OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	イソオキサゾール環の官能基変換を基盤としたスピロ型キラル配位子の開発
Author(s)	重信, 匡志
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61475
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

博　士　論　文

論　文　題　名

イソオキサゾール環の官能基変換を基盤としたスピロ型キラル配位子の開発

平成　29　年　2月　2日

専 攻 名　化学専攻

氏　名　重信　匡志

大阪大学大学院理学研究科

略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
bod	bicyclooctadiene
BOX	bisoxazoline
Bu	butyl
CMD	concerted metalation-deprotonation
conv.	conversion
dba	dibenzylideneacetone
DCE	dichloroethane
DiPAMP	1,2-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane
DIOP	4,5-bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxalan
DMA	*N*,*N*-dimethylacetamide
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPEphos	2,2'-bis(diphenylphosphino)diphenyl ether
DPPBz	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene
DPPE	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
DPPF	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DuPhos	1,2-bis[2,5-dimethylphospholano]benzene
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
Et	ethyl
FG	functional group
HMPT	hexamethylphosphoric triamide
i-Pr	isopropyl
KIE	kinetic isotope effect
nbd	norbornadiene
Me	methyl
mp	melting point
MS4A	molecurar sieves 4A
NMP	*N*-methylpyrrolidone
Ph	phenyl
PHOX	phosphinooxazoline
PQXPhos	polyquinoxaline-based phosphine
Piv	pivaloyl
quant	quantitatively
Quinap	1-(2-Diphenylphosphino-1-naphthyl)isoquinoline
QuinoxP*	2,3-bis(*tert*-butylmethylphosphino)quinoxaline
Salen	*N*,*N*'-bis(salicylidene)ethylenediamine
SDP	spirodiphosphine
SFDP	spirobifluorene diphosphine
SEGPHOS	4,4'-bis(diphenylphosphino)-3,3'-bi(1,2-methylenedioxybenzene)
SpirOP	1,6-bis(diphenylphosphinoxy)spiro[4.4]nonane
SPRIX	spiro bis(isoxazoline) ligand

TADDOL	α,α,α,α- tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanols
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBAI	Tetrabuthylammonium iodide
t-Bu	*tert*-butyl
TfO	triflate (trifluoromethanesulfonate)
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydoropyran
TMS	trimethylsilyl
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
XDR	X-ray diffraction

目次

第一章　研究背景

第一節　緒言　1
第二節　キラル配位子　2
第三節　スピロ型キラル配位子　7
第四節　イソオキサゾール　10
第五節　本研究の概要　12
参考文献　13

第二章　Pd 触媒によるイソオキサゾール環 5 位での直接的 C–H アリール化反応の開発とキラル配位子の修飾

第一節　緒言
第一項　スピロ型イソオキサゾール配位子の新規修飾法開発の戦略　17
第二項　C–H 結合活性化による官能基導入　18
第三項　ヘテロ芳香環における直接的アリール化反応　20
第四項　イソオキサゾールを基質とした直接的アリール化反応　21
第二節　モデル基質の設定と初期検討　23
第三節　反応条件の最適化　26
第四節　基質一般性の検討　33
第五節　本反応の位置選択性　36
第六節　反応機構に関する検討
第一項　C–H 結合切断の機構　40
第二項　推定反応機構　43
第三項　反応中間体の調査　44
第七節　直接的アリール化によるスピロイソオキサゾール配位子の修飾　48
第八節　スピロ型キラル配位子の不斉触媒反応への適用　52
第九節　第二章のまとめ　54
参考文献　55
実験項　58

第三章　イソオキサゾールの官能基変換による スピロビスピラゾール配位子の開発

第一節　緒言　76
第二節　スピロビスピラゾール配位子の合成　80
第三節　遷移金属との錯体形成　86
第四節　不斉触媒反応への適用　88

第五節　第三章のまとめ　90
参考文献　91
実験項　92

総括　104

謝辞　105

第一章　研究背景

第一節　緒言

右手と左手のように三次元の物体が鏡像を重ね合わせられない場合、その構造をキラルと言う。分子がキラルである場合、同一でなく互いに鏡像の関係にある立体異性体を持ち、それら二つの異性体は鏡像異性体あるいはエナンチオマーと呼ばれる。両エナンチオマーは旋光性以外同じ物性を示すが、生物活性においては違いが生じる。それは、人体の大部分を担うタンパク質は一方のエナンチオマーである L 体のアミノ酸のみで構成されており、D 体のアミノ酸を含まないからである。それゆえ人間の生体内の受容体では両エナンチオマーが異なる化合物として認識される。例えば、エナンチオマー間で人間が感じる味や香りに違いのある化合物があり、人体に作用する生理・薬理活性等の性質が異なるものも存在している。1957 年に催眠鎮静薬として販売されたサリドマイドは、R 体には催眠作用、鎮静作用がある一方、S 体には催奇作用（奇形誘発作用）があるとして世界規模の薬害事件を引き起こした。この件に関しては、R 体のみを投与しても比較的速やかに動物体内でラセミ化することが 1994 年に反証されている。このようにエナンチオマーの違いにより生物活性が異なる場合があるため、エナンチオマーの選択的合成は重要視されている。近年、光学活性化合物を含む医薬品の開発は増加傾向にあり、農薬、香料、さらには液晶などの機能性材料においても光学活性化合物の需要は高まっている。それゆえ、光学活性化合物を大量かつ簡便に供給する手法の開発は現代の有機合成化学における重要課題の一つとなっている。

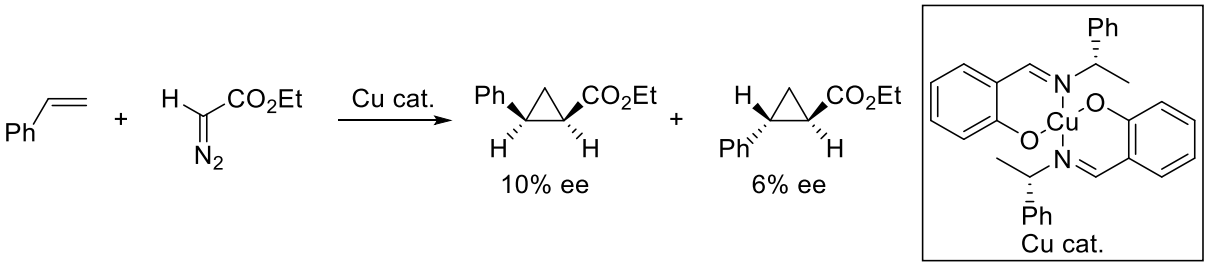
光学活性化合物を得る手法としては、(1) アミノ酸や糖など天然に存在する安価で入手可能な光学活性化合物を原料に用いる方法（キラルプール法）、(2) 酵素や微生物を活用する生物的合成法、(3)光学分割法、(4) 触媒的不斉合成法に大別される。キラルプール法では、化学量論量あるいはそれ以上のキラル源が必要であり、適当な出発原料が得られない場合も多くある。生物的合成法では非常に高い立体選択性が得られる系も確立されているものの、耐溶媒性、pH・温度依存性、高い基質特異性などの適用条件に制限が多い。光学分割法ではラセミ体から両方のエナンチオマーを分割するため、一方のエナンチオマーのみを必要とする場合において他のエナンチオマーは廃棄物となり、その効率は半減する。これらの方法に対し、少量の不斉源から大量の光学活性体を合成でき、両鏡像異性体の作り分けを可能とする「触媒的不斉合成法」は非常に有用な手段であり、これまでに数多くの反応が報告されている。2001 年にはこの分野の発展に寄与した野依良治教授、W. S. Knowles 博士、K. B. Sharpless 教授の 3 氏にノーベル賞が贈られたことからも、この分野の研究は学術と産業の両面で社会から高く評価されていると言える。

触媒的不斉合成では触媒が反応活性と立体選択性の鍵を握っている。特に、活性中心である金属に配位した「キラル配位子」により、金属の電子的性質や触媒の不斉環境が制御されているため、有用性の高いキラル配位子の設計及び効率的創製は新規不斉触媒反応開発の大きな要素を占めている。

第二節　キラル配位子

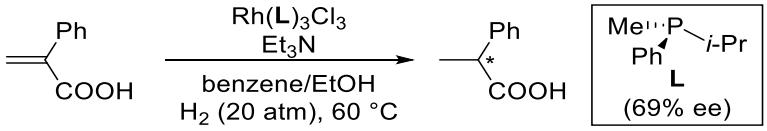
1966 年に野依らは、シッフ塩基をキラル配位子として用いた Cu 錯体を触媒とし、不斉シクロプロパン化反応の開発に成功している（Scheme 1-1）[1]。この反応における生成物のエナンチオマー過剰率はわずか 10% ee ではあったが、「キラル配位子で修飾した金属錯体を触媒として用いてプロキラルな分子に化学反応を施せば一方の鏡像体を選択的に作り出すことができ、光学活性体が得られる」といった新しい概念を打ち出した報告である。他の有機化学者に与えた衝撃や影響は大きく、これを契機に不斉触媒反応の開発は有機合成化学における活発な研究分野の一つとなった。

Scheme 1-1. First example of catalytic asymmetric reaction



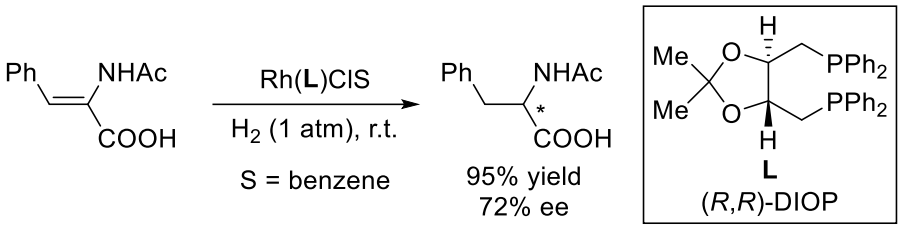
初の不斉触媒反応の開発以来、膨大な数のキラル配位子がこれまでに報告されている [2]。中でも、三価のリン原子をドナーとしたホスフィン配位子はソフトなリン原子に由来する非共有電子対を持つため、ソフトな低原子価金属中心との相性が良く、遷移金属との良い親和性も相俟ってキラル配位子へと応用されてきた [3]。最初の例として、1968 年に Knowles らは光学活性な単座ホスフィン配位子を用いた Rh 触媒による不斉水素化反応を報告した（Scheme 1-2）[4]。彼らは、均一系触媒である Wilkinson 触媒の PPh_3 を光学純度 69%のホスフィン配位子に置き換えることで、望みの生成物を 15% ee で得ることに成功した。

Scheme 1-2. First catalytic asymmetric hydrogenation using chiral phosphine ligand



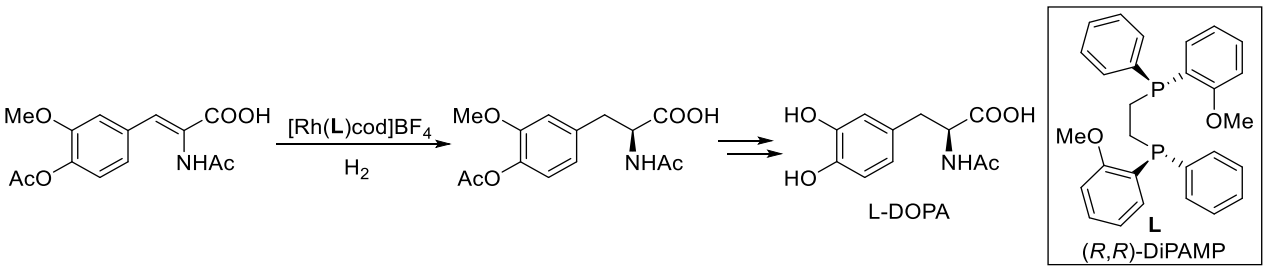
Knowles らのキラル単座ホスフィン配位子に対して、1973 年には、Kagan らによって C_2 対称性を持つキラル二座ホスフィン配位子 DIOP が開発された（Scheme 1-3）[5]。本配位子を不斉水素化反応に適用した結果、95%収率 72% ee のエナンチオ選択性で生成物が得られている。DIOP の開発は、(1) 二座ホスフィン配位子のキレート配位により効果的な不斉環境が構築される。(2) 必ずしもリンに不斉中心がある必要はなく、配位子の骨格に存在する炭素原子の不斉中心でも優れたエナンチオ選択性を示す。(3) C_2 対称の構造が有効な不斉環境を生み出すといった重要な知見をもたらした。

Scheme 1-3. Rh/DIOP-catalyzed asymmetric hydrogenation

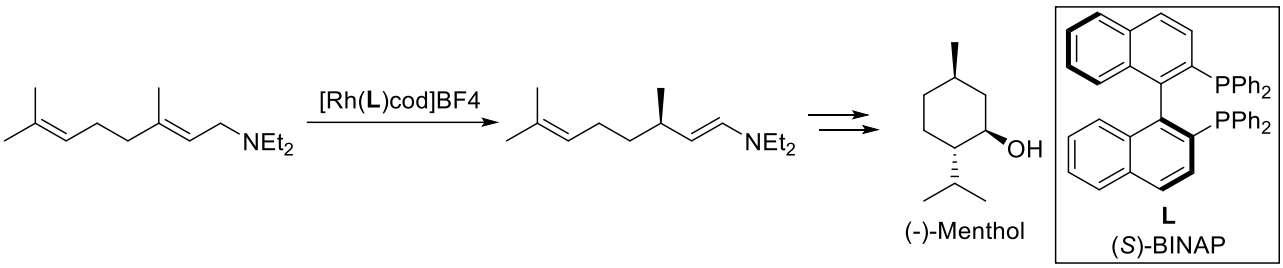


その後、C2 対称性を持つキラル二座ホスフィン配位子についての研究が盛んに行われるようになった。中でもノーベル化学賞受賞者である Knowles、野依らが開発したキラル配位子は優れた活性とエナンチオ選択性を示す。Knowles らが開発した DiPAMP は抗パーキンソン病薬である L-DOPA のかつての工業的生産において利用されており（Scheme 1-4a）[6]、野依ら開発した BINAP は香料等の原料である(-)-Menthol の工業的合成プロセスに用いられる（Scheme 1-4b）[7]。

Scheme 1-4a. Rh/DiPAMP-catalyzed asymmetric hydrogenation

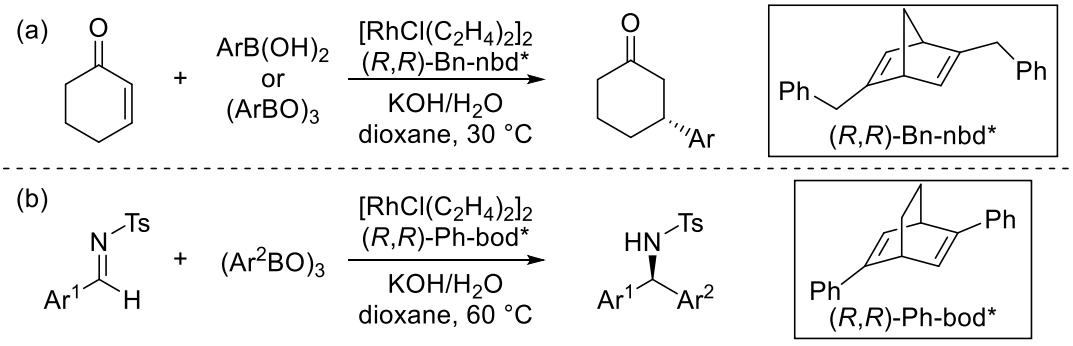


Scheme 1-4b. Rh/BINAP-catalyzed asymmetric isomerization



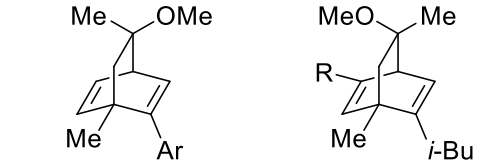
これまで述べてきたホスフィン類は高い電子供与性を示す配位子であるが、一方で、電子供与性の低いドナー部位を有したキラル配位子が特異的な反応活性を示す例も報告されている。

Scheme 1-5. Rh/chiral diene-catalyzed asymmetric reaction



2003 年に林らはオレフィンをドナーとしたキラルジエン配位子 Bn-nbd*の開発に成功した。このキラル配位子とロジウムからなる不斉触媒はアリールまたはアルケニルボロン酸の *α,β*-不飽和ケトンへの 1,4-付加反応において高い触媒活性と立体選択性を達成している（Scheme 1-5a）[8a]。本反応の開発当初はビスホスフィン配位子である BINAP が最適配位子とされていたが [8b]、後にジエン配位子からなるロジウム錯体が高い活性を示すことが発見され [8c]、キラルジエン配位子の開発に至っている。キラルジエン配位子 BINAP を用いた触媒系と比較した場合、立体選択性はやや劣るものの、触媒量を 0.3 mol %にまで減らしても収率良く 1,4-付加反応が進行している。また、2004 年に報告した Ph-bod*配位子はロジウム触媒を用いたイミンへのアリールホウ素試薬の不斉付加反応を高収率、高立体選択的に進行させる（Scheme 1-5b）[9]。この結果は、キラルジエン配位子の特異的な反応促進効果により不斉反応が進む典型的な例と言える。また、同時期に Carreira、鈴木らによってもキラルジエン配位子が開発されている（Figure 1-1.）[10]。

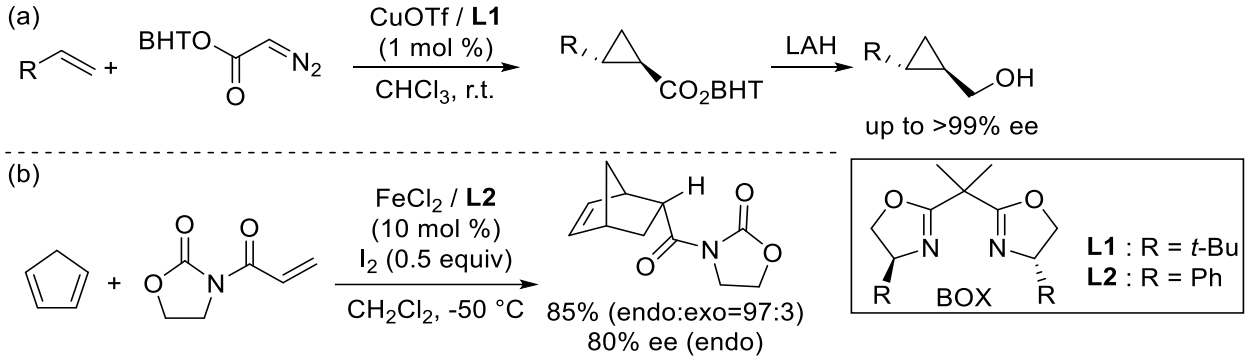
Figure 1-1. Chiral diene ligand reported by Carreira and Suzuki



Ar = Ph or 4-*t*-Bu-C_6H_4　　R = allyl or Bn

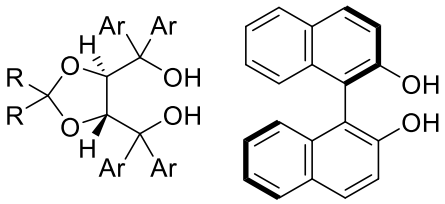
ピリジンやイミンなど窒素原子をドナーとしたキラル配位子もリン原子ドナーに次いでよく利用されている。窒素配位子はホスフィン配位子と比較して、ハードな窒素原子に由来する非共有電子対を持つため、遷移金属中心に対する配位が弱いことが特徴として挙げられる。窒素原子ドナーを有するキラル配位子の代表例としてオキサゾリンをドナーに用いた BOX 配位子が挙げられる [11]。

Scheme 1-6. Asymmetric catalysis using BOX ligands



BOX 配位子は 1990 年に正宗らによって初めて合成され、その不斉反応への潜在的な有用性が示された [12]。不斉触媒反応への適用については、1991 年に Evans らが Cu(I)錯体を用いたジアゾエステルのシクロプロパン化反応を（Scheme 1-6a）[13]、さらに Corey らが Fe(III)を用いた Diels-Alder 反応を同時期に報告した（Scheme 1-6b）[14]。これらの報告を契機に BOX 配位子を用いた不斉触媒反応の研究が急速に発展し、アルドール反応やアリル位置換反応にも利用されている [11]。

Figure 1-1. Chiral diol ligand



TADDOL　　BINOL

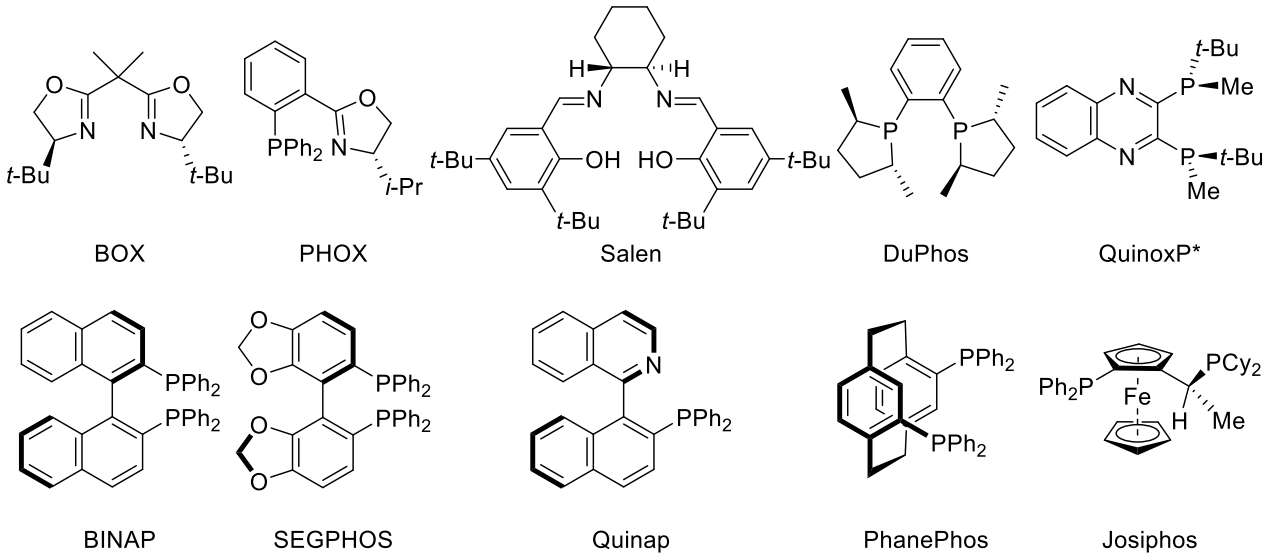
酸素原子ドナーを有するキラル配位子には、TADDOLやBINOLのようなジオール配位子が知られている。これらの配位子はアニ

オン性配位子として働きアルコキシド錯体を与える。前周期遷移金属との相性が良く、それはハードな配位子とハードな金属中心の好ましい組み合わせに起因している。ジオール配位子からなる錯体は主にLewis酸触媒として利用され、TADDOLはアルデヒドなどの不斉アルキル化反応[15]に、BINOLは不斉アルドール反応[16]や不斉マイケル付加反応[17]などに用いられている。

このように、ドナー部位は金属中心との相性や電子的性質によって触媒活性に直接的な影響を与える。一方で、配位子の設計において立体的性質も重要な要素である。ホスフィン配位子においては立体効果の定量化のため古くから研究が行われており、Tolmanが提唱した金属–ホスフィン錯体の円錐角（cone angle）は配位子の嵩高さを定量化する指標として配位子や触媒反応の設計における基礎となっている[18]。実際にホスフィン配位子の嵩高さは反応活性に大きく影響を与える。例えば、反応性の低い塩化アリールを用いたクロスカップリングでは、P(*t*-Bu)$_3$などの嵩高いホスフィン配位子が有効であることが知られている[19a]。これは、ホスフィン配位子による金属中心への高い電子供与に加え、配位子の嵩高さにより立体反発が生じ、反応活性種である配位不飽和錯体の生成が促進されるからである。さらに、嵩高さによる立体効果は、還元的脱離の促進にも影響している[19b]。

キラル配位子の開発において、立体的性質の重要な因子として不斉源となる不斉骨格の選択が挙げられる。現在までに開発された代表的なキラル配位子を以下に示す（Figure 1-1.）。

Figure 1-2. Chiral ligands

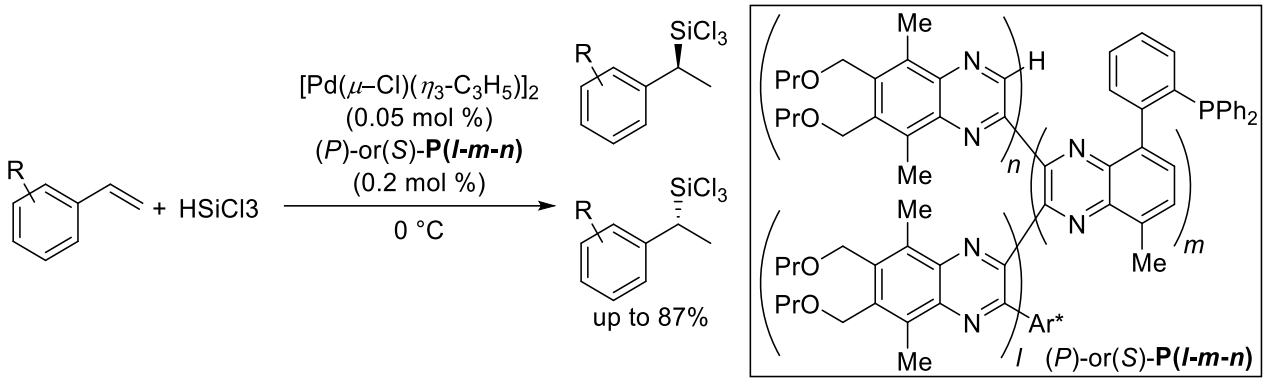


ここで示したキラル配位子をキラリティー別に分類すると、中心性キラリティー、軸性キラリティー、面性キラリティーに大別される。中心性キラリティーは多くのキラル配位子に利用されている。例えば、BOX や PHOX は光学活性なアミノ酸から合成され、炭素にキラル中心を持つ。先に述べた DiPAMP や QuinoxP*はリンがキラル中心となっており、金属中心近傍に不斉源を付与できる。軸性キラリティーはアリール–アリール結合の回転が制御されることでキラリティーが発現しており、代表例として BINAP や SEGPHOS、Quinap などが挙げられる。適度な柔軟性を持っているため、多くの触媒系に用いられるが、回転障壁を超えるような高温下ではラセミ化が懸念される。面性キラリティーは PhanePhos や Josiphos のように面の回転が制御され、分子平面の表裏が識別されることでキラリティーが発現している。基本骨格として用いられるシクロファンやフェロセンは強固で高い安定性をもつ骨格である。また、

Josiphos は 150 種もの誘導体が開発されており、広い基質適用範囲を示す[20]。

これらに加えて、螺旋性キラリティー（ヘリシティー）を有したキラル配位子も開発されている。2009 年、杉野目らは光学活性な螺旋構造を有するポリマーにホスフィン配位部を導入した螺旋型ポリマーキラル配位子 PQXPhos を開発した。本配位子をスチレンのヒドロシリル化に適用することで、94% 収率、97% ee でシリル化体が得られている（Scheme 1-6）[21]。

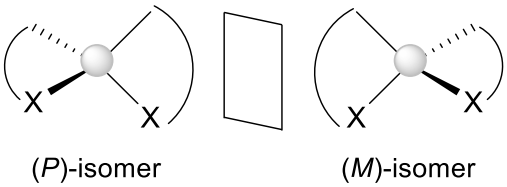
Scheme 1-6. Asymmetric hydrosilylation using helically chiral ligand



このように、キラル配位子は触媒活性の向上および不斉環境の構築において極めて重要である。新たな官能基や不斉骨格の導入を試みることで、既存のものを超える画期的なキラル配位子の開発への道が開け、これまでにない高い触媒活性、立体選択性の実現が期待できる。

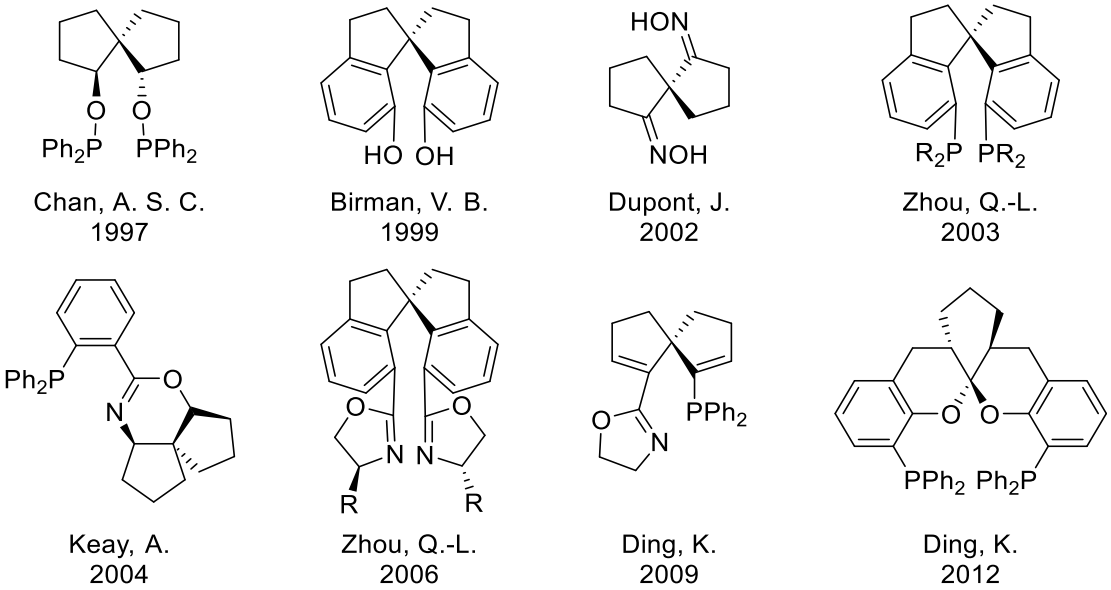
第三節　スピロ型キラル配位子

Figure 1-2. Chiral spiro skeleton



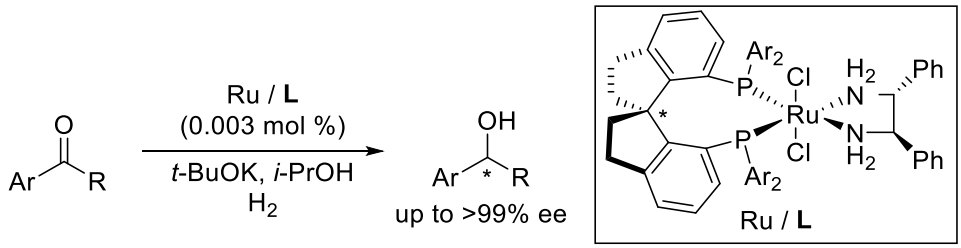
第二節で述べたように、キラル配位子の開発において、不斉骨格は効果的な不斉環境を構築する重要な要素である。高い立体選択性を実現するためには骨格にある程度の剛直さが必要な場合が多い [2b]。これは配位子の剛直さに起因する不斉環境が錯体形成後も有効に作用し、高い選択性を発現すると考えられるためである。近年、剛直な骨格にキラリティーを付与できることから、スピロ化合物の不斉骨格としての利用が注目を集めている [22]。スピロ化合物とは二つの環が一つの原子を共有した化合物であり、置換基の位置関係によりスピロ中心がキラリティーを持つ（Figure 1-2）。現在までに開発された代表的なスピロ骨格を有するキラル配位子を以下に示す（Figure 1-3）[23]。

Figure 1-3. Spiro chiral ligands



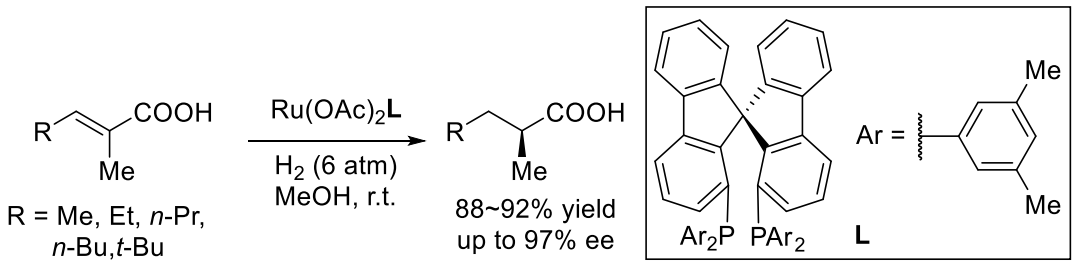
1997 年に Chan らはスピロ骨格を有するキラル配位子として、スピロ[4.4]ノナン骨格にホスフィナイトをドナーとして組み込んだ SpirOP を開発した [23a]。この報告を契機に様々なスピロ型キラル配位子が開発されている。中でも、Zhou らは、精力的に研究を展開しており、注目に値する成果を報告している [24]。例えば、2003 年に 1,1′-スピロビインダン骨格を初めてキラル骨格に利用した SDP 配位子を開発している [24a]。本配位子を用いたルテニウム触媒によるケトンの不斉水素化反応では、ごくわずかの触媒量で対応するアルコールを非常に高いエナンチオ選択性で与える（Scheme 1-7）。

Scheme 1-7. Ru/SDP-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones



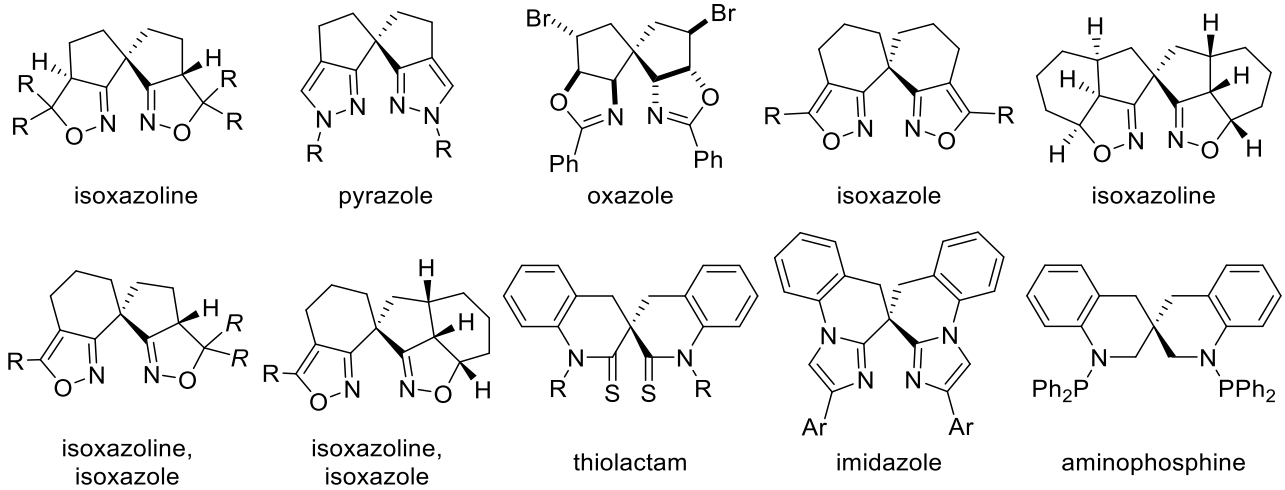
また、2005 年にはスピロビフルオレンをキラル骨格に利用したキラル配位子 SFDP を開発した。本配位子を用いた触媒系では、BINAP 等の既存のキラル配位子を用いた系では困難であった *α,β*-不飽和カルボン酸の不斉水素化反応において、高収率・高エナンチオ選択的に目的生成物を与える（Scheme 1-8）[24b]。

Scheme 1-8. Ru/SFDP-catalyzed asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids



当研究室でもキラルスピロ骨格が構築する特異な不斉環境にいち早く着眼し、イソオキサゾリン[25,26d-f]、イソオキサゾール[26c,d-f]、オキサゾリン[26b]、ピラゾール[26a]、チオラクタム[26h]、イミダゾール[26h]、アミノホスフィン[26g]といった多様なドナー部位を組み込んだスピロ型キラル配位子を開発している（Figure 1-4）。

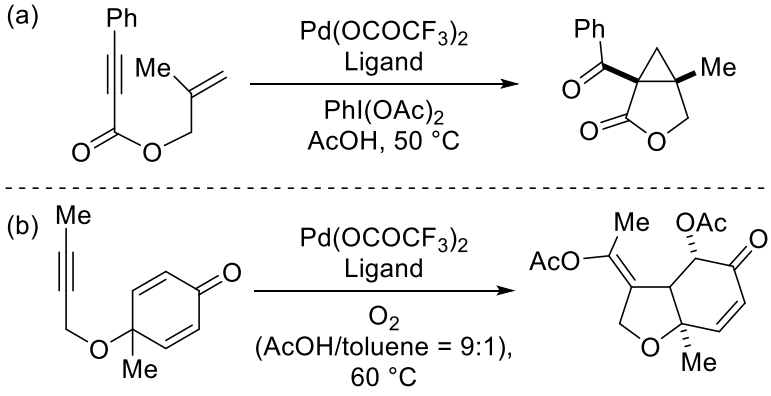
Figure 1-4. Development of Spiro chiral ligands in our group



中でも、スピロ骨格にドナー部位としてイソオキサゾリンを組み込んだスピロビスイソオキサゾリン配位子（SPRIX）は、酸化的条件に対して優れた安定性とイソオキサゾリンに由来する低い σ ドナー性を有するキラル配位子である。その特徴を活かして不斉酸化的環化反応を高エナンチオ選択的に促進

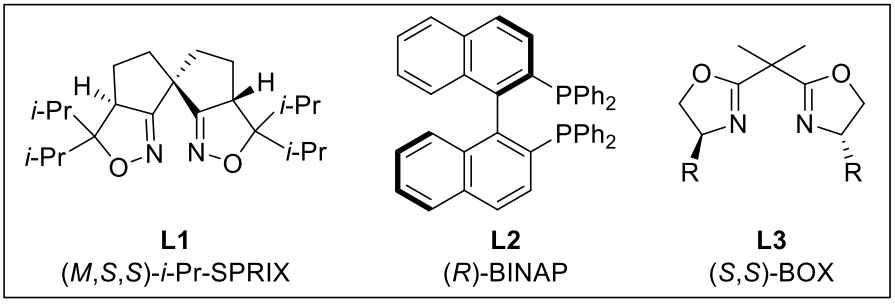
する[27]。例えば、当研究室では SPRIX/パラジウム触媒を用いたエニン化合物の環化反応において、目的の環化体を 89%収率、92% ee で与えることを見出している[25i]（Scheme 1-9a）。本反応は世界初となる触媒的不斉 Pd(II)/Pd(IV)反応の例である。本反応において、既存の配位子である BINAP や *t*-Bu-BOX を用いたところ、反応が進行し中程度の収率で目的の生成物が得られているが、SPRIX のように高いエナンチオ選択性は得られていない。また、最近では SPRIX/パラジウム触媒によるアルキニルシクロヘキサジエノンの環化的ジアセトキシ化反応を報告している[25q]（Scheme 1-9b）。本反応は Pd エノラートの極性転換型求核的アセトキシ化の初の報告例である。本反応において既存の配位子である BINAP や Bn-BOX を用いたところ、目的の生成物は得られない。これらの結果は、SPRIX による特異的な反応促進効果を示している。

Scheme 1-9. Pd/SPRIX-catalyzed asymmetric cyclization



	L1	L2	L3 (R = *t*-Bu)
yield (%)	89	56	39
ee (%)	92	rac	2

	L1	L2	L3 (R = Bn)
yield (%)	81	0	0
ee (%)	58	-	-



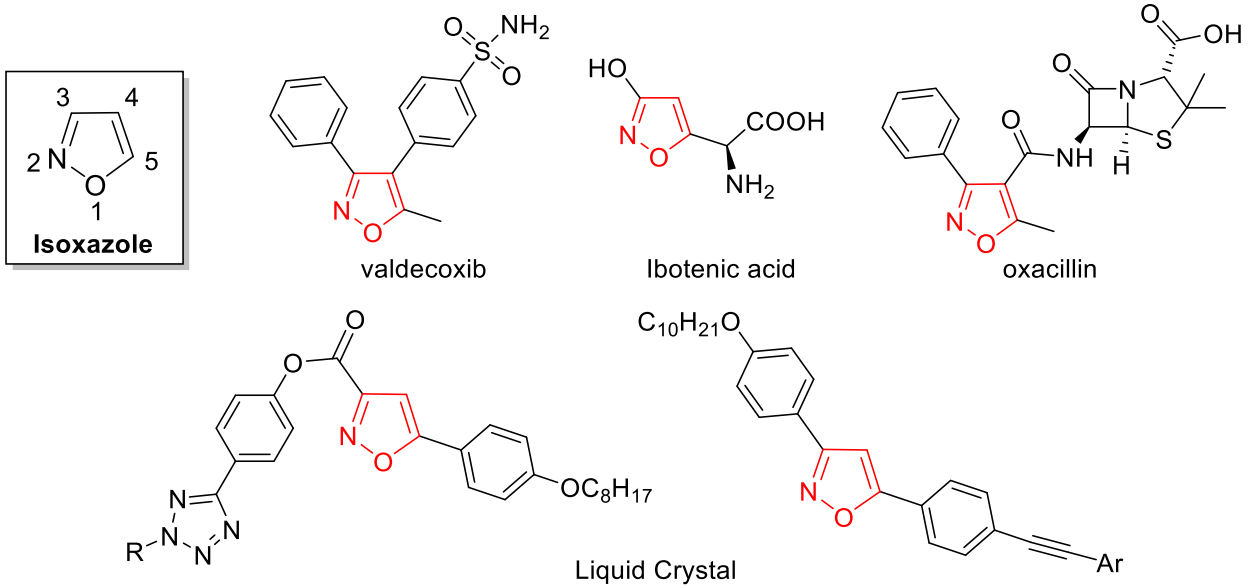
L1 (*M*,*S*,*S*)-*i*-Pr-SPRIX　　**L2** (*R*)-BINAP　　**L3** (*S*,*S*)-BOX

以上のように、スピロ型キラル配位子は、剛直な骨格を持ち既存の配位子よりも優れた反応促進効果を示すような配位子も報告されている。熱によるキラル中心のラセミ化も起こりにくく、不斉触媒反応において高い有用性が期待できる。

