

# ロジウム・パラジウム触媒によるC-O結合切断交換 反応および付加反応を用いる多様な新規芳香族複素 環化合物の合成

著者	谷井 沙織
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301乙第9369号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00124062">http://hdl.handle.net/10097/00124062</a>

ロジウム・パラジウム触媒による C-O 結合切断交換反応

および付加反応を用いる多様な新規芳香族複素環化合物の合成

東北大学大学院薬学研究科

谷井 沙織

本学位論文は、下記の原著論文をもとに作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

#### 発表論文リスト

1. “A Palladium-Catalyzed Addition Reaction of Aroyl/Heteroaroyl Acid Anhydrides to Norbornene”  
Mieko Arisawa, Saori Tanii and Masahiko Yamaguchi  
*Chemical Communications*, **2014**, *50*, 15267-15270.
2. “Palladium-Catalyzed Addition Reaction of Thioesters to Norbornenes”  
Mieko Arisawa, Saori Tanii, Tomoki Yamada and Masahiko Yamaguchi  
*Tetrahedron*, **2015**, *71*, 6449-6458.
3. “Rhodium-Catalyzed Transformation of Heteroaryl Aryl Ethers into Heteroaryl Fluorides”  
Mieko Arisawa, Saori Tanii, Takeru Tazawa and Masahiko Yamaguchi  
*Chemical Communications*, **2016**, *52*, 11390-11393.
4. “Rhodium-Catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl) Ethers Using Heteroaryl Exchange Reaction”  
Saori Tanii, Mieko Arisawa, Takaya Tougo, Kiyofumi Horiuchi and Masahiko Yamaguchi  
*Synlett*, **2017**, *28*, 1601-1607.
5. “Synthesis of Unsymmetric HetAr-X-HetAr’ Compounds by Rhodium-Catalyzed Heteroaryl Exchange Reactions”  
Mieko Arisawa, Saori Tanii, Takeru Tazawa and Masahiko Yamaguchi  
*Heterocycles*, **2017**, *94*, 2179-2207.
6. “Catalytic Method for the Synthesis of C–N-Linked Bi(heteroaryl)s Using Heteroaryl Ethers and N-Benzoyl Heteroarenes”  
Saori Tanii, Mieko Arisawa, Takaya Tougo and Masahiko Yamaguchi  
*Organic Letters*, **2018**, *20*, 1756-1759.

#### 参考論文リスト

1. “Rhodium-Catalyzed P–P Bond Exchange Reaction of Diphosphine Disulfides”  
Mieko Arisawa, Tomoki Yamada, Saori Tanii, Yuta Kawada, Hisako Hashimoto and Masahiko Yamaguchi  
*Chemical Communications*, **2016**, *52*, 13580-13583.
2. “Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical 1,4-Dithiins by Rhodium-Catalyzed Sulfur Addition Reaction to Alkynes”

Mieko Arisawa, Takuya Ichikawa, Saori Tanii and Masahiko Yamaguchi  
*Synthesis*, **2016**, *48*, 3107-3119.

3. “Rhodium-Catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl) Sulfides Using Heteroaryl Ethers and *S*-Heteroaryl Thioesters via Heteroarylthio Exchange”

Mieko Arisawa, Takeru Tazawa, Saori Tanii, Kiyofumi Horiuchi and Masahiko Yamaguchi  
*The Journal of Organic Chemistry*, **2017**, *82*, 804-810.

本文中で用いた以下の用語および試薬は、下記のように表記した。

Ar	aryl	Mass	mass spectrometry
br	broad	Me	methyl
Bu	butyl	min.	minute(s)
ca.	circa	mol	mole(s)
calcd	calculated	mol%	moles percent
cat.	catalyst	<i>m/z</i>	mass-to-charge ratio
cod	cyclooctadiene	<i>n-</i>	normal
d	doublet	N.D. (n.d.)	not detected
dd	double doublet	N.R. (n.r.)	no reaction
dba	dibenzylideneacetone	NMR	nuclear magnetic resonance
DMF	<i>N,N'</i> -dimethylformamide	NOE	nuclear Overhauser effect
DPEphos	Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether	<i>o-</i>	ortho
dppBz	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene	<i>p-</i>	para
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane	PEG	polyethylene glycol
dppp	1,2-bis(diphenylphosphino)propane	Ph	phenyl
dppb	1,2-bis(diphenylphosphino)butane	refl.	reflux
dpppro	1,2-bis(diphenylphosphino)pentane	r.t.	room temperature
dpph	1,2-bis(diphenylphosphino)hexane	s	singlet
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	solv.	solvent
EI	electron-impact	<i>t</i>	triplet
Et	ethyl	<i>t-</i>	tertiary
etc.	et cetera	Temp.	temperature
equiv.	equivalent(s)	tol	tolyl
h	hour(s)	THF	tetrahydrofuran
HetAr	heteroaryl	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
HRMS	high resolution mass spectrometry	trace	trace amount
Hz	hertz		
IR	infrared spectroscopy		
M	metal		
<i>m-</i>	meta		
m	multiplet		

## 目次

序論	1
本論	
第一章 複素環・芳香環エーテルを用いた非対称ビス複素環エーテルの触媒的合成法の開発	
第一節 序	15
第二節 非対称ビス複素環エーテルの触媒的合成	23
第二章 複素環フッ素化物の触媒的合成法の開発	
第一節 序	32
第二節 複素環フッ素化物の触媒的合成	39
第三章 複素環・芳香環エーテルと <i>N</i> -ベンゾイル複素環化合物の C-N 結合生成によるビス複素環化合物の触媒的合成法の開発	
第一節 序	47
第二節 C-N 結合型ビス複素環化合物の触媒的合成	61
第四章 カルボン酸無水物 C-O 結合の切断を伴うノルボルネン誘導体へのパラジウム触媒的付加反応	69
第五章 芳香族チオエステル C-S 結合の切断を伴うノルボルネン誘導体へのパラジウム触媒的付加反応	81
結論	88
実験項	92
引用文献	147
謝辞	152

## 序論

二つの芳香族環 Ar と Ar' の間に一原子リンカー X (X = O, S, CH<sub>2</sub>) を有するビス芳香族化合物 Ar-X-Ar' は医農薬品で多く見られる部分構造である。ビス芳香族エーテル、スルフィド、メタンは生物活性発現に有望な部分構造 privileged structure とされており、ループ利尿薬である bumetanide や、副腎皮質癌の治療薬である mitotane などの化合物に含まれている (Figure 1)<sup>1)</sup>。ビス芳香族化合物 Ar-X-Ar' (X = O, S, CH<sub>2</sub>) の一つの芳香環を複素芳香環に置換した、複素芳香環・芳香環化合物 HetAr-X-Ar (X = O, S, CH<sub>2</sub>) もまた、生理活性物質などにみられ、腎癌などの治療薬である sorafenib などに含まれている (Figure 2)<sup>2)</sup>。なお、本博士論文では、主に芳香族性を有する複素芳香環を取り上げるが、簡略化のため「複素芳香環」を以下「複素環」と記載することとする。このことから、二つの複素環の間に一原子リンカー X を有するビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X = O, S, CH<sub>2</sub>) はヘテロ原子を多数有しており、タンパク質や核酸構造に相互作用して新しい生物活性を発現することが十分に期待できる。加えて、一原子リンカー X による柔軟性や、芳香族複素環の多様な構造による物質多様性も期待できる。ところがこのような化合物を医農薬品に用いた例はごく限られる。例えば、免疫制御薬の一つである Azathioprine や、c-Met 阻害剤の AMG458 などが挙げられる程度である (Figure 3)<sup>3)</sup>。

Figure 1. Pharmaceutical products with Ar-X-Ar'

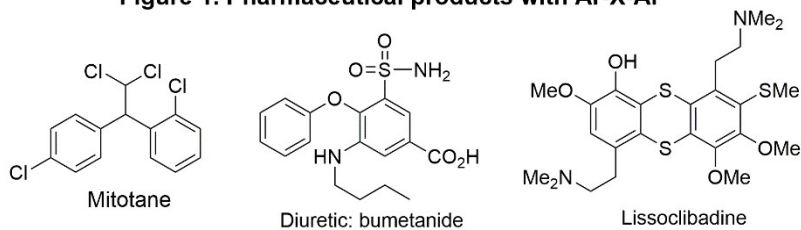


Figure 2. Pharmaceutical products with HetAr-X-Ar structures

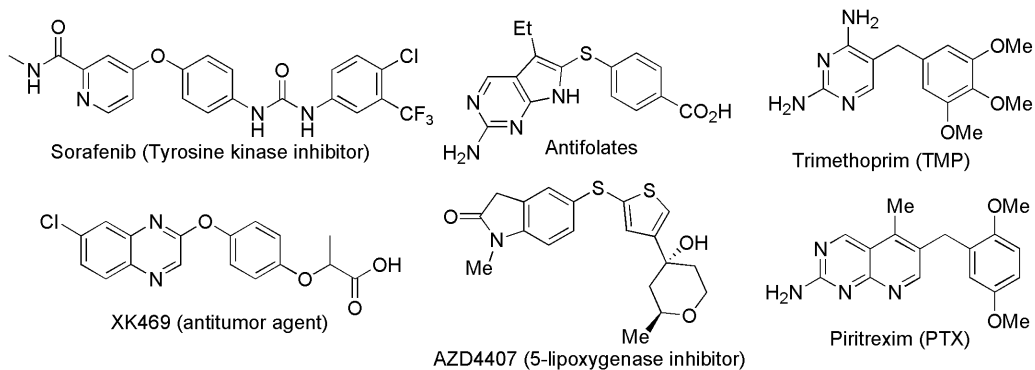
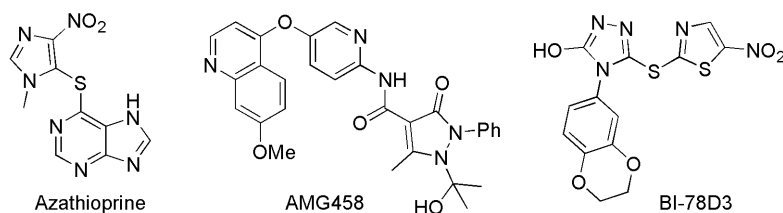


Figure 3. Pharmaceutical products with HetAr-X-HetAr'

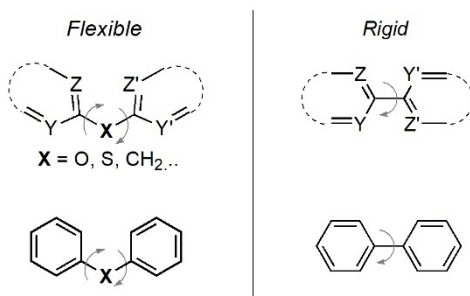


【一原子リンカーを含む非対称ビス複素環化合物の構造的特徴】

ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' では、分子構造の多様性とあわせて、コンフォメーションの多様性も重要である。非対称なビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X = O, S, CH<sub>2</sub>) は剛直な複素環部位と二つの回転可能で柔軟な  $sp^2C-sp^3X$  結合を持っており、この組み合わせによって様々なタンパク質や核酸構造に相互作用することができると考えられる。

ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' の構造と、近年クロスカップリング反応によって容易に合成できるようになったリンカー原子を欠くビス芳香族化合物 Ar-Ar' とビス複素環化合物 HetAr-HetAr' とを比較するとよく理解できる。後者は、回転可能な  $sp^2C-sp^2C$  結合を一つしか持っていないので、比較的硬い構造で、柔軟性や多様性に乏しい (Figure 4)。また、全体として直線性の構造である。

Figure 4. Flexibility of HetAr-X-HetAr' vs. HetAr-HetAr'



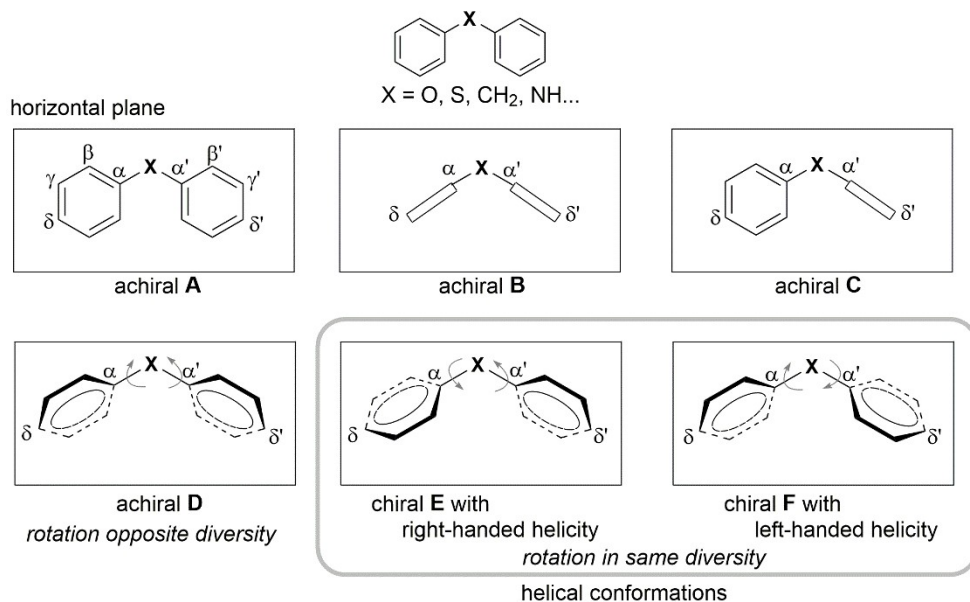
非対称ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X = O, S, CH<sub>2</sub>) のコンフォメーション多様性を考えるため、まずはジフェニル化合物 Ph-X-Ph (X = O, S, CH<sub>2</sub>, NH...) をモデルとした (Figure 5)。ここで、ヘテロ原子 X と、C( $\alpha$ )から C( $\delta$ )を含むフェニル基、C( $\alpha'$ )から C( $\delta'$ )を含むフェニル基について、X、C( $\alpha$ )、C( $\delta$ )、C( $\alpha'$ )、C( $\delta'$ ) は同一平面上にあり、これらを含む平面を水平面と名付けた。まずは、二つのフェニル基が水平面内にあるコンフォメーション **A** を考えることができる。次に、二つのフェニル基が共に水平面に直行したコンフォメーション **B** を考えることができる。さらに、C( $\alpha$ )から C( $\delta$ )を含む一方のフェニル基が水平面内であり、もう一方のフェニル基が水平面に直行したコンフォメーション **C** も取り得る。**A**、**B**、**C** はいずれもアキラルな構造である。Ph-X-Ph 構造にはさらに多様なコンフォメーションがあるが、以下、議論を簡略化するために水平面と二つのフェニル基の面との二面角が同一である場合を考える。ここで、フェニル基を含む面が捻じれたコンフォメーション **D**、**E**、**F** を考えることができる。二つのフェニル基が逆方向に捻じれたコンフォメーション **D** は、アキラルな構造である。二つのフェニル基が時計回りに捻じれたコンフォメーション **E** と反時計回りに捻じれたコンフォメーション **F** は、共にキラルな構造である。**E** と **F** をそれぞれ



右旋性擬ヘリックス構造と左旋性擬ヘリックス構造と呼ぶ。このように Ph-X-Ph 構造は、キラル擬ヘリックス構造を含む多様なコンフォメーションを取り得る。

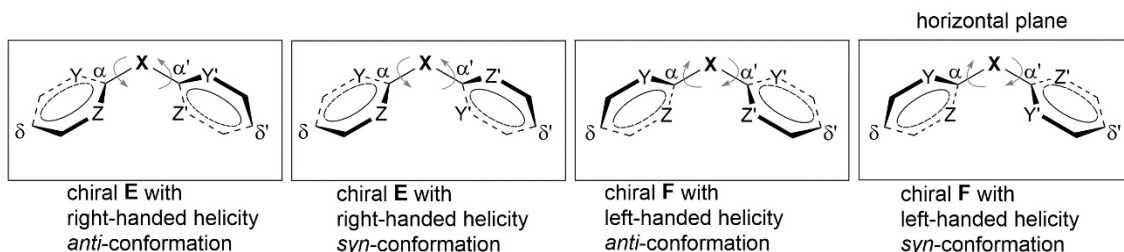
有機小分子がタンパク質あるいは核酸に相互作用するに当たっては、多くの場合に生体高分子のキラルな溝に入り込むと考えられる。従って Ph-X-Ph 化合物が擬キラル構造を含む多様なコンフォメーションを取り得ることは、このようなキラルな溝構造にうまく合う構造を与えやすいと考えられる。これが *privileged structure* と呼ばれる理由であろう。

Figure 5. Diverse conformation of Ph-X-Ph



キラル擬ヘリックス構造を有する E、F の二つのフェニル基を複素環に置換したビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X = O, S, CH<sub>2</sub>...) では、コンフォメーションはさらに多様である。複素環部の非対称性から下に示す 4 つのコンフォメーションを取ることができる (Figure 6)。右旋性擬ヘリックス構造を形成する場合、原子 Y 及び Y' が紙面に対して上下に位置している *anti*-コンフォメーション、原子 Y および Y' が紙面に対してどちらも奥側に位置している *syn*-コンフォメーションが考えられる (Figure 6, 左二つ)。左旋性擬ヘリックス構造も同様である (Figure 6, 右二つ)。

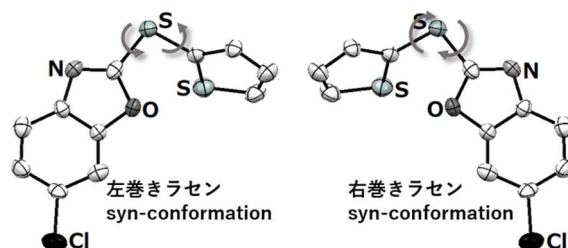
Figure 6. Chiral conformations of HetAr-X-HetAr' structure



非対称ビス複素環スルフィドが擬ヘリックス構造を有することは X 線結晶構造解析により観測できる (Figure 7)。著者は、X 線結晶構造解析にて 6-クロロ-2-(2-チエニル)チオベンゾキサゾールを観測した結果、ベンゾキサゾール環とチオフェン環が互いに捻じれた

構造をとり、イオウ原子と酸素原子が *syn* の位置にあるコンフォメーションを取ることを示した<sup>4)</sup>。

Figure 7. Ortep view of HetAr-S-HetAr' structure

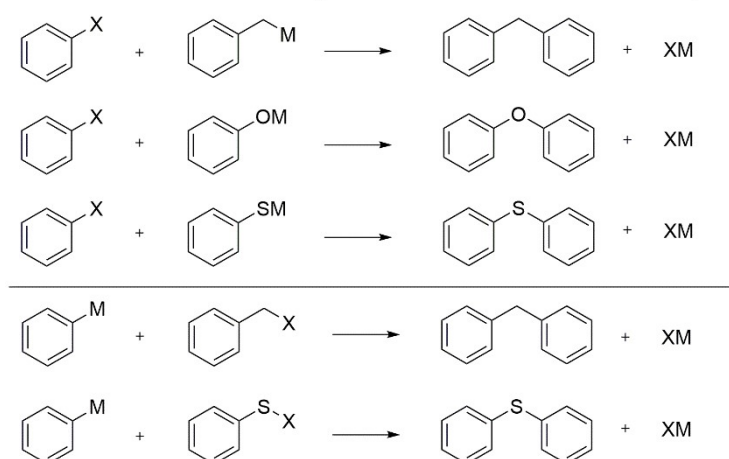


一原子リンカー X を有する非対称なビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X=O, S, CH<sub>2</sub>) は、多様なコンフォメーションを有することから、構造を微調節しながらタンパク質や核酸構造と相互作用できる。従って、このような非対称ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X=O, S, CH<sub>2</sub>) はタンパク質や核酸を標的とした新規医薬品として機能できると考えられる。しかしながら、本論で述べるようにこのような複素環化合物の利用例はほとんどない。非対称ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X=O, S, CH<sub>2</sub>) の一般的合成法が未開拓であるためである。

【非対称ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' の既存合成法における問題点】

ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' の合成の問題点について考察する。ビス芳香環化合物 Ar-X-Ar' と、芳香環・複素環化合物 HetAr-X-Ar (X=O, S, CH<sub>2</sub>) は一般に、化学量論量の塩基あるいは金属試薬を用いた芳香族ハロゲン化物との芳香族メチル化物、芳香族フェノキシド、芳香族チオラートの芳香族求核置換反応で合成される (Scheme 1、上段)<sup>5)</sup>。メタル化した芳香族化合物が用いられることもある (Scheme 1、下段)<sup>6)</sup>。

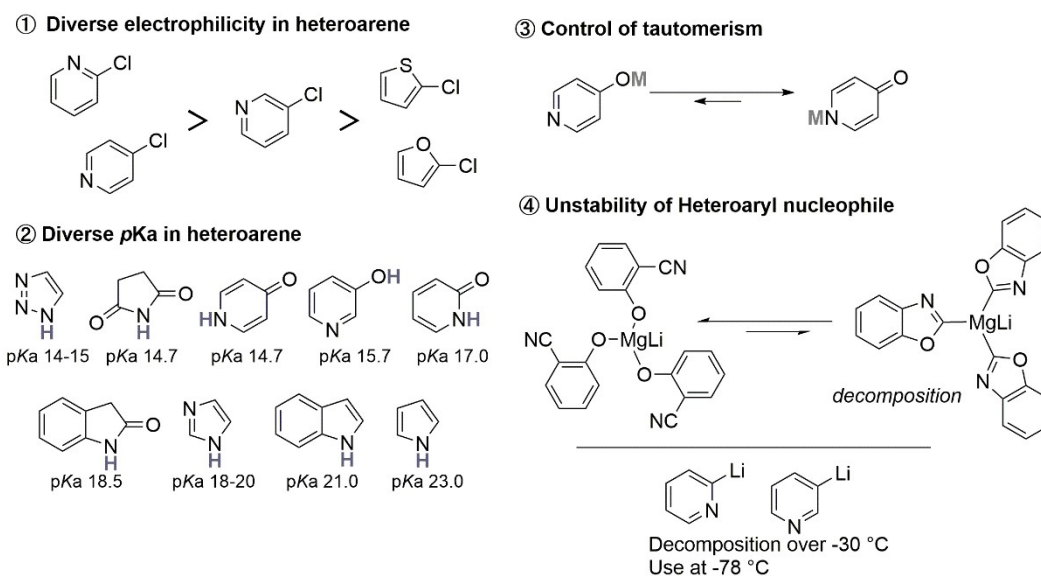
Scheme 1. Conventional synthesis method of Ar-X-Ar' compounds



この方法でベンゼン環を有する Ar-X-Ar' または Ar-X-HetAr 化合物の合成は比較的容易にできるが、二つの異なる芳香族複素環を有するビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X=O, S, CH<sub>2</sub>) の合成報告例は極めて限られる。この理由はいくつか考えられる (Figure 8)。① 求電子的性質の違い：芳香族複素環の環構造やヘテロ原子の位置により求電子的性質が大

大きく異なる。例えば、2-あるいは4-ピリジルハロゲン化物は3-ピリジルハロゲン化物よりも求電子的性質が高い。また、チオフェンやフランなどの電子豊富な5員環複素環ハロゲン化物は、6員環複素環ハロゲン化物よりも求電子的性質は低い。このため、反応条件の精査が必要となる。②芳香族複素環化合物の多様な酸性度<sup>7)</sup>: 複素環化合物の多様な構造のために、反応点とする水素原子の酸性度が大きく異なる。例えば、位置異性体である2-ヒドロキシピリジンと4-ヒドロキシピリジンでは酸性度が異なり、2-ヒドロキシピリジンのpKaは17.0であり、4-ヒドロキシピリジンではpKaが14.7である。また、同じアゾールでも1,2,3-トリアゾールではpKaが14-15であるのに対し、ピロールではpKaは23.0である。そのため、共役塩基の反応性も多様になり、塩基・反応剤および反応条件を基質に応じて個別に最適化する必要がある。③複数の反応点: 複数のヘテロ原子を有するので、反応部位は基質と反応条件に依存し、複数の反応点が存在する場合がある。例えば、4-ヒドロキシピリジンと4-ピリドンは互変異性体であり、窒素と酸素の両方で反応する可能性がある<sup>8)</sup>。④複素環求核剤の安定性の問題: メタル化によって生じた複素環求核剤はしばしば水や空気、熱に不安定なものがある。また、N-メタル化合物は有機溶媒に対する溶解性が低いため反応系が不均一となり、反応を複雑化させる要因となる。例えば、リチウムトリ(2-オキサゾリル)マグネシウム塩は、リチウム-2-(イソシアノ)エノレートに速やかに分解する<sup>9)</sup>。また、ピリジルリチウムは-30 °C以上で分解するため、通常は-78 °Cで使用する必要がある<sup>10)</sup>。

Figure 8. Diverse properties of heteroarenes

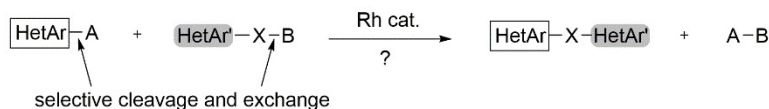


既存合成法はいずれも脱プロトン化によって生じた複素環の求核性を利用して、擬ハロゲン基を有する複素環化合物に攻撃することでビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' を得ている。従って化学量論以上の塩基や金属試薬を用いるため、これらの問題が必然的に生じる。これを解決するには新しい方法論が必要である。

ところで当研究室では、遷移金属触媒を用いて、ヘテロ原子を有する結合の切断交換反応の開発を行っている。これは遷移金属触媒のみを用いて、塩基を全く使用せずに共有結合間

の交換で新たな化合物を合成する手法である。これを用いれば、ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' の簡便合成が可能になると期待した。すなわち、HetAr-A 結合と HetAr'-X-B 結合間での単結合メタセシス反応を行えば、ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' の簡便合成になる (Scheme 2)。

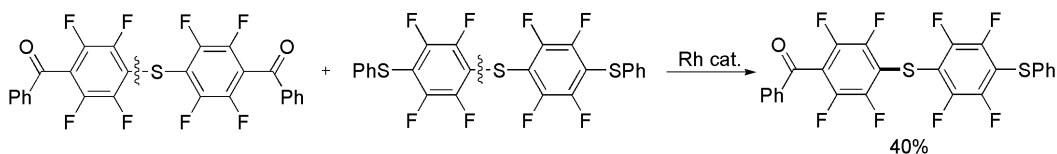
#### Scheme 2. Rh-catalyzed single bond metathesis reaction



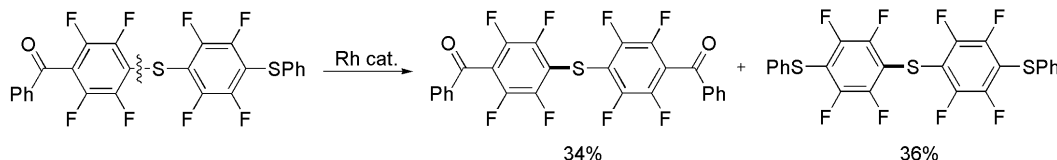
#### 【ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' 合成のための反応設計】

遷移金属触媒を用いる単結合メタセシス反応は、多くの場合に平衡反応を与える。これは、出発物 **S** と生成物 **P** の熱力学的エネルギーが近く、活性化エネルギーが遷移金属触媒により低下しているためである。たとえば、当研究室の市川が開発したロジウム触媒を用いる二種のジアリールスルフィド C-S 結合間のアリールチオ基交換反応<sup>11)</sup>では、出発物 **S** と生成物 **P** がともに類似の構造を有するため熱力学的安定性がほとんど変わらない。そのため、同条件下逆反応が進行する平衡反応系を与える (Scheme 3)。

#### Scheme 3. Rh-Catalyzed C-S bond exchange reaction

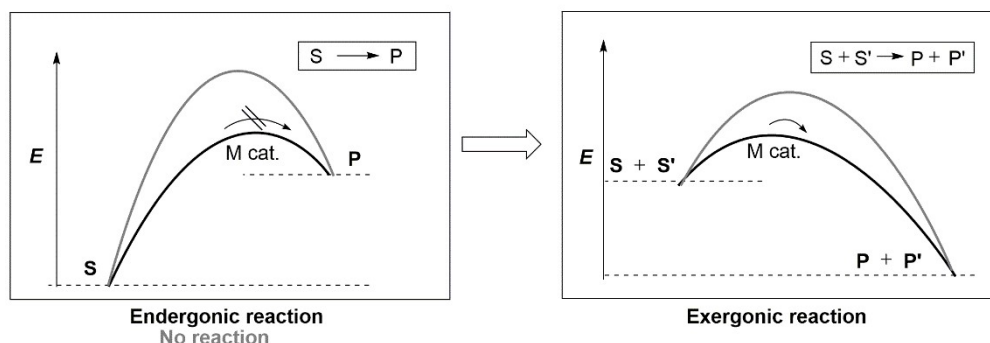


#### Reverse reaction



触媒は反応の活性化エネルギーを低下させるはたらきがあり、反応の出発物 **S** と生成物 **P** の熱力学的安定性を変えることはない。また、化学反応は常に高エネルギー状態から低エネルギー状態に向けて起こる。従って、**P** が **S** よりも低エネルギー状態である場合には、触媒を設計することで収率よく **P** を与えることができる。一方、**P** が **S** よりも高エネルギー状態である場合は工夫が必要になる。当研究室では有機共反応物 **S'** および有機共生成物 **P'** を組み合わせる方法を考案した<sup>12)</sup>。**S'** から **P'** を形成する反応が発熱反応であり、**S** と **P** の反応を組み合わせると全体として発熱反応になる場合には生成物 **P** を収率よく与えるように平衡を移動させることができる (Figure 9)。**S'** と **P'** は変えることができるので、適切な共反応物 **S'** と共生成物 **P'** を用いて反応を行うと、**S** と **P** の平衡を **P** へ偏らせることができる。

Figure 9. Equilibrium control by use of organic co-substrate S' / co-product P'

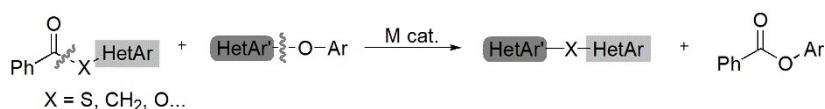


化学量論量以上の塩基や金属試薬を用いないビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' (X = O, S, CH<sub>2</sub>...) の合成では、原系と生成系の熱力学的安定性を考慮して、有機共反応剤 S' を工夫することにより、大きな化学エネルギーを用いることなく省エネルギー合成が可能である。共有結合を遷移金属触媒で切断し、結合間の交換反応を進行させることで HetAr-X-HetAr' (X = O, S, CH<sub>2</sub>...) を合成できるので、先の複素環の反応性の影響を比較的受けにくく、広い適用範囲を有することも期待できる。

【当研究室におけるこれまでの研究内容】

当研究室では、非対称ビス複素環化合物 HetAr-X-HetAr' の合成に関して、芳香族複素環化試薬として、芳香族複素環メチルケトン<sup>13)</sup>・芳香族複素環チオエステル<sup>14)</sup>を用いる方法を開発した。特に、複素環アシル試薬と複素環・芳香環エーテルの C-O 結合を反応させる方法が有効である (Scheme 4)。

Scheme 4. Synthesis of HetAr-X-HetAr' using heteroaryl acyl reagents

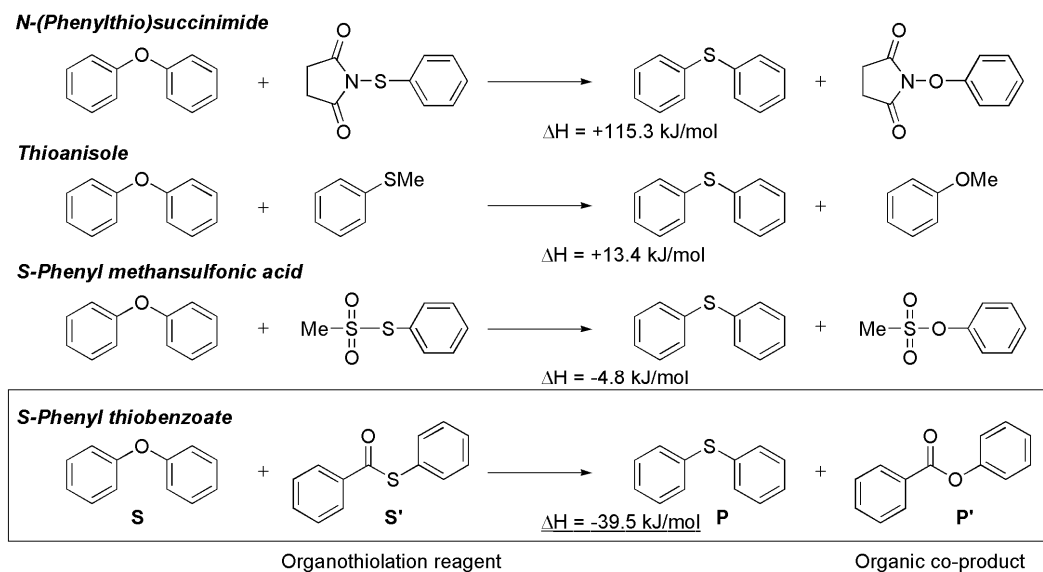


著者は、複素環・芳香環エーテルから非対称ビス複素環スルフィドの合成について、原系と生成系の相対的熱力学的安定性について DFT 計算を行い、実現性について検討した。計算を簡便化するため、モデル基質として出発物 S をジフェニルエーテル、生成物 P をジフェニルスルフィドとして、種々の有機イオウ化合物を共反応物 P' として実際に DFT 計算を行った。

N-(フェニルチオ)コハク酸イミドとジフェニルエーテルの反応とチオアニソールとジフェニルエーテルの反応は、いずれも 115.3 および 13.4 kJ/mol の吸熱反応である。S-フェニルチオメタンスルホン酸をチオ化剤に用いると、4.8 kJ/mol の発熱反応になった。より発熱的な反応を構築するため、チオエステルをチオ化剤として計算を行った。すなわち、ジフェニルエーテルとチオエステルからジフェニルスルフィドとエステルを与える反応では、39.5 kJ/mol の発熱反応である。この結果から、チオエステルを共反応剤 S' とした場合、効率的

にジフェニルスルフィドと共生成物 **P'** を与えることができる と推測された (Scheme 5、実験項参照)。

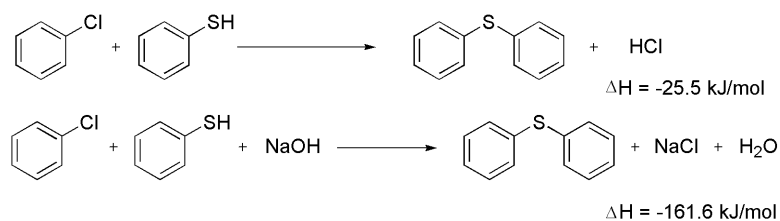
**Scheme 5. Design of organothiolation reagent**



ここで、従来法における塩基の効果について考察する。ベンゼンチオールとクロロベンゼンからジフェニルスルフィドを与える反応を取り上げる。クロロベンゼンとベンゼンチオールからジフェニルスルフィドと塩化水素を与える場合、25.5 kJ/mol の発熱反応となる。ここに塩基として水酸化ナトリウムを加えると、161.6 kJ/mol の発熱反応となり、生成系が大きく安定化する<sup>15)</sup> (Scheme 6)。Bell-Evans-Polanyi の原理に従えば、より大きな発熱反応系を設計することで、活性化エネルギーを小さくすることができるため、反応は生成系へ進行しやすくなる。

このように塩基を用いて中性の金属塩を生じさせると大きな発熱反応を与える。従来の方法が化学量論量の塩基あるいは金属試薬を用いていたのはこれが理由と考えられる。言い換えると塩基の使用は大きな化学エネルギーの供与を意味する。これに対して本研究は塩基を用いない新しい合成法を開発するものである。

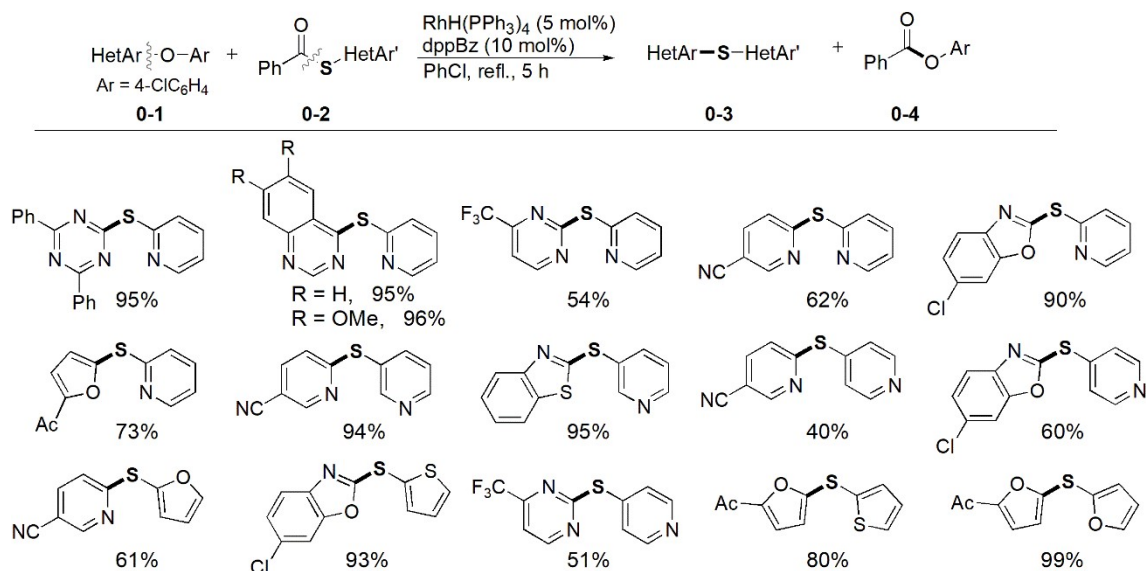
**Scheme 6. Synthesis of diphenyl sulfide using base**



田沢は実際に、複素環・芳香環エーテル **0-1** と複素環チオエステル **0-2** から、非対称ビス複素環スルフィド **0-3** の合成を行った<sup>14)</sup>。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (5 mol%), dppBz 配位子 (10 mol%) 存在下、複素環・芳香環エーテル **0-1** と複素環チオエステル **0-2** をクロロベンゼン中加熱還流下、5 時間反応させると、複素環・芳香環エーテル C(HetAr)-O 結合とチオエス

テル C-S 結合の開裂を伴って、多様な非対称ビス複素環スルフィド **0-3** を合成した。電子不足な含窒素 6 員環複素環や、電子豊富な 5 員環複素環を含んだ多様な非対称ビス複素環スルフィドをいずれも収率良く与えた (Table 1)。

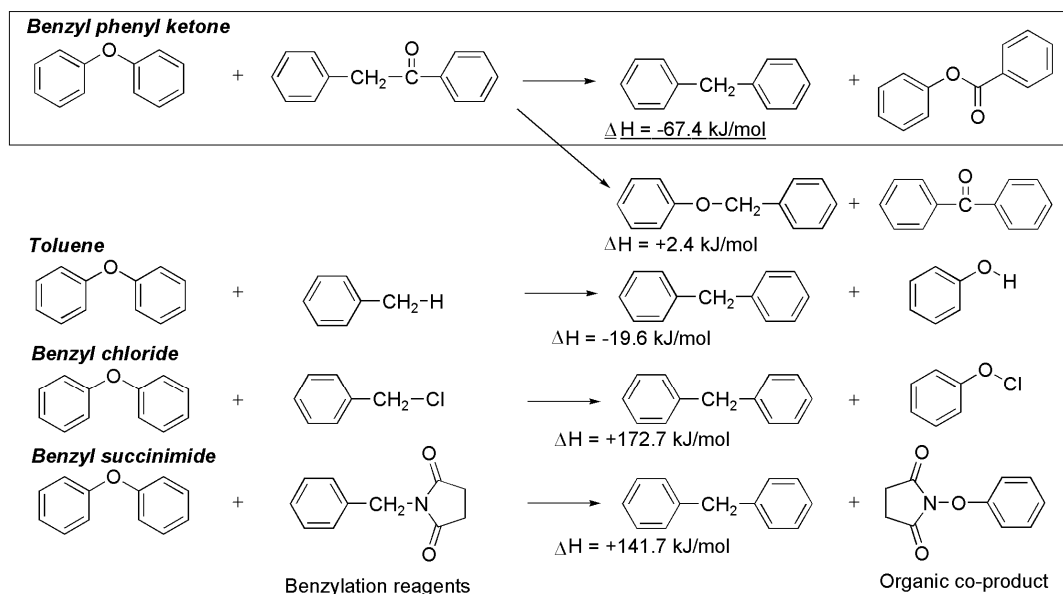
**Table 1. Synthesis of unsymmetrical HetAr-S-HetAr'**



先に李は、複素環・芳香環エーテルと複素環ベンジルケトンから、非対称ビス複素環メタンの触媒的合成を開発した。著者は、非対称ビス複素環メタン  $\text{HetAr}-\text{CH}_2-\text{HetAr}'$  合成においても、前述したスルフィドの場合と同様に、DFT 計算により原系  $\text{S/S}'$  と生成系  $\text{P/P}'$  の相対的熱力学的安定性について考察した。計算を簡便化するため、モデル基質として反応出発物 **S** としてジフェニルエーテルを、生成物 **P** としてジフェニルメタンを、種々の複素環メチル化剤を有機共反応物  $\text{S}'$  とし、DFT 計算によりジフェニルエーテルからジフェニルメタンを合成できる適切なベンジル化剤の検討を行った。

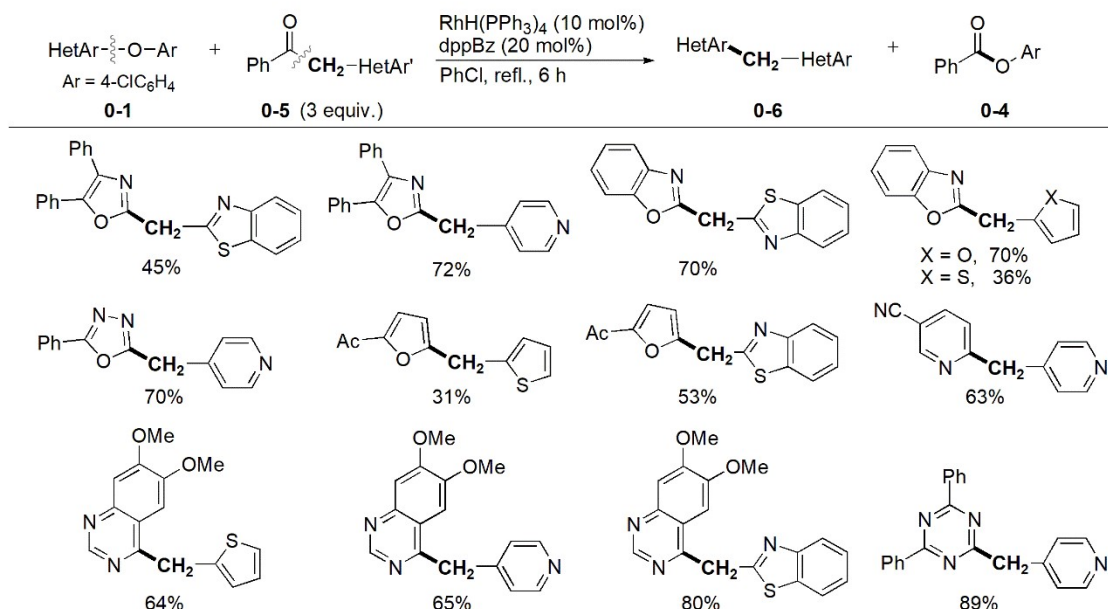
ジフェニルエーテルとベンジルフエニルケトンからジフェニルメタンとエステルを与える反応では、67.4 kJ/mol の発熱反応であった (Scheme 7)。この結果からベンジルフエニルケトンがベンジル化剤として適切である。なお、ベンジルフエニルケトンとジフェニルエーテルからフェニルベンジルエーテルとベンゾフェノンを与えるメタセシス反応も考えられるが、2.4 kJ/mol の吸熱反応であった。ベンジル化剤として、トルエンを用いた場合は -19.6 kJ/mol の発熱反応を与えたが、塩化ベンジル、ベンジルコハク酸イミドを用いた場合は 172.7 kJ/mol、141.7 kJ/mol の吸熱反応になった。これらの結果から、ジフェニルエーテルからジフェニルメタンを与えるためには、ベンジルフエニルケトンが適切であることが示唆された。加えて、有機反応剤の構造を変えることで反応の熱力学的安定性を微調節できることも分かった。

### Scheme 7. Design of organobenzylation reagents



当研究室の李によって、複素環・芳香環エーテルとベンゾイル複素環メタンをロジウム触媒下反応させ、非対称ビス複素環メタン化合物が合成された<sup>13)</sup>。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (10 mol%)、dppBz 配位子 (20 mol%) 存在下、複素環・芳香環エーテル **0-1** とベンゾイル複素環メタン **0-5** をクロロベンゼン中加熱還流下、6 時間反応させたところ、5 員環および 6 員環複素環を有する種々のビス複素環メタン **0-6** を収率良く与えた (Table 2)。

Table 2. Synthesis of unsymmetrical HetAr-CH<sub>2</sub>-HetAr'



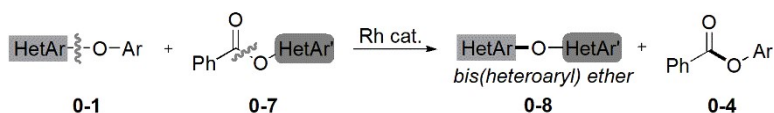
以上の結果から、ロジウム触媒を用いると、複素環・芳香環エーテル C(HetAr)-O 結合の開裂を伴って非対称ビス複素環スルフィド・メタンの合成を達成できた。これは、非対称ビス複素環化合物の新しい合成法である。



### 【本博士論文における研究概要】

以上の背景から著者は、非対称ビス複素環エーテルの合成に興味を持った。非対称ビス複素環エーテルを合成するためには、複素環・芳香環エーテル **0-1** と複素環エステル **0-7** を反応させるとよいことになる。しかし、原系と生成系のどちらにも有機酸素化合物であるエーテルとエステルを用いるため、原系と生成系の熱力学的安定性がほぼ等しく、平衡反応になることが予想された。ここでは、収率の向上のためにルシャトリエの原理を利用して、一方の原料を過剰に用いることで、非対称ビス複素環エーテル **0-8** の効率合成に成功した。本法では5員環・6員環複素環を有する多様なビス複素環エーテルの合成を高い収率で達成することができた。本論文の第一章では、複素環エステル **0-7** と複素環・芳香環エーテル **0-1** から、ロジウム触媒的非対称ビス複素環エーテルの合成について述べる (Scheme 8)。

#### Scheme 8. Rh-Catalyzed synthesis of bis(heteroaryl) ethers



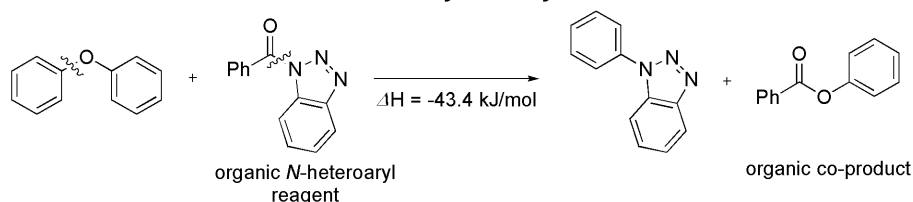
フッ素は最も高い電気陰性度を有する元素であるため、有機化合物にフッ素を導入すると、 $pK_a$ ・コンフォメーション・溶解性・安定性などの様々な性質を変化させることができる。芳香族複素環にフッ素を導入できれば、新たな医薬品開発にも期待できる。そのため、芳香族複素環フッ素化物の合成法の開発は重要である。複素環・芳香環エーテルを用いた平衡制御合成で芳香族複素環のフッ素化反応もできると考えた。芳香族複素環フッ素化物の既存合成では、無機フッ素化試薬を用いているため、今回行う有機フッ素化合物でのフッ素化反応は合成化学的のみならず学術的にも興味を持たれる。

DFT 計算より、複素環・芳香族エーテル C-O 結合の切断・交換反応を利用して、複素環フッ素化物の合成が可能であることが示唆された (Scheme 9)。先と同様に反応を簡略化するため、原系 **S** としてジフェニルエーテルを、生成系 **P** としてフルオロベンゼンを、有機共反応剤 **S'** として種々の有機フッ素化合物を用いて計算を行った結果、ジフェニルエーテルとヘキサフルオロベンゼンとの反応では、 $-24.7$  kJ/mol の発熱反応になった (Scheme 9)。



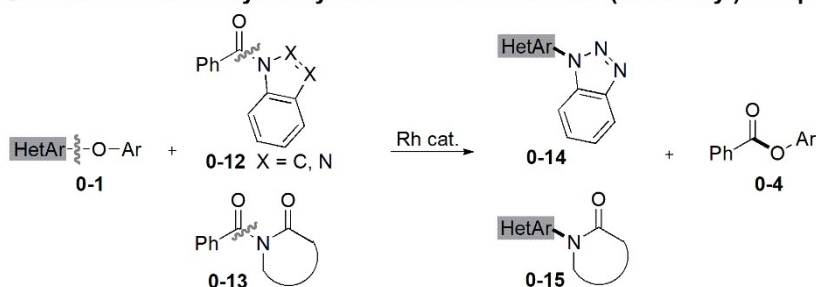
著者はこの *N*-複素環化反応によって非対称ビス複素環化合物を与えることに興味を持った。これまでの成果から、含窒素複素環化合物のベンゾイル保護体（以下これを複素環 *N*-ベンゾイル化合物と称する）と複素環・芳香環エーテルを反応させると *N*-複素環化反応が効率的に進行すると予測した。DFT 計算を行うと、ジフェニルエーテルと *N*-ベンゾイルベンゾトリアゾールから *N*-フェニルベンゾトリアゾールとフェニルエステルを与える反応は、 $-43.4$  kJ/mol の発熱反応になった (Scheme 13)。

**Scheme 13. Examination of *N*-heteroarylation by DFT calculation**



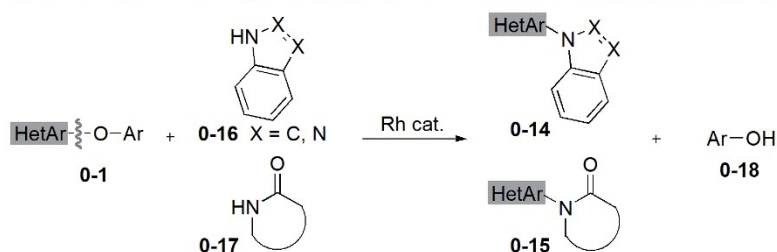
実際に複素環・芳香環エーテル **0-1** と複素環 *N*-ベンゾイル化合物 **0-12**, **0-13** の反応を検討した結果、ベンゾトリアゾールやインドールなどのアゾール *N*-ベンゾイル化合物 **0-14** や、環状ウレア・チオウレア、環状イミドなどの環状アミド *N*-ベンゾイル化合物 **0-15** の複素環化反応が効率よく進行した (Scheme 14)。従来法とは異なり塩基を用いずに触媒のみで目的物を与えるため、複素環の構造影響を受けにくく、広い基質一般性を示す結果を与えた。

**Scheme 14. Rh-Catalyzed synthesis of C-N-linked bis(heteroaryl) compounds**



この *N*-複素環化反応は、複素環 *N*-ベンゾイル化合物に加えて、複素環 *N*-H 化合物 **0-16** でも反応が進行した (Scheme 15)。この場合も触媒のみで反応は進行し、塩基は一切用いない。第三章で、*N*-複素環化反応の詳細を述べる。

**Scheme 15. Rh-Catalyzed synthesis of C-N linked bis(heteroaryl) compounds from azoles**

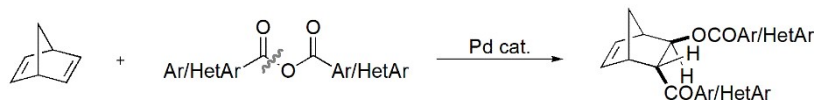


以上より、複素環・芳香環エーテルと種々の複素環化剤を組み合わせることで、多様な芳香族複素環化合物の合成を触媒のみで行えることを示した。塩基を一切用いないので、芳香族複素環の構造影響を受けにくく、広い基質適用性を示す。また、エーテルやアシル化合物などの有機化合物を複素環化剤として用いるため、取り扱いが容易であり、基質の分子設計

