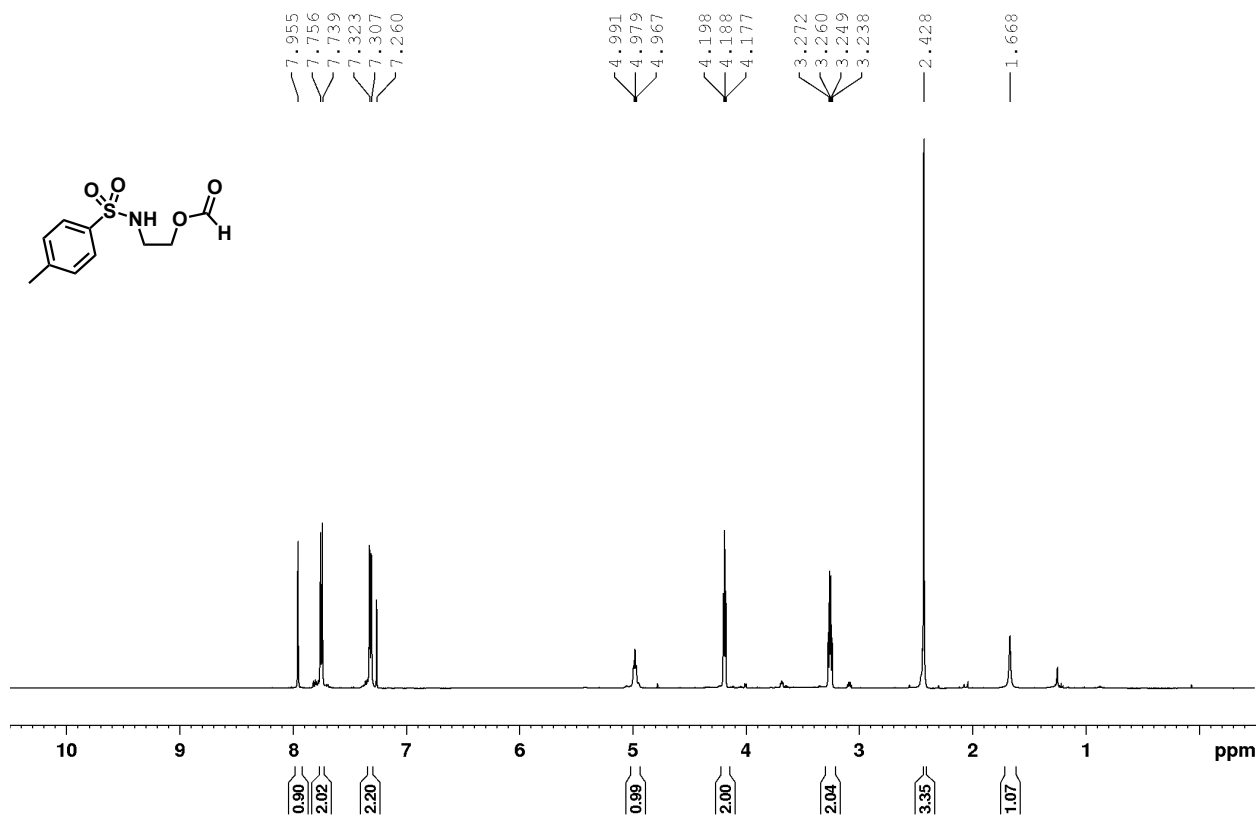
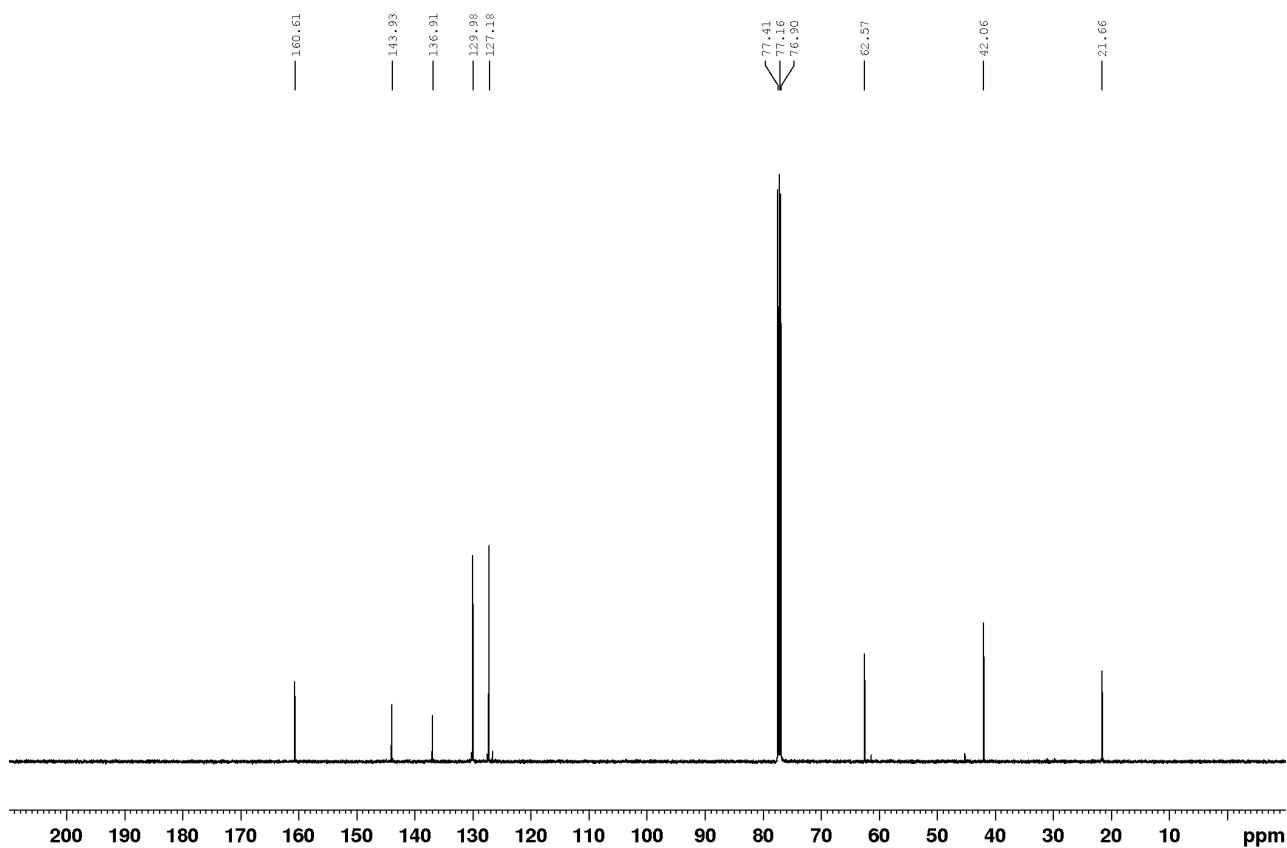
3-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)oxazolidine (12d)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