第四節　イソオキサゾール

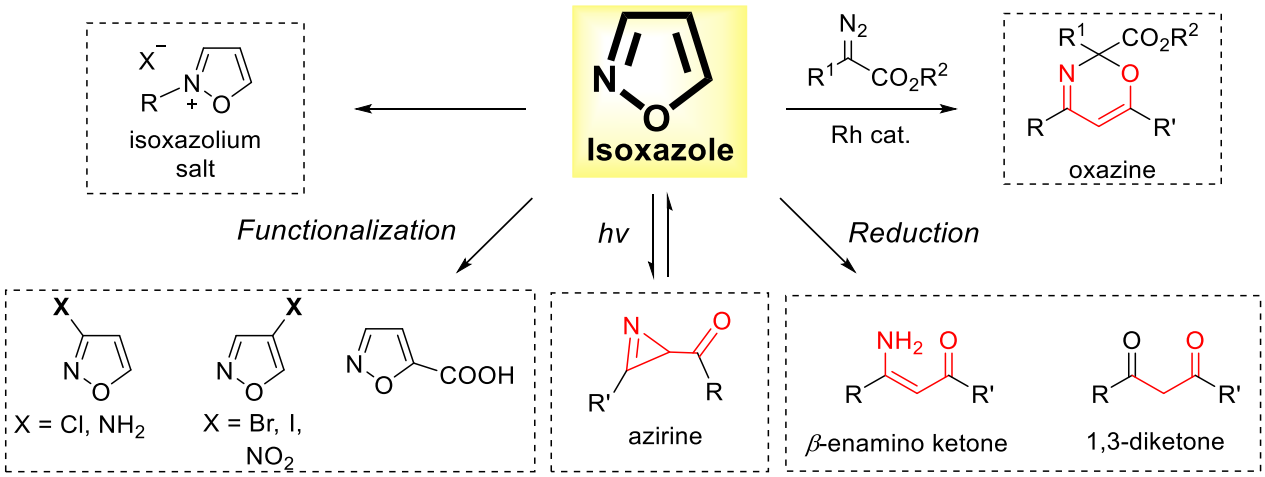
イソオキサゾールは、1888 年に Claisen らによって発見された窒素－酸素単結合をもつ 1,2–アゾール類のヘテロ芳香環である [28]。イボテン酸などの天然物やバルデコキシブ、オキサシリンのような生物活性化合物 [29] や液晶材料 [30]にも見られる重要な構成ユニットの 1 つである（Figure 1-5）。

Figure 1-5. Example of isoxazole compounds



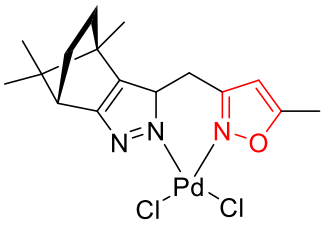
また、イソオキサゾールは多様な反応性を示すため、合成中間体としても利用されている [31]（Figure 1-6）。例えば、アルキル化剤で処理することでオニウム塩の形成が可能であり [32]、各位炭素における官能基化も行える [33]。また、光異性化によるアジリン環への変換も知られている [34]。還元条件下では N–O 結合の開裂を経て、β－エナミノケトンを与え、さらに酸で処理することで 1,3－ジカルボニル化合物が得られる [35]。ロジウム触媒の存在下、ジアゾ化合物との反応によりオキサジン環へと変換できることも報告されている [36]。

Figure 1-6. Transformation of isoxazoles



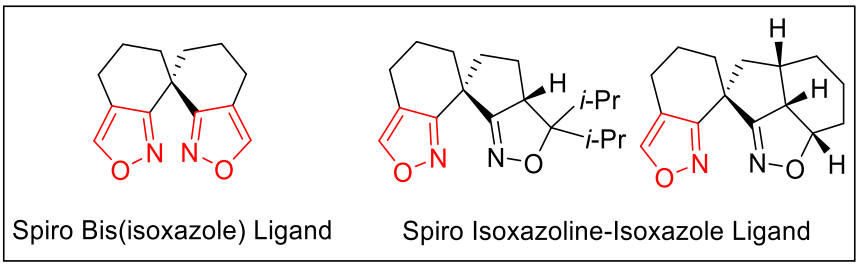
さらに、イソオキサゾール環の窒素および酸素上の孤立電子対は配位ドナーとして働き、様々な金属と錯形成することが知られている[37]。キラル配位子へも利用されており、1999 年に Steel らはイソオキサゾール環をドナー部位としたキラル配位子を初めて開発し、そのパラジウム錯体の単結晶 X 線構造解析について報告している[38]（Figure 1-7）。しかしながら、この報告では合成・錯体形成の確認のみとなっており、不斉触媒反応への応用は報告されていなかった。

Figure 1-7. Pd complex of chiral isoxazole ligand



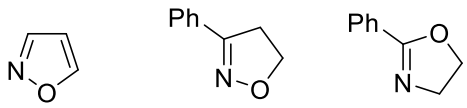
第三節で述べたように、当研究室でもイソオキサゾール環を有するキラル配位子の開発に成功している（Figure 1-8）[26c-f]。2004 年にイソオキサゾール配位子を初めて不斉触媒反応へと適用した例として、スピロビスイソキサゾール配位子を報告した。また、2007 年には、イソオキサゾールとイソオキサゾリンを併せ持つ非対称なスピロ型配位子を開発しており、2010 年には 5 員環と 6 員環が連結した[4.5]デカン骨格を有するイソオキサゾールーイソオキサゾリン配位子を開発している。これらのイソオキサゾール配位子はパラジウム触媒を用いたアルケニルアルコールの Wacker 型環化反応において、光学活性な生成物を与える。

Figure 1-7. Spiro-type chiral isoxazole ligands



このように、イソオキサゾールはキラル配位子のドナーとして機能するが、実際にキラル配位子として利用された研究はここで述べた 4 例しか報告されていない。

Figure 1-8. pK_aH value of heterocycles



	isoxazole	isoxazoline	oxazoline
pK_aH =	-2.97	-2.19 ± 0.02	4.4

Figure 1-8 には、イソオキサゾール環および類似したヘテロ環における共役酸の pK_a 値を示しており、この値の大きさは窒素の σ ドナー性の強さを反映している[39]。第二節で述べた BOX 配位子のドナーであるオキサゾリンと比較して、イソオキサゾリンやイソオキサゾールの σ ドナー性は非常に弱い。前節で述べたように、キラル配位子 SPRIX では、イソオキサゾリン環に由来する低い σ ドナー性によって、配位した金属中心の Lewis 酸性が保持されるため、酸化的環化反応の促進に寄与する。従って、イソオキサゾール環もイソオキサゾリン環と同様に、低い σ ドナー性を示す配位子としての利用が期待できる。

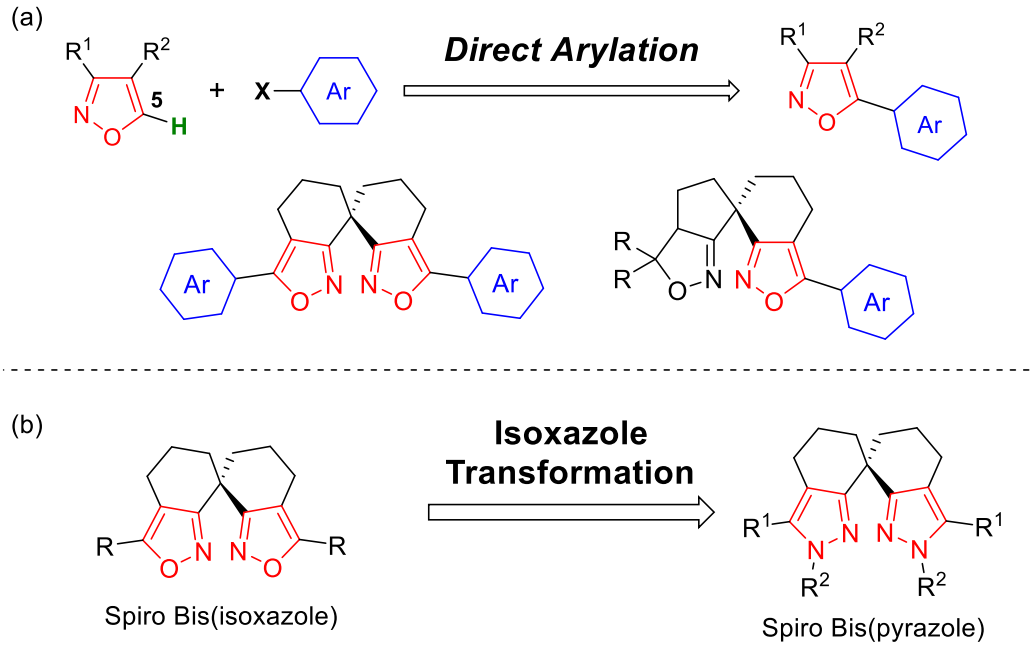
第五節　本研究の概要

第三節で述べたように、スピロ型キラル配位子は剛直な骨格に由来する強固な不斉場を提供できるため、既存の配位子よりも優れた反応促進効果を示す場合があり、不斉触媒反応において高い有用性が期待できる。当研究室においても様々なスピロ型キラル配位子の開発に成功している。それら配位子について多様なライブラリー構築および配位子の効率的合成法の開発が達成できれば、スピロ型キラル配位子の価値をさらに高めることができる。また、第四節で述べたようにイソオキサゾールは幅広い分子変換が行えるとともに、キラル配位子のドナーとしても利用できる。そこで著者は、イソオキサゾール環の官能基変換を基盤としたスピロ型キラル配位子の創製および効率的合成を目指し、研究に着手した。

本論文の第二章では、スピロ型イソオキサゾール配位子の効率的修飾法の確立を目指し、報告例の無かったイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化反応の開発を行った。最適条件・基質適用範囲について精査するとともに反応機構の詳細についても明らかにした。さらに、直接的アリール化がイソオキサゾール配位子の修飾に適用可能であることを見出し、合成した配位子は不斉触媒反応に適用することでキラル配位子としての機能評価を行った。

第三章では、イソオキサゾール環からピラゾール環への変換を利用し、新規スピロビスピラゾール配位子の合成を行った。また、配位子の構造や錯体形成能を精査すると共に、不斉触媒反応へ適用しキラル配位子としての機能評価を行った。

Figure 1-8. Outline



参考文献

1) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239.

2) (a) Seyden-Penne, J. *In Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John wiley & Sons, Inc., **1995**. (b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.

3) (a) Börner, A. Ed.; *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*.; Wiley-VCH: Wienheim, Germany, **2008**. (b) Grabulosa, A. Ed.; *P-stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis, 1st ed.*; RSC Publishing: Cambridge, U.K., **2011**. (c) Kamer, A.C.J.; Van Leeuwen, P.W.N.M. Eds.; *Phosphorus(III) Ligands in Homogenious Catalysis: Design and Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, U.K., **2012**.

4) Knowles, W. S.; Saback, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445.

5) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 481.

6) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.

7) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Tanaka, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 7932.

8) (a) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 11508. (b) Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052. (c) Kina, A.; Yasuhara, Y.; Nishimura, T.; Iwamura, H.; Hayashi, T.; *Chem. Asian. J*. **2006**, *1*, 707.

9) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R. Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 13584.

10) Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 1628.

11) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. Chem. Rev. 2006, 106, 3561.

12) Lowentahl, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 6005.

13) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 726.

14) Corey E. J.; Imai, N.; Zhang, H.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.

15) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2001**, *40*, 92.

16) (a) Yoshikawa, N.; Yamada, M. A. Y.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 4168. (b) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 2466.

17) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1997**, *36*, 1236.

18) Tolman, C. A. *Chem. Rev*. **1977**, *77*, 313.

19) (a) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 4020. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 4176.

20) Zhou, Q.-L. Ed.; *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Wiley-VCH: Wienheim, Germany, **2011**.

21) (a) Yamamoto, T.; Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 539. (b) Yamamoto, T.; Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 7899. (c) Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.;

Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844.

22) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32.

23) (a) Chan, A. S. C; Hu, W.-H.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.-L.; Deng, J.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570. (b) Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1999**, *10*, 125. (c) Ebeling, G.; Gruber, A. S.; Burrow, R. A.; Dupont, J.; Lough, A. J.; Farrar, D. H. *Inorganic Chemistry Communication* **2002**, *5*, 552. (d) Lait, S. M.; Parves, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 749. (e) Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345. (f) Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 936. For reviews, see: (g) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4126. (h) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365.

24) (a) Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404. (b) Cheng, X.; Zhang, Q.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1118. (c) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 634. For recent examples, see: (d) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Yang, X.-H.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 201. (e) Zhu, S.-F.; Xu, B.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 436. (f) Song, S.; Zhu, S.-F.; Yang, S.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 2708. (g) Zhu, S.-F.; Yu, Y.-B.; Li, S.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8872. (h) Song, X.-G.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 2555. (i) Liu, C.; Xie, J.-H.; Li, Y.-L.; Chen, J.-Q.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2013**, *52*, 593. (j) Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Liu, W.-P.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 7833. (k) Cheng, Q.-Q.; Zhu, S.-F.; Zhang, Y.-Z.; Xie, X.-L.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14094 (l) Xie, X.-L.; Zhu, S.-F.; Guo, J.-X.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, *53*, 2978. (m) Shen, J.-J.; Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Xu, H.; Xie, X.-L.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13188. (n) Yang, X.-H.; Wang, K.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc*. **2014**, *136*, 17426. (o) Guo, C.; Sun, D.-W.; Yang, S.; Mao, S.-J.; Xu, X.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc*. **2015**, *137*, 90. (p) Bao, D.-H.; Wu, H.-L.; Liu, C.-L.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 8791. (q) Li, M.-L.; Yang, S.; Su, X.-C.; Wu, H.-L.; Yang, L.-L.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc*. **2016**, *138*, DOI:10.1021/jacs.6b11655

25) (a) Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795. (b) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907. (c) Muthiah, C.; Arai, M. A.; Shinohara, T.; Arai, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5201. (d) Shinohara, T.; Arai, M. A.; Wakita, K.; Arai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 711. (e) Wakita, K.; Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 372. (f) Takizawa, S.; Yogo, J.; Tsujihara, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *J. Organomet. Chem*. **2007**, *692*, 495. (g) Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Takizawa, S.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Synlett* **2009**, *310*. (h) Tsujihara, T.; Shinohara, T.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 9274. (i) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 3452. (j) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3480. (k) Takenaka,

K.; Tanigaki, Y.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, *21*, 767. (l) Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Nadaf, R. N.; Gabr, R. K. M.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Sasai H. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 9064. (m) Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 3506 (n) Ramalingan, C.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2889. (o) Takenaka, K.; Hashimoto, S.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 1067. (p) Takenaka, K.; Dhage, Y. D.; Sasai, H. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 11224. (q) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, *53*, 4675. (r) Takenaka, K.; Lin, X.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chirality*, **2015**, *27*, 532.

26) (a) Takizawa, S.; Honda, Y.; Arai, M. A.; Kato, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2551. (b) Kato, T.; Marubayashi, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3693. (c) Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2004**, *62*, 831. (d) Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B.; Suzuki, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919. (e) Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2492. (f) Takenaka, K.; Nagano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 379. (g) Takenaka, K.; Sako, M.; Takatani, S.; Sasai, H. *ARKIVOC* **2015**, *ii*, 52. (h) Takatani, S.; *スピロビラクタムのエナンチオ選択的構築を基盤とする新規キラル配位子の開発*; Osaka, Osaka University, **2014**, Ph. D. thesis.

27) For a review, see: Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2009**, *82*, 285.

28) Claisen, L.; Lowman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1888**, *21*, 1149.

29) D. Giomi, F. M. Cordero, F. Machetti, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 4 (Eds.: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor)*, Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 365

30) (a) Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 652. (b) Santos, D. R. D.; Oliveira, A. G. S. D.; Coelho, R. L.; Begnini, I. M.; Magnago, R. F.; Silvac, L. D. *ARKIVOC* **2008**, *xvii*, 157. (c) Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 905. (d) Li, Y.-T.; Chen, C.-L.; Hsu, Y.-Y.; Hsu, H.-C.; Chi, Y.; Chen, B.-S.; Liu, W.-H.; Lai, C.-H.; Lin, T.-Y.; Chou, P.-T.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4223.

31) (e) V. Singh, R. Saxena, S. Batra, *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 353. (b) B. Heasley, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8474. (c) Heasley, B. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8474. (d) P. A. Allegretti, E. M. Ferreira, *Chem. Sci*. **2013**, *4*, 1053. (e) Coffman, K. C.; Palazzo, T. A.; Hartley, T. P.; Fettinger, J. C.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 2062. (f) P. J. Lindsay-Scott, A. Clarke, J. Richardson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 476. (g) R. C. F. Jones, A. Chatterley, R. Marty, W. M. Owtonb, M. R. J. Elsegood, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1112.

32) (a) Donati, D.; Fusi, S.; Ponticelli, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9247. (b) Takikawa, H.; Takada, A.; Hikita, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 7446.

33) (a) Morita, T.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 13580. (b) Boogaerts, I. I. F.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 8858.

34) (a) Singh, B.; Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 6911. (b) Griesbeck, A. G.; Franke, M.; Neudörfl, J.; Kotaka, H. Beilstein *J. Org. Chem*. **2011**, *7*, 127.

35) Dighe, S. U.; Mukhopadhyay, S.; Kolle, S.; Kanojiya, S.; Batra, S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 10926.

36) Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6901.

37) Munsey, M. S.; Natale, N.R. *Coordin. Chem. Rev*. **1991**, *109*, 251.

38) Watson, A. A.; House, D. A.; Steel, P. J. *Aust. J. Chem*. **1995**, *48*, 1549.

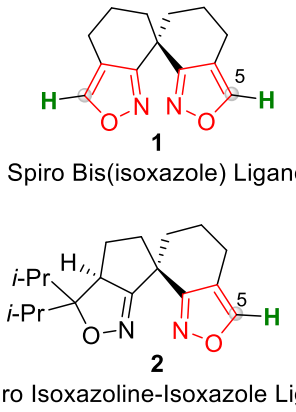
39) (a) Sokolov, S. D.; Tikhomirova, G. B.; Turchin, K. F. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1985**, *21*, 507. (b) G. R. Porter, H. N. Rydon, J. A. Schofield, *Nature* **1958**, *182*, 927. (c) Catalán, J. *J. Heterocyclic Chem*. **1984**, *21*, 269.

第二章　Pd 触媒によるイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化反応の開発とキラル配位子の修飾

第一節　緒言

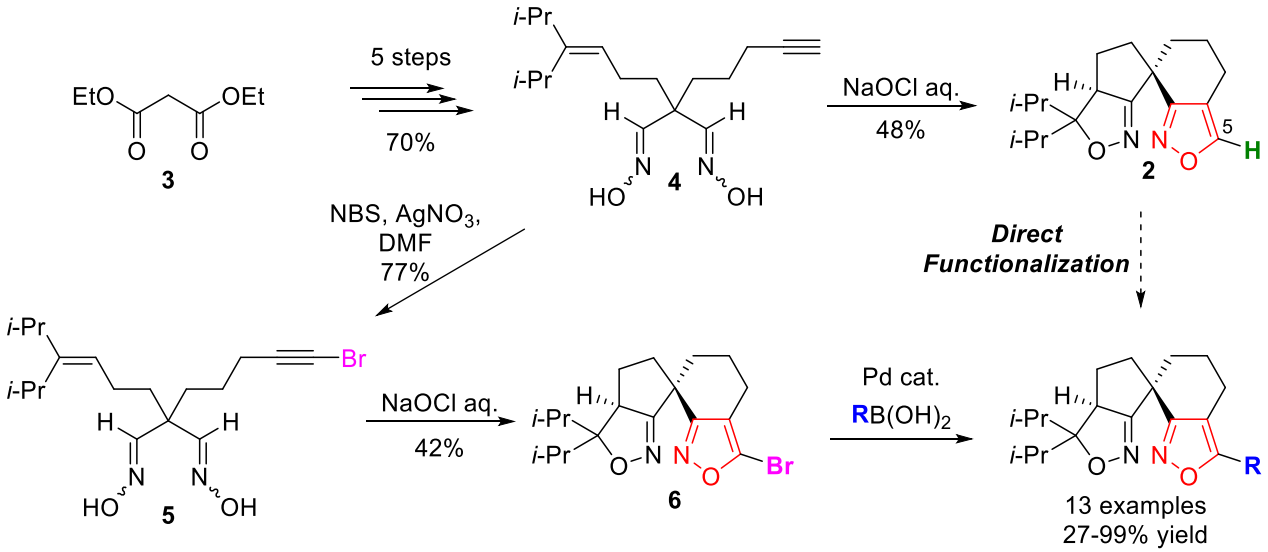
第一項　スピロ型イソオキサゾール配位子の新規修飾法開発の戦略

Figure 2-1. Spiro-type isoxazole ligands



第一章第四節で述べたように、イソオキサゾール環は配位子のドナー部位として広く利用されているが、キラル配位子の開発についてはわずか数例に限られていた。前章で述べたように当研究室ではスピロ型イソオキサゾール配位子の開発に成功しており、それらを Figure 2-1 に示す。**1**[1a]では、不斉誘起能はそれほど高くないものの、キラル配位子として機能することがモデル反応により明らかにされている。しかしながら、これまでに構造検討はほとんど行われていなかった。そのため、効果的な置換基を導入できれば、有効な不斉環境を構築できる可能性がある。一方、スピロイソオキサゾリン―イソオキサゾール配位子 **2**[1b]では、イソオキサゾール環 5 位をブロモ基で修飾した **6** を鍵中間体として利用する、鈴木―宮浦クロスカップリングより様々な配位子の供給を効率的に供給できるプロセスが開発されている（Scheme 2-1）[1c]。しかし、ブロモ基の導入に段階を踏む点やクロスカップリングの後に有機金属化合物由来の共生成物が化学量論量生じる点は、環境調和性といった観点から改善の余地が残されている。そこで私は、**1** や **2** のイソオキサゾール環 5 位に着目し、炭素–水素（C–H）結合を他の官能基へと直接変換できないだろうかと考えた。

Scheme 2-1. Divergent synthesis of spiro-type chiral isoxazole ligands

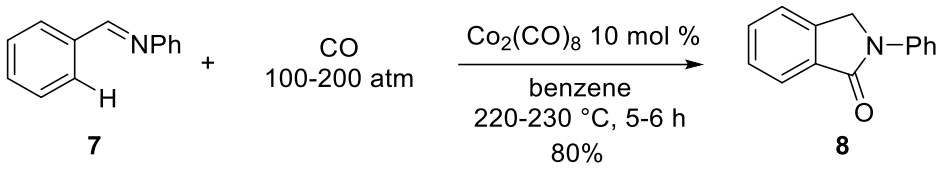


第二項　C–H 結合活性化による官能基導入

遷移金属触媒を用いた炭素–水素（C–H）結合の活性化反応は次世代の分子変換法として近年注目を集めている[2)]。本手法は、従来不活性な C–H 結合を活性化して直接的に C–C 結合形成などの官能基化を行う。そのため、予め反応性の高い官能基を導入する必要が無く、既存の手法と比べて反応工程数の削減が可能となる。さらに、反応の進行に伴って生成する廃棄物の量も低減できるため、グリーンケミストリーの観点からも大いに期待されている。故に、C–H 結合の活性化を高効率で達成できる触媒の創製や、それらを利用した環境調和型反応の開発が、学術・産業両分野で活発に進められている。

2000 年代に入り急速に発展してきた分野ではあるが、化学量論反応での試みは、古くから行われていた[3)]。C–H 結合活性化を経る触媒的官能基導入反応の最初の例は、1955 年に村橋らが報告したコバルト触媒による芳香族イミン **7** のカルボニル化反応である（Scheme 2-2）[4)]。高い一酸化炭素圧と高温を必要とする過酷な条件ながらイソインドリノン **8** の高収率合成に成功している。

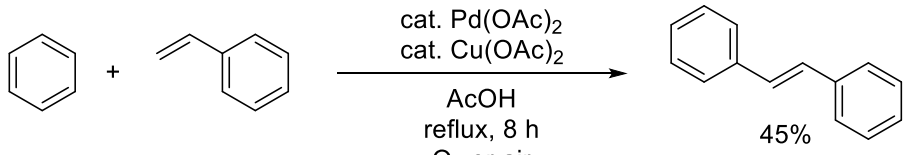
Scheme 2-2. Co-catalyzed carbonylation of aromatic imine **7**



7　　**8**

その後、1969 年に藤原、守谷らによりパラジウム/銅触媒系を用いた芳香族化合物とアルケンによる脱水素型アルケニル化反応が報告された[5)]。ベンゼン（**9**）とスチレン（**10**）からスチルベン（**11**）を与えるこの反応では、分子状酸素が末端酸化剤として働き、2 価の銅塩がパラジウムを再酸化している（Scheme 2-3）。しかし、溶媒量のベンゼンを必要とすることや、トルエンなどの置換された芳香環化合物を基質として用いた場合には位置異性体の混合物を与えるという問題点があり、有機合成反応としての利用が制限されていた。

Scheme 2-3. Pd-catalyzed dehydrogenative alkenylation of benzene

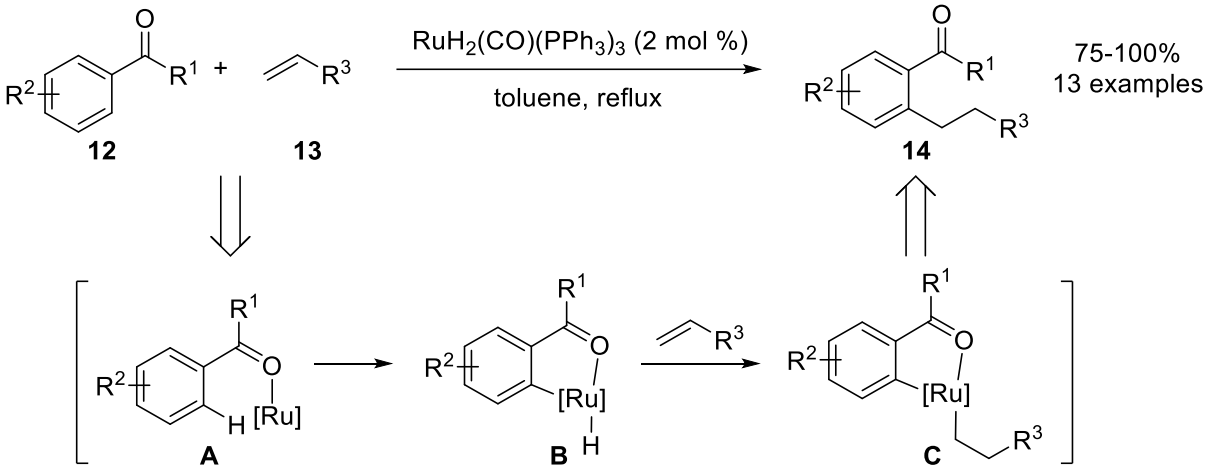


9　　**10**　　**11**

1993 年になり、村井、垣内、茶谷らによって画期的な C–H 結合官能基化反応が報告された[6)]。ルテニウム触媒を用いた芳香族ケトン **12** のオルト位選択的アルキル化である。この反応では、基質に存在するカルボニル基が重要な役割を担っている。すなわち、カルボニル酸素がルテニウムに配位した中間体 **A** は、近傍にあるオルト位 C–H 結合の切断を容易にすると共に、メタラサイクル **B** を形成して中間体の安定化に寄与している。その後、アルケン **13** が挿入し **C** を生成し、還元的脱離を経てアルキル化生成物 **14** を与える（Scheme 2-4）。このように、配向基によるキレーション補助の活用により、高効率かつ高選択的な C–H 結合官能基化反応を達成した。この研究以降、配向基を利用する C–H 結合活性化

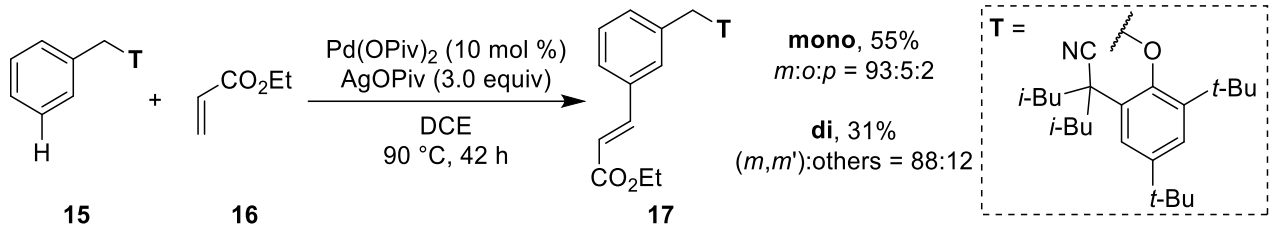
に関する研究が急速に発展していった。

Scheme 2-4. Ru-catalyzed *ortho*-alkylation using a directing group



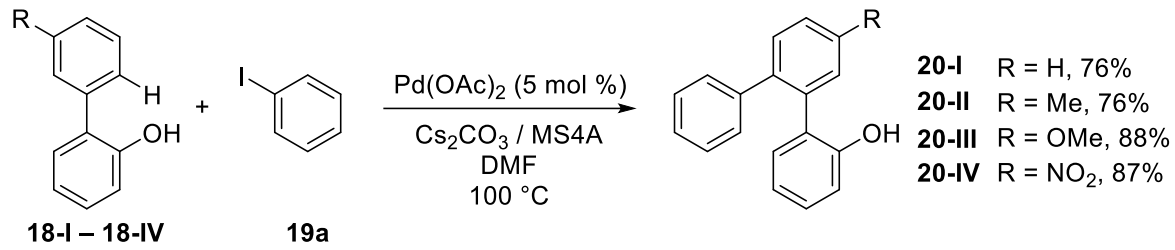
現在では、C–C 結合だけでなく、C–N、C–O、C–B、C–Si、C–X（X＝ハロゲン）結合の導入が可能となっている [7]。さらに最近になり、オルト位だけでなくメタ位選択的な C–H 結合官能基化も見出されている [8]。例えば、2012 年 Yu らは、メタ位の C–H 結合を選択的に活性化する配向基として「Template」を開発した [9]。この Template はパラジウムをメタ位に近づけるために、ニトリルを配位部とし要所に嵩高い置換基を導入するなど、緻密な設計に基づいて開発されている（Scheme 2-5）。

Scheme 2-5. Pd-catalyzed *meta*-selective functionalization



クロスカップリング反応を利用するビアリール骨格の形成は、ファインケミカルズ産業において大変重要なプロセスである。そのため、C–H 結合活性化を経る原子効率の高い環境調和型クロスカップリング反応がこれまでに数多く開発されている [10]。このような直接的アリール化反応の初の例を以下に示す。1997 年に三浦らは、2–フェニルフェノール誘導体 **18** とヨードベンゼン（**19**）を Pd 触媒存在下にて反応させると、ヒドロキシ基のキレーション効果によって 2’位の C–H 結合が効率よくフェニル化され、対応するテルフェニル誘導体 **20** が得られることを報告した（Scheme 2-6）[11]。本反応は、藤原ー守谷反応（Scheme 2-3）で問題とされていた位置選択性を解決し、直接的アリール化反応が発展する契機となった。

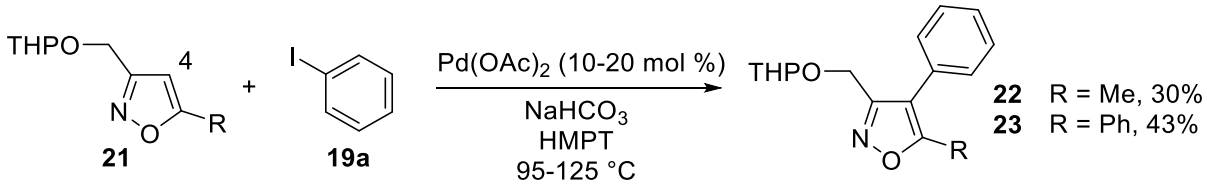
Scheme 2-6. Pd-catalyzed regioselective direct arylation of phenol derivatives



第三項　ヘテロ芳香環における直接的アリール化反応

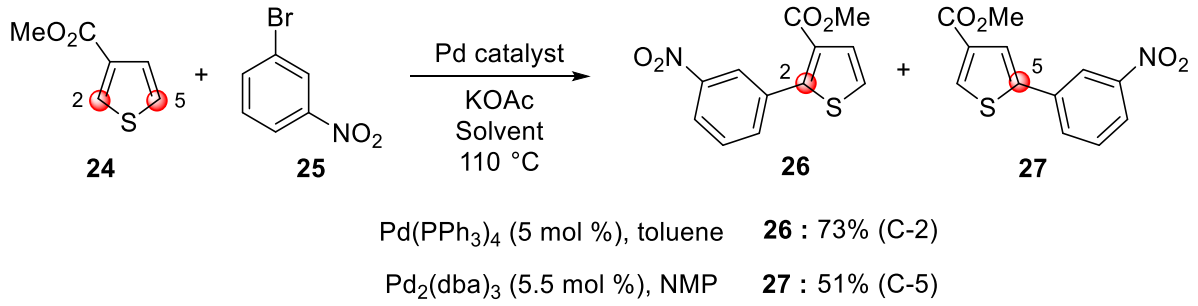
ヘテロ芳香環は、天然界にも広く存在している有機化合物の基本的な構成ユニットである。生物活性化合物やπ共役機能性物質の中には芳香環–ヘテロ芳香環結合を含んでいるものも多いため、その直接的な骨格構築は有機合成上重要である。ヘテロ芳香環上での直接的アリール化の初めての報告は、村井、垣内、茶谷らの研究に先んじて 1982 年に中村らによって成されている [12]。この報告では 3,5–二置換イソオキサゾール **21** の 4 位でのフェニル化が、低収率ながら $Pd(OAc)_2$ 触媒によって促進されている（Scheme 2-7）。

Scheme 2-7. First example of direct arylation for heteroarenes



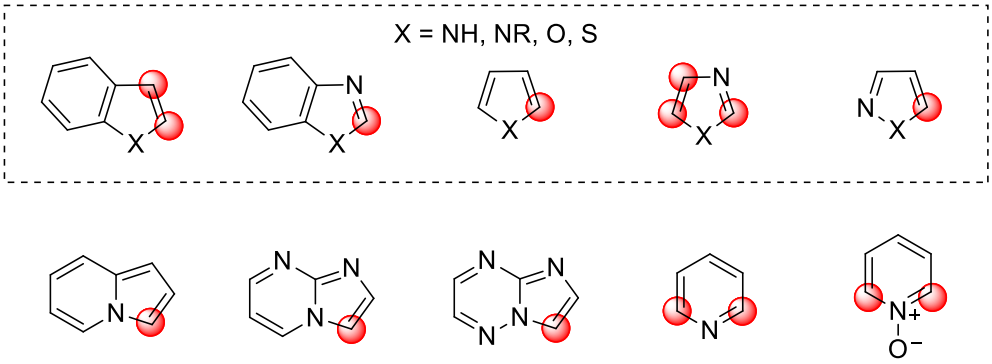
また、ヘテロ芳香環を基質とした直接的アリール化では、触媒の電子密度や立体環境、溶媒、金属塩の添加などが反応機構に影響を与え、位置選択性が変化することが報告されている。その 1 例として 2003 年に Sharp らが報告した 3–（メトキシカルボニル）チオフェン（**24**）と 3–ニトロブロモベンゼン（**25**）とのカップリング反応が挙げられる [13]。$Pd(PPh_3)_4$ と非極性溶媒のトルエンを用いると、Heck 型のカルボメタル化を経る機構が促進され、C2 位がアリール化された **26** を主生成物として与える。一方、$Pd_2(dba)_3$ と非プロトン性極性溶媒である NMP を組み合わせた場合、Pd–Br 種のイオン化により生じた求電子性の高いカチオン性パラジウム種の作用で、電子豊富な C5 位での求電子置換反応が進行し **27** が主生成物として得られる（Scheme 2-8）。

Scheme 2-8. Regioselective Pd-catalyzed direct arylation for thiophene ring



以上述べたように、ヘテロ芳香環を基質とした直接的アリール化反応では、通常の芳香環に対するアリール化で必要な配向基を用いずとも位置選択性を発現させられる。Figure 2-2 には、一般的に知られている、各ヘテロ芳香環上の反応性が高い場所を赤丸で示している [10a)]。ほとんどがヘテロ原子に隣接した炭素であり、酸性度などが影響していると考えられる。

Figure 2-2. Reactivity toward direct arylation of hetroarenes



ヘテロ芳香環は含有されているヘテロ原子の影響によってそれぞれ固有の反応性を示す上に、反応条件によって機構が変化するなど、反応の制御は未だ困難である。従って、各ヘテロ芳香環化合物に応じた効率的な触媒系の開発が強く求められており、現在活発に研究されている [14)]。

第四項　イソオキサゾールを基質とした直接的アリール化反応

第一章第四節で述べたように、イソオキサゾールは生理活性化合物等にみられる重要なユニットであるとともに、多様な官能基変換が可能であるため合成中間体としても有用な化合物である。生理活性を示すイソオキサゾール化合物には芳香環を持つものも多く見られ、効率的にアリール基を導入できれば、既存のイソオキサゾールの合成法と組み合わせることでより多様なイソオキサゾール類縁体を簡単に作り出せると期待される。そのため、イソオキサゾール環を基質とした直接的アリール化反応が開発されており、Scheme 2-7 の例などこれまでに 7 例報告されている [12,15)]。中でも、2009 年に Santelli らによって報告されたパラジウム触媒を用いた反応は、塩化アリールも使用可能であり、様々なアリール基を導入できる基質適用範囲の高い実用的なカップリング反応である（Scheme 2-9）[15c)]。しかしながら、これまでのイソオキサゾール環を基質とした直接的アリール化は全て 4 位での反応に限られていた。

Scheme 2-9. Pd-catalyzed direct arylation of isoxazole **28** at the C4 position

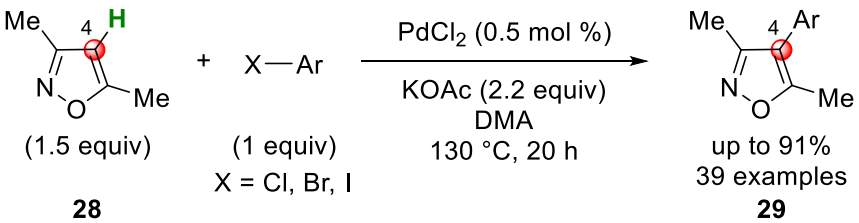
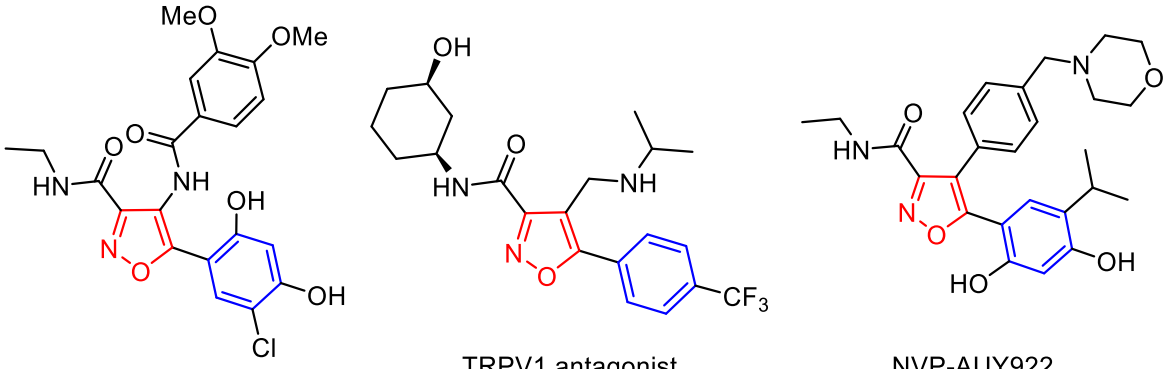


Figure 2-3 に示すように、生物活性を示すイソオキサゾール化合物には 5 位に芳香環を有しているも

のも少なくない。

Figure 2-3. Bioactive compounds of isoxazoles incruding aryl group at C5 position

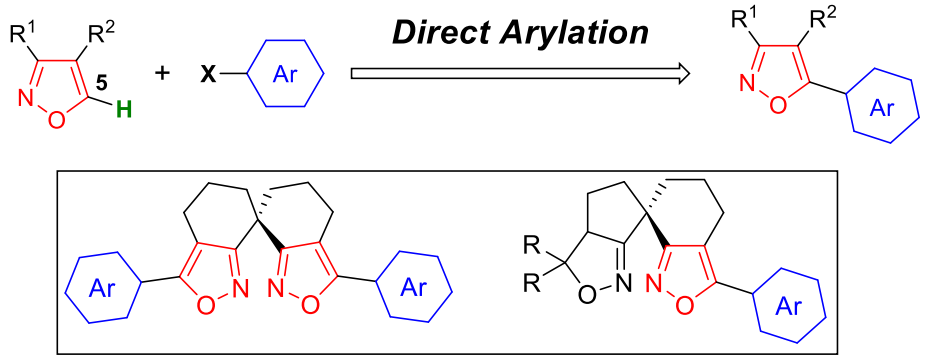


そのため、5 位に芳香環を導入する反応の開発が望まれているが、鈴木ー宮浦クロスカップリングによるアリール化がこれまでに報告されているのみであった[1,16]。従って、イソオキサゾール環 5 位での直接アリール化反応を開発できれば、これまでに報告されているイソオキサゾール化合物の位置選択的な合成[17]と相俟って、グリーンで合成化学的にも価値の高い反応になると考えられる。

このように、イソオキサゾール環 5 位での直接アリール化反応は、当初の目的であるキラルスピロ型イソオキサゾール配位子の効率的修飾法の開発だけでなく、新規反応開発という観点からも非常に魅力的である。

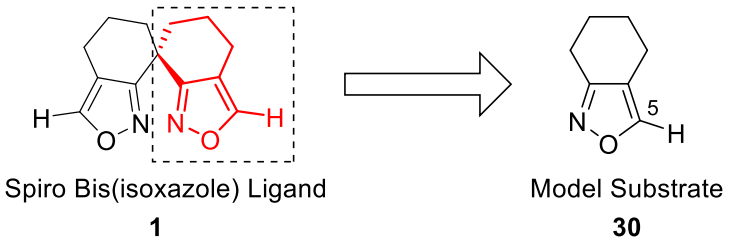
以上を踏まえ筆者は、これまでに例のない C–H 結合活性化を経るイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化反応を実現すべく研究に着手した。

Figure 2-4. Outline of this chapter



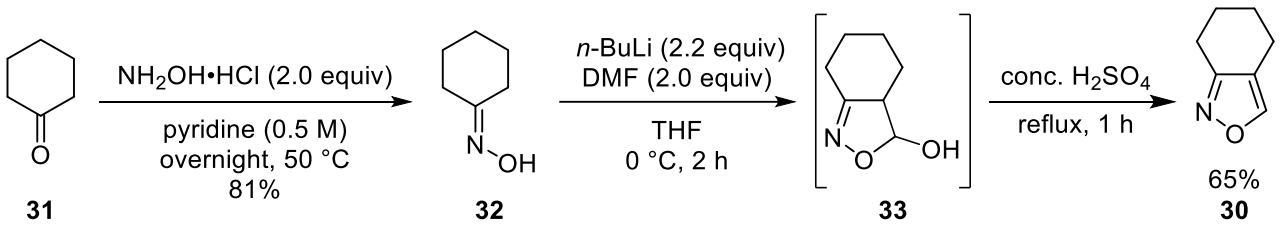
第二節　モデル基質の設定と初期検討

イソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化の開発にあたり、まず反応条件検討に用いるモデル基質の設計を行った。第一章第五節で述べたように、筆者は、スピロビスイソオキサゾール配位子 **1** の効率的修飾に対する直接的アリール化反応の活用を計画している。そのため、**1** の骨格の一部であり、イソオキサゾール環の C5 位にのみ C_{sp2}–H 結合を有している **30** は、触媒反応時の位置選択性の懸念もなくモデル基質として最適であると考えた。