も容易に行うことができる特長もある。第一章から第三章で、これらの反応の詳細を述べる。

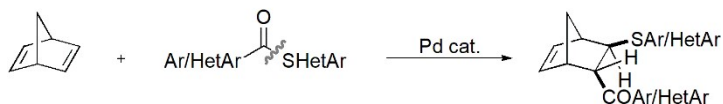
ここまでで、複素環アシル化合物と複素環・芳香環エーテル C-O 結合が切断でき、複素環化試薬として有効であることを示した。関連して、遷移金属触媒を用いる C-O 結合切断をもとにして、単結合メタセシス反応とは異なる付加反応様式に興味を持った。不飽和結合への付加反応について検討を行ったところ、カルボン酸無水物 C-O 結合の切断を伴うノルボルネン誘導体へのパラジウム触媒的付加反応を見出した (Scheme 16)。これはアルケンにアシル基とアシルオキシ基の導入が可能であるため、 $\beta$  ケトエステルの簡便合成法になる。本反応では、ノルボルネン誘導体の *endo*-位にアシル基を、*exo*-位にアシルオキシ基を立体選択的に導入できた。また本反応は、アルケンに C-C 結合と C-O 結合を導入した初めての例である。第四章では C-O 結合付加反応について詳細を述べる。

**Scheme 16. Pd-Catalyzed addition reaction of acid anhydride**



同様に、酸素と同じカルコゲン元素であるイオウについて検討し、チオエステル C-S 結合の切断を伴う不飽和結合へのパラジウム触媒的付加反応を見出した (Scheme 17)。ノルボルネン誘導体の *endo*-位にアシル基を、*exo*-位にチオ基を立体選択的に導入でき、 $\beta$  位にチオ基を有するエステルの簡便合成を可能にした。なお、本法はアルケンにチオエステルを付加した初めての例である。第五章では C-S 結合付加反応について詳細を述べる。

**Scheme 17. Pd-Catalyzed addition reaction of thioester**

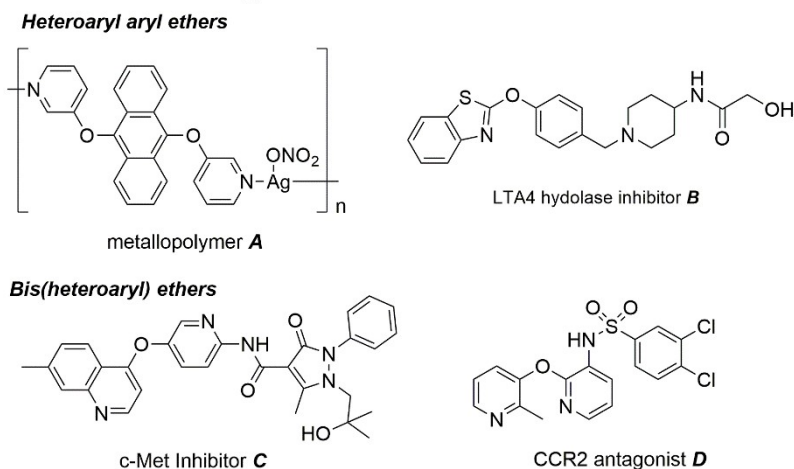


【第一章】複素環・芳香環エーテルを用いた非対称ビス複素環エーテルの触媒的合成法の開発

【第一節】序

複素芳香環とベンゼン系芳香環を連結したエーテルは天然物や医薬品、機能性材料等に多く見られる重要な部分構造である (Figure 10)。例えば、ピリジンの窒素原子に金属が配位子してメタロポリマー **A** を形成する分子<sup>16)</sup>や、ロイトコリエン A ヒドラーゼの阻害剤である **B**<sup>17)</sup>が報告されている。複素環は特有のヘテロ原子や電子密度、脂溶性や配位性など、ベンゼン系芳香環とは異なった性質を持つ。従って、複素環・芳香環エーテルの芳香環を複素環に置換したビス複素環エーテルの性質に興味を持たれる。実際に、肝細胞増殖因子をリガンドとするチロシンキナーゼ受容体型がん遺伝子である c-Met の阻害剤として作用する **C**<sup>18)</sup>や、ケモカイン受容体 CCR2 拮抗薬 **D**<sup>19)</sup>など、生物活性物質に見られる部分構造である。しかし、ビス複素環エーテルの合成報告例は極めて少なく、3-ヒドロキシピリジン誘導体にはほぼ限られる。

Figure 10. Various aromatic ethers



ビス芳香環エーテルの古典的合成法として、化学量論量の銅及び塩基を用いる Ullman エーテル合成が 1901 年に発表された<sup>20)</sup>。その後、ビス芳香環エーテルの合成の研究が発展している。しかし、ビス複素環エーテルの研究は未開拓である。序論で述べたように、各々の複素環により異なる酸性度や求核性、安定性などの要因により、それぞれの複素環について反応条件が必要であるためと考えられる。

これまでに報告されている数例のビス複素環エーテル  $\text{HetAr-O-HetAr}'$  の合成法として、(1) 塩基を用いる芳香族求核置換反応による合成、(2) 銅、パラジウムなど遷移金属触媒を用いる合成、(3) ピリジン *N*-オキシドを用いる合成、(4) 酸化的芳香族求核置換反応による合成法がある。詳細を以下に示す。

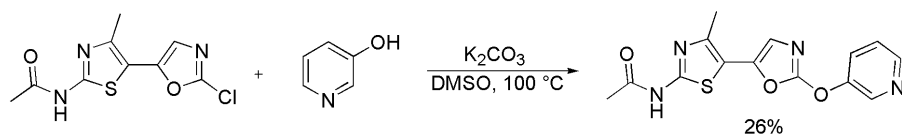
## 【ビス複素環エーテル HetAr-O-HetAr' の既存合成法】

### (1) 芳香族求核置換反応による合成

複素環・芳香環エーテルの合成報告例として最も多いのが芳香族求核置換反応であり、生物活性物質のスクリーニング研究の過程において多用される。この中で、求核的基質として異性化が進行しない3-ヒドロキシピリジンが最も多く利用される。

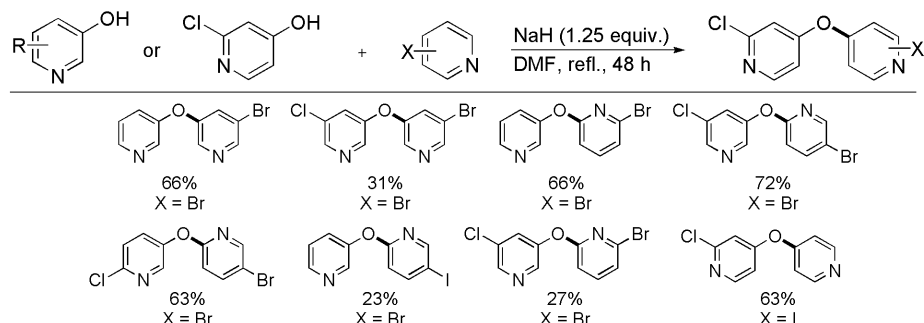
Oka らは、脂質のリン酸化を行う PI3 キナーゼの活性研究のなかで、2-(3-ピリジルオキシ)オキサゾール骨格を  $S_NAr$  反応にて合成した<sup>21)</sup> (Scheme 18)。本論文中では下に示すビス複素環エーテルしか合成されていない。本工程の収率は 26% であった。

#### Scheme 18. Synthesis of 2-(3-pyridyloxy)oxazole derivative



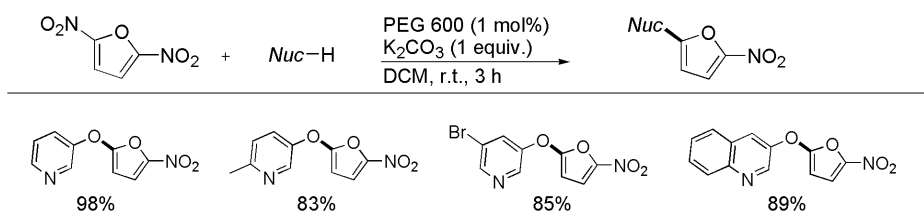
Rault らは、ニコチン様アセチルコリン受容体の合成研究において、ハロオキシピリジンの合成法を見出した。水素化ナトリウムを用いて、芳香族求核置換反応にて 3-ヒドロキシピリジンからピリジルエーテルを合成した<sup>22)</sup> (Scheme 19)。ヒドロキシピリジンが求核剤としてはたらくが、そのほとんどが 3 位にヒドロキシ基が置換したピリジンである。一例のみ 4-ヒドロキシピリジンが求核剤として作用した例がある。一方、ピリジルボロン酸とハロゲン化ピリジンのクロスカップリングは低収率であった。

#### Scheme 19. Synthesis of di(pyridyl) ethers



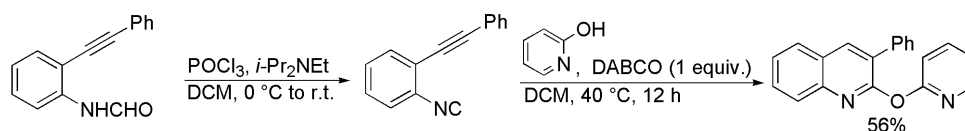
Mane らは、相関移動触媒 PEG600 存在下、ジニトロフランと 3-ヒドロキシピリジンを塩基性条件下で反応させ、5 員環と 6 員環を含んだビス複素環エーテルの合成を報告した<sup>23)</sup> (Scheme 20)。2-ニトロフリルオキシ基は熱により分解しやすいので 2-ニトロフリルオキシエーテルの合成例はなかった。ニトロ基を脱離基にすることで穏和な条件下反応が進行し、目的とするエーテルを与えた。なお、求核剤として 3-ヒドロキシピリジンあるいは 3-ヒドロキシキノリンのみ報告されている。本反応では、水酸化複素環化合物の求核性を向上させるために炭酸カリウムを用いていると考えられる。また、本反応での副生成物としてニトロ基が脱離して亜硝酸が生じると考えられるため、亜硝酸あるいは硝酸を中和する目的としても利用されていると考えられる。

## Scheme 20. Synthesis of di(heteroaryl) ethers containing furyl and pyridyl groups



Zhu らは、イソシアニドのアルキンへの求核攻撃を伴ったキノリニルエーテルの合成法を報告した<sup>24)</sup> (Scheme 21)。DABCO の強い求核性により促進されたキノリン環の環化後、アリールオキシ基が求核付加する。本論文中でのビス複素環エーテルの合成例は下に示した 2-ピリジルオキシ基のみである。

## Scheme 21. Synthesis of 3-quinolinyl ether

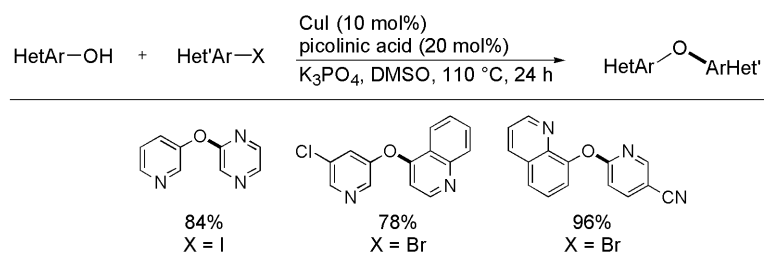


## (2) 遷移金属触媒を用いた合成

ビス複素環エーテル C-O 結合形成において、銅やパラジウム、ニッケル触媒が用いられている。

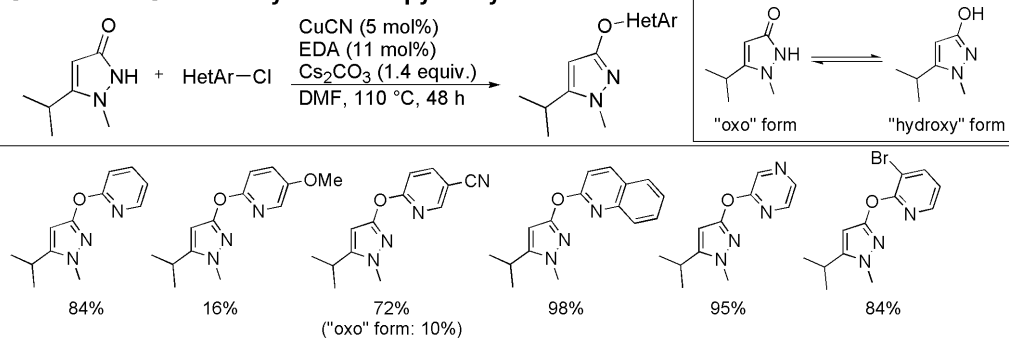
Buchwald らは、触媒として CuI を、配位子としてピコリン酸を用い、芳香族ハロゲン化合物及びフェノール誘導体から、ビス芳香環エーテルの一般的合成法を開発した<sup>25)</sup> (Scheme 22)。このなかで、3-ヒドロキシピリジン及び 6-ヒドロキシキノリンを用いたビス複素環エーテルの下に示す 3 例を合成している。

## Scheme 22. Synthesis of 2-(3-pyridyloxy)pyrazine

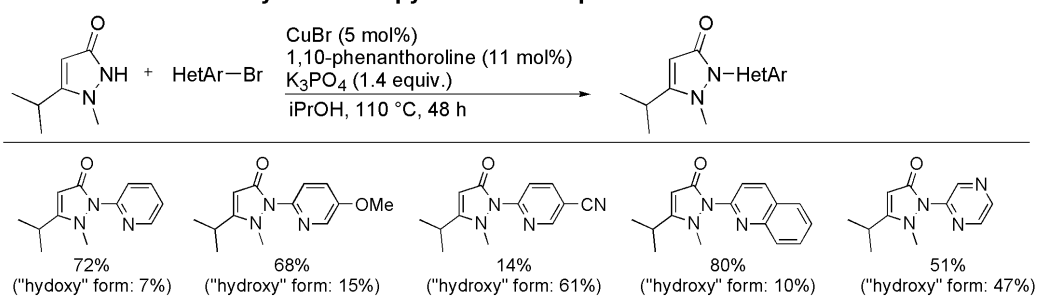


Golden らはピラゾール環を有するビス複素環エーテルの銅触媒的合成法を開発した<sup>26)</sup> (Scheme 23)。3-ヒドロキシピラゾールは互変異性体を生じるため、求核部位は窒素と酸素の二つの部位が考えられる。銅触媒や塩基、配位子などの触媒条件と求電子的基質のハロゲン基の脱離能を微調節することで、エーテル体選択的にカップリング反応が進行した。なお、ピラズロン体選択的な合成も達成している (Scheme 24)。本論文中では、求電子的基質として 2-ピリジル基や 2-キノリル基、2-ピリダジル基といった含窒素六員環複素環のみ検討が行われている。

### Scheme 23. Selective synthesis of pyrazolyl ethers

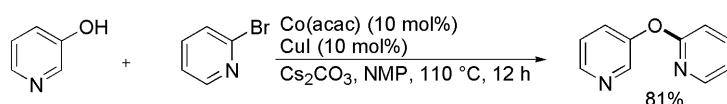


### Scheme 24. Selective synthesis of pyrazolone compounds



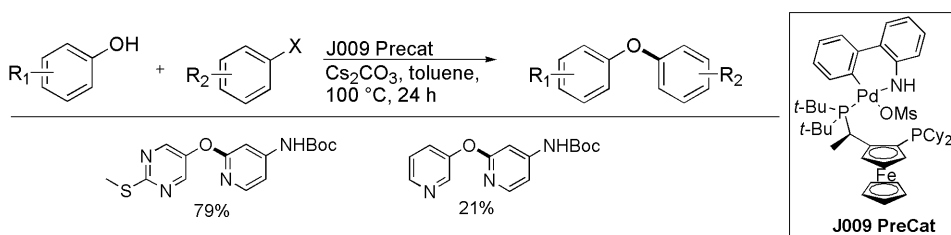
Ranu らは、銅とコバルトの二つの金属触媒存在下、3-ヒドロキシピリジンと 2-ブロモピリジンのカップリング反応を報告した<sup>27)</sup> (Scheme 25)。コバルトが C-Br 結合に酸化的付加し、ピリジルオキシ銅錯体とのトランスメタル化で目的とするエーテルを与える。配位子が存在しないので Cu(I)/Cu(III)の触媒サイクルは進行しにくく<sup>28)</sup>、トランスメタル化の機構で進行すると考えられる。本論文ではビス複素環エーテルの合成は下に示す一例のみである。

### Scheme 25. Co/Cu dual catalyzed synthesis of di(pyridyl) ether



Tudge らは、Hartwig らによる脂肪族アミン C-N カップリング反応において高い反応性を示した配位子 JosiPhos を担持したパラジウム触媒 J009<sup>29)</sup>を用いて、2-クロロピリジンと 5-ヒドロキシピリミジンから、ビス複素環エーテルを合成した<sup>30)</sup> (Scheme 26)。本論文ではビス複素環エーテルは下に示した二例のみ合成されている。

### Scheme 26. Pd-Catalyzed synthesis of di(heteroaryl) ethers using JosiPhos



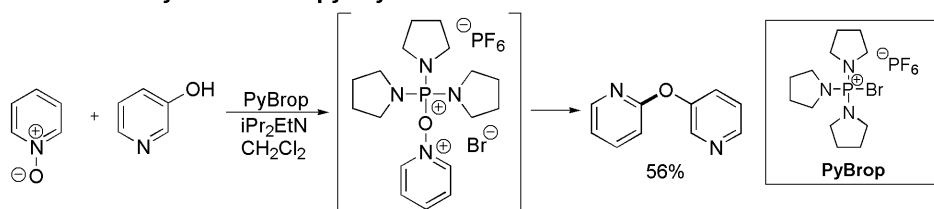
以上のように数例報告例はあるが、ビス複素環エーテルの遷移金属触媒的合成では求核の基質としては 3-ヒドロキシピリジンにほぼ限定されている。



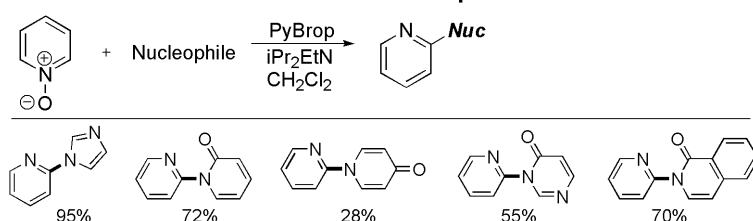
### (3) ピリジン-N-オキシドを用いた合成

Wei らは、ピリジン N-オキシドを用いて 2-ピリジル基を有するビス複素環エーテルの効率的な合成法を見出した<sup>31)</sup>。脱水縮合剤 PyBrop と反応させることで、ピリジンの 2 位への求核攻撃を穏和な条件下で行える。本論文では求核剤として、種々のフェノールに加えてヤスルホンアミドやチオールなどが適用できることを示している。ビス複素環エーテル形成した例は下に示した一例のみである (Scheme 27)。一方、2-又は 4-ヒドロキシピリジンを求核剤として作用させると、エーテル体ではなく 2-又は 4-ピリドン型化合物を与えた (Scheme 28)。

**Scheme 27. Synthesis of 2-pyridyl ethers from N-Oxides**

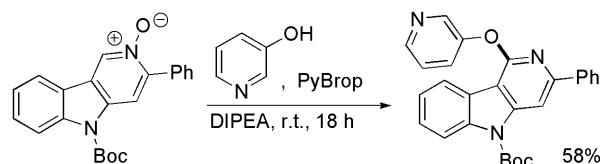


**Scheme 28. Reaction of various nucleophile and N-Oxides**



Routier らは、新規  $\gamma$ -カルボリン骨格の合成に際し、ピリジン N-オキシドと 3-ヒドロキシピリジンをを用いたエーテル化反応を利用している<sup>32)</sup> (Scheme 29)。

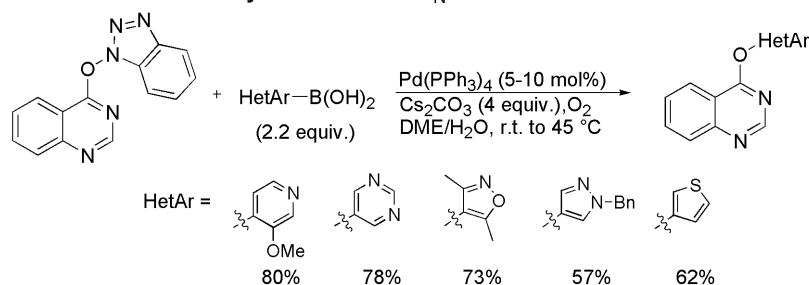
**Scheme 29. Synthesis of calboline compounds using N-Oxide**



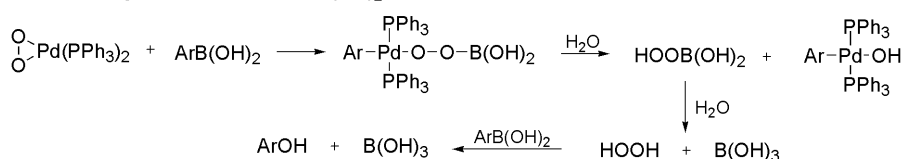
### 4. 酸化的芳香族求核置換反応を用いた合成

Mansour らは、パラジウム触媒下、N-(トリアジロキシ)キナゾリンとピリジルボロン酸を基質として、酸化的  $S_NAr$  反応による非対称ビス複素環エーテルの合成を報告した<sup>33)</sup> (Scheme 30)。ボロン酸がパラジウム触媒と分子状酸素により酸化されヒドロキシ複素環に変換された後、N-(トリアジロキシ)キナゾリンに求核攻撃したと考えられている。なお、パラジウム触媒および酸素のない条件下でもヒドロキシ複素環が生成することが確認されているため、本反応は二つの経路が拮抗していると考えられる。本法ではキナゾリニル基あるいはチエノピリミジニル基を有するビス複素環エーテル 5 例の合成に適用できる。

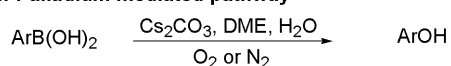
### Scheme 30. Pd-Catalyzed oxidative S<sub>N</sub>Ar reaction



### Palladium-catalyzed oxidation of ArB(OH)<sub>2</sub>



### Non-Palladium mediated pathway



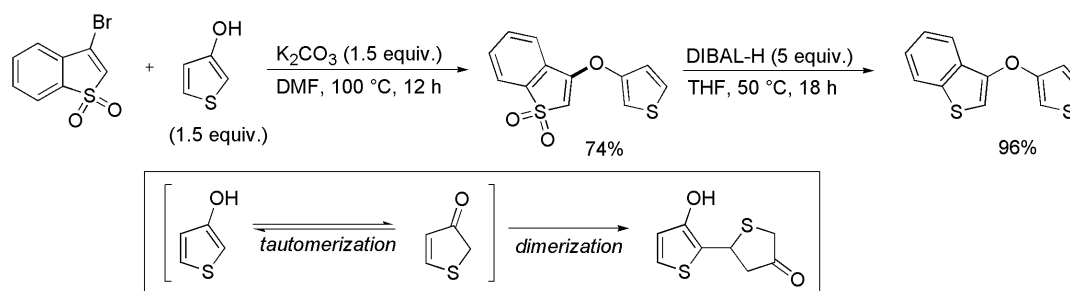
### S<sub>N</sub>Ar reaction of phenols to heteroaryl ethers



## 5. 付加脱離による合成

Suga らは、5 員環複素環を二つ有する非対称ビス複素環エーテルの合成を報告した<sup>34)</sup>(Scheme 31)。3-ヒドロキシチオフェンは互変異性体を生じるため、この二量化反応が知られている<sup>35)</sup>。本法はベンゾチオフェン-1,1-ジオキサイドを基質として用いることでこの副反応が進行することなく収率よく付加生成物を与え、DIBAL による還元を経ることでベンゾチオフェンとチオフェンを有するエーテルを与えた。なお、本論文では下に示した基質でのみ検討されている。

### Scheme 31. Synthesis of di(thienyl) ether

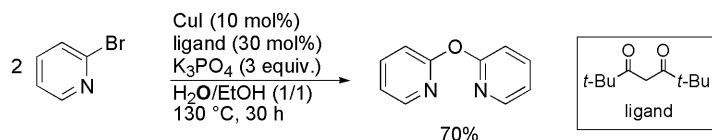


## 6. 対称ビス複素環エーテルの合成

ここまで、非対称ビス複素環エーテルの合成を示したが、対称エーテルの合成法も少数報告がある。主に 2, 3, 4-ピリジルエーテル誘導体合成例が報告されている<sup>36)</sup>。Monnier らは、二当量の 2-ブロモピリジンを水・エタノールの混合溶液中で銅触媒下反応させると、2-ピリジルエーテルを与えると報告した<sup>37)</sup>(Scheme 32)。類似の反応を Bachwald らも報告しており

38)、その中で銅触媒は水が2-ブロモピリジンに求核攻撃する際に作用すると示している。従って本法も反応系中で2-ヒドロキシピリジンに変換されたのち、S<sub>N</sub>Ar 反応でエーテルを与えたと考えられる。また、対称ビス複素環エーテルはピリジルエーテルの合成のみ報告がある。

**Scheme 32. Synthesis of symmetrical bis(heteroaryl) ethers**

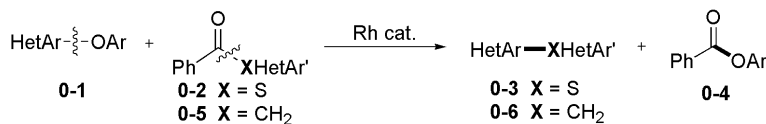


以上のように、限られた非対称ビス複素環エーテルの従来合成法のほとんどが、3-ピリジルエーテル誘導体であり、基質一般性は広くない。多様な複素環を有するビス複素環エーテルの合成が可能となれば、新たな機能を有する生理活性物質や有機材料などにつながると思われることから、非対称ビス複素環エーテルの新規合成法の開発は必要である。

**【本論文におけるビス複素環エーテル HetAr-O-HetAr' の合成計画】**

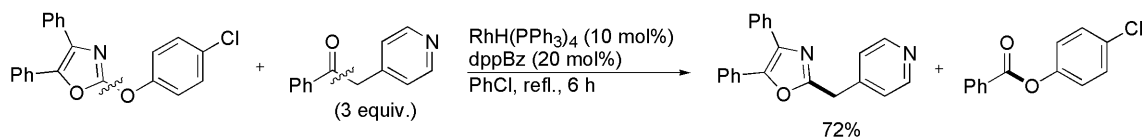
ところで、これまでに所属研究室では、ビス複素環メタン、スルフィドの合成を達成している (Figure 11)。これはロジウム触媒存在下、複素環・芳香環エーテル **0-1** と複素環メチルケトン **0-5**、或いは複素環チオエステル **0-2** を反応させると、それぞれビス複素環メタン **0-6**、スルフィド **0-3** を高い収率で与える反応である。

**Figure 11. Rh-Catalyzed synthesis of di(heteroaryl)methanes and di(heteroaryl) sulfides**



具体的に各反応の詳細を述べる。李は、ビス複素環メタンの合成において、2-(4-クロロフェニルオキシ)オキサゾールと三当量の 1-フェニル-2-(4-ピリジニル)エタノンをロジウム触媒下反応させると、C-O 結合と sp<sup>2</sup>C-C 結合の切断交換を伴い、2-オキサゾリル-4-ピリジニルメタンを 72% の収率で与えることを見出した<sup>13)</sup> (Scheme 33)。本反応により、フラン・チオフェンといった電子豊富な5員環複素環や、ピリジン・キナゾリンといった電子不足な6員環複素環を有する多様な非対称ビス複素環メタンの合成を可能にした。

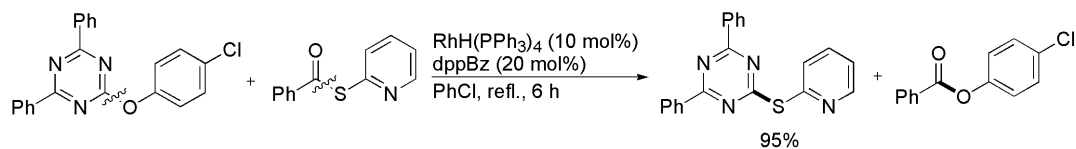
**Scheme 33. Rh-Catalyzed synthesis of di(heteroaryl)methanes**



田沢は、ビス複素環スルフィドの合成において、2-(4-クロロフェニルオキシ)-1,3,5-トリアジンと S-(2-ピリジル)チオエートをロジウム触媒下反応させると、2-(2-ピリジルチオ)-1,3,5-トリアジンを 95% の収率で与えることを見出した<sup>14)</sup> (Scheme 34)。本反応の原系及び生成

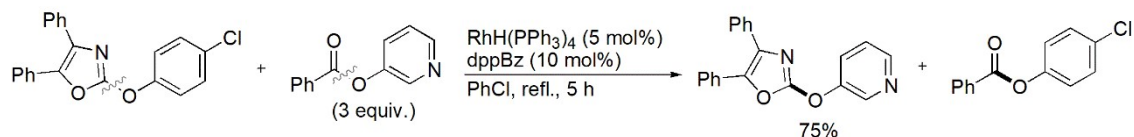
系の熱力学的エネルギーの差を DFT 計算により算出すると、生成系が安定であり、本反応は定量的に反応が進行した。なお、本法によるスルフィドの合成も、ピリジンやアゾールといった電子不足な 6 員環複素環や、フラン・チオフェンといった電子豊富な 5 員環複素環などの多様な非対称ビス複素環スルフィドの合成に適用できた。

**Scheme 34. Rh-Catalyzed synthesis of di(heteroaryl) sulfides**



著者はこの方法論を利用して、非対称ビス複素環エーテルの触媒的合成法を開発した。すなわち、複素環・芳香族エーテルと複素環エステルを反応させると、効率的に非対称ビス複素環エーテルが得られた (Scheme 35)。本反応は、多様な 5 員環・6 員環複素環を含んだビス複素環エーテルを与え、広い基質適用性を有する。また、本法はロジウム触媒のみを用い、塩基や化学量論量の金属試薬は用いない。平衡状態を与えたため、ルシャトリエの原理を用いて生成物を効率的に与えた。

**Scheme 35. Rh-Catalyzed synthesis of di(heteroaryl) ethers**



以下の本論では、本反応の詳細を示す。

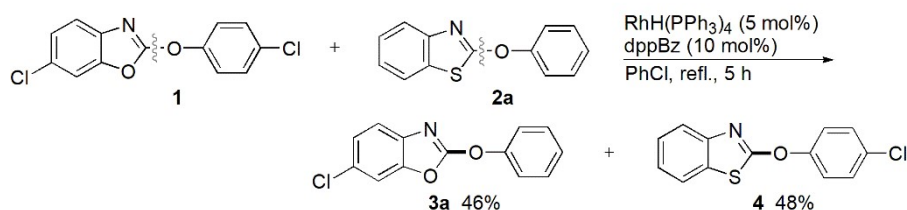
【第一章】複素環・芳香環エーテルを用いた非対称ビス複素環エーテルの触媒的合成の開発  
【第二節】非対称ビス複素環エーテルの触媒的合成

本節では、複素環・芳香環エーテルと複素環エステルから、ロジウム触媒的なビス複素環エーテルの合成について述べる。

1. 複素環・芳香環エーテル C(HetAr)-O 結合開裂の検討

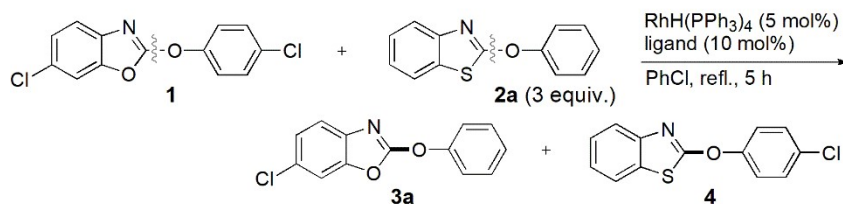
はじめに、複素環・芳香環エーテルの C(HetAr)-O 結合の開裂反応条件について検討した。二つの複素環・芳香環エーテルを反応させ、別の新たなエーテルの生成により開裂の様式を判断した。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (5 mol%)、dppBz 配位子 (10 mol%) 存在下、2-(4-クロロフェニルオキシ)-6-クロロベンゾオキサゾール **1** と 2-アリアルオキシベンゾチアゾール **2a** をクロロベンゼン中 5 時間加熱還流させると、二つのエーテル C(HetAr)-O 結合の切断交換反応が進行し、新たなエーテル **3a** (46%) および **4** (48%) を与えた (Scheme 36)。なお、C(Ar)-O 結合ではなく C(HetAr)-O 結合が選択的に切断されている理由として、以下の二点を考えている。①電子的要因：より電子密度の低い C-O 結合が選択的に反応する。②ヘテロ原子への配位性：ロジウムが複素環内のヘテロ原子に配位するため、C(HetAr)-O 結合がより反応しやすくなる。実際に当研究室の田沢や李が行った実験結果からも C(HetAr)-O 結合が選択的に反応している (序章参照)。従ってここでも C(HetAr)-O 結合が切断されたと判断した。

Scheme 36. Exchange reaction between two ether C-O bonds



配位子の検討を行った (Table 3)。二座ホスフィン配位子として dppe、dppv、dppp を用いたが、収率は低下した (Entries 1-3)。dppb は反応しなかった (Entry 4)。単座配位子であるトリス(4-メトキシフェニル)ホスフィンやトリス(4-クロロフェニル)ホスフィンを用いた場合、目的物は得られなかった (Entries 5,6)。この結果から二座ホスフィン配位子 dppBz を用いることにした。

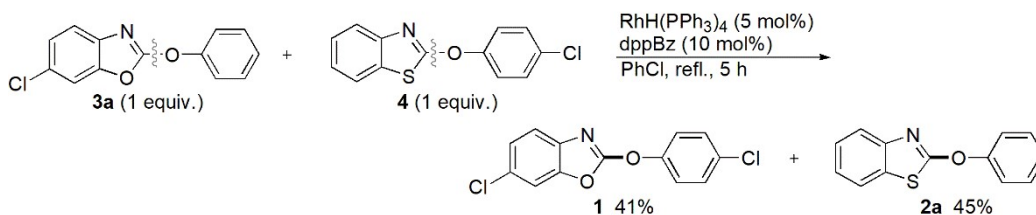
Table 3. Study of phosphine ligands



Entry	ligand	yield of <b>21a</b>	yield of <b>22</b>
1	dppBz	72%	62%
2	dppe	52%	79%
3	dppv	59%	78%
4	dppp	15%	29%
5	dppb	n.d.	n.d.
6	$\text{P(4-MeOC}_6\text{H}_4)_3$	n.d.	n.d.
7	$\text{P(4-ClC}_6\text{H}_4)_3$	n.d.	n.d.

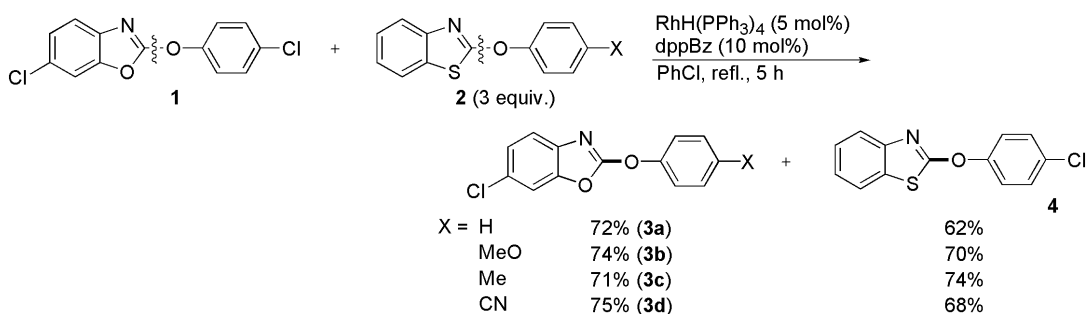
生成物であるエーテル **3a** および **4** を再びロジウム触媒条件下反応させると、エーテル **1** (41%) および **2a** (45%) を与えた (Scheme 37)。逆反応が進行したことから、平衡反応であることを確かめた。

Scheme 37. Reverse reaction of **3a** and **4**



収率の向上を図るため、ルシャトリエの原理を用いて平衡を生成系に偏らせた。**2** を 3 当量用いると、**3a** の収率は 72% に向上した (Scheme 38)。また、エーテル **2** の脱離するフェノキシ置換基 X は、電子供与性基および電子求引性基を導入したいずれの場合も良好に反応した。これらの結果から、塩基を用いることなくロジウム触媒的に C(HetAr)-O 結合を開裂して、複素環部の交換を行えることが分かった。

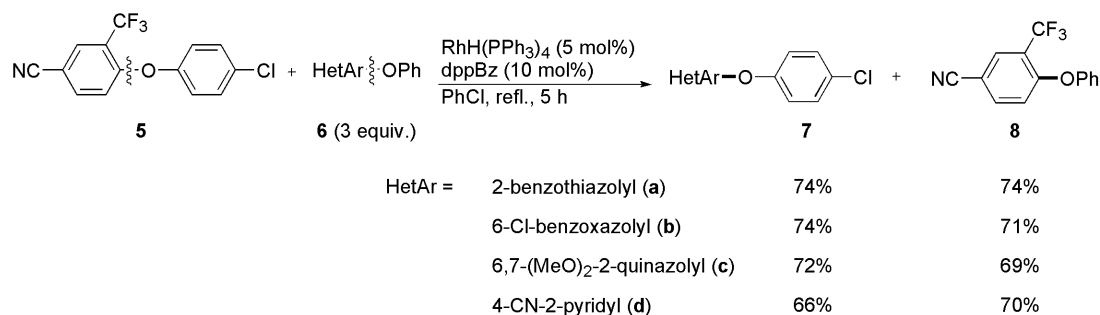
Scheme 38. Exchange reaction of two ether C-O bonds



## 2. ビス芳香族エーテル C(Ar)-O 結合の開裂を伴う複素環・芳香族エーテルの合成

上記の方法を用いると、複素環・芳香族エーテルが複素環ドナーとなり、ビス芳香族エーテルから複素環・芳香族エーテルが合成できると考えた。ロジウム触媒条件下、ビス芳香族エーテル **5** とフェノキシ複素環 **6** を反応させると、ビス芳香族エーテルのより電子密度の低い C-O 結合と C(HetAr)-O 結合間での切断交換反応が進行し、(4-クロロフェノキシ)複素環 **7** およびビス芳香族エーテル **8** を与えた (Scheme 39)。この結果は、電子求引基を導入した活性なビス芳香族エーテルの複素環化を行えることを示す。ベンゾチアゾリル基やベンゾオキサゾリル基などの電子豊富な 5 員環複素環や、キナゾリニル基やピリジル基などの電子不足な 6 員環複素環をビス芳香族エーテルのクロロフェニルオキシ基上に効率的に置換できた。

**Scheme 39. Rh-Catalyzed exchange reaction using diaryl ethers**

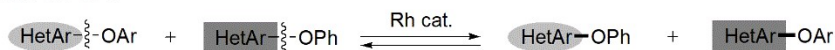


## 3. 結合開裂様式によるビス複素環エーテル合成の検討

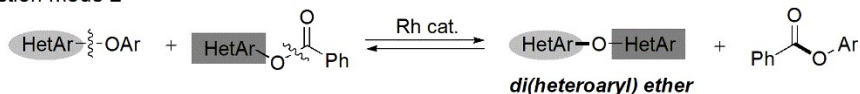
これまで示したとおり、複素環・芳香族エーテルは二つの複素環・芳香族エーテルをロジウム触媒下反応させることで得られる (Figure 12, Reaction mode 1)。しかし、この方法では、二つの C(HetAr)-O 結合が開裂して交換するため、ビス複素環エーテルは得られない。ビス複素環エーテルの合成のためには、複素環オキシ基の交換が必須であり、このためには HetArO-C 結合の開裂が必要である。そこで、複素環エステルを反応基質として用いることにした。これは、C(HetAr)-O 結合よりも弱い C(acyl)-O 結合を有するため、PhC(O)-O 結合が開裂し、複素環・芳香族エーテルと反応してビス複素環エーテルを与えると考えた (Figure 12, Reaction mode 2)。

**Figure 12. Reactions using heteroaryl aryl ethers and heteroaryl benzoate**

Reaction mode 1



Reaction mode 2

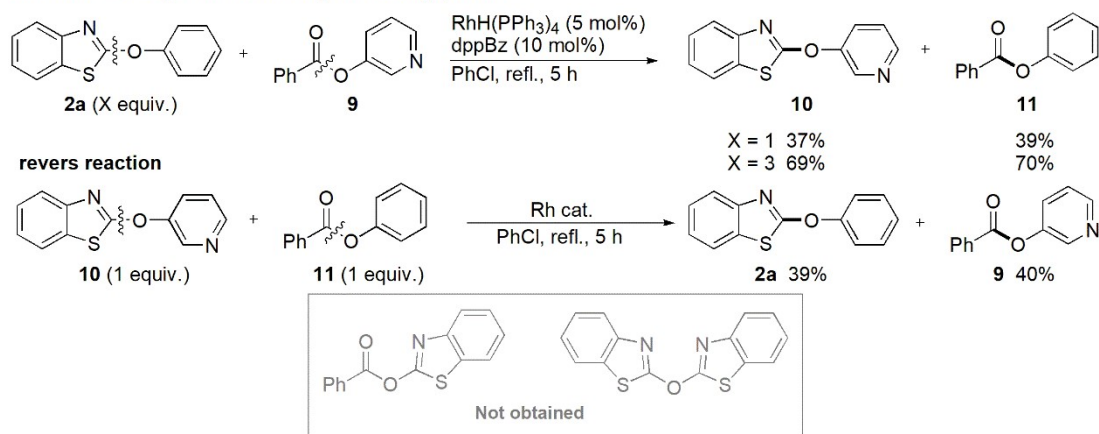


#### 4. ビス複素環エーテルの合成

複素環・芳香族エーテルと複素環エステルの反応を行った。2-フェノキシベンゾチアゾール **2a** と 3-ピリジルベンゾエイト **9** をロジウム触媒下反応させると、2-(3-ピリジルオキシ)ベンゾチアゾール **10** とフェニルベンゾエイト **11** をそれぞれ 37%、39% の収率で与えた (Scheme 40)。このとき、2-ベンゾチアゾリルベンゾエイトやビスベンゾチアゾリルエーテルは得られなかったため、本反応では選択的に **2a** の C(HetAr)-O 結合及び **9** の PhC(O)-O 結合が切断された。

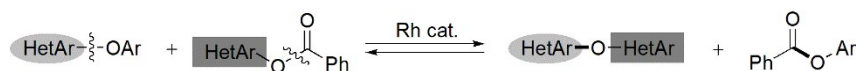
得られたエーテル **10** 及び **11** を再び同ロジウム条件下反応させると、エーテル **2a** 及びエステル **9** を与え、逆反応が進行した (Scheme 40, reverse reaction)。従って平衡反応である。そこで、ルシャトリエの原理を用いて収率を向上した。すなわち、三当量のエーテル **2a** とエステル **9** を反応させたところ、平衡が生成系へ偏り、生成物 **10** 及び **11** をそれぞれ 69%、70% の収率で与えた。なお、本反応はロジウム触媒を添加しないと進行しなかった。

**Scheme 40. Synthesis of di(heteroaryl) ether**



以上より、本反応はロジウム触媒が複素環・芳香族エーテル C(HetAr)-O 結合と複素環エステル PhC(O)-O 結合を選択的に切断し、交換反応が進行することを示した。すなわち、複素環エステルの複素環オキシ基は、ロジウム触媒的な HetArO-COPh 結合の開裂により複素環・芳香族エーテルへ移動でき、非対称ビス複素環エーテルが合成できる (Figure 13)。またこの反応は平衡状態を与えた。

**Figure 13. Equilibrium nature**

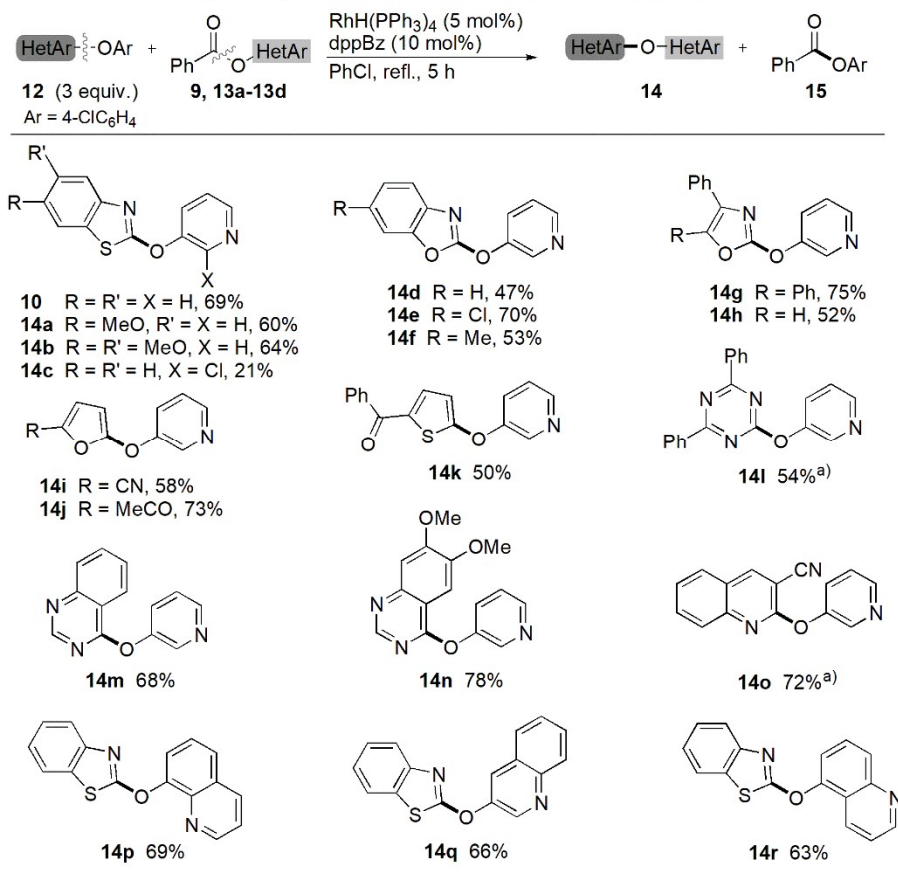


本反応を用いて、多様なビス複素環エーテルの合成を行った (Table 4)。4-クロロフェニルオキシ基を有する種々の五員環複素環・芳香族エーテルと 3-ピリジルベンゾエイト **9** をロジウム触媒条件下反応させたところ、それぞれ対応する非対称ビス複素環エーテルを高い収率で与えた (**10**, **14a-14k**)。電子不足な六員環複素環・芳香族エーテルにおいても同様に、ロジウム触媒下 3-ピリジルベンゾエイト **9** と反応させると、それぞれのビス複素環エーテルを高い収率で与えた (**14l-14o**)。キノリニルオキシ基を有するエステルにおいても、高い



収率で目的物を与えた (**14p-14r**)。これらの化合物は 2-(3-ピリジルオキシ)-3,5-ジフェニルトリアジン **14i** を除いて、全て新規化合物である。

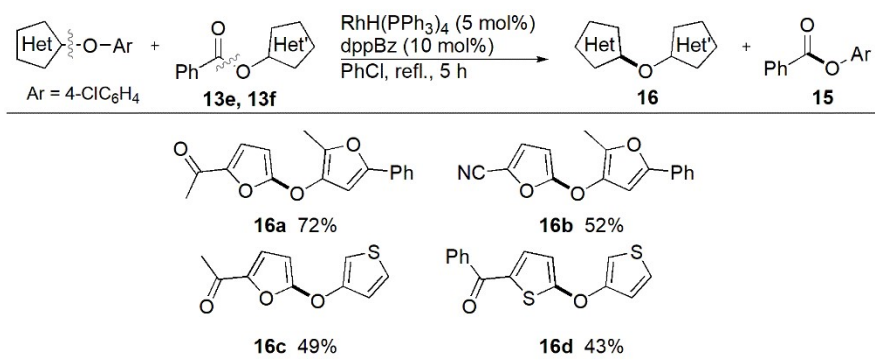
**Table 4. Rh-Catalyzed synthesis of various di(heteroaryl) ethers**



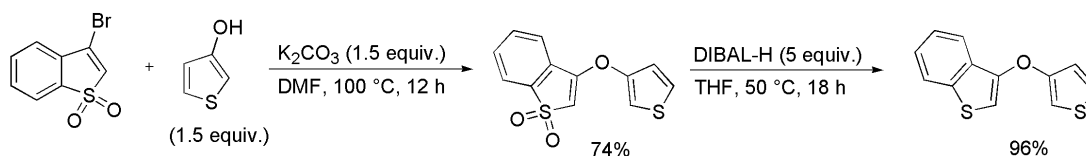
a) **12** (1 equiv.) and **13** (3 equiv.) were reacted.