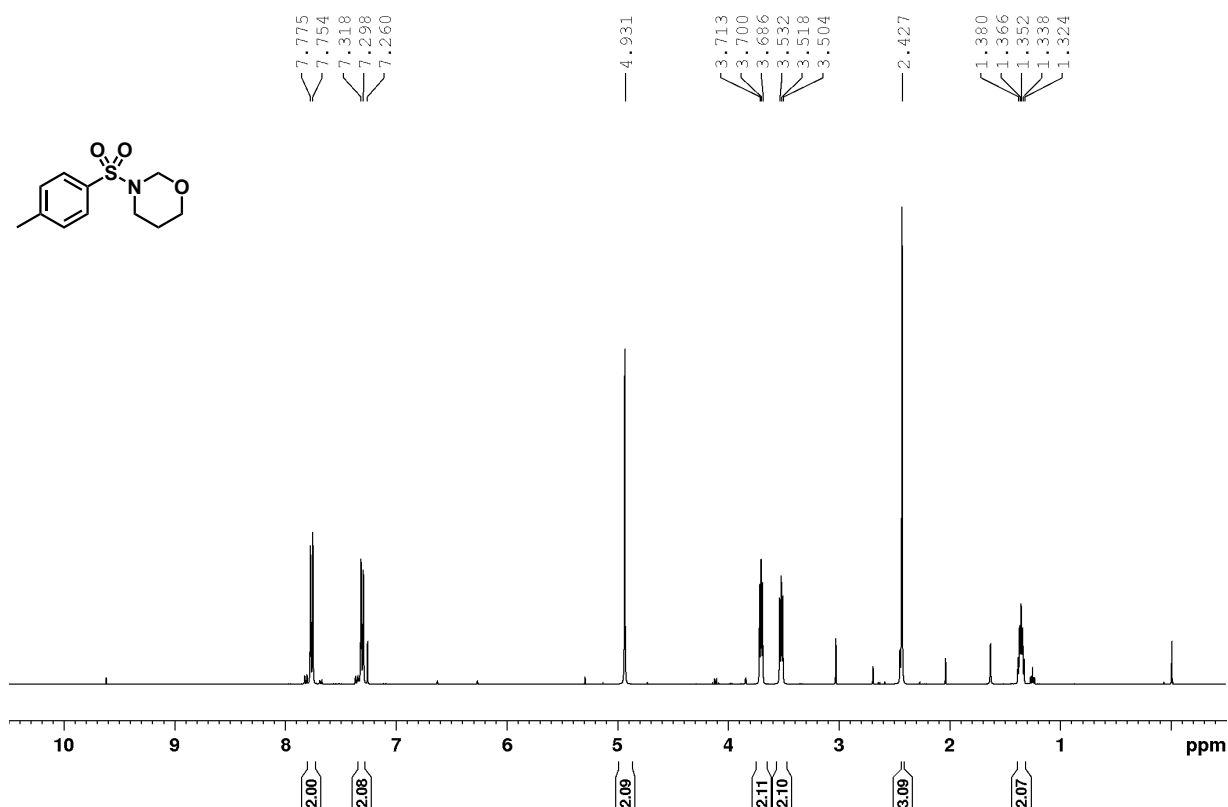
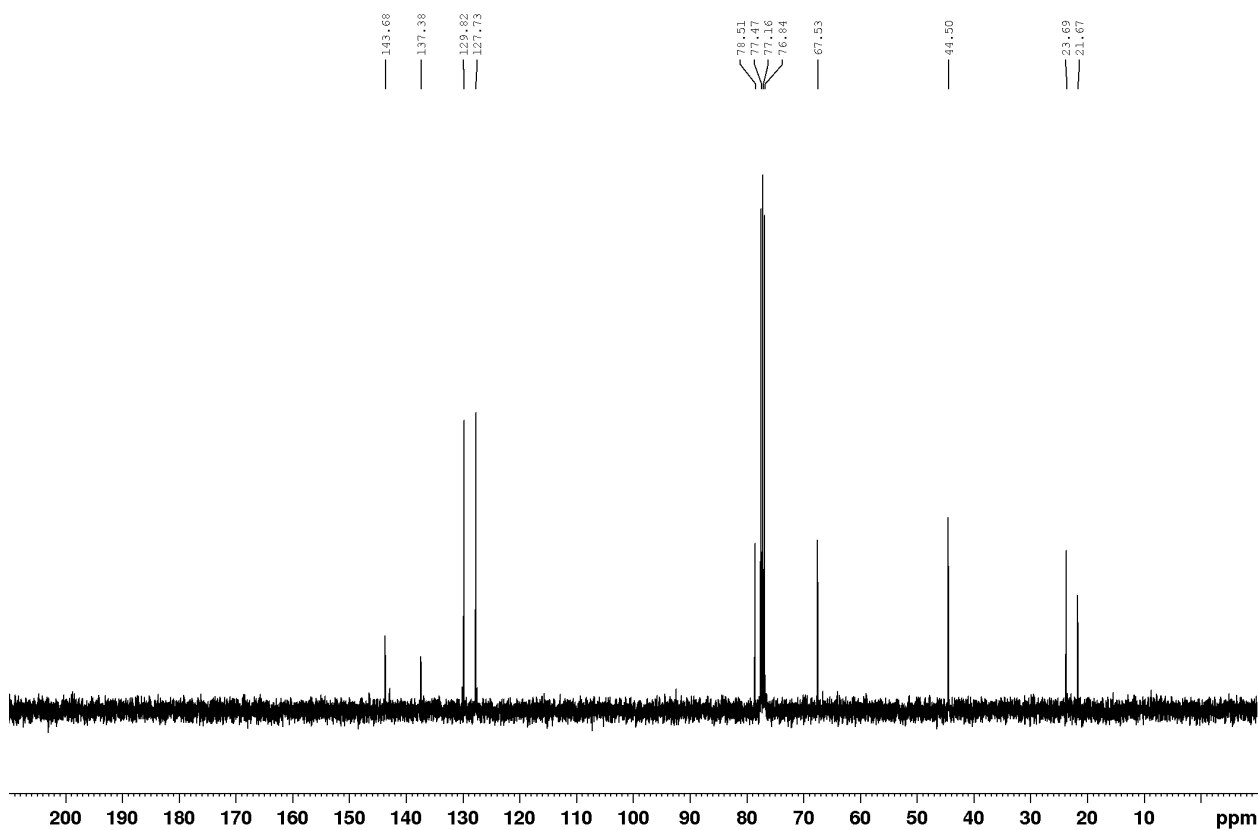
3-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)oxazolidine (12e)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)ethyl formate (14)