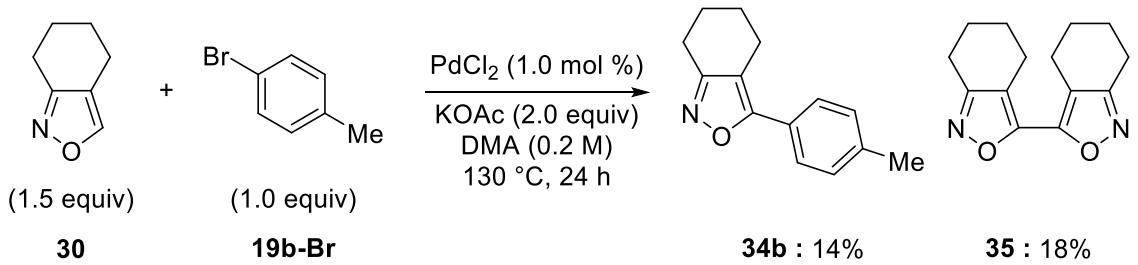
30 は既知のルートに従い、安価で入手容易なシクロヘキサノン（**31**）から、**32** へのオキシム化、続くホルミル化と環化により生じた **33** の脱水反応によって簡単に合成できた（Scheme 2-10）[18]。

Scheme 2-10. Synthesis of isoxazole **30**



モデル基質が得られたので、実際に **29** を用いてイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化を検討した。はじめに、前章 Scheme 2-9 で述べたパラジウム触媒を用いたイソオキサゾール環 4 位でのアリール化の条件を参考に反応を試みた。その結果、低収率ながら目的カップリング体の生成が見られ、イソオキサゾール環 5 位でのアリール化が進行することが分かった。すなわち、1.0 mol %の $PdCl_2$ を触媒として、2 当量の KOAc 存在下、4–ブロモトルエン（**19b–Br**）と 1.5 当量の **30** を DMA 中 130 °C にて 24 時間撹拌したところ、**34b** が 14%収率で得られた（Scheme 2-11）。

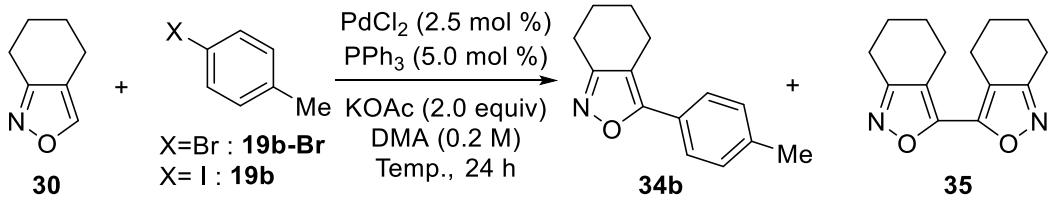
Scheme 2-11. First trial of direct arylation of isoxazole **30** at the C5 position



この際、**30** が二量化した **35** が同時に得られた。この **35** の副生が、目的カップリング体 **34b** の収率の低下に影響していると考えた。そこで、二量化反応を抑えるためにハロゲン化アリールの当量数や温度などを変更して収率の向上を図った（Table 2-1）。$PdCl_2$ の量を 2.5 mol %に増やし、5.0 mol %の PPh_3

を添加して、1.2 当量の **19b–Br** と反応させたが、結果に大差なかった（Entry 1）。反応温度を 100 ℃ に下げたところ、収率が僅かに向上したものの二量体 **35** の生成が優先的になった（Entry 2）。そこで、3.0 当量の **19b–Br** を用いて反応を行った。その結果、収率の改善が少し見られるとともに、二量体 **35** の生成が若干減少した（Entry 3）。より反応性の高い 4–ヨードトルエン（**19b**）を 2.0 当量用いて反応させたところ、**35** の生成を抑えることができたものの収率は向上しなかった（Entry 4）。この触媒系ではこれ以上の収率改善は困難だと考え、異なる反応条件を検討した。

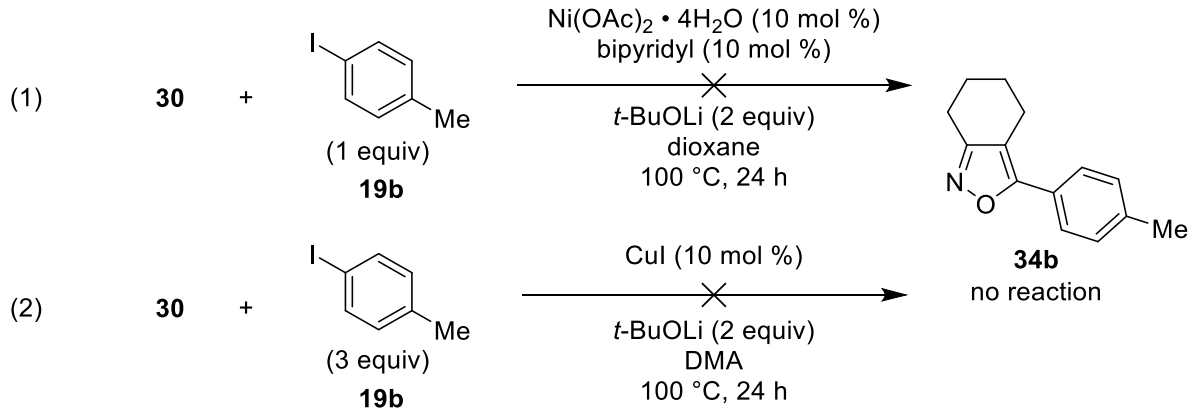
Table 2-1. Screening of reaction conditions



Entry	**19** / (equiv)	Temp. (°C)	NMR yield (%) **34b** / **35**
1	Br / 1.2	130	18 / 20
2	Br / 1.2	100	24 / 56
3	Br / 3.0	100	35 / 39
4	I / 2.0	100	28 / 3

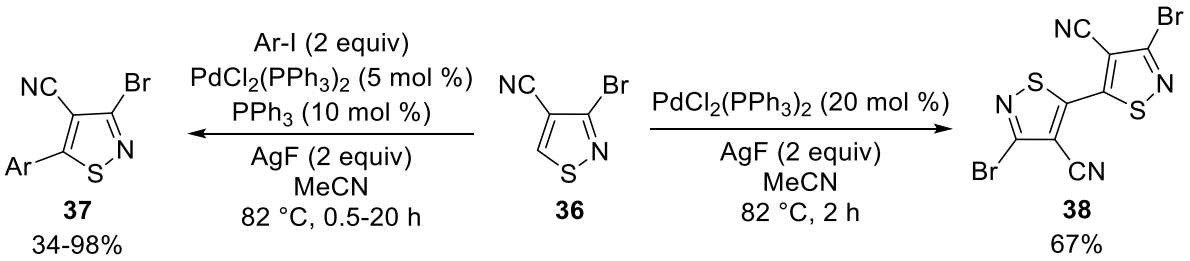
次いで、1,3–アゾール類の一つであるベンゾオキサゾールを基質とした直接的アリール化の反応条件を **30** に適用した。しかしながら、触媒に Ni[19a] や Cu[19b] を用いても反応は全く進行せず、目的のカップリング体 **34b** は全く得られなかった（Scheme 2-12）。

Scheme 2-12. Direct arylation of isoxazole **30** using Ni or Cu catalyst



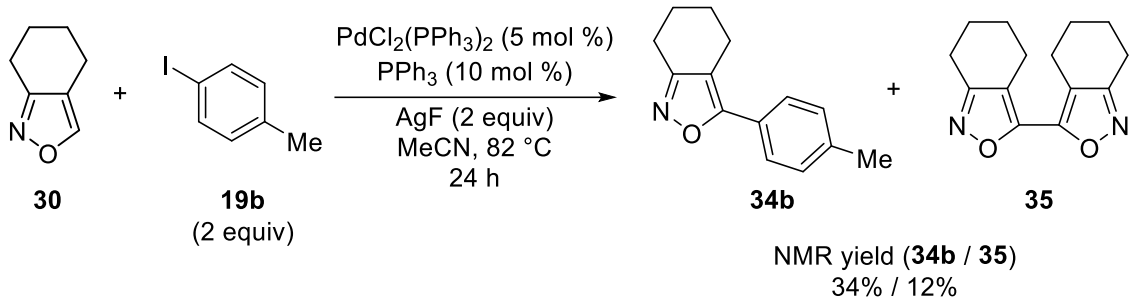
イソオキサゾールの酸素を硫黄に置き換えたイソチアゾールを基質とした C5 位での直接的アリール化が、Koutentis らによって 2011 年に報告されている [20]。イソチアゾール **36** とヨウ化アリールを用いるこの反応では、2 価パラジウム塩と PPh_3 を触媒とし AgF を添加することで、目的のカップリング体 **37** が高収率で得られている。また、ヨウ化アリール非存在下にて触媒量を調整すると、基質 **36** の二量化が進行し **38** が生成する（Scheme 2-13）。

Scheme 2-13. Pd-catalyzed direct arylation of isothiazole



そこで、この条件を参考にして反応を行った。触媒として 5 mol %の $PdCl_2(PPh_3)_2$ と 10 mol %の PPh_3 を用いて、2 当量の AgF 存在下、イソオキサゾール **30** と 2 当量の 4–ヨードトルエン（**19b**）を MeCN 中 82 ℃ で 24 時間攪拌したところ、Table 2-1 の結果と比較して、収率は 34%と同程度であるが **35** の生成は 12%にまで抑えられ多少の改善が見られた（Scheme 2-14）。

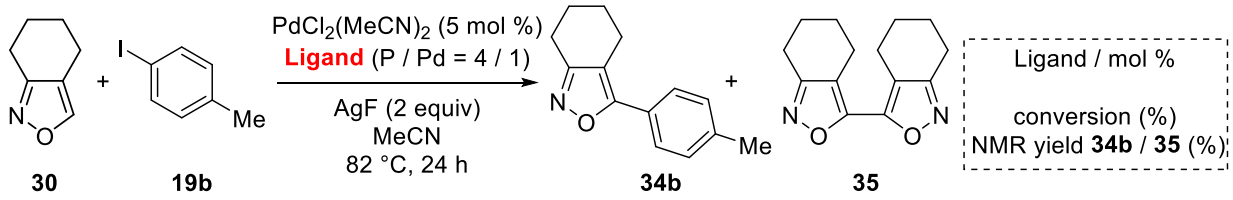
Scheme 2-14. Direct arylation of isoxazole ring at C5 position



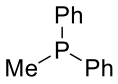
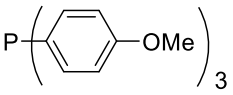
第三節 反応条件の最適化

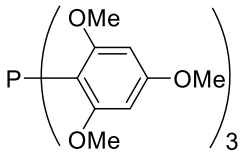
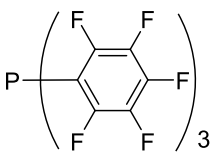
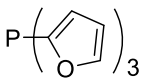
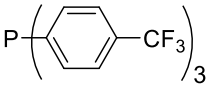
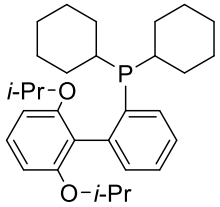
前節で述べたように、目的とするイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化は進行したものの、クロスカップリング体 **34b** の収率は 34%に留まった。これは、**35** を与える基質 **30** の二量化が主な原因と考えられる。そこで、**35** の副生を抑制するために、Scheme 2-14 で示した条件を基準として各反応パラメータの最適化を行い **34b** の収率向上を目指した。

Table 2-2a. Ligand screening



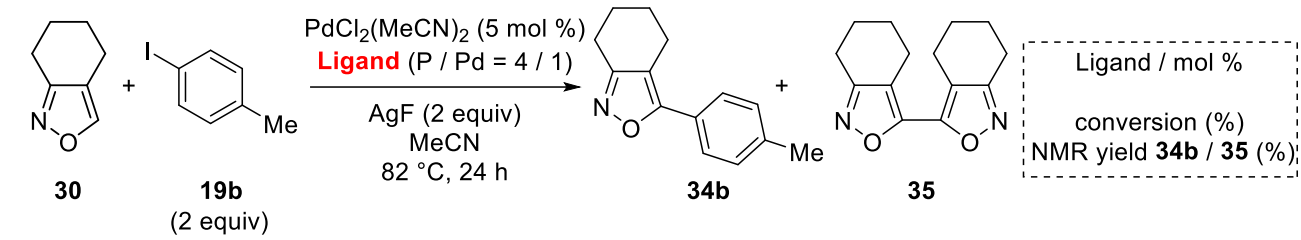
30 + **19b** (2 equiv) → **34b** + **35**

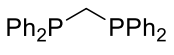
Without Ligand	PPh_3	$P(n\text{-}Bu)_3$		$P(o\text{-tolyl})_3$	
	L1 (20 mol %)	**L2** (20 mol %)	**L3** (20 mol %)	**L4** (20 mol %)	**L5** (20 mol %)
20%	40%	43%	51%	67%	62%
5% / 11%	34% / 12%	29% / 12%	41% / 10%	46% / 20%	24% / 31%

				
L6 (20 mol %)	**L7** (20 mol %)	**L8** (20 mol %)	**L9** (20 mol %)	**L10** (20 mol %)
32%	41%	75%	71%	60%
9% / 15%	6% / 30%	24% / 25%	45% / 24%	18% / 22%

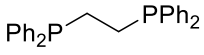
まず、金属錯体触媒の活性に大きな影響を及ぼすことが知られている配位子を種々検討した。パラジウム種には、系中で容易に 2 価のパラジウムホスフィン錯体を与える $PdCl_2(MeCN)_2$ を使用した。Table 2-2a には、単座ホスフィン配位子（**L1**－**L10**）での結果を示す。配位子を除いた条件下ではほとんど反応は進行しなかった。電子豊富なトリアルキルホスフィン **L2** やジアリールモノアルキルホスフィン **L3** を用いたところ、PPh_3 と同程度の収率で **34b** が得られた。**L4** や **L5** のような比較的電子豊富なトリアリールホスフィンや、**L8**、**L9** のような電子不足なトリアリールホスフィンを用いた場合では、転化率の向上は見られたものの **35** の生成が増加した。また、**L6**、**L7** や Buchwald 型配位子として知られる **L10**（RuPhos）を用いると、**35** を優先的に与えた。いずれも嵩高いホスフィンであることから、電子的影響よりも立体的影響が関係していると考えられる。このように、単座ホスフィン配位子を用いた場合では、基質の二量化を制御できず収率の向上には至らなかった。

Table 2-2b. Ligand screening

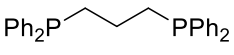




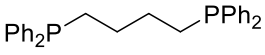
L11 (10 mol %)
66%
32% / 28%



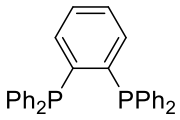
L12 (10 mol %)
57%
44% / 3%



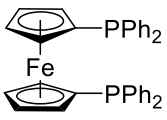
L13 (10 mol %)
58%
34% / 17%



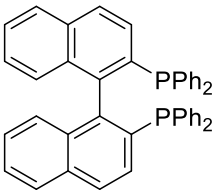
L14 (10 mol %)
77%
44% / 22%



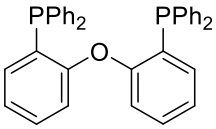
L15 (10 mol %)
80%
59% / 12%



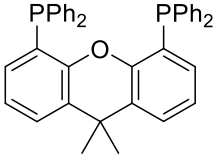
L16 (10 mol %)
52%
40% / 8%



L17 (10 mol %)
62%
40% / 18%



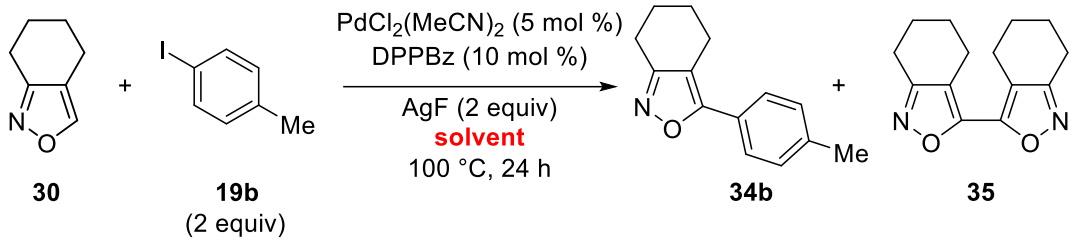
L18 (10 mol %)
62%
38% / 23%



L19 (10 mol %)
43%
26% / 12%

次に、二座ホスフィン配位子を用いて検討を行った（Table 2-2b）。**L11** から **L14** のような炭素鎖の長さがそれぞれ異なるものを用いたところ、**L12**（DPPE）の場合のみ **35** の生成を抑えることに成功した。この結果を受け、DPPE と類似の骨格を持つ **L15**（DPPBz）を用いたところ、収率が 59%にまで向上した。**L16**（DPPF）や **L17**（BINAP）を用いた場合では、基質の二量化はあまり進行しない反面、収率も少し低下した。また、**L18**（DPEphos）や **L19**（Xantphos）などの Bite Angle が大きい配位子を用いたところ、収率が低下し **35** の生成量が増えた。**L12** や **L15** でよい結果が得られたため、Bite Angle が小さく 5 員環キレート配位するものが効果的であったと考えられる。このように、二座のホスフィン配位子を用いることで、二量化の抑制と触媒活性の向上が見られた。最も良い収率を与えた **L15**（DPPBz）を最適な配位子として条件検討を続けた。

Table 2-3. Solvent screening

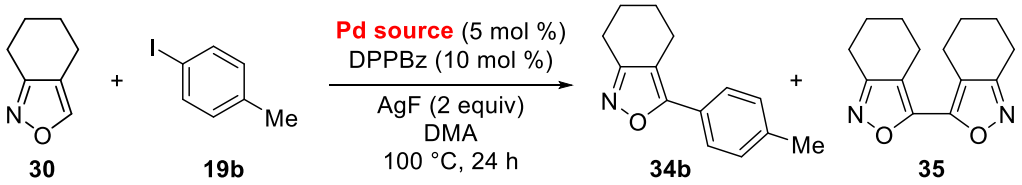


30 **19b** (2 equiv) **34b** **35**

Entry	Solvent	NMR yield **34b** / **35** (%)	Entry	Solvent	NMR yield **34b** / **35** (%)
1	EtCN	59 / 4	6	DMSO	61 / 19
2	DMA	86 / 0	7	$Cl_2CHCHCl_2$	8 / 1
3	NMP	72 / 0	8	toluene	12 / 1
4	DMF	58 / 0	9	1,4-dioxane	25 / 0
5	*n*-BuOH	56 / 0			

次に、反応性を向上させるため反応温度を 100 °C に設定した。それに伴い、100 °C の条件下にも耐えうる高沸点溶媒について検討を行った（Table 2-3）。その結果、MeCN と同じニトリル系溶媒の EtCN ではあまり効果が見られなかった（Entry 1）。一方、DMA を用いた反応では **35** の副生は確認できず、**34b** を 86%収率で与えた（Entry 2）。類似のアミド系溶媒である NMP や DMF ならびにアルコール溶媒 *n*-BuOH でも、**35** の副生は見られなかった（Entries 3–5）。また、DMSO を溶媒に用いると、反応性は向上したものの副反応も進行した（Entry 6）。極性の低い溶媒を用いた場合では転化率が低く低収率に留まった（Entries 7–9）。これらの結果から、DMA を最適な溶媒とした。

Table 2-4. Pd source screening



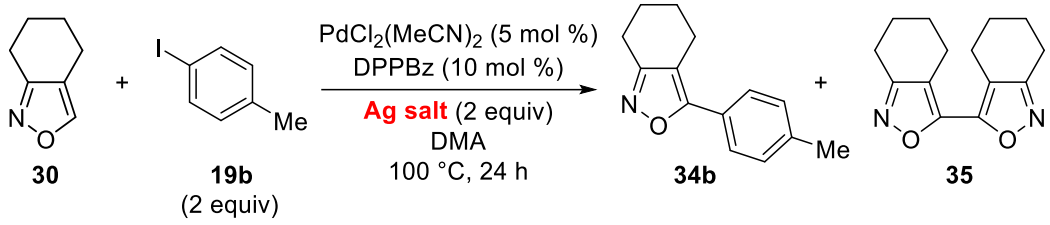
30 **19b** (2 equiv) **34b** **35**

Entry	Pd source	NMR yield **34b** / **35** (%)	Entry	Pd catalyst	NMR yield **34b** / **35** (%)
1	$PdCl_2(MeCN)_2$	86 / 0	5	$Pd(NO_3)_2$	59 / 6
2	$Pd(OAc)_2$	69 / 0	6	$[Pd(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$	3 / 5
3	$Pd(OCOCF_3)$	60 / 0	7	$Pd(dba)_2$	67 / 0
4	$Pd(acac)_2$	54 / 3	8	none	0 / 0

次に、触媒前駆体となるパラジウム種について検討を行った（Table 2-4）。$PdCl_2(MeCN)_2$ を用いた場合、**35** の生成が抑えられ **34b** を 86%収率で与えた。（Entry 1）。$Pd(OAc)_2$ や $Pd(OCOCF_3)_2$ でも **35** の副生は見られなかったが、それらの収率は 69%、60%と中程度に留まった（Entries 2 and 3）。$Pd(acac)_2$ や $Pd(NO_3)_2$ を用いると収率の低下が見られた（54%, 59%）とともに、**35** の生成も僅かながら確認された（Entries 4 and 5）。$[Pd(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ を用いると反応がほとんど進行せず、**34b** は痕跡量生成したのみ

だった（Entry 6）。0 価パラジウムである $Pd(dba)_2$ では **34b** を 67%で与えた（Entry 7）。パラジウム種の非存在下では、反応が全く進行しなかった（Entry 8）。

Table 2-5. Ag salt screening

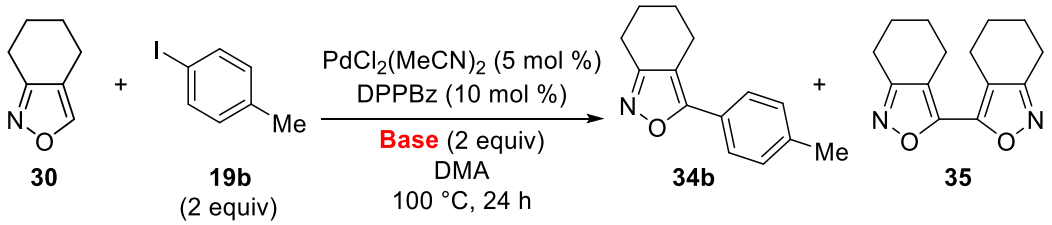


30 + **19b** (2 equiv) → **34b** + **35**

Entry	Ag salt	NMR yield **34b** / **35** (%)	Entry	Ag salt	NMR yield **34b** / **35** (%)
1	AgF	86 / 0	6	AgOTf	0 / 0
2	AgOAc	50 / 0	7	$AgPF_6$	0 / 0
3	Ag_2O	45 / 0	8	$AgOCOCF_3$	0 / 0
4	Ag_2CO_3	37 / 0	9	none	0 / 0
5	$AgNO_3$	0 / 0			

次に、1 価の銀塩についてスクリーニングを行った（Table 2-5）。AgF では 86%で **34b** を与えたのに対し、AgOAc や Ag_2O では **35** の副生は見られなかったものの **34b** の収率は 50%、45%と低下した（Entries 1–3）。Ag_2CO_3 の場合も同様に 37%と低収率で **34b** のみが得られた（Entry 4）。また、他の銀塩を用いた場合や、銀塩を添加しなかった場合には反応が全く進行しなかった（Entries 5–9）。銀塩の添加は本手法のような直接的アリール化 [21] や檜山カップリング [22] の際に、C–H 結合活性化の促進剤または酸化剤などとしてしばしば利用されている。本反応系においてもそれらと同様の働きをしている可能性がある。AgF とそれ以外の銀塩において収率に差があることから、フッ化物イオンが重要な役割をしていると示唆される。

Table 2-6. Base screening

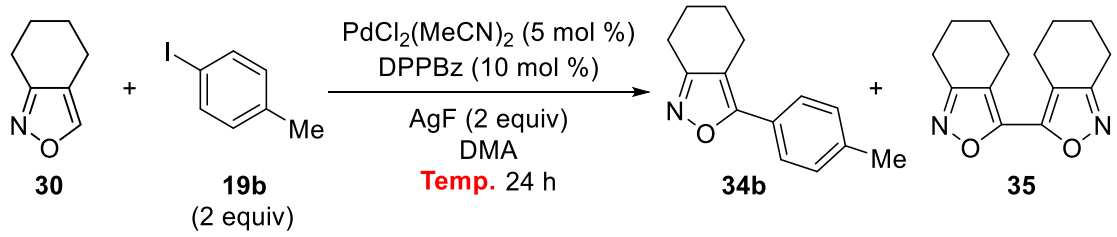


30 + **19b** (2 equiv) → **34b** + **35**

Entry	Base	NMR yield **34b** / **35** (%)	Entry	Base	NMR yield **34b** / **35** (%)
1	KF	0 / 0	8	Na_2CO_3	0 / 0
2	CsF	trace / 0	9	K_2CO_3	0 / 0
3	TBAF	trace / 0	10	Cs_2CO_3	17 / 0
4	LiOH	trace / 0	11	KOAc	13 / trace
5	NaOH	0 / 0	12	K_3PO_4	30 / 0
6	KOH	0 / 0	13	Bu_3N	0 / 0
7	KO*t*-Bu	0 / 0	14	*i*-Pr_2NEt	0 / 0

ハロゲン化アリールを用いる直接的アリール化反応では、系中で発生する酸を捕捉するために塩基が添加されることも多い。そこで、銀塩の代わりに塩基を用いてスクリーニングを行った（Table 2-6）。Table 2-5 おいて AgF が本反応系において有効であったため、フッ化物塩を用いて検討を行った。しかしながら、KF では反応は全く進行せず、CsF や TBAF においても **34b** を痕跡量程度与えただけであった（Entries 1–3）。水酸化物である LiOH を用いた場合も痕跡量の **34b** が検知できたに過ぎなかった（Entry 4）。NaOH、KOH や KO*t*-Bu では反応が全く進行しなかった（Entries 5–7）。次に、炭酸塩である Na_2CO_3 や K_2CO_3 を用いたがこの場合も反応は進行しなかった（Entries 8 and 9）。一方で、Cs_2CO_3 を用いると 17%収率で目的のカップリング体 **34b** を与えた（Entry 10）。次に、カリウム塩である KOAc や K_3PO_4 を添加すると、**34b** がそれぞれ 13%、30%収率で得られた（Entries 11 and 12）。有機塩基の添加も検討したが、反応は進行せず **34b** や **35** は得られなかった。（Entries 13 and 14）。このように、様々な塩基を試したもののほとんど効果が見られなかったため、AgF の使用を最適条件とした。

Table 2-7. Temperature screening

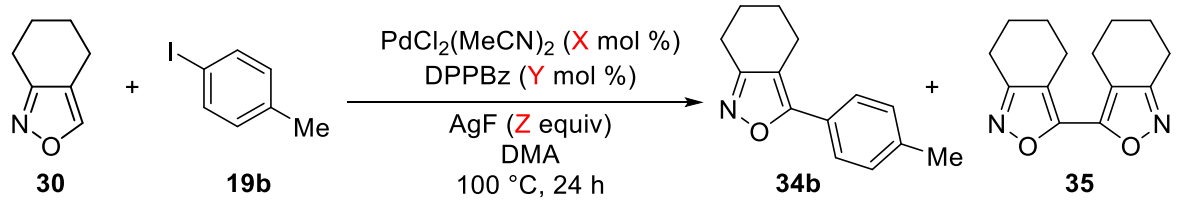


30 **19b** (2 equiv) **34b** **35**

Entry	Temp. (°C)	NMR yield **34b** / **35** (%)
1	80	65 / 0
2	90	77/ /0
3	100	86 / 0
4	110	70 / 0
5	120	56 / 4

次に、反応温度のスクリーニングを行った（Table 2-7）。80 °C や 90 °C では反応が遅くなるためか、やはり 100 °C での反応に比べ **34b** の収率が低下した（Entries 1–3）。直接的アリール化反応では、120～130 °C 付近での反応やそれ以上の反応温度を必要とするものが多く報告されている。しかしながら、120 °C で反応を行った場合、**35** が副生し **34b** の収率が低下することが分かった（Entry 5）。検討の結果から、100 °C を最適な反応温度と決定した。

Table 2-8. Amount of the catalyst and AgF



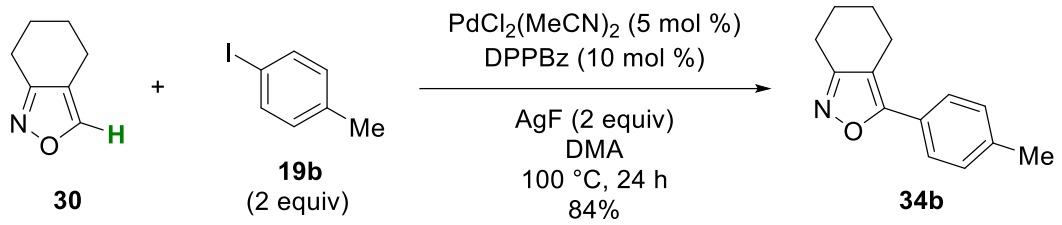
30 **19b** (2 equiv) **34b** **35**

Entry	X / Y (mol %)	Z (equiv)	NMR yield **34b** / **35** (%)
1	1 / 2	2	66 / 0
2	2.5 / 5	2	75 / 0
3	5 / 5	2	69 / 0
4	5 / 10	2	86 / 0
5	5 / 15	2	53 / 0
6	5 / 10	3	48 / 0
7	5 / 10	1.5	55 / 0
8	5 / 10	1	32 / 0

最後に、触媒量や AgF の量、パラジウムとホスフィン配位子の割合について検討を行った（Table 2-8）。触媒量を Pd/DPPBz = 2.5/5 (mol %)、Pd/DPPBz = 1/2 (mol %)と減らすにしたがって、収率が 75%、66%と低下した（Entries 1 and 2）。次に、パラジウムとホスフィン配位子の比を 1:1、1:2、1:3 と変化させたところ、1:2 のときに最も効率よく反応が進行した。（Entries 3–5）。1:1 ではパラジウムブラックの生成が確認できたため、触媒活性種である 0 価パラジウム錯体が分解し失活したと考えられる。1:3 の場合は、過剰なホスフィンにより配位飽和な 18 電子 0 価パラジウム種が系中で支配的となり反応が遅くなったと思われる。AgF の量は 2 当量が最適であり、増やしても減らしても収率の低下が見られた（Entries 6–8）。

最適化した反応条件をまとめる。触媒として 5 mol %の $PdCl_2(MeCN)_2$ と 10 mol %の DPPBz を用いて、2 当量の AgF 存在下、イソオキサゾール **30** と 2 当量の 4–ヨードトルエン（**19b**）を DMA 中 100 °C で攪拌すると、24 時間後目的カップリング体 **34b** が収率 84%で単離できた（Scheme 2-15）。

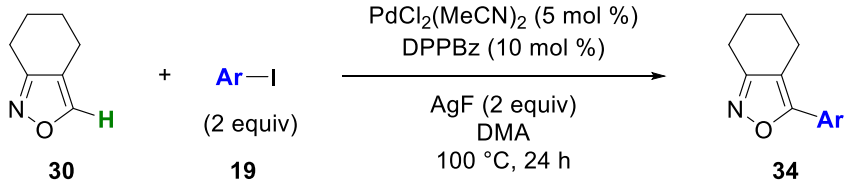
Scheme 2-15. Result of optimization



第四節 基質一般性の検討

最適化した条件を用いて、基質一般性の検討を行った。

Table 2-9. Substrate scope of Ar–I



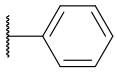
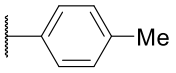
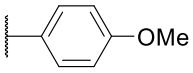
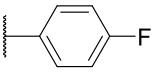
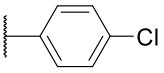
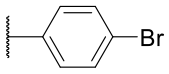
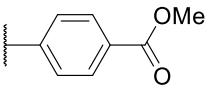
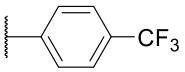
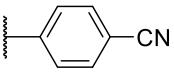
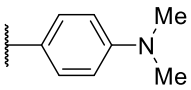
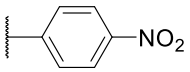
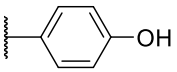
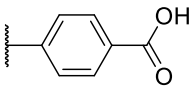
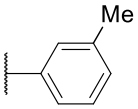
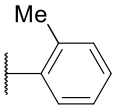
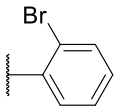
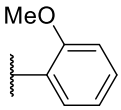
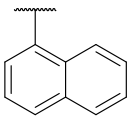
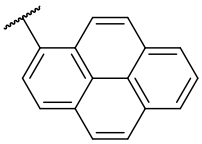
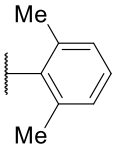
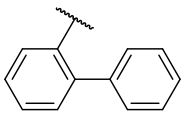
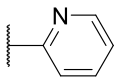
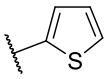
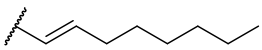
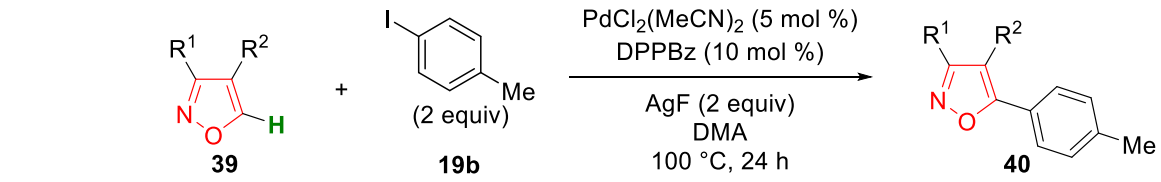
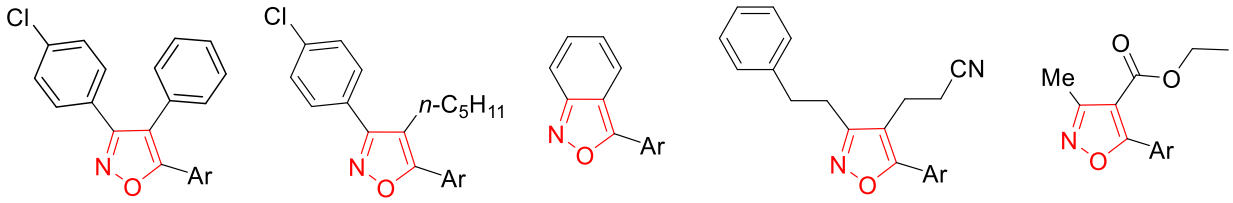
 **34a** 77%	 **34b** 84% (**19b-Br** : 26%)	 **34c** 50% (48 h : 71%)	 **34d** 63%	 **34e** 70%
 **34f** 62%	 **34g** 74%	 **34h** 47% (48 h : 65%)	 **34i** 11% (48 h : 51%)	 **34j** No Reaction
 **34k** Complex Mixture	 **34l** No Reaction	 **34m** trace	 **34n** 68%	 **34o** 65%
 **34p** 43%	 **34q** 45%	 **34r** 63% (48 h : 79%)	 **34s** 69% (48 h : 79%)	 **34t** No Reaction
 **34u** No Reaction	 **34v** Complex Mixture	 **34w** Complex Mixture	 **34x** No Reaction	

Table 2-9 では、ヨウ化アリールについて検討を行った。ヨードベンゼンを用いた場合、収率 77%で望みのカップリング体 **34a** が得られた。4–ブロモトルエン（**19b-Br**）を用いた系では、4–ヨードトルエン（**19b**）の場合と比べて反応効率がかなり低下し、**34b** の収率は 26%に留まった。本直接的カップリング反応を効率よく進行させるにはヨウ化アリールを用いる必要があると考えられる。電子的な影響を見るために、**19c** から **19m** ではパラ位に置換基を持つ種々のヨウ化アリールを用いて反応を行った。電子豊富な 4–メトキシフェニル基を持つ **19c** では、反応開始より 24 時間後の収率は 50%であった。この段階では基質が残っていたため、反応時間を 48 時間に延長したところ収率が 71%まで向上した。F、Cl、Br で置換されたヨウ化アリールの場合では、目的化合物 **34d**、**34e**、**34f** がそれぞれ 63%、70%、62%収率で得られた。4–ヨード安息香酸メチル（**19g**）を用いると **34g** が 74%で得られたのに対し、4–トリフルオロメチル基を持つ **19h** では、反応速度が遅くなり反応終了までに 48 時間を要した。電子求引性のより強いシアノ基を有する **19i** では、**34i** の収率は 51%に留まった。粗生成物を ^{1}H NMR にて確認すると芳香族領域に多くのピークが観測されたため、ビアリール生成などの副反応が原因だと考えられる。これまでの傾向として、電子豊富なヨウ化アリールでは反応が遅く、電子不足なヨウ化アリールでは収率の低下が見られた。実際、ジメチルアミノ基を持つ **19j** では反応が全く進行せず、ニトロ基を持つ **19k** では複雑な混合物を与え **34k** の生成は確認できなかった。**19l** や **19m** のような酸性プロトンを持つヨウ化アリールを用いても目的カップリング体はほとんど得られなかった。しかしながら、**34c** や **34g** のようにメチルキャップされているものでは反応が進行したため、酸あるいはそれらの共役塩基が反応を阻害していると考えられる。次に立体的な影響を明らかにするため、オルト位やメタ位に置換基を持つヨウ化アリールを用いた。3–ヨードトルエン（**19n**）や 2–ヨードトルエン（**19o**）を最適条件に付したところ、カップリング体 **34n** や **34o** をそれぞれ 68%収率、65%収率で与えた。同様に、2–ブロモフェニル基や 2–メトキシフェニル基を有するイソオキサゾール **34p** や **34q** も、若干収率の低下が見られたもののそれぞれ 43%、45%で得られた。縮合芳香環も導入可能であり、1–ナフチル基を持つ **34r** や 1–ピレニル基を持つ **34s** がともに 48 時間後 79%収率で得られた。しかしながら、**34t**、**34u** といった 2,6–キシリル基や 2–ビフェニル基のような嵩高い置換基の導入は全く進行しなかった。ヘテロ芳香環基質 **19v** や **19w** は複雑な混合物を与えた。ヨウ化アリール自身も C–H 結合を活性化され、何らかの副反応を起こした可能性がある。また、ヨウ化アリールのかわりにヨードアルケンをカップリングパートナーとして用いたが、期待した **34x** は得られなかった。

Table 2-10. Substrate scope of isoxazole





40ab	**40bb**	**40cb**	**40db**	**40eb**
60%	51%	73%	70%	86%

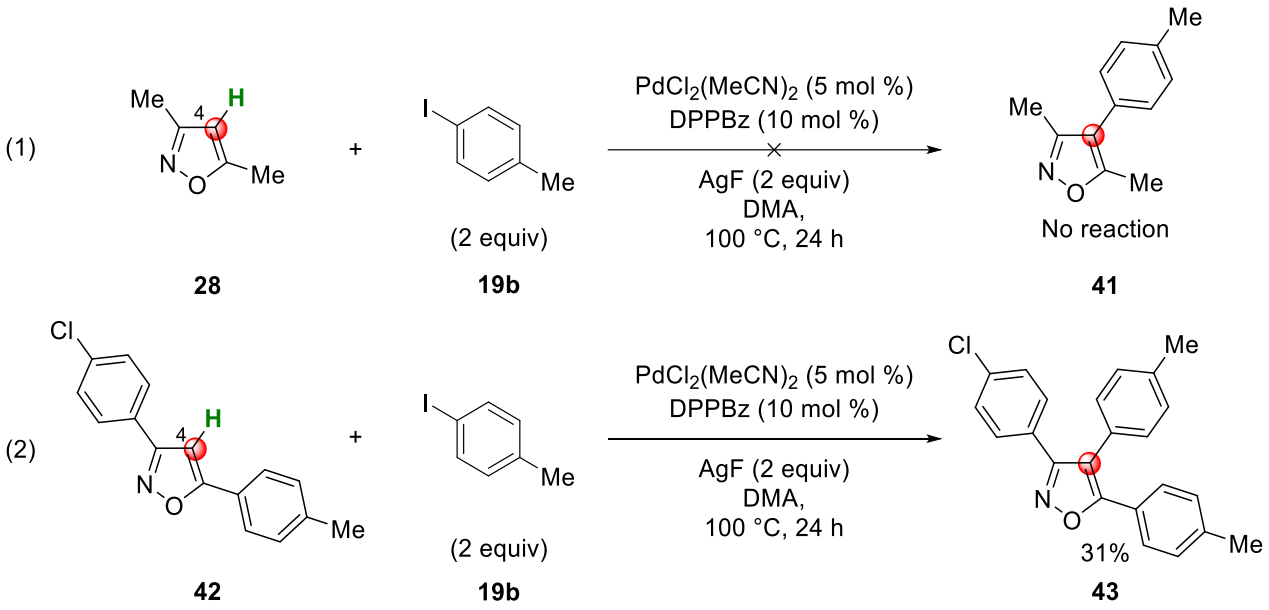
Table 2-10 には、幾つか構造の異なるイソオキサゾールについて検討した結果を示してある。いずれもイソオキサゾール環の 3 位と 4 位に置換基を持つ基質 **39** を用い、最適条件下にて **19b** と反応させた。4 位の置換基は、アリール基でもアルキル基でも反応は進行し、目的カップリング体 **40ab** と **40bb** をそれぞれ収率 60%、51%で与えた。この際、3 位にある 4–クロロフェニル基は反応することなくそのまま残っていた。モデル基質と類似の骨格を持つアントラニル（**39c**）では他の C_{sp2}–H 結合は活性化されず、イソオキサゾール環の 5 位のみが選択的にアリール化された **40cb** が 73%の収率で得られた。シアノエチル基を有する基質 **39d** も適用可能であり、70%と良好な収率で目的化合物 **40db** を与えた。エトキシカルボニル基を有する **39e** は高い反応性を示し、4–トリル基の導入された **40eb** が 86%で得られた。この基質の場合、エステルの電子求引効果あるいはカルボニル基の配向基としての機能が反応を促進したと考えられる。

第五節 本反応の位置選択性

前節で述べたように、C–H 結合活性化を経て様々な芳香環をイソオキサゾール環 5 位に直接導入できることが明らかとなった。そこで、本直接的アリール化がイソオキサゾール環の 4 位でも進行するか検討した。

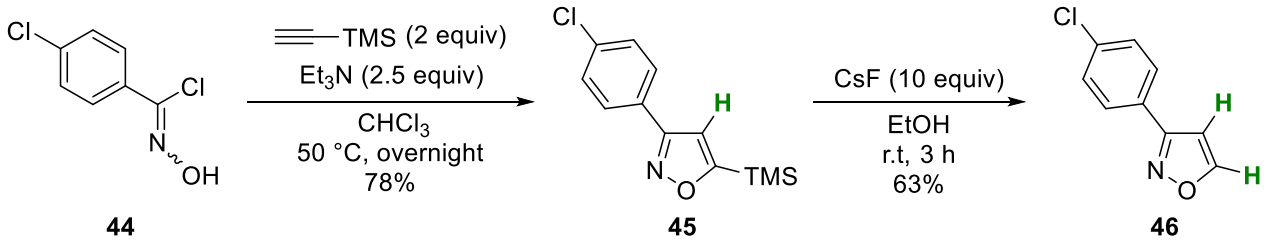
基質としてイソオキサゾール環の 4 位のみに C–H 結合を持つ **28** を用い、最適条件下で **19b** とともに 24 時間反応させた。しかしながら、反応は全く進行せず原料が回収された（Scheme 2-16 (1)）。一方、イソオキサゾール環の 3 位と 5 位に芳香環を持つ基質 **42** では、反応は進行したもののカップリング体 **43** の収率は 31%と低かった（Scheme 2-16 (2)）。