ロジウム条件下、フランやチオフェンを含んだ複素環・芳香族エーテルと複素環エステルを反応させると、ビス五員環複素環エーテルを合成できた (Table 5)。ここに示す **16a-16c** のビス複素環エーテルは本法により初めて合成された。これまでに報告のあるビス五員環複素環エーテルの合成報告例はごくわずかである。例えば Mitsudo らはベンゾチオフェンジオキサイドと 3-ヒドロキシチオフェンから、付加脱離及び還元のプロセスを経て 3-(3-チオフェニルオキシ)ベンゾチオフェンを合成したことを報告した<sup>34)</sup> (Scheme 41)。

**Table 5. Synthesis of bis(five-membered)heteroaryl ethers**



**Scheme 41. Mitsudo's work of synthesis of di(thienyl) ether**

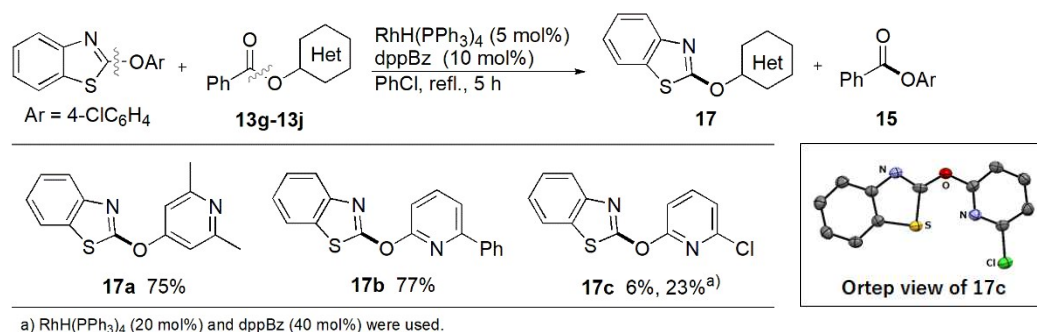


2-ピリジル基及び4-ピリジル基を含んだビス複素環エーテルの合成も達成でき、**17a**、**17b** が高い収率で得られた (Table 6)。クロロ誘導体 **17c** も触媒量を上げることで収率の向上が見られた。

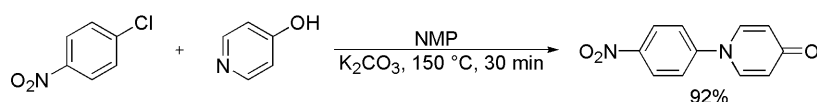
2-及び4-ピリジル複素環エーテルの従来合成例は、求電子的基質としてハロゲン化ピリジンが用いられている(第一節 序 参照)。求核剤として2-あるいは4-ヒドロキシピリジンを用いると、ピリドン型化合物を生成するためである<sup>39)</sup> (Scheme 42)。

今回の方法はピリドン型化合物を副生せず、収率良くエーテル **17a**、**17b** を与えた。**17c** の収率は低い、原料が定量的に回収されており、ピリドン型化合物は生成していないことを確かめている。なお、ピリジルエーテルの生成物 **17c** の X 線結晶構造解析を行い、決定した。

**Table 6. Rh-Catalyzed synthesis of 2- and 4- pyridyl ethers**

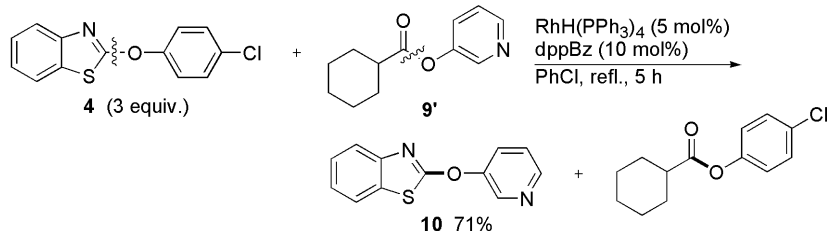


**Scheme 42. Synthesis of 4-pyridone compound**



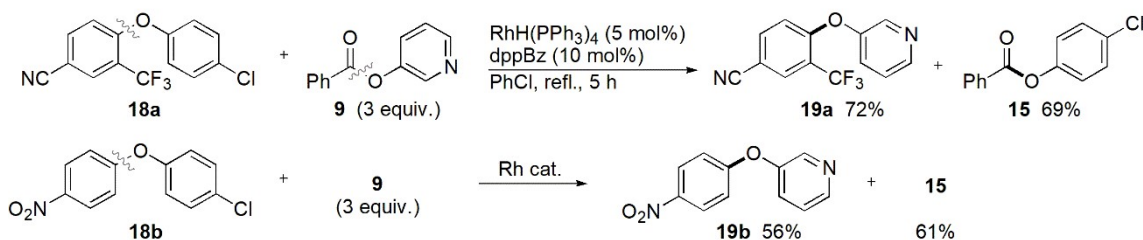
複素環エステルのベンゾイル化体の代わりに、脂肪族アシル化体でも反応が進行する。3-ピリジニルシクロヘキサンカルボン酸エステル **9'** とエーテル **4** をロジウム触媒下反応させると、ビス複素環エーテル **10** を 71% の収率で与えた (Scheme 43)。このことから、本反応で切断できる C-O 結合はベンゾイルエステル (Ph)C(O)-O 結合だけでなく、シクロヘキサノイルエステル (Cy)C(O)-O 結合も切断可能であるも適用できることが分かり、脂肪族アシル基でも反応が進行することが示された。

#### Scheme 43. Synthesis of di(heteroaryl) ether from 9'



ビス芳香族エーテルと 3-ピリジルエステル **9** (3 equiv.) との反応では、芳香族・複素環エーテルを与える。ロジウム触媒下、エーテル **18a** とエステル **9** を反応させると、**18a** の電子密度の低い C-O 結合と **9** の C-O 結合間で交換反応が進行し、芳香族・複素環エーテル **19a** とエステル **15** をそれぞれ 72%、69% の収率で与えた (Scheme 44)。電子求引性基を一つ置換したエーテル **18b** でも反応が進行し、**19b** を 56% の収率で与えた。この結果は、複素環エステル **9** が複素環化試薬としてはたらし、ビス芳香族エーテルを複素環化できることを示している。

#### Scheme 44. Rh-Catalyzed heteroarylation of diaryl ethers



以上より、複素環・芳香環エーテルと複素環エステルから、触媒的に非対称なビス複素環エーテルを合成できた。本反応によって電子不足な六員環複素環から電子豊富な五員環複素環まで多様なビス複素環エーテルを合成でき、ビス複素環エーテルの一般的合成法を確立できた。また、反応基質として用いる複素環・芳香環エーテルは安定であり、入手容易な化合物である点も特長である。

#### 5. 反応機構

考えられる反応機構を以下に示した (Figure 14)。まず、配位子交換により  $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$  中のトリフェニルホスフィンが解離し  $\text{dppBz}$  がロジウムに配位し、錯体 **A** を形成する。その後、複素環エステル **B** の  $\text{sp}^2\text{C-O}$  結合へロジウムが酸化的付加し、中間体であるベンゾイルロジウム錯体 **C** を形成する。続いて、エーテル **D** の  $\text{C}(\text{HetAr})\text{-O}$  結合の開裂を伴い、ロジウム錯体 **E** を形成する。**C** と **E** のトランスメタル化を経ることでビス複素環ロジウム錯体 **H** を形成し、**H** からのロジウムの還元的脱離により非対称ビス複素環エーテル **I** が生成するとともにロジウム触媒 **A** が再生する。本反応では、エステルの  $\text{C}(\text{acyl})\text{-O}$  結合及びエーテルの  $\text{C}(\text{HetAr})\text{-O}$  結合が位置選択的に反応し、他の C-O 結合は反応しない。この理由として、複素環部あるいは電子求引性基が、エーテル  $\text{C}(\text{HetAr})\text{-O}$  結合を弱めたためと考えている。このことに関連して、Surawatanaeong らは Hartwig らのビス芳香族エーテルの

水素化反応<sup>40)</sup>における二つの C-O 結合の反応の選択性を DFT 計算によって算出している<sup>41)</sup>。このとき、電子求引性基を含む芳香環 C-O 結合へニッケルが酸化的付加する方が、無置換芳香環 C-O 結合への付加よりも遷移状態が熱力学的に安定であることが示されている (Figure 15)。実際の実験結果とも一致している。このことから、本研究においても電子求引性基が置換した芳香環 C(Ar)-O 結合が選択的に反応したと考えている。

Figure 14. Proposal mechanism

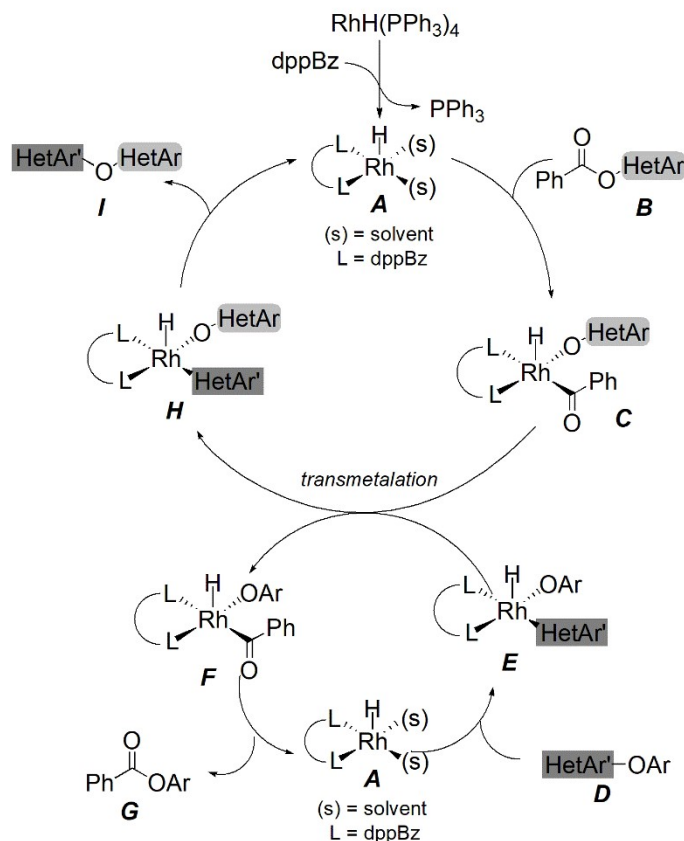
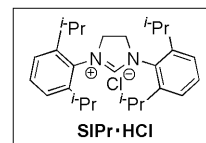
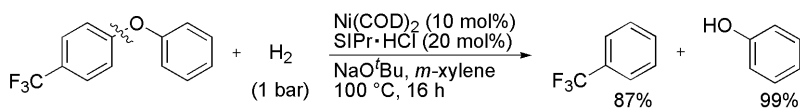
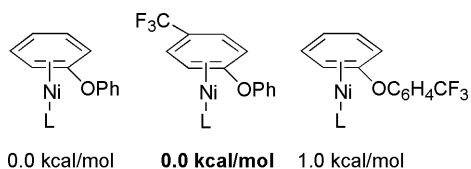


Figure 15. Selectivity of two C-O bonds

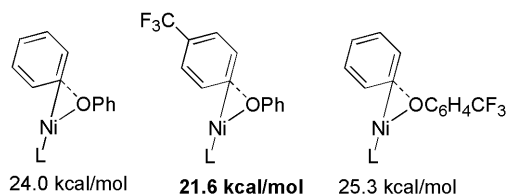
Hartwig's hydrogenation of diaryl ethers



$\eta^2$ -coordination at aromatic ring



Transition state at oxidative addition

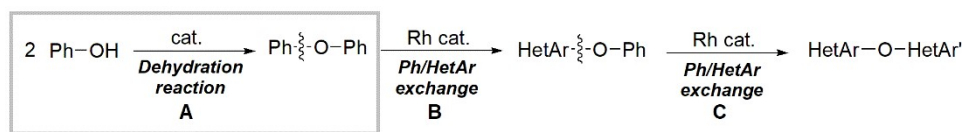


以上より、複素環・芳香族エーテルと複素環エステルから、非対称ビス複素環エーテルをロジウム触媒的に合成できた。本反応は触媒のみを用い、無機塩基や金属試薬を使用しない

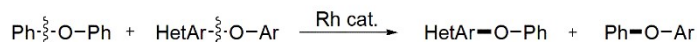
ので、これまでのビス複素環エーテル合成法とは全く異なる方法論で合成できた。また、本反応は平衡を与えたため、ルシャトリエの原理を利用して平衡を生成系に偏らせ、収率の向上を図った。

ところで、ビス複素環エーテルが複素環・芳香族エーテルと複素環エステルから得られること、複素環・芳香族エーテルはビス芳香族エーテルから得られることを示した。ビス芳香族エーテルをフェノールから触媒的に合成できれば、フェノールからビス複素環エーテルを触媒的に合成できることになる (Figure16)。また、フェノールは入手容易で安価な工業原料であるため、この変換反応にも興味を持たれる。

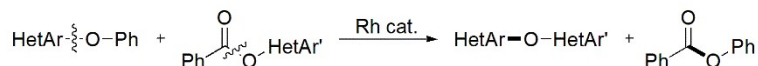
Figure 16. Perspective of Rh-catalyzed C-O bond activation



Ph/HetAr exchange B

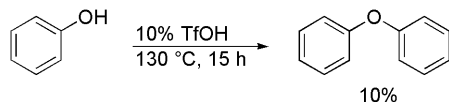


Ph/HetAr exchange C



フェノールからジフェニルエーテルを合成する触媒的反応は、これまでに数例報告されている<sup>42)</sup>。いずれも酸を触媒とし、フェノールの互変異性であるケト型に求核攻撃することでジフェニルエーテルを与える (Scheme 45)。

Scheme 45. Synthesis of diphenyl ether



今後はこれをより最適化し、フェノールからジフェニルエーテルを与える触媒的合成法の確立を目指したい。

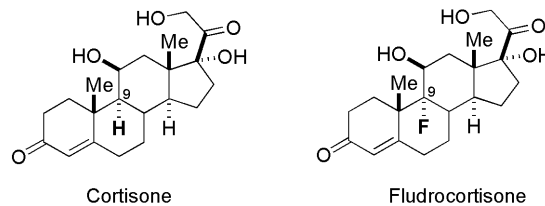
## 【第二章】 複素環フッ素化合物の触媒的合成法の開発

### 【第一節】 序

#### 【有機フッ素化合物の必要性】

有機フッ素化合物は天然にはほとんど存在しないので、有機合成化学的に供給する必要がある。医農薬品には、フッ素を導入することで生物活性が格段に向上する例がある。例えば、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールの 9 位にフッ素原子を導入したフルドロコルチゾンには、抗炎症活性が向上することが知られている<sup>43)</sup> (Figure 17)。

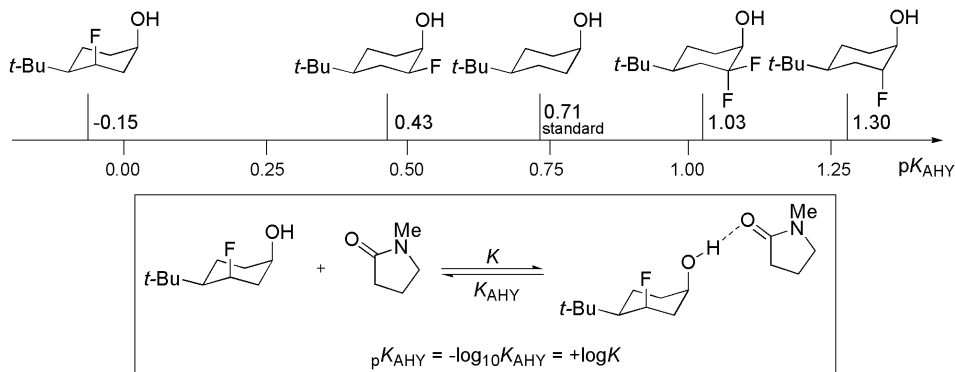
Figure 17. Cortisone and Fluorocortisone



また、機能性材料にも多く見られる部分構造でもある。デュポン社が開発したテフロン、すなわち 4-フッ化エチレン樹脂は、酸・塩基・熱などに非常に高い安定性を示す。

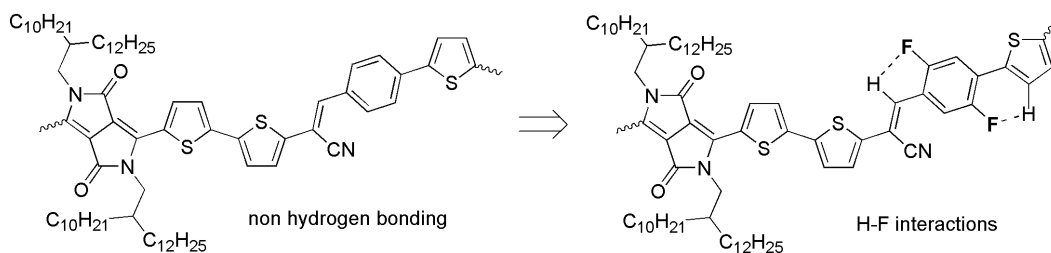
フッ素は最も高い電気陰性度を有する元素であり、有機小分子骨格に導入することで、 $pK_a$ ・コンフォメーション・溶解性・安定性などの様々な性質を変化させる<sup>44)</sup>。例えば、Linclauらは、種々の置換シクロヘキサノールにフッ素を導入し、フッ素の導入位置及びコンフォメーションにより、 $pK_a$  が異なることを報告している<sup>45)</sup> (Figure 18)。N-メチルピロリジドンと混和させ、IR 吸収スペクトルの水酸基の波長の変化から  $pK_{AHY}$  を決定した。水酸基のプロトンがフッ素と水素結合を形成することにより、酸性度が変化したと考えられる。

Figure 18. Various  $pK_a$  in fluorohydrins



Yu らは、二極性共役ポリマーにフッ素を導入して性質が変化することを報告している<sup>46)</sup>。ポリマーにフッ素を導入すると、UV-Vis スペクトルが長波長シフトして共役が拡大したうえ、計算化学により算出した LUMO のエネルギー準位が低下した。従ってポリマーの熱力学的安定性が増した。DFT 計算から得た最安定状態から、含フッ素ポリマー (Figure 19, right) がフッ素との水素結合によりコンフォメーションを固定化したと考えられている。

Figure 19. Fluorination effect on ambipolar conjugated polymers



上記のように、フッ素原子の小分子への導入研究は重要性が高い。私は、フッ素を複素環に導入することを考え、複素環・芳香環エーテルの変換反応を利用することを計画した。複素環は構造によって反応性が大きく異なるため、適用範囲の広い方法はほとんどない。ロジウム触媒の複素環交換反応を利用すれば、これを解決できると考えた。

#### 【複素環フッ素化物の既存合成法】

ところで、複素環へのフッ素の導入は、求核的フッ素化反応および求電子のフッ素化反応の二つに分けられる。

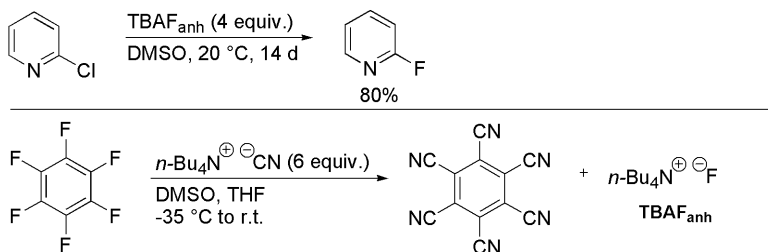
#### 求核的フッ素化反応

求核的フッ素化反応は、フッ化アニオン  $F^-$  が活性種となり、求電子的炭素に求核攻撃する。フッ素原子は強い電気陰性度を有し、フッ化物イオンは小さなイオン半径を有することから、水やアルコール、アミン、アミド等、様々な水素結合供与体と水素結合を形成する。従って水素結合供与体存在下では求核的フッ素化反応が進行しにくくなる。

フッ素化試薬として  $KF$ 、 $AgF$ 、 $CsF$ 、 $TBAF$  といったフッ化物イオンを生成する試薬を用いる。基質としては、クロロ基やブロモ基といったハロゲン置換基や、ニトロ基、トリフラート基、第四級アンモニウムやジアゾ基などの高い脱離能を有する置換基が用いられる。

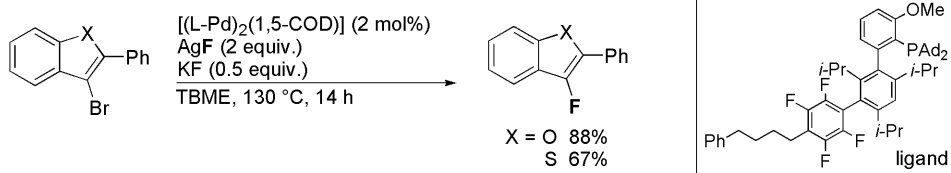
以下に複素環の求核的フッ素化について最近の例を示す。Dimagno らは、ヘキサフルオロベンゼンとシアン化テトラ *n*-ブチルアンモニウムから得られた無水  $TBAF$  を用いて、*N*-複素環のハロゲン交換によるフッ素化反応を報告した<sup>47)</sup>(Scheme 46)。無水  $TBAF$  は  $DMSO$  中ヘキサフルオロベンゼンから合成されている。

#### Scheme 46. Fluorination of pyridine using $TBAF$



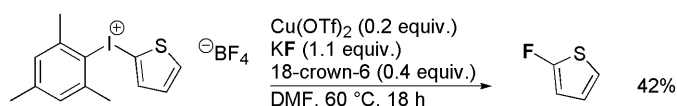
遷移金属触媒を用いた例も報告されている。Buchwald らはパラジウム触媒下、ブロモ基を脱離基として、五員環複素環のフッ素化反応を達成している<sup>48)</sup>(Scheme 47)。本反応は  $C-Pd-F$  結合からの  $Pd$  の還元的脱離を促進させるため、かさ高い配位子を用いている。

### Scheme 47. Fluorination of five-membered heteroaryl bromide



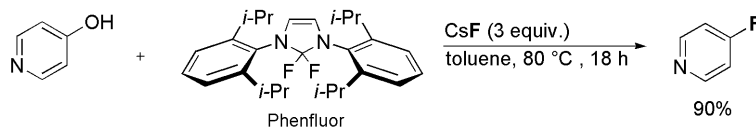
Sanford らは、非対称なジアリールヨードニウム塩から、銅触媒を用いて複素環の選択的なフッ素化を達成した<sup>49)</sup>(Scheme 48)。

### Scheme 48. Fluorination of diaryliodonium salt with KF



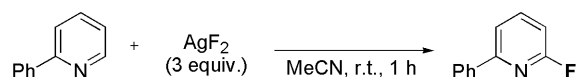
フッ素化試薬の改良も報告されている。Ritter らは、Phenofluor を用いたヒドロキシピリジンの脱酸素的フッ素化反応を報告している<sup>50)</sup>(Scheme 49)。

### Scheme 49. Nucleophilic deoxyfluorination



最近では、C-H 結合の酸化的フッ素化反応も開発されている。Hartwig らは、 $AgF_2$  を用いたピリジンやジアジンの C-H 結合の酸化的フッ素化反応を報告している<sup>51)</sup>(Scheme 50)。ここで 2-フルオロピリジンを高い選択性で与える。

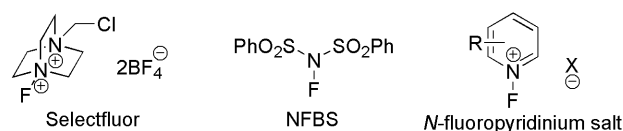
### Scheme 50. Nucleophilic fluorination using $AgF_2$



### 求電子的フッ素化反応

$F^+$  等価体が求核的なアルケンやアルキン、カルボアニオンにより求核攻撃を受けることでフッ素化が進行する求電子的フッ素化反応が知られている。 $S_E$  反応あるいは一電子機構によりフッ素化が進行する。従来はフッ素ガス  $F_2$  や O-F 結合を有するフルオロオキシトリフルオロメタンやフルオロ酢酸が用いられていたが、最近では selectfluor や NFBS、*N*-フルオロピリジウム塩といった N-F 結合を有する試薬を用いることが多い。いずれも市販されている (Figure 20)。固体であり扱いも比較的容易であるが、水や空気に弱いという性質も有する。

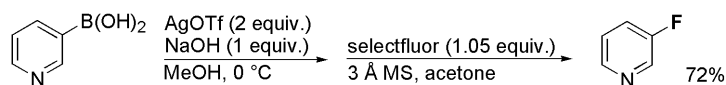
Figure 20. Nucleophilic fluorinating reagents



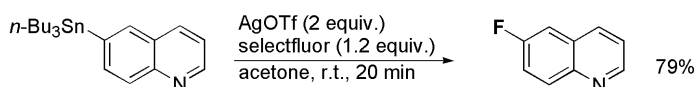


Ritter らは、Ag 反応剤を用いた複素環ボロン酸あるいは複素環スズ化合物のフッ素化反応を達成した<sup>52)</sup> (Scheme 51、Scheme 52)。

**Scheme 51. Fluorination of pyridyl boronic acid**

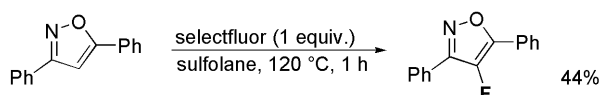


**Scheme 52. Fluorination of quinoline**



Ando らは、selectfluor を用いたイソキサゾール 3 位のフッ素化反応を一例報告している<sup>53)</sup> (Scheme 53)。

**Scheme 53. Fluorination of isoxazole using selectfluor**

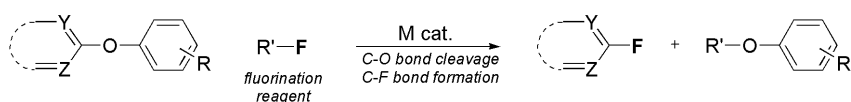


以上のように、複素環のフッ素化反応の報告が増えているが、一般にハロゲン基やポリル基といった反応性の高い官能基の置換によって反応が行われる。

**【本論文における複素環フッ素化合物の合成計画】**

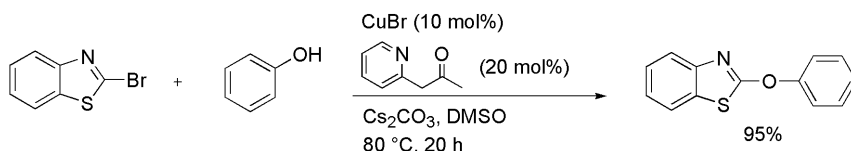
著者は、エーテル C-O 結合から C-F 結合へ変換できれば、複素環・芳香環エーテルの再利用可能性を高めると考えた。また、同位体 <sup>18</sup>F の導入により PET 法などフッ素特有の利用法につながることも期待できる。以上から、複素環・芳香族エーテル C-O 結合の開裂を伴う触媒的 C-F 結合形成反応の開発を検討した (Scheme 54)。

**Scheme 54. Fluorination of HetAr-O-Ar ethers**



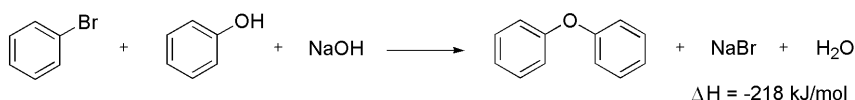
ところで複素環・芳香族エーテルは一般に複素環ハロゲン化物と金属アルコキシドとの芳香族求核置換反応により合成される<sup>54)</sup> (Scheme 55)。

**Scheme 55. Synthesis heteroaryl ethers**



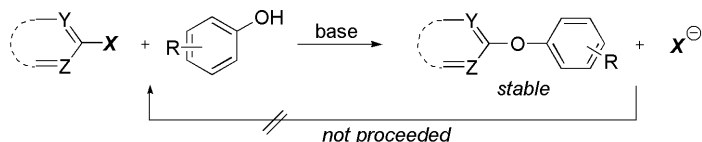
ここでは、大きな化学エネルギーを有する塩基を利用して C-O 結合と水を生成する方向に反応を起こす。計算化学によるブロモベンゼンとフェノールからジフェニルエーテルを与える反応は、約 218 kJ/mol の発熱反応である<sup>15)</sup> (Scheme 56)。

### Scheme 56. Model reaction of forming diphenyl ether



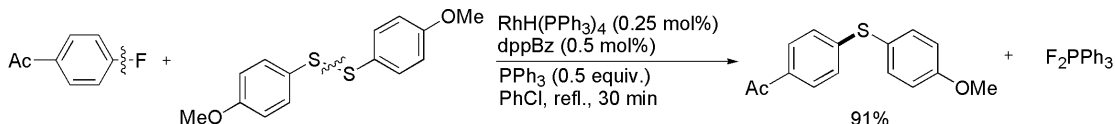
一般にエーテル C-O 結合は強固で安定な結合であり、逆反応は容易でないといわれている。とくに、複素環・芳香族エーテル C-O 結合から、C-halogen 結合への触媒的変換例はこれまでにない (Scheme 57)。

### Scheme 57. Recycle and reuse of HetAr-O-Ar ethers



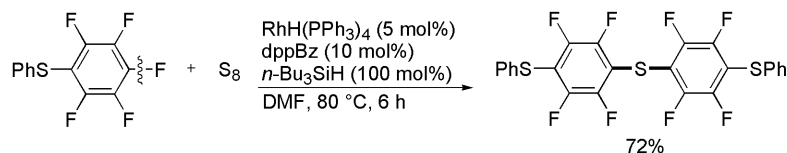
ところで、当研究室ではロジウム触媒を用いたフッ化アレーン C-F 結合の活性化をこれまでに見出している。当研究室の有澤は、ジスルフィド S-S 結合とフルオロベンゼン C-F 結合間でのロジウム触媒的切断交換反応を見出した<sup>55)</sup>(Scheme 58)。

### Scheme 58. Rh-Catalyzed S-S/C-F bond metathesis reaction



市川は、ロジウム触媒下、ペンタフルオロベンゼン C-F 結合とイオウ S<sub>8</sub>との反応で、ジフェニルジスルフィドの合成を達成した<sup>56)</sup>(Scheme 59)。

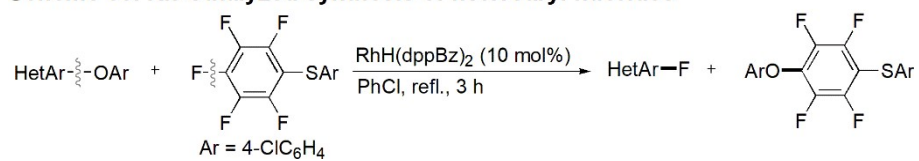
### Scheme 59. Rh-Catalyzed synthesis of diaryl sulfide from pentafluorobenzene



上記のように、フルオロベンゼン C-F 結合をロジウム触媒で活性化できる知見をこれまでに得ている。今回はこの逆反応を行うことを考えた。予想外であったが計算化学的にジフェニルエーテル C-O 結合活性化において、フッ化アレーン C-F 結合が生成できることを確認した (Figure 21)。フッ化水素・フッ化ベンゾイル・フルオロベンゼン・ヘキサフルオロベンゼンなどの有機フッ素化剤を用いてジフェニルエーテルからフルオロベンゼンを与える生成熱を DFT 計算より算出した。ジフェニルエーテルとフッ化水素から、フルオロベンゼンとフェノールを与える反応を構築した場合に、-29 kcal/mol の発熱反応である結果を与えた (Figure 21, Scheme 1)。フッ化ベンゾイルを用いてフルオロベンゼンとフェニルエステルを与える反応でも、若干発熱的 (-13.6 kJ/mol) である (Figure 21, Scheme 2)。ヘキサフルオロベンゼンからフルオロベンゼンとフェニルオキシペンタフルオロベンゼンを与える反応はさらに発熱的 (24.7 kJ/mol) である (Figure 21, Scheme 4)。このことは、以上のフッ素化反応が触媒的に進行できることを示す。本研究では、パーフルオロベンゼンが有機フッ素化



### Scheme 60. Rh-Catalyzed synthesis of heteroaryl fluorides



本法は不活性とされる複素環・芳香環エーテルから、フッ素化物への変換反応である。このような触媒的変換はこれまでに例がなく、不活性基質の再利用化・再資源化につながることから、合成化学だけでなく環境科学の面からも興味深い。また、フッ素化試薬として用いる基質は置換ペンタフルオロベンゼンであり、これは水や光に安定で、空気中で容易に取り扱うことができるという利点もある。

以下の本論では、本反応の詳細について述べる。

## 【第二章】複素環フッ素化物の触媒的合成法の開発

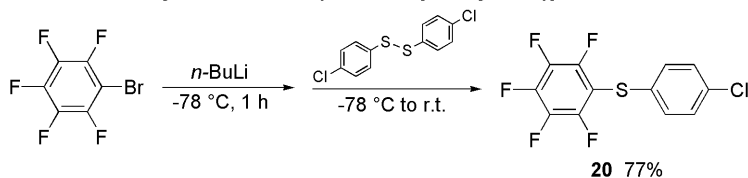
### 【第二節】複素環フッ素化物の触媒的合成

本節では、芳香環・複素族エーテルとペンタフルオロベンゼンから、ロジウム触媒的な複素環フッ素化物の合成研究について述べる。

#### 1. 複素環・芳香族エーテルのフッ素化反応の検討

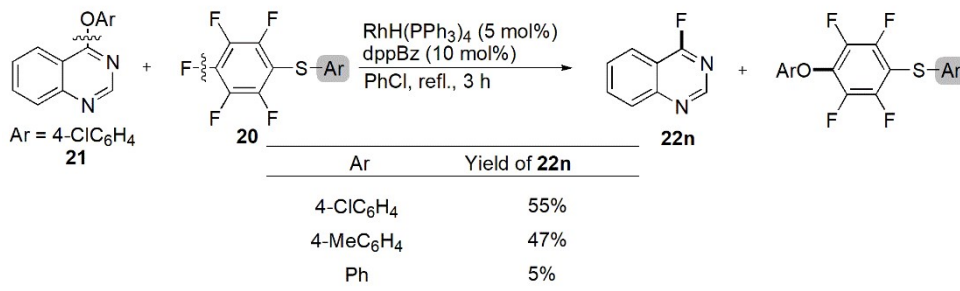
ビス芳香族エーテルのフッ素化反応において、4-(4-クロロフェニルチオ)ペンタフルオロベンゼンが最も良い結果を与えていたので、複素環・芳香族エーテルのフッ素化においてもこれを用いることとした。なお、4-(4-クロロフェニルチオ)ペンタフルオロベンゼン **20** はブromoペンタフルオロベンゼンをリチオ化したのち、4-クロロフェニルジスルフィドと反応させることで収率よく得られる (Scheme 61)。

Scheme 61. Synthesis of 4-(4-chlorophenylthio)pentafluorobenzene



複素環・芳香族エーテルのフッ素化を検討した。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (10 mol%)、dppBz 配位子 (20 mol%) 存在下、4-(4-クロロフェニルオキシ)キナゾリン **21** と **20** をクロロベンゼン中加熱還流下 3 時間反応させた。その結果、エーテル C(HetAr)-O 結合とフルオロベンゼン C-F 結合間で切断交換反応が進行し、4-フルオロキナゾリン **22n** とエーテルを与えた (Scheme 62)。他の置換ペンタフルオロベンゼンである、4-(4-トリルチオ)ペンタフルオロベンゼン及び4-(フェニルチオ)ペンタフルオロベンゼンもフッ素化試薬として検討したが、**20** で最も収率良く反応が進行したことから、**20** を用いることとした。

Scheme 62. Fluorination of 4-(4-Chlorophenoxy)quinazoline

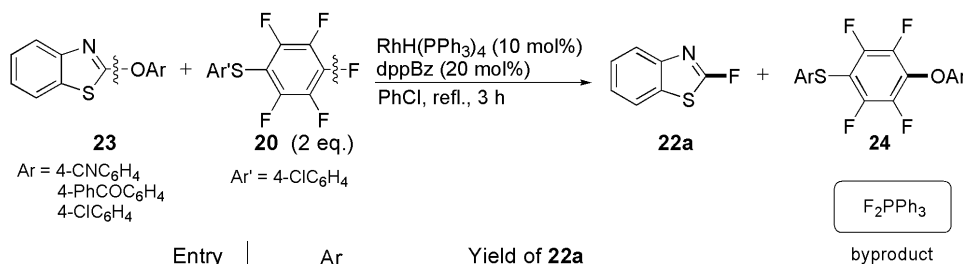


#### 2. 複素環・芳香族エーテルの検討

同様にロジウム触媒下、フッ素化試薬として 4-クロロフェニルチオペンタフルオロベンゼン **20** と種々のエーテル 2-アリーールオキシベンゾチアゾール **23** をクロロベンゼン中加熱還流下 3 時間反応させた。先述の通り、**20** の C-F 結合と **23** の C-O 結合間で切断交換

反応が進行し、2-フルオロベンゾチアゾール **22a** と 1-(4-クロロフェニルチオ)-4-(シアノフェノキシ)-2,3,5,6-テトラフルオロベンゼン **24** をそれぞれ 46% と 54% の収率で与えた (Table 8, Entry 5)。クロロ基を 2,4 位に置換した二置換体エーテルや、電子求引性の高いベンゾイル基を置換したエーテルでは本反応は良好に進行し、それぞれ 40% の収率でフッ素化物を与えた (Table 8, Entries 3,4)。しかし、より電子求引性の低いクロロ基を 4 位に置換したエーテルでは、ほとんど反応しなかった (Table 8, Entries 1,2)。以下では、エーテルの芳香族部位に 4-シアノフェノキシ基を置換したエーテルで検討を行った。

**Table 8. Scope of substituents in aryl group**

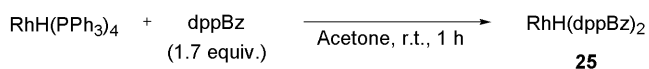


Entry	Ar	Yield of <b>22a</b>
1	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5%
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>a)</sup>	trace
3	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	40%
4	4-PhCOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40%
5	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	46%

a) use of **2**: Ar = 4-Tolyl

この検討の際、<sup>19</sup>F-NMR 解析より、文献値と比較して副生成物としてジフルオロトリフェニルホスフィン F<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub> が生成していることを確認した。ロジウム触媒中のトリフェニルホスフィンがフッ素を捕捉したものと考えられ<sup>55)</sup>、これにより生成物の収率が低下すると考えられた。反応系中からトリフェニルホスフィンを除く目的で、予め配位子交換により調製した RhH(dppBz)<sub>2</sub> **25** を触媒として以下の検討で使用した (Scheme 63)。空気中では不安定であるため、グローブボックス内で合成・保管した。

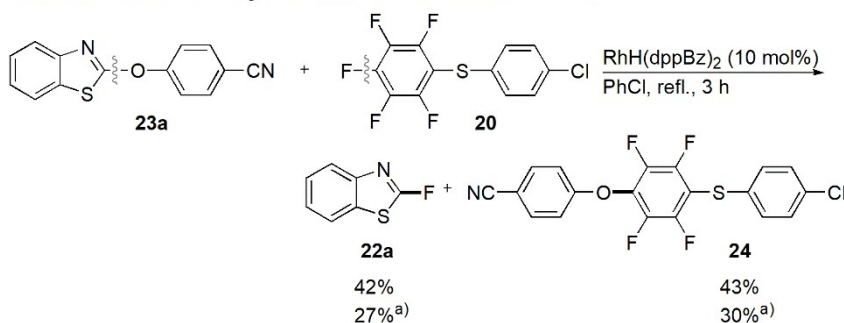
#### Scheme 63. Synthesis of RhH(dppBz)<sub>2</sub>



改めて調製した RhH(dppBz)<sub>2</sub> を用いて **23** のフッ素化反応を検討した。RhH(dppBz)<sub>2</sub> 錯体 (10 mol%) 存在下、エーテル **23a** 及び置換ペンタフルオロベンゼン **20** をクロロベンゼン中加熱還流下 3 時間反応させると、収率は向上した (Scheme 64)。

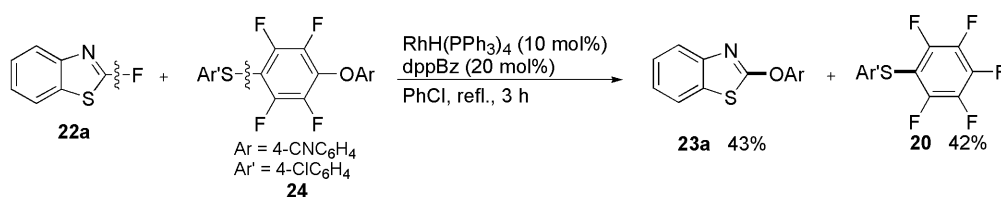
得られたフッ素化物 **22a** とエーテル **24** を再度ロジウム触媒条件下反応させたところ、逆反応が進行し、エーテル **23a** と置換ペンタフルオロベンゼン **24** をそれぞれ 43%、42% の収率で与えた (Scheme 65)。この結果から、本反応は平衡状態を与えることが分かった。フッ素化物 **22a** の収率を上げるため、ルシャトリエの原理を利用して平衡を生成系へと移動させた。すなわち、ペンタフルオロベンゼン **20** を 4 当量に増やし検討したところ、**22a** の収率が 67% に向上した。

### Scheme 64. Rh-Catalyzed fluorination of HetAr-O-Ar



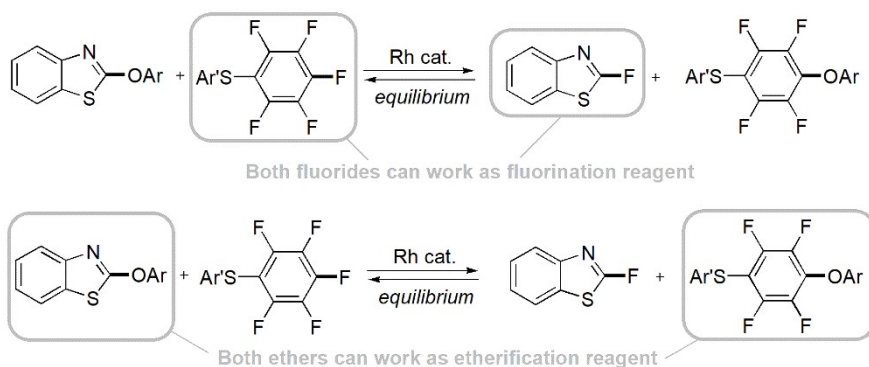
a) RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) and dppBz (20 mol%) were used.

### Scheme 65. Reverse reaction of 22a and 24



逆反応が進行したことから、フルオロベンゼン **20** はエーテル **23a** のフッ素化試薬として、2-フルオロベンゾチアゾール **22a** はエーテル **24** のフッ素化試薬として作用することがわかる。これは、**20** に加えて **22a** もフッ素化試薬として利用できることが示唆された。また、見方を変えると、複素環・芳香環エーテル **23a** からジアリールエーテル **24** を、或いは **24** から **23a** を合成できることから、本法はエーテルの合成法にも利用できる (Figure 22)。エーテルは一般に、化学量論量の塩基や金属試薬を用いて合成されるが、本法を用いると、塩基を用いずにエーテルを触媒のみで合成できる。副生成物として無機廃棄物を生じない利点がある。

Figure 22. Equilibrium nature in Rh-catalyzed fluorination reaction



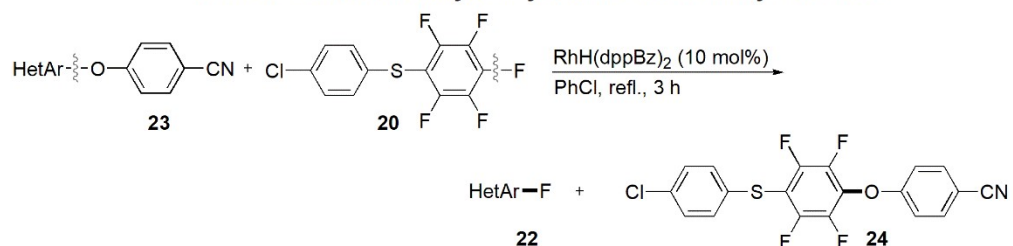
### 3. 置換ペンタフルオロベンゼンを用いた複素環・芳香族エーテルのフッ素化反応の検討

ロジウム触媒下、置換ペンタフルオロベンゼン **20** を用いて種々の複素環・芳香環エーテルのフッ素化反応を検討した (Table 9)。1,3-ベンゾチアゾリル、1,3-オキサゾリル、1,3-チアゾリル基を有するエーテルではいずれも高収率で対応するフッ素化物を与えた (**22a-22j**)。フリル基やチエニル基を有する、より電子豊富な5員環複素環・芳香環エーテルもフッ素化できた (**22k, 22l**)。キナゾリニル、トリアジル基などの6員環複素環は、定量的に対応する

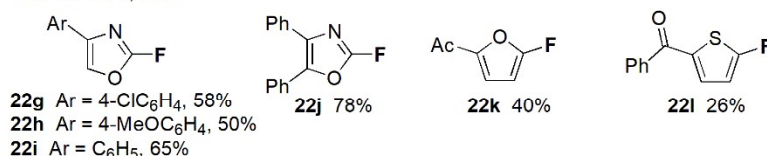
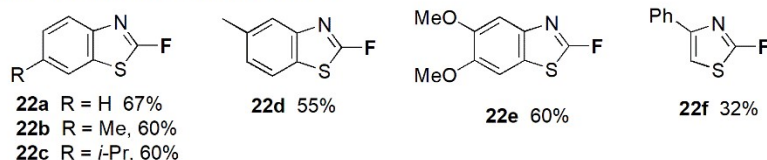
フッ素化物を与えた (**22m-22s**)。また、電子求引性基を二つ有するアリールフルオリドの合成にも適用できた (**22t-22v**)。

以上のように、本反応は電子不足な 6 員環あるいは電子豊富な 5 員環複素環化合物に適用でき、ロジウム触媒的にフッ素化物を良い収率で与えた。これらの結果から、本法は基質一般性が高く、多様な複素環化合物に適用できることを示した。

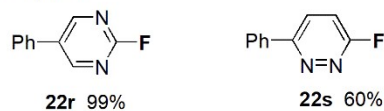
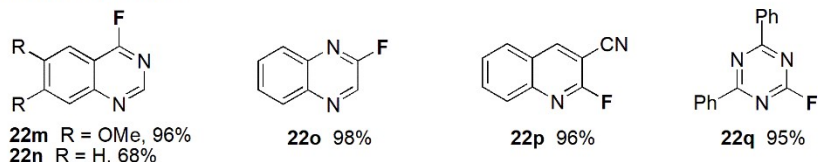
**Table 9. Rhodium-catalyzed synthesis of heteroaryl fluorides**



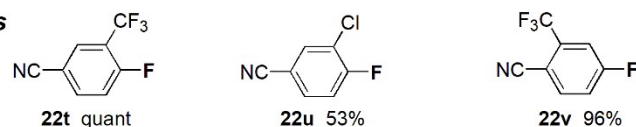
**Five-membered heteroarenes**



**N-Heteroarenes**



**Arenes**



22a-22l were synthesized from 4 equiv. of **20**.  
 22m-22v were synthesized from 2 equiv. of **20**.

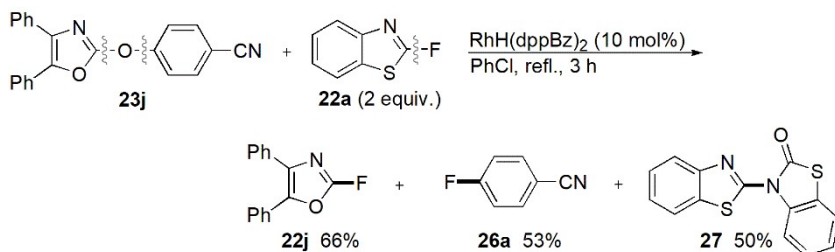
**4. 2-フルオロベンゾチアゾールを用いた複素環・芳香族エーテルのフッ素化反応の検討**

フッ素化試薬として、2-フルオロベンゾチアゾール **22a** を用いたフッ素化反応を検討した。ロジウム触媒下、2-(4-シアノフェノキシ)-4,5-ジフェニルオキサゾール **23j** と二当量の **22a** を反応させた。その結果、2-フルオロオキサゾール **22j** (66%)、4-フルオロベンゾニトリル **26a** (53%)、ベンゾチアゾリル基の二量化体 **27** (50%) が得られた (Scheme 66)。 **22j** と **26a** が得られたことから、エーテル **23j** の二つの C-O 結合が切断されてフッ素化



されている。C(HetAr)-O 結合に加えて、C(Ar)-O 結合のフッ素化も進行したことになる。二分子の **22a** のフッ素原子はそれぞれ **22j**、**26a** に変換され、エーテル **23j** の酸素原子は二分子のベンゾチアゾリル基に捕捉され **27** を与えた。

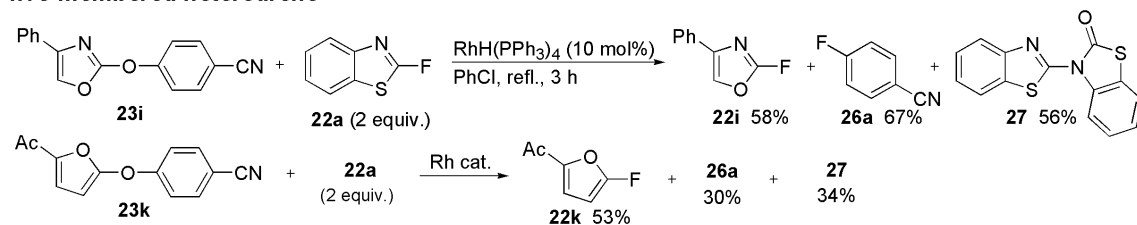
**Scheme 66. Rh-Catalyzed fluorination using 2-fluorobenzothiazole 22a**



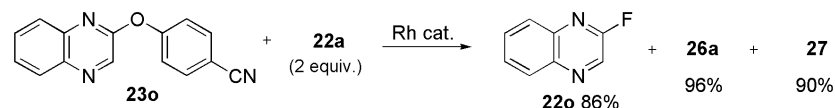
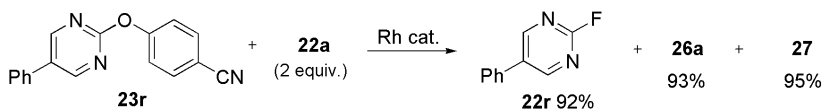
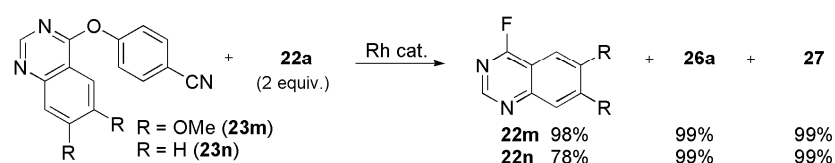
2-フルオロベンゾチアゾール **22a** を用いて種々のエーテルのフッ素化反応を行った (Scheme 67)。オキサゾリル基、フリル基、キナゾリニル基を有するエーテルで検討したところ、いずれも同様の結果を与えた。すなわち、複素環フッ素化物 **22** と 4-フルオロベンゾニトリル **26a**、二量化体 **27** をそれぞれ同程度の収率で与えた。また、本法はビス芳香族エーテルにおいても二種類のフッ素化物を与えた。これらの結果から、2-フルオロベンゾチアゾール **22a** を用いると、エーテルの二か所の C-O 結合を C-F 結合へ変換できることを示した。

**Scheme 67. Rh-Catalyzed fluorination using 22a**

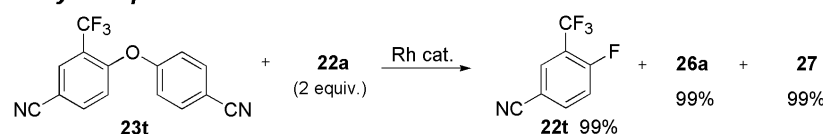
**five-membered heteroarene**



**six-membered heteroarene**

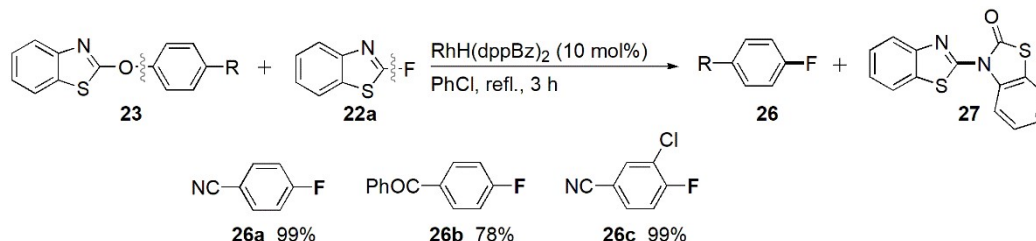


**diaryl compound**



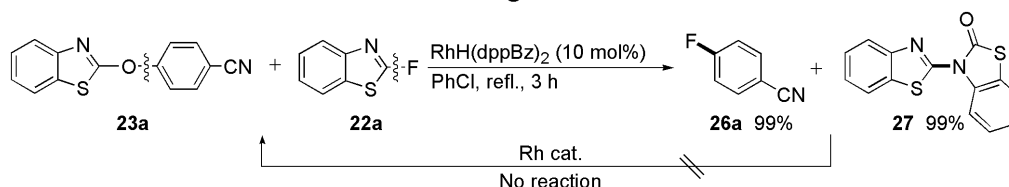
2-フルオロベンゾチアゾール **22a** は芳香族部位を効率的にフッ素化できるので、種々の置換基を有するベンゾチアゾリルエーテル **23** のフッ素化を行った (Table 10)。エーテル **23** と **22a** をロジウム触媒下反応させると、**23** の C(Ar)-O 結合の開裂を伴って芳香族フッ化物 **26** と二量体 **27** を与えた。電子求引性の高い置換基を有するエーテルで、高い収率で対応するフッ化物を与えた (**26a**、**26b**)。電子求引性基が二つ置換したエーテルでも定量的に反応が進行した (**26c**)。以上の結果から、**22a** をフッ素化試薬として用いると、芳香族フッ化物 **26** を効率的に与えることが分かった。

Table 10. Efficient fluorination of arenes using **22a**



2-(4-シアノフェノキシ)ベンゾチアゾール **23a** と 2-フルオロベンゾチアゾール **22a** をロジウム触媒条件下反応させると、4-フルオロベンズニトリル **26a** と **27** を定量的に与えることを示した (Scheme 68)。なお、得られた **26a** と **27** を再びロジウム触媒条件下反応させたが、逆反応は進行しなかった。このことから、本反応は不可逆的であり、生成系が熱力学的に安定である。

Scheme 68. Fluorination of HetAr-O-Ar using 2-fluorobenzothiazole **22a**



#### 4. 反応経路の考察

##### 4-1. 2-フルオロベンゾチアゾール **22a** をフッ素化試薬として用いた場合

複素環・芳香環エーテルの二つの C-O 結合のうち、C(HetAr)-O 結合が先に反応すると考えられる。C(Ar)-O 結合が先に反応したと仮定すると、芳香族フッ素化物 **26** 及び **29** 或いは **30** が得られるはずであるが、**29** 及び **30** の生成は確認できなかった。従って、この反応経路ではないことになる (Figure 23、グレー線部)。C(HetAr)-O 結合が先に反応すると、C(HetAr)-O 結合と **22a** の C-F 結合間での交換反応が進行し、複素環フッ素化物 **22** 及びエーテル **23a** を与える。**23a** の複素環・芳香族エーテルの C(Ar)-O 結合と一当量の **22a** の C-F 結合とで再び交換反応が進行すると、**26a** 及び **28** を与えると考えられる。しかし、**28** の生成は確認できず、**27** を定量的に与えた。DFT 計算より、エーテル体 **28** よりもベンゾチアゾロン体 **27** のほうが 93.4 kJ/mol 安定である。従って一度生じた **28** が **27** に転位したと考えている。本来、開裂しにくい C(Ar)-O 結合であるが、生成物 **27**