 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

3-tosyl-1,3-oxazinane (15)

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

References

- (1) Fukuhara, S.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *ACS Omega* **2018**, *3*, 16472.
- (2) Zhang, Y.; Long, Z.; Le, Y.; Liu, L.; Yan, L. *Heterocycles* **2022**, *104*, 1098.
- (3) Sun, Y.; Abdulkader, A.; Zhang, H.; Yang, W.; Liu, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55786.
- (4) Kumar, G. R.; Kumar, Y. K.; Reddy, M. S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6589.
- (5) Liu, X.; Hong, D.; She, Z.; Hersh, W. H.; Yoo, B.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6593.
- (6) Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4852.
- (7) Harigae, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2049.
- (8) Bhosale, S.; Kurhade, S.; Vyas, S.; Palle, V. P.; Bhuniya, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9582.
- (9) Spiteri, C.; Mason, C.; Zhang, D.; Ritson, J.; Sharma, P.; Keeling, S.; Moses, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2537.
- (10) Li, J.; Li, J.; Ji, X.; Liu, Q.; Chen, L.; Huang, Y.; Li, Y. *Adv. Synthe. Catal.* **2021**, *363*, 1059.
- (11) Liang, D.; Zhu, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 42.
- (12) Lehmann, F.; Koolmeister, T.; Odell, L. R.; Scobie, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5078.
- (13) Ye, Y.; Kevlishvili, I.; Feng, S.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10550.
- (14) Han, L.; Zhang, B.; Zhu, M.; Yan, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2308.
- (15) Pérez, J. M.; Ramón, D. J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2343.
- (16) Ono, F.; Ohta, Y.; Hasegawa, M.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2111.
- (17) (a) Yin, C.; Wu, W.; Hu, Y.; Tan, X.; You, C.; Liu, Y.; Chen, Z.; Dong, X. -Q.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2119. (b) Davies, D. E.; Gilchrist, T. L.; Roberts, T. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1983**, 1275.
- (18) Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9572.
- (19) Ashwini, N.; Garg, M.; Mohan, C. D.; Fuchs, J. E.; Rangappa, S.; Anusha, S.; Swaroop, T. R.; Rakesh, K. S.; Kanojia, D.; Madan, V.; Bender, A.; Koeffler, H. P.; Basappa, Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6157.
- (20) LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048.
- (21) Ben-Yahia, A.; Naas, M.; Kazzouli, S. E.; Essassi, E. M.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7072.
- (22) Wang, F.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6385.
- (23) Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

- (24) (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623. (c) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, S. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- (25) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- (26) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
- (27) (a) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270. (b) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284. (c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- (28) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- (29) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
- (30) (a) Magers, D. H.; Davis, S. R. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1999**, *487*, 205. (b) Wheeler, S. E. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 204.
- (31) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503.
- (32) All molecular graphics were prepared with CYLview20; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2020 (<http://www.cylview.org>)