Scheme 2-16. Direct arylation of 3,5-disubstituent isoxazoles



この結果を受け、本反応系ではイソオキサゾール環 5 位での反応性が高く、選択的な直接的アリール化が起こると期待した。そこで、4 位と 5 位ともに C–H 結合を持つイソオキサゾールを合成し、位置選択性についての検討を行った。基質 **46** は既知物質であるクロロオキシム **44**[23]からニトリルオキシド環化付加反応、さらに脱 TMS 化を経て二工程で調製できた（Scheme 2-17）。

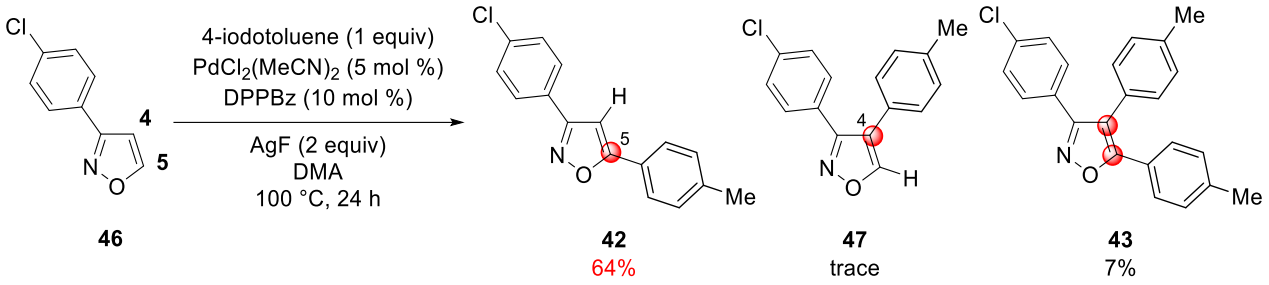
Scheme 2-17. Synthesis of **46**



次に、**46** を用いて 1 当量の 4–ヨードトルエン（**19b**）とともに最適条件下でカップリング反応を行った。その結果、5 位のみにアリール基が導入された **42** が主生成物として得られ、4 位のみがアリール化

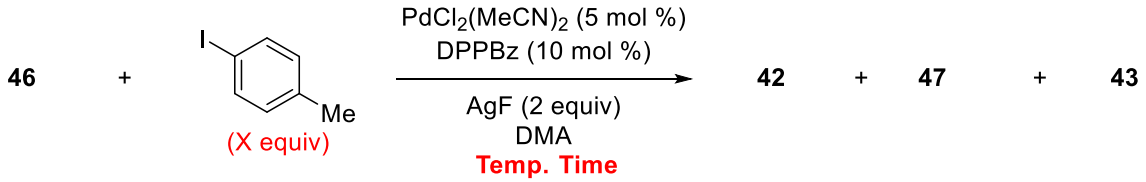
された **47** の生成はほとんど確認できなかった。また、4 位、5 位共にアリール化された **43** が 7%と少量ではあるが生成していた（Scheme 2-18）。

Scheme 2-18. Regioselective direct arylation of isoxazole at C5 position



しかしながら、基質が完全に消費されておらず、反応時間や温度など条件を調節すれば更なる収率の向上が見込めると考え、簡単ではあるが反応条件の最適化を図った（Table 2-11）。

Table 2-11. Optimization of regioselective direct arylation of isoxazole

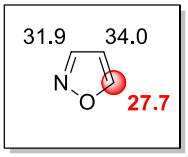


Entry	Temp. (°C)	Time (h)	X (equiv)	Recoverd **46** (%)	Yield **42** / **47** / **43** (%)
1	60	24	1	44	49 / trace / 6
2	80	24	1	28	64 / trace / 7
3	100	24	1	29	64 / trace / 7
4	120	24	1	35	52 / trace / 12
5	100	24	0.9	43	51 / trace / 4
6	100	24	1.2	25	61 / trace / 13
7	80	24	0.9	46	48 / trace / 4
8	60	48	1	38	51 / trace / 10
9	80	48	1	17	70 / trace / 12
10	100	48	1	17	69 / trace / 10

まず、反応温度について検討を行った（Entries 1–4）。60 °C の場合、反応速度が遅くなり **42** が収率 49%で得られるとともに、基質が 44%回収された。80 °C や 100 °C の場合ではそれぞれ 64%と中程度の収率で目的のカップリング体 **42** が得られた。温度を 120 °C まで上昇させると 2 回目のアリール化が進行し易くなり、**43** の収率が 12%と僅かに増加した。次に、ヨウ化アリールの当量数について検討を行った（Entries 5–7）。ヨウ化アリールの量を 0.9 当量に減らした場合、**43** の生成が抑制されたものの、**42** の収率が低下した。一方、ヨウ化アリールを 1.2 当量に増やすと、**43** の生成量が 13%に増加した。次に、Entries 1–3 の条件では原料が完全に消費されなかったため、反応時間を延長した（Entries 8–10）。

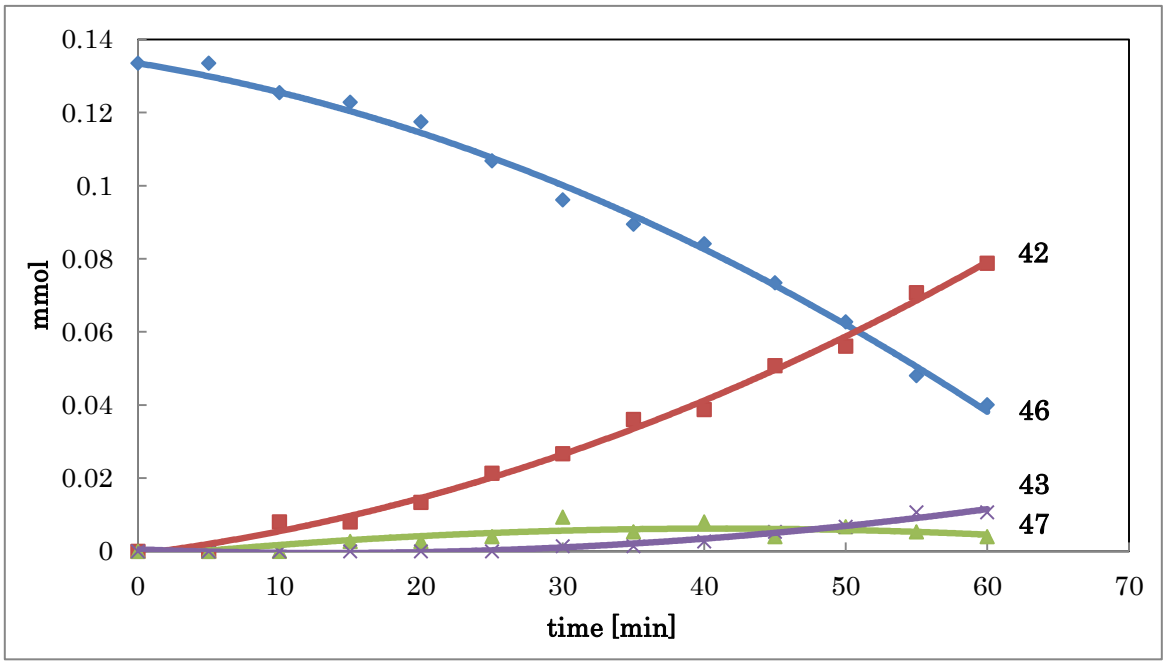
その結果、60 °C では 24 時間の場合と比較してほとんど変化がなかったが、80 °C 及び 100 °C の系では収率が 70%にまで向上した。

このような位置選択性の発現は、C–H 結合の酸性度の違いに起因していると考えられる。イソオキサゾール環での酸性度の高さは 5 位が最も高い値を示す [24]。本反応では酸性度のより高い 5 位で優先的に C–H 結合活性化が進行したと考えられる。



また、**43** がどのような経路によって生成しているのかを調査するため、Scheme 2-18 と同様の条件下にて基質及び生成物の経時変化を ^{1}H NMR により追跡した。その結果を Figure 2-5 に示す。

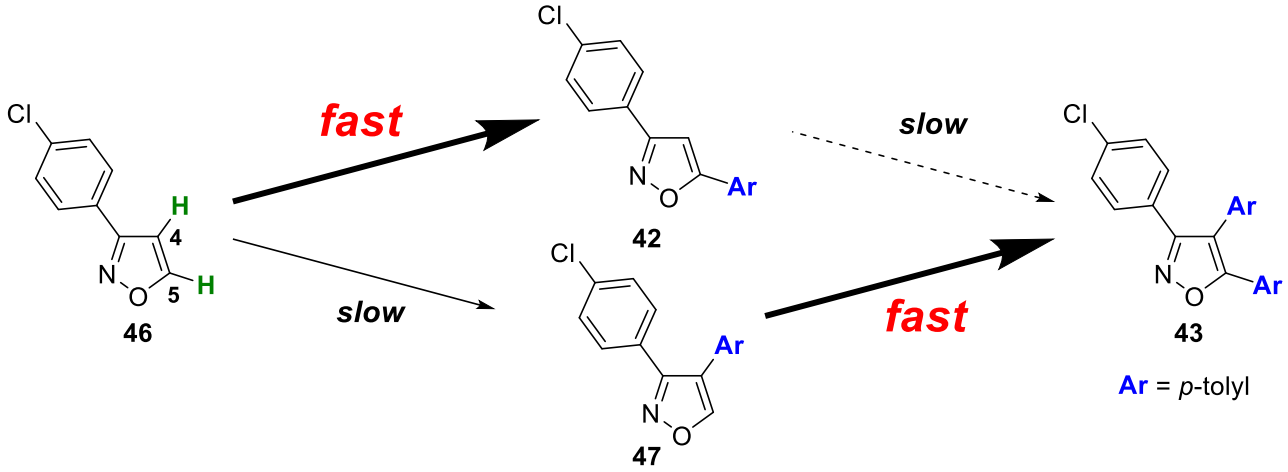
Figure 2-5. Time course of direct arylation of isoxazole **46**



これらの中で最も特徴的なのは、**43** と **47** の変化である。**47** は早い段階から生成しており、反応開始後 30~40 分頃を境に濃度が低下していった。それとは対照的に、**43** は反応開始後 30 分頃から生成が始まり、時間を追うごとに非常にゆっくりとした速度で濃度が増加していった。これは、初期段階で 4 位での直接的アリール化により生成した **47** が、さらに 5 位でもアリール化され、**43** に導かれたことを示唆している。しかしながら、Scheme 2-16 に示したように、低収率ではあるが **42** からも **43** が得られており、**42** を中間体として経由した可能性も現時点では否定できない。

以上の結果をまとめ、Figure 2-6 に示す。本反応におけるジカップリング体 **43** の生成経路として、5 位カップリング体 **42** を経るルートと 4 位カップリング体 47 を経るルートこれら二つの可能性がある。経時変化の結果と **42** からのアリール化が非常に遅いことを考慮すると、**43** は初期段階で生成した少量の **47** がさらに 5 位でもアリール化されて得られたものだと考えられる。

Figure 2-6. Reaction pathway of direct arylation of isoxazole **46**

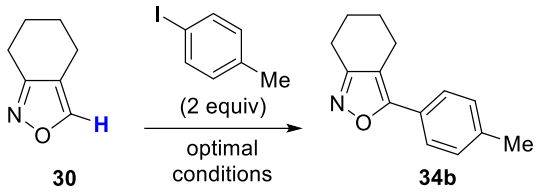


第六節 反応機構に関する検討

第一項 C–H 結合切断の機構

本直接的アリール化の反応機構解明に向けて、速度論的同位体効果について調査した。まず、イソオキサゾール環 5 位が重水素化されたモデル基質 **30-*d*** を別途合成した。この基質は、Scheme 2-10 で示す手法を用いて **32** から **33** の際に使用した DMF を DMF-d_7 に替えることで得られた。それぞれの基質を独立した系を用いて最適条件の下、4–ヨードトルエン（**19b**）と反応させ、20 分ごとに収率の経時変化を測定した。反応開始から 1 時間後までの収率の変化について解析した結果、反応速度比 3.4 が観測され、C–H 結合を切断する段階が律速段階であると示唆された（Table 2-12a, Table 2-12b, Figure 2-7）。

Table 2-12a. Time course of **30**

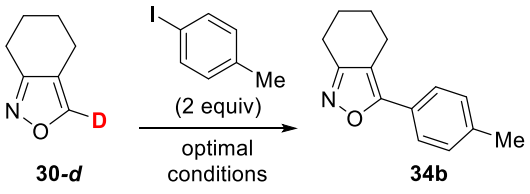


30 **34b**

Entry	Time (min)	Yield (%)
1	20	16
2	40	29
3	60	44

Intial rate = 0.000998 (mmol/min)

Table 2-12b. Time course of **30-*d***



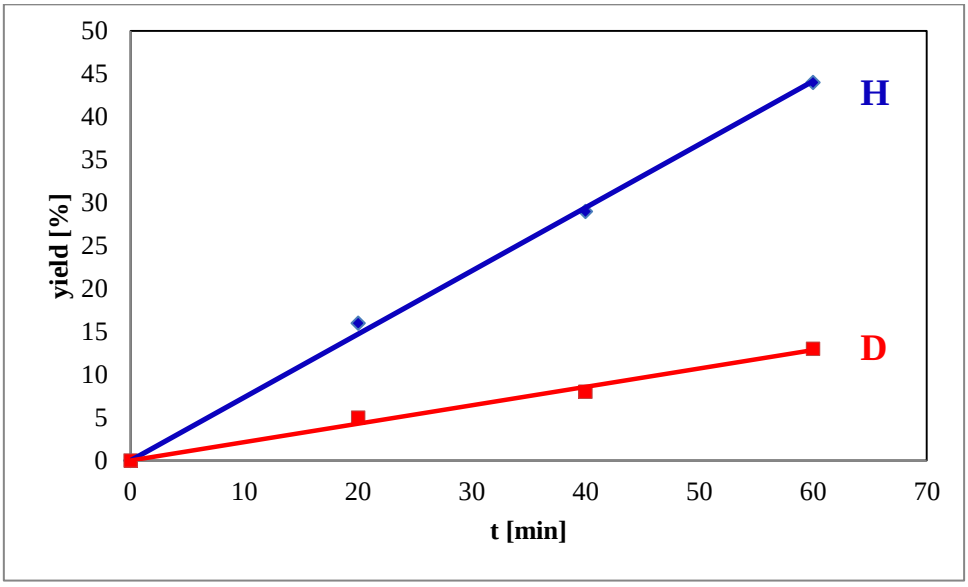
30-*d* **34b**

Entry	Time (min)	Yield (%)
1	20	5
2	40	8
3	60	13

Intial rate = 0.000295 (mmol/min)

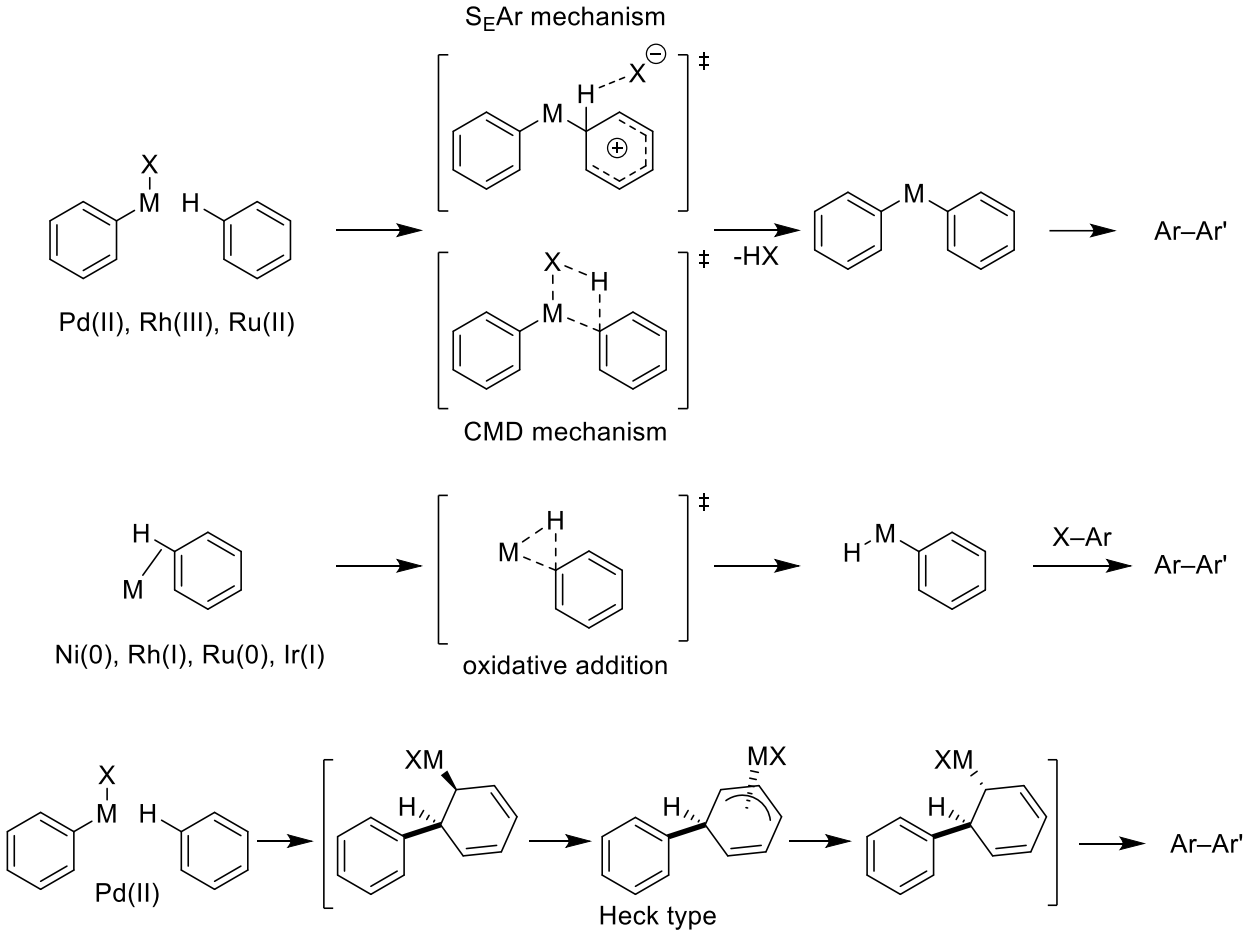
k_H/k_D = 3.4

Figure 2-7. Chart of the reaction rate



本反応におけるC–H結合切断の機構について考察する。直接的アリール化におけるC–H結合の切断の過程は主に4つの経路に大別される（Figure 2-8）[10a]。一つ目は、求電子芳香族置換（S_EAr）機構である。電子豊富な芳香環で起こりやすく、水素が外部塩基や溶媒によってプロトンとして補足される。二つ目は、協奏的メタル化－脱プロトン化（CMD）機構である。本機構では、水素が金属上の配位子によって脱プロトン化されると同時に金属–炭素結合の形成が協奏的に起こる。酸性度の高いC–H結合や電子不足な芳香環で進行しやすい。三つ目は、C–H結合への酸化的付加である。本機構は、Ni(0)、Rh(I)、Ru(0)、Ir(I)といった酸化的付加が起こりやすい金属の場合に進行する。四つ目は、ヘック型の中間体を経る経路である。特にヘテロ芳香環での直接的アリール化において本機構が見られる。一般的には、電子豊富な基質にもかかわらず、酸性度の高いC–H結合が切断されている場合本機構の可能性が疑われる。

Figure 2-8. C–H activation

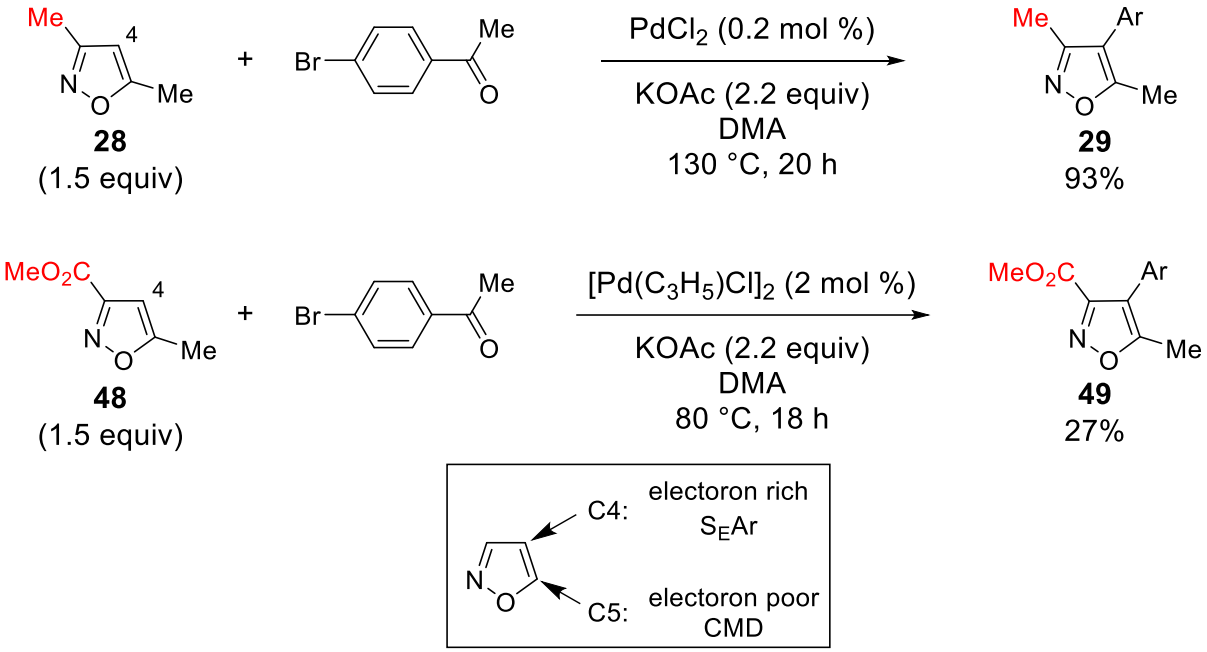


前述した速度論的同位体効果の結果を考慮すると、本反応は協奏的メタル化－脱プロトン化（CMD）機構を経て進行していると考えられる。C-H結合活性化反応では、一般的にCMD機構を経る場合には、反応速度比（k_H/k_D）= 3.5~6.0程度の大きい値を示し[25]、芳香族求電子置換機構の場合には、k_H/k_D = 1.2~2.0程度の小さい値を示す[26]。本反応では、3.4という比較的大きな反応速度比が観察されたことから、CMD機構で進行していると示唆される。

また、本反応においてイソオキサゾール環5位で優先的にC–H結合活性化が起こっていることからもCMD機構が支持される。それは、本反応がS_EAr機構であるならば、最も電子豊富な4位での反応が優先

されるからである。例えば、Scheme 2-19に示したSantelliらにより報告されたイソオキサゾール環4位での直接的アリール化の場合、電子豊富な**28**を用いたときに高い活性を示し、電子不足な**48**を用いた場合、低収率でカップリング体が得られている。この結果は、電子豊富なイソオキサゾール環4位のC–H結合活性化がS_EAr機構により進行していることを示している。

Scheme 2-19. Direct arylation of isoxazole at C4 position reported by Santelli

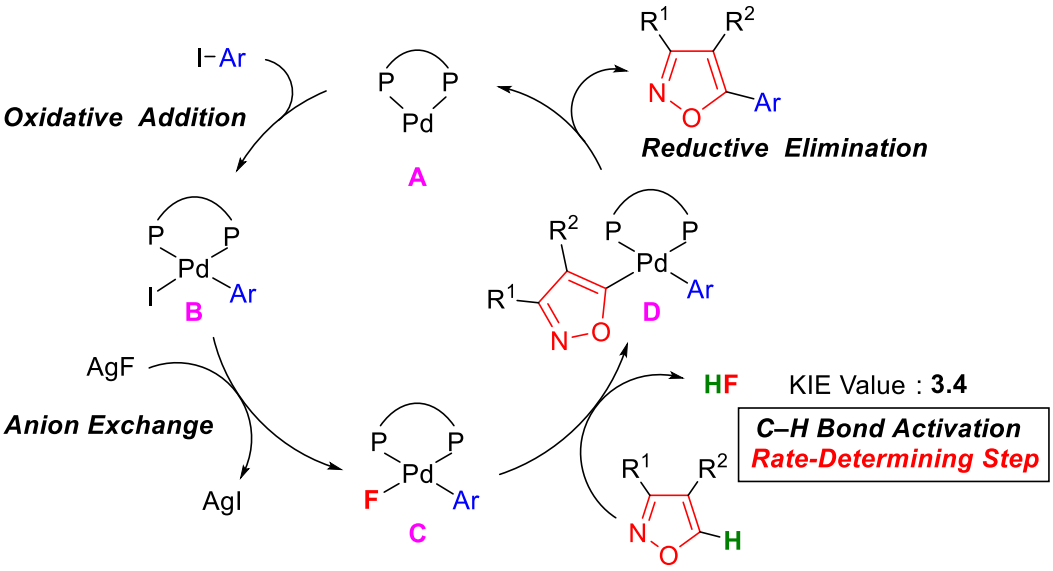


本反応では、第四節で述べたように、電子豊富なイソオキサゾール環4位ではなく、電子不足で酸性度が高い5位での反応性が明らかに高い。これらの知見から、本反応のC–H結合切断はCMD機構によるものだと言える。

第二項　推定反応機構

これまでの結果から、推定される反応機構を示す（Figure 2-9）。まず、触媒前駆体である2価パラジウム錯体がAgFの作用により還元され0価パラジウム錯体**A**が生じる[27]。次に、ヨウ化アリールが酸化的付加することで**B**が生成し、続いてヨウ化物イオンとフッ化物イオンのアニオン交換が起こり、**C**を与える[28]。**C**がイソオキサゾール環のC–H結合を活性化することで**D**が生じ、続く還元的脱離により目的のカップリング体を与えると共に触媒が再生する。

Figure 2-9. Plausible mechanism



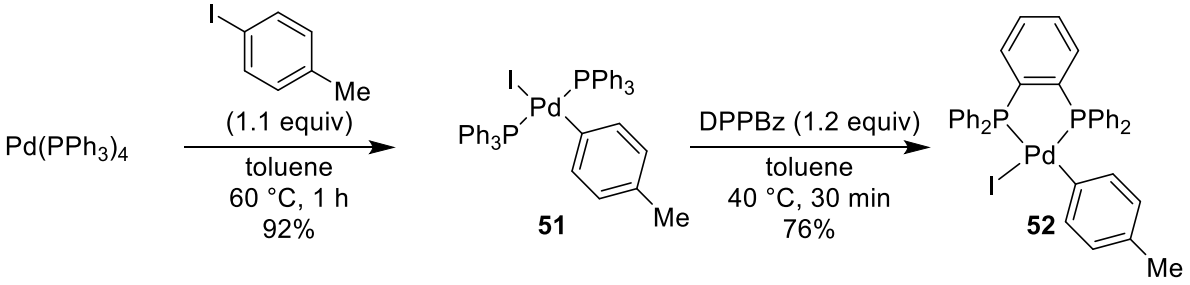
速度論的同位体効果の測定結果より、C–H 結合の切断が本反応の律速段階に関与していると示唆される。また、本反応において鍵となっているのは AgF である。2008 年に森らは、チオフェンやチアゾールを基質としたヨウ化アリールとの直接的アリール化を報告している[21g]。この報告では、AgF または、$AgNO_3$/KF を用いることで C–H 結合活性化の段階を促進していると述べており、XRD 分析を用いて反応終了後に AgI が生成していることも明らかにしている。本反応系はこの報告と非常に類似しているため、おそらく同様の AgF による促進効果が得られていると考えられる。

Scheme 2-20. Direct arylation of thiophene reported by Mori

第三項　反応中間体の調査

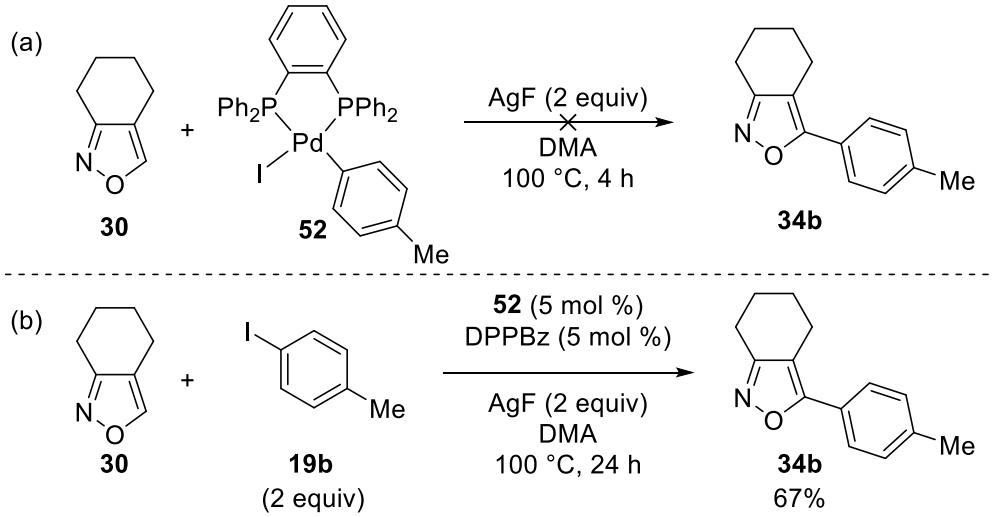
更なる反応機構に関する知見を得るために反応中間体の調査を行った。まず、Figure 2-9 で示した反応機構の第一段階で生成するパラジウム錯体 B の調製を試みた。既知の報告 [29]に従い、パラジウム錯体 B に相当する **52** を $Pd(PPh_3)_4$ から 2 段階にて合成した。

Scheme 2-21. Synthesis of Pd complex **52**



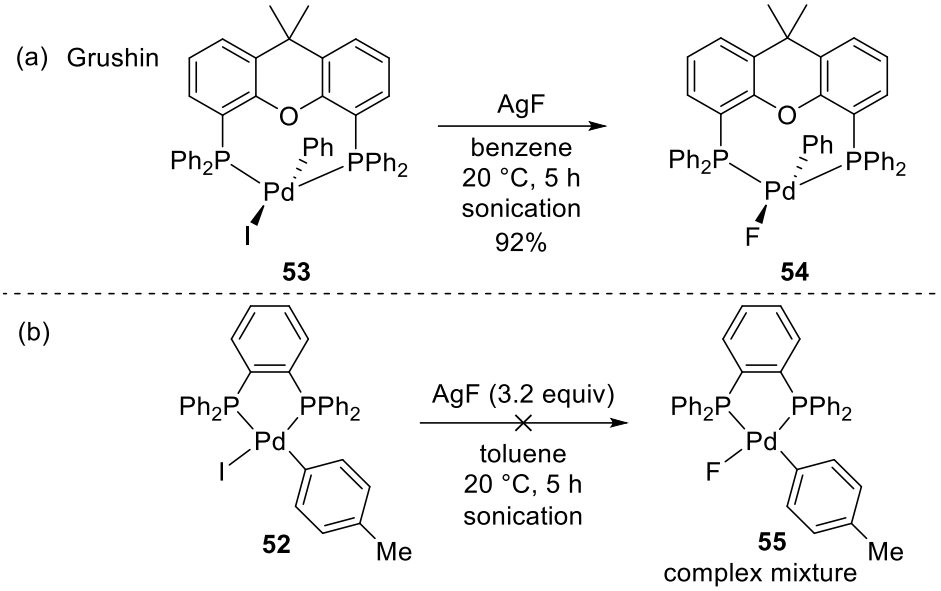
次に、**52** を用いて **30** との量論反応を試みた。しかしながら、反応は全く進行せず、目的カップリング体は得られなかった（Scheme 2-22a）。この原因については、後ほど言及する。一方で、**52** を触媒として反応を行った場合、目的のカップリング体が 67%収率で得られた（Scheme 2-22b）。この結果より、本反応は **52** を経由して進行していることが示唆される。

Scheme 2-22. Direct arylation using Pd complex **52**



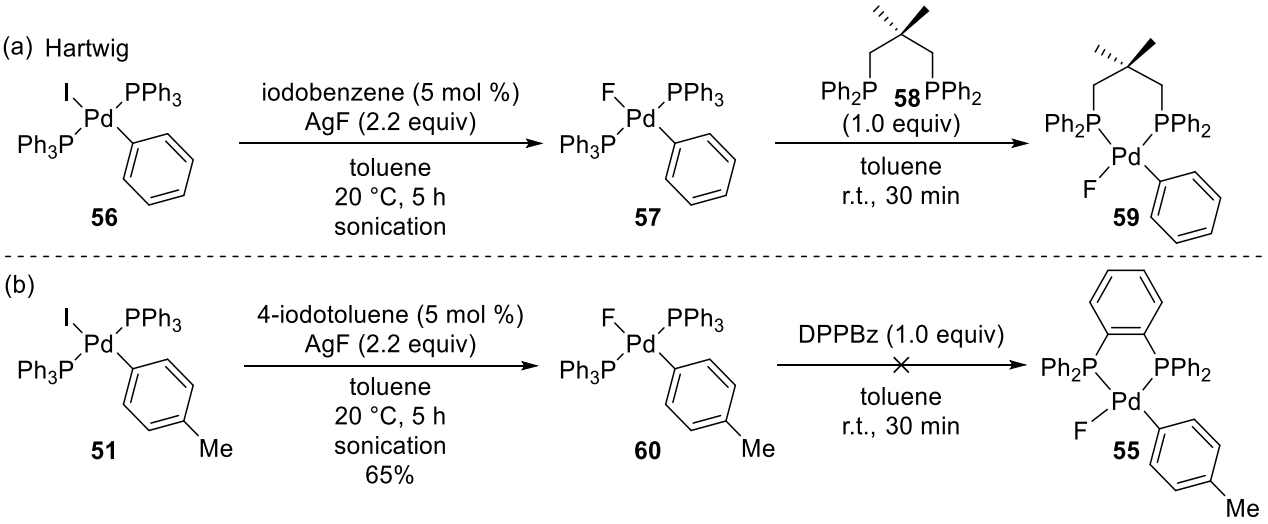
次に、パラジウム錯体 B と AgF とのアニオン交換によって生成するパラジウム錯体 C に相当する **55** の調製を試みた（Scheme 2-23）。Grushin らは、2006 年に Xantphos を配位子としたフッ化パラジウム錯体 **54** の合成を報告している [28c]。この報告では、ヨウ化パラジウム錯体 **53** に対して超音波照射下、フッ化銀と反応させることで目的の錯体 **54** を合成している。そこで、同様の手法を用いて、**52** のアニオン交換によるフッ化パラジウム錯体 **55** の合成を行った。しかしながら、目的の錯体は得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。Grushin らの報告した錯体 **54** は bite angle の大きな Xantphos が金属中心に配位することでトランスキレート錯体を形成しているが、一方で DPPBz から成るパラジウム錯体はシスキレート錯体を形成している。そのような構造の違いがパラジウムーフルオリド錯体の安定性に影響したため、複雑な混合物が得られたと考えられる。

Scheme 2-23. Synthesis of Pd complex **55** (Grushin's method)



二座ホスフィン配位子がシス配位したフッ化パラジウム錯体の合成が 2012 年に Hartwig らによって報告されている[30]（Scheme 2-24）。

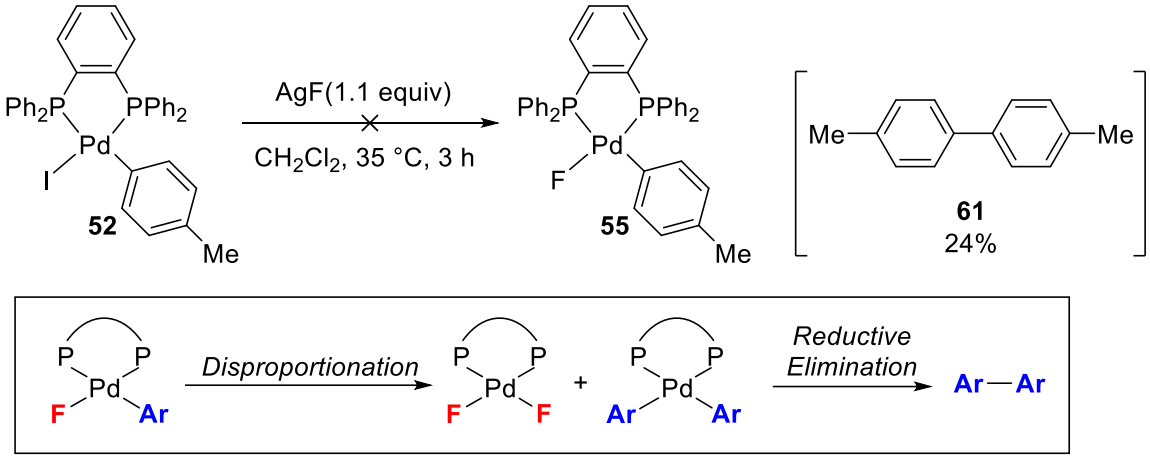
Scheme 2-24. Synthesis of Pd complex **55** (Hartwig's method)



本合成法では、ヨウ化パラジウム錯体 **56** のアニオン交換によりトランス型のフッ化パラジウム錯体 **57** を調製し、続く配位子交換により目的のフッ化パラジウム錯体 **59** へと誘導している。そこで、同様の手法を用いて **55** の合成を行った。Scheme 2-21 で述べたヨウ化パラジウム錯体 **51** に対して超音波照射下、フッ化銀と反応させることで目的の錯体 **60** を 65%の収率で合成した。次に、**60** を用いて DPPBz との配位子交換を試みたが、^{1}H NMR、^{31}P NMR において複雑な混合物が観測された。この場合においても、配位子の構造の違いが錯体の安定性に大きく影響していると考えられる。従って、パラジウム錯体 **55** 自体は生成していたものの反応性が高く、**55** が分解することで複雑な混合物を与えたと推察される。更なる検討として、ヨウ化パラジウム錯体 **52** のアニオン交換を撹拌条件下にて行った（Scheme 2-25）。この場合においても目的の錯体 **55** は得られなかったが、系中を調査したところ 4,4'-dimethyl-1,1'-

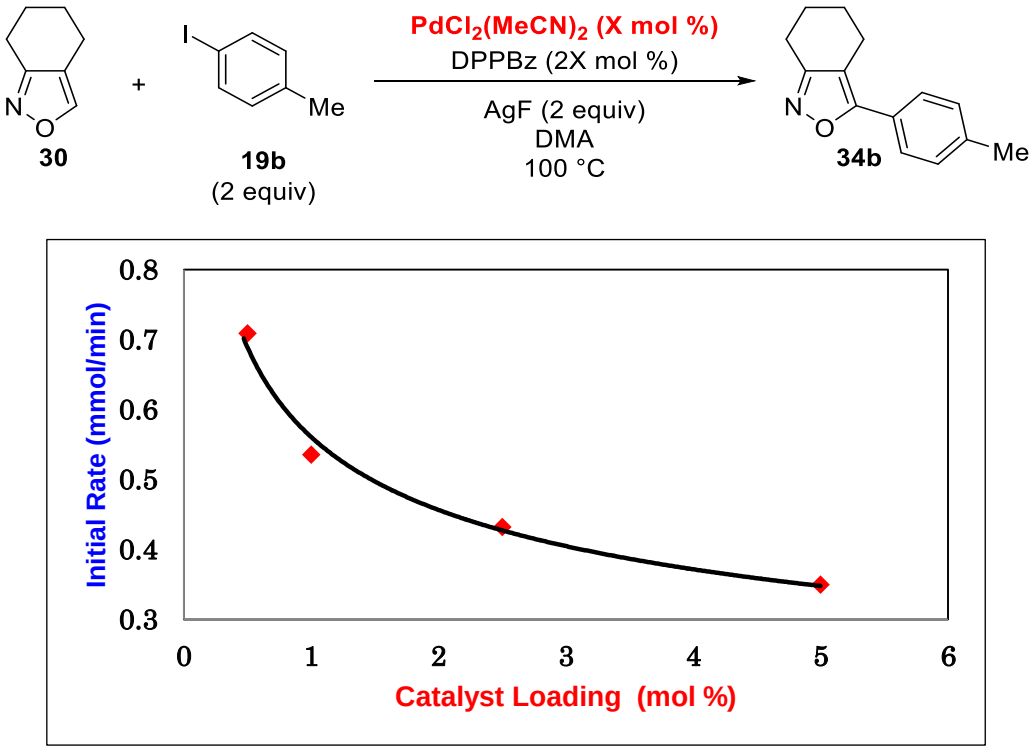
biphenyl（**61**）が生成していることが明らかとなった。この結果を受け、フッ化パラジウム錯体 **55** は反応性が高く、不均化を起こしジフルオリド錯体とジアリール錯体を与えており、ビフェニル誘導体 **61** はジアリール錯体の還元的脱離によって生成したのではないかと考えた。

Scheme 2-25. Synthesis of Pd complex **55** (by stirring)



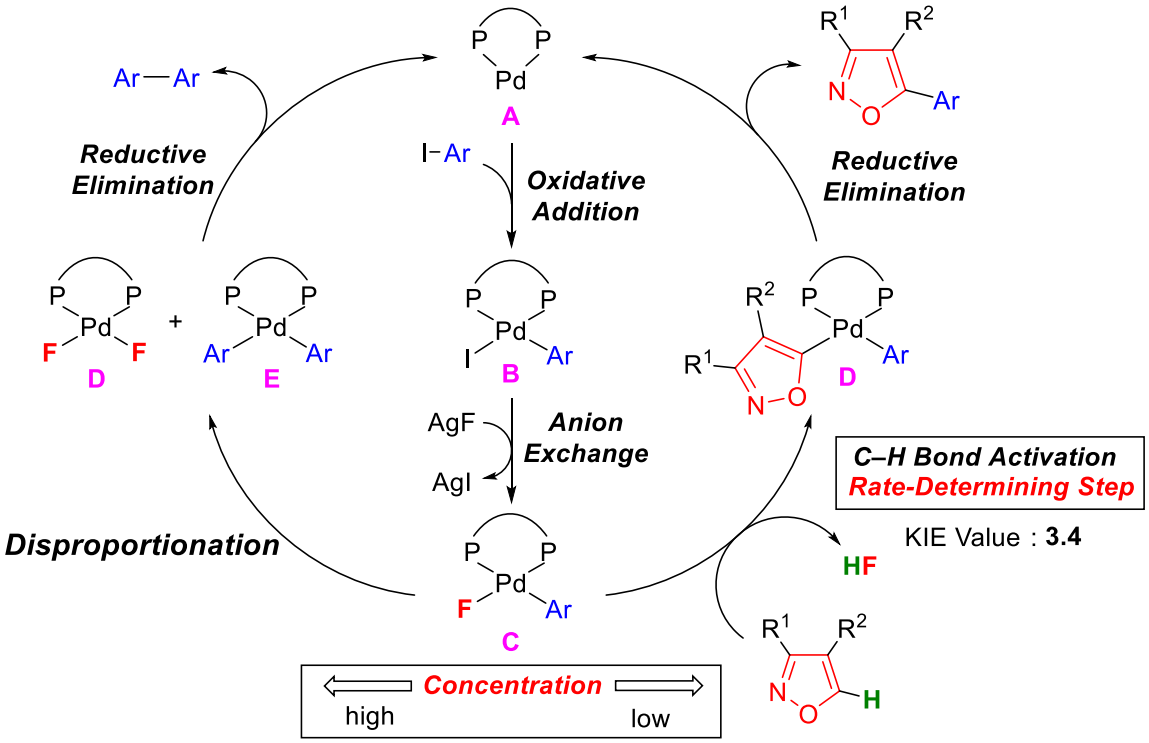
反応中間体の不均化の可能性に関して更なる知見を得るために、本反応の触媒濃度依存性について調査した。Figure 2-10 には、モデル反応におけるパラジウムの触媒量を 0.5mol %、1mol %、2.5mol %、5mol %と変化させた時の各反応初速度を求め、横軸に触媒量、縦軸に反応初速度をプロットしたグラフを示した。その結果、触媒量が増えるに従い反応初速度が低下し、触媒量が最も少ない 0.5mol %の場合に、最も反応初速度が速くなった。