の熱力学的安定性のため平衡が生成系へ偏り、C(Ar)-O 結合が開裂すると高い収率で二つのフッ素化物を与えたと考えられる (Figure 24)。

Figure 23. Consideration of fluorination using 2-fluorobenzothiazole 22a

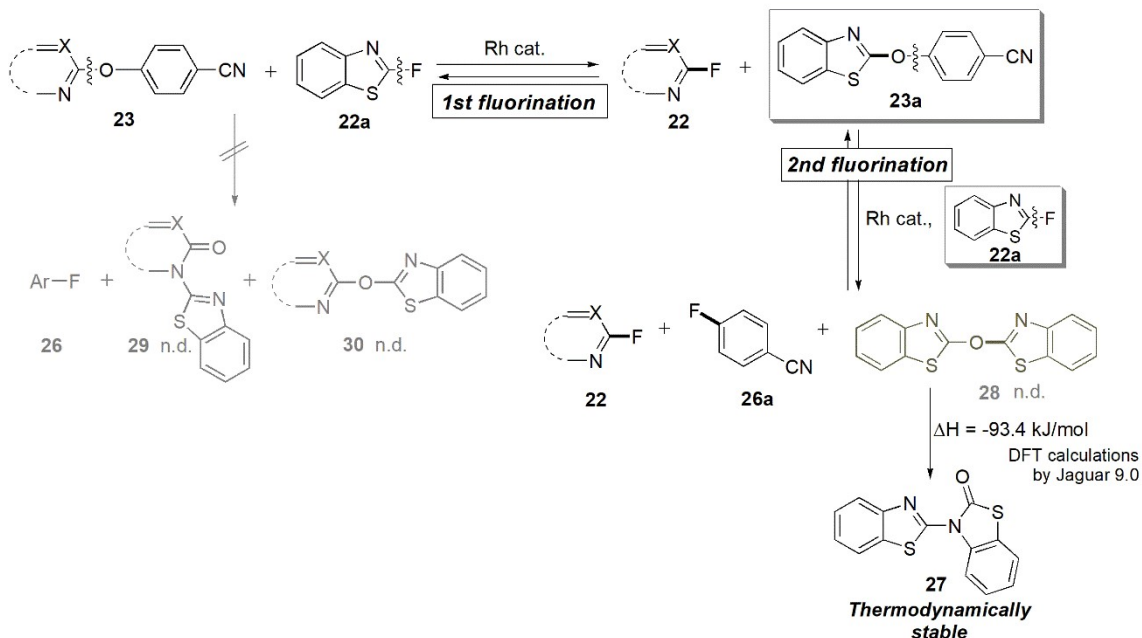
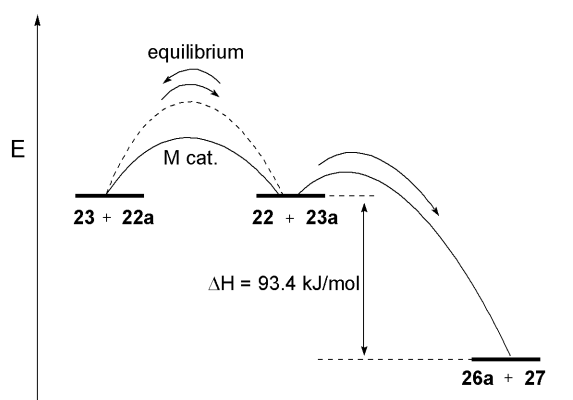


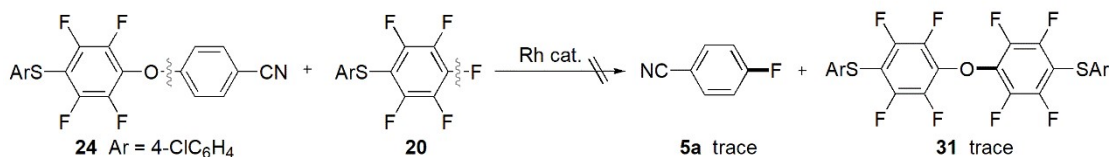
Figure 24. Stability of reaction system



#### 4-2. 置換ペンタフルオロベンゼン **20** をフッ素化試薬として用いた場合

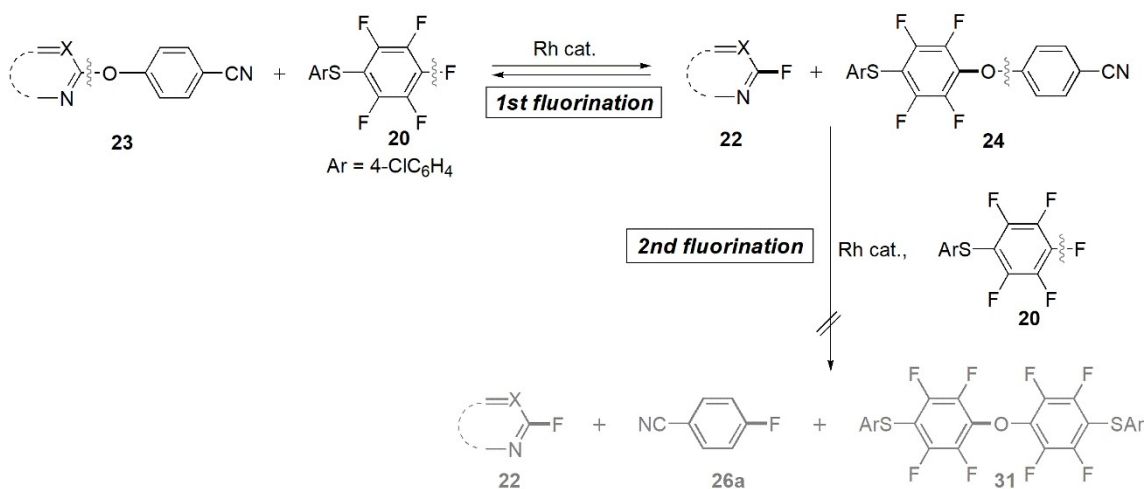
置換ペンタフルオロベンゼン **20** と複素環・芳香族エーテル **23a** との反応は可逆反応であることを先述した (Scheme 65)。このことから、本反応は平衡状態にある。また、得られたジアリールエーテル **24** は置換ペンタフルオロベンゼン **20** によりフッ素化されないことを確認した。すなわち、置換ペンタフルオロベンゼン **20** とエーテル **24** をロジウム触媒下反応させても、生成物 **26a** 及び **31** が痕跡量しか得られなかった (Scheme 69)。このことから、置換ペンタフルオロベンゼン **20** はビス芳香族エーテル **24** の C(Ar)-O 結合を変換せず、複素環・芳香族エーテル **23a** の C(HetAr)-O 結合の変換を選択的に行っている。

**Scheme 69. No fluorination of diaryl ether **24** by **20****



これらの結果から、**20** をフッ素化剤として用いると、フッ素化が一段階しか進行しない。すなわち、**23** と **20** から **22** と **24** を平衡状態として与え (Figure 25, 1<sup>st</sup> fluorination)、この状態から二段階目のフッ素化は進行しないことから、フッ素化物を一つのみ与える。

**Figure 25. Consideration of fluorination using pentafluorobenzene **20****



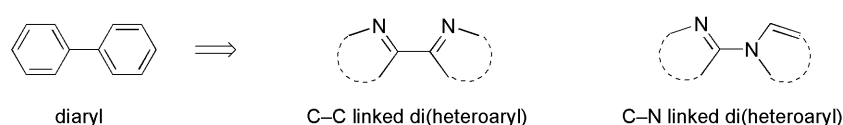
以上、複素環・芳香族エーテル C-O 結合の変換を伴った複素環フッ素化物の触媒的合成を達成した。不活性なエーテルを活性なフッ素化物に触媒的に変換できたことから、本法は合成化学的にも興味深い結果を与えた。また、基質として安定で入手容易なエーテル及びフルオロベンゼンを用いる点、五員環や六員環といった様々な複素環をフッ素化できる点も特長である。

### 【第三章】複素環・芳香環エーテルと *N*-ベンゾイル複素環化合物の C-N 結合生成によるビス複素環化合物の触媒的合成法の開発

#### 【第一節】序

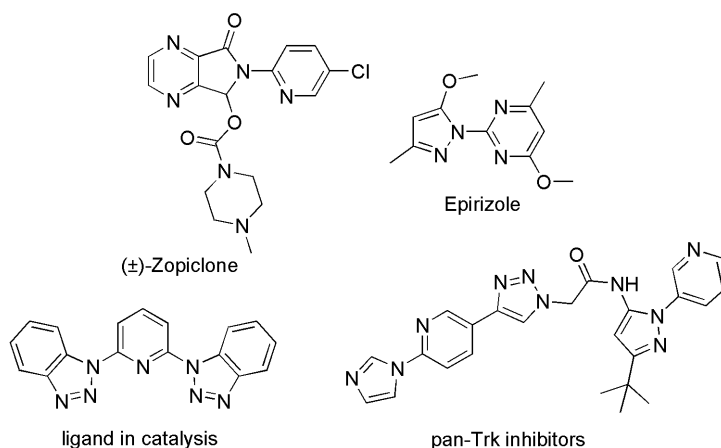
第二章までに述べてきたように、ビス複素環化合物は生理活性物質や機能性材料に多く見られる部分構造であり、合成化学的に重要な対象である。本章では二つの複素環を直接連結した化合物について考える。これらはビアリアル複素環版とみることができる。*N*-複素環構造を有するビス複素環化合物について、C-C 結合を形成する場合と C-N 結合を形成する C-N 結合型ビス複素環化合物の場合の二つの結合様式が考えられる (Figure 26)。

Figure 26. C-C and C-N linked mode



C-N 結合型ビス複素環化合物は必然的に非対称化合物となる。これは多様な生理活性物質にみられる部分構造である。例えば、非ベンゾジアゼピン系で、シクロピロン系の睡眠薬として知られる zopiclone や、非ステロイド系抗炎症薬である epirizole、また trk 受容体などに含まれている (Figure 27)<sup>56)</sup>。機能性有機材料としても有望で、配位子としての効果も期待されている。

Figure 27. C-N linked bioactive compounds



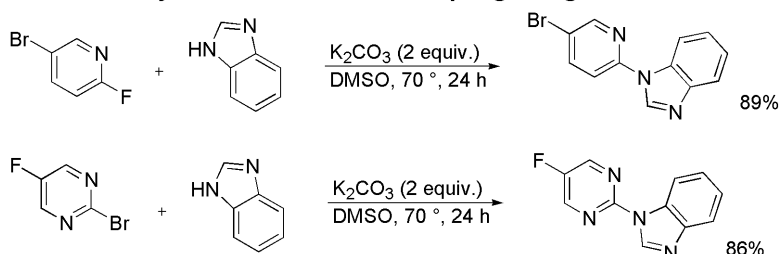
これらの関連化合物の合成は数多く報告されている。しかし、それぞれの論文には複素環化合物の少数の反応例が示されていることがほとんどである。これは反応の適用範囲が狭いこと、言い換えると複素環の構造によって最適反応条件が大きく異なることを示している。前章までの一原子で連結したビス複素環化合物合成の適用範囲が広いことを考えると、この方法が C-N 結合型ビス複素環化合物にも適用できると考えた。まず従来の合成法について整理する。

C-N 結合型ビス複素環化合物は、アゾールやアゾロン、ピリドン、環状ウレアや環状イミドの N-H 結合と複素環ハロゲン化物の *C-halogen* 結合との (1) 塩基による  $S_NAr$  反応、(2) 銅、ニッケル、パラジウムなどの遷移金属触媒を用いたカップリング反応で合成される。以下に例を示す。

### (1) 塩基による芳香族求核置換反応

Dai らは、塩基性条件下、六員環含窒素複素環のピリミジンあるいはピリジンと、ベンズイミダゾールを反応させ、C-N 結合を形成した<sup>58)</sup> (Scheme 70)。基質であるピリジンとピリミジンの求電子性の差を利用し、2-フルオロ-5-ピリジンとイミダゾールの反応では C-F 結合で選択的に求核置換反応が進行し、2-ブromo-5-フルオロピリジンとの反応では選択的に C-Br 結合で反応が進行した。本論文中での C-N 結合型ビス複素環は以下の二例のみ合成されている。

**Scheme 70. Synthesis of C-N bond coupling using base**

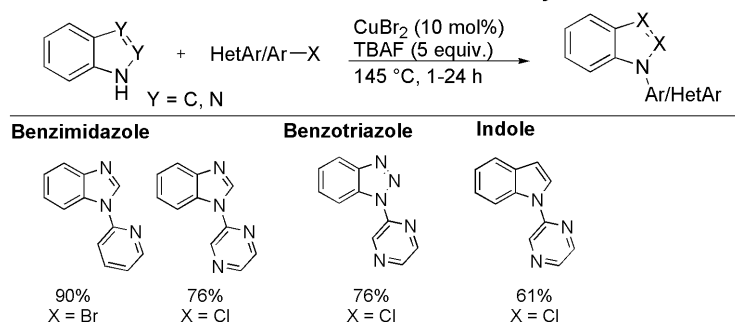


### (2) 遷移金属触媒を用いた C-N 結合カップリング反応

銅やパラジウムなどの遷移金属触媒を用いる *C-halogen* 結合と N-H 結合との C-N 結合カップリング反応は多く報告されている。

Yoon らは、銅触媒存在下、TBAF を配位子及び塩基として用いて、イミダゾールと 2-ブromoピリジンとを反応させ、*N*-複素環化反応を報告した<sup>59)</sup> (Scheme 71)。銅触媒は  $CuBr_2$ 、 $CuBr$ 、 $CuCl_2$  でも進行する。TBAF が高温下で分解しトリブチルアミン及びフッ化アニオンを形成し、トリブチルアミンが配位子、フッ化アニオンが塩基となることで、 $Cu(0)/Cu(II)$  の触媒サイクルで反応すると考えられている。本論文中での C-N ビス複素環化合物の合成は四例のみである。

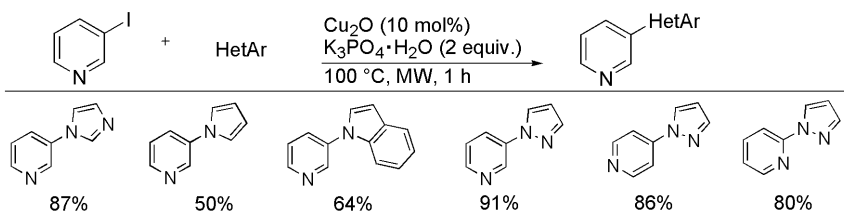
**Scheme 71. Cu and TBAF assisted N-Heteroarylation**



Bolm らは、 $Cu_2O$  触媒条件下、マイクロウェーブ照射下でハロゲン化ピリジンとイミダゾ

ール、ピロール、インドールを反応させ、それぞれ *N*-複素環化合物を与えることを報告した<sup>60)</sup> (Scheme 72)。本法は、親電子的な2-ピロリドンやアミドなどにも適用できるが、もう一方の複素環はピリジンに限られる。本反応は不均一系であり、塩基として二当量のリン酸三カリウムが必須である。

**Scheme 72. Cu<sub>2</sub>O-catalyzed *N*-Heteroarylation**



C-N 結合型ビス複素環化合物の合成には主に上記の二つの手法が用いられる。しかし、それぞれアゾール、アゾロン、環状ウレア、環状イミド、ピリドンで反応性が異なるので、個別に反応条件が最適化されている。以下に各複素環化合物の既存合成法を示す。

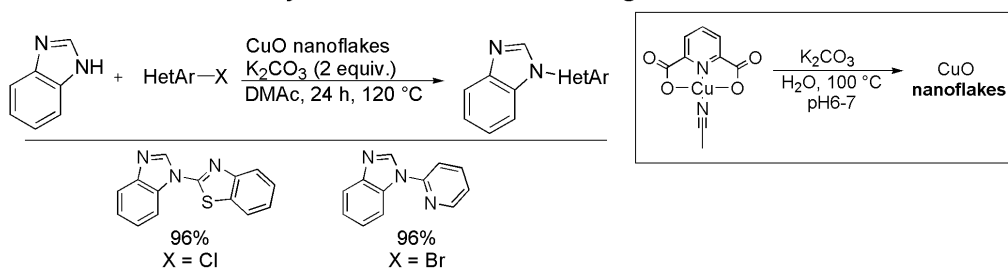
#### 【アゾール *N*-複素環化反応】

アゾールは医薬品などにおいてよく見られる部分構造であり、アゾールの *N*-複素環化反応の例はこれまでに多く報告されている。

#### 遷移金属触媒を用いる C-N 結合カップリング反応

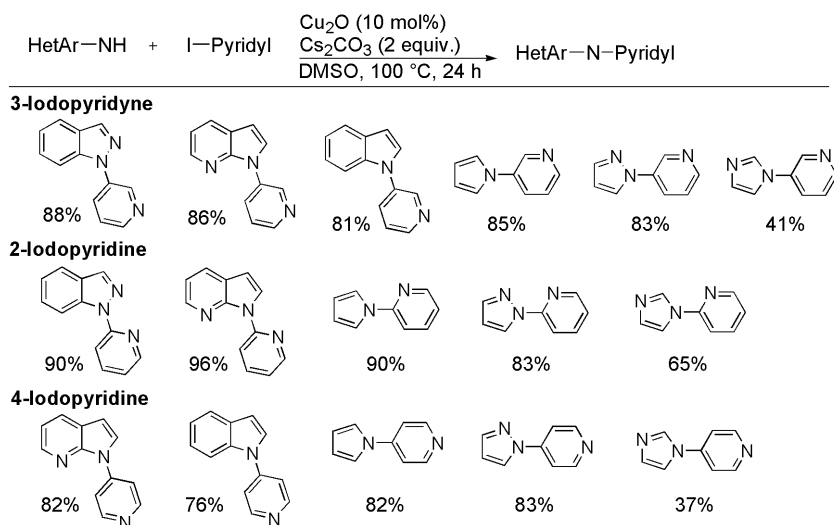
Karvwmbu らは、リガンドフリーな触媒系で *N*-複素環化合物の合成を報告した<sup>61)</sup> (Scheme 73)。触媒として、銅ピンサー型錯体に炭酸カリウムを作用させて得られるナノサイズの CuO 粒子を用いている。求核的反応剤としてはベンズイミダゾールに限って検討されている。求電子的基質としてピリジル基とベンゾチアゾリル基を含んだ複素環ハロゲン化物の二例が示されている。

**Scheme 73. *N*-heteroarylation of benzimidazole using CuO**



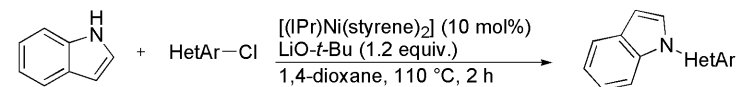
Sim らは、銅触媒と塩基のみの条件で、求核剤としてインドールやピロール、イミダゾールを用いて、ヨードピリジン類との C-N 結合カップリング反応を報告した<sup>62)</sup> (Scheme 74)。銅触媒の添加無しでは反応は進行しない。同一条件で、ピリジンとアゾールからなる C-N 結合型ビス複素環化合物を収率良く与えた。

### Scheme 74. Cu-Catalyzed synthesis of *N*-HetAr compounds without ligand

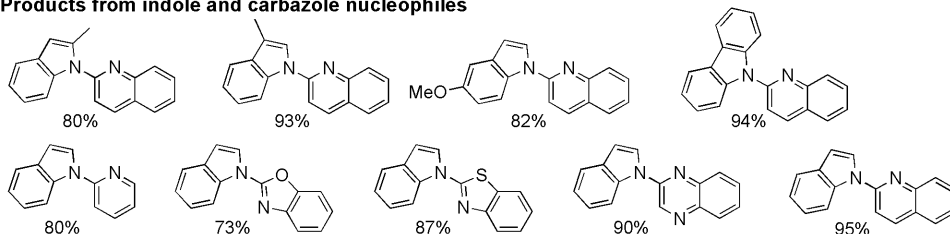


ニッケル触媒も C-N 結合カップリング反応に有効である。Nicasio らは、複素環ハロゲン化合物とインドールやカルバゾールをニッケル触媒下反応させることで、インドールとカルバゾールの *N*-複素環化合物の合成を達成した<sup>63)</sup> (Scheme 75)。求核剤としてはインドール、カルバゾールのみ検討されている。

### Scheme 75. Ni-Catalyzed *N*-arylation of indole and carbazole

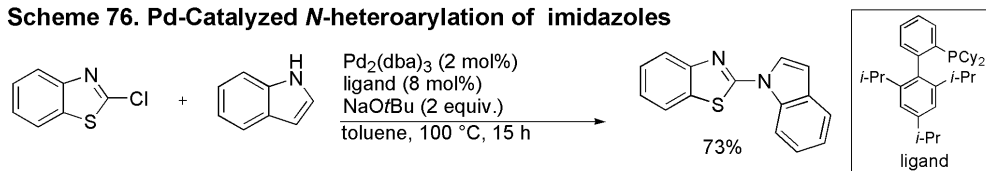


#### Products from indole and carbazole nucleophiles



パラジウム触媒でも反応が進行する。Buchwald らは、C-N 結合カップリング反応を報告した<sup>64)</sup> (Scheme 76)。複素環ハロゲン化合物と芳香族・脂肪族アミンやインドールを、パラジウム触媒下、種々の配位子、塩基を用いて反応させている。C-N 結合型ビス複素環化合物の合成例は下に示した一例のみである。

### Scheme 76. Pd-Catalyzed *N*-heteroarylation of imidazoles



以上より、遷移金属触媒下におけるアゾール N-H 結合と複素環ハロゲン化合物 C-halogen 結合のカップリング反応は、銅触媒による報告例が多くあり、近年ではニッケルやパラジウム触媒法も報告されている。それぞれ用いる基質により、塩基や配位子を調節する必要があ



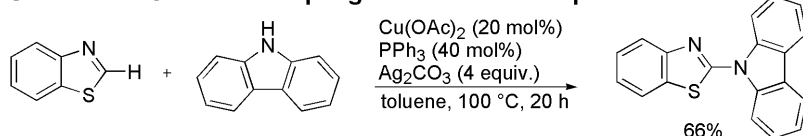
る。

### 遷移金属触媒を用いた C-H/N-H 結合酸化的カップリング反応

複素環上の比較的酸性度の高い C-H 結合の遷移金属触媒による切断を伴う、アゾール N-H 結合との酸化的カップリング反応の開発も進んでいる。予め複素環にハロゲン基などの脱離基の導入は不必要だが、一方で遷移金属触媒の再酸化剤として化学量論以上の酸化剤が必要となる。ビス *N*-複素環化合物の合成報告例では、遷移金属触媒として銅が多く用いられている。

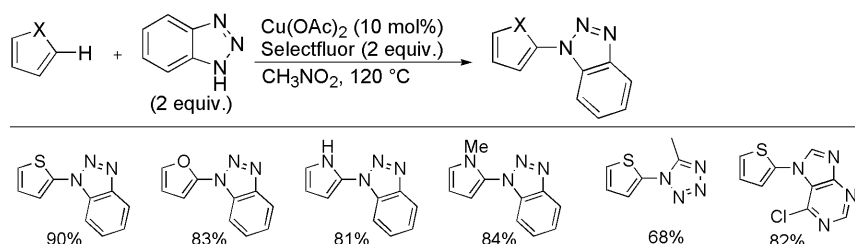
Mori らは、ベンゾチアゾール 2 位の C-H 結合と、カルバゾール N-H 結合との酸化的カップリング反応を報告した<sup>65)</sup> (Scheme 77)。反応機構として、配位子交換により (HetAr)-Cu-(Carbazole) 錯体を形成した後、還元的脱離により成積体を得ると考えられ、還元された銅は酸素により酸化される。なお、論文では複素環としてベンゾチアゾールとチアゾールのみ検討が行われている。その他に飽和 5、6 員環ラクタムの反応が示されている。

#### Scheme 77. Oxidative coupling of azoles and thiophenes

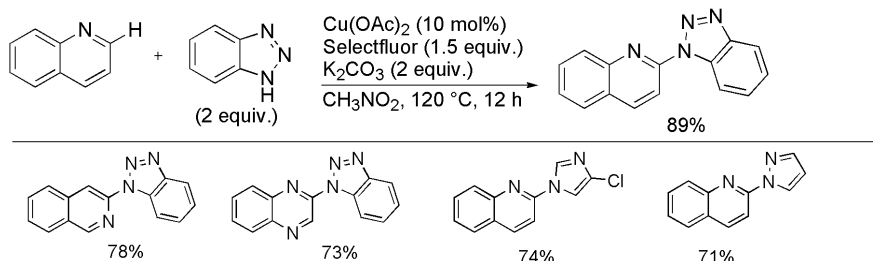


Sun らは、銅触媒下、Selectfluor を酸化剤としてアゾール N-H 結合と 5 員環複素環 2 位の C-H 結合の C-N 結合カップリング反応<sup>66)</sup>を報告した (Scheme 78)。条件を少し変えて炭酸カリウム存在下で、6 員環複素環 C-H 結合との C-N カップリング反応<sup>67)</sup>も報告した (Scheme 79)。Cu(I)/Cu(III)の触媒サイクルで反応が進行するものと考えている。

#### Scheme 78. Oxidative coupling of five-membered heteroarenes and azoles



#### Scheme 79. Oxidative coupling of six-membered heteroarenes and azoles



### 【環状ウレア *N*-複素環化反応】

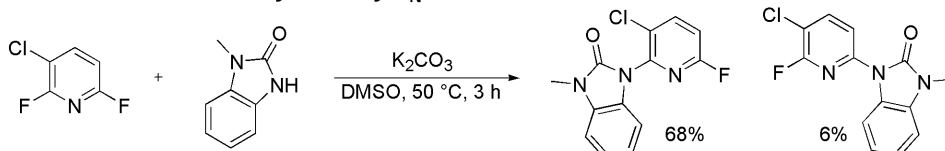
上記と同様に、芳香族求核置換反応や遷移金属触媒を用いた *C*-halogen/*N*-H 結合カップ

リング反応の報告がある。加えて、銅触媒条件下での C-Boron/N-H 結合カップリング反応である Chan-Lam タイプの報告も多い。

### 芳香族求核置換反応による N-複素環化反応

Katoh らは、フッ化ピリジンとベンズイミダゾール-2-オンを塩基性条件下反応させ、 $S_NAr$  反応により目的とする N-複素環化合物を与えることを報告した<sup>68)</sup> (Scheme 80)。本論文中では、求電子的基質として 2-フルオロピリジン誘導体のみが検討されている。

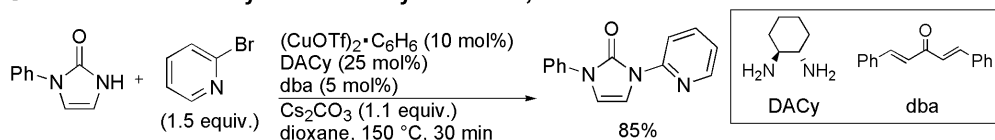
**Scheme 80. N-Heteroarylation by  $S_NAr$  reaction**



### 遷移金属触媒を用いた N-複素環化反応

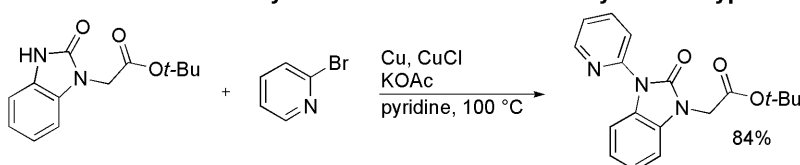
Kunz らは、1,3-イミダゾリン-2-オンと 2-ブロモピリジンとを反応させ、N-複素環化合物を与えるカップリング反応を報告した<sup>69)</sup> (Scheme 81)。触媒として、 $Cu(OTf)_2 \cdot C_6H_6$  を、配位子として *trans*-1,2-ジアミノシクロヘキサン (DACy) 及びジベジンジリデンアセトン (dba) を用いている。求電子的基質である複素環ハロゲン化物は 2-ブロモピリジンしか検討されていない。なお、遷移金属触媒を用いた 1,3-イミダゾリン-2-オン N-H 結合のカップリング反応の例は本法のみである。

**Scheme 81. Cu-Catalyzed heteroarylation of 1,3-imidazolin-2-one**



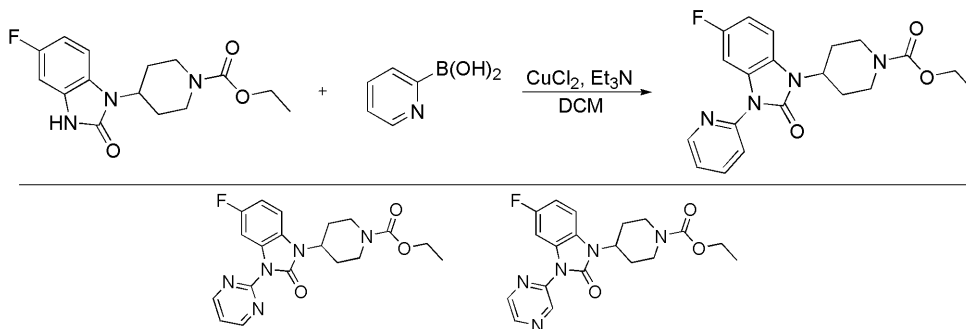
Williams らは CGRP 受容体阻害剤の研究の過程で、ベンゾイミダゾロンと 2-ブロモピリジンとの銅触媒条件下でのカップリング反応を報告した<sup>70)</sup> (Scheme 82)。

**Scheme 82. N-Heteroarylation of benzimidazolone by Ullman-type reaction**



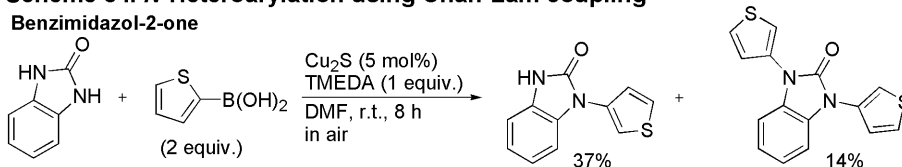
Boyce らはヒスタミン H3 受容体拮抗薬の誘導体合成と活性研究の過程で、ベンゾオキサゾロンと六員環複素環ボロン酸との Chan-Lam カップリング反応を報告した<sup>71)</sup> (Scheme 83)。本論文中では、求核的基質としてはベンズイミダゾール-2-オンのみが検討されており、求電子的基質として含窒素六員環複素環のピリジン、ピリミジン、ピラジジンが反応した。

### Scheme 83. *N*-Heteroarylation of benzimidazolone by Chan-Lam coupling

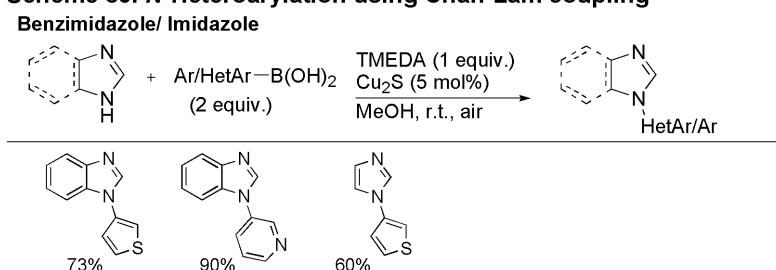


最近、Cankar らは触媒として  $\text{Cu}_2\text{S}$  を用いて、チオフェンボロン酸とベンズイミダゾール-2-オンとの Chan-Lam カップリング反応を報告した<sup>72)</sup> (Scheme 84)。本法はベンズイミダゾールやイミダゾールでも適用できる (Scheme 85)。本論文の中で合成された C-N 結合型ビス複素環化合物は下に示す 3 例のみである。この他、パラジウム触媒を用いたカップリング反応<sup>73)</sup> が報告された。

### Scheme 84. *N*-Heteroarylation using Chan-Lam coupling



### Scheme 85. *N*-Heteroarylation using Chan-Lam coupling

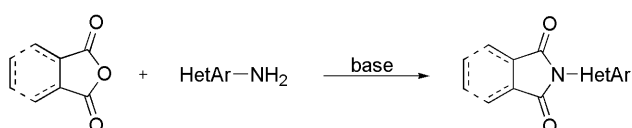


以上のように、環状ウレア化合物 N-H 結合の *N*-複素環化反応は報告があるが、環状チオウレア化合物 N-H 結合の直接的な C(HetAr)-N 結合形成反応の例はない。

#### 【環状イミド *N*-複素環化反応】

環状イミド N-H 結合も、直接的な求核置換反応あるいはカップリング反応による複素環化の例はない。酸無水物から、アミンの求核置換反応により得られる方法のみが報告されている (Scheme 86)<sup>74)</sup>。

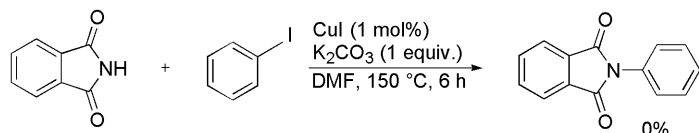
### Scheme 86. *N*-heteroarylation of cyclic imides



Ukita らは実際に C-N カップリングに有用な銅触媒を用いて、フタルイミドとヨードベン

ゼンのカップリング反応を検討した<sup>75)</sup>が、目的物は全く得られていない (Scheme 87)。ヨードベンゼンは複素環ではないため本論の趣旨とは異なるが、フタルイミド N-H 結合は他の基質とは異なる反応性を示すことが分かる。

**Scheme 87. Reaction between phthalimide and iodobenzene**



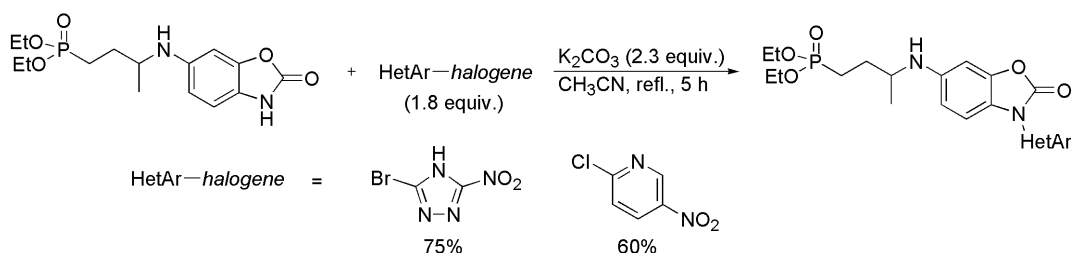
**【ベンゾオキサゾロン・ベンゾチアゾロン N-複素環化反応】**

ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾロンの窒素は求核性が低いため、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応における反応性は低く、その報告例も少ない。遷移金属触媒を用いた例は、特許関連で多く報告されている。

芳香族求核置換反応

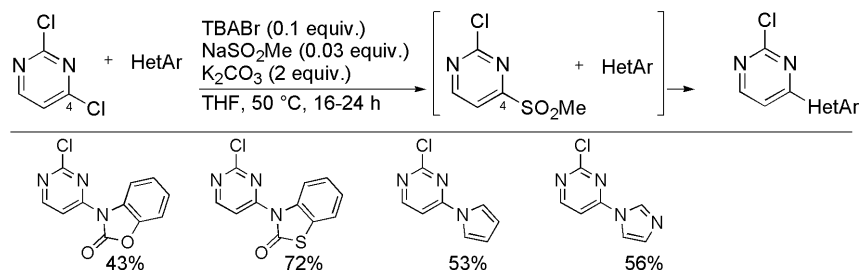
Jung らは、バクテリア阻害剤に有用なホスホン酸オキサゾリジノン誘導体の合成に際して、求核的基質としてベンゾオキサゾロンを、求電子的基質として 5-ブロモ-1,2,4-トリアゾールと 2-クロロピリジンとを反応させ、それぞれの C-N 結合型ビス複素環化合物を合成した<sup>76)</sup> (Scheme 88)。本論文中では、下に示した 2 例のみ検討されている。

**Scheme 88. N-Heteroarylation of benzoxazolone**



Lovelle らは、2,4-ジクロロピリミジンへ 4 位選択的にベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾロンを反応させ、ピロールやイミダゾールの N-複素環化合物を中程度の収率で目的物を与えた<sup>77)</sup> (Scheme 89)。以下の 4 例の反応が示されている。なお、テトラブチルアンモニウムブロミドは、メチルスルホン酸ナトリウムの溶解性を上げるために添加している。

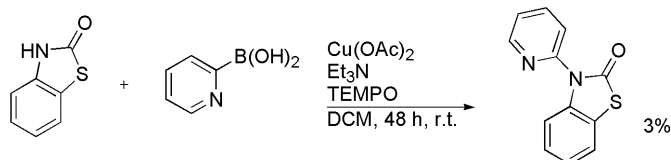
**Scheme 89. N-Heteroaryl benzoxazolone and benzothiazolone**



## 遷移金属触媒を用いた反応

Chan-Lam カップリングによる合成例も報告されている<sup>78)</sup>(Scheme 90)。ベンゾチアゾロンとピリジルボロン酸を銅触媒下反応させたが、収率は 3% であった。下に示した例のみ報告されており、加えて収率の向上に改善の余地があることが示されている。

### Scheme 90. Chan-Lam coupling with bebzothiazolone



以上のように、アゾロン *N*-複素環化合物の合成は少なく、ほとんどは求核置換反応での合成例に限られる。

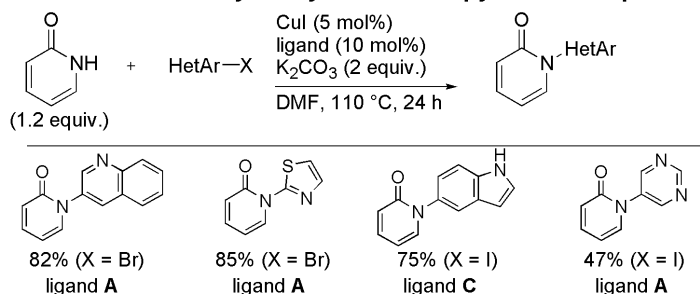
## 【2-ピリドン *N*-複素環化反応】

2-ピリドンの *N*-複素環化反応は多く報告されており、そのほとんどは芳香族求核置換反応と遷移金属触媒を用いたカップリング反応である。

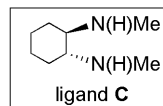
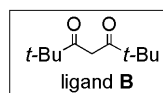
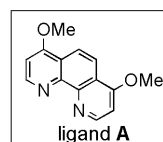
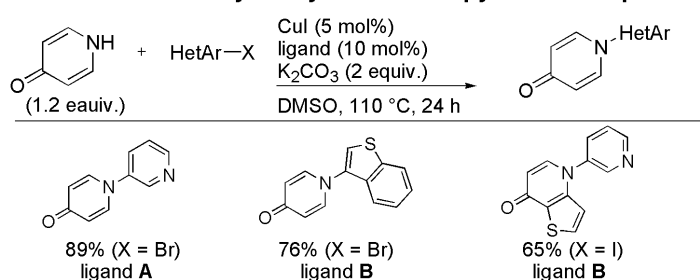
## 遷移金属触媒を用いる *N*-H/*C*-halogen 結合カップリング反応

Buchwald らは、銅触媒として  $\text{CuI}$  を、配位子として二座アミノ配位子を用いて、塩基性条件下種々の 2-或いは 4-ピリドン型化合物の触媒的合成を達成した<sup>79)</sup>(Scheme 91)。ピリドンによって配位子を調節する必要がある。

### Scheme 91. Cu-catalyzed synthesis of 2-pyridone compounds



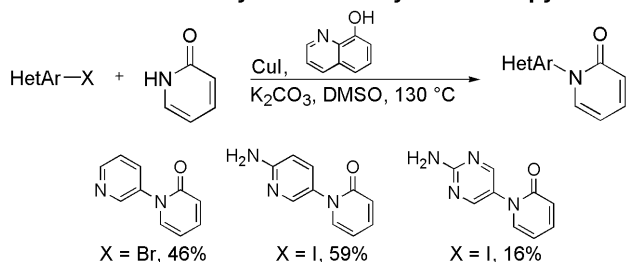
### Scheme 92. Cu-catalyzed synthesis of 4-pyridone compounds



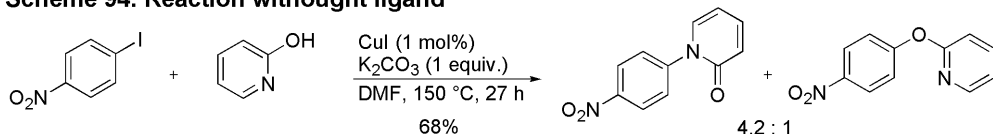
Edmunds らは、銅触媒下、配位子として 8-ヒドロキシキノリンを用いて、2-ピリドン-*N*-H 結合と六員環複素環ハロゲン化物 *C*-halogen 結合とのカップリング反応を 3 例報告した<sup>80)</sup>(Scheme 93)。なお、配位子を添加しない Ukita らの条件<sup>75)</sup>で 2-ヒドロキシピリジンと芳香族ヨード化合物との反応では、*N*-複素環化に加え *O*-複素環化も進行したことが述べられている (Scheme 94)。従って本反応では配位子を変えることにより選択的に *N*-複素環化が進

行したと考えられる。

**Scheme 93. Cu-catalyzed heteroarylation of 2-pyridone**

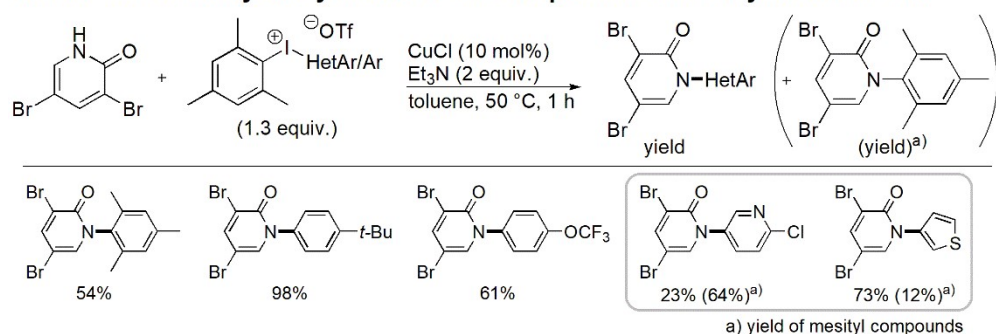


**Scheme 94. Reaction without ligand**



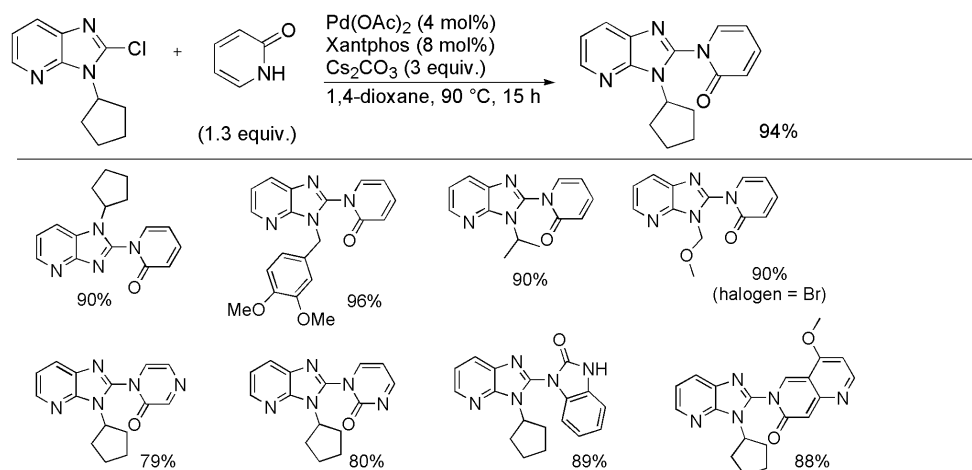
ヨードニウム塩を用いた例も近年報告されている。Kim らは、複素環を有する非対称ジアリールヨードニウム塩と 2-ピリドンとを反応させ、C-N 結合型ビス複素環化合物を合成した<sup>81)</sup> (Scheme 95)。Cu(III)-Aryl 中間体が形成することでジアリールヨードニウム塩の求電子性が向上する<sup>82)</sup>。C-N 結合型ビス複素環化合物は下に示した二例のみである。複素環による求電子性の違いから、六員環複素環生成物と五員環複素環生成物で収率の差が大きくなっている。

**Scheme 95. Cu-catalyzed synthesis of C-N compounds from diaryl iodonium salt**



Muralidharan らが、Buchwald らの銅触媒による条件<sup>79)</sup>で、パラジウム触媒でも進行することを報告した<sup>83)</sup> (Scheme 96)。配位子のかさ高さ及び電子的要因が本反応には重要である。種々の 2-halogen-ベンズイミダゾール誘導体と 2-ピリドンとをパラジウム触媒下反応させた。求電子の反応剤は 2-halogen ベンズイミダゾールに限られる。

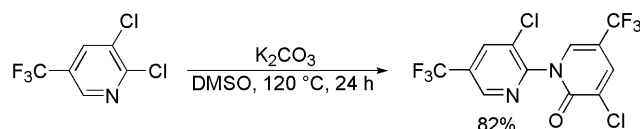
**Scheme 96. Pd-catalyzed synthesis of *N*-benzimidazole derivatives**



塩基による芳香族求核置換反応

Matsuo らは、炭酸カリウム存在下、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジンと 2-ピリドン型化合物を DMSO 中 120 °C で 24 時間反応させると、2-ピリドン型化合物を与えたことを報告した<sup>84)</sup> (Scheme 97)。なお、論文中には酸素源について述べられていないが、おそらく溶媒中に残存していた水だと考えられる。C-N 結合型ビス複素環化合物は下に示した一例のみ合成されている。

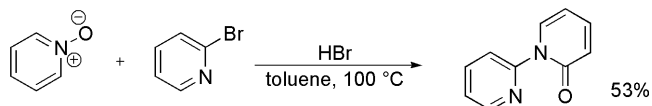
**Scheme 97. *N*-Heteroarylation of 2-pyridone by S<sub>N</sub>Ar reaction**



ピリジン-*N*-オキsidを求核剤とする反応

Ostwalden らは、臭化水素を触媒として、ピリジン *N*-オキsidと 2-ブロモピリジンとを反応させると、1-(2'-ピリジル)-2-ピリドンを与えたことを報告した<sup>85)</sup> (Scheme 98)。オキsidが臭素置換した α 炭素に求核攻撃し、臭素の脱離と転位を経て生成物を与えたとされる。本論文では求電子剤として下に示した 2-ブロモピリジンのみが検討されている。

**Scheme 98. *N*-Heteroarylation of 2-pyridone using pyridine *N*-oxide**



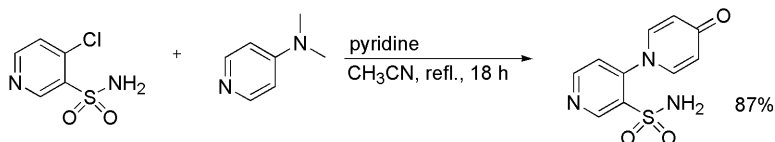
**【4-ピリドン *N*-複素環化反応】**

4-ピリドンの *N*-複素環化反応は 2-ピリドンの場合と比べると報告数は少ない。2-ピリドンの場合と同様、芳香族求核置換反応と遷移金属触媒によるカップリング反応による合成法が報告されている。

## 芳香族求核置換反応

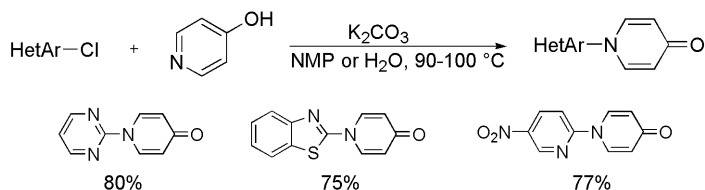
Stawinski らは、炭酸脱水酵素阻害剤の合成に際して、求電子的基質として 4-クロロ-3-スルホンアミドピリジンを、求核的基質として DMAP を反応させ、加水分解を経ることで、ピリドン型化合物を与えた<sup>86)</sup>(Scheme 99)。本論文中では、下に示した 4-クロロ-3-スルホンアミドピリジンの例のみ報告されている。

### Scheme 99. N-Heteroarylation of 4-pyridone using DMAP



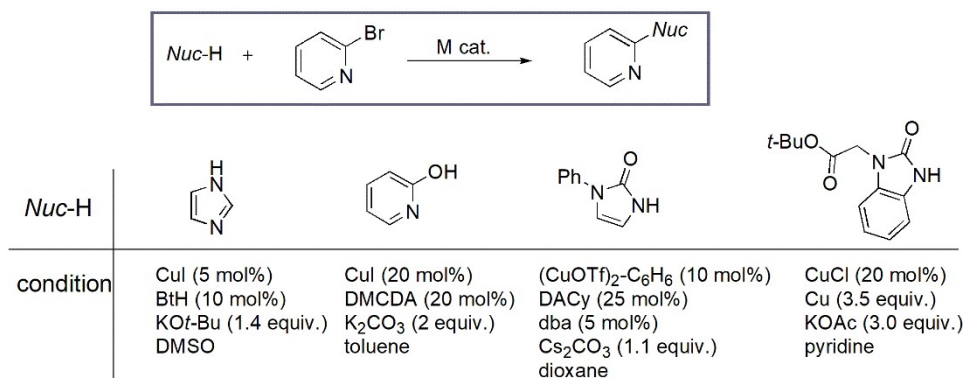
Twieg らは、4-ヒドロキシピリジンとピリジン、ピリミジン、ベンゾチアゾールの各ハロゲン化物を塩基性条件下、*N*-メチルピロリドン中あるいは水中で反応させ、4-ピリドン型化合物を収率良く与えることを報告した<sup>39)</sup>(Scheme 100)。いずれも比較的求電子的性質の高い複素環ハロゲン化物を基質として用いており、C-N 結合型ビス複素環化合物は下に示した三例のみである。

### Scheme 100. Synthesis of 4-pyridone compounds



以上のように、芳香族求核置換反応及び遷移金属触媒を用いた C-N カップリング反応により多くの C-N 結合型ビス複素環化合物の合成が行われた。しかしこれらの反応では、遷移金属 (Cu, Cu<sub>2</sub>O, Cu<sub>2</sub>S, Pd, Ni, ...) や配位子、塩基は異なるものを使用し、基質によって反応条件を最適化する必要がある (Figure 28)。

Figure 28. Diverse reaction condition



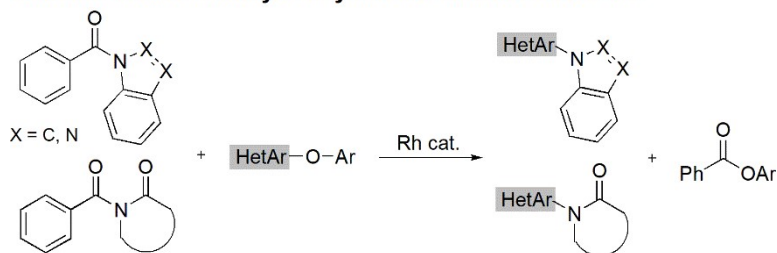
この理由として、複素環の多様な性質によるものと考えられる。例えば、*N*-複素環化合物は多様な酸性度を有する<sup>7)</sup>が、これは共役塩基の反応性が異なることも意味する (Figure 29)。従って、*N*-金属化合物の基質によって、金属錯体や配位子、塩基を調整する必要がある。加





ピリドンにも適用できる。これまで報告されてきた合成法とは全く異なり、金属試薬や無機塩基を用いずに反応が進行する。また、広い基質一般性を持つ反応となった。

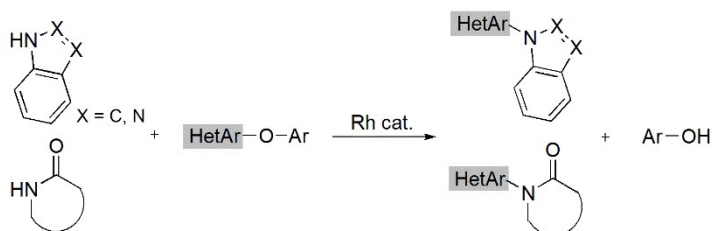
**Scheme 102. Rh-catalyzed synthesis of *N*-heteroarenes**



本反応は多様な *N*-ベンゾイル化合物、具体的には、アゾール類の *N*-ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、カルバゾリル、ピロリル基や、*N*-ベンゾイルピリドン、*N*-ベンゾイルベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルや、*N*-ベンゾイルイミダゾロン、イミダチアゾロンを基質として反応が進行することが分かった。