第六章

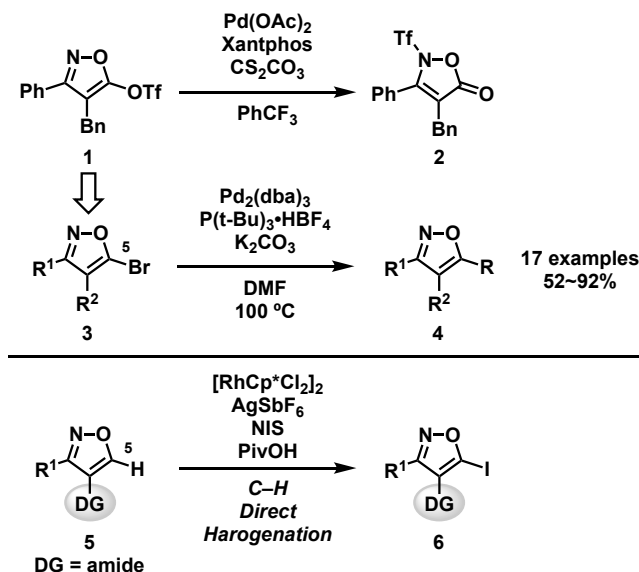
結論

本論文は、イソオキサゾールの高度官能基化法およびイソオキサゾール環を基軸としたヘテロ環合成の開発について述べたものである。イソオキサゾールは医農薬品開発における重要な環構造の一つであり、新規誘導体の創出が求められる。しかしながら、鎖状分子から環を構築する古典的な合成法では合成可能な多置換イソオキサゾールの構造は大きく制限される。一方、イソオキサゾール環に対する置換基導入という合成アプローチは、その塩基性条件での環構造の不安定性や、求核性の低さゆえに基礎的な反応の開発例は少ない。以上の背景のもと、筆者はイソオキサゾールの5位を反応点とした官能基化法を開発し、従来法では合成困難な反応中間体の単離および新規ヘテロ環化合物への転換に成功しただけでなく、イソオキサゾールをはじめとする種々の含窒素-ヘテロ原子結合含有ヘテロ環の環拡大反応に至った。

以下、各章を総括する。

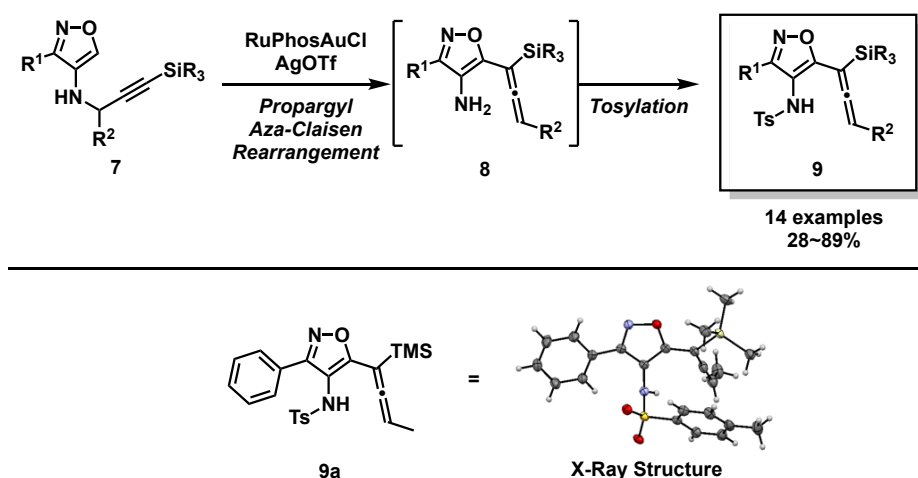
第一章「序論」では、イソオキサゾールの性質や医農薬品および有機合成の中間体としての有用性を示し、多置換イソオキサゾールの合成法開発の重要性について述べた。そして、古典的なイソオキサゾール環の構築法および環の修飾反応のいずれにおいても、位置選択的な多置換イソオキサゾール合成は困難であるという現状を指摘した。また、BN 芳香族化合物の合成や 1,2-アゾールの環拡大反応の現状を取り上げ、本研究におけるイソオキサゾールを基軸としたヘテロ環合成の特異性を示し、その意義を明らかにした。

第二章「5 位クロスカップリング反応による三置換イソオキサゾール合成法の開発」では、三置換イソオキサゾールの合成法として未確立であった 5 位でのクロスカップリング反応を開発した (Scheme 6-1)。まず、先行研究で用いられたトリフラート体 **1** の異性化反応、すなわちトリフルオロメタンスルホニル基の転位反応によるイソオキサゾロン **2** の生成を見出し、先行研究におけるクロスカップリング反応が困難である原因を明らかにした。そして、ブロモ体 **3** を用いるクロスカップリング反応を検討した結果、鈴木-宮浦カップリングを高収率で進行させる条件を見出し、種々の三置換イソオキサゾール **4** の合成に成功した。一方で、イソオキサゾールのクロスカップリングの研究が少ない原因として、前駆体であるハロゲン化イソオキサゾールの合成が困難であることに着目し、新規ハロゲン化イソオキサゾール合成法の開発にも取り組んだ。すなわち、ロジウム触媒を用いた C-H 結合直接ハロゲン化反応による 5-ヨードイソオキサゾール **5** の新規合成法を開発した。イソオキサゾール 4 位にアミド基を配向基として導入することで、ロジウム触媒による C-H ヨウ素化反応が達成された。これによって、従来法では合成困難な三置換 5-ヨードイソオキサゾール **6** の供給が可能になった。