Figure 2-10. Kinetic Study



これまでの結果を踏まえ、Figure 2-11 には不均化の経路を含めた本反応の推定反応機構を示した。本反応では、触媒量が多い場合、C–H 結合の切断が律速段階であることも相俟って反応初期段階では系中のフッ化パラジウム錯体 **C** の濃度が高くなる。その結果、本来の触媒サイクルである C–H 結合活性化の段階が進行するよりもフッ化パラジウム錯体 **C** の不均化が優先的に起こり、結果としてジフルオリド錯体とジアリール錯体が生成し、続くジアリール錯体の還元的脱離によりビフェニル誘導体が生成する。この不均化の経路が進行した結果、Figure 2-10 で示したように触媒量が増えるに従い反応初速度が低下したと考えられる。Scheme 2-22 から Scheme 2-25 においてフッ化パラジウム錯体 **55** の合成が困難であり複雑な生成物が生じていたことや反応終了後にビフェニル誘導体が観測されたという結果とも一致しており、この結果からも不均化の経路の存在が支持される。

Figure 2-11. Possible reaction mechanism

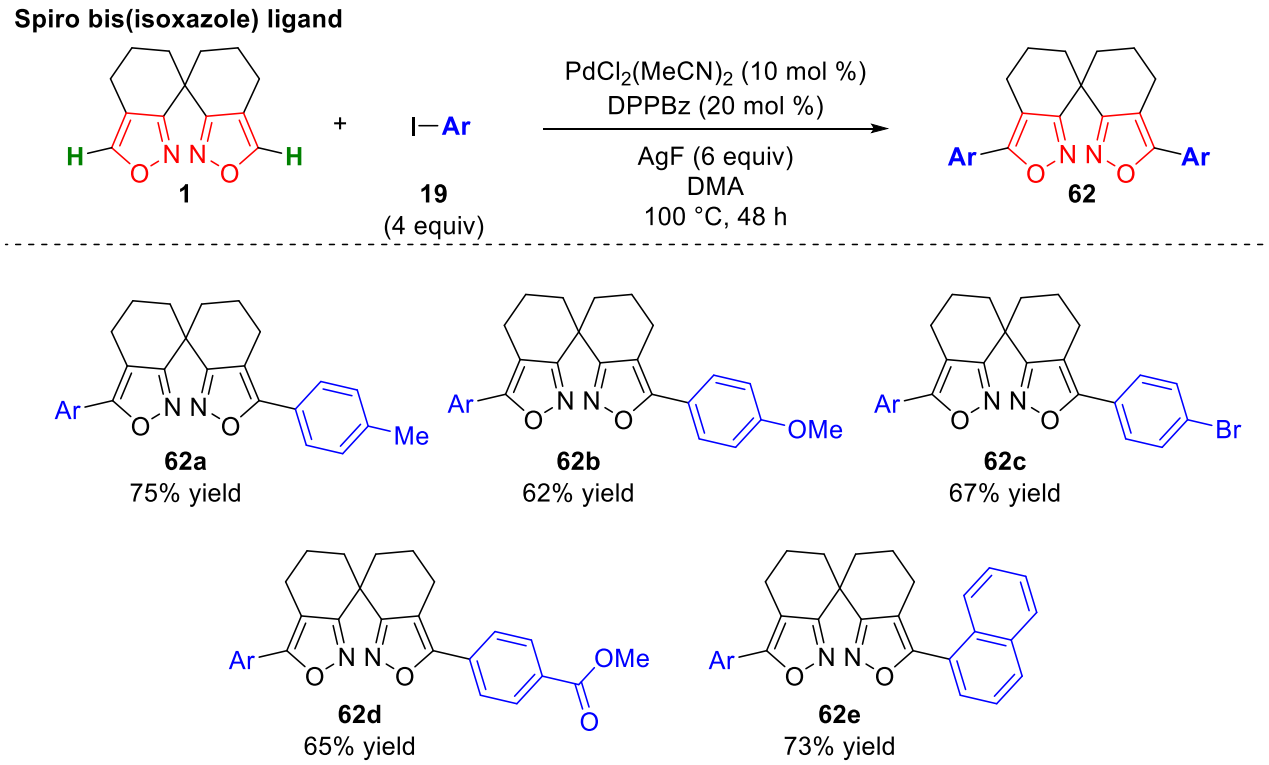


第七節 直接的アリール化によるスピロイソオキサゾール配位子の修飾

第二節から第六節で述べたように、イソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化反応の開発を行った。そこで、本直接的アリール化反応を応用してスピロイソキサゾール配位子 **1**、**2** の修飾を試みた。

まず、スピロビスイソキサゾール配位子 **1** を基質として直接的アリール化を検討した。触媒として 10 mol %の $PdCl_2(MeCN)_2$ と 20 mol %の DPPBz を用いて、6 当量の AgF の存在下、**1** と 4 当量のヨウ化アリール **19** を DMA 中 100 °C で 48 時間攪拌した結果を Table 2-13 に示す。

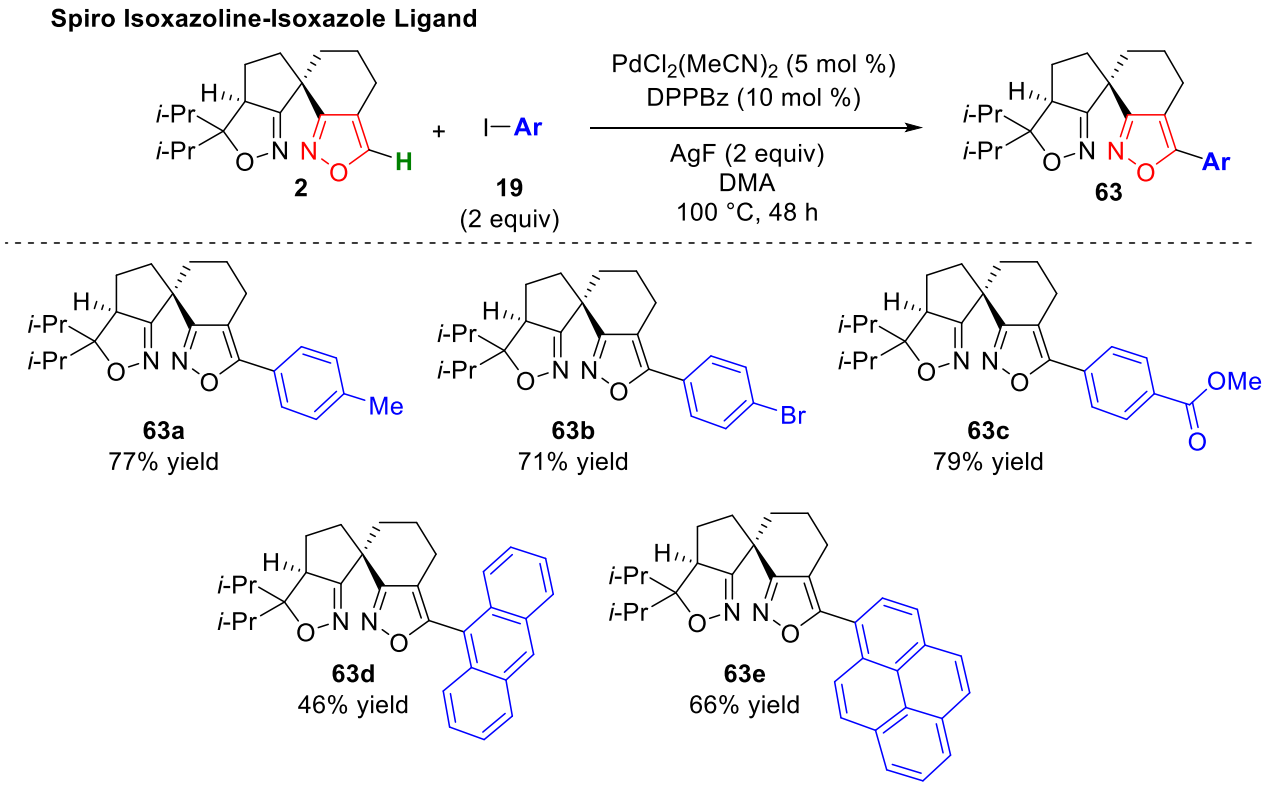
Table 2-13. C–H arylaiton of spiro bis(isoxazole) **1**



4－ヨードトルエンとの反応は円滑に進行し、目的のカップリング体 **62a** が 75%の収率で得られた。**62c** のようにパラジウム触媒存在下においてもブロモ基を損なうことなく反応が進行し、目的の生成物が得られた。電子豊富な 4－メトキシフェニル基を有する **62b** や、電子不足である 4－メトキシカルボニル基を有する **62d** においても問題なく対応するカップリング体を与えた。さらに、立体的に嵩高い 1－ナフチル基の導入も可能であり、カップリング体 **62e** が 73%収率で得られた。

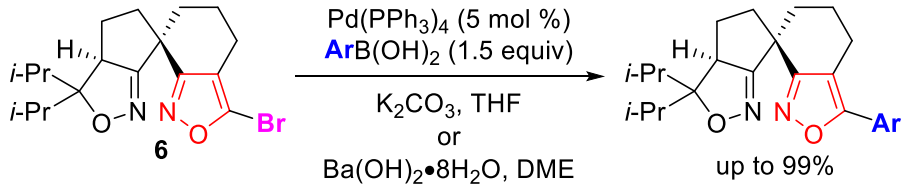
続いて、スピロイソオキサゾリン－イソオキサゾール配位子 **2** を基質として直接的アリール化を試みた。触媒として 5 mol %の $PdCl_2(MeCN)_2$ と 10 mol %の DPPBz を用いて、2 当量の AgF の存在下、2 当量のヨウ化アリール **19** を DMA 中 100 °C で 48 時間攪拌した結果を Table 2-14 に示す。スピロビスイソキサゾール配位子 **1** の場合と同様に 4–ヨードトルエンとの反応は円滑に進行し、目的のカップリング体 **63a** が 77%の収率で得られた。**63b**、**63c** のようにブロモ基やエステルを有する基質も適用可能であり、それらの官能基を足掛かりに更なる修飾も期待できる。また、立体的に嵩高い 9－アントリル基や 1－ピレニル基の導入も可能であり、アリール化されたカップリング体 **70**、**71** がそれぞれ 46%収率、66%収率で得られた。

Table 2-14. C–H arylaiton of spiro isoxazoline-isoxazole **2**



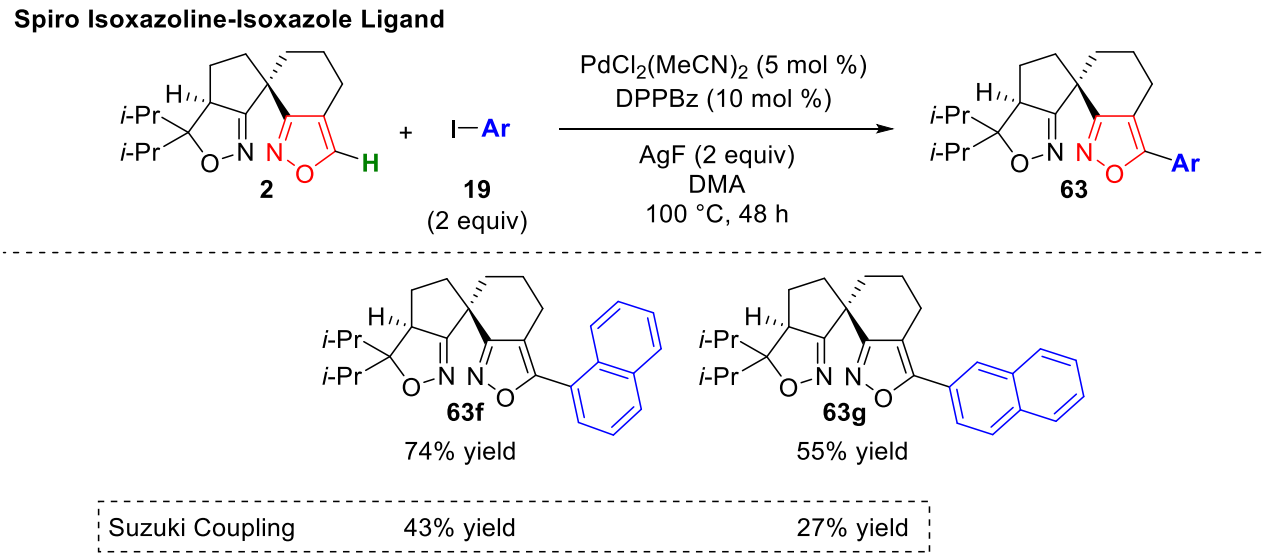
また、Scheme 2-1 で述べたように、当研究室ではブロモ体 **6** を基質とした鈴木ー宮浦カップリングによるスピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子のダイバージェント合成を報告している（Scheme 2-26）[1c]。

Scheme 2-26. Divergent synthesis of spiro isoxazoline-isoxazole ligand



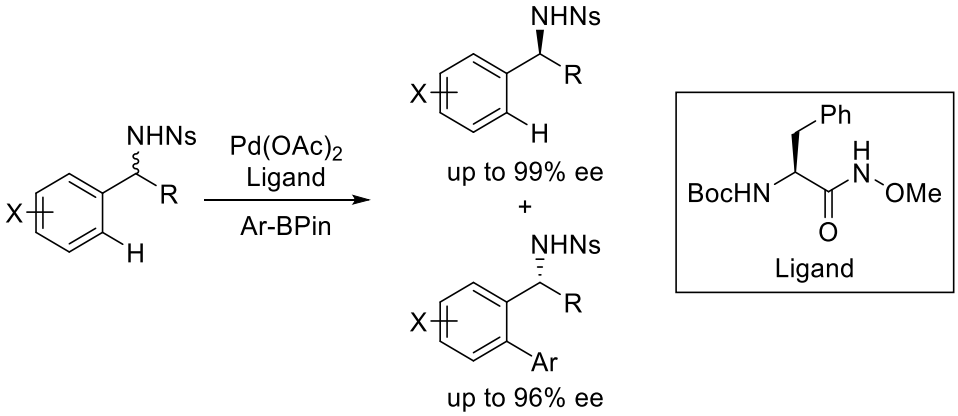
本手法では、最高収率 99%で目的のカップリング体を与え、与えスピロ型キラル配位子の修飾法として優れてはいるものの、導入するアリール基によっては低収率に留まるものもある。例えば、1ーナフチルボロン酸とのカップリングにおいては **63f** が 43%と中程度の収率で得られており、さらに 2ーナフチルボロン酸エステルとのカップリングでは、**63g** がわずか 27%しか得られていない。そこで、**2** に対する直接的アリール化反応により 1ーナフチル基および 2ーナフチル基の導入を試みた。その結果、**72** が 74%、**73** が 55%の収率でそれぞれ得られ、鈴木ー宮浦クロスカップリングでの結果を上回った（Table 2-15）。

Table 2-15. C–H arylaiton of spiro isoxazoline-isoxazole **2**



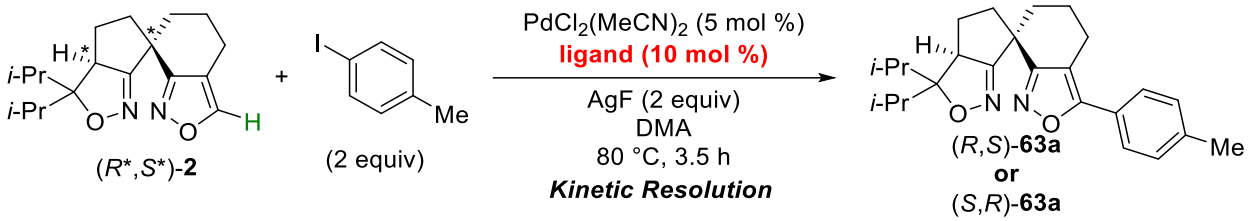
光学純粋な **1** や **2** を調製する手法として速度論的光学分割が可能となれば合成プロセス全体の効率が高まる。最近 Yu らは、パラジウム触媒によるベンジルアミン誘導体の Csp^2–H アリール化反応において、速度論的光学分割を用いて光学活性なアリール化体を得る手法開発している（Scheme 2-27）[31]。

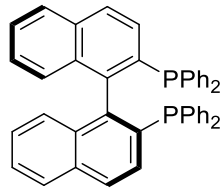
Scheme 2-27. Kinetic Resolution of Benzylamines via Palladium(II)-Catalyzed C−H Cross-Coupling



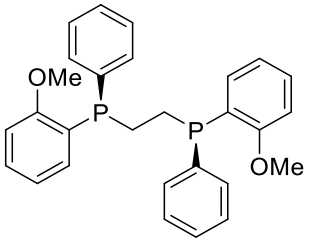
そこで、最適条件である DPPBz をキラルな二座ホスフィン配位子に置き換えることで、本直接的アリール化反応において速度論的光学分割が可能か調査した（Table 2-16）。**2** を基質として用い、本反応の速度論的支配を優先させるため反応温度を 100℃から 80℃に下げ、反応時間を 3.5 時間と設定し検討を行った。Table 2-2b においてラセミ体の BINAP を用いた場合に直接的アリール化反応の進行を確認していたため、まず(*S*)-BINAP を用いて反応を試みた。アリール化反応が進行し 27%収率でカップリング体が得られたものの、ラセミ体であった。この結果から、ビナフチル骨格由来の不斉場と基質の不斉点との距離が遠いため、不斉認識がうまく出来ていないと考えた。そこで、リン原子がキラル中心であり、DPPBz と類似の構造を持つ DIPAMP、QuinoxP*、BenzP*を配位子として用いて反応を行った。しかしながら、いずれの場合においてもラセミのカップリング体を与えるのみであった。BenzP*を用いた場合のみ反応温度を 60℃に下げれば、5% ee と僅かな不斉発現が見られたことから、今後キラルホスフィン配位子の検討次第では、立体選択性が向上する可能性が残されている。

Table 2-16. Enantioselective C–H arylaiton of spiro isoxazoline-isoxazole **2** by using kinetic resolution

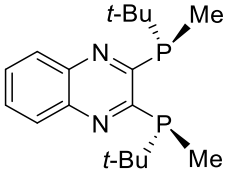




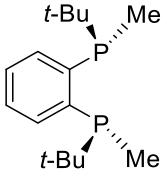
(*S*)-BINAP
27%, rac



(*R*,*R*)-DIPAMP
38%, rac



(*R*,*R*)-QuinoxP*
48%, rac



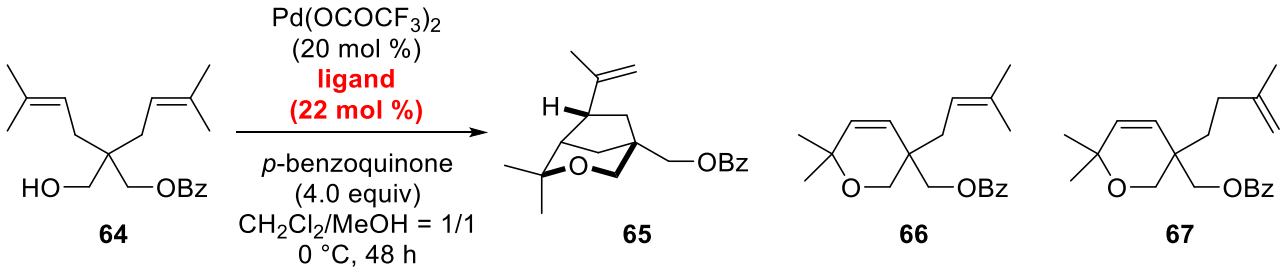
(*S*,*S*)-BenzP*
35%, rac

60 °C, 4.5 h
16%, 5%ee

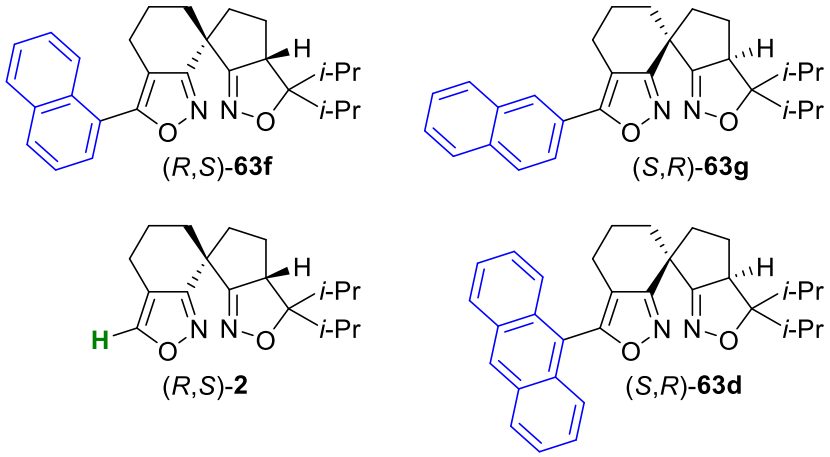
第八節　スピロ型キラル配位子の不斉触媒反応への適用

前節では、自ら開発したイソオキサゾール環5位での直接的アリール化を応用して、スピロビスイソキサゾール配位子**1**およびスピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子**2**に修飾を施した。そこで、得られたキラル配位子について機能評価を行うため不斉触媒反応への適用を試みた。モデル反応として、当研究室で報告したパラジウム触媒によるアルケニルアルコール**64**のWacker型タンデム環化反応を用いた[32]。20 mol %の$Pd(OCOCF_3)_2$ならびに22 mol %のキラル配位子存在下、パラジウムの再酸化剤として*p*-benzoquinoneを用い、ジクロロメタン/メタノールの混合溶媒中、0℃下で48時間反応を行った（Table 2-17）。

Table 2-17. Pd-catalyzed Wacker-type tandem cyclization of **64**



entry	ligand	yield (%) **65** : **66** : **77**	ee of **65** (%)
1	(*R*,*S*)-**2**	64 : 3 : 18	97
2	(*R*,*S*)-**63f**	**72** : 6 : 19	**99**
3	(*S*,*R*)-**63g**	54 : 4 : 26	95
4	(*S*,*R*)-**63d**	61 : 2 : 17	84

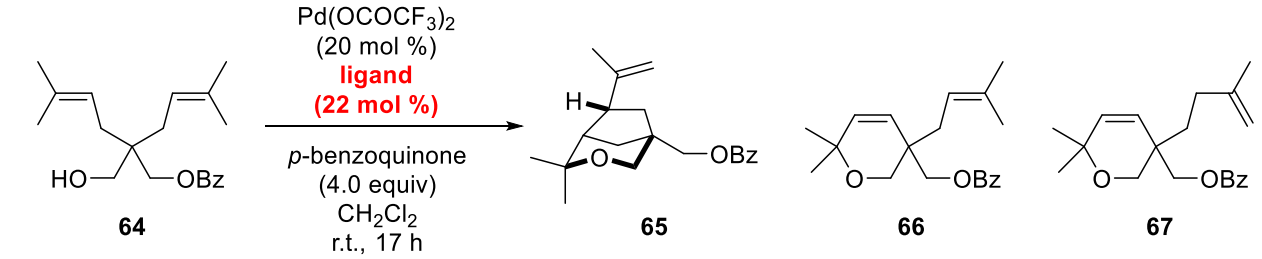


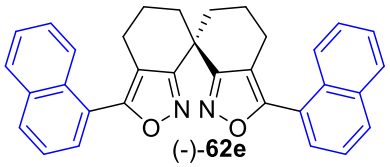
本反応では、スピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子**2**を用いた場合に**65**が64%収率、97% eeと最も高いエナンチオ選択性で得られることをこれまでに報告している[1c]。今回合成した1ーナフチル基を有する**63f**では72%収率、99% eeとほぼ完璧と言える選択性で**65**が得られた。著者が開発した直接的アリール化反応を合成プロセスの最終工程に一段階加えることでバリエーションに富んだ配位子群が手に入るようになった。その結果、迅速な配位子スクリーニングが可能となり、高い立体選択性を

導くことができたため、本修飾法は有用だと言える。2−ナフチル基を有する**63g**では54%収率、95% eeで**65**が得られた。エナンチオ選択性については高い値を示したが、目的生成物**65**の収率が低下し、副生成物**67**が増加している。9−アントリル基を有する**63d**では61%収率、84% eeで**65**が得られ、9−アントリル基のように大きい置換基の場合には他の配位子と比べてエナンチオ選択性が低下することが確認された。

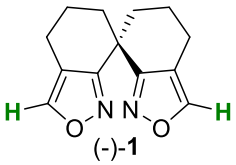
1−ナフチル基を有するスピロイソオキサゾリン−イソオキサゾール配位子**63f**が効果的な不斉環境を構築するという知見が得られたため、次にスピロビスイソキサゾール配位子（**1**）に対して1−ナフチル基を導入した**62e**を不斉触媒反応へと適用した。Table 2-15と同様に20 mol %の$Pd(OCOCF_3)_2$ならびに22 mol %のキラル配位子存在下、パラジウムの再酸化剤として*p*-benzoquinoneを用い、ジクロロメタン中、室温下で17時間反応を行った（Table 2-18）。その結果、**62e**を用いた場合に無置換の**1**よりも高いエナンチオ選択性で目的のタンデム環化体**65**が得られた。一方で、目的生成物**65**の収率低下および副生成物である**66**、**67**の増加が見られた。

Table 2-18. Pd-catalyzed Wacker-type tandem cyclization of **64**





63% yield (**65**:**66**:**67** = 22:67:11)
65 : **71% ee**

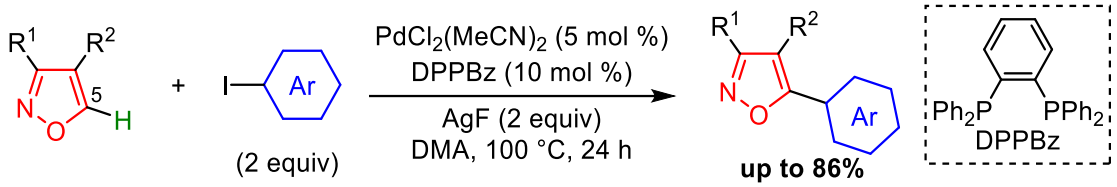


74% yield (**65**:**66**:**67** = 35:59:6)
65 : 56% ee

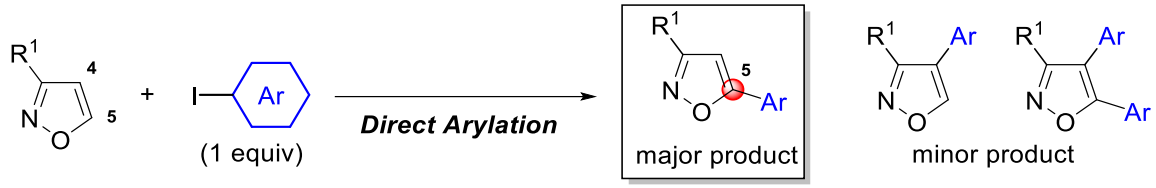
以上のように、直接的アリール化により修飾を行ったスピロイソオキサゾリン−イソオキサゾール配位子およびスピロビスイソキサゾール配位子を不斉触媒反応に適用した。その結果、1−ナフチル基を導入した **63f** において、99% ee といった高いエナンチオ選択性を示し、有効な不斉環境を構築することが示唆された。

第九節 第二章のまとめ

（1） 今回筆者は、前例のないイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール反応の開発に成功した。2 価パラジウム塩（$PdCl_2(MeCN)_2$）と 2 座ホスフィン配位子（DPPBz）を触媒として用い、AgF を添加することにより、イソオキサゾール環 5 位での C–H 結合活性化が効率よく進行し、目的のクロスカップリング体が最高収率 86%で得られた。

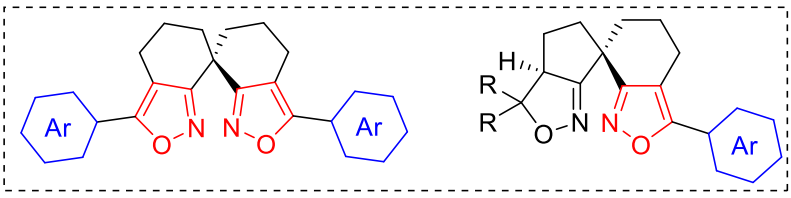


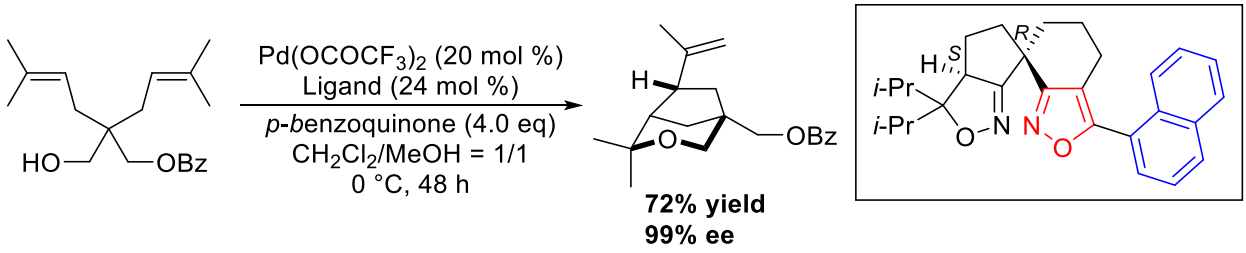
（2）4 位と 5 位に C–H 結合を持つイソオキサゾール化合物を用いて、本反応が 5 位選択的に進行することを明らかにした。この位置選択性は C–H 結合の酸性度の違いに起因し、本反応では酸性度のより高い 5 位で優先的に活性化が進行したと考えられる。



（3）反応機構に関する調査では、速度論的同位体効果により C–H 結合の切断が律速段階に関与していることを明らかにした。また、反応中間体の合成や速度論に基づいて、本反応における不均化経路の存在を明らかにした。

（4）イソオキサゾール環 5 位での直接的アリール反応を応用した、スピロ型イソオキサゾール配位子の新規修飾法の確立に成功した。本手法により、スピロビスイソオキサゾール配位子やスピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子に対して様々なアリール基を容易に導入できた。さらに、合成した配位子についてパラジウム触媒によるアルケニルアルコールのタンデム型環化反応へと適用したころ、1ーナフチル基を有するスピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子を用いた場合に目的の環化体を 72%収率、99% ee で得ることに成功した。





参考文献

1) (a) Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2004**, *62*, 831. (b) Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B.; Suzuki, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919. (c) Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2492.

2) Dixneuf, P. H.; Doucet, H. *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization I* Springer, Switzerland, **2016**.

3) Kleinman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.

4) Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403.

5) (a) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166. (b) Fujiwara, Y.; Aasano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1681.

6) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature*, **1993**, *366*, 529.

7) For recent reviews, see: (a) Satoh T.; Miura, M. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 11212. (b) Xu, L.-M.; Li, B.-J.; Yang, Z.; Shi, Z.-J.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 712. (c) Mkhalid, I.A.I.; Barnard, J.H.; Marder, T.B.; Murphy, J.M.; Hartwig, J.F. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 890. (d) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654. (e) Lyons T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (f) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740. (g) McMurray, L.; O'Hara F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (h) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 1293. (i) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864. (j) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 10236. (k) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936. (l) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev*. **2012**, *41*, 3651. (m) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788. (n) Arockiam, P. B.; Bruneau C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879. (o) Wencel-Delord J.; Glorius, F. *Nat. Chem*. **2013**, *5*, 369. (p) Louillat M.-L.; Patureau F. W. *Chem. Soc. Rev*. **2014**, *43*, 901.

8) First report of *meta*-selective C–H functionalization, see: Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science*, **2009**, *323*, 1593.

Pioneering works, see: (a) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E. Jr; Smith, M. R. III. *Science* **2002**, *295*, 305. (b) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.

Other reports, see: (c) Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072. (d) Ye, M.; Gao, G.-L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6964. (e) Saidi, O.; Marafie, J.; Ledger, A. E. W.; Liu, P. M.; Mahon, M. F.; Kociok-Kohn,Michael G.; Whittlesey, K.; Frost, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19298.

9) (a) Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486*, 518. (b) Wan, L.; Dastbaravardeh, N.; Li, G.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18056.

10) For recent reviews, see: (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem.Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Seregin,

I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (c) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 35 (c) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Synthesis* **2008**, 3013. (d) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447. (e) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (f) Mousseau, J.; Charette, A. B. *Acc. Chem. Res*. **2013**, *46*, 412.

11) Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.

12) Nakamura, N.; Tajima Y.; Sakai, K. *Heterocyles* **1982**, *17*, 235.

13) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 301.

14) For recent reviews, see: (a) Satoh, T.; Miura, M.; *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200. (b) Seregin, I. Y.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev*. **2007**, *36*, 1173. (c) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009,** *351*, 673. (d) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269. (e) Kulkarni, A. A.; Daugulis, O. *Synthesis* **2009**, *24*, 4087. (f) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (g) Colby, D. A.; Bergman R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 624. (h) Hirano, K.; Miura, M.; *Synlett*, **2011**, 294.

15) (a) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1449. (b) Basolo, L.; Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Broggini, G.; Pellegrino, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8182. (c) Fall, Y.; Reynaud, C.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4041. (d) Dong, J. J.; Roger, J.; Verrier, C.; Martin, T.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2053. (e) Beydoun, K.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 526. (f) Bensaid, S.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1559.

16) Ratcliffea, P.; Abernethya, L.; Ansari, N.; Camerona, K.; Clarksona, T.; Dempster, M.; Dunnb, D.; Eassona, A.-M.; Edwards, D.; Everett, K.; Feildena, H.; Ho, K.-K.; Kultgen, S.; Littlewooda, P.; Macleana, J.; McArthur, D.; McGregor, D.; Luskeya, H.; Neagu, I.; Nimz, O.; Nisbet, L.-A.; Ohlmeyer, M.; Palina, R.; Phamb, Q.; Rong, Y.; Roughton, A.; Sammons, M.; Swanson, R.; Traceya, H.; Walker, G. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4652.

17) (a) Grecian, S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 8285. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210. (b) Hansen, T. V.; Wu, P.; Fokin, V. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7761. (c) Kankala, S.; Ravinder, V.; Vasam, C. S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7869. (d) Dissanayake, A. A.; Odom, A. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 807.

18) Barber, G. N.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3015.

19) (a) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami K. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1733. (b) Yoshizumi, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura M. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1598.

20) Ioannidou, H. A.; Koutentis, P. A. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 1510.

21) (a) Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3657. (b) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046. (c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 581. (d) Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 4947. (e) Lazareva, A.; Daugulis, O. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 5211. (f) Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 6066. (g) Mori, A.; Sugie, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2008**, *81*, 548. (h) Voutchkova, A.; Coplin, A.; Leadbeater, N. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun*. **2008**, 6312. (i) Join, B.; Yamamoto, T.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2009**, *48*, 3644.

22) (a) Karabelas, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5286. (b) Hirabayashi, K.; Mori,A.; Kawashima, J.;

Suguro, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 5342. (c) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2935.

23) Kim, J. N.; Ryu, E. K. *J. Org. Chem*. **1992**,.57, 6649.

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

25) (a) Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou K. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 18020. (b) Garcı´a-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 1066. (c) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 10848.

26) (a) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159. (b) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.

27) (a) McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *Organometallics* **1998**, *17*, 5937. (b) Grushin, V. V. *Organometallics*, **2000**, *19*, 1888.

28) (a) Pilon, M. C.; Grushin, V. V. *Organometallics* **1998**, *17*, 1774. (b) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2004**, *23*, 3398. (c) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644.

29) G. Mann, D. Baranano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 9205.

30) Klinkenberg, J. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5758.

31) Xiao, K.-J.; Chu, L.; Chen, G.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc*. **2016**, *138*, 7796.

32) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907.

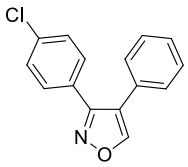
実験項

1. General

All reactions were carried out with standard Schlenk techniques under a nitrogen atmosphere. All NMR spectra were recorded at 25 °C on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for ^{1}H and 100 MHz for ^{13}C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for ^{1}H NMR. Chemical shifts of ^{13}C NMR are given relative to $CDCl_3$ (δ 77.0). ESI mass spectra were recorded on a Thermo Fisher LTQ ORBITRAP XL. Melting points were measured using a Yanaco melting point apparatus MP-S9 and were uncorrected. IR spectra were obtained using a JASCO FT/IR-4100 instrument. Anhydrous dichloromethane, diethylether, THF, and toluene were purchased from Kanto Chemicals and further purified by passage through activated alumina using a GlassContour solvent purification system.[1] Other solvents were purified prior to use by standard techniques.[2] 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (**30**),[3] 3-(3-phenethylisoxazol-4-yl)propanenitrile (**39d**),[4] [Pd(4-tolyl)(I)(DPPBz)] (**52**),[5] spiro-type chiral ligand **1**,**2**,**63a**,**63c**,**63d**[6,7] and dialkenyl alcohol **64**[8] were prepared according to the reported procedures. Ethyl 3-methylisoxazole-4-carboxylate (**40e**) was purchased from Alfa Aesar. Anthranil (**39c**) was purchased from Wako. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received. Column chromatography was conducted on Kishida Silica Gel (spherical, 63–200 μm).

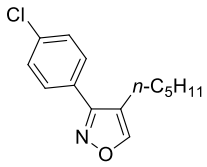
2. Preparation of Substrates

3-(4-Chlorophenyl)-4-phenylisoxazole (39a).[9]



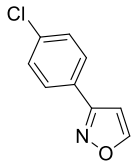
To a solution of pyrrolidine (0.19 mL, 2.3 mmol) and Et_3N (0.15 mL, 1.05 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added phenylacetaldehyde (0.49 mL, 4.2 mmol) at 0 °C. To this mixture was added a solution of 4-chloro-*N*-hydroxybenzimidoyl chloride[9] (200 mg, 1.05 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) in five portions in five-minute intervals. After its complete addition, the reaction mixture was stirred for a further 10 min at 0 °C, which was allowed to warm to room temperature slowly and then stirred for another 1.5 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc =10/1) to afford corresponding isoxazoline. The resulting isoxazoline was stirred with *m*-CPBA (394 mg, 1.6 mmol) in 4 mL of CH_2Cl_2 at room temperature for 4 h. After being quenched by the addition of water, the mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1, R_f = 0.4) to afford **39a** (185 mg). 69% yield. Yellow oil. HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{10}ClNNaO$: *m/z* 278.0349 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 278.0341. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.37–7.31 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3 (C–O), 156.6 (C=N), 135.9 (C, Ar), 130.1 (CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.7 (C, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.2 (C, Ar), 120.3 (C, isoxazole). IR (KBr): 3112, 3060, 1906, 1664, 1602, 1508, 1491, 1410, 1369, 1314, 1118, 1094, 1302, 972, 834, 737, 562, 522 cm^{-1}.

3-(4-Chlorophenyl)-4-(*n*-heptyl)isoxazole (39b).[9]



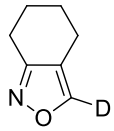
To a solution of pyrrolidine (57 μL, 0.70 mmol) and Et_3N (44 μL, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added *n*-heptanal (176 μL, 1.26 mmol) at 0 °C. To this mixture was added a solution of 4-chloro-*N*-hydroxybenzimidoyl chloride[9] (60 mg, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) in five portions in five-minute intervals. After its complete addition, the reaction mixture was stirred for a further 10 min at 0 °C, which was allowed to warm to room temperature slowly and then stirred for another 1.5 h. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1) to afford corresponding isoxazoline. The resulting isoxazoline was stirred with *m*-CPBA (118 mg, 0.47 mmol) in 1.5 mL of CH_2Cl_2 at room temperature for 4 h. After being quenched by the addition of water, the mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with brine and dried over Na_2SO_4. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5/1, R_f = 0.3) to afford **39b** (52.9 mg). 67% yield. Yellow oil. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{16}ClNNaO$: *m/z* 272.0818 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 272.0819. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 2.52 (dt, 2H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.9 Hz), 1.61–1.53 (m, 2H), 1.34–1.29 (m, 4H), 0.90–0.86 (m, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.5 (C–O), 156.1 (C=N), 135.7 (C, Ar), 129.5 (CH, Ar), 129.1 (C, Ar), 128.1 (CH, Ar), 118.6 (C, isoxazole), 31.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.4 (CH_2). 14.0 (CH_3). IR (KBr): 3448, 2956, 2929, 2858, 1602, 1504, 1467, 1438, 1372, 1349, 1119, 1094, 1012, 932, 897, 838, 815, 721, 684, 509, 498 cm^{-1}.

3-(4-Chlorophenyl)isoxazole (46).[10]



A mixture of 4-chloro-*N*-hydroxybenzimidoyl chloride[9] (1.0 g, 5.26 mmol) and trimethylsilylacetylene (1.0 g, 10.5 mmol) was stirred in the presence of Et_3N (1.8 mL, 13.1 mmol) in $CHCl_3$ (13 mL) at 0°C, which was then allowed to warm to 50 °C. After stirring for 12 h, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2. The organic phase was washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford isoxazole having TMS group at the 5-position. Next, CsF (8.0 g, 52.6 mmol) and ethanol (100 ml) were added to the crude product, which was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2, washed with water, dried over Na_2SO_4, and concentrated. The residue was then purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1, R_f = 0.3) to give the titled compound (584 mg). 62% yield. White solid. Mp: 74–76 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_9H_6ClNNaO$: *m/z* 202.0036 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 202.0034. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.77 (dt, 2H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.3 Hz), 7.45 (dt, 2H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.3 Hz), 6.64 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.5 (C–O), 159.2 (C=N), 136.2 (C, Ar), 129.3 (CH, Ar), 128.3 (C, Ar), 127.4 (CH, Ar), 102.4 (C, isoxazole). IR (KBr): 3152, 3129, 3079, 1600, 1547, 1501, 1504, 1432, 1372, 1275, 1097, 1094, 887, 840, 786, 508, 361 cm^{-1}.

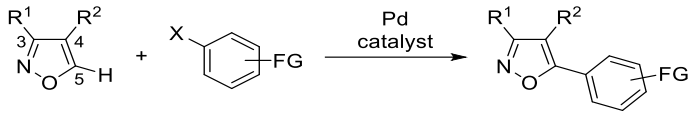
Tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole-d_1 (30-*d*)[3]



To a solution of cyclohexanone oxime (706 mg, 6.2 mmol) in THF (16 mL) cooled to 0 °C was added *n*-BuLi in hexane (28 mL, 13.7 mmol), which was stirred for 1 h. To this solution was added DMF-d_7 (1.0 g, 12.5 mol) at 0 °C slowly, which and stirred at that temperature for another 1 h. The mixture was warmed to room temperature and stirred for additional 12 h. Then, a solution of concentrated H_2SO_4 (2.46 g) in THF-water (4:1, 20 mL) was added to the reaction mixture, which was refluxed for 1 h. After cooling to room temperature, the layers were separated. The organic layer was washed with aq. $NaHCO_3$, water, and brine, and then dried over Na_2SO_4. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/hexane/acetone = 50/4/1, R_f = 0.7) to afford **30-*d*** (573 mg). 74% yield. Orange oil. HRMS (ESI): calcd for C_7H_8DNNaO: *m/z* 147.0645 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 147.0633. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.75 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.55 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.83–1.68 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.0 (C=N), 152.8 (C–D) (t, $J_{C\text{-}D}$ = 30.2 Hz), 114.3 (C, isoxazole), 22.7 (CH_2), 22.5 (CH_2), 21.4 (CH_2), 18.6 (CH_2). IR (KBr): 3483, 2944, 2861, 1590, 1443, 1398, 1327, 1166, 1146, 964, 797, 686, 655, 527 cm^{-1}.