さらに、本反応は無保護の *N*-H を有するアゾール、アゾロン、ピリドン、環状ウレア、環状イミドを基質としても進行した (Scheme 103)。

**Scheme 103. Rh-catalyzed synthesis of *N*-heteroarenes**



以下の本論では、ロジウム触媒的な *N*-複素環化反応について詳細を述べる。

【第三章】複素環・芳香環エーテルと *N*-ベンゾイル複素環化合物の C-N 結合生成によるビス複素環化合物の触媒的合成法の開発

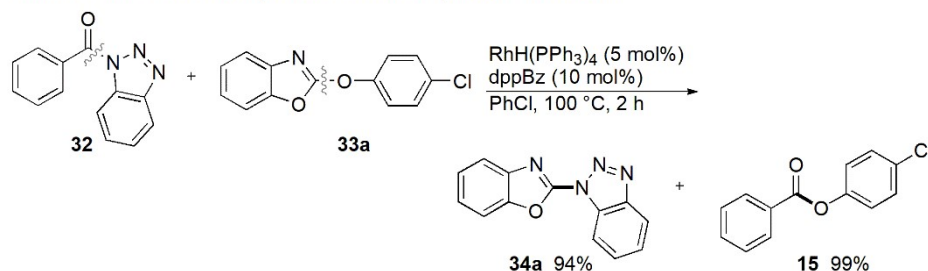
【第二節】C-N 結合型ビス複素環化合物の触媒的合成

本節では、複素環・芳香環エーテルと *N*-ベンゾイル化合物から、ロジウム触媒的な *N*-複素環化合物の合成研究について述べる。

### 1. 反応条件の検討

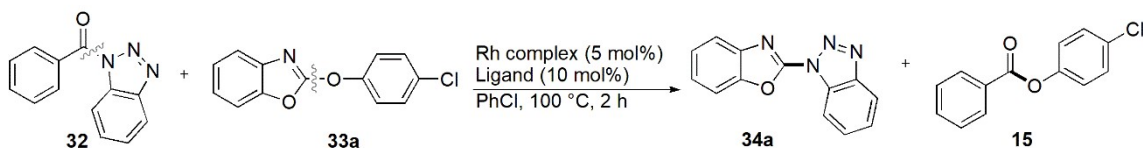
RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (5 mol%)、dppBz 配位子 (10 mol%) 存在下、1-ベンゾイル-1*H*-ベンゾトリアゾール **32** と 2-(4-クロロフェニルオキシ)ベンゾオキサゾール **33a** をクロロベンゼン中、100 °C において 2 時間反応させた。その結果、**32** の C-N 結合と **33a** の C-O 結合との間で切断・交換反応が進行し、1-(2-ベンゾオキサゾリル)-1*H*-ベンゾトリアゾール **34a** と 4-クロロフェニルオキシベンゾエイト **15** をそれぞれ 94%、99% の収率で与えた (Scheme 104)。ロジウム触媒を添加しないと本反応は進行しなかった。

Scheme 104. Rh-Catalyzed *N*-heteroarylation reaction



ここで、本反応の触媒条件について検討を行った。種々のロジウム錯体及び二座ホスフィン配位子について検討を行った (Table 11)。dppBz、dppv、dppe、dpppro、dppb を検討したが、ホスフィン間の炭素鎖が増加するにつれて収率は低下した (Table 11, Entries 1-6)。単座配位子であるトリス(4-メトキシフェニル)ホスフィンやトリス(4-クロロフェニル)ホスフィンでは反応しなかった (Table 11, Entries 7,8)。これらの結果から、配位子に dppBz を用いる条件が最も良い収率を与た。さらに、ロジウム(I)錯体についても検討した。予め RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> と dppBz で配位子交換にて調製した RhH(dppBz)<sub>2</sub> を用いても高い収率で目的物を与えた (Table 11, Entry 9)。この結果から、反応系中にはトリフェニルホスフィンは不要である。配位子にクロライドを有するロジウム錯体で検討したが、これらはいずれも不活性であった (Table 11, Entries 11, 12,)。本反応が進行する要因として、ヒドリド配位子が必要であることも示された (Table 11, Entries 10, 14, 15)。以上の結果から、本反応で用いる触媒条件として、Entry1 の条件を用いることとした。

Table 11. Study of reaction condition

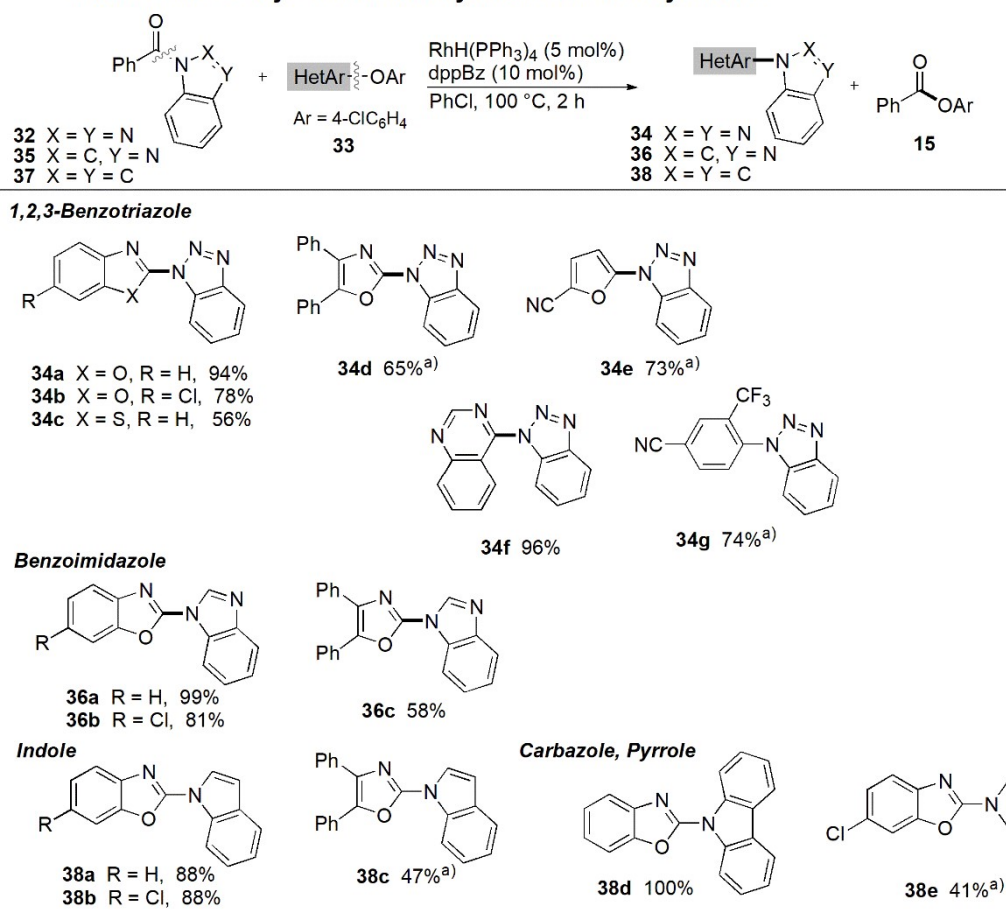


Entry	Rh complex	Ligand	Yield of <b>34a</b>	Yield of <b>15</b>
1	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dppBz	94%	99%
2	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dppe	83%	87%
3	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dppv	94%	95%
4	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dpppro	79%	79%
5	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dppb	16%	7%
6	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	dpppent	3%	3%
7	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	n.d.	n.d.
8	RhH(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	P(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	n.d.	n.d.
9	RhH(dppBz) <sub>2</sub>	-	97%	99%
10	[Rh(OH)(COD)] <sub>2</sub>	dppBz	25%	53%
11	[RhCl(COD)] <sub>2</sub>	dppBz	trace	trace
12	[RhCl(nbd)] <sub>2</sub>	dppBz	trace	trace
13	[Rh(OAc)] <sub>2</sub>	dppBz	39%	41%
14	RhH(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	dppBz	95%	92%

## 2. *N*-ベンゾイル化合物を基質として用いた種々の *N*-複素環化合物の触媒的合成

最適条件にて多様な *N*-複素環化合物の合成を行った。すなわち、RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (5 mol%)、dppBz 配位子 (10 mol%) 存在下、1-ベンゾイル-1*H*-ベンゾトリアゾール **32** と複素環・芳香族エーテル **33** をクロロベンゼン中 100 °Cにおいて 2 時間反応させた。縮環型五員環複素環である、ベンゾチアゾール・ベンゾオキサゾール・ベンズイミダゾールを有するエーテルと反応させると、収率良く *N*-複素環化合物を与えた (Table 12, **34a-34d**)。オキサゾリル、及びフリルエーテルでも反応は進行した (Table 12, **34e, 34f, 34g**)。六員環複素環であるキナゾリル、ピリミジルエーテルも反応が進行した (Table 12, **34g, 34h**)。続いて、1-ベンゾイル-1*H*-ベンズイミダゾールについても収率良く反応が進行した (Table 12, **36a, 36b, 36c**)。同様に、ベンゾイルインドール・カルバゾール・ピロールからの *N*-複素環化が進行し、いずれも収率良く *N*-複素環化合物を与えた (Table 12, **38a-38f**)。

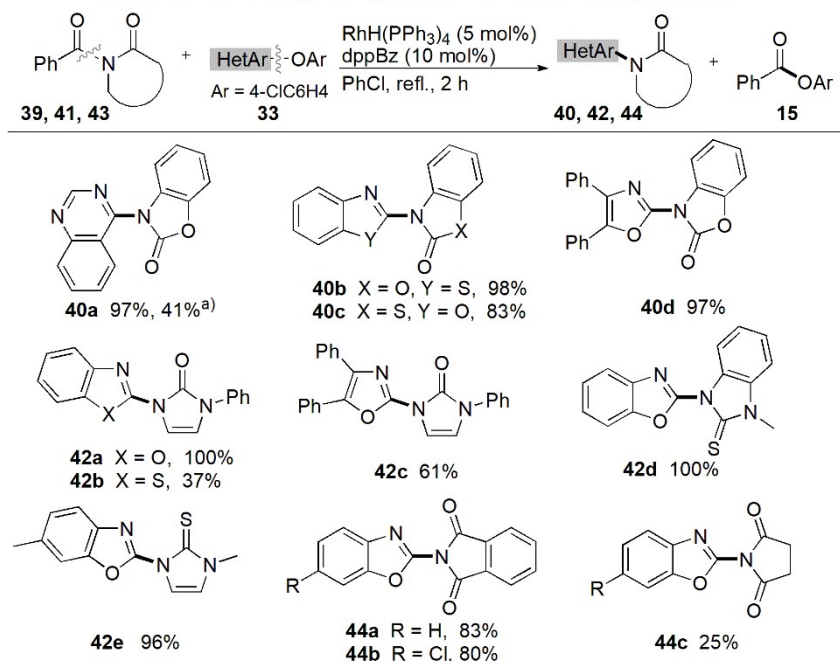
Table 12. Rh-Catalyzed *N*-heteroarylation of *N*-benzoyl azoles



a) Under refluxing PhCl  
 b) Under refluxing *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>

続いて、*N*-ベンゾイルアゾロン **39**、*N*-ベンゾイル環状ウレア **41**、*N*-ベンゾイル環状イミド **43** の *N*-複素環化反応に適用した (Table 13)。3-ベンゾイルベンゾオキサゾール-2-オンと 4-クロロフェニルオキシキナゾリンを同ロジウム触媒下 100 °C で反応させると、C(benzoyl)-O 結合と C(HetAr)-O 結合が選択的に切断され、3-(4-キナゾリニル)-3*H*-ベンゾオキサゾリル-2-オン **40a** を収率 41% で与えた。反応温度を上げて、クロロベンゼン中加熱還流下反応させると、**40a** が定量的に得られた。この結果より、*N*-ベンゾイルアゾロン **39**、*N*-ベンゾイルウレア **41**、*N*-ベンゾイルイミド **43** の複素環化反応は、クロロベンゼン中加熱還流下で行うことにした。検討の結果、*N*-複素環ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾロン化合物を収率良く与えた (Table 13、**40a-40d**)。 *N*-複素環ウレアについても反応が進行した (Table 13、**42a-42c**)。ベンゾオキサゾリルエーテルで定量的に反応が進行した (Table 13、**42a**)。 *N*-複素環チオキソアミドも収率良く得られた (Table 13、**42d**, **42e**)。 *N*-ベンゾイルフタルイミドから、目的とする *N*-複素環化合物を高い収率で得られた (Table 13、**44a**, **44b**)。縮環構造でない *N*-ベンゾイルスクシンイミドも本反応を適用できた (Table 13、**44c**)。

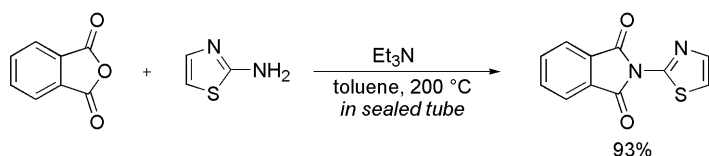
Table 13. Rh-Catalyzed synthesis of *N*-heteroaryl amides



a) Under PhCl at 100 °C

なお、*N*-複素環フタルイミドやスクシンイミドの合成報告例は、従来無水フタル酸あるいは無水コハク酸から複素環アミンとの置換反応により得られた例のみである (Scheme 105)。フタルイミドやスクシンイミドに直接複素環を導入した例は本法が初めてである。

Scheme 105. Conventional synthesis method of *N*-HetAr phthalimides

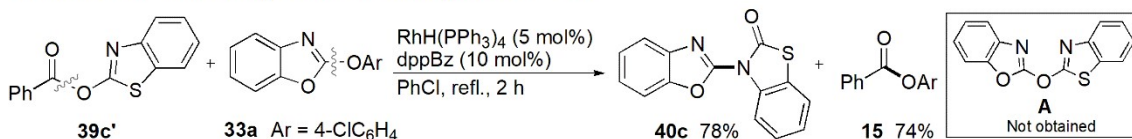


以上の結果から、ベンゾイルアゾール・アズロン・環状ウレア・環状イミドの C-N 結合の開裂を伴う *N*-複素環化反応が進行することが分かった。本反応は多様な *N*-ベンゾイル化体の複素環化に同一条件にて適用できる。従来法の芳香族求核置換反応や遷移金属触媒を用いたカップリング反応とは異なり、幅広い基質で適用可能である (第一節 参照)。

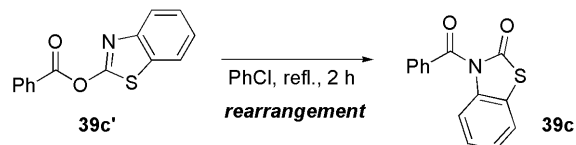
*N*-ベンゾイルアズロン誘導体に加えて、*O*-ベンゾイル誘導体を用いても *N*-複素環化反応が進行した。2-ベンゾチアズリルベンゾエイト **39c'** と 2-(4-クロロフェニルオキシ)ベンゾオキサゾール **33a** をロジウム触媒下反応させると、**40c** 及びエステル **15** をそれぞれ 78%、74%の収率で与えた (Scheme 106)。このことは、*N*-ベンゾイル化体 **39c** と *O*-ベンゾイル化体 **39c'** の両方が *N*-複素環化反応において利用できることを示している (Table 13, **40c**)。なお、**39c'** は 2-ヒドロキシベンゾチアズールと塩化ベンゾイルとをトリエチルアミン存在下、室温中で反応させること定量的に合成できる。**39c'** はロジウム触媒の添加の有無に関わらず、クロロベンゼン中加熱還流下反応させることで **39c** に転位することを確認している

(Scheme 107)。このことは、**39c'** よりも **39c** が熱力学的に安定であることを示す。

**Scheme 106. Rh-Catalyzed *N*-heteroarylation of **39c'****

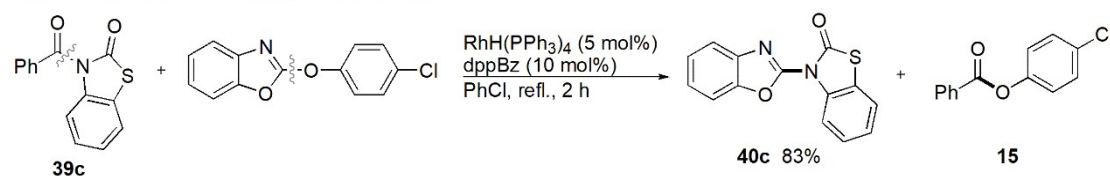


**Scheme 107. Rearrangement by heating**



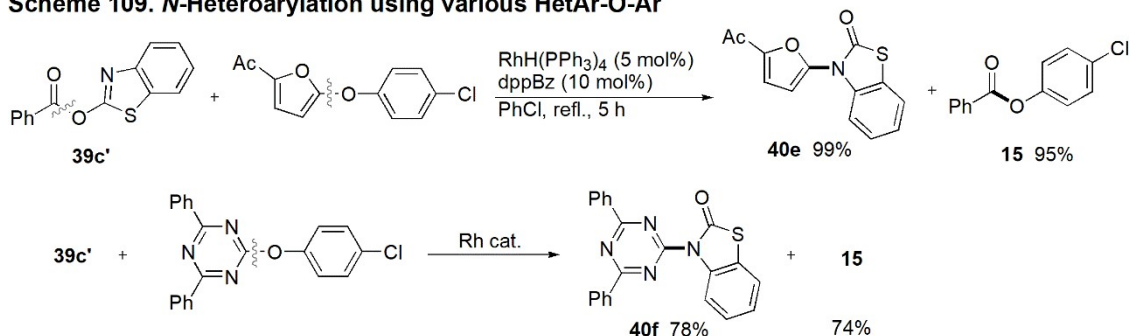
*N*-ベンゾイル化体を用いても反応が進行したことを先述した (Scheme 108)。この結果から、**39c** に異性化した後に C-N 結合が開裂し反応が進行していると推定することもできる。**39c** と **39c'** のいずれを用いても反応が進行することが分かった。

**Scheme 108. *N*-Heteroarylation using **39c****



2-ベンゾチアゾリルベンゾエイト **39c'** を他の複素環・芳香族エーテルで複素環化した (Scheme 109)。電子豊富なフリル基、電子不足なトリアシル基を有するエーテルで検討したところ、いずれも高い収率で目的とする化合物 **40e**、**40f** を与えた。*O*-ベンゾイル誘導体を基質として用いた場合でも、性質の異なる 5 員環や 6 員環複素環エーテルで反応できた。

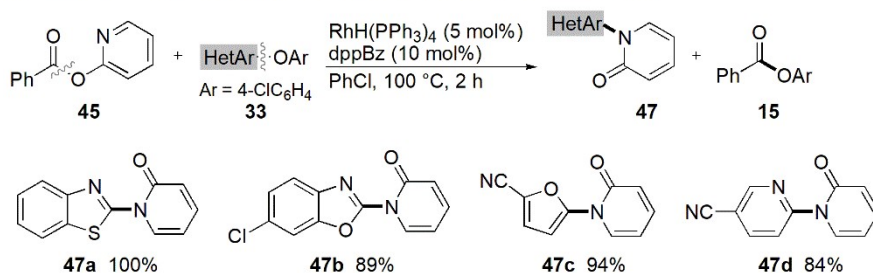
**Scheme 109. *N*-Heteroarylation using various HetAr-O-Ar**



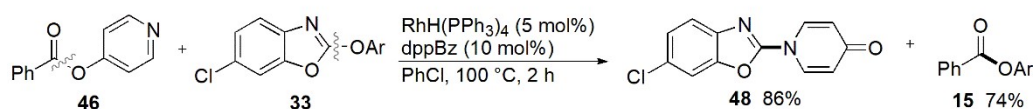
同様に *O*-ベンゾイル誘導体であるピリジルベンゾエイト **45**、**46** もまた複素環・芳香環エーテルとロジウム触媒下反応し、*N*-複素環化合物を与えた。複素環・芳香環エーテル **33** と 2-ピリジルベンゾエイト **45** を RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%)、dppBz (10 mol%) 存在下、2 時間反応させると、1-(2-ベンゾチアゾリル)-1*H*-ピリジン-2-オン **47a** を 100%、対応するエステル **15** を 95% の収率で与えた (Scheme 110)。本反応でもフリル基、ピリジル基等、多様な複素環化合物で反応が進行し、定量的に目的物を与えた。4-ピリジルベンゾエイト **46** とエー

テル **33** を同ロジウム触媒条件下反応させると、4-ピリドン型化合物 **48** を 86% の収率で与えた (Scheme 111)。いずれの場合も *N*-複素環化合物を高い収率で与えた。

**Scheme 110. Rh-Catalyzed *N*-heteroarylation of 2-pyridone**

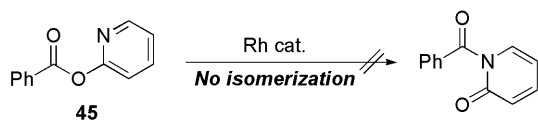


**Scheme 111. Rh-Catalyzed *N*-heteroarylation of 4-pyridone**

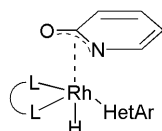


なお、ピリジルベンゾエイト **45** はロジウム触媒条件下、1-ベンゾイル-1*H*-ピリジル-2-オンへ異性化しないことを確認している (Scheme 112)。このことは、*N*-ベンゾイルピリドンは反応中間体ではないことを示す結果である。本反応は **45** の C(benzoyl)-O 結合の開裂が進行した後、ピリドンが配位したロジウム中間体を経ると考えられる (Figure 30)。

**Scheme 112. No isomerization of 45 under Rh catalyst**



**Figure 30. Reaction intermediate**



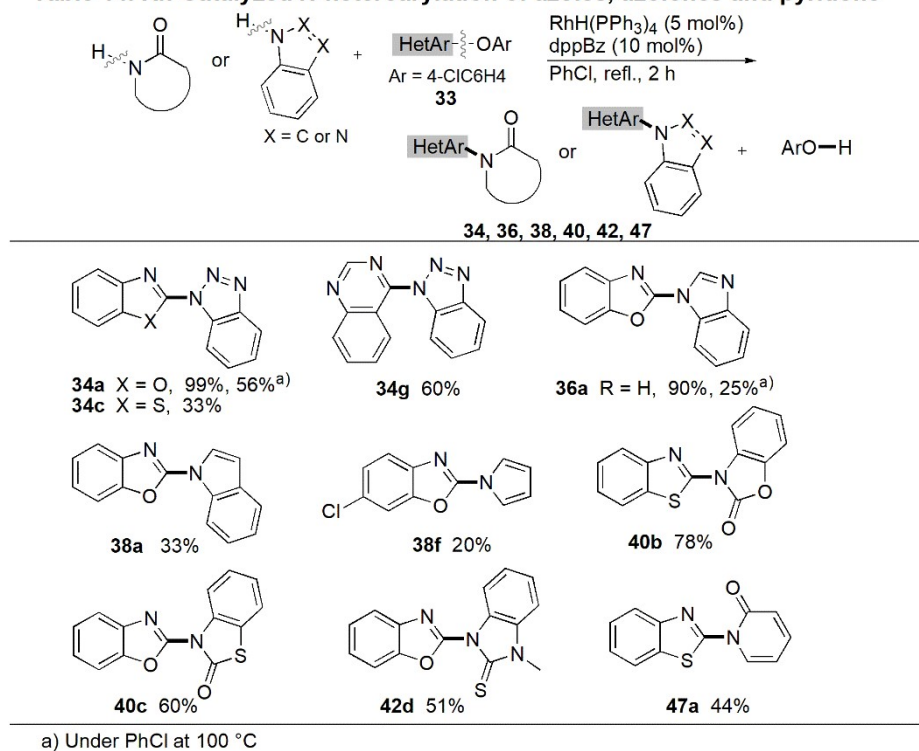
**3. アゾール・アゾロン・ピリドンを基質として用いた *N*-複素環化合物の触媒的合成**

上に示したロジウム触媒的複素環化反応は、ベンゾイル化していないアゾール・アゾロン・ピリドン *N*-H 結合からも進行した。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (5 mol%)、dppBz (10 mol%) 存在下、2-(4-クロロフェニルオキシ)ベンゾオキサゾールとベンゾトリアゾールをクロロベンゼン中加熱還流下 2 時間反応させると、**34a** を 99% の収率で与えた (Table 14)。反応温度を下げて 100 °C で反応させると収率は 56% にまで低下した。ベンズイミダゾールを基質とした場合にも同様に、加熱還流下反応させると収率 90% で得られたのに対し、温度を 100 °C に下げると収率は 25% に低下した (Table 14, **36a**)。このことは、*N*-ベンゾイルベンゾトリアゾール、ベンズイミダゾール **32, 34** と比べて、ベンゾトリアゾール、ベンズイミダゾールは反応性が低いため、より厳しい反応条件が必要であることを示す。そこで、以降



の検討は反応温度を上げて加熱還流下反応させることとした。種々のアゾール、アゾロン、ピリドンを検討したが、いずれも反応が進行し、目的とする化合物を与えた。しかし、*N*-ベンゾイル体 **32**, **35**, **37**, **39**, **41**, **43** と比較すると、本反応の反応性が低下していることがわかる。

**Table 14. Rh-Catalyzed *N*-heteroarylation of azoles, azolones and pyridone**



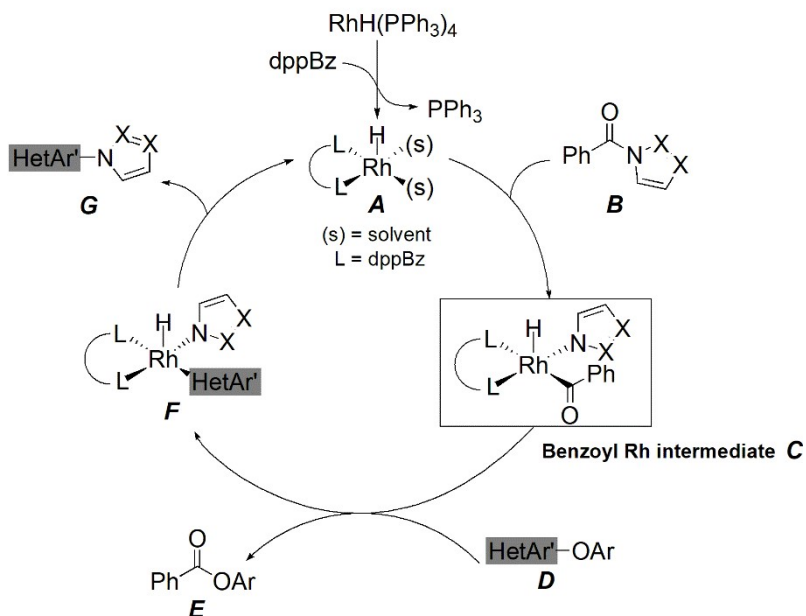
以上より、アゾール・アゾロン・ピリドン *N*-H 結合から *N*-複素化反応が進行することが分かった。*N*-H 体を反応基質として用いた場合でも基質適用範囲が広く *N*-複素環化合物を与えた。しかし、*N*-ベンゾイル化合物を反応基質とするよりも、より厳しい反応条件が必要である。

#### 4. 推定反応機構

ロジウム触媒的 *N*-複素環化反応は、*N*-ベンゾイル体、*N*-H 体どちらからも反応が進行する。しかし、*N*-ベンゾイル体を基質として用いたほうがより反応性が高い。従って、本反応機構は *N*-ベンゾイルロジウム構造が重要であると示唆される。推定反応機構について、以下に示した (Figure 31)。まず、RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 中のトリフェニルホスフィンが dppBz と配位子交換し、ロジウム錯体 **A** を形成する。続いて、*N*-ベンゾイル体 **B** にロジウムが酸化的付加し、ベンゾイルロジウム中間体 **C** を形成する。今回の反応において、*N*-ベンゾイル体を基質として用いると収率良く反応が進行したが、これは中間体 **C** を形成するためと考えている。次いで、複素環・芳香族エーテル **D** の C(HetAr)-O 結合の開裂を伴い、トランスメタル化を経ることでエステル **E** 及び錯体 **F** を与える。**F** からのロジウムの還元的脱離に

より、ロジウム錯体 **A** の再生を伴って目的とする *N*-複素環化合物 **G** を与える。

Figure 31. Proposal mechanism



以上より、複素環・芳香族エーテルと *N*-ベンゾイルアゾール化合物から、ロジウム触媒的に *N*-複素環化合物の合成を達成した。また、本法は *N*-複素環化合物として芳香族複素環に加えて非芳香族複素環である、アゾール・環状イミド・環状ウレア・ピリドンにも適用できた。本反応では、複素環・芳香族エーテルを複素環化試薬として、多様な *N*-複素環化合物の合成を可能にした。従来法とは異なり、塩基や化学量論量の金属試薬を用いず、結合の交換のみで目的物を与える。本法では複素環の性質の影響を受けにくいいため、従来法で顕著であった基質一般性の低さや反応条件の多様性などの課題を解決できた。

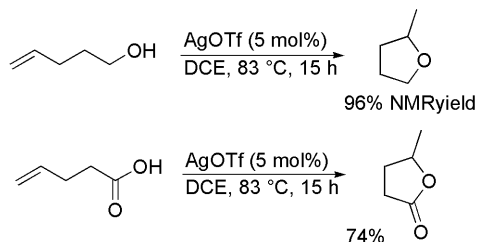
## 【第四章】カルボン酸無水物 C-O 結合の切断を伴うノルボルネン誘導体へのパラジウム触媒的付加反応

第一章から三章では、ロジウム触媒による複素環アシル化合物と HetAr-O 結合の切断を伴う複素環交換反応を述べた。ここで複素環アシル化合物 C(acyl)-O 結合の切断が可能であったので、このことをさらに展開して不飽和結合への付加反応による新しい C-O 結合形成反応を検討した。その結果、芳香族および複素環カルボン酸無水物 C-O 結合の開裂を伴うノルボルネン誘導体への付加反応を見出した。本章では、この反応の詳細を述べる。

### 【研究の背景】

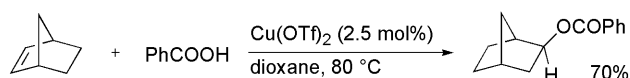
有機化学において不飽和結合への付加による C-O 結合形成は最も重要な反応の一つである。一般に酸性度の高い O-H 結合を有するアルコールやカルボン酸の付加反応が利用されてきた。最近では遷移金属触媒を用いる方法が開発されている。例えば Chuan は、アルコール又はカルボン酸の O-H 結合を分子内アルケンに付加させ、テトラヒドロフラン環を形成した<sup>87)</sup> (Scheme 113)。

#### Scheme 113. Formation of C-O bond from O-H bond



Hii は銅触媒存在下、ノルボルネンの不飽和結合へカルボン酸 O-H 結合を付加させた<sup>88)</sup> (Scheme 114)。

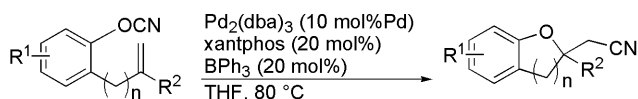
#### Scheme 114. C-O bond formation from carboxylic acid



このように、遷移金属触媒を用いてアルコールやカルボン酸の O-H 結合を不飽和結合へ付加させた例はあるが、エーテル・エステル・酸無水物のような有機酸素化合物の C-O 単結合を開裂し不飽和結合を分子間で挿入して、新たに C-C/C-O 結合を形成する反応は報告されていない。

例外的に、C-O 結合の開裂を伴った分子内アルケンへの付加反応が報告されている。Nakao らは、1-シアネート-2-(2-メチルアリル) ベンゼンの O-CN 結合の開裂を伴うアルケンへの分子内付加反応を開発した<sup>89)</sup> (Scheme 115)。シアノ基は強固で比較的安定な金属-シアノ結合を形成するため、遷移金属触媒下では C-O 結合の開裂を容易にするとされている。

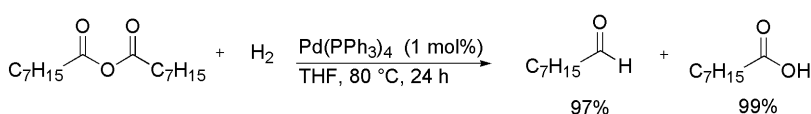
**Scheme 115. Intramolecular addition reaction with C-O bond cleavage**



C-O 結合切断を伴う付加反応がこれまでに報告されていない理由として、C-O 結合が強固な結合であるため、切断が容易ではないことが挙げられる。そこで著者は比較的弱い結合を有すると考えられるカルボン酸無水物 C-O 結合に着目した。なお、カルボン酸無水物 C-O 結合の遷移金属触媒の変換反応はこれまでに報告がある。

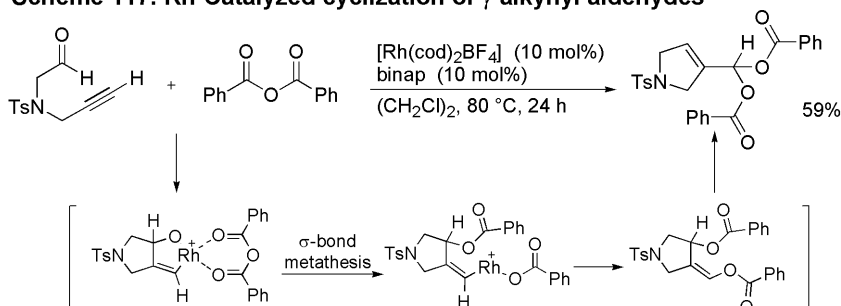
Yamamoto らはパラジウム触媒条件下、カルボン酸無水物を水素で還元しアルデヒドとカルボン酸を得た<sup>90)</sup> (Scheme 116)。

**Scheme 116. Hydrogenation of acid anhydride**



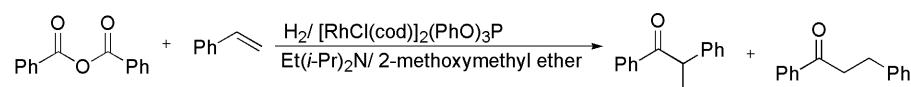
Tanaka らは、ロジウム触媒存在下、カルボン酸無水物を利用した、 $\gamma$ -アルキニルアルデヒドのアシル化反応を報告した<sup>91)</sup> (Scheme 117)。酸無水物のカルボニル酸素がロジウムへ配位し、 $\sigma$ -結合メタセシス反応およびロジウム触媒による異性化を経ることで目的とするアシル化体を与えるとしてされている。

**Scheme 117. Rh-Catalyzed cyclization of  $\gamma$ -alkynyl aldehydes**



上記のように遷移金属触媒下におけるカルボン酸無水物の C-O 結合変換反応の例はあるが、結果として C-H あるいは C-O 結合生成物を与えている。また、一方のアシルオキシ基は脱離基となり結合生成には関与しない。酸無水物の C-O 結合切断による C-C 結合形成反応としては、Miura らのロジウム触媒存在下におけるスチレンのヒドロアシル化反応がある。カルボン酸無水物がアシル化剤として作用しているが、アシルオキシ基は脱離基となる<sup>92)</sup> (Scheme 118)。

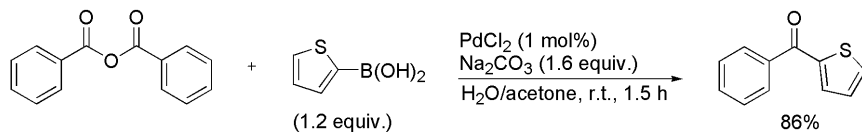
**Scheme 118. Hydroacylation of styrene**



Xin は、鈴木カップリングの反応基質として、安息香酸無水物と芳香族ボロン酸とを反応させ、非対称ケトンを合成した<sup>93)</sup> (Scheme 119)。配位子の添加無しで本反応は進行した。本反応でもカルボン酸無水物のアシル基のみが生成物に反映され、アシルオキシ基は脱離基

として作用する。

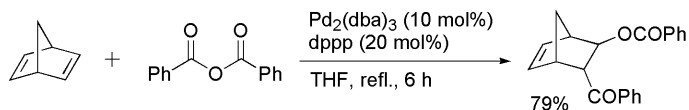
**Scheme 119. Suzuki coupling of acid anhydride and boronic acid**



以上のように、カルボン酸無水物 C-O 結合は遷移金属触媒を用いて切断可能であるが、アシル基とアシルオキシ基のあいだにアルケンを挿入した例はない。

今回著者は、パラジウム触媒を用いて酸無水物 C-O 単結合切断を伴ったノルボルネン誘導体への付加反応を見出した (Scheme 120)。この反応は酸無水物 C-O 単結合を切断しアルケンに付加し、一反応でアシル基とアシルオキシ基を導入できる。本反応は、有機酸素化合物 C-O 単結合を切断し、アルケンへ付加した初めての分子間反応である。

**Scheme 120. Pd-Catalyzed intermolecular addition reaction of acid anhydride**



以下の本論では本反応の詳細を述べる。

## 【実験検討】

### 1. 反応条件について

パラジウム触媒存在下において酸無水物 C-O 結合を触媒的に活性化してアルケンに立体選択的に付加できることがわかった。すなわち、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 錯体 (10 mol%)、dppp 配位子 (20 mol%) 存在下、4 当量のノルボルナジエン **49a** と安息香酸無水物 **50a** を THF 中 6 時間加熱還流下反応させると(1*R*\*, 2*S*\*, 3*S*\*, 4*S*\*)-2-ベンゾイル-3-ベンゾイルオキシ-ノルボルネン *trans*-**51aa** が収率 79% で得られた (Scheme 121)。X 線結晶構造解析により *trans*-**51aa** の立体構造は、ベンゾイル基がエンド側に、ベンゾイルオキシ基がエキソ側に付加したトランス体であると決定した (Figure 32)。

Scheme 121. Pd-Catalyzed addition reaction using acid anhydride

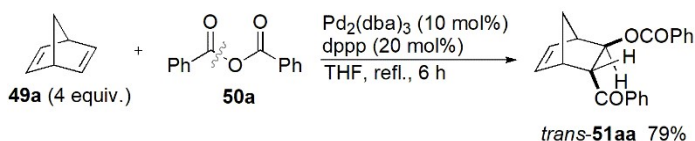


Figure 32. ortep view of *trans*-**51aa**

### 2. 基質検討

#### 2-a. 種々の対称芳香族酸無水物 **50** の **49a** への付加反応

種々の対称酸無水物に本反応を適用した (Table 15)。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 錯体 (10 mol%)、dppp 配位子 (20 mol%)存在下、4 当量の **49a** と種々の酸無水物 **50** を THF 中 6 時間加熱還流下反応させた。電子求引性基および電子供与性基を有するいずれの芳香族カルボン酸無水物も良好な収率で付加体 *trans*-**51aa**-**51ai** を与えた (Table 15, Entries 1-9)。酸無水物の芳香環上の置換基の位置に関しては、*o*-, *m*-, *p*-位いずれの誘導体も付加体 **51ab**, **51ad**, **51ae** を効率的に与えた (Table 15, Entries 2,4,5)。以上より、種々の置換芳香族カルボン酸無水物の付加が効率的に進行することが分かった。

Table 15. Scope of acid anhydrides

Reaction scheme showing the addition of various aromatic anhydrides (**50a-50g**) to norbornene (**49a**) catalyzed by Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mol%) and dppp (20 mol%) in THF at reflux for 6 hours, yielding *trans*-**51a** derivatives.

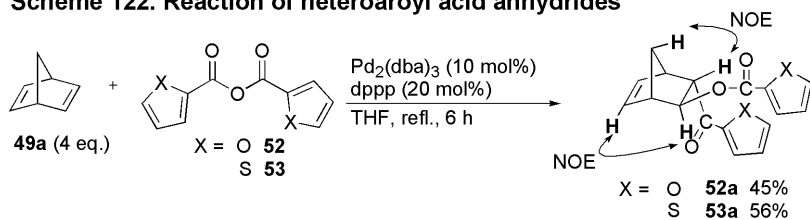
Entry	Ar	Yield	Entry	Ar	Yield
1	Ph	79% ( <b>51aa</b> )	5	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78% ( <b>51ae</b> )
2	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55% ( <b>51ab</b> )	6	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54% ( <b>51af</b> )
3	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58% ( <b>51ac</b> )	7	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65% ( <b>51ag</b> )
4	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	34% ( <b>51ad</b> )			

#### 2-b. 芳香族複素環カルボン酸無水物の付加反応

芳香族複素環カルボン酸無水物に本反応を適用した (Scheme 122)。2-フリルカルボン酸無水物 **52**、2-チエニルカルボン酸無水物 **53** の **49a** への付加反応を行った結果、付加体 **52a** と **53a** をそれぞれ 45%、56% の収率で与えた。複素環アシルオキシ基の  $\alpha$  位プロトンとオレフィンのプロトン間、および複素環アシル基の  $\alpha$  位プロトンと橋頭位のプロトン間で NOE 相関が観測されたことから生成物は *trans*-体である。本反応は比較的電子豊富な五員

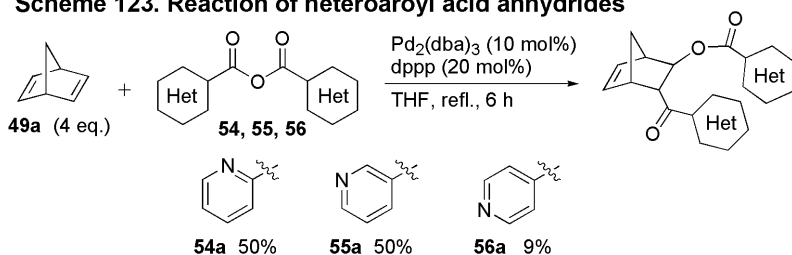
環複素環カルボン酸無水物の付加反応に適用可能である。

**Scheme 122. Reaction of heteroaroyl acid anhydrides**



2-ピリジンカルボン酸無水物 **54** および 3-ピリジンカルボン酸無水物 **55** と **49a** を反応させると *trans*-付加生成物 **54a** (50%) および **55a** (50%) をそれぞれ与えた (Scheme 123)。4-位ピリジンカルボン酸無水物 **56** は THF に難溶であり **56a** の収率は 9% に低下した。3-位に窒素原子を有する 3-ピリジンカルボン酸無水物で反応したことから複素環カルボン酸無水物の 2-位のヘテロ元素は必須ではない。比較的電子不足な六員環複素環カルボン酸無水物の C-O 単結合を切断してノルボルネン骨格に導入できたことから、様々な芳香族複素環カルボン酸無水物の付加反応が可能である。

**Scheme 123. Reaction of heteroaroyl acid anhydrides**

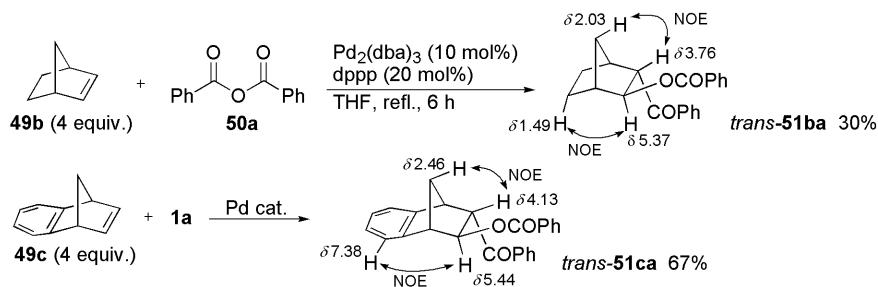


以上より、芳香族カルボン酸無水物 C-O 結合の開裂を伴う不飽和結合への付加反応を見出した。本法は芳香族に加えて、複素環カルボン酸無水物にも適用できる。電子豊富あるいは電子不足な複素環のいずれにおいても反応が進行したことから、本反応は広範な複素環化合物に適用可能である。

**3. 不飽和結合の検討**

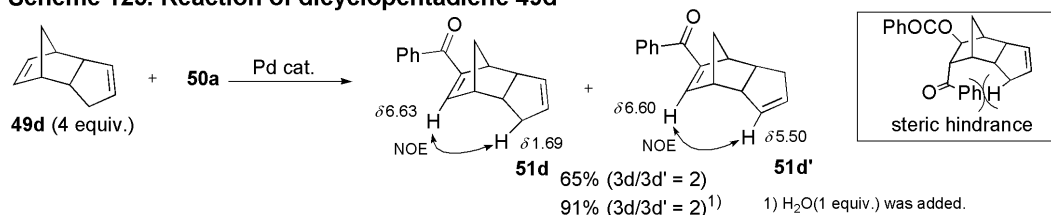
種々のノルボルネン誘導体に本反応を適用した。ノルボルネン **49b** とベンゾノルボルネン **49c** への安息香酸無水物 **50a** の付加反応は触媒的に進行し、*trans*-**51b** (30%)、*trans*-**51c** (67%) を与えた (Scheme 124)。NOE 相関よりいずれもベンゾイルオキシ基が *endo*-位に、ベンゾイル基が *exo*-位であると構造決定した。

**Scheme 124. Reaction of norbornene 49b and benzonorbornene 49c**



ジシクロペンタジエン **48d** と **50a** の付加反応ではベンゾイル基のみが付加した **51d**, **51d'** を収率 65% で 2 : 1 の比で与えた (Scheme 125)。このとき付加した水素源は反応系中に混入した水由来であると考え、水を 1 当量加えて反応を行った。その結果 **51d**, **51d'** の収率が 91% (**51d** : **51d'** = 2 : 1) に向上した。本反応ではベンゾイル基が *endo*-位に、ベンゾイルオキシ基が *exo*-位に付加する。化合物 **51d** のベンゾイル基が *endo*-位に配置した構造は、ベンゾイル基とシクロプロペン環メチレン基のプロトンとの立体障害により不安定化されるため、ベンゾイル基のみが付加した **51d** のみを与えたと考えている。なお、この結果は本反応では C-O 結合よりも先に C-C 結合を形成することを示唆する。詳細は後で述べる。

**Scheme 125. Reaction of dicyclopentadiene 49d**

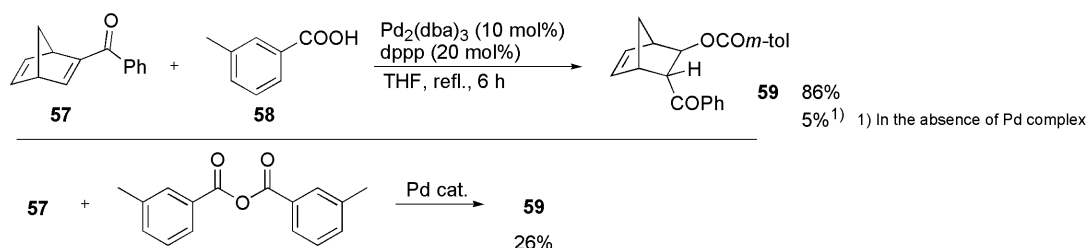


反応機構の詳細を知る目的で、C-C 結合と C-O 結合形成の順番と *trans*-選択性について調べる必要があると考えた。

#### 4. C-C 結合生成と C-O 結合生成について

反応機構についての知見を得る目的で、ベンゾイルノルボルナジエン **57** を別途合成して付加を確かめた。**57** と *m*-トリルカルボン酸 **58** を Pd 触媒下 6 時間反応させると、目的とする 2-*endo*-ベンゾイル-3-*exo*-(3-トルオイルオキシ)-ノルボルネン **59** が収率 86% で得られた (Scheme 126)。このとき、パラジウム触媒を添加しないと **59** は 5% しか得られなかった。また、**57** と *m*-トリルカルボン酸無水物を反応させると、付加体 **59** は 26% の収率で得られた。これらの結果から、本反応は初めにベンゾイル基が付加し C-C 結合を、その後ベンゾイルオキシ基が付加し C-O 結合形成が進行する二段階反応であると示された。この結果から **57** が反応中間体であることが示された。また、パラジウム触媒がカルボン酸の付加に有効であることも見出された。

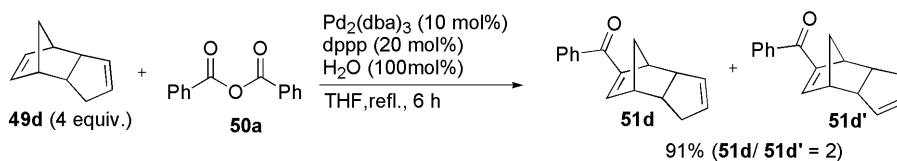
**Scheme 126. Reaction using benzonorbornadiene 57**



基質検討においてジシクロペンタジエン **49d** を反応させると、ベンゾイル基のみが付加した **51d**, **51d'** を与えた。この結果は C-C 結合形成が C-O 結合形成より先に進行し、二段階反応で付加が進行していることを支持する結果である (Scheme 127)。



**Scheme 127. Reaction using dicyclopentadiene 49d**

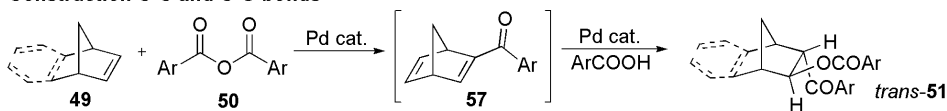


**5. ロジウム触媒条件下での付加生成物の異性化反応**

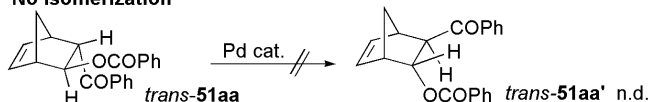
ここまでの結果から、パラジウム触媒条件下、ノルボルネン誘導体とカルボン酸無水物を反応させると、付加体 *trans*-51aa が生成することが分かった。なお、C-C 結合の形成の後に C-O 結合を形成するため、付加体は立体選択的に得られると考えられる。得られた付加体 *trans*-51aa は再びパラジウム触媒条件下反応させても異性化しなかった (Scheme 128)。

**Scheme 128. No isomerization under Pd cat. condition**

Construction C-C and C-O bonds

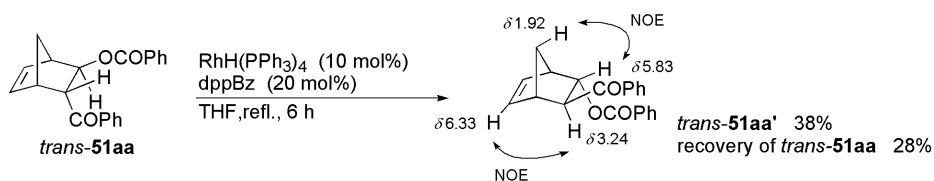


No isomerization



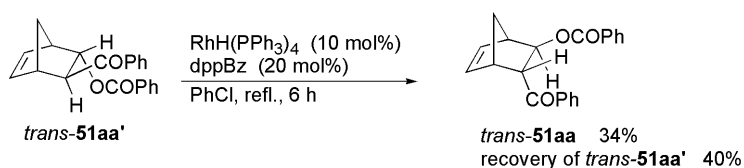
ところで、第一章から第三章までで、ロジウム触媒が C(acyl)-O 結合の開裂に有効であることを示した。そのため、本反応でも *trans*-51aa の C(acyl)-O 結合の開裂反応が進行するか検討した。パラジウム触媒の代わりに *trans*-51aa をロジウム触媒条件下反応させると *trans*-51aa から *trans*-51aa' への異性化が進行した。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (10 mol%)、dppBz 配位子 (20 mol%) 存在下、*trans*-51aa を THF 中加熱還流下反応させると、ベンゾイルオキシ基が *endo*-付加へ、ベンゾイル基が *exo*-付加へ異性化した異性体 *trans*-51aa' が 38% の収率で得られた (Scheme 129)。*trans*-51aa' の構造はベンゾイルオキシ基の  $\alpha$  位プロトン  $\delta$  3.88 と橋頭位のプロトン  $\delta$  2.09 間と、オレフィン部位プロトン  $\delta$  6.22 とベンゾイル基の  $\alpha$  位プロトン  $\delta$  5.27 間で NOE 相間がみられたことから決定した。このとき *trans*-51aa は 28% 回収された。

**Scheme 129. Isomerization under Rh cat. condition**



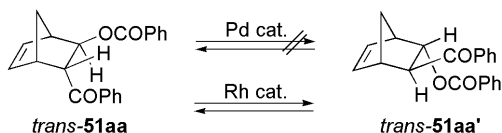
また、*trans*-51aa' を同ロジウム触媒条件下作用させると *trans*-51aa が 34% 得られたことから、この異性化反応は可逆反応である (Scheme 130)。ここでは *trans*-51aa' が 40% 回収された。Scheme 129 と Scheme 130 でほぼ同量の *trans*-51aa と *trans*-51aa' が生成したことから、異性体 *trans*-51aa と *trans*-51aa' の熱力学的安定性は同程度である。

**Scheme 130. Isomerization from 51aa' to 51aa under Rh cat. condition**



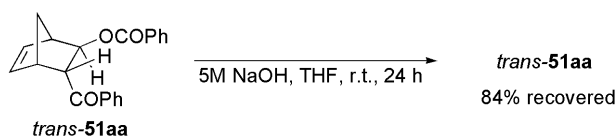
以上の結果から、 $\text{trans-51aa}$  と  $\text{trans-51aa}'$  の異性化反応は、パラジウム触媒では進行せず、ロジウム触媒で進行することが分かった (Scheme 131)。また、これは可逆反応である。

**Scheme 131. Condition of isomerization**



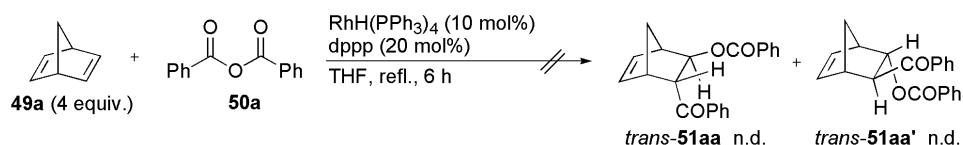
加えて、 $\text{trans-51aa}$  を 5M NaOH 水溶液中にて室温で反応させたところ、ほぼ原料回収であったことから、 $\text{trans-51aa}$  は塩基性条件下で E1cb は進行せず、ロジウム触媒によって脱プロトン化を伴う異性化反応が進行することが示唆された (Scheme 132)。