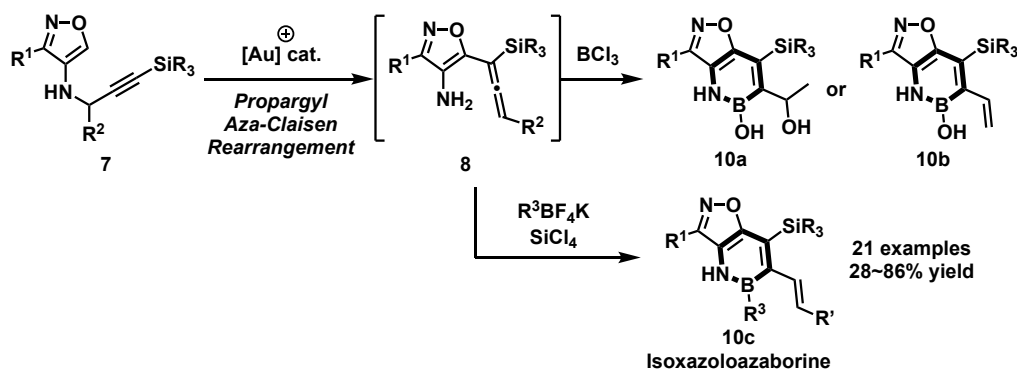
Scheme 6-1. Synthesis of Tri-substituted Isoxazoles by Suzuki-Miyaura Coupling Reaction

第三章「プロパルギルアザ Claisen 転位反応：5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールの合成」では、イソオキサゾール 5 位の直接官能基化に着目し、これまで単離困難とされたプロパルギルアザ Claisen 転位反応の生成物であるアレンの単離・構造同定を目指した (Scheme 6-2)。イソオキサゾール 7 を基質として反応条件を検討した結果、カチオン性金 (I) 触媒の存在下でシリルアルキンを含むイソオキサゾールでのみプロパルギルアザ Claisen 転位反応が進行し、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール 8 が生成することを見出した。タンデム反応によって対応するアレン中間体が完全に消費された過去の報告例とは対照的に、アレニル基を有するイソオキサゾール 8 は反応系中で安定に存在し、トシル基保護体 9 として高収率で単離可能であった。そして、単結晶 X 線構造解析によってイソオキサゾール 9a の構造を明らかにし、プロパルギルアザ Claisen 転位反応で生成するアレンの初めての構造同定に成功した。さらに、アニリン誘導体を基質とする場合も対応する *o*-アレニルアニリンが得られることを示し、プロパルギルアザ Claisen 転位で生成するアレンの合成にはカチオン性金 (I) 触媒とシリルアルキンの組み合わせが鍵であることを明らかにした。



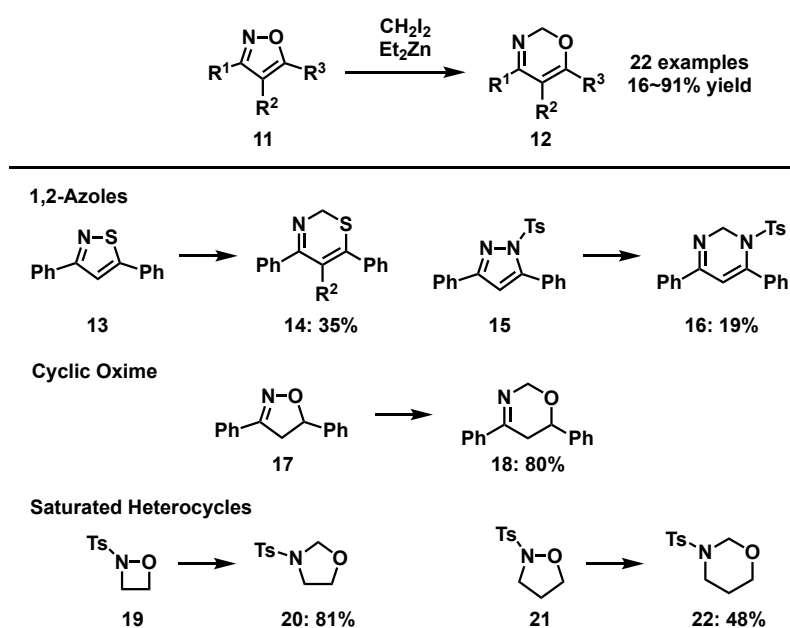
Scheme 6-2. Propargyl Aza-Claisen Rearrangement of 4-Propargylaminoisoxazoles