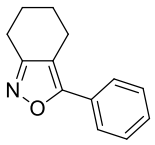
3. Catalysis

General Procedure of Pd-catalyzed Direct C5 Arylation of Isoxazoles



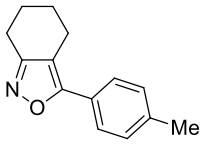
To a Schlenk tube containing a magnetic stirring bar were added $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.7 mg, 7 μmol), DPPBz (6.0 mg, 13 μmol), isoxazole (0.13 mmol), aryliodide (0.27 mmol), AgF (33.9 mg, 0.27 mmol), and DMA (0.5 mL), which was heated at 100 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford coupling product.

5-Phenyltetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34a).



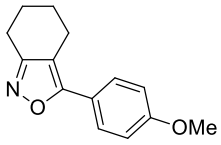
77% yield (19.9 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). Yellow solid. Mp: 63–64 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{13}NNaO$: *m/z* 222.0895 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 222.0890. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (td, 2H, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz), 7.39 (td, 1H, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz), 2.80–2.77 (m, 4H), 1.87–1.77 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (C–O), 161.8 (C=N), 129.2 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 128.8 (C, Ar), 126.0 (CH, Ar), 110.7 (C, isoxazole), 22.9 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.2 (CH_2). IR (KBr): 3062, 2963, 2942, 2916, 2865, 1625, 1504, 1442, 1420, 1154, 1074, 847, 778, 701, 680 cm^{-1}.

5-(4-Tolyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34b).



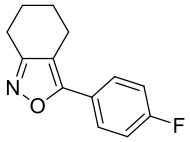
84% yield (23.3 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 10/1). White solid. Mp: 93–95 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NNaO$: *m/z* 236.1052 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 236.1049. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, 2H, *J* =8.2 Hz), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.76 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.74 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.82–1.78 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.7 (C–O), 161.8 (C=N), 139.4 (C, Ar), 129.6 (CH, Ar), 126.1 (C, Ar), 125.9 (CH, Ar), 110.0 (C, isoxazole), 22.9 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.2 (CH_2). IR (KBr): 2945, 2865, 1626, 1516, 1442, 1420, 1106, 832, 964, 822, 500 cm^{-1}.

5-(4-Methoxyphenyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34c).



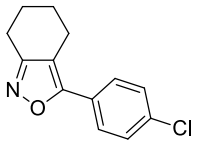
71% yield (21.2 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). White solid. Mp: 79–81 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NNaO_2$: *m/z* 252.1001 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 252.0995. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.84 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 1.85–1.79 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.6 (C–O), 161.7 (C=N), 160.3 (C, Ar), 127.5 (CH, Ar), 121.7 (C, Ar), 114.3 (CH, Ar), 109.2 (C, isoxazole), 55.4 (CH_3), 22.9 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.2 (CH_2). IR (KBr): 3004, 2938, 2861, 1609, 1514, 1439, 1421, 1305, 1247, 1179, 1106, 1031, 961, 833, 710, 671, 594, 517 cm^{-1}.

5-(4-Fluorophenyl)-tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34d).



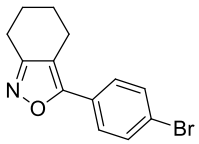
63% yield (17.8 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). White solid. Mp: 80–82 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{12}FNNaO$: *m/z* 240.0801 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 240.0791. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75–7.69 (m, 2H), 7.15 (dd, 2H, *J* = 8.7 Hz), 2.80-2.73 (m, 4H), 1.89–1.78 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.4 (C–O), 161.9 (C=N), 161.8 (C, Ar, d, $J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz), 128.0 (CH, Ar, d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.6 Hz), 125.2 (C, Ar, d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz), 116.1 (CH, Ar, d, $J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz), 113.0 (C, isoxazole), 22.8 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.2 (CH_2). IR (KBr): 3072, 2952, 2870, 1623, 1606, 1514, 1446, 1423, 1228, 1163, 1100, 841, 587 cm^{-1}.

5-(4-Chlorophenyl)-tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34e).



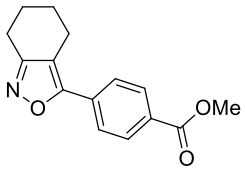
70% yield (21.3 mg). R_f = 0.2 (hexane/EtOAc = 10/1). Yellow solid. Mp: 133–136 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{12}ClNNaO$: *m/z* 256.0505 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 256.0498. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 2.79 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 2.75 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 1.85–1.80 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (C–O), 161.5 (C=N), 135.2 (C, Ar), 129.2 (CH, Ar), 127.3 (C, Ar), 127.2 (CH, Ar), 111.0 (C, isoxazole), 22.8 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.2 (CH_2)**.** IR (KBr): 3090, 3067, 2937, 2860, 1625, 1500, 1442, 1422, 1087, 1009, 495 cm^{-1}.

5-(4-Bromophenyl)-tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34f).



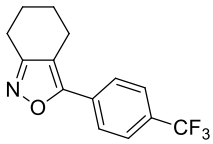
62% yield (22.9 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). Yellow solid. Mp: 134–137 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{12}BrNNaO$: *m/z* 300.0000 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 299.9991. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62–7.57 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 1.87–1.80 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (C–O), 161.5 (C=N), 132.2 (CH, Ar), 127.7 (C, Ar), 127.4 (CH, Ar), 123.5 (C, Ar), 111.1 (C, isoxazole), 22.8 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.2 (CH_2). IR (KBr): 3088, 3065, 2934, 2857, 1499, 1442, 1421, 1398, 1104, 1067, 1004, 959, 848, 829, 716, 659, 493, 480 cm^{-1}.

Methyl 4-(tetrahydrobenzo[*c*]isoxazol-5-yl)benzoate (34g).



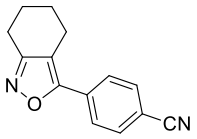
74% yield (25.4 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). White solid. Mp: 146–149 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{15}H_{15}NNaO_3$: *m/z* 280.0950 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 280.0943. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 3.9. (s, 3H), 2.84–2.77 (m, 4H), 1.87–1.80 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.5 (C=O), 162.0 (C–O, isoxazole), 161.4 (C=N), 132.6 (C, Ar), 130.4 (C, Ar), 130.2 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 112.4 (C, isoxazole), 52.4 (CH_3), 22.7 (CH_2), 22.0 (CH_2, two peaks overlapped), 21.3 (CH_2). IR (KBr): 2949, 2905, 1719, 1608, 1432, 1276, 1179, 1107, 895, 776, 704 cm^{-1}.

5-(4-Trifluoromethylphenyl)-tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34h).



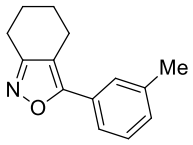
65% yield (23.2 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). White solid. Mp: 130–133 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{12}F_3NNaO$: *m/z* 290.0769 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 256.0763. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, 2H, J =8.2 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 2.80–2.76(m, 4H), 1.85–1.80 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.0 (C–O), 160.9 (C=N), 131.9 (C, Ar), 130.8 (C, Ar, q, $J_{C\text{-}F}$ = 22 Hz), 126.1 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 123.9 (CF_3, q, $J_{C\text{-}F}$ = 180 Hz), 112.3 (C, isoxazole), 22.7 (CH_2), 22.0 (CH_2, two peaks overlapped), 21.2 (CH_2). IR (KBr): 2952, 2866, 1616, 1576, 1442, 1409, 1333, 1169, 1068, 1013, 848 cm^{-1}.

4-(Tetrahydrobenzo[*c*]isoxazol-5-yl)benzonitrile (34i).



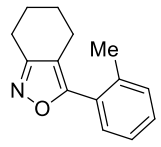
51% yield (15.4 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 5/1). White solid. Mp: 180–182 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{12}N_2NaO$: *m/z* 224.0848 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 224.0841. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 2H J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 2.81–2.76 (m, 4H), 1.87–1.80 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2 (C–O), 160.3 (C=N), 132.7 (CH, Ar), 132.6 (C, Ar), 126.3. (CH, Ar), 118.5 (C, Ar), 113.2 (C≡N), 112.5 (C, isoxazole), 22.6 (CH_2), 21.93 (CH_2), 21.89 (CH_2), 21.3 (CH_2). IR (KBr): 2942, 2861, 2224, 1605, 1576, 1442, 1420, 1154, 1108, 962, 836, 546 cm^{-1}.

5-(3-Tolyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34n).



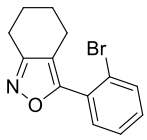
68% yield (19.4 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. Mp: 43–46 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NNaO$: *m/z* 236.1052 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 236.1042. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.81–2.77 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.85–1.80 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.7 (C–O), 161.8 (C=N), 138.6 (C, Ar), 130.1 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.7 (C, Ar), 126.6 (CH, Ar), 123.2 (CH, Ar), 110.6 (C, isoxazole), 22.9 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.6 (CH_3), 21.3 (CH_2). IR (KBr): 2949, 2860, 1597, 1583, 1445, 1422, 1157, 1089, 804, 710 cm^{-1}.

5-(2-Tolyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34o).



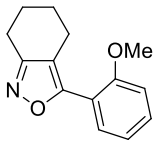
65% yield (18.5 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow oil. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NNaO$: *m/z* 236.1052 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 236.1051. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (m, 4H), 2.82 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.55 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.87–1.74 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.6 (C–O), 161.1 (C=N), 137.5 (C, Ar), 131.1 (CH, Ar), 129.6 (CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 128.1 (C, Ar), 125.7 (CH, Ar), 112.1 (C, isoxazole), 22.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 20.6 (CH_3), 20.5 (CH_2). IR (KBr): 3235, 2942, 2861, 1719, 1693, 1626, 1447, 1419, 1118, 959, 766, 725 cm^{-1}.

5-(2-bromophenyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34p).



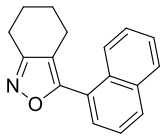
43% yield (16.0 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 10/1). Yellow wax. HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{12}BrNNaO$: *m/z* 300.0000 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 299.9996. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 1H), 2.83 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.55 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.78–1.73 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.9 (C–O), 161.2 (C=N), 133.6 (CH, Ar), 131.5 (CH, Ar), 131.2 (CH, Ar), 130.2 (C, Ar), 127.3 (CH, Ar), 122.6 (C, Ar), 113.4 (C), 22.7 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.9 (CH_2), 20.5 (CH_2). IR (KBr): 3234, 2942, 2860, 1636, 1443, 1418, 1157, 1047, 1029, 958, 847, 761, 724, 663 cm^{-1}.

5-(2-methoxyphenyl)-tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34q).



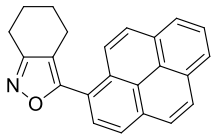
45% yield (13.8 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). Colorless oil. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NNaO_2$: *m/z* 252.1001 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 252.0998. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz), 7.42–7.37 (m, 1H), 7.05–7.01 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.88 (s, 3H), 2.81 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.86–1.73 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.6 (C–O, isoxazole), 161.3 (C=N), 156.6 (C, Ar), 131.1 (CH, Ar), 130.2 (CH, Ar), 120.7 (CH, Ar), 118.0 (C, Ar), 112.9 (C, isoxazole), 111.4 (CH, Ar), 55.5 (CH_3), 23.0 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.0 (CH_2). IR (KBr): 2940, 2859, 1629, 1596, 1579, 1502, 1444, 1250, 1091, 1024, 757 cm^{-1}.

5-(1-Napthyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34r).



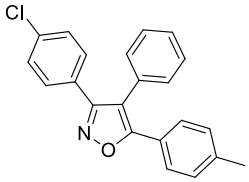
79% yield (26.3 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). Colorless wax. HRMS (ESI): calcd for $C_{17}H_{15}NNaO$: *m/z* 272.1052 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 272.1045. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08–8.05 (m, 1H), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.61–7.53 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.80–1.74 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.9 (C–O), 161.4 (C=N), 133.8 (C, Ar), 131.0 (C, Ar), 130.3 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 126.1 (C, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.1 (CH, Ar), 113.2 (C, isoxazole), 22.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 20.6 (CH_2). IR (KBr): 3051, 2941, 2859, 1626, 1592, 1509, 1446, 1391, 1152, 1132, 944, 847, 803, 776, 572, 425 cm^{-1}.

5-(1-Pyrenyl)tetrahydrobenzo[*c*]isoxazole (34s).



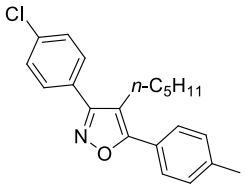
79% yield (34.1 mg). R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. Mp: 166–167 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{23}H_{17}NNaO$: *m/z* 346.1208 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 346.1194. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31(d, 1H *J* = 9.2 Hz), 8.25–8.22(m, 3H), 8.16 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 8.10 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 8.11–8.03 (m, 1H), 2.95 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.64 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.84–1.78 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.3 (C–O), 161.6 (C=N), 132.3 (C, Ar), 131.3 (C, Ar), 130.9 (C, Ar), 129.2 (C, Ar), 128.75 (CH, Ar), 128.67 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 126.9 (CH, Ar), 126.4 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.0 (CH, Ar), 124.64 (CH, Ar), 124.57 (C, Ar), 122.9 (C, Ar), 113.5 (C, isoxazole), 22.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 20.8 (CH_2). The signal for an aromatic quaternary carbon was overlapped with another peak.
IR (KBr): 2939, 1655, 1609, 1543, 1509, 1446, 1420, 957, 840 cm^{-1}.

3-(4-Chlorophenyl)-4-phenyl-5-(4-tolyl)isoxazole (40ab).



60% yield (31.7 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1).White solid. Mp: 204–207 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{22}H_{16}ClNNaO$: *m/z* 368.0818 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 368.0811. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43–7.35 (m, 7H), 7.27–7.22 (m, 4H), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.34 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.1 (C–O), 161.3 (C=N), 140.3 (C, Ar), 135.6 (C, Ar), 130.5 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.5 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 127.7 (C, Ar), 127.0 (CH, Ar), 124.3 (C, Ar), 114.6 (C, isoxazole), 21.5 (CH_3). The signal for an aromatic quaternary carbon was overlapped with another peak. IR (KBr): 2921, 1625, 1491, 1421, 1091, 832, 749, 698, 500 cm^{-1}.

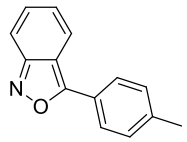
3-(4-Chlorophenyl)-4-(*n*-hephyl)-5-(4-tolyl)isoxazole (40bb).



51% yield (23.9 mg). R_f = 0.2 (hexane/CH_2Cl_2 = 2/1). White solid. Mp: 73–75 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{21}H_{22}ClNNaO$: *m/z* 362.1288 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 362.1279. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 2.67 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.50–1.42 (m, 2H), 1.25–1.20 (m, 4H), 0.83–0.79 (m, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.2 (C–O), 162.8 (C=N), 140.0 (C, Ar), 135.6 (C, Ar), 129.72 (CH, Ar), 129.69 (CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 128.6 (C, Ar), 126.9 (CH, Ar), 125.7

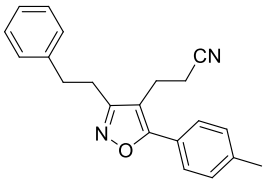
(C, Ar), 113.6 (C, isoxazole), 31.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 14.0 (CH_3). IR (KBr): 2923, 2867, 1506, 1428, 1092, 1013, 935, 841, 822 cm^{-1}.

5-(4-Tolyl)benzo[*c*]isoxazole (40cb).



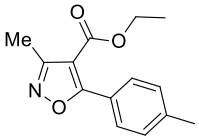
73%yield. (20.5 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). White solid. Mp: 90–92 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{11}NNaO$: *m/z* 232.0739 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 232.0737. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.58 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.31–7.28 (m, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.8 (C–O), 157.9 (C=N), 140.8 (C, Ar), 130.7 (CH), 130.0 (CH, Ar), 126.6 (CH, Ar), 125.8 (C, Ar), 124.3 (CH), 120.9 (CH), 115.5 (CH), 114.1 (C, isoxazole), 21.7 (CH_3). IR (KBr): 3042, 2917, 1627, 1611, 1509, 1454, 1428, 1119, 988, 915, 902, 812, 753, 737, 654, 495 cm^{-1}.

3-(3-Phenethyl-5-(4-tolyl)isoxazol-4-yl)propanenitrile (40db).



70% yield. (29.6 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 5/1). White solid. Mp: 95–96 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{21}H_{20}N_2NaO$: *m/z* 339.1474 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 339.1474. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, 2H *J* = 7.8 Hz), 7.34–7.22 (m, 7H), 3.12 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.0 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.79 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.30 (t, 2H, *J* = 6.4). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.3 (C–O), 163.0 (C=N), 140.8 (C, Ar), 140.6 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 126.7 (CH, Ar), 126.6 (CH, Ar), 125.1 (C, Ar), 118.6 (C≡N), 110.0 (C, isoxazole), 34.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 19.2 (CH_2), 17.2 (CH_2). IR (KBr): 3033, 2937, 2859, 2246, 1620, 1604, 1517, 1497, 1440, 1186, 817, 720, 699 cm^{-1}.

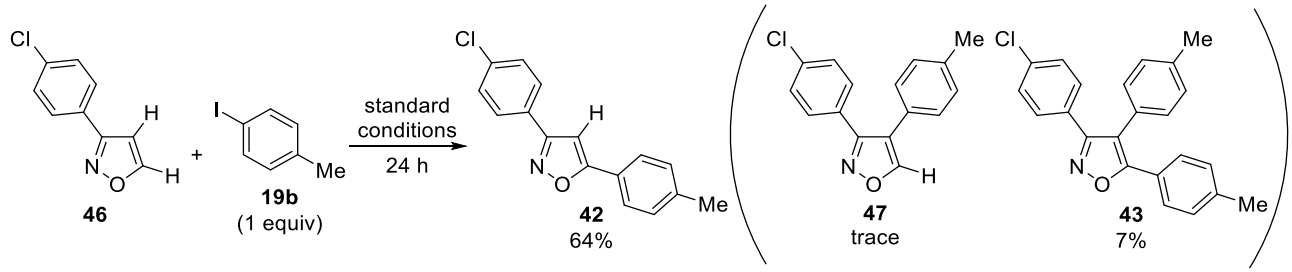
Ethyl 3-methyl-5-(4-tolyl)isoxazole-4-carboxylate (40eb).



86% yield (56.4 mg). R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 10/1). Colorless oil. HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NNaO_3$: *m/z* 268.0950 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 268.0942. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 4.31 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.2 (C=O), 162.4 (C–O, isoxazole), 160.8 (C=N), 141.8 (C, Ar), 129.1 (CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 124.3 (C, Ar), 107.9 (C, isoxazole), 60.9 (CH_2), 21.7 (CH_3), 14.2 (CH_3), 12.4 (CH_3). IR (KBr): 3423, 2983, 2938, 1719, 1617, 1594, 1419, 1310, 1231, 1128, 1095, 823, 784, 504 cm^{-1}.

4. Regioselective Direct Arylation

Scheme 2-S1



The present strategy proved to take place regioselectively in the reaction of 3-(4-chlorophenyl)isoxazole (**46**) having C–H bonds both at the 4- and 5-positions. Thus, when **46**was reacted with 1 equiv of **19b** under the standard conditions, the C5–H bond was allowed to be activated predominantly to produce **42** in 64% yield, along with a trace amount of C4-arylated **47** and 7% of doubly arylated **43** (Scheme 2-S1): According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction was conducted using $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.7 mg, 7 μmol), DPPBz (6.0 mg, 13 μmol), isoxazole **46** (0.13 mmol), 4-iodotoluene (**19b**) (0.13 mmol), AgF (33.9 mg, 0.27 mmol), and DMA (0.5 mL).

Time-course analysis of this reaction indicated that 43 was derived from 47 via the direct C5 arylation (Figure 2-S1): A small amount of the reaction solution was sampled every 5 minutes. The mixture was filtered through a short pad of silica gel, which was rinsed with EtOAc. The crude product was then analyzed by ^{1}H NMR.

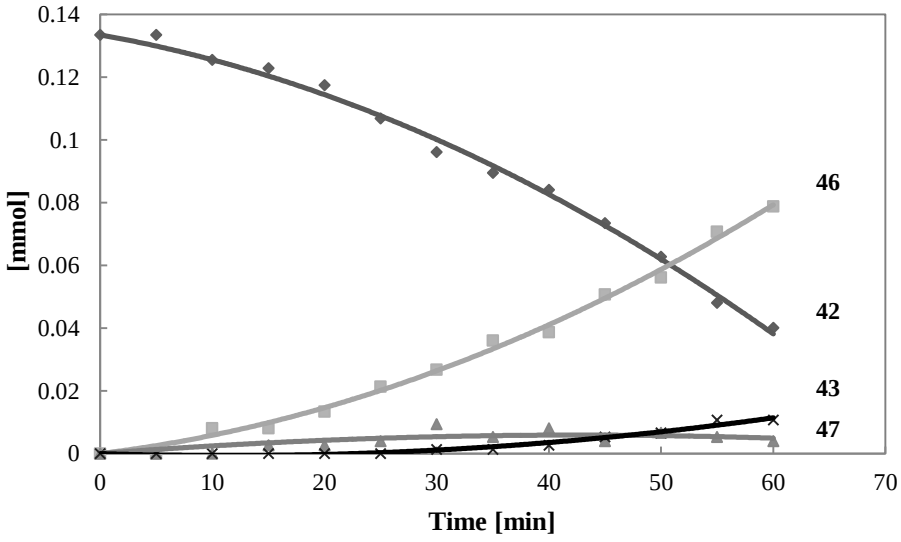
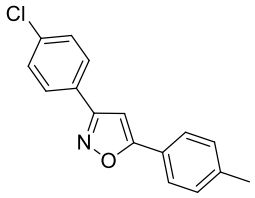


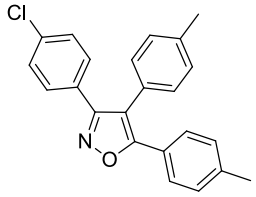
Figure 2-S1. Time-Course Analysis

3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-tolyl)isoxazole (42).



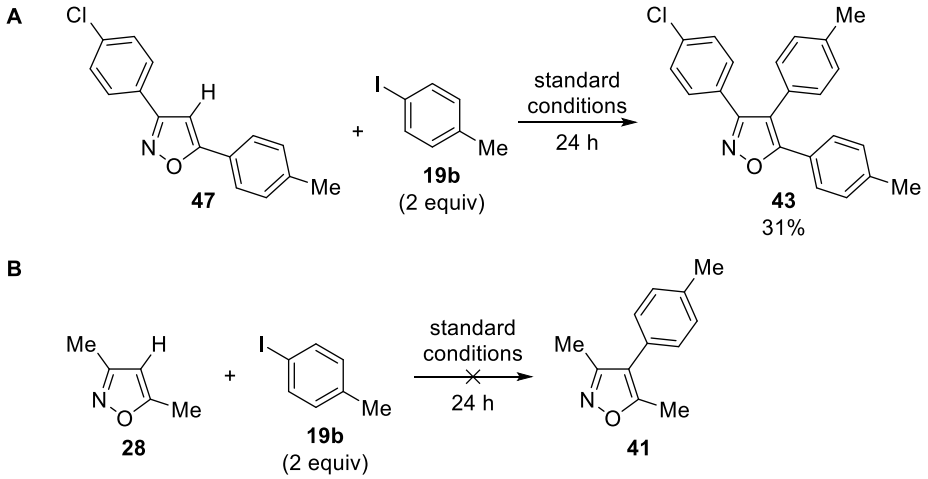
64% yield. R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 10/1). White solid. Mp: 203–205 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{16}H_{13}ClNO$: *m/z* 270.0685 ($[M+H]^+$), found: *m/z* 270.0677. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (dt, 2H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.3 Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.45 (dt, 2H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.3 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.75 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.0 (C–O), 162.1 (C=N), 140.8 (C, Ar), 136.1 (C, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 127.8 (C, Ar), 125.9 (CH, Ar), 124.7 (CH, Ar), 96.8 (CH, isoxazole), 21.6 (CH_3). IR (KBr): 3112, 2953, 2922, 2866, 1922, 1601, 1498, 1430, 1381, 1110, 1015, 948, 917, 809, 528 cm^{-1}.

3-(4-Chlorophenyl)-4,5-bis(4-tolyl)isoxazole (47).



7% yield. R_f = 0.5 (hexane/EtOAc = 10/1). White solid. Mp: 175–178 °C. HRMS (ESI): calcd for $C_{23}H_{18}ClNNaO$: *m/z* 382.0975 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 382.0962. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.0 (C–O), 161.3 (C=N), 140.1 (C, Ar), 138.2 (C, Ar), 135.6 (C, Ar), 130.3 (CH, Ar), 130.0 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.4 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 127.8 (C, Ar), 127.4 (C, Ar), 126.9 (CH, Ar), 125.1 (C, Ar), 114.6 (C, isoxazole), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3). IR (KBr): 2924, 1601, 1499, 1426, 1386, 1091, 1015, 836, 821, 751, 501 cm^{-1}.

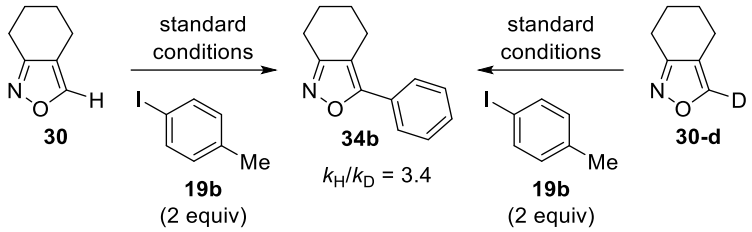
Scheme 2-S2



The reactivity of the C4–H bond was found to be much lower than that of the C5–H bond. The reaction of **47** with 2 equiv of **19b** produced **43** only in 31% yield (Schemes 2-S2A): According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction was conducted using $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.7 mg, 7 μmol), DPPBz (6.0 mg, 13 μmol), isoxazole **28** (0.13 mmol), 4-iodotoluene (**19b**) (0.26 mmol), AgF (33.9 mg, 0.27 mmol), and DMA (0.5 mL). The chemical yield of **43** was determined by ^{1}H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Furthermore, no reaction occurred for 3,5-dimethylisoxazole (**28**) (Schemes 2-S2B). This selectivity would be attributable to the acidity of the proton at reaction sites. Hence, the more acidic C5–H appears to be more readily cleaved under these conditions.[11]

5. Preliminary Mechanistic Study

Scheme 2-S3



According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction was conducted using substrate **30** or **30-d** with 2 equiv of 4-iodotoluene (**19**). An aliquot of the reaction solution was sampled periodically (20, 40, 60 min) and analyzed by ^{1}H NMR after short column chromatography.

Table 2-S1. Kinetic Isotope Effect

Substrate	Product	Time (min)				Initial rate (mmol/min)	KIE
		0	20	40	60		
30	**34b**	0	0.0106	0.0193	0.0293	0.00048	3.4
30-d	(mmol)	0	0.0033	0.0053	0.0087	0.00014	

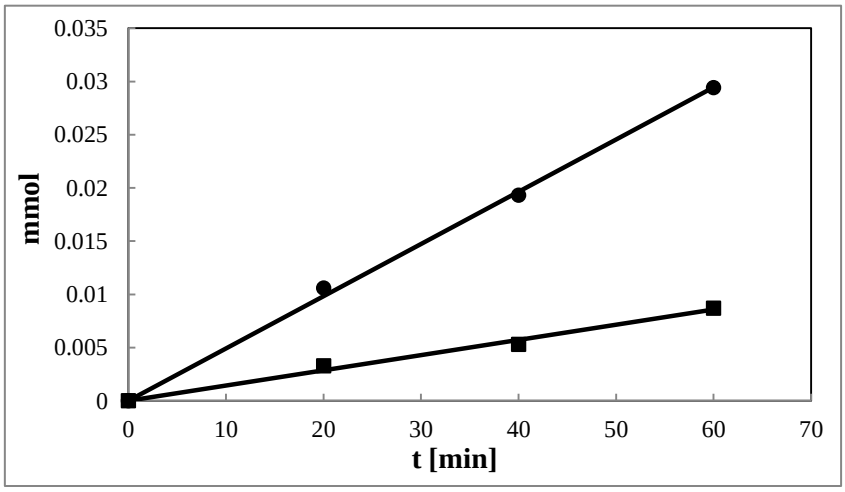
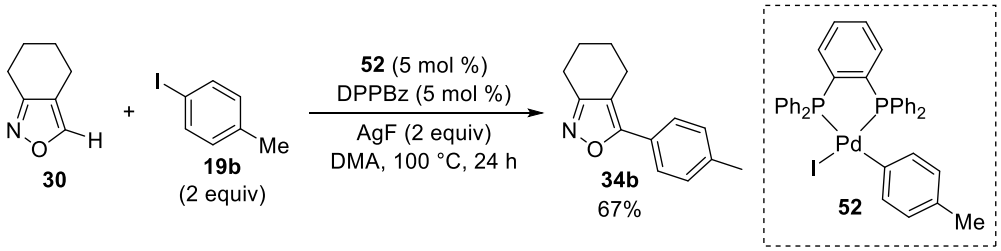


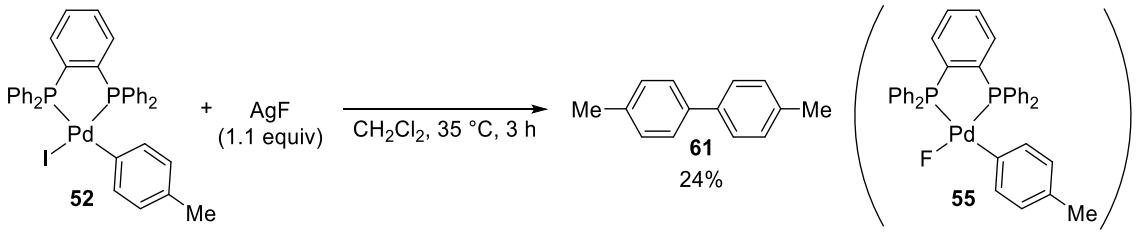
Figure 2-S2. Kinetic Isotope Effect

Scheme 2-S4.



According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction was conducted using Pd complex **52** (5.2 mg, 7 μmol), DPPBz (3.0 mg, 7 μmol), isoxazole **30** (16.4 mg, 0.13 mmol), 4-iodotoluene (**19b**) (58.2 mg, 0.27 mmol), AgF (33.9 mg, 0.27 mmol), and DMA (0.5 mL). The chemical yield of **34b** was determined by ^{1}H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

Scheme 2-S5.



To a Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar were added Pd complex **52** (25 mg, 0.032 mmol), AgF (4.6 mg, 0.036 mmol), and DMA (0.2 mL). The reaction mixture was stirred at 35 °C for 3 h and then directly filtered through a short pad of silica gel, which was rinsed with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Biphenyl derivative **61** was formed in 24% yield based on the ^{1}H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

Kinetic Study

According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction of **30** and 2 equiv of **19b** was conducted with varying the catalyst loading (0.5, 1, 2.5, and 5 mol %). An aliquot of the reaction solution was sampled periodically (20, 40, 60 min) and analyzed by ^{1}H NMR after short column chromatography.

Table 2-S2. Time-Dependence of Product **34b** at Different Catalyst Loadings in the Reaction of **30** and **19b**

Catalyst Loading (mol %)	Product	Time (min)				Initial Rate (mmol / min)
		0	20	40	60	
0.5	**34b** (mmol)	0	0.012	0.0400	0.0574	0.00095
1		0	0.0133	0.0294	0.0427	0.00071
2.5		0	0.0107	0.0213	0.0360	0.00058
5		0	0.0080	0.0173	0.0293	0.00047

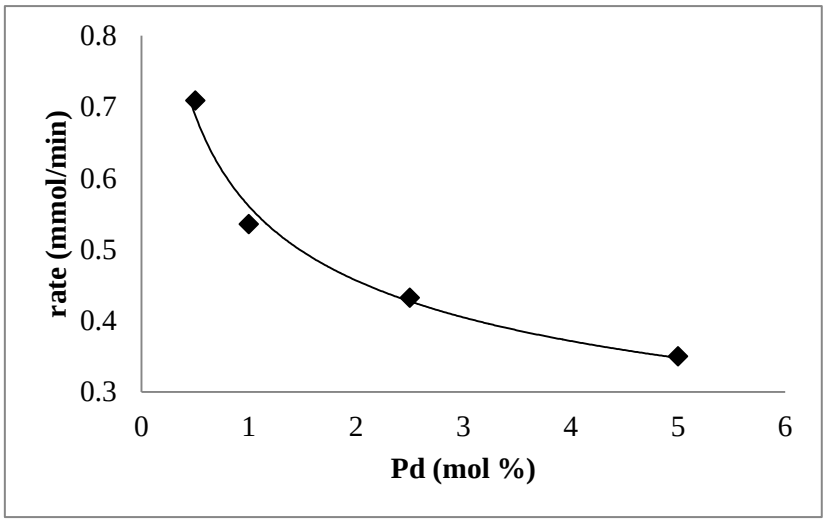
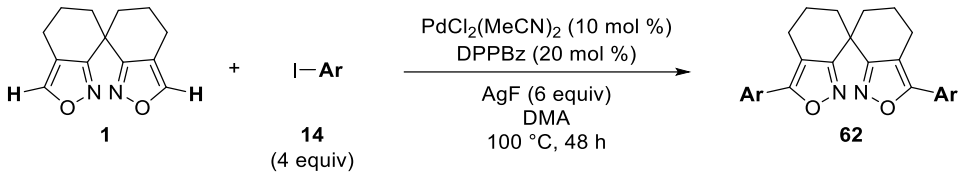


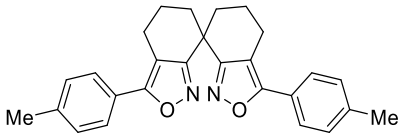
Figure 2-S3. Plot of Initial Rate versus Catalyst Loading in the Reaction of **30** and **19b**

6. Application



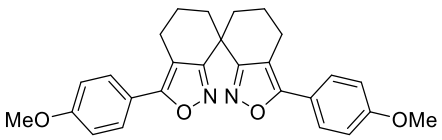
According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction was conducted for 48 h using $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.1 mg, 4.3 μmol), DPPBz (3.9 mg, 8.7 μmol), isoxazole **1** (10.0 mg, 43 μmol), aryl iodide (0.17 mmol), AgF (33.9 mg, 0.26 mmol), and DMA (0.4 mL). After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford coupling product.

3,3'-(4-tolyl)- 4,4', 5,5', 6,6', 7,7'-pctahydro-7,7'-spirobi[benzo[c]isoxazole] (62a).



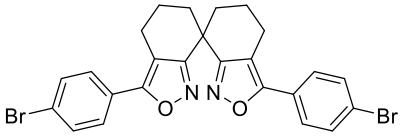
75% yield. R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{27}H_{26}N_2NaO_2$: *m/z* 433.1892 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 433.1883. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz), 7.27 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz), 2.95 (dt, 2H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 6.9 Hz), 2.83 (dt, 2H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 6.9 Hz), 2.48–2.39 (m, 8H), 2.31–2.20 (m, 2H), 2.01–1.89 (m, 8H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.4 (C–O), 163.2 (C=N), 139.5 (C, Ar), 129.6 (CH, Ar), 126.0 (CH, Ar), 109.8 (C, isoxazole), 35.8 (C), 35.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 21.1 (CH_2), 19.1 (CH_2). The signal for an aromatic quaternary carbon was overlapped with another peak.

3,3'-(4-methoxyphenyl)- 4,4', 5,5', 6,6', 7,7'-pctahydro-7,7'-spirobi[benzo[c]isoxazole] (62b).



62% yield. R_f = 0.4 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{27}H_{26}N_2NaO_4$: *m/z* 465.1790 ($[M+Na]^+$), found: *m/z* 465.1783. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, 4H, *J* = 8.7 Hz), 6.98 (d, 4H, *J* = 8.7 Hz), 3.68 (s, 6H), 2.93 (dt, 2H, *J* = 16.0 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.81 (dt, 2H, *J* = 16.0 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.30–2.18 (m, 2H), 2.01–1.89 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.4 (C), 163.0 (C), 160.4 (C), 127.6 (CH, Ar), 121.7 (C, Ar), 114.3 (CH, Ar), 108.9 (C, isoxazole), 55.4 (CH_3), 35.8 (C), 35.7 (CH_2), 21.1 (CH_2), 19.2 (CH_2).

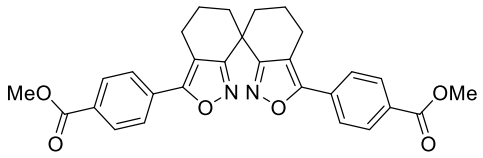
3,3'-(4-bromophenyl)- 4,4', 5,5', 6,6', 7,7'-pctahydro-7,7'-spirobi[benzo[c]isoxazole] (62c).



67% yield. R_f = 0.3 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{25}H_{20}Br_2N_2NaO_2$: *m/z* 560.9789 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 560.9780. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ*7.63–7.56 (m, 8H), 2.92 (dt, 2H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.80 (dt, 2H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.46–2.39 (m, 2H), 2.30–2.19 (m, 2H), 2.01–1.89 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δδ* 166.4 (C), 162.0 (C), 132.2 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 127.3 (C, Ar), 110.8 (C, isoxazole), 35.8 (C), 35.6 (CH_2), 21.1 (CH_2), 19.0 (CH_2).

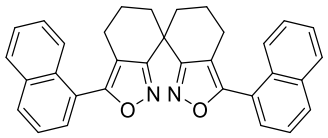
The signal for an aromatic quaternary carbon was overlapped with another peak.

3,3'-(4-methoxycarbonylphenyl)- 4,4', 5,5', 6,6', 7,7'-pctahydro-7,7'-spirobi[benzo[c]isoxazole] (62d).



65% yield. R_f = 0.1 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{29}H_{26}N_2NaO_6$: *m/z* 521.1689 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 521.1683. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8.13 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz), 7.82 (d, 4H, *J* = 8.2 Hz), 3.95 (s, 6H), 3.01 (dt, 2H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.89 (dt, 2H, *J* = 16.5 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.50–2.41 (m, 2H), 2.32–2.22 (m, 2H), 2.04–1.88 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 166.5 (C), 166.4 (C), 161.9 (C), 132.5 (C, Ar), 130.6 (C, Ar), 130.2 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 112.1 (C, isoxazole), 52.4 (CH_3), 35.8 (C), 35.5 (CH_2), 21.2 (CH_2), 18.9 (CH_2).

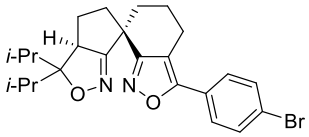
3,3'-(1-naphthyl)- 4,4', 5,5', 6,6', 7,7'-pctahydro-7,7'-spirobi[benzo[c]isoxazole] (62e).



73% yield. R_f = 0.5 (hexane/EtOAc = 3/1). Brown solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{33}H_{26}N_2NaO_2$: *m/z* 505.1892 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 505.1884. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8.13–8.06 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.59–7.51 (m, 6H), 2.77 (dt, 2H, *J* = 17.4 Hz, *J* = 6.0 Hz), 2.63 (dt, 2H, *J* = 16.0 Hz, *J* = 6.4 Hz), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.34–2.23 (m, 2H), 2.01–2.03 (m, 2H), 2.01–1.90 (m, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 166.2 (C), 164.3 (C), 133.8 (C), 131.0 (C), 130.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.1 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 126.0 (C), 125.9 (CH, Ar), 125.1 (CH, Ar), 112.9 (C, isoxazole), 36.6 (CH_2), 36.2 (C), 20.6 (CH_2), 19.4 (CH_2).

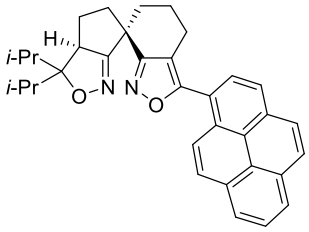
According to the general procedure of the Pd-catalyzed direct C5 arylation, the reaction was conducted for 48 h using $PdCl_2(MeCN)_2$ (1.7 mg, 7 μmol), DPPBz (6.0 mg, 13 μmol), isoxazole (38.0 mg, 0.13 mmol), aryl iodide (0.26 mmol), AgF (33.9 mg, 0.27 mmol), and DMA (0.5 mL). After cooling to room temperature, the reaction mixture was directly filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford coupling product.

3-(4-bromophenyl)-3',3'-diidopropyl-3',3a',4',5,5',6-hexahydro-4*H*-spiro[2,1-benzisoxazole-7,6'-cyclopenta[c]isoxazole] (63b).



71% yield. R_f = 0.5 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{24}H_{29}BrN_2NaO_2$: *m/z* 479.1310 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 479.1302. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59–7.55 (m, 4H), 3.79 (dd, 1H, *J* = 11.7 Hz, *J* = 8.2 Hz), 2.94–2.84 (m, 2H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.46–2.35 (m, 1H), 2.31–2.22 (m, 2H), 2.17–2.05 (m, 1H), 2.02–1.70 (m, 5H) 1.06 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.0 (C), 165.8 (C), 161.9 (C), 132.5 (C), 132.2 (CH, Ar), 127.6 (C), 127.4 (CH, Ar), 123.7 (C), 110.8 (C), 96.0 (C), 55.64 (CH), 44.90 (CH_2), 39.43 (C), 34.68 (CH_2), 31.81 (CH), 31.3 (CH), 24.0 (CH_2), 20.9 (CH_2), 20.2 (CH_2), 18.8(CH_3) , 18.7 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.8 (CH_3).

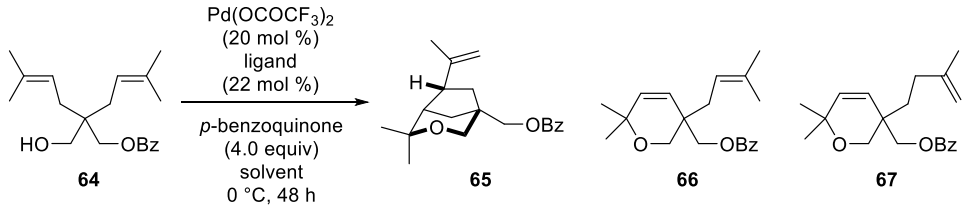
3-(1-pyrenyl)-3',3'-diidopropyl-3',3a',4',5,5',6-hexahydro-4*H*-spiro[2,1-benzisoxazole-7,6'-cyclopenta[c]isoxazole] (63e).