**Scheme 132. Stability under basic condition**



なお、ノルボルナジエン **49a** と安息香酸無水物 **50a** をロジウム触媒条件下反応させても、付加生成物  $\text{trans-51aa}$  及び  $\text{trans-51aa}'$  は得られない (Scheme 133)。このことから、ロジウム触媒はカルボン酸無水物の付加反応には適さない。

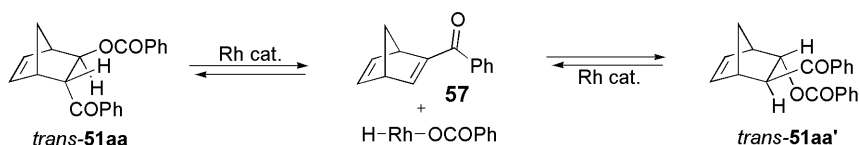
**Scheme 133. Reaction of 49a and 50a using Rh catalyst**



**6. ロジウム触媒異性化反応の機構**

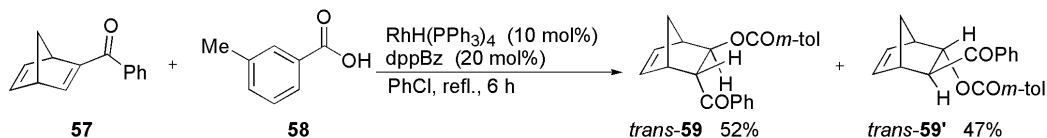
ロジウム触媒による異性化反応機構について、以下のように考えた (Scheme 134)。 $\text{trans-51aa}$  のベンゾイル基  $\alpha$  位の酸性度の高いプロトンをも、ロジウム触媒が引き抜きながらアシルオキシ基 C-O 結合を切断し、カルボン酸ロジウム錯体とベンゾイルノルボルナジエン **57** が生じ、これが再び *endo*-付加すると異性体  $\text{trans-51aa}'$  を与えると考えた。なお、この過程は平衡反応であることになる。

**Scheme 134. Possible mechanism of isomerization**



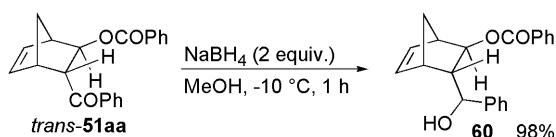
そこでベンゾイルノルボルナジエン **57** と *m*-トリルカルボン酸 **58** をロジウム触媒条件下作用させた (Scheme 135)。その結果、2-*endo*-ベンゾイル-3-*exo*-メタトルオイルオキシノルボルネン *trans*-**59** とその異性体である 2-*exo*-ベンゾイル-3-*endo*-メタトルオイルオキシノルボルネン *trans*-**59'** がそれぞれ 52%、47% の収率で得られた。

**Scheme 135. Addition reaction under Rh cat. condition**



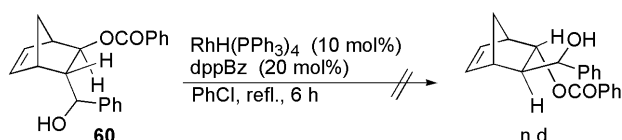
カルボニル基の  $\alpha$  位プロトンが高い酸性度を有するため、異性化反応が進行すると考えた。そこで、このプロトンの酸性度を下げる目的で *trans*-**51aa** のカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウムにより還元した還元体 **60** を合成した (Scheme 136)。

**Scheme 136. Reduction of carbonyl group of *trans*-51aa**



還元体 **60** の異性化反応を試みた。 $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$  錯体 (10 mol%)、 $\text{dppBz}$  配位子 (20 mol%) 存在下、還元体 **60** をクロロベンゼン中加熱還流下作用させたが異性化反応は進行せず、ほぼ原料回収のみとなった (Scheme 137)。この結果から異性化反応はカルボニル基  $\alpha$  位水素の高い酸性度が重要である。Scheme 1-21 に示したように、異性化反応はカルボニル基  $\alpha$  位プロトンが活性化され、 $\text{H-Rh-OCOPh}$  種とアシルノルボルナジエン **57** の生成を經由して進行すると考えられる。

**Scheme 137. Reaction of reductant 60**



## 7. パラジウムとロジウムの反応性の違い

以上の結果から、パラジウムとロジウムの反応性の違いについて考察した (Figure 33)。本反応ではカルボン酸無水物の C-O 結合を切断し、ノルボルネン誘導体への付加が進行する。この反応を以下三つのプロセスに分けて考察した。

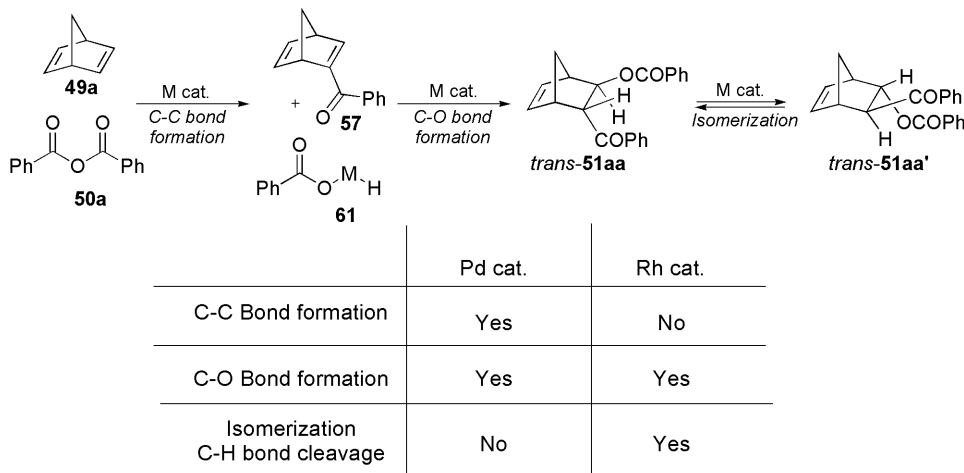
(1<sup>st</sup> process) ノルボルナジエン **49a** と安息香酸無水物 **50a** からベンゾイルノルボルナジエン **57** とカルボン酸メタル中間体を与える反応では、パラジウム触媒でのみ反応し、ロジウム触媒では進行しない。

(2<sup>nd</sup> process) **57** にカルボン酸メタル中間体 **61** が付加して *trans*-**51aa** を与える反応、すなわち C-O 結合形成反応では、パラジウムとロジウムいずれの触媒でも進行する。

(3<sup>rd</sup> process) *trans*-**51aa** から *trans*-**51aa'** に異性化する異性化反応、すなわち C-O 結合切

断反応と形成反応では、パラジウム触媒条件下、付加体 *trans*-**51aa** から *trans*-**51aa'** への異性化反応は進行しない。一方、ロジウム触媒条件下では、*trans*-**51aa'** への異性化が進行する。これはロジウム触媒に C-H 結合切断能があるためである。この結果は、パラジウム触媒は C-C/C-O 結合を形成できるが C-H 結合は切断できないこと、及びロジウム触媒は C-C 結合形成できないが C-H 結合の生成と切断をできることを示す。

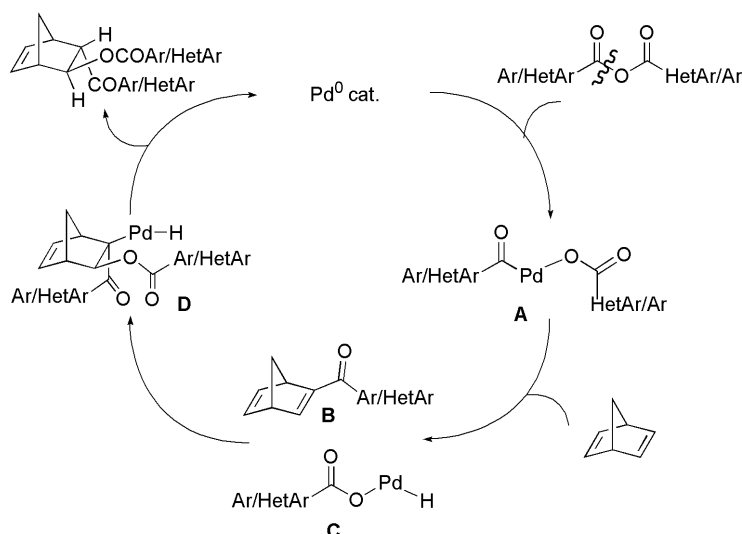
Figure 33. Differences between Pd and Rh



#### 8. 酸無水物のノルボルナジエンへのパラジウム触媒的付加反応の機構

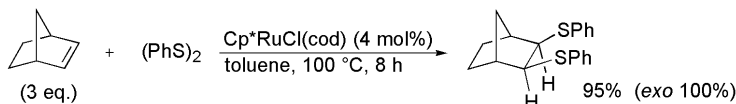
上記の結果より、本付加反応は付加脱離機構で進行すると考えた (Figure 34)。まずカルボン酸無水物の C-O 単結合にパラジウム触媒が酸化的付加し錯体 **A** を形成する。**A** がノルボルナジエンに付加しβヒドリド脱離を起こして中間体 **B** と錯体 **C** が形成する。中間体 **B** にカルボン酸パラジウム錯体 **C** が再び付加しパラジウムが還元的脱離を起こすことにより *trans*-付加体が生成し、同時にパラジウム(0)が再生する。

Figure 34. Possible mechanism

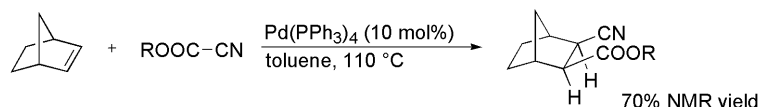


一般に遷移金属触媒付加反応は協奏的に *cis*-付加する機構が知られている。例えば Kondo はルテニウム触媒によるジスルフィド S-S 結合の切断を伴ったノルボルネンへの *cis*-付加反応を報告しているが、生成物は *exo*-体である<sup>94)</sup> (Scheme 138)。Nishihara は、パラジウム触媒による Mander 試薬のノルボルネンへの *cis*-付加反応を報告している<sup>95)</sup> (Scheme 139)。本反応のように *trans*-付加した生成物は珍しい。

**Scheme 138. Kondo's work of addition reaction of disulfide and norbornene**

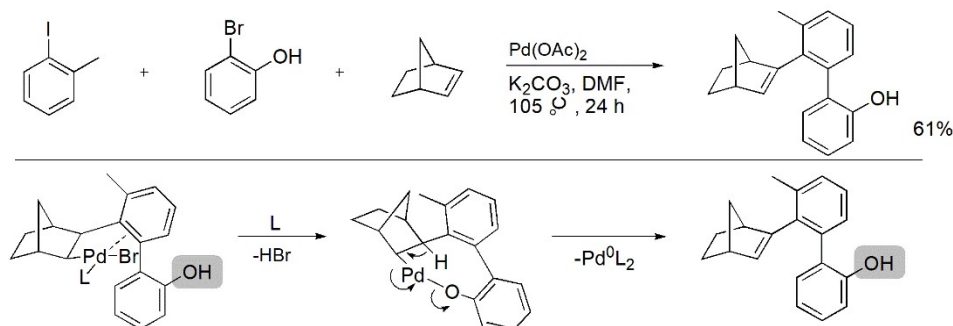


**Scheme 139. Nishihara's work of addition reaction of Mander reagent and norbornene**



なお、Catellani らはノルボルネンを基質として用いた Heck 反応の検討の中で、*trans*-位の  $\beta$  水素脱離が進行することを見出している<sup>96)</sup> (Scheme 140)。パラジウムに水酸基が配位することで *trans*-脱離が進行したと考えられている。今回著者が見出した反応では、カルボン酸が水酸基に代わる配位性を示したため、*trans*-体が生成したと考えている。

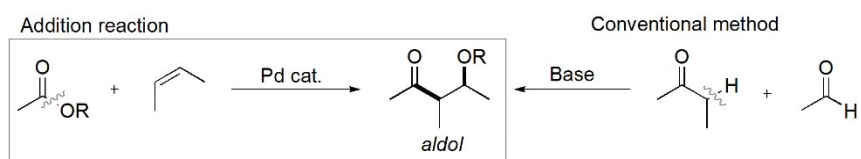
**Scheme 140.  $\beta$ -Hydrogen Elimination on the Pd-bonded Norbornyl**



ノルボルネン誘導体への芳香族・複素環カルボン酸無水物の C-O 単結合の切断を伴う付加反応を見出した。本反応は C-O 単結合を触媒的に切断しアルケンに付加した初めての分子間反応である。同時にベンゾイル基とベンゾイルオキシ基を導入できることから、二官能基化が可能である。反応機構は付加脱離を伴うものであり、C-C 結合の形成と続く C-O 結合の形成を経てトランス生成物が得られる。パラジウム触媒ではこの付加反応が進行しロジウム触媒では付加反応は進行しないが生成物の異性化が進行する。パラジウムとロジウム触媒で反応性が変わることも興味深い。

本反応の生成物はアルドール構造である。アルドールは一般的に二種類のカルボニル化合物を塩基性条件下で作用させることで得られる化合物である。今回は付加反応によりこのアルドール合成を行えることを示した (Figure 35)。本反応は新しいアルドール合成法と見なすことができる。

Figure 35. Novel aldol synthesis

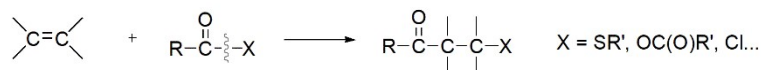


以上より、遷移金属触媒を用いて比較的活性化が容易なカルボン酸無水物 C-O 結合の開裂・変換反応を見出した。

【第五章】芳香族チオエステルのノルボルネン誘導体へのパラジウム触媒的付加反応

前章で述べたように、アルケンに C-C 結合と C-O 結合が同時に形成する方法を開発した。カルボン酸無水物を反応させ、アシル基とアシルオキシ基をアルケンに付加してβケトエステルの新たな合成法を与えた。他のカルボン酸誘導体での検討を行った結果、酸素原子と同じカルコゲン元素のイオウを有するチオエステルの付加が達成できた。チオエステルはカルボン酸無水物に比べるとより分解しにくい化合物であり、合成も容易で取り扱いやすい。なお、アルケンへのチオエステルの付加反応は本法が初めての例である。

**Scheme 141. Addition reaction of carboxylic acid derivatives to alkene**

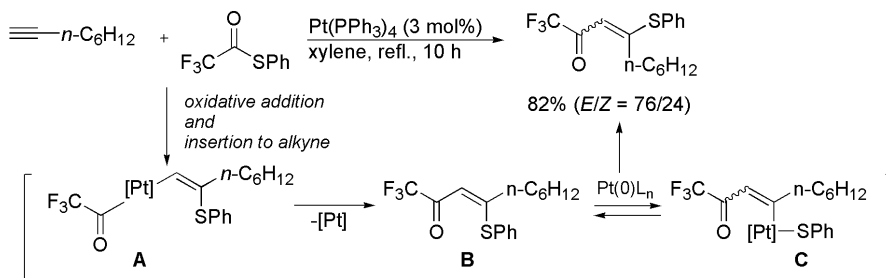


【研究の背景】

遷移金属触媒的な C-S 結合の開裂を伴う C-S 結合の不飽和結合への付加反応は少ない。

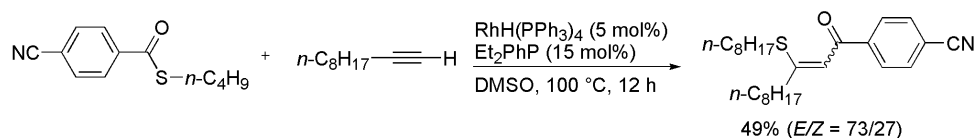
Kambe は、脂肪族末端アルキンとチオエステルとをプラチナ触媒条件下反応させ、C-S 結合の切断及びアルキンへの付加反応を達成した<sup>97)</sup> (Scheme 142)。チオエステル C-S 結合にプラチナ触媒が酸化的付加し、位置・立体選択的にアルキンへ挿入した後、プラチナ触媒の還元的脱離を伴うことで付加体 **B** を与えると考えられる。**B** に再びプラチナ触媒が酸化的付加し **C** を与えることで元の立体選択性が失なわれ、生成物はより立体的に有利な *E* 体が優先的に得られている。

**Scheme 142. Addition of thioester to alkyne by Kambe's work**



ロジウム触媒でも付加反応が進行する。当研究室の五十嵐は、ロジウム触媒を用いて末端アルキンへのチオエステルの付加反応を見出した<sup>98)</sup> (Scheme 143)。チオエステル C-S 結合間にロジウムが酸化的付加した後、*cis*-付加し、付加生成物を与えたと考えられる。本反応も付加体の生成後に異性化が進行したと考えられ、立体的に有利な *E* 体を優先的に与えた。

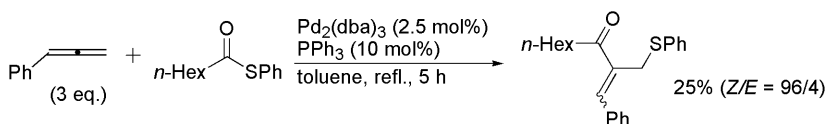
**Scheme 143. Addition of thioester to alkyne by Igarashi's work**



アレンへの付加反応も報告されている。Kambe らは、アレンへのチオエステルの付加を

パラジウム触媒で達成した<sup>99)</sup> (Scheme 144)。パラジウム触媒がチオエステル C-S 結合に酸化的付加した後、末端オレフィン部へパラジウムが挿入することで、 $\sigma$ -アリルパラジウム種が生成する。パラジウムの還元的脱離により触媒が再生するとともに生成物を与えると考えている。

**Scheme 144. Addition of thioester to allene by Kambe's work**



以上のように、アルキンやアレンへのチオエステル C-S 結合の付加反応の報告例はあるものの、アルケンへの付加はこれまでに報告されていない。以下に述べるノルボルネン誘導体への付加反応は、アルケンへチオエステルが付加した初めての例である。

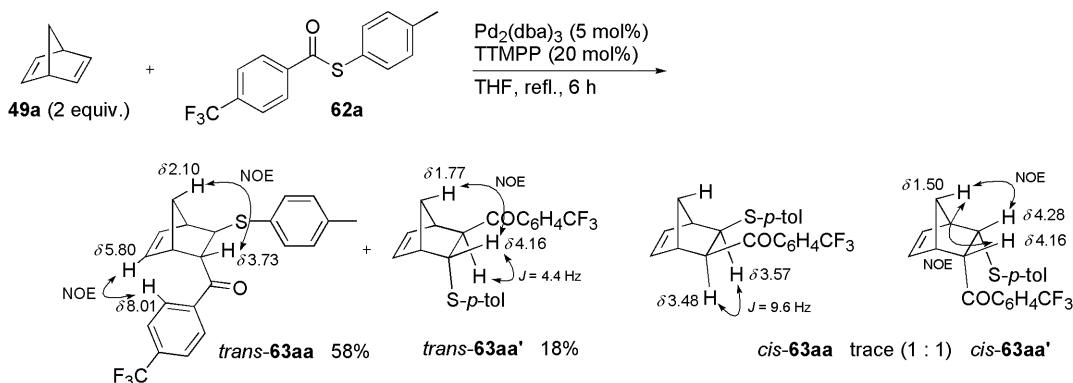
### 【実験検討】

#### 1. 反応条件について

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) 錯体 (5 mol%)、トリス(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン配位子 (TTMPP, 20 mol%) 存在下、ノルボルナジエン **49a** (2 equiv.) と 4-チオ安息香酸 4-トリフルオロメチルフェニル **62** を THF 中加熱還流下 6 時間反応させると、付加物 *trans*-**63aa** と *trans*-**63aa'** をそれぞれ収率 58%、18% で与え、痕跡量の *cis*-**63aa**、*cis*-**63aa'** の生成も確認できた (Scheme 145)。*trans*-**63aa** と *trans*-**63aa'** の立体構造は NOE 相関により決定した。主生成物である *trans*-**63aa** はノルボルネン骨格の橋頭位のプロトン  $\delta$  2.10 とベンゾイル基  $\alpha$  位プロトン  $\delta$  3.73 間、およびオレフィン部位のプロトン  $\delta$  6.25 とベンゾイル基のオルト位プロトン  $\delta$  8.01 間で NOE 相関が観測されたため、ベンゾイル基が *endo*-位、トリルチオ基が *exo*-位に置換したトランス体であると決定した。また、*trans*-**63aa'** はノルボルネン骨格の橋頭位のプロトン  $\delta$  1.77 とトリルチオ基の  $\alpha$  位プロトン  $\delta$  4.16 間で NOE 相関が観測され、ベンゾイル基  $\alpha$  位プロトン  $\delta$  3.09 とトリルチオ基  $\alpha$  位プロトン  $\delta$  4.16 間のカップリング定数が  $J=4.4$  Hz であった。従ってトリルチオ基が *endo*-位、ベンゾイル基が *exo*-位に置換した *trans*-体である。*trans*-**63aa** と *trans*-**63aa'** は互いに異性体の関係にある。なお、パラジウム触媒を添加しないと反応しなかったことから、触媒の添加は必須である。



**Scheme 145. Pd-Catalyzed addition of thioester and norbornadiene**



**2. 基質の検討**

**2-a. 種々のチオエステルの検討**

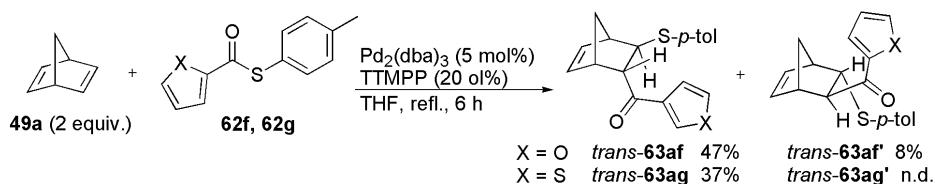
芳香族チオエステルに本反応を適用した (Table 16)。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%)、TTMPP (20 mol%) 存在下、2 当量のノルボルナジエン **49a** と芳香族チオエステルを THF 加熱還流下 6 時間反応させた。芳香族アシル基上に電子求引性基や電子供与性基を有するいずれのチオエステルも収率よく **49a** に付加した。チオ基上に電子供与性基を有する芳香族チオエステルでは良好な収率で *trans*-**63aa**-**63ae** を与えた (Table 16, Entries 1-5)。電子求引性基を有する芳香族エステルを用いて同条件下反応させたが付加は進行しなかった (Table 16, Entry 6)。

**Table 16. Scope of aromatic thioesters**

Entry	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	<i>trans</i>	<i>trans'</i>
1	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58% ( <b>63aa</b> )	18% ( <b>63aa'</b> )
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72% ( <b>63ab</b> )	12% ( <b>63ab'</b> )
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65% ( <b>63ac</b> )	10% ( <b>63ac'</b> )
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	69% ( <b>63ad</b> )	8% ( <b>63ad'</b> )
5	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73% ( <b>63ae</b> )	13% ( <b>63ae'</b> )
6	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	n.d.	n.d.

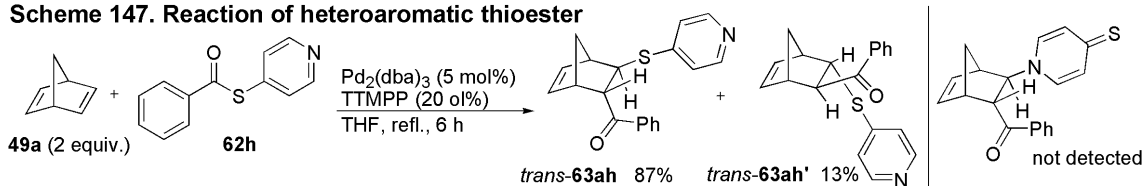
複素環チオエステルである *S*-(4-メチルフェニル)エステル-2-フランカルボン酸 **62f** でも反応は進行し、*trans*-**63af** を 47%、*trans*-**63af'** を 8% の収率で与えた (Scheme 146)。*S*-(4-メチルフェニル)エステル-2-チオフェンカルボン酸 **62g** も反応が進行したが、ここで *trans'* 体の生成は確認できなかった。

**Scheme 146. Reaction of heteroaromatic thioester**



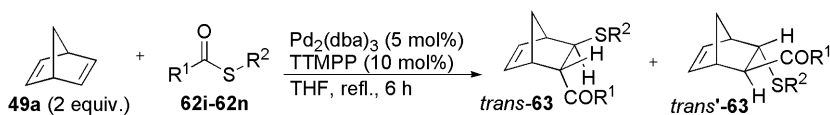
4-ピリジル基を有するチオエステル **62h** でも反応が進行し、*trans*-**63ah** (87%)、*trans*-**63ah'** (13%) を与えた (Scheme 147)。ここでは、第三章本論中の、4-ピリジルエステルと複素環・芳香環エーテルとの反応のようにピリドン型を形成することなく、付加生成物を与えた。

**Scheme 147. Reaction of heteroaromatic thioester**



脂肪族カルボン酸チオエステルに本反応を適用した。1級、2級いずれの脂肪族アシル基を有する場合も触媒的に進行した。反応は良好な収率で進行した (Scheme 148, Entries 1,2)。しかしアルキルチオ基を有するチオエステルを用いると、付加物の収率は低下した (Scheme 148, Entry 3)。

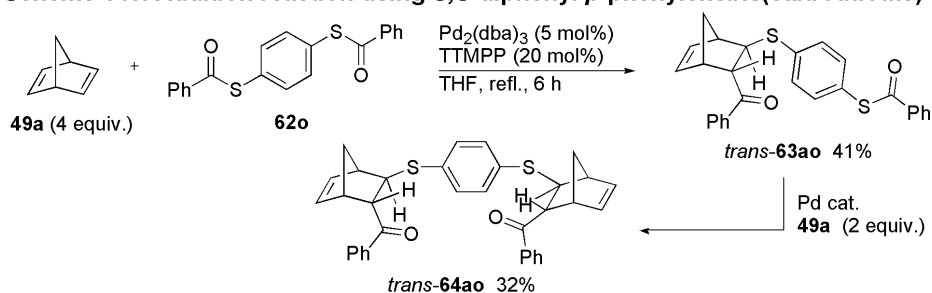
**Scheme 148. Reaction of aliphatic thioesters**



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>trans</i>	<i>trans</i> '
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	42% ( <b>63ai</b> )	n.d. ( <b>63ai'</b> )
2	PhCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19% ( <b>63aj</b> )	n.d. ( <b>63aj'</b> )
3	4- <i>t</i> -BuCyclohexyl	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22% ( <b>63ak</b> )	n.d. ( <b>63ak'</b> )
4	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Et	10% ( <b>63al</b> )	n.d. ( <b>63al'</b> )
5	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	40% ( <b>63am</b> )	3% ( <b>63am</b> )
6	COOMe	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61% ( <b>63an</b> )	n.d.

*S,S*-ジフェニル-*p*-フェニレンビス(カルボチオレート) **62o** と 4 当量のノルボルナジエン **49a** を反応させると、*trans*-**63ao** を 41% の収率で与えた。この生成物を再びパラジウム触媒下反応させると、未反応のチオカルボニル基にアルケンが挿入して *trans*-**64ao** を収率 32% で与えた (Scheme 149)。

**Scheme 149. Addition reaction using *S,S*-diphenyl *p*-phenylenebis(carbothioate) **62o****

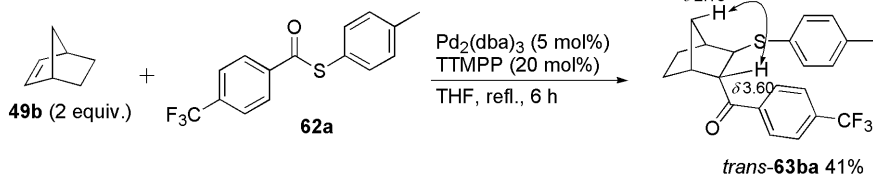


以上より、本反応はチオエステルのカルボン酸部に芳香族や複素環、脂肪族を有する基質で、チオール部は芳香環を有する基質に適用可能である。

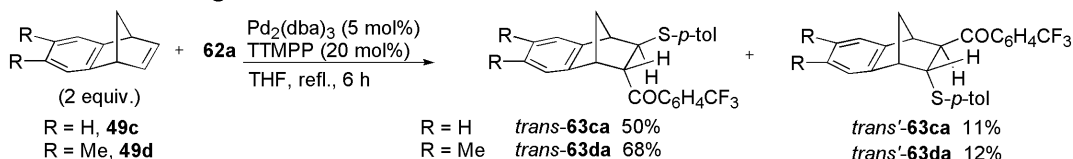
## 2-b. ノルボルネン誘導体の検討

種々のアルケンに本反応を適用した (Scheme 150, Scheme 151)。ノルボルネン **49b** とベンゾノルボルネン **49c** への付加反応は触媒的に進行し、それぞれ **63ba** を 41%、**63ca** を 50% の収率で与えた。NOE 相関からいずれもチオ基が *exo*-側に、アシル基が *endo*-側に付加した立体構造を持つと決定した。

### Scheme 150. Using norbornene **49b**

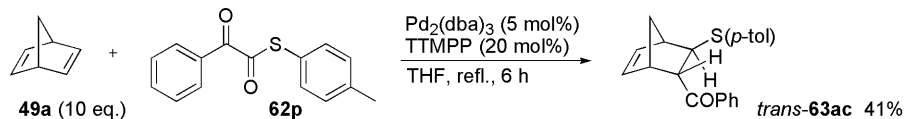


### Scheme 151. Using benzonorbornene derivatives

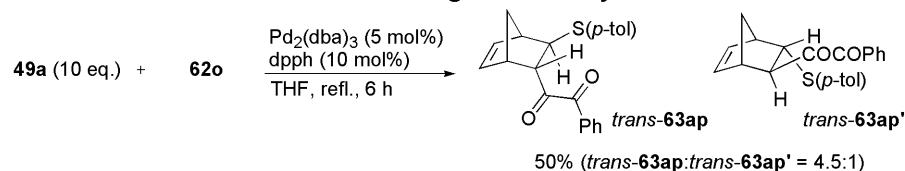


また、チオエステルエステル **62p** を基質として反応させると、脱炭素を伴った付加体 *trans*-**63ap** が収率 41% で得られた (Scheme 152)。dpph を配位子として用いると、脱炭素が進行することなく 50% の収率で付加体 *trans*-**63ap** と *trans*-**63ap'** を 4.5:1 の比で得た (Scheme 153)。

### Scheme 152. Addition reaction with decarbonylation



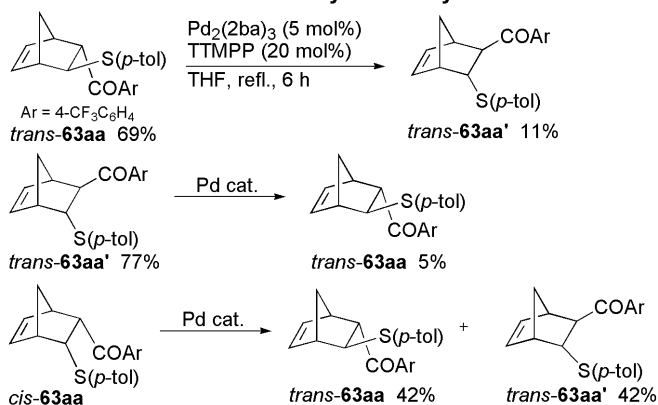
### Scheme 153. Addition reaction without decarbonylation



## 3. 異性化反応の検討

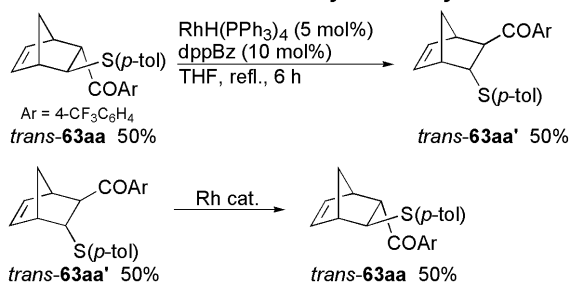
第四章のカルボン酸無水物の付加反応では、ノルボルネン付加生成物がパラジウム触媒下では異性化しなかったのに対し、ロジウム触媒下では異性化反応が進行した。今回も第四章と同様に、チオエステルの付加体 *trans*-**63aa** が異性化した (Scheme 154)。*trans*-**63aa** を  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  錯体 (5 mol%)、TTMPP (20 mol%) 存在下、THF 中 6 時間反応させるとわずかに異性化が進行し、*trans*-**63aa'** を収率 11% で与えた。次いで *trans*-**63aa'** を同パラジウム触媒条件下反応させると、同様に異性化が進行し、*trans*-**63aa** を収率 5% で与えた。*cis*-**63aa** を反応させると、*trans*-**63aa** と *trans*-**63aa'** をいずれも 42% の収率で与え、*cis*-**63aa** は回収されなかった。これらのことから、*trans*-**63aa** と *trans*-**63aa'** の熱力学的安定性は同等であり、*cis*-**63aa** は熱力学的に不安定であることが分かった。

**Scheme 154. Isomerization by Pd catalyst**



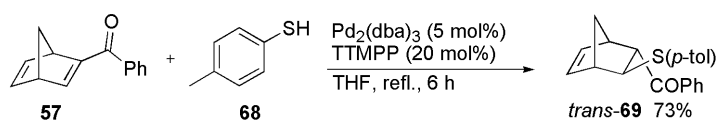
本異性化反応をロジウム触媒を用いて検討した。RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 錯体 (5 mol%)、dppBz 配位子 (10 mol%) 存在下、*trans*-**63aa** を THF 中 6 時間反応させると、*trans*-**63aa'** を収率 50% で与えた。同様に *trans*-**63aa'** を反応させると、*trans*-**63aa** を 50% の収率で与えた (Scheme 155)。この結果から、ロジウム触媒を用いるとパラジウム触媒に比べて異性化反応が効率よく進行し、さらに *trans*-**63aa** と *trans*-**63aa'** が熱力学的に同等であると示された。

**Scheme 155. Isomerization by Rh catalyst**



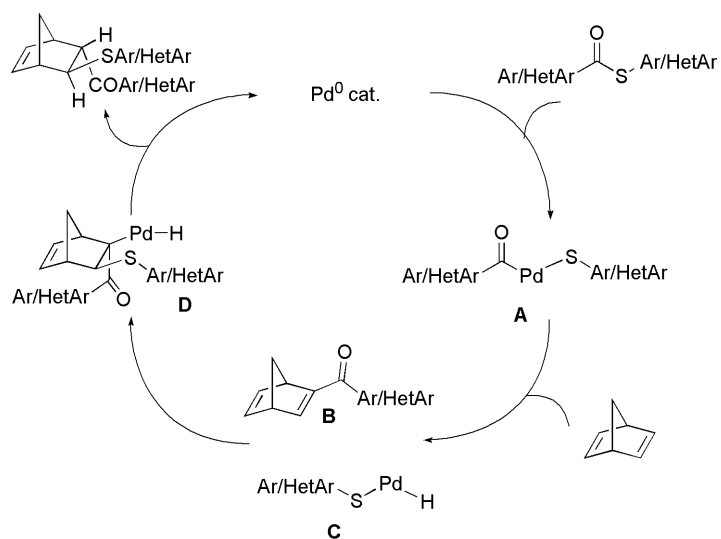
反応機構を調べる目的で、別途合成したベンゾイルノルボルナジエン **57** と 4-トリルチオール **68** をパラジウム触媒下反応させると、*trans*-**69** を収率 73% で与えた (Scheme 156)。この結果から、本反応機構は、カルボン酸無水物の付加反応と同様であると考えられる。

**Scheme 156. Addition of thiol to benzenorbornene**



以上の結果から、予想される反応機構を下に示す (Figure 36)。まず、パラジウム(0)がチオエステル C-S 結合へ酸化的付加し、錯体 **A** を形成する。続いて、錯体 **A** がノルボルナジエンへ付加した後にβヒドリド脱離し、再び錯体 **C** が **B** へ付加することで **D** を形成する。パラジウム(0)の再生とともに主生成物 *trans*-体を与えると考えた。

Figure 36. Possible mechanism



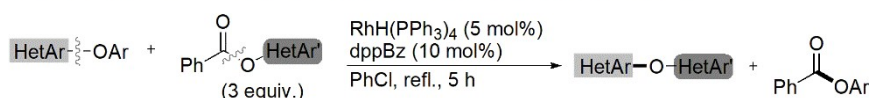
以上より、パラジウム触媒条件下においてチオエステル C-S 結合の切断を伴うノルボルネン誘導体への付加反応を達成した。C-S 結合の触媒的な活性化が可能であると示された。また、本付加反応は有機イオウ化合物をアルケンにカルボチオ化した初めての例である。

## 結論

本博士論文では、種々の芳香族複素環化合物をロジウム触媒的に合成できることを示した。いずれにおいても化学量論量以上の塩基や金属試薬を用いることなく、遷移金属触媒を用いた共有結合の交換反応のみで目的物を与える。

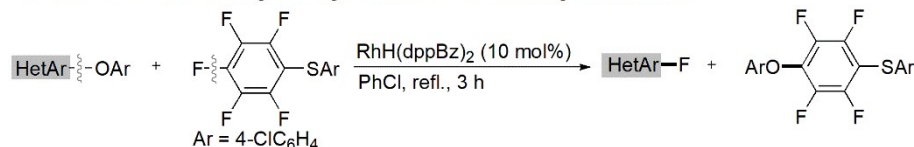
第一章では、複素環・芳香環エーテルと複素環エステルをロジウム触媒条件下反応させ、ビス複素環エーテルとエステルを与える反応を開発した。本反応は原系と生成系の相対的熱力学的エネルギーがほぼ等しいことから、平衡状態を与える。ルシャトリエの原理を利用することで目的とするビス複素環エーテルを収率良く得ることができた (Scheme 157)。

### Scheme 157. Rh-Catalyzed synthesis of di(heteroaryl) ethers



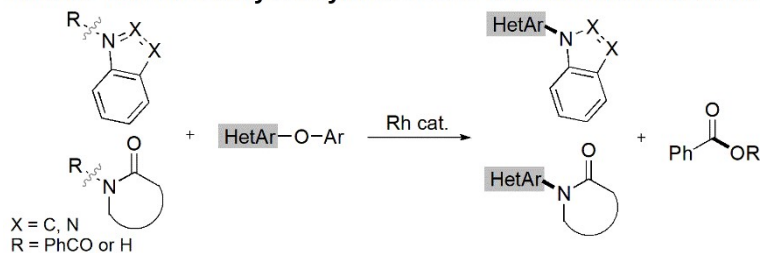
第二章では、複素環・芳香環エーテルと置換ペンタフルオロベンゼンをロジウム触媒条件下反応させ、複素環フッ素化物とエーテルを与える反応を開発した。逆反応が進行したことから平衡状態を与えることを示した。従来のフッ素化物の合成法とは異なり、本法は基質として安定で入手容易なエーテルとフルオロベンゼンを用いる点、5員環や6員環の様々な複素環フッ素化物を与える点が特長である (Scheme 158)。

### Scheme 158. Rh-Catalyzed synthesis of heteroaryl fluorides



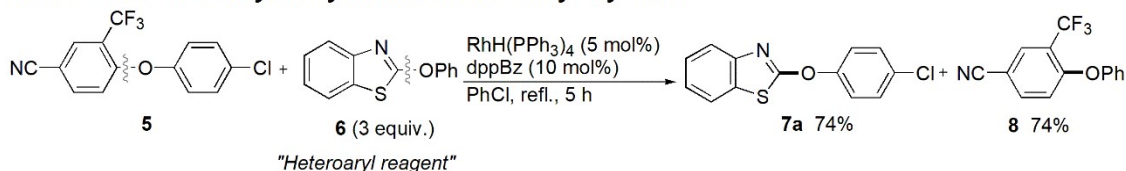
第三章では、複素環・芳香環エーテルとアゾール/アゾロン *N*-ベンゾイル化合物をロジウム触媒条件下反応させ、C-N 結合型ビス複素環化合物を与える反応を開発した。本法は *N*-複素環化合物として芳香族複素環に加えて非芳香族複素環である、アゾール・環状イミド・環状ウレア・ピリドンにも適用できた。従来法である塩基を用いた芳香族求核置換反応や遷移金属触媒を用いるカップリング反応などに比べ、本反応は広範な基質一般性を示した。また、同じくロジウム触媒条件において、アゾール/アゾロン *N*-H 結合からも C-N 結合型ビス複素環化合物を与えることも見出した (Scheme 159)。

### Scheme 159. Rh-Catalyzed synthesis of C-N-linked bisheteroarenes



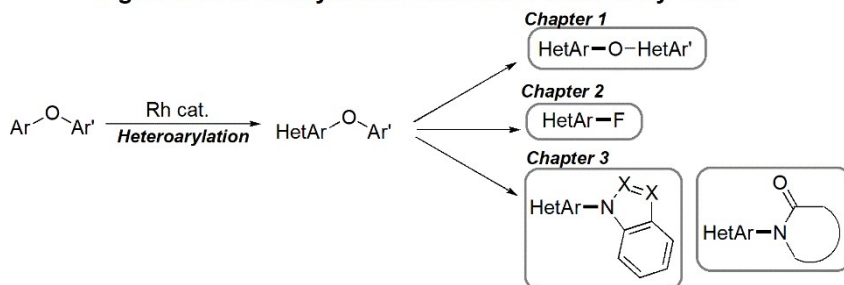
ところで、原料として利用した複素環・芳香環エーテルは、ビス芳香環エーテルの複素環化反応で合成できることを第一章で示した。即ち、ビス芳香環エーテルと複素環・芳香環エーテルをロジウム触媒条件下反応させると、ビス芳香環エーテルを複素環・芳香環エーテルに変換できた (Scheme 160)。この結果は、複素環・芳香環エーテルがビス芳香環エーテルの複素環化試薬として作用することを意味する。

**Scheme 160. Rh-Catalyzed synthesis of Heteroaryl aryl ether**



以上より、複素環・芳香環エーテルを原料として、ビス複素環エーテル  $\text{HetAr-O-HetAr}'$ 、複素環フッ素化物  $\text{HetAr-F}$ 、C-N 結合型ビス複素環化合物  $\text{HetAr-HetAr}'$  をロジウム触媒的に合成できた (Figure 37)。複素環・芳香環エーテルはビス芳香環エーテルのロジウム触媒複素環交換反応によって合成できることも示した。本法では、化学量論量以上の塩基や金属試薬は使わず、遷移金属触媒のみを用いる。共有結合を触媒的に切断し、結合間の交換反応で複素環化合物を与えるため、複素環の多様な性質による影響を比較的受けにくく、広範な基質一般性を有する合成法を確立できた。加えて、これまで合成されていない新規複素環化合物群を多数合成できた。

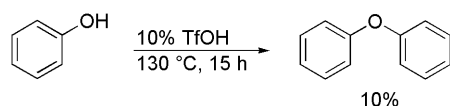
**Figure 37. Rh-Catalyzed transformation from diaryl ether**



入手容易かつ工業的原料であるフェノールを用いて、今回述べた芳香族複素環化合物を合成できればより簡便で一般的な合成法になると考えられる。二分子のフェノールからジフェニルエーテルと水を与える反応は、約 26 kJ/mol の発熱反応<sup>14)</sup>であるため、適切な触媒を用いることで原理的に可能である。これまでに酸触媒を用いて、フェノールからジフェニルエーテルを与えた報告が少数ある。

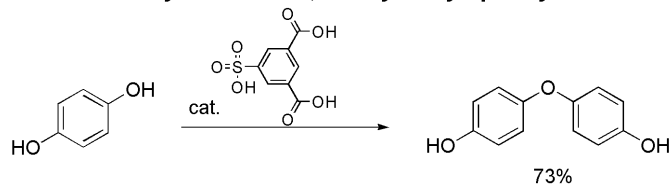
Lemaireらは、トリフルオロメタンスルホン酸を触媒として、130 °Cで 15 時間反応させ、収率 10% でジフェニルエーテルを合成できることを報告した<sup>41a)</sup> (Scheme 161)。

**Scheme 161. Synthesis of diphenyl ether**



Akama らは、1,4-ジヒドロキシベンゼンを 5-スルホ-1,3-ベンゼンジカルボン酸の存在下、220 °Cで 2 時間反応させると、73% の収率で 4,4'-ジヒドロキシジフェニルエーテルが得られることを報告した<sup>41b)</sup> (Scheme 162)。

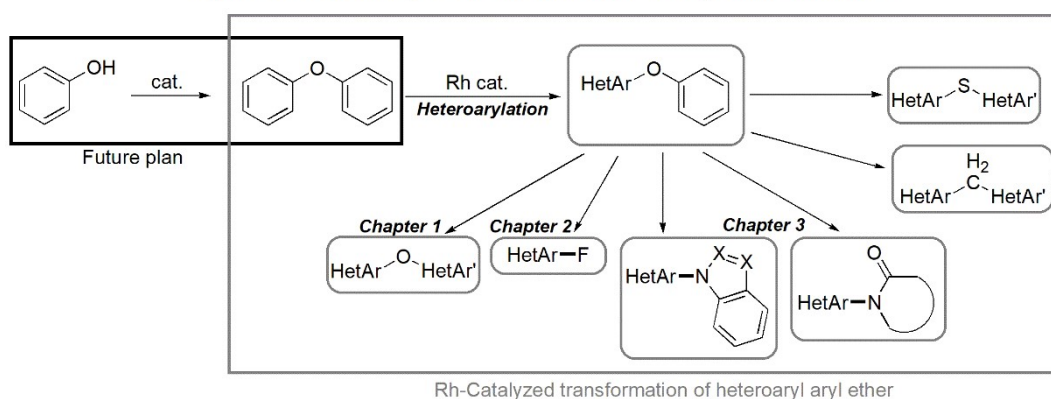
**Scheme 162. Synthesis of 4,4'-dihydroxydiphenylether using acid**



いずれも酸触媒を用いて、フェノールの互変異性体であるケト型に求核付加し脱水を経てジフェニルエーテルを与えるとされている。

触媒的にフェノールからジフェニルエーテルを得ることができれば、本法と組み合わせることでジフェニルエーテルから複素環・芳香環エーテルをロジウム触媒的に合成でき、続く複素環交換反応によって種々の芳香族複素環化合物をロジウム触媒的に合成できる。すなわち、フェノールから化学量論量以上の塩基や金属試薬を一切使用することなく、触媒のみで種々の複素環化合物を合成できることになる (Figure 38)。このような触媒的変換サイクルはこれまでに報告例がない。今後、入手容易で安価なフェノールからジフェニルエーテルの効率的な触媒的変換反応の検討を行う。

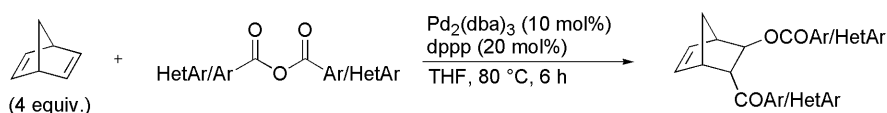
**Figure 38. Rh-Catalyzed transformation from phenol derivatives**



Rh-Catalyzed transformation of heteroaryl aryl ether

第四章と第五章では、第一章から第三章でのアシル基部位開裂反応を参考に、不飽和結合への付加反応に応用し、カルボン酸無水物 C-O 結合とチオエステル C-S 結合のノルボルネン誘導体への付加反応を開発した (Scheme 163, Scheme 164)。いずれの場合もアシル基が *endo*-位に、アシルオキシ基あるいはチオ基が *exo*-位に付加した生成物を立体選択的に与えた。これらの反応は合成中間体としても有用な  $\beta$  ケトエステルあるいは  $\beta$  チオケトンを与える新規合成法である。

**Scheme 163. Pd-Catalyzed intermolecular addition reaction of acid anhydride**





**Scheme 164. Pd-Catalyzed intermolecular addition of thioester and norbornadiene**



## 実験項

### 《序論》

#### Computational Studies

1. Method: Energy-optimization of all compounds were implemented using MacroModel version 9.3 program<sup>1)</sup> in the MMFFs<sup>2)</sup> force field. Then, the energies of all compounds for DFT calculations were implemented by Jaguar 9.0.<sup>3)</sup>

The optimization protocol was carried out as follows: Energy minimization was conducted using Polak-Ribiere Conjugate Gradient (PRCG) method until a final gradient below 0.05 kJ/Å·mol was reached. Then, conformational searching was carried out using the Monte Carlo multiple minimum (MCMC) method, followed by energy minimization with PRCG method. To the lowest energy-minimum conformer was minimized again using the PRCG method until a final gradient below 0.05 kJ/Å.

Parameters used in the conformational search are as follows: Solvent (None), maximum number of steps (10,000), maximum number of iterations (500), gradient (0.005), energy window for saving structure (21.0 kJ/mol), and maximum distance between atoms in equal (0.5 Å). Parameters used in the multiple-minimization are as follows: Solvent (None), maximum number of iterations (10,000), and maximum distance between atoms in equal (0.5 Å). The other settings were used as default.

Then, the energies of all compounds for DFT calculations were implemented by Jaguar 9.0,<sup>3)</sup> which used B3LYP\_6-31G\*\* for optimization and B3LYP\_6-311G\*\* for calculation of single point energy at 298.15 K. The property is vibrational frequencies, solvation is none, and the other settings were used as default.

Total Free Energies (at 298.15 K) of compounds including vibrational frequencies

Diphenyl ether, E = -538.496873 a.u.

Diphenyl sulfide, E = -861.479903 a.u.

S-Phenyl thiobenzate, E = -974.841529 a.u.

Phenyl benzoate, E = -651.873551 a.u.

S-Pheny methansulfonic acid, E = -1218.386188 a.u.

Methansulfonic acid phenyl ester, E = -895.404972 a.u.

Thioanisole, E = -669.748303 a.u.

Anisole, E = -346.760172 a.u.

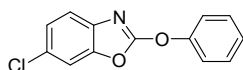
N-(Phenylthio)succinimide, E = -989.932671 a.u.

N-(Phenoxy)succinimide, E = -666.905728 a.u.

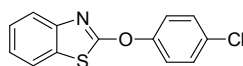
1) Mahamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, C. C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Compt. Chem.* **1990**, *11*, 440.

- 2) a) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490; b) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 520; c) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 553; d) Halgren, T. A.; Nachbar, R. B. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 587; e) Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 616.
- 3) Bochevarov, A. D.; Harder, E.; Hughes, T. F.; Greenwood, J. R.; Braden, D. A.; Philipp, D. M.; Rinaldo, D.; Halls, M. D.; Zhang, J.; Friesner, R. A. *Int. J. Quant. Chem.* **2013**, *113*, 2110.

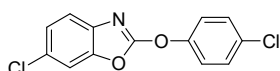
**Typical experimental procedures for the synthesis of 2-phenoxy-6-chlorobenzoxazole (3a) and 2-(4-chlorophenoxy)benzothiazole (4) (Scheme 36):** In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%, 14.4 mg), 1,2-diphenylphosphinobenzene (dppBz, 10 mol%, 11.1 mg), 2-(4-chlorophenoxy)-6-chlorobenzoxazole (1) (0.25 mmol, 70.0 mg), and 2-phenoxybenzothiazole (2a) (0.25 mmol, 56.8 mg) in chlorobenzene (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was stirred and heated at reflux for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flush column chromatography on silica gel giving 6-chloro-2-phenoxy-1,3-benzoxazole (3a) (46%, 28.2 mg) and 2-(4-chlorophenoxy)-1,3-benzothiazole (4) (48%, 31.3 mg). **3a**<sup>1</sup>: Colorless solid. Mp. 100.5-101.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz), 7.33 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.40-7.43 (3H, m), 7.45-7.50 (3H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.7, 119.2, 120.1, 125.1, 126.6, 128.8, 130.0, 139.5, 148.4, 152.6, 162.5. IR (KBr) 2924, 1571, 1492, 1466, 1197, 826, 814, 762, 718 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 245 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>: 245.0244. Found: 245.0257.



**2-(4-Chlorophenoxy)-1,3-benzothiazole (4):** Colorless solid. Mp. 79.0-80.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.33 (3H, m), 7.36-7.41 (3H, m), 7.73 (1H, dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.3, 121.8, 121.9, 124.2, 126.3, 129.9, 131.4, 132.2, 148.9, 153.0, 171.3. IR (KBr) 3065, 1596, 1484, 1440, 1401, 1248, 1237, 830, 750 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 261 (M<sup>+</sup>, 65%), 198 (M<sup>+</sup>-COCl, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClNOS: 261.0015. Found: 261.0009.