第四章「含ホウ素縮環イソオキサゾール合成法の開発」では、第三章で調製可能になったイソオキサゾール **8** の構造を活かした、新規イソオキサゾール誘導体の合成へと展開した (Scheme 6-3)。すなわち、イソオキサゾール **8** が有する隣接したアミノ基とアレニル基を足場とし、分子間反応によるヘテロ環構築に取り組んだ。合成するヘテロ環として、分子内に窒素-ホウ素結合を有する芳香族化合物である 1,2-アザボリンに着目した。この 1,2-アザボリンは近年機能性分子として研究が進むものの、従来の合成法は *o*-ビニルアニリン誘導体を前駆体に強酸性・高温条件や高反応性の有機金属試薬を必要としたため、ヘテロ環縮環型の誘導体の合成例はわずかであった。新規アザボリン合成法の開発にはアレニル基を有する前駆体が有効であると着想し、イソオキサゾール **8** に対して求電子のホウ素化試薬を作用させるで、イソオキサゾール環が縮合した 1,2-アザボリン、すなわちイソオキサゾロアザボリン **10** が得られることを見出した。ホウ素試薬によってホウ素原子上に様々な置換基が導入可能であり、三塩化ホウ素を用いるとヒドロキシ基を有するイソオキサゾロアザボリン **10a**、**10b** が、有機トリフルオロボレート塩と四塩化ケイ素を用いるとアルキル基、アルケニル基、アリール基が導入されたイソオキサゾロアザボリン **10c** が得られた。



Scheme 6-3. Synthesis of Isoxazoloazaborine via Propargyl Aza-Claisen Rearrangement

第五章「亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応の開発」では、アルケンに対するシクロプロパン化反応で知られる亜鉛カルベノイドがイソオキサゾールの窒素-酸素結合に対して挿入することを見出した (Scheme 6-4)。すなわち、ジヨードメタンとジエチル亜鉛から調製した亜鉛カルベノイド (EtZnCH_2I) を用いることで、イソオキサゾール **11** から六員環ヘテロ化合物である 1,3-オキサジン **12** を合成した。従来法によるイソオキサゾールの環拡大反応は高価な遷移金属触媒や複数工程を必要としたのに対し、亜鉛カルベノイドを用いる本手法は安価な試薬と単一工程しか必要としないという利点がある。また、本反応で導入されたメチレン基は、遷移金属カルベン錯体や遊離カルベンを用いる従来法では導入不可能な置換基であり、本反応は近年注目される骨格編集というコンセプトにおいて相補的な反応としての利用価値を有する。本反応はイソオキサゾール環だけでなく、他の 1,2-アゾールであるイソチアゾール **13**、ピラゾール **15**、環状オキシム **17**、飽和ヘテロ環 **19**、**21** に対しても応用可能であり、それぞれ対応するメチレン挿入体を与えた。さらに、DFT を用いた理論計算により、本反応が *N*-アルキル化、開環、閉環を経由する段階的な反応機構で進行するとともに、1,2-アゾール、環状オキシム、飽和ヘテロ環のそれぞれが異なる反応機構を経由することを明らかにした。



Scheme 6-4. Ring Expansion of Heterocycles through Methlene Insertion Using a Zinc Carbenoid

第六章「結論」では、本論文を総括した。

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導、御鞭撻頂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、温かい励ましと御助言をくださいました岡田智准教授、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くださいました盛田大輝助教、三浦一輝助教、佐藤伸一助教に深く感謝いたします。

第五章の研究において、DFT 計算についてご助言をいただきました川内進特任教授、初期検討およびご助言を賜りました鷹谷絢准教授、森田悠斗氏に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、御協力いただきました清悦久博士に感謝いたします。

2024 年 1 月