66% yield. R_f = 0.1 (hexane/EtOAc = 5/1). Yellow solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{34}H_{34}N_2NaO_2$: *m/z* 525.2518 ([M+Na]$^+$), found: *m/z* 525.2509. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 8.25–8.21 (m, 3H), 8.17–8.02 (m, 5H), 3.87 (dd, 1H, *J* = 11.5 Hz, *J* = 8.2 Hz), 3.07–3.00 (m, 1H), 2.79–2.72 (m, 1H), 2.63–2.45 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 2H), 2.18–2.02 (m, 3H), 1.96–1.85 (m, 3H), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1 (C), 165.4 (C), 164.6 (C), 132.4 (C), 131.3 (C), 130.9 (C), 129.2 (C), 128.8 (CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 127.0 (CH, Ar),

126.4 (CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 125.8 (CH, Ar), 125.1 (CH, Ar), 125.0 (C), 124.6 (CH, Ar), 124.6 (C), 122.8 (C), 113.1 (C), 96.0 (C), 55.7 (CH), 45.2 (CH_2), 39.7 (C), 35.3 (CH_2), 31.9 (CH), 31.4 (CH), 24.0 (CH_2), 20.5 (CH_2), 18.8 (CH_3), 18.8 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.9 (CH_3).

The signal for an aliphatic CH_2 carbon was overlapped with another peak.



64 **65** **66** **67**

According to the reported procedure,[6] a solution of $Pd(OCOCF_3)_2$ (3.3 mg, 10 μmol) and ligand (5.1 mg, 12 μmol) in a solvent was stirred at room temperature for 2 h. To this solution were added solution of **64** (16 mg, 50 μmol), and *p*-benzoquinone (22 mg, 0.2 mmol) at 0 °C, which was then stirred for 48 h. The reaction mixture was directly passed through a short pad of silica gel, which was rinsed with EtOAc. The filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30/1) to afford **65**. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using a chiral stationary phase column (Daicel Chiralpak AD, hexane:*i*-PrOH 200:1, flow rate = 1.0 mL/min, wave length = 215 nm: t_R (major) 15.6 min, t_R (minor) 24.2 min).

7. References

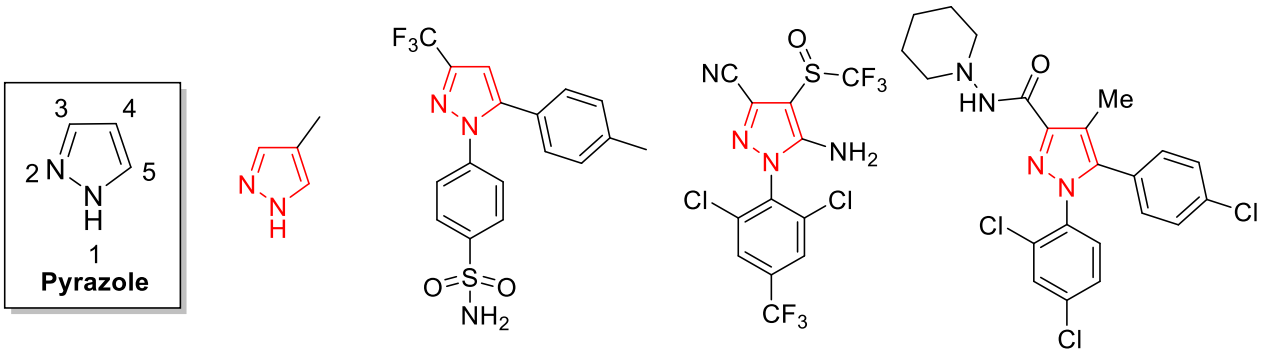
1. Pangborn, A.; Giardello, B. M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.
2. Armarego, W. L F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 7th ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, U.K., **2013**.
3. Barber, G. N.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3015.
4. Grecian, S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8285.
5. Mann, G.; Baranano, D.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205.
6. Wakita, K.; Arai, M. A.; Kato, T.; Shinohara, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2004**, *62*, 831.
7. Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2492.
8. Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B.; Suzuki, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919.
9. Jia, Q.-f.; Benjamin, P. M. S.; Huang, J.; Du, Z.; Zheng, X.; Zhang, K.; Conney, A. H.; Wang, J. *Synlett* **2013**, 79.
10. Mossetti, R.; Pirali, T.; Tron, G. C.; Galli, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3734.
11. Lee, B.; Kwak, J.-H.; Huang, S.-W.; Jang, J.-Y.; Lim, S.; Kwak, Y.-S.; Lee, K.; Kim, H. S.; Han, S.-B.; Hong, J.-T.; Lee, H.; Song, S.; Seo, S.-Y.; Jung, J.-K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2860.
    The pKa values of isoxazole estimated by DFT calculation were as follows: For 4-position, 34.0; for 5-position, 27.7. See Shen, K.; Fu, Y.; Li, J.-N.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568.

第三章　イソオキサゾールの官能基変換によるスピロビスピラゾール配位子の開発

第一節　緒言

ピラゾールは、1,2–アゾール類に分類されるヘテロ芳香環であり隣接した二つの窒素原子を有しており、1883 年に Knorr らによって初めて合成が達成された [1]。1 位の窒素上には Brønsted 酸性のプロトンを持ち、2 位の窒素原子には孤立電子対を持つために Brønsted 塩基性を示す両性化合物である。自然界にはほとんど存在していないが、ピラゾール環を含む様々な生物活性化合物が知られており、重要な構成ユニットの 1 つと言える（Figure 3-1）[2]。

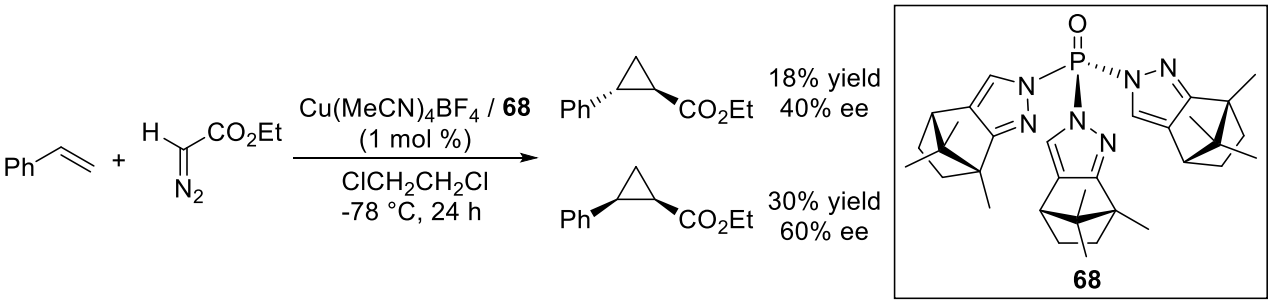
Figure 3-1 Example of isoxazole compounds



また、ピラゾール環はトリスピラゾリルボレート配位子 [3]を代表するように金属錯体の配位子としても利用されており、ピリジンやイミン同様に sp^2 混成軌道をとる 2 位の窒素原子がドナーとして機能する [4]。ピリジンと比較して弱いドナー性を示し、また、ピリジンよりも強いπ受容体であることが知られている [4b]。

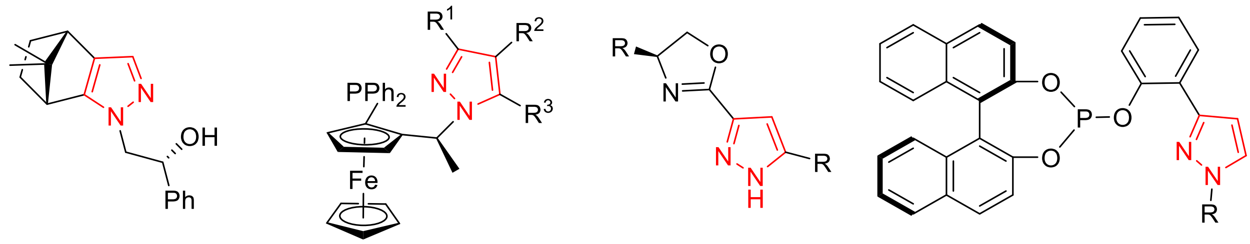
ピラゾール環をドナーとしたキラル配位子も開発されている。初の報告として、1992 年に Tolman らはキラルトリスピラゾリルホスフィンオキシド配位子 **68** を開発し、銅触媒による不斉シクロプロパン化反応へと適用している（Scheme 3-1）[5]。本配位子では、ピラゾール環に縮環したボルネン由来の骨格を不斉源としており、三つのピラゾール環が金属中心に対して三座配位している。

Scheme 3-1. Cu-catalyzed asymmetric cyclopropanation using chairal pyrazole ligand

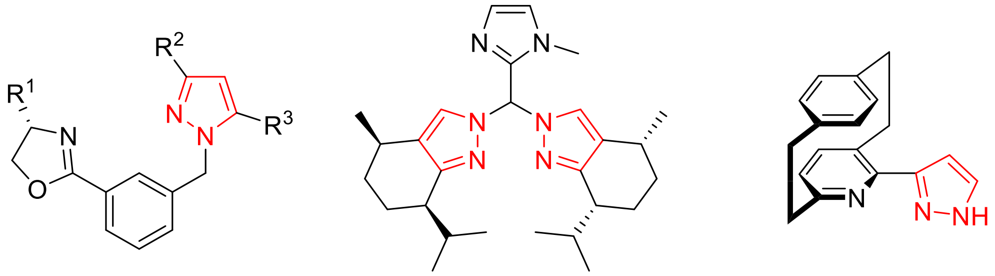


Tolman の報告以外にも、ピラゾール環をドナーとしたキラル配位子がいくつか開発されており、その代表例を Figure 3-2 に示す [6]。

Figure 3-2 Example of chiral pyrazole ligand



69 Kotsuki 1996 | **70** Togni 1996 | **71** Satake 1999 | **72** Thiel 2009

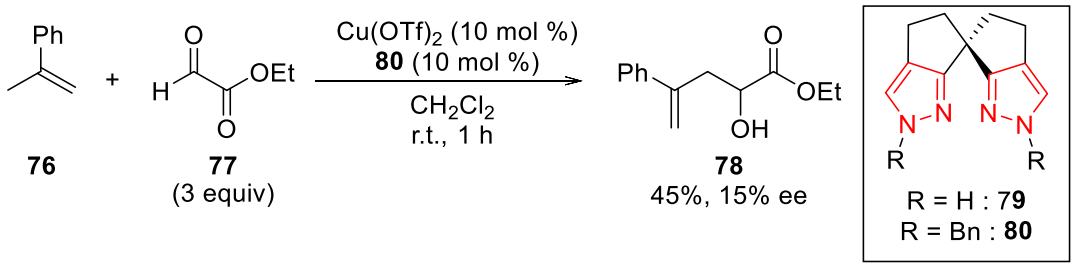


73 Song 2010 | **74** Thiel 2011 | **75** Bräse 2013

キラルピラゾール配位子では、いかに不斉骨格を導入するが鍵となっている。その理由として、ピラゾール環が平面分子であるため、不斉環境の構築が困難であることが挙げられる。例えば、**71** や **73** では、オキサゾリン環の不斉炭素を不斉場としており、**72** ではホスファイトのビナフチル骨格、さらに **75** では、ピリジノファンの面不斉を利用して不斉環境を構築している。このように、ドナー部位がピラゾール環のみで構成されているキラル配位子が少なく、もう一方のドナー部位に不斉骨格を導入することで、不斉環境を構築している傾向が見られる。また、これまでに報告されているキラルピラゾール配位子は、配位子合成および錯体形成の確認に留まっているものも多いため、不斉触媒反応へと適用した例は限られていた。

第一章第三節で述べたように、当研究室においてもスピロ骨格とピラゾールドナー部位を組み合わせたスピロビスピラゾール配位子 **79** を開発している [7]。本配位子は、銅触媒を用いたα－メチルスチレン（**76**）の不斉エン反応において、不斉誘起能はそれほど高くないもののキラル配位子として機能することが明らかにされている。(Scheme 3-2)。しかしながら、これまでに構造検討ついてほとんど行われておらず、ピラゾール環 1 位が Bn 置換された **80** の合成のみとなっている。第一章第三節で述べたように、スピロ骨格を有するキラル配位子は、剛直なスピロ骨格に由来する強固な不斉環境を提供でき、高い立体選択性を発現する。スピロ骨格を有するキラルピラゾール配位子は **79**、**80** 以外に報告が無い。それ故、更なる改善の余地が残されており、配位子設計次第では優れた不斉誘起能を示すキラル配位子となる可能性を秘めている。

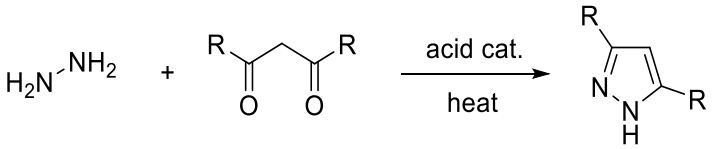
Scheme 3-2. Cu-catalyzed asymmetric ene reaction using chairal pyrazole ligand



76 **77** (3 equiv) **78** 45%, 15% ee

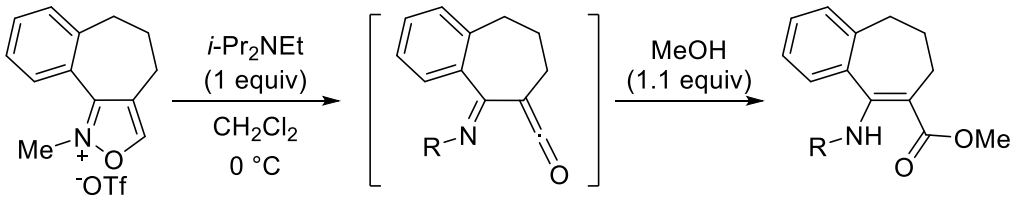
ピラゾール環は一般的にヒドラジンと 1,3－ジカルボニル化合物との脱水縮合によって合成される（Scheme 3-3）[1]。従って、スピロ骨格を有する 1,3－ジカルボニル化合物を基質として用いればスピロ型ピラゾール配位子へと誘導できると予想される。

Scheme 3-3. Knorr pyrazole synthesis



第一章第四節で述べたように、ヘテロ芳香族化合物の一つであるイソオキサゾールは多様な反応性を示し、合成中間体として広く利用されている。1984 年に Olofson らは、イソオキサゾールから容易に調製できるイソオキサゾリウム塩 **81** に対して、0℃下において塩基で処理した後にメタノールを反応させると *β*－エナミノエステル **83** が生成することを報告している（Scheme 3-4）[8]。

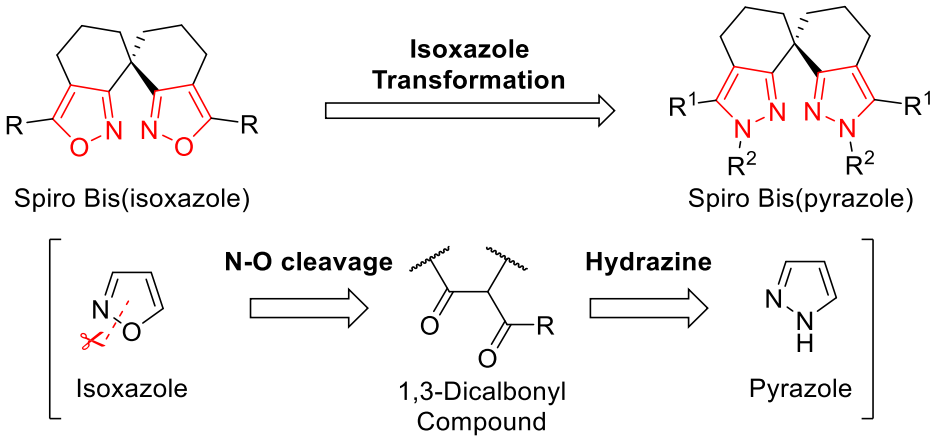
Scheme 3-4. Transformation of isoxazolium salt to *β*-enamino ester



81 **82** **83**

そこで筆者は、このようなイソオキサゾール環の官能基変換を利用することで、ピラゾール環へと誘導できないだろうかと考えた。つまり、第一章、第二章で述べたスピロビスイソオキサゾール **1** を出発原料として、N–O 結合の開裂、続くヒドラジンとの脱水縮合を行い、イソオキサゾール環をピラゾール環に変換すれば、スピロビスピラゾール配位子が短工程で合成できると考えた（Scheme 3-5）。以上を踏まえ筆者は、新規スピロ型キラルピラゾール配位子の開発を実現すべく研究に着手した。

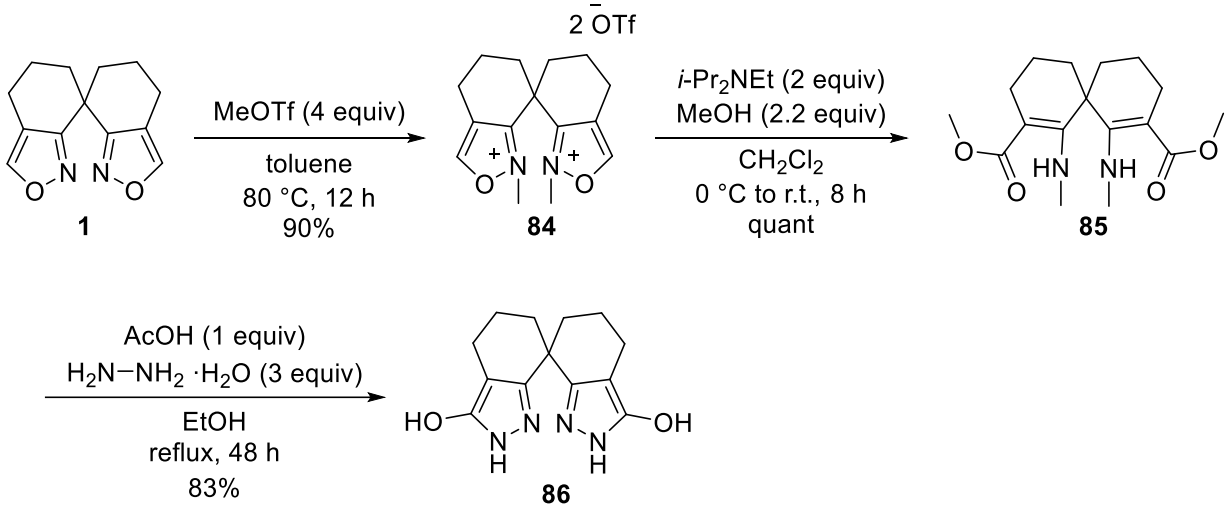
Scheme 3-5. Transformation of spiro bis(isoxazole) to spiro bis(pyrazole)



第二節　スピロビスピラゾール配位子の合成

本節では、前節で示したようにイソオキサゾール環からピラゾール環への変換により、化合物 **1** から目的化合物 **86** の合成に成功した。以下 Scheme 3-6 に合成スキームを示す。

Scheme 3-6. Transformation of spiro bis(isoxazole) to spiro bis(pyrazole)

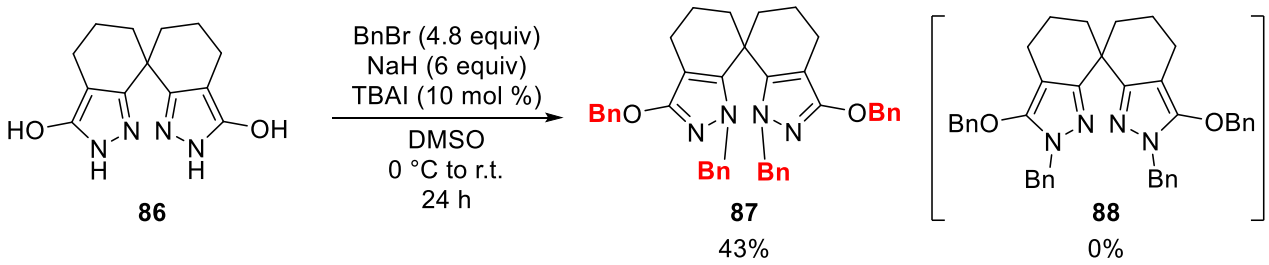


まず、Scheme 3-4 で示したイソオキサゾリウム塩から *β*ーエナミノエステルへの変換反応を検討するため、ビスイソオキサゾリウム塩 **84** の調製を行った。スピロビスイソオキサゾール **1** に対して、メチルトリフラートを加え、トルエン中、80℃で 12 時間撹拌したところ、目的の生成物 **84** が 90%の収率で得られた。Olofson らの報告に従い、**84** に対して 0℃下でジイソプロピルエチルアミンを加え、続いてメタノールを加えた後に室温へと徐々に昇温し、そのまま 8 時間撹拌させたところ、望みの *β*ーエナミノエステル **85** が定量的に得られた。**85** は、固定相に Daicel 社製 Chiralpak IB セミ分取用カラム（Φ 2 cm × 25 cm）、移動相にヘキサンとイソプロピルアルコールが 100：1 の混合溶媒を用いた HPLC によって、光学分割可能であった（流速：10 mL/min、UV 300 nm、RT_{1st} = 25 min、RT_{2nd} = 29 min）。最後に、**85** とヒドラジン一水和物を酢酸存在下、エタノール中で 2 日間加熱還流を行うことで、ピラゾール環上にヒドロキシ基を有するスピロビスピラゾール **86** を 83%収率で得ることに成功した。

86 は分子内に 2 つのヒドロキシ基とピラゾール由来の 2 つの NH 部位を持っている。それ故、有機溶媒への溶解性が非常に悪く、DMSO を用いた場合でも完全に溶解することなく懸濁している。そこで、ヒドロキシ基および NH 部位に官能基を導入し、取り扱い容易な化合物への誘導化を試みた。

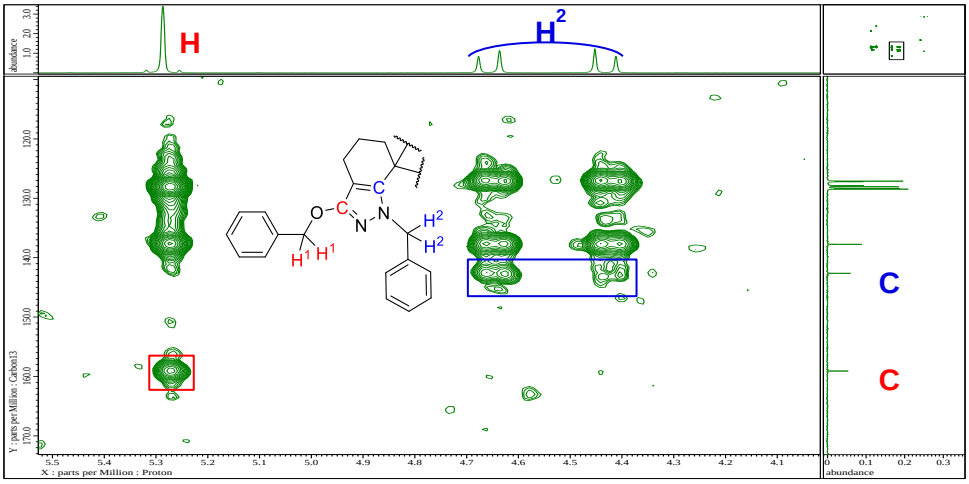
まず、前節で述べた **80** のように、ベンジル化を試みた。

Scheme 3-7. Benzyl protection of **86**



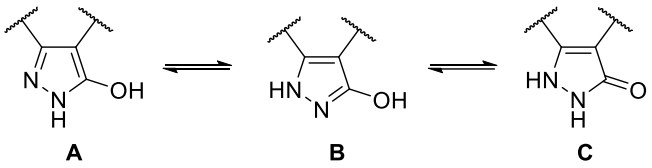
種々条件検討を行い、**86** に対して、NaH を塩基として用い、氷冷下で BnBr と触媒量の TBAI を加え、室温まで昇温させた後 24 時間撹拌した結果、テトラベンジル化された生成物が得られた。その構造について詳細な調査を行ったところ **88** ではなく **87** が 43%の収率で得られていた。Figure 3-2 には得られた生成物の HMBC チャートを示している。赤色と青色で示した各々のベンジル位に帰属されるプロトンとピラゾール環の炭素との間の相関が見られており、生成物の構造が **87** であることが支持される。

Figure 3-3 HMBC chart of **87**



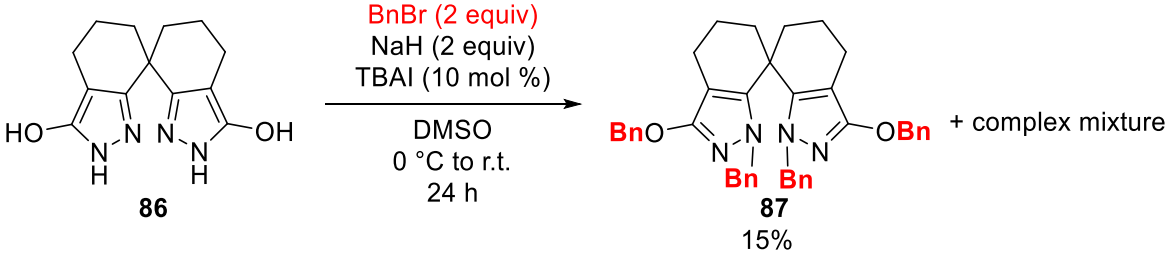
また、Figure 3-4 に示すように 3 位または 5 位にヒドロキシ基を持つピラゾールでは、互変異性により 3 種類の異性体が存在していることが報告されている [9]。**86** がこのような異性化を経て反応したために本来想定していた **88** ではなく **87** が得られたと考えられる。

Figure 3-4. Tautomerization of hydroxyl pyrazole



また、BnBr および NaH の量を 2 当量まで減らしてベンジル化を行えば、ヒドロキシ基もしくは NH 部位のどちらか一方が選択的に保護できると予想した。しかしながら、**87** が 15%得られるとともに複雑な混合物の生成が確認された。この結果は、**86** の溶解性の悪さに起因していると考えられる。つまり、一部分がベンジル化されることで溶解性が向上し、溶解性の悪い 86 よりも先にベンジル化が進行したために **87** が得られたと考えられる。

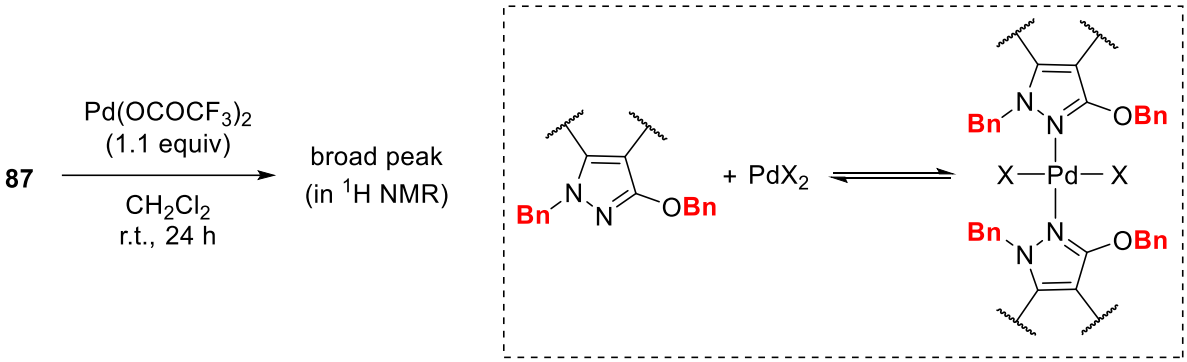
Scheme 3-8. Benzyl protection of **86** using 2 equiv of BnBr



86 のベンジル化によって得られた **97** は、ピラゾール環の窒素上の孤立電子対がキレート配位できない位置にあるため、単座配位子として機能する。実際に、**87** を用いて $Pd(OCOCF_3)_2$ との錯体形成を行

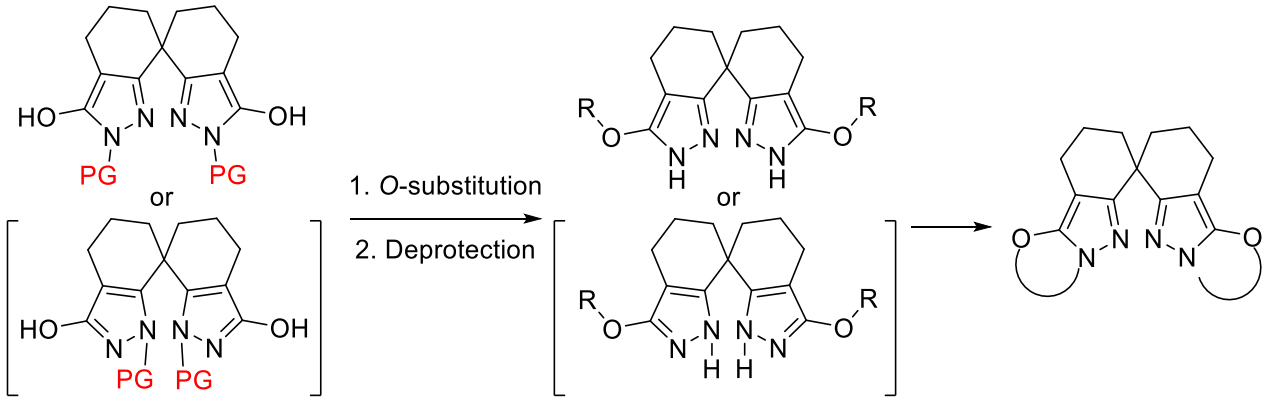
ったところ、^{1}H NMR においてブロードしたピークが観測された。これはピラゾール環が弱い単座配位子として働いているため、錯体形成と配位子の解離が平衡状態にあるためだと考えられる。

Scheme 3-8. Complexation of **87** with Pd salt



以上の結果を受けて、ピラゾール環上の窒素ドナーをキレート配位が可能な位置へと制御するため、新たな合成戦略を立てた（Scheme 3-9）。まず、ピラゾール環の窒素上に保護基を導入する。次に、ヒドロキシ基を修飾した後、窒素上の保護基を外す。最後に、酸素上の置換基を足掛かりとして、窒素－酸素間を環化することができれば、望みの位置に窒素上の孤立電子対が配置される。

Scheme 3-9. Derivatization of **86**



3－ヒドロキシピラゾールに対する Boc 化は窒素上で選択に進行することが Díaz らによって報告されている [10]。そこで、Díaz ら報告を基に **86** の Boc 化を検討した（Scheme 3-10）。**86** に対して、Et_3N を塩基として用い、氷冷下で Boc_2O を加えた後、室温まで昇温させ 4 時間撹拌した。その結果、窒素上ではなく酸素上が Boc 化された生成物 **89** が 90%の収率で得られた。このような選択性の原因として、*t*-Bu 基の嵩高さが影響しており、立体障害の少ない酸素側で反応が進行したと考えられる。

Scheme 3-10. Boc protection of **86**

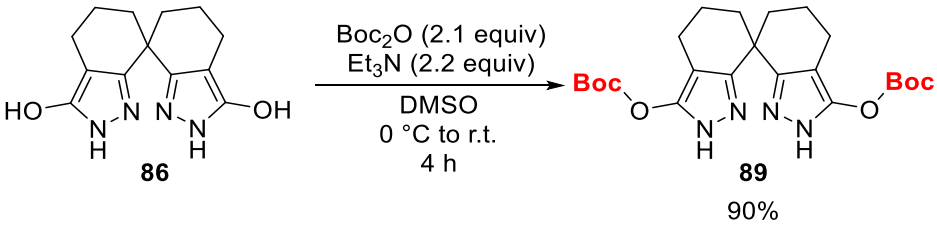
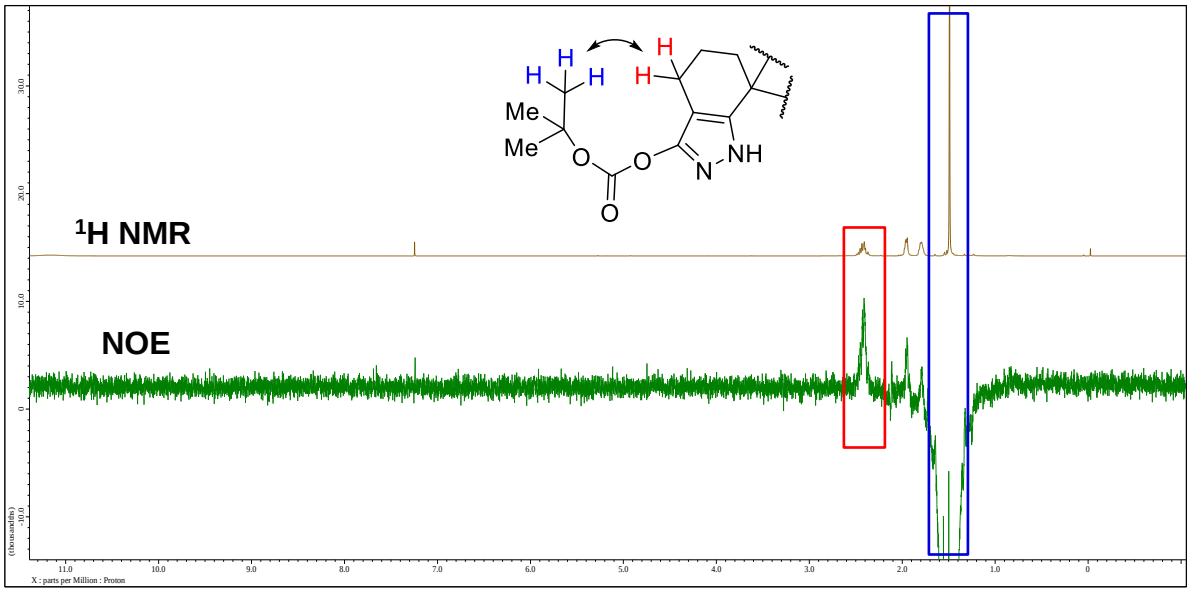


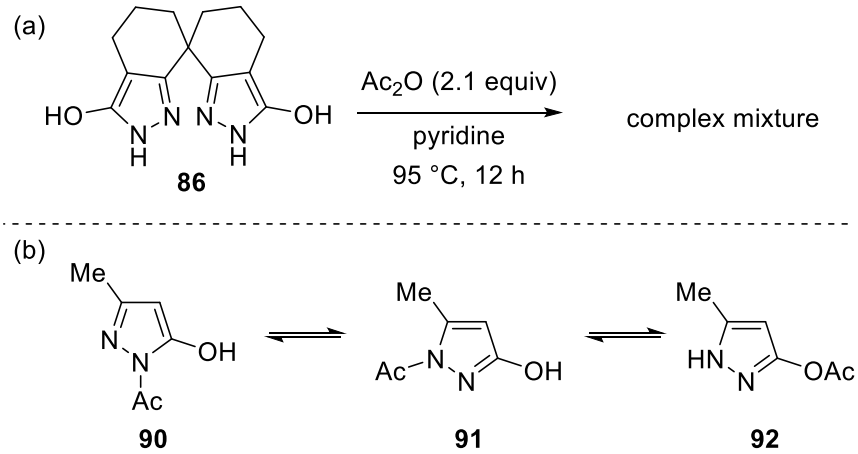
Figure 3-4 には **89** の ^{1}H NMR と NOE のチャートを示している。青色で示した *t*-Bu 部位に帰属されるプロトンに照射したところ、赤で示したメチレンプロトンとの間の強い相関が見られており、生成物の構造が **89** であることが支持される。

Figure 3-4 ^{1}H NMR and NOE chart of **89**



また、Li らによって 3−ヒドロキシピラゾールのアセチル化が窒素上で選択的に進行することが報告されている [11]。アセチル基は Boc 基よりもコンパクトであるため、窒素上で選択的に反応が進行するのではないかと考えられる。そこで次に、**86** の N−アセチル化を検討した。**86** をピリジン溶媒中、無水酢酸と 95 ℃で反応させたが、複雑な混合物が得られた（Scheme 3-11a）。荒川らはヒドロキシピラゾール類のアセチル化において 3 種類の異性体が生じ、容易に異性化を起こすことを報告している（Scheme 3-11a）[12]。従って、**86** のアセチル化においても異性化が起こっており、その結果として複雑な混合物を与えたと考えられる。

Scheme 3-11. Boc protection of **86**

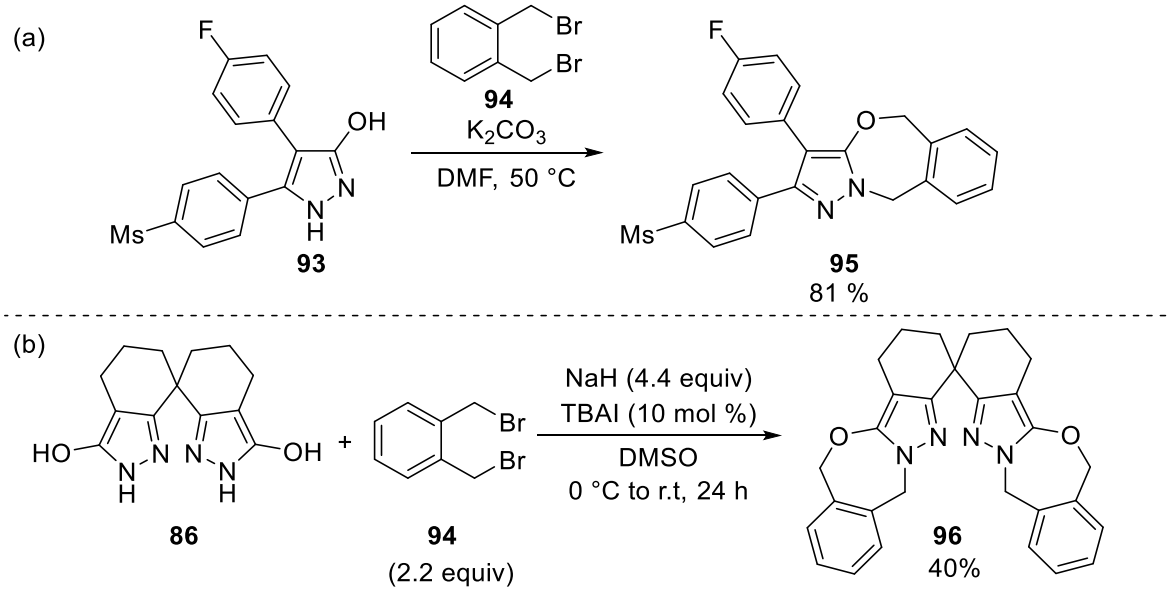


以上のように、ヒドロキシピラゾール **86** の窒素上への保護基の導入を試みたが、Boc 基の導入を試みた場合、酸素側で選択的に Boc が導入され、一方で、アセチル化においては複雑な混合物が得られ

た。この結果を受けて、Scheme 3-9 で述べた、窒素上の保護基を活用した段階的な環化法は困難であると判断した。

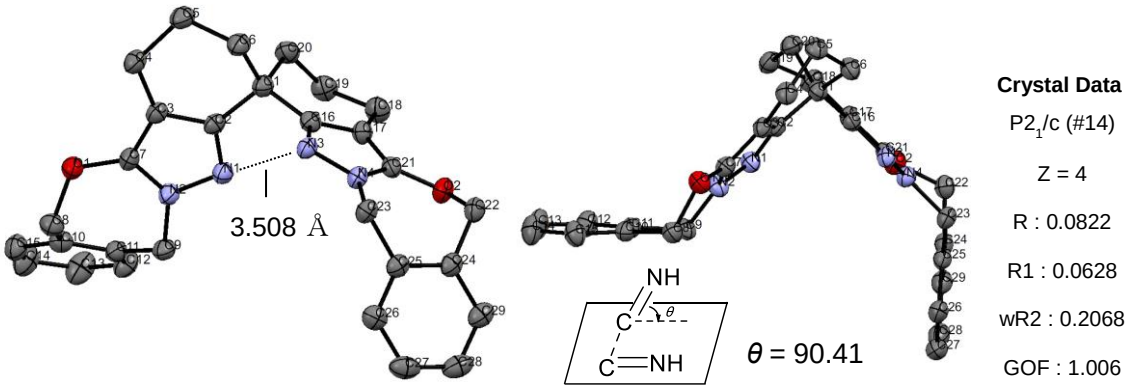
そこで次に、**86** の OH および NH を足掛かりに、一段階での環化反応を検討した。Scheme 3-12 に示すように、Patel らはヒドロキシピラゾール誘導体 **93** を基質として、塩基の存在下、α,α'ージブロモキシレン（**94**）と反応させることで、３つの環が縮環した **95** が得られることを報告している [13]。また、Scheme 3-7 で述べたように、**86** に対するベンジル化は問題なく進行する。そこで、Scheme 3-7 の反応条件において、**94** を BnBr の代わりに用いれば環化反応が進行すると予想した。

Scheme 3-12. Cyclization of **86** with **94**



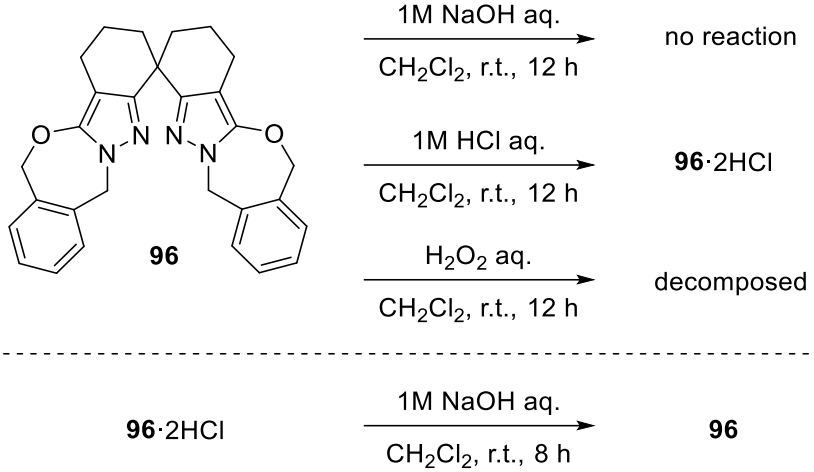
実際にScheme 3-7と同様の条件を用いて、**86**と**94**との環化反応を行ったところ、目的の4つの環が縮環したスピロビスピラゾール**96**が40%の収率で得られた。また、クロロホルムとヘキサンの混合溶媒から**96**の良好な単結晶が得られたのでX線構造解析を行った結果をFigure 3-5に示す。窒素原子間距離は3.508 Å であり、炭素－窒素二重結合が成すねじれ角は、90.41° (N1−C2…C16−N3)であった。

Figure 3-5. Structure of **96**



次に、合成した **96** の安定性を調査するため、種々条件に **96** を加えその変化を観察した（Scheme 3-13）。**96** のジクロロメタン溶液中に 1M 水酸化ナトリウム水溶液加え、室温で 12 時間撹拌したところ特に変化は無かった。一方で、1M 塩酸水溶液を加え 12 時間撹拌した場合には **96** が定量的に塩酸塩へと変化した。また、過酸化水素水溶液を加えて 12 時間撹拌した場合には、1H NMR スペクトルから複雑なピークが観測されたことから **96** が分解したと考えられる。