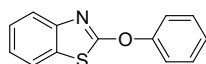


**6-Chloro-2-(4-chlorophenoxy)-1,3-benzoxazole (1):** Colorless solid. 41% yield (0.25 mmol scale). Mp. 129.0-130.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz), 7.37-7.46 (6H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.7, 119.3, 121.5, 125.2, 129.0, 130.0, 132.0, 139.2, 148.4, 150.9, 162.1. IR (KBr) 3107, 1638, 1575, 1486, 1343, 1204, 824, 811 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 279 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: 278.9854. Found: 278.9850.

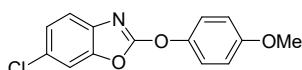


**2-Phenoxy-1,3-benzothiazole<sup>2</sup> (2a):** Colorless solid. 45% yield (0.25 mmol scale). Mp. 49.5-50.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.34-7.40 (3H, m), 7.44 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 120.6, 121.2, 121.7, 124.0, 126.2, 126.2, 129.9, 132.2, 149.0, 154.7, 171.9. IR (KBr) 3053, 1596, 1484, 1442, 1236, 759, 730, 683 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 227 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for

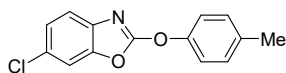
C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NOS: 227.0405. Found: 227.0440.



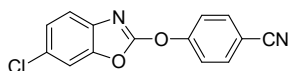
**2-(4-Anisolyloxy)-6-chloro-1,3-benzoxazole (3b):** Colorless solid. 74% yield (0.25 mmol scale). Mp. 114.5-115.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.83 (3H, s), 6.97 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 2.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.5, 110.5, 114.8, 119.0, 121.0, 124.8, 128.5, 139.4, 146.0, 148.3, 157.7, 163.0. IR (KBr) 1629, 1575, 1507, 1464, 1252, 1037, 820 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 275 (M<sup>+</sup>, 100%), 260 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 24%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>: 275.0349. Found: 275.0354.



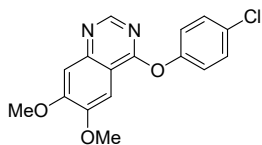
**6-Chloro-2-(4-tolyloxy)-1,3-benzoxazole (3c):** Colorless solid. 71% yield (0.25 mmol scale). Mp. 114.0-115.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.36 (3H, s), 7.29-7.23 (5H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 110.5, 119.0, 119.8, 124.8, 128.5, 130.3, 136.3, 139.5, 148.3, 150.4, 162.7. IR (KBr) 1630, 1574, 1508, 1464, 1433, 1199, 813, 731, 710 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 259 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>: 259.0400. Found: 259.0443.



**6-Chloro-2-(4-cyanophenoxy)-1,3-benzoxazole (3d):** Colorless solid. 75% yield (0.25 mmol scale). Mp. 176.0-177.0 °C (Hexane/ AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.4, 110.9, 117.8, 119.5, 120.9, 125.5, 129.6, 134.2, 138.9, 148.3, 155.3, 160.9. IR (KBr) 3069, 2239, 1626, 1570, 1356, 815 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 270 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 270.0196. Found: 270.0208.

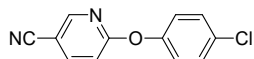


**2-(4-Chlorophenoxy)-6,7-dimethoxyquinazoline (7c):** Colorless solid. 72% yield (0.25 mmol scale). Mp. 156.0-157.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07 (6H, m), 7.21 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.45 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.63 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.3, 56.4, 100.8, 106.8, 110.5, 123.3, 129.8, 131.2, 149.4, 150.3, 151.0, 152.7, 155.9, 165.1. IR (KBr) 3007, 1510, 1490, 1241, 1217 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 316 (M<sup>+</sup>, 100%), 301 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 33%). HRMS Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 316.0615. Found: 316.0584.

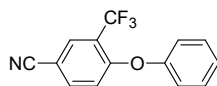


**6-(4-Chlorophenoxy)-3-pyridinecarbonitrile (7d):** Colorless solid. 66% yield (0.25 mmol scale).

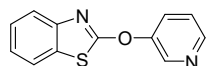
Mp. 138.0-139.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.93 (1H, d, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 2.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 104.4, 112.0, 116.6, 122.9, 129.8, 131.1, 142.3, 151.0, 152.0, 165.2. IR (KBr) 3075, 2233, 1605, 1479, 1295, 831 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 230 (M<sup>+</sup>, 100%), 202 (M<sup>+</sup>-CO, 83%). HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O: 230.0247. Found: 230.0277.



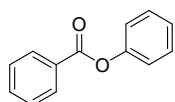
**3-Trifluoromethyl-4-phenoxybenzonitrile (8):** Colorless solid. Mp. 71.0-72.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.10 (2H, dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.45 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 7.96 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 105.7, 117.5, 117.7, 120.6, 121.3 (q, *J* = 32.0 Hz), 122.2 (q, *J* = 271.8 Hz), 125.9, 130.4, 131.6 (q, *J* = 5.2 Hz), 137.1, 154.0, 159.5. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -66.4 (s). IR 3072, 2233, 1486, 1264, 747 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 263 (M<sup>+</sup>, 100%), 235 (M<sup>+</sup>-CN, 8%), 194 (M<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>, 17%), 77 (M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>NO, 95%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO: 263.0558. Found: 263.0534.



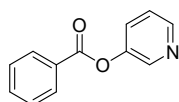
**Typical experimental procedures for the synthesis of 2-(3-pyridinyloxy)-1,3-benzothiazole (10) and phenyl benzoate (11) (Scheme 40):** In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%, 14.4 mg), dppBz (10 mol%, 11.1 mg), 2-phenoxy-1,3-benzothiazole (**2a**) (0.75 mmol, 170.5 mg), and pyridin-3-yl benzoate (**9**) (0.25 mmol, 49.8 mg) in chlorobenzene (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was stirred and heated at reflux for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flush column chromatography on silica gel giving 2-(3-pyridinyloxy)-1,3-benzothiazole (**10**) (69%, 39.4 mg) and phenyl benzoate (**11**) (70%, 34.7 mg) with recovery of **2a** (73%, 124.4 mg) and **9** (25%, 12.5 mg). **10**<sup>3</sup>): Colorless solid. Mp. 63.0-64.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (1H, td, *J* = 1.2, 8.0 Hz), 7.41 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (2H, m), 7.82 (1H, ddd, *J* = 1.6, 3.2, 8.4 Hz), 8.56 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 8.73 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.4, 121.9, 124.2, 124.5, 126.4, 128.0, 132.3, 142.7, 147.0, 148.7, 151.2, 170.8. IR (KBr) 3060, 1527, 1475, 1440, 1428, 1256, 1235, 1021 cm<sup>-1</sup>. (EI) *m/z* 228 (M<sup>+</sup>, 100%), 200 (M<sup>+</sup>-CN, 50%). HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS: 228.0357. Found: 228.0343.



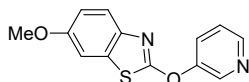
**11**<sup>4</sup>): Colorless solid. Mp. 60.0-61.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.43 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.21 (2H, d, *J* = 7.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.7, 125.9, 128.5, 129.5, 129.6, 130.1, 133.6, 150.9, 165.2. IR (KBr) 3070, 1731, 1597, 751 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 198 (M<sup>+</sup>, 18%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: 198.0681. Found: 198.0688.



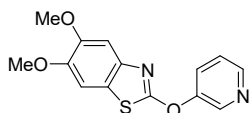
**Pyridin-3-yl benzoate<sup>5)</sup> (9):** Colorless solid. Mp. 49.0-50.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 7.54 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.4, 8.4 Hz), 7.67 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.21 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.54 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 8.57 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.9, 128.7, 128.7, 129.3, 130.2, 134.0, 143.6, 147.0, 147.6, 164.6. IR (KBr) 3069, 1732, 1426, 704 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 199 (M<sup>+</sup>, 3%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NO, 100%). HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: 199.0633. Found: 199.0655.



**2-(3-Pyridinyloxy)-6-methoxy-1,3-benzothiazole (14a):** Colorless solid. 60% yield (0.25 mmol scale). Mp. 68.2-69.2 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85 (3H, s), 7.00 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.39 (1H, ddd, *J* = 0.4, 5.2, 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (1H, ddd, *J* = 1.6, 2.8, 8.4 Hz), 8.53 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 8.71 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.8, 105.0, 114.7, 122.4, 124.1, 127.8, 133.4, 142.5, 142.6, 146.8, 151.3, 157.0, 168.6. IR (KBr) 3065, 1538, 1469, 1255, 1065, 795 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 258 (M<sup>+</sup>, 100%), 243 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 27%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 258.0463. Found: 258.0468.

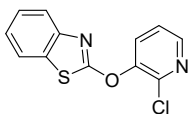


**2-(3-Pyridinyloxy)-5,6-dimethoxy-1,3-benzothiazole (14b):** Colorless solid. 64% yield (0.25 mmol scale). Mp. 104.0-105.0 °C (Hexane/AcOEt = 10). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.15 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.39 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 7.79 (1H, ddd, *J* = 1.6, 2.8, 8.4 Hz), 8.54 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 8.71 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.0, 56.3, 103.0, 104.5, 123.3, 124.1, 127.7, 142.3, 142.5, 146.8, 147.6, 149.2, 151.3, 169.5. IR (KBr) 3066, 1536, 1231, 816 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 288 (M<sup>+</sup>, 100%), 273 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 29%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 288.0569. Found: 288.0523.

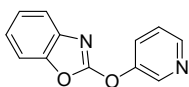


**2-(2-Chloro-3-pyridinyloxy)-1,3-benzothiazole (14c):** Colorless solid. 21% yield (0.25 mmol scale). Mp. 79.8-80.8 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (1H, td, *J* = 1.2, 7.6 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz), 7.40 (1H, td, *J* = 1.2, 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz), 7.89 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 8.37 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.5, 121.9, 123.5, 124.6, 126.4, 131.2, 132.5, 143.9, 146.7, 147.1, 148.1, 170.1. IR (KBr) 3066, 3034, 1525, 1418, 1269, 1084, 749 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 262 (M<sup>+</sup>, 16%), 227 (M<sup>+</sup>-Cl, 100%). HRMS

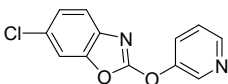
Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 261.9968. Found: 261.9987.



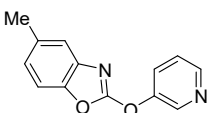
**2-(3-Pyridinyloxy)-1,3-benzoxazole (14d):** Colorless solid. 47% yield (0.25 mmol scale). Mp. 76.5-77.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.91 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.8, 8.4 Hz), 8.58 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 8.77 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.0, 118.8, 123.8, 124.2, 124.7, 127.6, 140.3, 142.3, 147.5, 148.4, 149.5, 161.4. IR (KBr) 3050, 1621, 1560, 1323, 757 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 212 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 212.0586. Found: 212.0560.



**2-(3-Pyridinyloxy)-6-chloro-1,3-benzoxazole (14e):** Colorless solid. 70% yield (0.25 mmol scale). Mp. 119.0-120.0 °C (Hexane/ AcOEt = 9). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.90 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.8, 8.4 Hz), 8.60 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.4 Hz), 8.77 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.8, 119.4, 124.2, 125.3, 127.5, 129.3, 139.0, 142.2, 147.7, 148.4, 149.4, 161.7. IR (KBr) 3072, 1631, 1055, 808 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 246 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 246.0916. Found: 246.0189.



**2-(3-Pyridinyloxy)-5-methyl-1,3-benzoxazole (14f):** Colorless solid. 53% yield (0.25 mmol scale). Mp. 53.0-54.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.46 (3H, s), 7.10 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 7.91 (1H, ddd, *J* = 1.6, 3.2, 8.8 Hz), 8.57 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 8.75 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 110.3, 118.2, 124.2, 125.7, 127.6, 134.1, 137.9, 142.2, 147.4, 148.6, 149.5, 161.0. IR (KBr) 3039, 1629, 1567, 1354, 799 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 226 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 226.0742. Found: 226.0755.

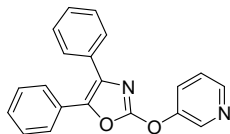


**2-(3-Pyridinyloxy)-4,5-diphenyl-1,3-oxazole (14g):** Colorless solid. 75% yield (0.25 mmol scale). Mp. 69.5-70.2 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.39 (7H, m), 7.58 (2H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 7.63 (2H, dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.94 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.8, 8.4 Hz), 8.51 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz), 8.79 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.0, 126.3, 126.8, 127.8, 128.3, 128.3, 128.5, 128.7, 131.8, 134.2, 141.5, 141.8, 146.7, 149.9, 157.8. IR (KBr) 3047, 1564, 1377, 1215, 758 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 314 (M<sup>+</sup>, 3%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O, 100%). HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 314.1055.

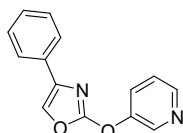


Found: 314.1071.

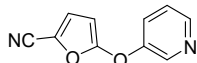
One carbon peak was overlapped in  $^{13}\text{C}$ -NMR.



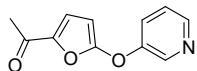
**2-(3-Pyridinyloxy)-4-phenyl-1,3-oxazole (14h):** Colorless oil. 52% yield (0.25 mmol scale).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.38 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.92 (1H, ddd,  $J = 1.6, 2.8, 8.4$  Hz), 8.52 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  124.0, 125.2, 126.7, 128.3, 128.7, 129.0, 130.5, 140.0, 141.7, 146.7, 150.0, 159.1. IR (neat) 3061, 1601, 1369, 716  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  238 ( $\text{M}^+$ , 100%), 160 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{N}$ , 18%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ : 238.0742. Found: 238.0735.



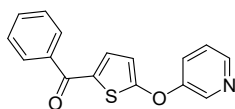
**5-(3-Pyridinyloxy)-2-furancarbonitrile (14i):** Brown oil. 58% yield (0.25 mmol scale).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.64 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 4.8, 8.4$  Hz), 7.47 (1H, ddd,  $J = 1.6, 2.8, 8.4$  Hz), 8.52 (2H, m).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.3, 111.1, 118.6, 124.4, 124.7, 125.5, 140.7, 146.8, 151.4, 158.9. IR (neat) 3066, 2227, 1599, 1521  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  186 ( $\text{M}^+$ , 100%), 82 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_2\text{NO}_2$ , 79%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : 186.0429. Found: 186.0427.



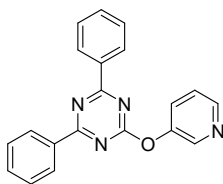
**1-[5-(3-Pyridinyloxy)-2-furanyl]ethanone (14j):** Colorless solid. 73% yield (0.25 mmol scale). Mp. 59.0-60.0  $^\circ\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (3H, s), 5.65 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.36 (1H, ddd,  $J = 0.4, 5.2, 8.4$  Hz), 7.49 (1H, ddd,  $J = 1.2, 2.8, 8.4$  Hz), 8.50 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.3, 90.8, 120.0, 124.3, 125.6, 140.8, 145.2, 146.5, 151.6, 159.3, 185.1. IR (KBr) 3114, 1649, 1507, 1211  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  203 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ : 203.0582. Found: 203.0606.



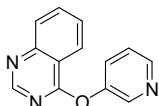
**[5-(3-Pyridinyloxy)-2-thienyl]phenylmethanone (14k):** Orange solid. 50% yield (0.25 mmol scale). Mp. 71.2-72.0  $^\circ\text{C}$  (Hexane)  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.53 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 4.8, 8.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.50 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.55 (1H, ddd,  $J = 1.6, 3.2, 8.4$  Hz), 7.59 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.51 (1H, dd,  $J = 1.2, 4.8$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  112.6, 124.3, 125.8, 128.5, 128.9, 132.1, 133.8, 134.6, 137.5, 141.1, 146.5, 153.8, 169.2, 187.8. IR (KBr) 3063, 1621, 1448, 1437, 710  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  281 ( $\text{M}^+$ , 100%), 204 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ , 80%), 105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_6\text{NOS}$ , 41%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ : 281.0510. Found: 281.0479.



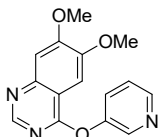
**2-(3-Pyridinyloxy)-4,6-diphenyl-1,3,5-triazine<sup>6)</sup> (14l):** Colorless solid. 54% yield (0.25 mmol scale). Mp. 117.0-117.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (1H, ddd, *J* = 0.4, 4.8, 8.4 Hz), 7.51 (4H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.60 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.70 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.8, 8.4 Hz), 8.54 (4H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 8.60 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 8.72 (1H, d, *J* = 2.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.9, 128.7, 129.1, 129.3, 133.1, 134.9, 144.0, 146.9, 148.8, 171.4, 174.2. IR (KBr) 3060, 1552, 1522, 1354, 1221, 769, 714 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 326 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 326.1168. Found: 326.1160.



**4-(3-Pyridinyloxy)quinazoline (14m):** Colorless solid. 68% yield (0.25 mmol scale). Mp. 81.3-82.3 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 7.70 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.95 (1H, td, *J* = 1.2, 7.2 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.59 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz), 8.65 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.77 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 116.0, 123.3, 124.0, 127.8, 128.0, 129.6, 134.3, 143.9, 147.0, 148.9, 151.8, 153.7, 166.3. IR (KBr) 3044, 1620, 1372, 1215, 772 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 223 (M<sup>+</sup>, 41%), 222 (M<sup>+</sup>-H, 100%), 129 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NO, 16%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 223.0746. Found: 223.0713.

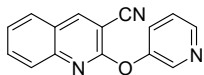


**4-(3-Pyridinyloxy)-6,7-dimethoxyquinazoline (14n):** Colorless solid. 78% yield (0.25 mmol scale). Mp. 147.0-148.0 °C (Hexane/AcOEt = 5). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.34 (1H, s), 7.44 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.67 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.57 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 8.62 (1H, s), 8.64 (1H, d, *J* = 2.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.2, 56.3, 100.6, 106.7, 110.3, 123.9, 129.6, 143.9, 146.7, 149.1, 149.4, 150.3, 152.3, 155.9, 164.6. IR (KBr) 3065, 1500, 1215 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 283 (M<sup>+</sup>, 97%), 268 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 283.0957. Found: 283.0915.

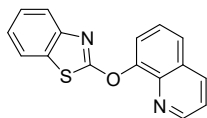


**2-(3-Pyridinyloxy)-3-quinolinecarbonitrile (14o):** Colorless solid. 72% yield (0.25 mmol scale). Mp. 165.0-166.0 °C (Hexane/AcOEt = 2). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (1H, dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz), 7.55 (1H, ddd, *J* = 1.6, 6.8, 8.4 Hz), 7.70 (1H, ddd, *J* = 1.2, 2.4, 8.0 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 7.84 (1H,

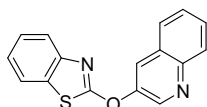
d,  $J = 8.0$  Hz), 8.57 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  98.3, 114.7, 124.0, 124.1, 126.6, 128.0, 128.0, 129.4, 133.3, 144.0, 146.2, 146.7, 146.8, 149.1, 158.2. IR (KBr) 3061, 2228, 1619, 1416, 1213, 764  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  246 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : 247.0746. Found: 247.0776.



**2-(8-Quinolinyl)oxy-1,3-benzothiazole (14p):** Colorless solid. 69% yield (0.25 mmol scale). Mp. 138.5-139.5  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.4$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.67 (2H, dd,  $J = 3.6, 8.0$  Hz), 7.87 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 8.23 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 8.91 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  120.8, 121.3, 121.7, 122.0, 123.9, 126.0, 126.2, 126.4, 129.9, 132.7, 136.0, 140.9, 149.1, 150.6, 150.8, 172.7. IR (KBr) 3060, 1523, 1232, 760  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  278 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ : 278.0514. Found: 278.0509.

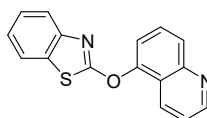


**2-(3-Quinolinyl)oxy-1,3-benzothiazole (14q):** Colorless solid. 66% yield (0.25 mmol scale). Mp. 153.5-154.5  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.71-7.75 (3H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.98 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121.4, 121.9, 124.5, 124.6, 126.4, 127.5, 127.8, 128.2, 129.2, 129.4, 132.3, 145.0, 146.1, 147.9, 148.7, 170.9. IR (KBr) 3111, 1531, 1231, 758  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  278 ( $\text{M}^+$ , 100%), 250 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 67%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ : 278.0514. Found: 278.0510.

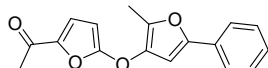


**2-(5-Quinolinyl)oxy-1,3-benzothiazole (14r):** Colorless solid. 63% yield (0.25 mmol scale). Mp. 124.5-125.5  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (1H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.40 (1H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.4$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.45 (1H, dq,  $J = 0.8, 8.4$  Hz), 8.98 (1H, dd,  $J = 1.2, 4.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  117.4, 121.4, 121.7, 121.9, 124.3, 126.4, 128.0, 128.9, 130.1, 132.3, 148.9, 149.1, 149.9, 151.2, 171.8. IR (KBr) 3060, 1521, 1230, 756  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  278 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ : 278.0514. Found: 278.0515.

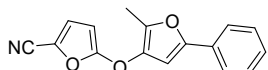
One carbon peak was overlapped in  $^{13}\text{C-NMR}$ .



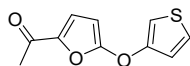
**1-[5-(2-Methyl-5-phenyl-3-furanyloxy)-2-furanyl]ethenone (16a):** Colorless solid. 72% yield (0.25 mmol scale). Mp. 117.0-118.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 5.48 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.15 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.27 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.61 (2H, t, *J* = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.6, 25.3, 87.1, 100.0, 120.8, 123.3, 127.7, 128.7, 130.2, 138.8, 140.1, 144.4, 150.6, 161.8, 184.9. IR (KBr) 3111, 1647, 1520, 760 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 282 (M<sup>+</sup>, 87%), 239 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O, 12%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: 282.0892. Found: 282.0871.



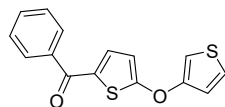
**5-(2-Methyl-5-phenyl-3-furanyloxy)-2-furancarbonitrile (16b):** Colorless solid. 52% yield (0.25 mmol scale). Mp. 84.0-85.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (3H, s), 5.43 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 6.57 (1H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.6, 86.1, 99.8, 111.6, 117.5, 123.4, 125.1, 127.8, 128.7, 130.1, 138.8, 140.0, 150.7, 161.1. IR (KBr) 3059, 2224, 1749, 1595, 758 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 265 (M<sup>+</sup>, 100%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>, 49%). HRMS Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: 265.0739. Found: 265.0762.



**1-[5-(3-Thienyloxy)-2-furanyl]ethenone (16c):** Colorless solid. 49% yield (0.25 mmol scale). Mp. 62.0-63.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (3H, s), 5.58 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 3.6, 5.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.3, 88.9, 108.7, 119.8, 120.4, 125.7, 144.5, 150.7, 160.8, 185.1. IR (KBr) 3108, 1650, 1153, 770 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 208 (M<sup>+</sup>, 100%), 193 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 80%), 165 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O, 9%), 109 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>OS, 11%). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: 208.0194. Found: 208.0144.

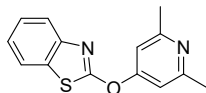


**[5-(3-Thienyloxy)-2-thienyl]phenylmethanone (16d)** Yellow oil. 43% yield (0.25 mmol scale). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.51 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 6.97 (1H, dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.31 (1H, dd, *J* = 0.8, 5.2 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.48 (2H, t, *J* = 9.2 Hz), 7.56 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 7.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.1, 110.9, 120.0, 125.9, 128.4, 128.9, 131.9, 132.4, 135.0, 137.7, 153.6, 171.4, 187.9. IR (neat) 3111, 1624, 1436, 861 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 286 (M<sup>+</sup>, 97%), 209 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 100%), 187 (M<sup>+</sup>-C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>OS, 14%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>, 43%). HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 286.0122. Found: 286.0122.

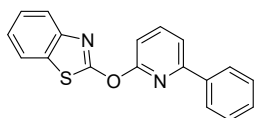


**2-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyloxy)-1,3-benzothiazole (17a):** Colorless solid. 75% yield (0.25 mmol scale). Mp. 85.2-85.8 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.56 (6H, s), 7.02 (2H, s), 7.34 (1H,

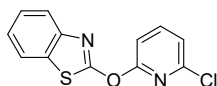
t,  $J = 8.0$  Hz), 7.44 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.7, 111.1, 121.4, 122.1, 124.7, 126.4, 132.4, 148.6, 160.3, 161.8, 169.4. IR (KBr) 3051, 1591, 1517, 1224, 760  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  256 ( $\text{M}^+$ , 100%), 228 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 14%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ : 256.0670. Found: 256.0675.



**2-(6-Phenyl-2-pyridinyloxy)-1,3-benzothiazole (17b):** Colorless solid. 77% yield (0.25 mmol scale). Mp. 144.0-145.0  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.6, 117.2, 121.1, 121.8, 124.1, 126.1, 127.1, 128.8, 129.6, 132.9, 137.6, 140.7, 146.7, 155.4, 158.8, 165.4. IR (KBr) 3060, 1437, 1238, 764  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  304 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ : 304.0670. Found: 304.0682.



**2-(2-Chloro-6-pyridinyloxy)-1,3-benzothiazole (17c):** Colorless solid. 6% yield (0.25 mmol scale). Mp. 105.2-106.2  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.35 (1H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.45 (1H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.79 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  111.0, 121.2, 121.3, 122.1, 124.5, 126.3, 133.0, 142.1, 147.0, 148.3, 158.6, 166.0. IR (KBr) 3096, 3059, 1512, 1437, 1206, 1162, 759  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  262 ( $\text{M}^+$ , 100%), 234 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 53%), 227 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 53%), 112 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{NOS}$ , 40%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$ : 261.9968. Found: 261.9999.



#### X-Ray Crystallographic Data for 17c

The structure of 14u was also determined by x-ray analysis. X-Ray Crystallography: CCDC-1534272 contains the supplementary crystallographic data for this paper. The data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

#### Crystal data and structure refinement Compound: 17c

Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O S}$

Formula weight: 262.71

Wave length: = 0.71075

Crystal system: monoclinic

Space group:  $\text{C } 2/c$

Color of crystal: Colorless

Unit cell parameters:  $a = 11.0267(8) \text{ \AA}$   $\alpha = 90.00^\circ$

$b = 9.0304(6) \text{ \AA}$   $\beta = 101.1777(19)^\circ$

$c = 22.8724(14) \text{ \AA}$   $\gamma = 90.00^\circ$

Temperature of data collection: 173(K)

Values of Z, R, GOF:  $Z = 8$

R(reflections) = 0.0675

wR2(reflections) = 0.1795

GOF = 1.163

Radiation type: Mo K $\alpha$

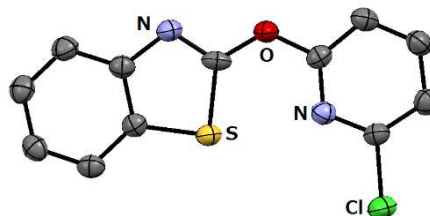
Radiation source: sealed X-ray tube

Radiation monochromator: graphite

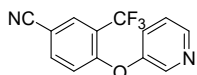
Measurement device type: Rigaku R-Axis RAPID

Computing structure solution: SHELXD

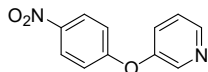
Computing structure refinement: SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)



**4-(3-Pyridinyloxy)-3-trifluoromethylbenzonitrile (19a):** Colorless solid. 72% yield (0.25 mmol scale). Mp. 97.5-98.5 °C (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 4.0, 8.0$  Hz), 7.46 (1H, dt,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.57 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  106.9, 117.0, 117.9, 121.9 (q,  $J = 32.7$  Hz), 121.9 (q,  $J = 271.8$  Hz), 124.6, 127.7, 131.8 (q,  $J = 5.2$  Hz), 137.3, 142.6, 147.0, 150.9, 158.5.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.3 (s). IR (KBr) 3082, 3033, 2230, 1620, 1496, 1272, 816  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  264 ( $\text{M}^+$ , 87%), 78 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 264.0510. Found: 264.0533.

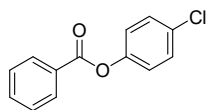


**3-(4-Nitrophenoxy)pyridine (19b):** Yellow solid. 56% yield (0.25 mmol scale). Mp. 109.0-110.0 °C (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.40 (1H, ddd,  $J = 0.4, 4.4, 8.0$  Hz), 7.45 (1H, ddd,  $J = 1.6, 2.8, 8.4$  Hz), 8.24 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.54 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  117.4, 124.5, 126.1, 127.6, 142.7, 143.2, 146.5, 151.5, 162.3. IR (KBr) 3112, 3064, 1572, 1505, 1339, 820  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  216 ( $\text{M}^+$ , 100%), 186 ( $\text{M}^+ - \text{NO}$ , 15%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ : 216.0535. Found: 216.0492.



**4-Chlorophenyl benzoate<sup>7)</sup> (15):** Colorless solid. Mp. 86.2-87.2 °C (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.51 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.64 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  123.1, 128.6, 129.1, 129.5, 130.2, 131.2, 133.8, 149.4, 164.9. IR (KBr) 3090, 3062, 1733, 1489, 807  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  232 ( $\text{M}^+$ , 17%),

105 ( $M^+ - C_6H_4OCl$ , 100%). HRMS Calcd for  $C_{13}H_9ClO_2$ : 232.0291. Found: 232.0299.

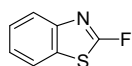


## References

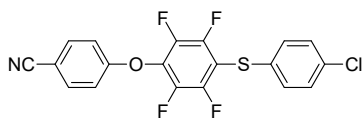
- 1) Kövér, J.; Tímár, T.; Tompa, J. *Synthesis*, **1994**, *11*, 1124-1126.
- 2) Murru, S.; Mondal, P.; Yella, R.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5406–5413.
- 3) Kennieth, R. P.; Peter, R. H. DE 2150856.
- 4) Shintou, T.; Fukumoto, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, *77*, 1569–1579.
- 5) Kaithal, A.; Chatterjee, B.; Gunanathan, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3402–3405.
- 6) Dennis N.; Katritzky, A. R.; Sabounji, J. G.; Turker, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1930-1940.
- 7) Arisawa, M.; Tazawa, T.; Tanii, S.; Horiuchi, K.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 804–810.

**Typical experimental procedures for the synthesis of 2-Fluorobenzothiazole (22a) (Table 8):** In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%, 28.8 mg), 4-[(2-benzothiazolyl)oxy]benzotrile (23a) (0.25 mmol, 63.1 mg), and [(4-chlorophenyl)thio]pentafluorobenzene (20) (0.50 mmol, 152.3 mg) in chlorobenzene (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was stirred and heated at reflux for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flush column chromatography on silica gel giving 2-fluorobenzothiazole (22a) (5%, 1.9 mg) and 1-[(4-Chlorophenyl)thio]-4-[(4-cyanophenyl)oxy]-2,3,5,6-tetrafluorobenzene (24) (7%, 7.2 mg).

**2-Fluorobenzothiazole<sup>1</sup> (22a):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz), 7.84 (dt, *J* = 0.4, 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.8, 122.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 125.4 (d, *J* = 4.5 Hz), 126.9, 132.6 (d, *J* = 4.5 Hz), 146.2 (d, *J* = 18.6 Hz), 168.7 (d, *J* = 285.2 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.8 (s). IR (neat) 3067, 1678, 1559, 1223, 755 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 153 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FNS: 153.0048. Found: 153.0047.



**1-[(4-Chlorophenyl)thio]-4-[(4-cyanophenyl)oxy]-2,3,5,6-tetrafluorobenzene (24):** Colorless solid. Mp. 114.0-115.0 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 9.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 107.9, 111.0 (t, *J* = 20.9 Hz), 116.3, 118.1, 129.6, 130.9, 132.6, 133.2 (t, *J* = 13.4 Hz), 134.4, 134.6, 141.1 (dddd, *J* = 253.2, 17.1, 5.2, 3.0 Hz), 147.6 (dddd, *J* = 248.0, 12.0, 3.7, 3.7 Hz), 159.5. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -155.5 (2F, dd, *J* = 8.1, 22.8 Hz), -135.0 (2F, dd, *J* = 8.0, 22.7 Hz). IR (KBr) 3079, 1603, 1222, 1167, 1089, 1082, 822 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 409 (M<sup>+</sup>, 100%), 389 (M<sup>+</sup>-Cl, 3%), 307 (M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N, 5%), 291 (M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NO, 7%). HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>NOS: 408.9951. Found: 408.9967.

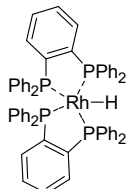


**Typical experimental procedures for synthesis of RhH(dppBz)<sub>2</sub> (25):** RhH(dppBz)<sub>2</sub> was synthesized by ligand exchange of RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and dppBz. In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.5 mmol, 576.5 mg), 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (0.84 mmol, 375.0 mg), and degassed acetone (6.0 mL) under an argon atmosphere, and the solution was stirred at room temperature for 1 h. The color of solution changed from yellow to orange. The reaction mixture was settled, and orange rhodium complex precipitated. Then supernatant layer was removed by syringe. The residue was washed with degassed acetone (4.0 mL) 5 times. Then, the residue was washed 5 times using degassed hexane. The residue



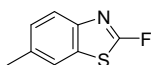
was dried under vacuum for 1 h giving orange RhH(dppBz)<sub>2</sub>, which was stored under argon atmosphere.

**Bis[1,2-bis(diphenylphosphino)benzene]hydriderhodium(I) (25):** Orange solid. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Benzene-d<sub>6</sub>) δ -9.39 (1H, td, *J* = 18.4, 12.0 Hz), 6.83 (28H, m), 6.96 (8H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.32 (8H, m), 7.52 (4H, m). <sup>31</sup>P-NMR (161 MHz, Benzene-d<sub>6</sub>) δ 57.6 (d, *J* = 141.4 Hz). MS (EI) *m/z* 996 (M<sup>+</sup>, 5%). HRMS Calcd for C<sub>60</sub>H<sub>49</sub>P<sub>4</sub>Rh: 996.1840. Found: 996.1825.

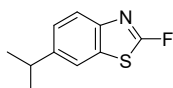


**Typical experimental procedures for the synthesis of 2-Fluorobenzothiazole (22a) (Table 9):** In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(dppBz)<sub>2</sub> (**25**) (10 mol%, 24.9 mg), 4-[(2-benzothiazolyl)oxy]benzonitrile (**23a**) (0.25 mmol, 63.1 mg), and [(4-chlorophenyl)thio]pentafluorobenzene (**20**) (1.00 mmol, 310.6 mg) in chlorobenzene (0.25 mL) under an argon atmosphere, and the solution was stirred and heated at reflux for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flush column chromatography on silica gel giving 2-fluorobenzothiazole (**22a**) (67%, 25.7 mg) and 1-[(4-Chlorophenyl)thio]-4-[(4-cyanophenyl)oxy]-2,3,5,6-tetrafluorobenzene (**24**) (75%, 76.7 mg).

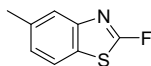
**2-Fluoro-6-methylbenzothiazole<sup>2</sup> (22b):** Colorless solid. Mp. 54.0-55.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.47 (3H, s), 7.28 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 121.6, 122.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.3, 132.6 (d, *J* = 4.5 Hz), 135.6 (d, *J* = 4.4 Hz), 144.0 (d, *J* = 17.8 Hz), 166.6 (d, *J* = 284.5 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76.5 (s). IR (KBr) 2918, 1560, 1228, 814 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 167 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FNS: 167.0205. Found: 167.0182.



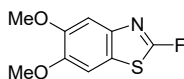
**2-Fluoro-6-(2-methylethyl)benzothiazole (22c):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.02 (1H, sep, *J* = 7.2 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.57 (1H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.8, 34.9, 35.0, 119.7 (d, *J* = 9.0 Hz), 123.2 (d, *J* = 21.6 Hz), 126.6 (d, *J* = 3.7 Hz), 133.4 (d, *J* = 3.7 Hz), 145.0 (d, *J* = 17.9 Hz), 147.4 (d, *J* = 3.7 Hz), 168.8 (d, *J* = 284.4 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76.2 (s). IR (neat) 2962, 2928, 2871, 1610, 1227, 824 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 195 (M<sup>+</sup>, 56%), 180 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FNS: 195.0518. Found: 195.0518.



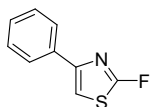
**2-Fluoro-5-methylbenzothiazole (22d):** Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 7.21 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 121.3, 123.1 (d,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 126.9 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ), 129.4 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ), 137.1, 146.4 (d,  $J = 17.8\text{ Hz}$ ), 166.0 (d,  $J = 285.3\text{ Hz}$ ).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -75.3 (s). IR (neat) 2923, 1613, 1459, 1229, 799  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  167 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN S}$ : 167.0205. Found: 167.0181.



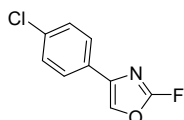
**2-Fluoro-5,6-dimethoxybenzothiazole (22e):** Colorless solid. Mp. 109.5-110.5  $^\circ\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (6H, s), 7.15 (1H, s), 7.32 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56.2, 56.4, 103.1, 105.1 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ ), 123.7 (d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ ), 140.0 (d,  $J = 17.9\text{ Hz}$ ), 148.4 (d,  $J = 3.7\text{ Hz}$ ), 149.6, 167.5 (d,  $J = 283.7\text{ Hz}$ ).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -78.3 (s). IR (KBr) 3058, 1606, 1564, 1226, 1204, 1058  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI) 213 ( $\text{M}^+$ , 100%), 198 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 38%). HRMS Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}_2\text{S}$ : 213.0260. Found: 213.0268.



**2-Fluoro-4-phenylthiazole<sup>4</sup> (22f):** Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  107.8 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ), 125.8, 128.5, 128.8, 133.5, 148.3 (d,  $J = 14.1\text{ Hz}$ ), 169.8 (d,  $J = 281.5\text{ Hz}$ ).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -82.8 (s). IR (KBr) 3096, 3061, 3029, 1543, 1237, 1199, 745, 689  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  179 ( $\text{M}^+$ , 100%), 134 ( $\text{M}^+ - \text{CHS}$ , 17%). HRMS Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{FN S}$ : 179.0205. Found: 179.0205.

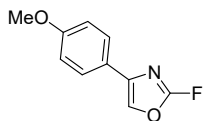


**2-Fluoro-4-(4-chlorophenyl)oxazole (22g):** Colorless solid. Mp. 91.5-92.5  $^\circ\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.57-7.61 (3H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  126.5, 128.4, 129.0, 129.7 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 134.5, 139.4 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ), 156.7 (d,  $J = 255.4\text{ Hz}$ ).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -96.2 (s). IR (KBr) 3117, 1636, 1237, 1011, 833  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  197 ( $\text{M}^+$ , 100%), 169 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 32%). HRMS Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClFNO}$ : 197.0044. Found: 197.0067.

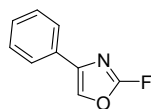


**2-Fluoro-4-(4-methoxyphenyl)oxazole (22h):** Colorless solid. Mp. 72.3-73.0  $^\circ\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (3H, s), 6.93 (2H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J = 0.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.3, 114.2, 122.6, 126.6, 128.5 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 140.1 (d,  $J = 4.4\text{ Hz}$ ), 156.5 (d,  $J = 254.0\text{ Hz}$ ), 160.0.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -99.7 (s). IR (KBr) 3143, 1649,

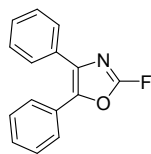
1257, 1174, 841  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  193 ( $M^+$ , 100%), 178 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 24%), 165 ( $M^+ - \text{CO}$ , 15%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_2$ : 193.0539. Found: 193.0546.



**2-Fluoro-4-phenyloxazole<sup>3</sup> (22i)**: Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.41 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.66 (2H, td,  $J = 1.2, 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  125.2, 128.7, 128.8, 129.5 (d,  $J = 6.7$  Hz), 129.9, 140.4 (d,  $J = 4.5$  Hz), 156.6 (d,  $J = 254.6$  Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -99.4 (s). IR (neat) 1599, 1485, 1092, 713  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  163 ( $M^+$ , 100%), 135 ( $M^+ - \text{CO}$ , 23%). HRMS Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}$ : 163.0433. Found: 163.0479.

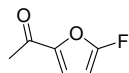


**2-Fluoro-4,5-diphenyloxazole<sup>3</sup> (22j)**: Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.40 (6H, m), 7.55 (2H, m), 7.63 (2H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  126.5, 127.6, 127.8, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 131.2, 134.2 (d,  $J = 3.7$  Hz), 142.3 (d,  $J = 6.7$  Hz), 155.5 (d,  $J = 255.5$  Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -100.6 (s). IR (neat) 1639, 1223, 764, 692  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  239 ( $M^+$ , 100%), 211 ( $M^+ - \text{CO}$ , 15%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}$ : 239.0746. Found: 239.0783.

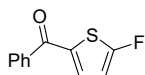


**1-(5-Fluoro-2-furyl)ethanone (22k)**: Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Chlorobenzene- $d_5$ )  $\delta$  2.04, 5.16 (dd,  $J = 3.6, 7.2$  Hz), 6.63 (dd,  $J = 3.2, 3.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.2, 85.7 (d,  $J = 13.4$  Hz), 119.6, 143.4, 159.1 (d,  $J = 285.3$  Hz), 185.1.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.4 (d,  $J = 3.8$  Hz). IR (neat) 3026, 1683, 1619, 1122  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  128 ( $M^+$ , 50%), 113 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_6\text{H}_5\text{FO}_2$ : 128.0724. Found: 128.0306.

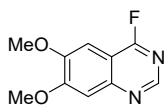
$^{13}\text{C-NMR}$  was observed before removal of chlorobenzene, because **22k** was volatile.



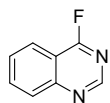
**(5-Fluoro-2-thienyl)phenylmethanone (22l)**: Yellow solid. Mp. 66.5-67.5  $^\circ\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.58 (1H, dd,  $J = 1.2, 4.4$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 3.6, 4.4$  Hz), 7.50 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.60 (1H, tt,  $J = 1.6, 7.6$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.6 (d,  $J = 11.9$  Hz), 128.5, 129.0, 132.3, 133.0, 133.3 (d,  $J = 4.4$  Hz), 137.1, 172.3 (d,  $J = 298.6$  Hz), 188.0.  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.2 (d,  $J = 2.6$  Hz). IR (KBr) 3053, 1623, 1207, 708  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  206 ( $M^+$ , 100%), 129 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ , 85%), 105 ( $M^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}$ , 93%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FOS}$ : 206.0202. Found: 206.0170.



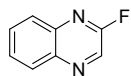
**4-Fluoro-6,7-dimethoxyquinazoline (22m):** Colorless solid. Mp. 165.2-166.0 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.06 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.29 (1H, s), 7.38 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.77 (1H, d, *J* = 1.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 56.4, 56.5, 99.5, 106.8 (d, *J* = 5.2 Hz), 109.0 (d, *J* = 25.3 Hz), 151.0, 151.6 (d, *J* = 6.7 Hz), 152.5 (d, *J* = 14.9 Hz), 156.8, 165.6 (d, *J* = 255.4 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -71.3 (s). IR (KBr) 2952, 2925, 1617, 1601, 1237, 1127 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 208 (M<sup>+</sup>, 100%), 193 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 20%), 165 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 23%). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 208.0648. Found: 208.0651.



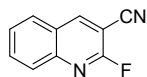
**4-Fluoroquinazoline<sup>5</sup> (22n):** Colorless solid. Mp. 81.5-82.5 °C (sublimation). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.00 (1H, td, *J* = 0.8, 8.0 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.17 (1H, dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz), 8.96 (1H, d, *J* = 1.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 114.6 (d, *J* = 26.1 Hz), 122.7, 128.1 (d, *J* = 4.5 Hz), 128.6, 135.2, 153.6 (d, *J* = 5.2 Hz), 153.9 (d, *J* = 14.9 Hz), 167.1 (d, *J* = 261.4 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -67.5 (s). IR (KBr) 3059, 1674, 1596, 1561, 1112, 778 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 148 (M<sup>+</sup>, 100%), 129 (M<sup>+</sup>-F, 28%). HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>: 148.0437. Found: 148.0456.



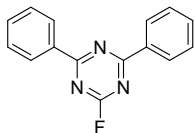
**2-Fluoroquinoxaline<sup>5</sup> (22o):** Brown oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76-7.85 (2H, m), 7.98 (1H, dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz), 8.17 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 8.72 (1H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128.2 (d, *J* = 1.5 Hz), 129.2, 129.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.4, 136.1 (d, *J* = 42.5 Hz), 139.5 (d, *J* = 10.4 Hz), 141.3 (d, *J* = 1.4 Hz), 156.4 (d, *J* = 256.9 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -77.9 (d, *J* = 7.5 Hz). IR (neat) 3067, 1586, 1216, 764 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 148 (M<sup>+</sup>, 100%), 129 (M<sup>+</sup>-F, 12%). HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>: 148.0437. Found: 148.0429.



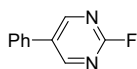
**3-Cyano-2-fluoroquinoline (22p):** Brown solid. Mp. 148.5-149.5 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.94 (2H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.66 (1H, d, *J* = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 96.5 (d, *J* = 38.0 Hz), 113.0 (d, *J* = 5.2 Hz), 125.3 (d, *J* = 2.2 Hz), 127.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.2, 128.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 134.1, 146.5 (d, *J* = 15.6 Hz), 147.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 157.5 (d, *J* = 245.8 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.0 (d, *J* = 8.3 Hz). IR (KBr) 3069, 2235, 1620, 1155, 763 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 172 (M<sup>+</sup>, 100%), 145 (M<sup>+</sup>-CHN, 11%). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>: 172.0437. Found: 172.0439.



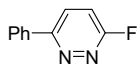
**2-Fluoro-4,6-diphenyltriazine<sup>6</sup> (22q):** Colorless solid. Mp. 111.5-112.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (4H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.65 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.65 (4H, d, *J* = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128.8, 129.4, 133.7, 134.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 170.8 (d, *J* = 227.2 Hz), 176.2 (d, *J* = 10.4 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -42.7 (s). IR (KBr) 3067, 1513, 1117, 766 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 251 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>: 251.0859. Found: 251.0855.



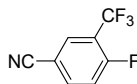
**2-Fluoro-5-phenylpyrimidine<sup>7</sup> (22r):** Colorless solid. Mp. 96.0-96.3 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.57 (5H, m), 8.82 (2H, d, *J* = 1.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 126.9, 129.1, 129.5, 133.0 (d, *J* = 6.7 Hz, two carbon overlapped), 158.8 (d, *J* = 12.0 Hz), 162.4 (d, *J* = 218.9 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -51.3 (s). IR (KBr) 3059, 1571, 1425, 1287, 771, 699 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 174 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>: 174.0593. Found: 174.0560.



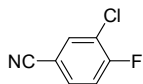
**3-Fluoro-6-phenylpyridazine<sup>8</sup> (22s):** Colorless solid. Mp. 129.6-130.5 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz), 7.51-7.56 (3H, m), 8.00-8.04 (3H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 116.0 (d, *J* = 32.8 Hz), 127.0, 129.1, 129.5 (d, *J* = 7.4 Hz), 130.2, 135.1 (d, *J* = 1.5 Hz), 159.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 166.0 (d, *J* = 243.5 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -85.7 (d, *J* = 6.4 Hz). IR (KBr) 3070, 1557, 1108, 844 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 174 (M<sup>+</sup>, 100%), 146 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 42%). HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>: 174.0593. Found: 174.0594.



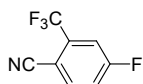
**4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)benzonitrile<sup>9</sup> (22t):** Colorless solid. Mp. 66.0-65.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 7.90 (1H, m), 7.96 (1H, dd, *J* = 2.0, 6.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.1 (d, *J* = 4.5 Hz), 116.6, 118.6 (d, *J* = 21.6 Hz), 120.0, 122.6, 131.7 (m), 138.1 (d, *J* = 10.5 Hz), 162.0 (d, *J* = 265.9 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -107.3 (1F, m), -65.5 (3F, d, *J* = 12.4 Hz). IR (KBr) 3075, 2236, 1624, 1505, 1333, 1172, 847 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 189 (M<sup>+</sup>, 100%), 170 (M<sup>+</sup>-F, 51%). HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>N: 189.0202. Found: 189.0176.



**3-Chloro-4-fluorobenzonitrile<sup>12</sup> (22u):** Colorless solid. Mp. 67.0-67.8 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H, m), 7.75 (1H, dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.5 (d, *J* = 4.5 Hz), 116.8, 117.9 (d, *J* = 22.3 Hz), 122.8 (d, *J* = 18.6 Hz), 132.6 (d, *J* = 8.2 Hz), 134.7, 160.8 (d, *J* = 257.7 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -108.2 (m). IR (KBr) 3076, 3062, 3049, 2236, 1262, 1067, 835 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 155 (M<sup>+</sup>, 100%), 128 (M<sup>+</sup>-CHN, 4%), 120 (M<sup>+</sup>-Cl, 30%). HRMS Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClFN: 154.9938. Found: 154.9920.

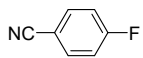


**4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)benzonitrile<sup>10</sup> (22v)**: Colorless solid. Mp. 43.0-43.8 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (1H, dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 106.3 (d, *J* = 2.3 Hz), 114.6, 115.3 (ddd, *J* = 5.2, 9.6, 26.1 Hz), 119.7 (d, *J* = 22.4 Hz), 121.5 (qd, *J* = 2.3, 273.3 Hz), 135.7 (qd, *J* = 8.2, 33.5 Hz), 137.3 (d, *J* = 8.9 Hz), 161.7 (d, *J* = 258.4 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -103.3 (1F, m), -65.9 (3F, s). IR (KBr) 3064, 2238, 1615, 1499, 1320, 1130, 858 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 189 (M<sup>+</sup>, 100%), 170 (M<sup>+</sup>-F, 40%). HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>N: 189.0202. Found: 189.0182.

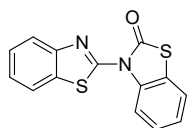


**Typical experimental procedures for the synthesis of 2-fluoro-4,5-diphenyloxazole (22j), 4-fluorobenzonitrile (26a), and [2,3'(2'H)-Bibenzothiazol]-2'-one (27) using 2-fluorobenzothiazole (22a) (Scheme 66)**: In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(dppBz)<sub>2</sub> (10 mol%, 24.9 mg), and 4-(4,5-diphenyloxazolyloxy)benzonitrile (**23j**) (0.25 mmol, 84.6 mg), 2-fluorobenzothiazole (**22a**) (0.50 mmol, 76.6 mg) in chlorobenzene (1.0 mL) under argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving 2-fluoro-4,5-diphenyloxazole (**22j**) (66%, 39.5 mg), 4-fluorobenzonitrile (**26a**) (67%, 20.3 mg), and [2,3'(2'H)-bibenzothiazol]-2'-one (**27**) (56%, 39.8 mg).

**4-Fluorobenzonitrile<sup>8</sup> (26a)**: Colorless solid. Mp. 33.0-33.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (2H, dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz), 7.69 (2H, dd, *J* = 4.0, 9.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 108.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 116.8 (d, *J* = 22.3 Hz), 118.0, 134.7 (d, *J* = 8.9 Hz), 165.0 (d, *J* = 255.4 Hz). <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -105.9 (m). IR (KBr) 2232, 1508, 1238, 840 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 121 (M<sup>+</sup>, 100%), 94 (M<sup>+</sup>-CHN, 30%). HRMS Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FN: 121.0328. Found: 121.0321.



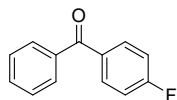
**[2,3'(2'H)-Bibenzothiazol]-2'-one<sup>11</sup> (27)**: Colorless solid. Mp. 157.0-158.0 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (1H, td, *J* = 1.2, 7.6 Hz), 7.41 (1H, td, *J* = 1.2, 7.6 Hz), 7.46-7.54 (3H, m), 7.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 9.16 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 117.4, 121.1, 121.4, 122.1, 122.4, 125.1, 125.2, 126.4, 127.2, 132.4, 135.2, 148.2, 155.3, 169.8. IR (KBr) 3052, 1671, 1181, 746 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 284 (M<sup>+</sup>, 100%), 256 (M<sup>+</sup>-CO, 86%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: 284.0078. Found: 284.0047.



**Typical experimental procedures for the synthesis of 4-fluorobenzonitrile (26a) and [2,3'(2'H)-**

**Bibenzothiazol]-2'-one (27) (Table 10):** In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(dppBz)<sub>2</sub> (10 mol%, 24.9 mg), and 4-[(2-benzothiazolyl)oxy]benzotrile (23a) (0.25 mmol, 63.1 mg), 2-fluorobenzothiazole (22a) (0.25 mmol, 38.3 mg) in chlorobenzene (1.0 mL) under argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving 4-fluorobenzotrile (26a) (99%, 29.9 mg), and [2,3'(2'H)-bibenzothiazol]-2'-one (27) (99%, 70.4 mg).