Scheme 3-13. Investigation of stability of **96**



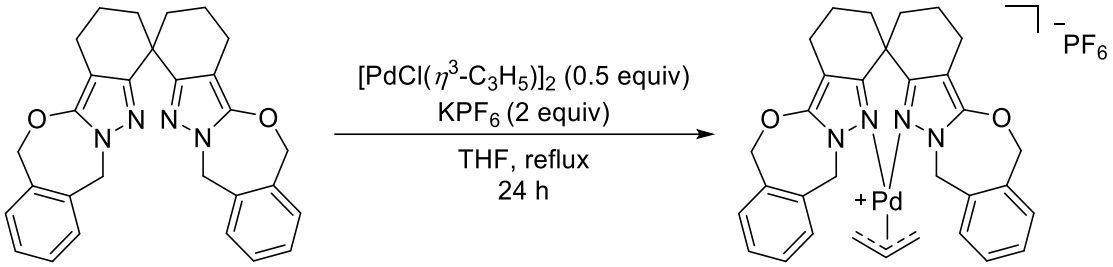
第三節　遷移金属との錯体形成

第二節で合成に成功したスピロビスピラゾール **96** に関して、配位子としての機能を調査するために種々の遷移金属との錯体形成を試みた。

（1）　パラジウムとの錯体形成

まず、空気中でも比較的安定に存在し MS 測定において高い感度を示すカチオン性 π-アリルパラジウム錯体の形成を試みた（Scheme 3-14）。THF 溶媒中 **96** と 0.5 当量の$[PdCl(\pi\text{-allyl})]_2$ を 2 当量の KPF_6 存在下にて室温で 24 時間反応させ、生じたカリウム塩をセライトろ過により取り除き、ろ液を濃縮して黄色固体を得た。ESI–HRMS 測定の結果、錯体 **107** のカチオン部位と帰属できるピーク（*m/z* 611.1646; *m/z* 611.1633 calcd. for [**97**–PF_6]$^+$）が観測された。しかしながら、1H NMR スペクトルから複雑なピークが観測されており、単一のキレート錯体が得られていないと考えられる。

Scheme 3-14. Complexation of **96** with Pd salt

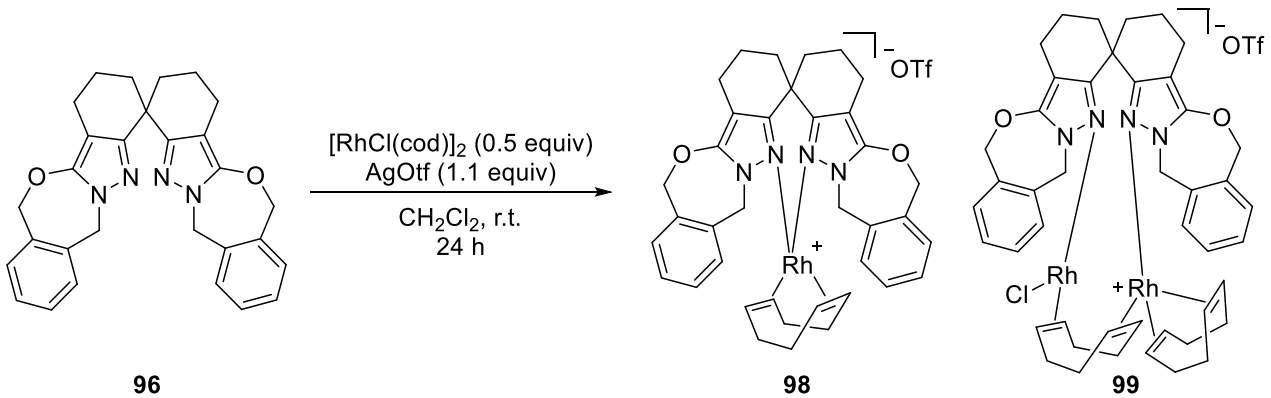


96　　**97**

（2）　ロジウムとの錯体形成

パラジウムとの錯体形成実験を行った時と同様に、ロジウム塩を用いて **96** との錯体形成を試みた（Scheme 3-15）。ジクロロメタン溶媒中 **96** と 0.5 当量の$[Rh(cod)Cl]_2$ を 1.1 当量の AgOTf 存在下にて室温で 24 時間反応させ、生じた銀塩をセライトろ過により取り除き、ろ液を濃縮して黄色固体を得た。ESI–HRMS 測定の結果、錯体 **98** および **99** のカチオン部位と帰属できるピーク（*m/z* 675.2195; *m/z* 675.2201 calcd. for [**98**–OTf]$^+$）、（*m/z* 921.1879; *m/z* 921.1883 calcd. for [**99**–OTf]$^+$）が観測された。^{1}H NMR スペクトルからも複雑なピークが観測されていることから、単一のキレート錯体が得られていないと言える。

Scheme 3-15. Complexation of **96** with Rh salt

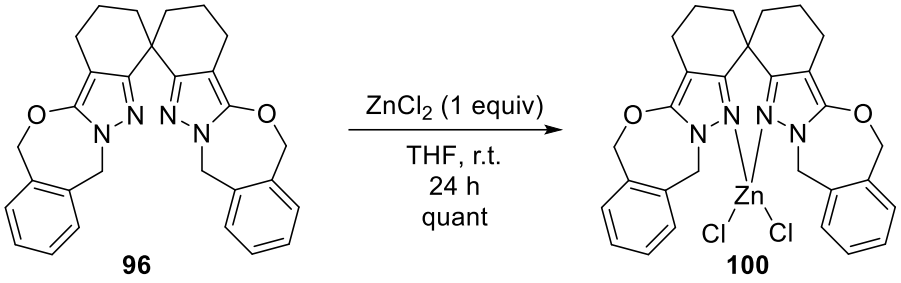


96　　**98**　　**99**

（3）　亜鉛との錯体形成

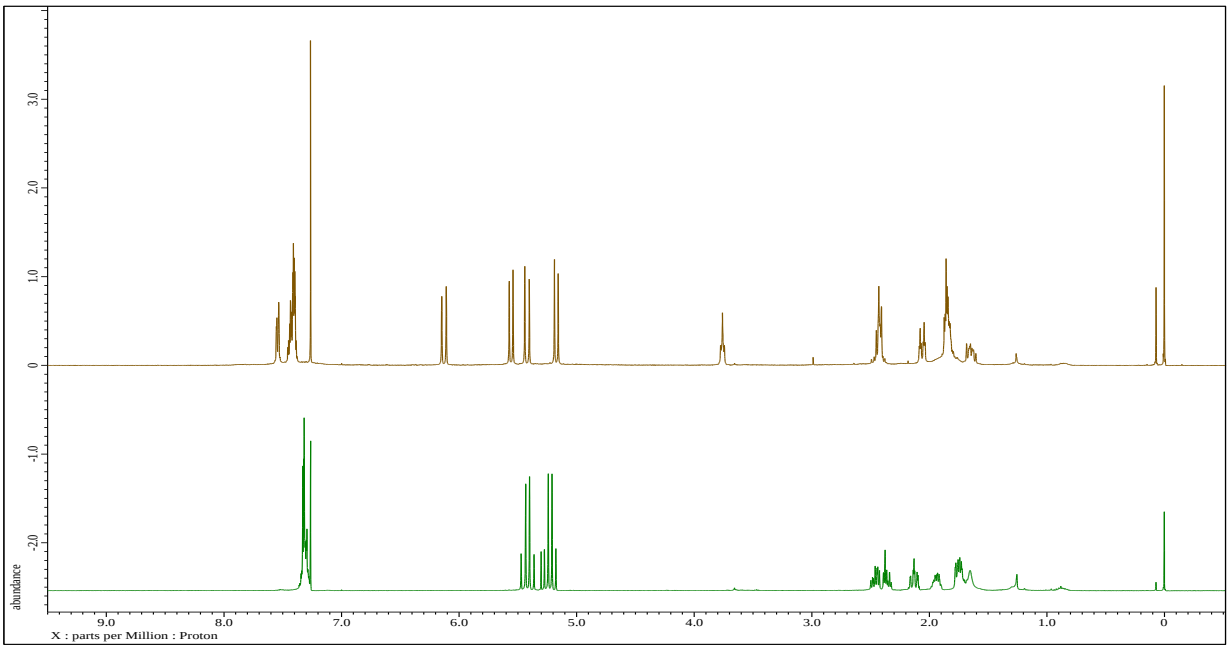
亜鉛を用いて **96** との錯体形成を試みた（Scheme 3-16）。THF 溶媒中 **96** と 1 当量の $ZnCl_2$ を室温で 24 時間撹拌した後、ろ液を濃縮して白色固体を得た。ESI–HRMS 測定の結果、錯体 **100** のカチオン部位と帰属できるピーク（*m/z* 563.1180; *m/z* 563.1187 calcd. for [**100**–Cl]$^+$）が観測された。^{1}H NMR スペクトルからも C_2 対称性を示すピークパターンが見られており、キレート錯体の生成が確認できた（Figure 3-6）。

Scheme 3-16. Complexation of **96** with Zn salt



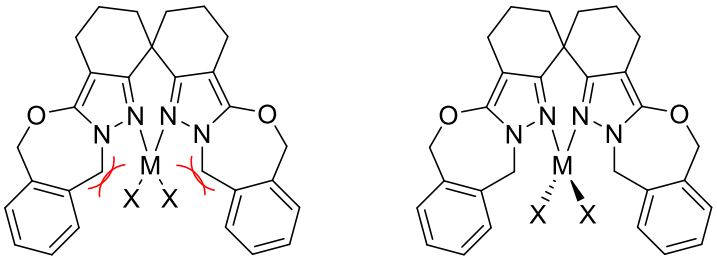
96　　**100**

Figure 3-6. ^{1}H NMR chart of **96** (green) and **100** (brown)



以上のように、種々の遷移金属を用いてスピロビスピラゾール **96** の錯体形成能について調査したところ、亜鉛との錯体形成がスムーズに進行し目的の錯体を定量的に与えた。パラジウム塩やロジウム塩との錯体形成では、ESI–HRMS では目的の錯体が確認されたものの ^{1}H NMR スペクトルでは複雑なピークが観測されたため、複数種の存在が示唆される。この理由として、配位子による立体障害が考えられる。**96** のオキサアゼピン骨格が窒素ドナー近傍に張り出ており、平面四配位である二価パラジウム錯体および一価ロジウム錯体の場合には立体障害が生じる。一方で、二価亜鉛錯体の場合は正四面体構造となり、平面四配位と比較して立体障害が緩和されるため、錯体形成がスムーズに進行したと考えられる（Figure 3-7）。

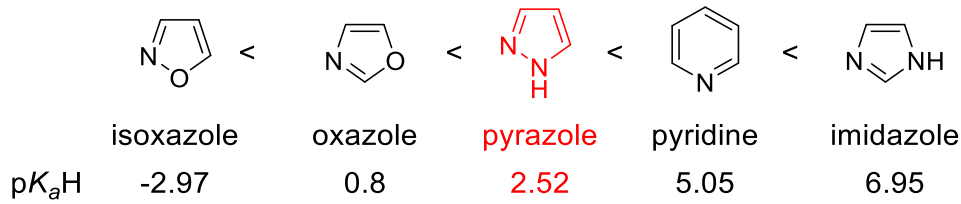
Figure 3-7. Structure of complex of **96**



第四節　不斉触媒反応への適用

前節で述べたように、スピロビスピラゾール **96** は二価亜鉛との錯体形成がスムーズに進行することを確認した。本節では、**96** のキラル配位子としての機能を評価するために不斉触媒反応への適用を行った。Figure 3-7 には、ピラゾールを含むヘテロ芳香環における pK_aH 値を示した [14]。

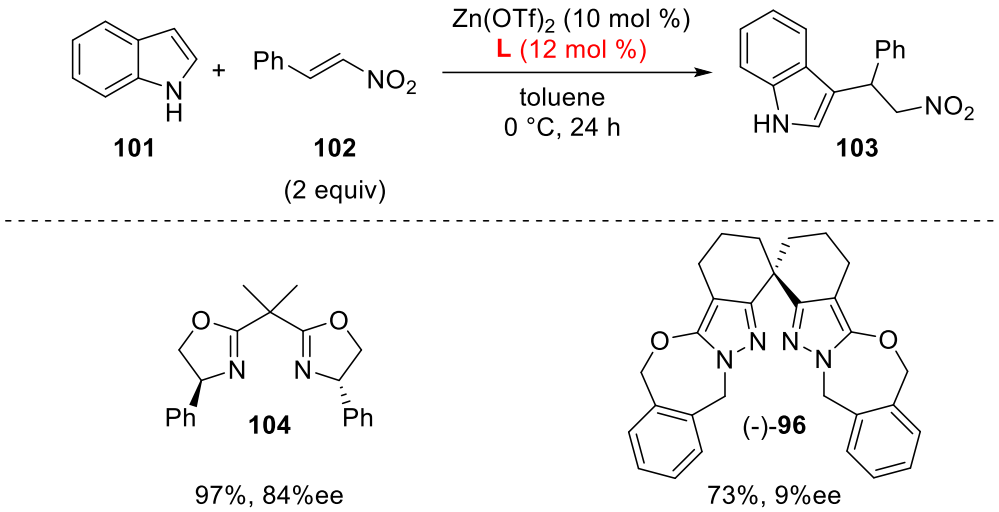
Figure 3-8. pK_aH value of heteroaromatic compounds



比較的弱い σ ドナー性を示す配位子として利用されるピリジンよりもピラゾールの pK_aH 値は低いため、第一章、第二章で述べた SPRIX やスピロビスイソオキサゾール同様に、弱い σ ドナー性を示す配位子として働くことが予想される。それ故、**96** が配位した亜鉛錯体の Lewis 酸触媒としての機能を期待して、Friedel-Crafts 反応ならびにマイケル付加反応をモデル反応として検討を行った。

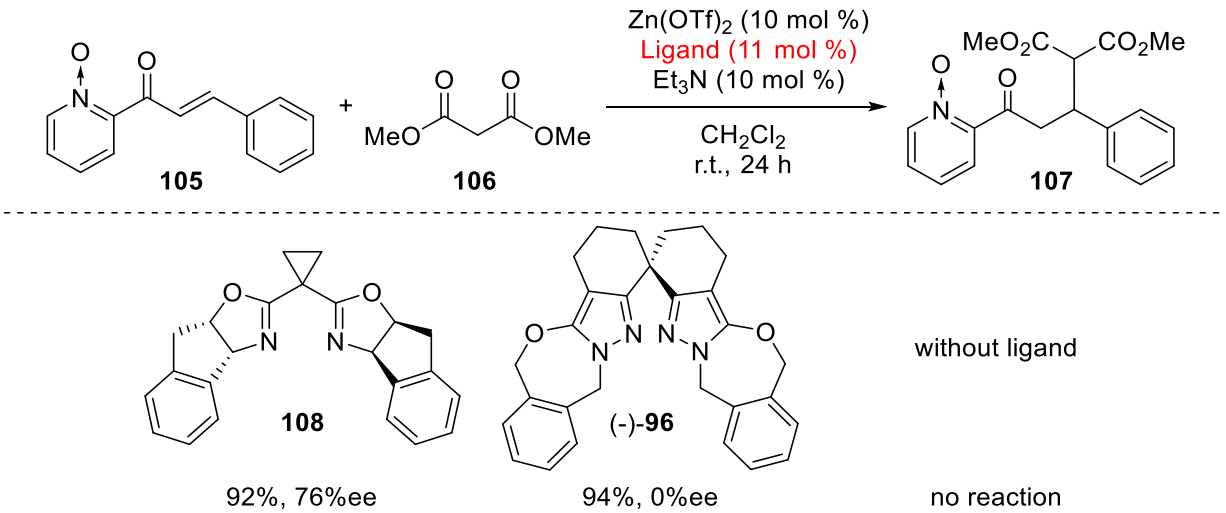
まず、Friedel-Crafts 反応への適用を試みた（Scheme 3-17）。2006 年に Zhou らは、インドール（**101**）と α ーニトロスチレン（**102**）を基質とした Friedel-Crafts 反応において、BOX 配位子 **104** と $Zn(OTf)_2$ を触媒として用いることで、目的の化合物 **103** が 97%収率、84% ee で得られることを報告している [15]。そこで、Zhou らと同様の系を用い、キラル配位子としてスピロビスピラゾール **96** を用いて不斉誘起能を調査した。その結果、目的の生成物 **103** が 73%収率、9% ee で得られた。エナンチオ選択性は低いものの、**96** がキラル配位子として機能することが確認できた。

Scheme 3-17. Asymmetric Friedel-Crafts reaction



次に、マイケル付加反応への適用を試みた（Scheme 3-18）。2011 年に Singh らは、**105** を基質としたマロン酸エステル **106** のマイケル付加反応において、BOX 配位子 **108** と $Zn(OTf)_2$ を触媒として用いることで、目的の化合物 **107** が 92%収率、76% ee で得られることを報告している [15]。そこで、Singh らと同様の系を用い、キラル配位子としてスピロビスピラゾール **96** を用いて不斉誘起能を調査した。その結果、目的の生成物 **107** が 73%収率、9% ee で得られた。エナンチオ選択性の発現は見られなかったが、本反応は配位子を用いない場合には進行しないため、**96** と二価亜鉛からなる錯体が高い反応活性を有していることが確認された。

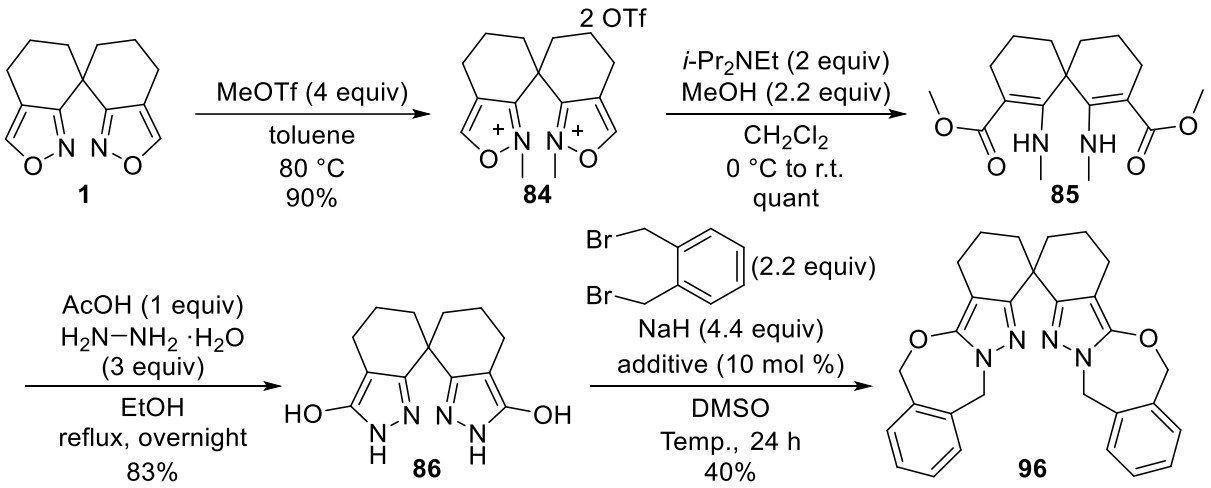
Scheme 3-18. Asymmetric Michael addition



第五節　第三章のまとめ

今回筆者は、イソオキサゾール環からピラゾール環への官能基変換を鍵として、新規スピロ型キラルピラゾール配位子の開発に成功した。スピロビスピラゾール配位子はスピロビスイソオキサゾール **1** を出発原料として、４ステップで合成した。

Scheme 3-19. Synthesis of **96**



X 線結晶構造解析により、**96** の構造を明らかにし、種々の遷移金属との錯体形成により、二価亜鉛とスムーズに錯体形成が進行することを 1H NMR および ESI-HRMS により確認した。

また、不斉触媒反応への適用を行い、**96** の不斉誘起能について調査したところエナンチオ選択性の発現および反応促進効果が確認できた。しかしながら、不斉誘起能は低く、更なる構造検討を行うことで不斉環境の改善が必要である。

参考文献

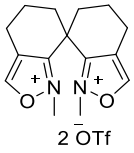
1) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1883**, *16*, 2597.
2) Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. Ed.; *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition* ; Wiley-VCH: Wienheim, Germany, **2008**.
3) Trofimenko, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 943.
4) (a) Ojwach O. S.; Darkwa, J. *Inorg. Chim. Acta.* **2010**, *363*, 1947. (b) Halcrow, M. A. *Dalton Trans.* **2009**, 2059. (c) Pérez, J.; Riera, L. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2009**, 4913. (c) Mukherjee, R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151. (d) A.P. Sadimenko, S.S. Basson *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 247.
5) Tokar, C. J.; Kettler, P. B.; Tolman, W. B. *Organometallics* **1992**, *11*, 2737.
6) (a) Kotsuki, H.; Wakao, M.; Hayakawa, H.; Shimanouchi, T.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8915. (b) Togni, A.; Burckhardt, U.; Gramlich, V.; Pregosin, P. S.; Salzmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118, 1031* (c) Satake, A.; Kadohama, H.; Koshino, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 3597. (d) Kashima, C.; Tsukamoto, Y.; Miwa, Y.; Higashide, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2001** *38*, 601. (e) Seubert, C. K.; Sun, Y.; Thiel, W. R. *Dalton Trans.* **2009**, 4971. (f) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu F.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 82. (g) Kramer, J. J. P.; Nieger, M.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 541.
7) Takizawa, S.; Honda, Y.; Arai, M. A.; Kato, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2551.
8) Olofson, R. A.; Morrison, D. S.; Banerji, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2652.
9) Kees, K. L.; Fitzgerald, Jr. J. J.; Steiner, K. E.; Mattes, J. F.; Mihan, B.; Tosi, T.; Mondoro, Diane.; McCalebr, M. L. *J. Med. Chem*. **1996**, *39*, 3920.
10) Díaz, J. L.; Cuberes, R.; Berrocal, J.; Contijoch, M.; Christmann, U.; Fernández, A.; Port, A.; Holenz, J.; Buschmann, H.; Laggner, C.; Serafini, M. T.; Burgueño, J.; Zamanillo, D.; Merlos, M.; Vela, J. M.; Almansa, C. *J. Med. Chem*. **2012**, *55*, 8211.
11) Huang, H.; Si, P.; Wang, L.; Xu, Y.; Xu, X.; Zhu, J.; Jiang, H.; Li, W.; Chen, L.; Li, J. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1184.
12) Arakawa, K.; Miyasaka, T.; Ochi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 214.
13) Patel, M. V.; Bell, R.; Majest, S.; Henry, R.; Kolasa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7058.
14) Catalán, J.; Elguero, J. *J. Heterocyclic Chem*. **1984**, *21*, 269.
15) Jia, Y.-X.; Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75.

実験項

General considerations

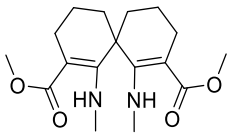
All 1H and 13C NMR spectra were recorded at 25 ℃ on a JEOL ECS400 spectrometer (400 MHz for 1H, 100 MHz for 13C) or Avance III 700 (BRUKER) (700 MHz for 1H, 176 MHz for 13C). Chemical shifts are reported in δ ppm referenced to an internal tetramethylsilane standard for 1H NMR. Chemical shifts of 13C NMR are given relative to CDCl3 (δ 77.0). ESI mass spectra were recorded on a Thermo Fisher, LTQ ORBITRAP XL. Melting points were measured using a Yanaco melting point apparatus MP-S9 and were uncorrected. Optical rotations were measured with a JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on JASCO HPLC system (JASCO PU 2080 pump and MD-2010 UV/Vis detector). Anhydrous dichloromethane, THF and toluene were purchased from Kanto Chemicals and were used without further purification. Other solvents were purified prior to use by standard techniques. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received. Column chromatography was conducted on Kishida Silica Gel (spherical, 63–200 μm).

4,4', 5,5', 6,6', 7,7'-pctahydro-7,7'-spirobi[benzo[c]isoxazolium]; trifluoromethanesulfonate (84).



To a solution of spiro bis(isoxazole) **1** (23 mg, 0.1 mmol) in toluene (2 mL) was added MeOTf (44 μL, 0.4 mmol), and stirred at 85 ℃ for 12 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH = 10/1-3/1) to afford **84** (50 mg). 90% yield. Brown solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{16}H_{23}N_2O_3$: *m*/*z* 291.1703 ([M-2OTf+MeO$^-$]$^+$), found: *m*/*z* 291.1703. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-D6): δ 9.51 (s, 2H), 4.31 (s, 6H), 3.15 (d, 2H, *J* = 16.5 Hz), 3.08–2.97 (m, 2H), 2.71 (d, 2H, *J* = 14.7 Hz), 2.37 (t, 2H, *J* = 14.2 Hz), 2.27–2.17 (m, 2H), 2.14–2.02 (m, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.1 (CH), 157.1 (C), 122.65 (C), 41.02 (CH_3), 37.22 (C), 31.1 (CH_2), 29.1 (CF_3), 17.2 (CH_2), 17.4 (CH_2).

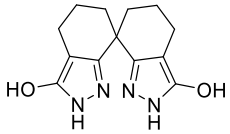
Dimethyl 1,7-bis(methylamino)spiro[5.5]undeca-1,7-diene-2,8-dicarboxylate (85).



To a solution of **84** (500 mg, 0.9 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) cooled to 0 ℃ was added *i*-Pr_2NEt (0.3 mL, 1.8 mmol), which was stirred for 5 minutes. To this solution was added MeOH (80 μL, 1.98 mmol) at 0 ℃ slowly, and stirred at room temperature for overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hex/EtOAc = 5/1) to afford **85** (290.0 mg). Quant.

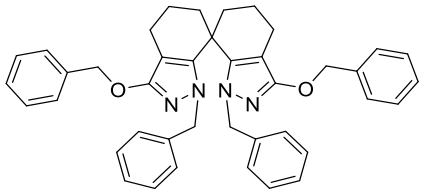
White soild. HRMS (ESI): calcd for $C_{17}H_{26}N_2NaO_4$: *m*/*z* 345.1790 ([M+Na]$^+$), found: *m*/*z* 345.1785. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.59-9.51 (br, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.90 (d, 6H, *J* = 5.5 Hz), 2.64–2.56 (m, 2H), 2.22–2.21 (m, 2H), 1.99 (d, 2H, *J* = 13.7 Hz), 1.79 (td, 2H, *J* = 12.8 Hz, *J* = 4.6 Hz), 1.69–1.61 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5 (C), 164.9 (C), 88.6 (C), 50.6 (CH_3), 42.6 (C), 32.4 (CH_2), 30.4 (CH_3), 23.9 (CH_2), 18.4 (CH_2).

2,2',4,4',5,5',6,6'-octahydro-7,7'-spirobi[indazole]-3,3'-diol (86).



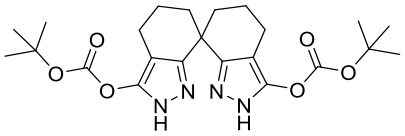
To a solution of **85** (100 mg, 0.3 mmol) in EtOH (4.5 mL) was added hydrazine hydrate (45 µL, 0.9 mmol), and AcOH (17 µL, 0.3 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 85 ℃ for overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered and washed with EtOAc. After removal of volatiles, desired product **86** was afforded in 83% yield (64.8 mg). White soild. HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{16}N_4NaO_2$: *m*/*z* 283.1171 ([M+Na]$^+$), found: *m*/*z* 283.1165. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-D6): δ 10.9 (br, 2H), 9.38 (br, 2H) 2.32–2.24 (m, 4H), 1.94 (t, 2H, *J* = 10.5 Hz), 1.79–1.74 (m, 2H), 1.71–1.63 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (176 MHz, DMSO-D6): δ 158.2 (C), 144.3 (C), 99.2 (C), 36.6 (CH_2), 35.0 (C), 20.0 (CH_2), 19.5 (CH_2).

1,1'-dibenzyl-3,3'-bis(benzyloxy)-1,1',4,4',5,5',6,6'-octahydro-7,7'-spirobi[indazole] (87).



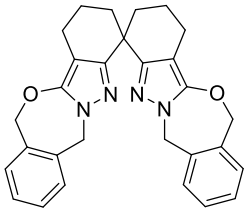
To a solution of NaH (60% in oil, 9.2 mg, 0.23 mmol) in DMSO (1.5 mL) was added **86** (10 mg, 0.038 mmol) at 0 ℃, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture was added a solution of BnBr (21.3 µL, 0.18 mmol) in DMSO (0.25 mL) and a solution of TBAI (1.4 mg, 3.8 µmol) in DMSO (0.25 mL). The reacion mixture was stirred for 24 h at rt. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH_4Cl. This mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc = 30/1-20/1) to give **87** (10.3 mg, 43% yield). White solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{41}H_{40}N_4NaO_2$: *m*/*z* 643.3049 ([M+Na]$^+$), found: *m*/*z* 643.3043. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz), 7.42-7.31 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 6H), 6.95-6.91 (m, 4H), 5.32 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz), 5.28 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz), 4.67 (d, 2H, *J* = 16.3 Hz), 4.45 (d, 2H, *J* = 16.3 Hz), 3.64 (s, 6H), 2.64–2.56 (m, 2H), 2.31–2.24 (m, 2H), 1.90 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz), 1.70–1.61 (m, 4H). ^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (C), 142.6 (C), 137.7 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 102.6 (C), 70.3 (CH_2), 52.4 (CH_2), 36.0 (C), 33.8 (CH_2), 19.5 (CH_2), 19.4 (CH_2). The signal for an aromatic quaternary carbon was overlapped with another peak.

Di-tert-butyl (2,2',4,4',5,5',6,6'-octahydro-7,7'-spirobi[indazole]-3,3'-diyl) bis(carbonate) (89).



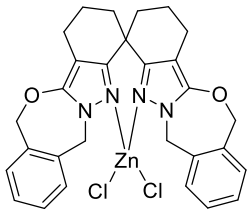
To a solution of **86** (132 mg, 0.51 mmol) and Triethylamine (0.16 mL, 1.1 mmol) in DMSO (8 mL) was added Boc_2O (223 mg, 1.0 mmol) in DMSO (2 mL) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 12 h at rt. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NaH_2PO_4. This mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc = 2/1) to give **89** (208 mg, 90% yield). Colorless solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{23}H_{32}N_4NaO_6$: *m*/*z* 483.2220 ($[M+Na]^+$), found: *m*/*z* 483.2212. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.0 (br, 2H) 2.50–2.36 (m, 4H), 1.99–1.92 (m, 4H), 1.85–1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 18H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ152.5 (C), 151.24 (C), 144.63 (C), 105.63 (C), 83.81 (C), 35.2 (C), 35.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 19.5 (CH_2), 18.7 (CH_2).

2,2',3,3',7,7',12,12'-octahydro-1H,1'H-4,4'-spirobi[benzo[5,6][1,3]oxazepino[3,2-b]indazole] (96).



To a solution of NaH (60% in oil, 20 mg, 0.51 mmol) in DMSO (6 mL) was added **86** (30 mg, 0.12 mmol) at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 1 h at rt. To the mixture was added a solution of 1,2-bis(bromomethyl)benzene **94** (66.8 mg, 0.25 mmol) in DMSO (5 mL) and a solution of TBAI (4.25 mg, 12 µmol) in DMSO (1 mL). The reacion mixture was stirred for 24 h at rt. The reaction was quenched by addition of sat. aq. NH_4Cl. This mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, successively dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc = 30/1-20/1) to give **96** (21.2 mg, 40% yield). White solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{29}H_{28}N_4NaO_2$: *m*/*z* 465.2291 ($[M+H]^+$), found: *m*/*z* 465.2281. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.27 (m, 8H), 5.45 (d, 2H, *J* = 15.3 Hz), 5.38 (d, 2H, *J* = 15.3 Hz), 5.25 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz), 5.19 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz), 2.50–2.32 (m, 4H), 2.17–2.08 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ153.2 (C), 149.1 (C), 136.2 (C), 135.3 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 99.2 (C), 70.9 (CH_2), 54.2 (CH_2), 37.4 (CH_2), 36.8 (C) , 19.5 (CH_2), 19.4 (CH_2).

[$ZnCl_2$·96] (100).



A mixture of ZnCl2 (1 equiv) and **96** (1 equiv) in THF was stirred at room temperature for 2 h. After removal of valatiles, the desired product was afforded **100**. Quant. White solid. HRMS (ESI): calcd for $C_{29}ClH_{28}N4NaO_2Zn$: *m*/*z* 563.1187 ([M-Cl]$^+$), found: *m*/*z* 563.1180. ^{1}H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ7.54 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.46-7.42 (m, 6H), 6.00 (d, 2H, *J* = 15.1 Hz), 5.52 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz), 5.41 (d, 2H, *J* = 15.1 Hz), 5.23 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz), 2.44–2.40 (m, 4H), 2.08 (dt, 2H, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.4 Hz), 1.88–1.82 (m, 4H), 1.61–1.55 (m, 2H). ^{13}C{^{1}H} NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ 154.2 (C), 152.8 (C), 134.2 (C), 133.3 (C), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 101.0 (C), 70.4 (CH_2), 53.8 (CH_2), 36.3 (C), 32.5 (CH_2), 15.9 (CH_2), 15.6 (CH_2).

The signal for an aromatic CH carbon was overlapped with another peak.

Experimental

Data Collection

A colorless block crystal of $C_{29}H_{28}N_4O_2$ having approximate dimensions of 0.327 x 0.254 x 0.191 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku Mercury70 diffractometer using graphite monochromated Mo-Kα radiation.

The crystal-to-detector distance was 44.93 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive monoclinic cell with dimensions:

a = 10.902(6) Å
b = 16.517(8) Å β = 105.645(7)°
c = 13.206(7) Å
V = 2290(2) Å^3

For Z = 4 and F.W. = 464.57, the calculated density is 1.348 g/cm^3. The reflection conditions of:

h0l: l = 2n
0k0: k = 2n

uniquely determine the space group to be:

$P2_1/c$ (#14)

The data were collected at a temperature of -149 ± 1°C to a maximum 2θ value of 55.0°. A total of 744 oscillation images were collected. A sweep of data was done using ϕ oscillations from -80.0 to 100.0° in 0.5° steps. The exposure rate was 30.0 [sec./°]. The

detector swing angle was 20.26º. A second sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0º in 0.5º steps. The exposure rate was 30.0 [sec./º]. The detector swing angle was 20.26º. Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0º in 0.5º steps. The exposure rate was 30.0 [sec./º]. The detector swing angle was 20.26º. Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0º in 0.5º steps. The exposure rate was 30.0 [sec./º]. The detector swing angle was 20.26º. Another sweep was performed using ω oscillations from -20.0 to 28.0º in 0.5º steps. The exposure rate was 30.0 [sec./º]. The detector swing angle was 20.26º. The crystal-to-detector distance was 44.93 mm. Readout was performed in the 0.137 mm pixel mode.

Data Reduction

Of the 17582 reflections that were collected, 5225 were unique (R_{int} = 0.0418); equivalent reflections were merged. Data were collected and processed using CrystalClear (Rigaku).

The linear absorption coefficient, μ, for Mo-Kα radiation is 0.863 cm^{-1}. An empirical absorption correction was applied which resulted in transmission factors ranging from 0.707 to 0.984. The data were corrected for Lorentz and polarization effects.

Structure Solution and Refinement

The structure was solved by direct methods[2] and expanded using Fourier techniques. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. The final cycle of full-matrix least-squares refinement[3] on F^2 was based on 5225 observed reflections and 344 variable parameters and converged (largest parameter shift was 0.00 times its esd) with unweighted and weighted agreement factors of:

$$R1 = \Sigma \; | \, |Fo| - |Fc| \, | \; / \; \Sigma \; |Fo| = 0.0628$$

$$wR2 = [\; \Sigma \; (\; w \; (Fo^2 - Fc^2)^2 \;) / \; \Sigma \; w(Fo^2)^2]^{1/2} = 0.2068$$

The standard deviation of an observation of unit weight[4] was 1.01. A Sheldrick weighting scheme was used. Plots of Σ w (|Fo| - |Fc|)^2 versus |Fo|, reflection order in data collection, sin θ/λ and various classes of indices showed no unusual trends. The maximum and minimum peaks on the final difference Fourier map corresponded to 0.93 and -0.50 $e^-/Å^3$, respectively.

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber[5]. Anomalous dispersion effects were included in Fcalc[6]; the values for $\Delta f'$ and $\Delta f''$ were those of Creagh and McAuley[7]. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell[8]. All calculations were performed using the CrystalStructure[9,10] crystallographic software package.

References

(1) CrystalClear: Rigaku Corporation, 1999. CrystalClear Software User's Guide, Molecular Structure Corporation, (c) 2000.J.W.Pflugrath (1999) Acta Cryst. D55, 1718-1725.

(2) SIR92: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M., Polidori, G., and Camalli, M. (1994) J. Appl. Cryst., 27, 435.

(3) Least Squares function minimized:

$$\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2 \qquad \text{where w = Least Squares weights.}$$

(4) Standard deviation of an observation of unit weight:

$$[\Sigma w(F_o^2-F_c^2)^2/(N_o-N_v)]^{1/2}$$

where: N_o = number of observations
N_v = number of variables

(5) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Table 2.2 A (1974).

(6) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

(7) Creagh, D. C. & McAuley, W.J .; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992).

(8) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H..; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).

(9) CrystalStructure 4.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(10) CRYSTALS Issue 11: Carruthers, J.R., Rollett,J.S., Betteridge, P.W., Kinna, D., Pearce, L., Larsen, A., and Gabe, E. Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK. (1999)

EXPERIMENTAL DETAILS

A. Crystal Data

Empirical Formula	$C_{29}H_{28}N_4O_2$
Formula Weight	464.57
Crystal Color, Habit	colorless, block
Crystal Dimensions	0.327 X 0.254 X 0.191 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 10.902(6) Å b = 16.517(8) Å c = 13.206(7) Å β = 105.645(7) ° V = 2290(2) Å^3
Space Group	$P2_1/c$ (#14)
Z value	4
D_{calc}	1.348 g/cm^3
F_{000}	984.00
μ(MoKα)	0.863 cm^{-1}

B. Intensity Measurements

Diffractometer	Mercury70
Radiation	MoKα (λ = 0.71075 Å) graphite monochromated
Voltage, Current	50kV, 100mA
Temperature	-149.8ºC
Detector Aperture	70 x 70 mm
Data Images	744 exposures
ω oscillation Range	-80.0 - 100.0º
Exposure Rate	30.0 sec./º
Detector Swing Angle	20.26º
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0º
Exposure Rate	30.0 sec./º
Detector Swing Angle	20.26º
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0º
Exposure Rate	30.0 sec./º
Detector Swing Angle	20.26º
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0º

Exposure Rate	30.0 sec./^{o}
Detector Swing Angle	20.26^{o}
ω oscillation Range	-20.0 - 28.0^{o}
Exposure Rate	30.0 sec./^{o}
Detector Swing Angle	20.26^{o}
Detector Position	44.93 mm
Pixel Size	0.137 mm
$2\theta_{max}$	55.0^{o}
No. of Reflections Measured	Total: 17582 Unique: 5225 (R_{int} = 0.0418)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.707 - 0.984)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	Σ w (Fo^2 - Fc^2)^2
Least Squares Weights	$1/[0.0047Fo^2+1.0000\sigma(Fo^2)]/(4Fo^2)$
$2\theta_{max}$ cutoff	55.0^o
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	5225
No. Variables	344
Reflection/Parameter Ratio	15.19
Residuals: R1 (I>2.00σ(I))	0.0628
Residuals: R (All reflections)	0.0822
Residuals: wR2 (All reflections)	0.2068
Goodness of Fit Indicator	1.006
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.93 $e^-/Å^3$
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.50 $e^-/Å^3$

総括

本論文をまとめると次のようになる。

第二章　Pd触媒によるイソオキサゾール環5位での直接的アリール化反応の開発とキラル配位子の修飾

（1）未だ報告例のないイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール反応の開発に成功した。2 価パラジウム塩（$PdCl_2(MeCN)_2$）と 2 座ホスフィン配位子（DPPBz）を触媒として用い、AgF を添加することにより、イソオキサゾール環 5 位での C–H 結合活性化が効率よく進行し、目的のクロスカップリング体が最高収率 86%で得られた。

（2）4 位と 5 位に C–H 結合を持つイソオキサゾール化合物を用いて、本反応が 5 位選択的に進行することを明らかにした。この位置選択性は C–H 結合の酸性度の違いに起因し、本反応では酸性度のより高い 5 位で優先的に活性化が進行したと考えられる。

（3）反応機構に関する調査では、速度論的同位体効果より C–H 結合の切断が律速段階であること明らかにした。また、反応中間体の合成や速度論に基づいて、本反応における不均化経路の存在を明らかにした。

（4）イソオキサゾール環5位での直接的アリール反応を応用した、スピロ型イソオキサゾール配位子の新規修飾法の確立に成功した。本手法により、スピロビスイソオキサゾール配位子やスピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子に対して様々なアリール基を容易に導入できる。さらに、合成した配位子についてパラジウム触媒によるアルケニルアルコールのタンデム型環化反応へと適用したころ、1ーナフチル基を有するスピロイソオキサゾリンーイソオキサゾール配位子を用いた場合に目的の環化体を72%収率、99% eeで得ることに成功した。

本研究は下記の一報により既に公開されている。

“Palladium-Catalyzed Direct C–H Arylation of Isoxazoles at the 5-Position”

Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 9572.

第三章　イソオキサゾールの官能基変換によるスピロビスピラゾール配位子の開発

（1）イソオキサゾール環からピラゾール環への官能基変換を鍵として、新規スピロ型キラルピラゾール配位子の開発に成功した。スピロビスピラゾール配位子はスピロビスイソオキサゾール（**1**）を出発原料として、４ステップで合成可能である。

（2）X 線結晶構造解析により、**106** の構造を明らかにし、種々の遷移金属との錯体形成により、二価亜鉛とスムーズに錯体形成が進行することを 1H NMR および ESI-HRMS により確認している。

（3）また、不斉触媒反応への適用を行い、**106**の不斉誘起能について調査したところエナンチオ選択性の発現および反応促進効果が確認できた。しかしながら、不斉誘起能は低く、更なる構造検討を行うことで不斉環境の改善が必要である。

謝辞

本研究を行うにあたり、大変な御理解を頂き御指導、御鞭撻を賜りました大阪大学産業科学研究所 笹井宏明 教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、直接御指導していただき、多大な御助言、御指導を頂きました大阪大学産業科学研究所 竹中和浩 助教に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、有益な御助言、御指導を頂きました大阪大学産業科学研究所 鈴木健之 准教授、滝澤忍 准教授に深く感謝いたします。

実験や普段の生活面でお世話になり、様々な面で助けて頂いた Sridharan Vellaisamy 博士、Mohanta Suman Chandra 博士、Das Priyabrata 博士、Jian-Fei Bai 博士、平田修一 博士、秋田三俊 博士、高谷修平 博士、Yogesh Dhage 博士、Fan Lulu 博士、Tue Minh-Nhat Nguyen 博士、林賢今 博士、Fernando Arteaga Arteaga 博士、吉田泰志 博士、Ismiyarto 博士、Mohamed Ahmed Abozeid Hussein 博士、脇田和彦 博士、Bijan Mohon Chaki 修士、Abhijit Sen 修士、小寺純平 修士、岸鉄馬 修士、武内芳樹 修士、坂井智弘 修士、澤田和弥 修士、土井貴裕 学士、一ノ瀬和弥 修士、米山心 修士、青木孝憲 学士、草場未来 学士、杉嵜晃将 学士、新居田恭章 学士、野本裕也 学士、H. D. P. Wathsala 学士、瀧石朋大 学士、に感謝いたします。

同期として共に励まし合い、公私にわたりお世話になりました、佐古真 博士、鈴木通恭 修士、永田佳大 修士に感謝いたします。

日常の事務や雑務等においてお世話して下さいました、事務補佐員の本多綾香さんに御礼申し上げます。

機器分析にあたり、ご協力頂きました、大阪大学産業科学研究所・総合解析センターの皆様に感謝いたします。

最後に、様々な形で支えて下さった家族に深く感謝いたします。

平成 29 年

重信　匡志