**(4-Fluorophenyl)phenylmethanone<sup>8)</sup> (26b):** Colorless solid. Mp. 46.1- 47.1 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.59 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.85 (2H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.4 (d, *J* = 21.6 Hz), 128.3, 129.8, 132.4, 132.6 (d, *J* = 9.7 Hz), 133.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 137.4, 165.3 (d, *J* = 253.2 Hz), 195.2. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.5 (m). IR (KBr) 3069, 1646, 1227, 816, 735, 700 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 200 (M<sup>+</sup>, 97%), 123 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 100%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 87%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>FO: 200.0637. Found: 200.0633.

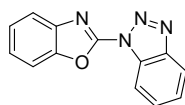


Ref.

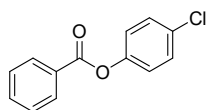
- 1) F. G. Simon, M. T. Wendahl, V. W. Pike, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 6034-6036.
- 2) M. K. Mahanti, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1977**, *15B*, 1049-1050.
- 3) T. Toyooka, H. P. Chikshi, R. S. Givens, R. G. Carlson, S. M. Lunte, T. Kuwana, *Biomedical chromatography*, **1993**, *7*, 208-216.
- 4) P. J. Milner, Y. Yang, S. L. Buchwald, *Organometallics*, **2015**, *34*, 4775-4780.
- 5) T. Fujimoto; F. Becker, T. Ritter, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1041-1044.
- 6) E. Kober, C. J. Grundmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3769-3770.
- 7) J. Ruch, A. Aubin, G. Erbland, A. Fortunato, J-P. Goddard, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 2326-2329.
- 8) S. D. Schimler, S. J. Ryan, D. C. Bland, J. E. Anderson, M. S. Sanford, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12137-12145.
- 9) K. Natte, R. V. Jagadeesh, L. He, J. Rabeah, J. Chen, C. Taeschler, S. Ellinger, F. Zaragoza, H. Neumann, A. Brueckner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2782-2786.
- 10) G. Shi, C. Shao, S. Pan, J. Yu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 38-41.
- 11) Y. Uchibori, M. Umeno, H. Yoshioka, *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1507-1510.
- 12) H. Sun, S. G. Dimagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720-2725.

**Typical experimental procedures for the synthesis of 1-(2-benzoxazolyl)-1H-benzotriazole (34a) from 1-benzoyl-1H-benzotriazole (32) (Scheme 104):** In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar and a reflux condenser were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%, 57.6 mg), 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene (dppBz) (10 mol%, 44.4 mg), 2-(4-chlorophenoxy)benzoxazole (33a) (1.00 mmol, 223.2 mg), and 1-benzoyl-1H-benzotriazole (32) (1.00 mmol, 245.6 mg) in chlorobenzene (2.00 mL) under an argon atmosphere, and the solution was stirred and heated at 100 °C for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flush column chromatography on silica gel (Toluene/AcOEt = 50) giving 1-(2-benzoxazolyl)-1H-benzotriazole (34a) (94%, 217.2 mg) and 4-chlorophenyl benzoate (15) (99%, 222.6 mg).

**1-(2-Benzoxazolyl)-1H-benzotriazole (34a)**<sup>1</sup>: R<sub>f</sub> = 0.28 (Toluene/AcOEt = 50). Colorless solid. Mp. 166.0-167.0 °C (Hexane/AcOEt = 10). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (2H, td, *J* = 1.6, 4.0 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz), 7.67-7.70 (1H, m), 7.50 (1H, dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz), 7.79-7.82 (1H, m), 8.20 (1H, dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz), 8.48 (1H, dt, *J* = 0.8, 7.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.9, 113.0, 120.0, 120.5, 125.5, 125.5, 126.0, 130.3, 131.1, 140.5, 146.0, 149.0, 152.0. IR (KBr) 3067, 1629, 1577, 1239, 755, 741 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 236 (M<sup>+</sup>, 29%), 208 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 236.0698. Found: 236.0669.

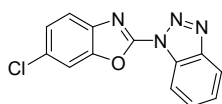


**4-Chlorophenyl benzoate**<sup>8</sup> (15): Colorless solid. Mp. 86.2-87.2 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.51 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.64 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 8.19 (2H, d, *J* = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.1, 128.6, 129.1, 129.5, 130.2, 131.2, 133.8, 149.4, 164.9. IR (KBr) 3090, 3062, 1733, 1489, 807 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 232 (M<sup>+</sup>, 17%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCl, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>: 232.0291. Found: 232.0299.

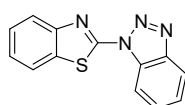


**1-(6-Chloro-2-benzoxazolyl)-1H-benzotriazole (34b):** 52.5 mg, 78% (0.25 mmol scale). R<sub>f</sub> = Colorless solid. Mp. >210 °C (Hexane/AcOEt = 2). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.58 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 (1H, s), 7.72 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 111.6, 113.0, 120.6, 120.6, 126.2, 126.3, 130.5, 131.1, 139.3, 146.0, 149.1, 152.4. IR (KBr) 3063, 1631, 1580, 1031, 745 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 270 (M<sup>+</sup>, 17%), 242 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 94%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>O: 270.0308. Found: 270.0295.

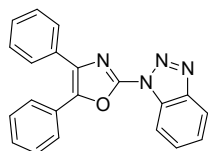




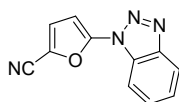
**1-(2-Benzothiazolyl)-1H-benzotriazole (34c)**<sup>12)</sup>: 35.3 mg, 56% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.36$  (Hexane/AcOEt = 10). Colorless solid. Mp. 171.0-172.0 °C (Hexane/AcOEt = 6/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.4$  Hz), 7.55 (2H, ddt,  $J = 1.2, 6.8, 8.0$  Hz), 7.73 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  113.9, 120.3, 121.7, 123.1, 125.6, 126.0, 126.8, 130.0, 131.2, 132.4, 146.8, 150.8, 157.4. IR (KBr) 3357, 1539, 974, 750 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  252 (M<sup>+</sup>, 23%), 224 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S: 252.0470. Found: 252.0462.



**1-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl)-1H-benzotriazole (34d)**: 55.2 mg, 65% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.36$  (Hexane/AcOEt = 10). Colorless solid. Mp. 166.6-172.0 °C (Hexane/AcOEt = 2/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.46 (6H, m), 7.52 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.0$  Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J = 0.8, 7.2, 8.4$  Hz), 7.74 (2H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.79 (2H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 8.18 (1H, dt,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 8.40 (1H, dt,  $J = 0.8, 8.4$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  112.8, 120.3, 125.7, 126.9, 127.7, 127.9, 128.7, 128.7, 128.8, 129.2, 129.9, 130.9, 131.4, 135.6, 144.2, 145.8, 149.5. IR (KBr) 3060, 1588, 1040, 768, 695 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  338 (M<sup>+</sup>, 16%), 310 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 338.1168. Found: 338.1154.

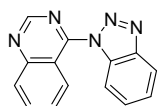


**5-(1H-Benzotriazol-1-yl)-2-furancarbonitrile (34e)**: 38.1 mg, 73% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.15$  (Hexane/AcOEt = 6). Colorless solid. Mp. 123.5-124.5 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.88 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.4$  Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.4$  Hz), 7.98 (1H, dt,  $J = 0.8, 8.8$  Hz), 8.17 (1H, dt,  $J = 0.8, 8.4$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  99.2, 110.8, 110.9, 120.6, 123.1, 124.5, 125.7, 130.0, 130.9, 145.7, 147.9. IR (KBr) 3136, 3092, 2226, 1601, 1539, 747 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  210 (M<sup>+</sup>, 77%), 182 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O: 210.0542. Found: 210.0548.

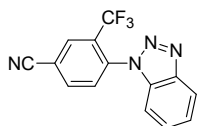


**4-(1H-Benzotriazol-1-yl)quinazoline (34f)**<sup>3)</sup>: 59.3 mg, 96% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.10$  (Hexane/AcOEt = 10). Colorless solid. Mp. 167.5-168.5 °C (Hexane/AcOEt = 2). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

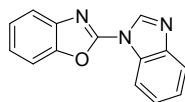
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.55 (1H, ddd,  $J = 0.8, 6.8, 8.0$  Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J = 0.8, 6.8, 8.0$  Hz), 7.81 (1H, ddd,  $J = 1.2, 6.8, 8.4$  Hz), 8.02 (1H, ddd,  $J = 1.2, 6.8, 8.4$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 9.20 (1H, dq,  $J = 0.8, 8.8$  Hz), 9.33 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  115.0, 117.4, 120.1, 125.8, 127.3, 128.9, 129.1, 129.6, 132.6, 134.5, 145.9, 153.3, 153.5, 155.3. IR (KBr) 3052, 1564, 1493, 1935, 746 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  247 (M<sup>+</sup>, 9%), 219 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>: 247.0858. Found: 247.0811.



**4-(1H-Benzotriazol-1-yl)-3-trifluoromethyl-benzonitrile (34g)**: 52.7 mg, 74% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.44$  (Toluene/AcOEt = 6). Colorless solid. Mp. 160.0-160.1 °C (Hexane/AcOEt = 20). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 9.6$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 9.2$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 8.19 (1H, dt,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  109.2, 115.1, 116.3, 120.5, 121.5 (q,  $J = 273.4$  Hz), 129.1, 129.5 (q,  $J = 33.5$  Hz), 130.5, 132.0 (q,  $J = 4.5$  Hz), 134.3, 136.6, 137.5, 145.6. <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -63.6. IR (KBr) 3070, 3056, 2234, 1510, 748 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  288 (M<sup>+</sup>, 32%), 260 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 22%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 288.0623. Found: 288.0619.

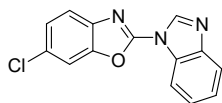


**2-(1H-Benzimidazol-1-yl)benzoxazole (36a)**<sup>1</sup>: 58.1 mg, 99% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.17$  (Hexane/AcOEt = 6). Colorless solid. Mp. 167.0-168.0 °C (Hexane/AcOEt = 6). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (1H, td,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.36 (1H, td,  $J = 1.2, 7.2$  Hz), 7.41 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.6, 8.0$  Hz), 7.48 (1H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J = 0.8, 7.6$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 8.66 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  110.2, 113.8, 119.5, 120.8, 124.6, 124.6, 125.3, 125.5, 130.8, 140.0, 140.6, 143.7, 148.4, 152.1. IR (KBr) 3053, 1633, 1580, 1207, 1021, 741 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  235 (M<sup>+</sup>, 100%), 207 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>N, 16%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 235.0746. Found: 235.0752.

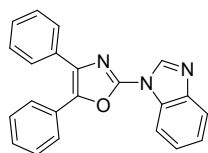


**6-Chloro-2-(1H-benzimidazol-1-yl)benzoxazole (36b)**: 54.9 mg, 81% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.19$  (Hexane/AcOEt = 6). Colorless solid. Mp. 191.5-192.0 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.43 (2H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.50 (1H, td,  $J = 0.8, 7.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.66 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  111.1, 113.8, 120.0, 121.0, 124.9, 125.7, 126.0, 130.2, 130.8, 139.5, 139.8, 143.8, 148.6, 152.6. IR (KBr) 3066, 1644, 1582, 1211, 1015, 747 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)

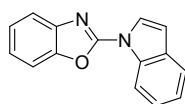
$m/z$  269 ( $M^+$ , 100%), 234 ( $M^+-Cl$ , 12%), 206 ( $M^+-CH_2NCl$ , 28%). HRMS Calcd for  $C_{14}H_8ClN_3O$ : 269.0356. Found: 269.0349.



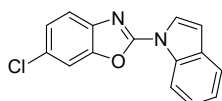
**1-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl)-1H-benzimidazole (36c):** 49.3 mg, 58% (0.25 mmol scale).  $R_f$  = 0.21 (Hexane/AcOEt = 6). Colorless solid. 178.5-179.0 °C (Hexane/ AcOEt = 4).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.36-7.49 (8H, m), 7.66 (2H, dd,  $J$  = 1.6, 8.0 Hz), 7.75 (2H, dd,  $J$  = 1.6, 8.0 Hz), 7.87 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.29 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.64 (1H, s).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  113.4, 120.8, 124.3, 125.3, 126.6, 127.8, 128.0, 128.7, 128.9, 129.0, 131.5, 135.2, 142.9, 149.8. IR (KBr) 3078, 1599, 1501, 1210, 762, 743, 691  $cm^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  337 ( $M^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $C_{22}H_{15}N_3O$ : 337.1215. Found: 337.1209.



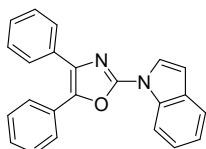
**2-(1H-Indol-1-yl)benzoxazole (38a)<sup>1</sup>:** 51.4 mg, 88% (0.25 mmol scale).  $R_f$  = 0.66 (Hexane/AcOEt = 6). Colorless solid. Mp. 127.2-127.8 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.73 (1H, d,  $J$  = 3.6 Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.41 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 7.49 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.62 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 7.66 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  108.4, 109.8, 114.5, 118.8, 121.2, 122.9, 123.5, 124.5, 124.6, 124.8, 130.1, 134.6, 141.5, 148.4, 154.6. IR (KBr) 3060, 1641, 1625, 1570, 1212, 741  $cm^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  234 ( $M^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $C_{15}H_{10}N_2O$ : 234.0793. Found: 234.0788.



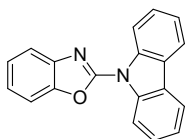
**6-Chloro-2-(1H-indol-1-yl)benzoxazole (38b):** 59.0 mg, 88% (0.25 mmol scale).  $R_f$  = 0.36 (Hexane/Toluene = 2). Colorless solid. Mp. 135.0-136.0 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.79 (1H, d,  $J$  = 3.6 Hz), 7.30 – 7.35 (2H, m), 7.44 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 7.58 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d,  $J$  = 3.6 Hz), 8.52 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  108.9, 110.7, 114.5, 119.3, 121.4, 123.2, 124.5, 124.8, 125.5, 128.9, 130.2, 134.6, 140.4, 148.5, 155.1. IR (KBr) 3156, 3054, 1638, 1583, 1212, 738, 710  $cm^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  268 ( $M^+$ , 100%), 233 ( $M^+-Cl$ , 8%). HRMS Calcd for  $C_{15}H_9ClN_2O$ : 268.0403. Found: 268.0390.



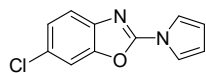
**1-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl)-1H-indole (38c):** 39.5 mg, 47% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.25$  (Hexane/Toluene = 2). Colorless solid. Mp. 127.0-128.0 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.74 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 7.27 (1H, td,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.33-7.44 (7H, m), 7.64-7.68 (3H, m), 7.78 (2H, dt,  $J = 1.6, 6.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 8.45 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  107.4, 114.0, 121.2, 122.5, 124.3, 124.5, 126.4, 128.0, 128.4, 128.4, 128.6, 128.6, 128.8, 129.8, 132.2, 134.4, 135.3, 141.8, 152.4. IR (KBr) 3059, 1615, 1596, 1216, 770, 753, 693  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  336 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : 336.1263. Found: 336.1263.



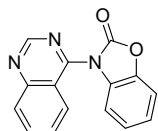
**9-(2-Benzoxazolyl)-9H-carbazole (38d)<sup>1b</sup>:** 70.8 mg, 100% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.43$  (Hexane/Toluene = 2). Colorless solid. Mp. 208.5-209.0 °C (Hexane/AcOEt = 2).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (1H, td,  $J = 2.8, 8.0$  Hz), 7.37-7.49 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.66 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.9, 115.0, 118.8, 120.0, 123.2, 123.5, 124.9, 125.6, 127.3, 137.9, 141.1, 148.1, 155.5. IR (KBr) 3055, 1630, 1567, 1239, 754  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  284 ( $\text{M}^+$ , 100%), 166 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{NO}$ , 15%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : 284.0950. Found: 284.0928.



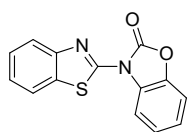
**6-Chloro-2-(1H-pyrrol-1-yl)benzoxazole (38e):** 22.3 mg, 41% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.21$  (Hexane/Toluene = 2). Colorless solid. Mp. 109.0-110.0 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.42 (2H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.51 (3H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.9, 113.3, 119.4, 119.5, 125.6, 129.3, 140.0, 149.0, 155.0. IR (KBr) 3104, 1236, 1582, 1074, 738  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  218 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ : 218.0247. Found: 218.0253.



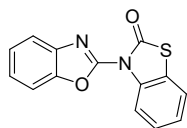
**3-(4-Quinazolinyl)-3H-benzoxazol-2-one (40a):** 63.7 mg, 97% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.31$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. >210 °C (Hexane/AcOEt = 1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22-7.30 (3H, m), 7.32 (1H, m), 7.37 (1H, dd,  $J = 2.0, 6.4$  Hz), 7.74 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.4$  Hz), 8.03 (1H, ddd,  $J = 1.2, 6.8, 8.4$  Hz), 8.11 (1H, ddd,  $J = 0.8, 1.2, 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.5, 111.9, 119.6, 124.3, 124.4, 125.2, 128.5, 129.0, 130.0, 135.2, 143.3, 152.2, 153.1, 154.1, 154.7. IR (KBr) 3052, 1784, 1245, 756  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  263 ( $\text{M}^+$ , 100%), 221 ( $\text{M}^+ - \text{CON}$ , 16%), 129 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_2$ , 37%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : 263.0695. Found: 263.0714.



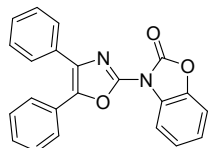
**3-(2-Benzothiazolyl)-3H-benzoxazol-2-one (40b)**<sup>4)</sup>: 65.6 mg, 98% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.55$  (Hexane/AcOEt = 4). Colorless solid. 188.0-189.0 °C (Hexane/AcOEt = 10). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.51 (1H, td,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 0.4, 8.0$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  110.1, 115.2, 121.3, 122.2, 124.9, 124.9, 126.5, 128.2, 132.1, 142.3, 149.2, 151.7, 154.5. IR (KBr) 3061, 1780, 1527, 748 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  268 (M<sup>+</sup>, 100%), 224 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>, 34%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 268.0306. Found: 268.0308.



**3-(2-Benzoxazolyl)-3H-benzothiazol-2-one (40c)**<sup>5)</sup>: 55.6 mg, 83% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.41$  (Hexane/AcOEt = 4). Colorless solid. Mp. 93.0-94.0 °C (Hexane/AcOEt = 10). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (1H, td,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.38 (1H, ddd,  $J = 1.6, 7.6, 8.8$  Hz), 7.44 (2H, dt,  $J = 2.8, 3.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.64 (1H, m), 7.82 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  111.0, 113.9, 120.3, 121.9, 122.6, 125.2, 125.2, 125.8, 127.1, 134.2, 139.9, 149.4, 150.9, 168.1. IR (KBr) 3084, 1705, 1554, 1376, 743 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  268 (M<sup>+</sup>, 100%), 240 (M<sup>+</sup>-CO, 62%). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 268.0306. Found: 268.0312.

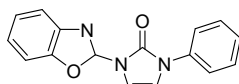


**3-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl)-3H-benzoxazol-2-one (40d)**: 85.8 mg, 97% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.47$  (Hexane/AcOEt = 4). Colorless solid. Mp. 139.0-140.0 °C (Hexane/AcOEt = 10). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23-7.33 (3H, m), 7.34-7.45 (6H, m), 7.67 (2H, dd,  $J = 2.0, 7.6$  Hz), 7.75 (2H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 8.02 (1H, dt,  $J = 1.2, 7.2$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  110.2, 113.2, 124.7, 124.7, 126.7, 127.5, 127.9, 128.0, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 131.5, 134.9, 142.4, 143.7, 147.9, 149.4. IR (KBr) 3060, 1806, 1585, 1250, 750, 691 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  354 (M<sup>+</sup>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 354.1004. Found: 354.0998.

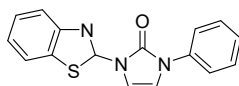


**1-(2-Benzoxazolyl)-1,3-dihydro-3-phenyl-2H-imidazol-2-one (42a)**: 69.2 mg, 100% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.29$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. 182.0-183.0 °C (Hexane/AcOEt = 4). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.80 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.27-7.37 (3H, m), 7.46

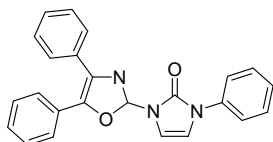
(2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J = 0.8, 1.6, 8.0$  Hz), 7.62 (2H, dt,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J = 0.8, 1.6, 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  108.8, 110.5, 113.6, 119.2, 121.8, 124.3, 124.9, 126.6, 129.3, 136.0, 140.3, 148.1, 148.9, 152.4. IR (KBr) 3153, 3062, 1725, 1631, 1573, 1426, 1219, 760, 739, 675  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  277 ( $\text{M}^+$ , 100%), 249 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 3%), 119 ( $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ , 58%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ : 277.0851. Found: 277.0829.



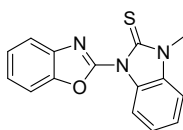
**1-(2-Benzothiazolyl)-1,3-dihydro-3-phenyl-2H-imidazol-2-one (42b)**: 27.3 mg, 37% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.35$  (Hexane/AcOEt = 4). Colorless solid. Mp.  $>210$  °C (Hexane/AcOEt = 4).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.65 (2H, dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz), 7.89 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.0, 113.1, 121.6, 121.9, 124.3, 126.3, 126.8, 129.4, 133.0, 136.0, 148.8, 149.6, 154.8. IR (KBr) 3169, 1711, 1517, 1413, 1270, 915, 759, 677  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  293 ( $\text{M}^+$ , 100%), 135 ( $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ , 79%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ : 293.0623. Found: 293.0626.



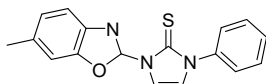
**1-(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl)-1,3-dihydro-3-phenyl-2H-imidazol-2-one (42c)**: 35.3 mg, 61% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.40$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. 171.0-172.0 °C (Hexane/ $\text{CHCl}_3$  = 10).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.29-7.42 (7H, m), 7.46 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.65 (4H, td,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.70 (2H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.2, 112.8, 121.9, 126.4, 126.6, 128.0, 128.4, 128.6, 128.6, 129.3, 131.8, 134.7, 136.2, 143.4, 148.3, 149.7. IR (KBr) 3135, 1717, 1578, 760, 692  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  379 ( $\text{M}^+$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : 379.1321. Found: 379.1313.



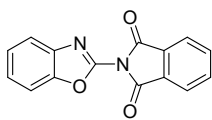
**1-(2-Benzoxazolyl)-1,3-dihydro-3-methyl-2H-benzimidazole-2-thione (42d)**<sup>5</sup>: 70.3 mg, 100% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.52$  (Hexane/AcOEt = 4/3). Colorless solid. Mp. 145.5-155.5 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (3H, s), 7.21 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.35 (1H, td,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.43 (2H, dt,  $J = 2.8, 4.0$  Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.83-7.87 (1H, m).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.3, 109.1, 111.1, 111.9, 120.3, 124.0, 124.9, 125.1, 125.7, 130.4, 132.8, 140.2, 149.6, 151.6, 169.8. IR (KBr) 3055, 1623, 1576, 735  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  281 ( $\text{M}^+$ , 100%), 248 ( $\text{M}^+ - \text{SH}$ , 26%), 162 ( $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$ , 29%), 119 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ , 32%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ : 281.0623. Found: 281.0633.



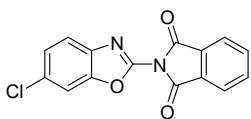
**1-(6-Methyl-2-benzoxazolyl)-1,3-dihydro-3-methyl-2H-imidazole-2-thione (42e):** 58.7 mg, 96% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.39$  (Hexane/AcOEt = 1). Colorless solid. Mp. 190.5-191.5 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (3H, s), 3.66 (3H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.7, 35.3, 110.9, 115.1, 119.4, 119.8, 126.3, 135.8, 137.8, 149.3, 151.9, 164.1. IR (KBr) 3148, 3095, 1631, 1578, 814, 698  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  245 ( $\text{M}^+$ , 100%), 212 ( $\text{M}^+ - \text{HS}$ , 11%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ ; 245.0623. Found: 245.0614.



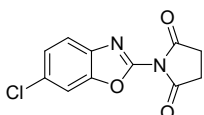
**2-(2-Benzoxazolyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (44a)<sup>6)</sup>:** 54.6 mg, 83% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.35$  (Hexane/AcOEt = 2). Yellow solid. Mp. 193.0-194.0 °C (Hexane/AcOEt = 1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.88 (2H, dd,  $J = 2.8, 5.2$  Hz), 8.05 (2H, dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.9, 120.6, 124.7, 125.0, 125.7, 131.2, 135.4, 140.3, 148.7, 149.7, 163.9. IR (KBr) 3092, 3064, 1752, 1616, 1574, 1379, 751, 717  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  264 ( $\text{M}^+$ , 100%), 222 ( $\text{M}^+ - \text{CON}$ , 7%), 104 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ , 38%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ ; 264.0535. Found: 264.0583.



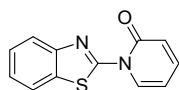
**2-(6-Chloro-2-benzoxazolyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (44b):** 59.5 mg, 80% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.41$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. 190.0-191.0 °C (Hexane/AcOEt = 1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.90 (2H, dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz), 8.06 (2H, dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  111.6, 121.2, 124.8, 125.8, 131.1, 131.4, 135.5, 139.1, 149.3, 149.7, 163.7. IR (KBr) 3072, 1757, 1619, 1568, 1360, 708  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  298 ( $\text{M}^+$ , 100%), 270 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 4%), 256 ( $\text{M}^+ - \text{CON}$ ), 104 ( $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_3\text{ClN}_2\text{O}_2$ , 98%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ ; 298.0145. Found: 298.0103.



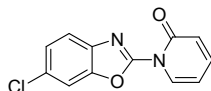
**2-(6-Chloro-2-benzoxazolyl)-pyrrolidine-2,5-dione (44c):** 15.6 mg, 25% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.20$  (Hexane/AcOEt = 2). Yellow solid. Mp. 186.5-187.5 °C (Hexane/AcOEt = 10).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.03 (4H, s), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.8, 111.7, 121.4, 126.0, 131.99, 138.9, 148.7, 150.1, 172.8. IR (KBr) 3093, 1740, 1565, 1365, 1128, 646  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  250 ( $\text{M}^+$ , 63%), 222 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 3%), 195 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{O}$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ ; 250.0145. Found: 250.0148.



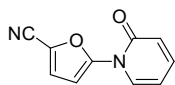
**1-(2-Benzothiazolyl)-1H-pyridin-2-one (47a):** 51.4 mg, 90% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.48$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. 162.0-163.0 °C (Hexane/AcOEt = 4).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.46 (1H, dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 7.47 (1H, ddd,  $J = 2.0, 6.4, 8.4$  Hz), 7.51 (1H, td,  $J = 1.2, 7.2$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.96 (1H, dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  107.6, 121.4, 121.8, 122.2, 125.0, 126.4, 132.0, 134.7, 140.0, 147.5, 156.2, 161.1. IR (KBr) 3074, 3049, 1668, 1604, 1280, 759  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  228 ( $\text{M}^+$ , 100%), 200 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 33%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$ : 338.0357. Found: 228.0338.



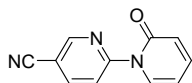
**1-(6-Chloro-2-benzoxazolyl)-1H-pyridin-2-one (47b):** 54.7 mg, 89% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.23$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. 146.0-147.0 °C (Hexane/AcOEt = 4).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.32 (1H, td,  $J = 1.2, 6.4$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.42 (1H, ddd,  $J = 2.0, 6.4, 9.6$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (1H, ddd,  $J = 0.8, 2.0, 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  107.0, 111.7, 120.8, 122.7, 125.9, 131.4, 135.0, 138.6, 140.7, 150.1, 155.7, 160.6. IR (KBr) 3093, 1687, 1532, 1259, 1048, 756  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  246 ( $\text{M}^+$ , 100%), 204 ( $\text{M}^+ - \text{CON}$ , 66%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 246.0196. Found: 246.0189.



**5-(2-Oxo-2H-pyridin-1-yl)-2-furancarbonitrile (47c):** 43.8 mg, 94% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.20$  (Hexane/AcOEt = 2). Colorless solid. Mp. 130.0-131.0 °C (Hexane/AcOEt = 4).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.36 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.6, 7.6$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.38 (1H, ddd,  $J = 2.0, 6.4, 9.2$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 0.8, 7.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.9, 107.2, 111.0, 121.4, 122.3, 124.6, 131.7, 139.4, 147.7, 159.6. IR (KBr) 3101, 2224, 1674, 1615, 1509, 1274, 774  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  186 ( $\text{M}^+$ , 100%), 158 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ ). HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ : 186.0429. Found: 186.0430.

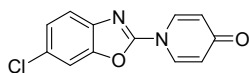


**2-Oxo-[1(2H),2'-bipyridine]-5'-carbonitrile (47d)<sup>7)</sup>:** 41.3 mg, 84% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.53$  (AcOEt). Colorless solid. Mp. 205.0-206.0 °C (Hexane/AcOEt = 2).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.35 (1H, ddd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.42 (1H, ddd,  $J = 2.0, 6.4, 9.2$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.84 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  106.9, 108.7, 115.9, 121.1, 122.4, 134.7, 140.6, 140.7, 151.7, 153.8, 161.9. IR (KBr) 3075, 2232, 1681, 1291, 757  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  197 ( $\text{M}^+$ , 100%), 169 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 30%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ : 197.0589. Found: 197.0583.





**1-(6-Chloro-2-benzoxazolyl)-1H-pyridin-4-one (48):** 53.2 mg, 86% (0.25 mmol scale).  $R_f = 0.19$  (AcOEt). Colorless solid. Mp. 185.0-186.0 °C (Hexane/AcOEt = 1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.50 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  111.1, 119.6, 120.1, 126.3, 130.6, 134.1, 139.1, 149.3, 154.2, 179.4. IR (KBr) 3048, 1658, 1625, 1571, 818, 703  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  246 ( $\text{M}^+$ , 100%), 218 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ , 35%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 246.0196. Found: 246.0185.

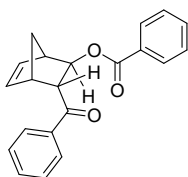


## References

- 1) Hedidi, M.; Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Chevallier, F.; Picot, L.; Thiery, V.; Mongin, F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**, *22*, 3498.
- 2) Kumar, D.; Mishra, B. B.; Tiwari, V. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 251.
- 3) Wan Z.-K.; Wacharasindhu, S.; Levins, C. G.; Lin, M.; Tabei, K.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10194.
- 4) Aliev, N. A.; Aflyatunova, R. G.; Ayupova, A. T.; Abdullaev, U.; Mukminov, A. *Uzbekskii Khimicheskii Zhurnal*, **1996**, *3*, 63.
- 5) Aliev, N. A.; Aphlyatunova, R. G.; Ayupova, A. T.; Abdullaev, U. *Uzbekskii Khimicheskii Zhurnal*, **1995**, *5*, 50.
- 6) Manfred, A.; Karl R. K. *Zeitschrift fuer Chemie*, **1974**, *148*, 306.
- 7) Kajihara, S. *Nihon kagaku zasshi*, **1965**, *86*, 839.
- 8) Arisawa, M.; Tazawa, T.; Tanii, S.; Horiuchi, K.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 804.

**Typical procedures for synthesis of the (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-Benzoyl-3-benzoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-51aa)**

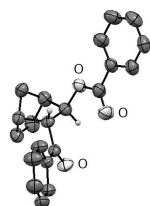
In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10.0 mol%, 22.9 mg), 1,2-bis(diphenylphosphino)propane (dppp, 20 mol%, 20.6 mg), benzoic acid anhydride **50a** (0.25 mmol, 56.6 mg), and norbornadiene **49a** (1.00 mmol, 101.7 μl) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-benzoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-**51aa** (62.8 mg, 79%): Colorless solid. Mp. 133.0-133.5 °C (Hexane/Ether = 9/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.09 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.20 (1H, m), 3.27 (1H, bs), 3.88 (1H, t, *J* = 3.2 Hz), 5.26 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 6.09 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.43 (4H, m), 7.55 (2H, m), 7.98 (2H, m), 8.06 (2H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.2, 47.6, 48.5, 55.3, 77.4, 128.3, 128.4, 128.6, 129.5, 130.3, 132.9, 133.0, 133.5, 136.6, 136.7, 166.1, 198.3. IR (KBr) 3064, 2993, 1712, 1672, 1449, 1385, 1273, 1221, 1116, 714, 688 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 253 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 25%), 318 (M<sup>+</sup>, 3%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 318.1256. Found: 318.1281.



X Ray Crystallography: CCDC 1026972 contains the supplementary crystallographic data for this paper. This data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)

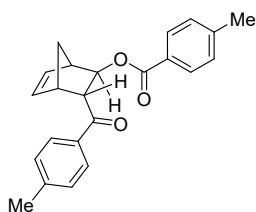
**Crystal data and structure refinement**

Crystal data for *trans*-**51aa**: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, *M* = 318.35, monoclinic, *a* = 9.8452(15) Å, *b* = 16.351(3) Å, *c* = 10.564(2) Å, α = 90.00°, β = 103.618(5)°, γ = 90.00°, *V* = 1652.7(5) Å<sup>3</sup>, *T* = 373(2) K, space group *P*2<sub>1</sub>/*c*, *Z* = 4, μ(MoKα) = 0.71075 mm<sup>-1</sup>, 14893 reflection measured, 3723 independent reflections (*R*<sub>int</sub> = 0.0612). The final *R*<sub>*I*</sub> values were 0.0662 (*I* > 2σ(*I*)). The final *wR*(*F*<sup>2</sup>) values were 0.1619 (*I* > 2σ(*I*)). The final *R*<sub>*I*</sub> values were 0.1244 (all data). The final *wR*(*F*<sup>2</sup>) values were 0.2334 (all data). The goodness of fit on *F*<sup>2</sup> was 1.004. CCDC number CCDC 1026972.



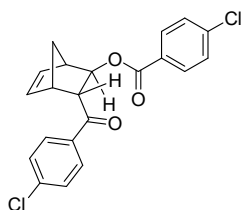
**(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(4-Toluoyle)-3-(4-toluoyleoxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-51ab)**

Colorless solid. Mp. 128.0-128.5 °C (Hexane/Ether =9/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 2.07 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.39 (3H, bs), 2.42 (3H, bs), 3.17 (1H, bs), 3.24 (1H, bs), 3.84 (1H, t, *J* = 3.2 Hz), 5.23 (1H, s), 6.10 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 6.20 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.23 (4H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.94 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 21.7, 46.1, 47.5, 48.5, 55.3, 127.6, 128.5, 129.1, 129.2, 129.6, 133.4, 134.1, 137.0, 143.6, 143.7, 166.2, 198.0. IR (KBr). 3065, 2980, 1707, 1668, 1607, 1331, 1273, 1108, 1019, 754, 728 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 119 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 227 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, 3%), 281 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 15%), 346 (M<sup>+</sup>, 3%). HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 346.1569. Found: 346.1546.



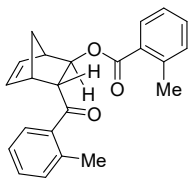
**(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(4-Chlorobenzoyl)-3-(4-chlorobenzoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-2-ene (*trans*-51ac)**

Colorless solid. Mp. 124.0-124.5 °C (Hexane/Ether = 9/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz), 2.08 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.19 (1H, bs), 3.24 (1H, bs), 3.80 (1H, t, *J* = 1.2 Hz), 5.23 (1H, bs), 6.06 (1H, dd, *J* = 1.2, 2.8 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz), 7.40 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.42 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.91 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.2, 47.7, 48.4, 55.3, 77.7, 128.6, 128.8, 129.0, 129.8, 130.9, 133.6, 134.8, 136.6, 139.5, 139.6, 165.3, 196.9. IR (KBr) 2975, 2886, 1716, 1678, 1589, 1487, 1401, 1333, 1275, 1215, 826, 759. MS (EI) *m/z* 139 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl, 100%), 321 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 25%), 388 (M<sup>+</sup>, 4%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 386.0476. Found: 386.0477



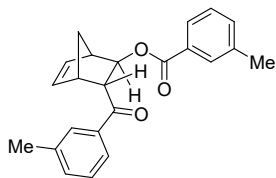
**(1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(2-Toluoyl)-3-(2-toluoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-51ad)**

Yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 (1H, dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz), 2.00 (1H, d, 8.4 Hz), 2.43 (3H, bs), 2.59 (3H, bs), 3.16 (2H, bs), 3.73 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 5.18 (1H, bs), 6.13 (1H, dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.2 Hz), 7.23 (4H, m), 7.33 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.40 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 21.8, 45.5, 47.6, 48.4, 58.0, 77.3, 125.4, 125.7, 128.0, 129.7, 130.4, 130.9, 131.7, 131.8, 131.9, 133.7, 137.0, 137.9, 138.1, 140.1, 167.1, 202.7. IR (neat) 3065, 2978, 2929, 1717, 1687, 1602, 1573, 1487, 1380, 1292, 1255, 1142, 1076, 740, 721. MS (EI) *m/z* 119 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 281 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 10%), 346 (M<sup>+</sup>, 3%). HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 346.1569. Found: 346.1557.



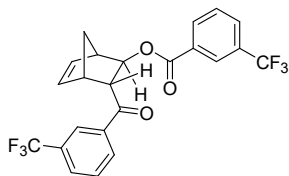
**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-(3-Toluoyl)-3-(3-toluoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-51ae)**

Yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.09 (d, *J* = 8.8 Hz), 2.34 (3H, bs), 2.41 (3H, bs), 3.18 (1H, bs), 3.25 (1H, bs), 3.86 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 5.23 (1H, bs), 6.12 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.20 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.33 (4H, m), 7.76 (2H, m), 7.86 (2H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2, 21.3, 46.9, 47.5, 48.5, 55.4, 77.4, 125.5, 126.7, 128.2, 128.4, 128.9, 130.4, 130.2, 133.4, 133.7, 133.7, 136.7, 137.0, 138.1, 166.3, 198.6. IR (neat) 3064, 2980, 2871, 1716, 1681, 1604, 1587, 1486, 1428, 1277, 1199, 1166, 746, 703. MS (EI) *m/z* 119 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 281 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 15%), 346 (M<sup>+</sup>, 3%). HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 346.1569. Found: 346.1562



**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-(3-Trifluoromethylphenoyl)-3-(3-trifluoromethylphenoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-51af)**

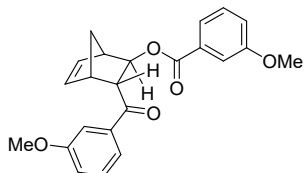
Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.87 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.13 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.23 (1H, s), 3.29 (1H, s), 3.87 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 5.27 (1H, s), 6.10 (1H, dd, *J* = 2.4, 6.0 Hz), 6.24 (1H, dd, *J* = 3.6, 5.6 Hz), 7.60 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.82 (2H, t, *J* = 9.6 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.23 (2H, m), 8.30 (1H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.1, 47.7, 48.4, 55.5, 78.0, 119.6, 122.3, 125.0, 125.2 (dd), 126.4 (dd), 127.7, 129.1, 129.4, 129.6 (dddd), 130.9, 131.5, 132.8, 133.6, 136.7, 137.0, 164.9, 196.8. IR (neat) 1986, 1721, 1689, 1613, 1239, 1334, 1254, 1072, 999, 758, 696. MS (EI) *m/z* 173 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 389 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 25%), 454 (M<sup>+</sup>, 3%). HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 454.1004. Found: 454.1006.



**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-(3-Methoxyphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-51ag)**

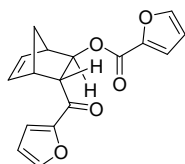
Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.08 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.19 (1H, bs), 3.27 (1H, bs), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.24 (1H, bs), 6.10 (1H, dd, *J* = 2.3, 3.2 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 2.4, 3.2 Hz), 7.10 (2H, m), 7.35 (2H, q, *J* = 8.0 Hz), 7.50 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 7.56 (2H, m), 7.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.3, 47.6, 48.4, 55.4, 55.4, 55.4, 77.6, 112.6, 114.3, 119.3, 119.6, 120.9, 121.9, 120.4, 129.5, 131.6, 133.5, 136.9, 137.9, 159.6, 159.8,

166.0, 198.1. IR (neat) 3072, 2979, 2943, 2874, 1716, 1682, 1584, 1487, 1432, 1329, 1278, 1228, 1101, 1044, 879. MS (EI)  $m/z$  135 ( $M^+$ -C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>, 100%), 313 ( $M^+$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 9%), 378 ( $M^+$ , 5%). HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 378.1467. Found: 378.1463.



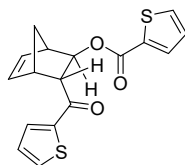
**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-(2-Furoyl)-3-(2-furoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-52a)**

Yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.78 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 8.8 Hz), 2.03 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 3.17 (1H, bs), 3.31 (1H, bs), 3.67 (1H, t,  $J$  = 3.2 Hz), 5.21 (1H, bs), 6.13 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 6.0 Hz), 6.20 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.52 (2H, m), 7.20 (2H, t,  $J$  = 3.2 Hz), 7.56 (2H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  45.8, 47.5, 48.4, 55.4, 77.2, 111.8, 112.2, 117.0, 118.0, 133.5, 136.9, 144.8, 146.1, 146.3, 152.6, 158.3, 187.2. IR (KBr) 3136, 2938, 1717, 1671, 1568, 1396, 1297, 1231, 768 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  95 ( $M^+$ -C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>, 100%), 233 ( $M^+$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 80%), 298 ( $M^+$ , 10%). HRMS Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: 298.0841. Found: 298.0841.



**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-(2-Thienoyl)-3-(2-thienoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-53a)**

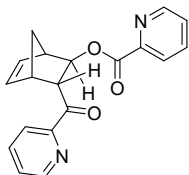
Colorless solid. Mp. 131.0 °C (Hexane/AcOEt = 8/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.79 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 8.8 Hz), 2.03 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 3.19 (1H, s), 3.28 (1H, s), 3.70 (1H, t,  $J$  = 2.8 Hz), 5.18 (1H, s), 6.19 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.57 (1H, dd,  $J$  = 1.2, 4.8 Hz), 7.62 (1H, dd,  $J$  = 1.2, 5.2 Hz), 7.76 (1H, dd,  $J$  = 1.2, 4.0 Hz), 7.82 (1H, dd,  $J$  = 1.2, 4.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  46.4, 47.4, 48.5, 56.2, 77.8, 127.8, 128.1, 131.8, 132.5, 133.3, 133.5, 133.6, 133.8, 137.2, 144.0, 161.7, 191.1. IR (KBr) 2973, 2872, 1792, 1651, 1520, 1415, 1281, 1260, 1097, 721 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  111 ( $M^+$ -C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S, 100%), 265 ( $M^+$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 35%), 330 ( $M^+$ , 12%). HRMS Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 330.0384. Found: 330.0381.



**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-Picolinoyl-3-picolinoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-54a)**

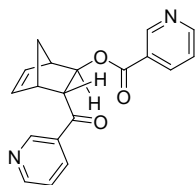
Brown oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.81 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 8.8 Hz), 2.22 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 3.29 (1H, s), 3.43 (1H, s), 4.46 (1H, t,  $J$  = 3.2 Hz), 5.29 (1H, s), 6.05 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.26 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 5.6 Hz), 7.45 (2H, m), 7.82 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 8.50 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 8.61 (1H, dd,  $J$  = 0.8, 4.8 Hz), 8.77 (1H, dd,  $J$  = 0.8, 4.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  46.6, 48.3, 48.5, 54.1, 78.4, 122.3, 125.1, 126.7, 127.0, 133.8, 136.8, 136.9, 148.3, 148.8, 149.9, 153.0,

165.1, 199.5. IR (neat) 3056, 2983, 1736, 1715, 1583, 1331, 1306, 1133, 746, 687  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  106 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_2$ , 90%), 255 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$ , 100%), 320 ( $\text{M}^+$ , 15%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : 320.1161. Found: 320.1176.



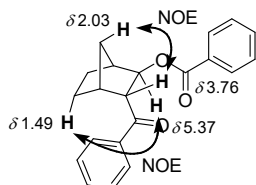
**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-Nicotinoyl-3-nicotinoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-55a)**

Brown oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.25 (1H, s), 3.84 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz), 5.30 (1H, s), 6.06 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.6$  Hz), 6.27 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.2$  Hz), 7.42 (2H, m), 8.28 (2H, m), 8.79 (2H, dt,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 9.20 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.24 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.3, 47.9, 48.4, 55.6, 77.7, 123.4, 123.8, 126.0, 131.8, 133.9, 135.8, 136.3, 137.1, 149.7, 150.8, 153.5, 153.6, 165.0, 196.8. IR (neat) 2981, 1719, 1691, 1589, 1419, 1331, 1282, 1118, 742, 704  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  106 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , 100%), 255 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$ , 78%), 320 ( $\text{M}^+$ , 5%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : 320.1161. Found: 330.1165.



**(1R\*,2R\*,3R\*,4S\*)-2-Benzoyl-3-benzoyloxy-bicyclo[2,2,1]heptane (*trans*-51ba)**

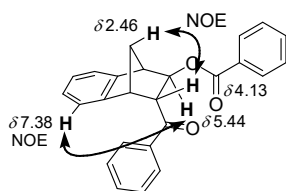
Colorless solid. Mp. 135.5-135.8  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 1.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 1.50 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.03 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 2.60 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 2.74 (1H, s), 3.76 (1H, s), 5.37 (1H, s), 7.45 (4H, m), 7.54 (2H, m), 8.01 (4H, d,  $J = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.3, 23.7, 38.2, 41.3, 42.4, 58.0, 78.6, 128.3, 128.5, 128.6, 129.5, 130.5, 132.8, 133.0, 136.8, 165.9, 198.4. IR (KBr) 2970, 1772, 1669, 1449, 1382, 1313, 1275, 1114, 714, 698  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ , 100%), 320 ( $\text{M}^+$ , 33%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 320.1412. Found: 320.1396. The *trans*-stereochemistry was determined by NMR studies. **51b** exhibited NOE between proton adjacent to benzoyl group at  $\delta$  3.76 and bridged methylene proton at  $\delta$  2.03, as well as proton adjacent to benzoate group at  $\delta$  5.73 and methylene group at  $\delta$  1.49.



**(1R\*,2S\*,3S\*,4S\*)-2-Benzoyl-3-benzoyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalene (*trans*-51ca)**

Colorless solid. Mp. 142.0-142.5  $^{\circ}\text{C}$  (Hexane/AcOEt = 8/1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 2.46 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.70 (1H, s), 3.74 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 4.13 (1H, dd,  $J =$

1.2, 2.4 Hz), 5.44 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.03 (1H, dt,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.46 (4H, m), 7.57 (2H, m), 7.91 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.2, 48.5, 49.8, 56.8, 77.7, 122.4, 122.8, 126.5, 127.0, 128.4, 128.6, 129.6, 130.3, 132.9, 133.0, 136.8, 142.4, 144.0, 166.0, 196.6. IR (KBr) 2995, 2974, 1717, 1686, 1447, 1325, 1277, 1222, 1111, 756, 712, 691  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$ , 100%), 368 ( $\text{M}^+$ ). Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : 368.1412. Found: 368.1391. The *trans*-stereochemistry was determined by NMR studies. **51c** exhibited NOE between proton adjacent to benzoyl group at  $\delta$  4.13 and bridged methylene proton at  $\delta$  2.46, as well as proton adjacent to benzyloxy group at  $\delta$  5.44 and proton of *o*-position in phenyl group at  $\delta$  7.38.

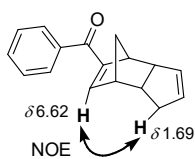


#### Typical procedure for the synthesis of 5-Benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoindene and 6-Benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoindene (**51d** and **51d'**) (Scheme 125)

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10.0 mol%, 22.9 mg), dppp (20 mol%, 20.6 mg), benzoic acid anhydride **50a** (0.25 mmol, 56.6 mg), dicyclopentadiene **49d** (1.00 mmol, 132.2 mg) and distilled water (0.25 mmol, 4.5  $\mu\text{l}$ ) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving a mixture of 5-benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoindene **51d** and 6-benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoindene **51d'** (57.4 mg, 2:1, 91%). For structure determination, **51d** and **51d'** were separated by HPLC.

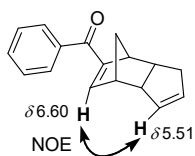
#### 5-Benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoindene (**51d**)

Colorless solid. Mp. 83.2-83.5  $^\circ\text{C}$  (Hexane).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz), 1.69 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.16 (1H, s), 3.41 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz), 3.47 (1H, m), 5.40 (1H, dd,  $J = 1.6, 6.0$  Hz), 5.63 (1H, dd,  $J = 2.4, 6.0$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J = 7.6$ ), 7.48 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.67 (2H, dd,  $J = 0.4, 7.6$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.3, 40.8, 46.5, 48.3, 50.2, 54.2, 128.0, 128.7, 130.9, 131.6, 133.4, 138.8, 145.7, 152.1, 193.5. IR (KBr) 2958, 1631, 1598, 1574, 1444, 1345, 1283, 1168, 920, 718, 670  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_{10}\text{H}_{11}$ , 100%), 171 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_5\text{H}_5$ , 97%), 236 ( $\text{M}^+$ , 18%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ : 236.1201. Found: 236.1195. The position of benzoyl group was determined by NMR studies. **51d** exhibited NOE between methylene proton in cyclopentadiene ring at  $\delta$  1.69 and 6-position alkene position at  $\delta$  6.62.



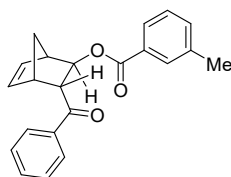
#### 6-Benzoyl-3a, 4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoindene (51d')

Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 1.74 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 1.87 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.58 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 5.51 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.39 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.3, 40.8, 46.5, 48.2, 50.2, 54.2, 128.0, 128.7, 139.0, 131.6, 133.4, 138.8, 125.7, 152.1, 193.5. IR (neat) 2974, 1637, 1598, 1578, 1446, 1356, 1172, 734, 668  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{11}$ , 100%), 171 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_5$ , 65%), 236 ( $\text{M}^+$ , 19%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ : 236.1201. Found: 236.1190. The regiochemistry of benzoyl group was determined by NMR studies. The **51d'** exhibited NOE between alkene proton in cyclopentadiene ring at  $\delta$  5.51 and 5-position alkene proton at  $\delta$  6.60.



#### Palladium-catalyzed addition of 2-Benzoyl-bicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene (57) and *m*-toluic acid (59) (Scheme 126)

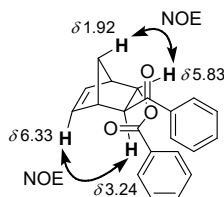
In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 mol%, 22.9 mg), dppp (20 mol%, 20.6 mg), *m*-toluic acid (**58**) (0.25 mmol, 34.0 mg), and 2-benzoyl-bicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene **57**<sup>[1]</sup> (0.25 mmol, 49.1 mg) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-(*m*-toluoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene **59** (71.3 mg, 86%): Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 2.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.41 (3H, s), 3.19 (1H, t,  $J = 0.8$  Hz), 3.27 (1H, s), 3.87 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz), 5.25 (1H, t, 2.0 Hz), 6.09 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 6.22 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 7.34 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.98 (2H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.3, 46.2, 47.6, 48.5, 55.3, 77.4, 126.7, 128.3, 128.4, 128.6, 130.1, 130.2, 132.9, 133.6, 133.8, 136.6, 136.8, 138.2, 166.3, 198.3. IR (neat) 2981, 1716, 1680, 1278, 1120, 1107, 746, 726, 696  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ , 13%), 119 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$ , 100%), 267 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ , 28%), 332 ( $\text{M}^+$ , 3%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : 332.1412. Found: 332.1414.





### Rhodium-catalyzed isomerization of *trans*-51aa to *trans*-51aa' (Scheme 129)

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%, 28.8 mg), dppBz (20 mol%, 22.3 mg), (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-benzoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-51aa (0.25 mmol, 79.6 mg) in chlorobenzene (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-benzoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-51aa' (27.8mg, 35%): Colorless solid. Mp.109.0-109.5 °C (Hexane/ Ether = 9/ 1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.4 Hz), 1.92 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.07 (1H, s), 3.24 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 3.38 (1H, s), 5.83 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 6.33 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.43 (4H, m), 7.54 (2H, m), 7.97 (4H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.6, 45.8, 47.9, 54.3, 78.3, 128.3, 128.4, 128.6, 129.5, 130.1, 132.9, 133.1, 135.1, 136.5, 137.8, 166.3, 199.2. IR (KBr) 3066, 2980, 1709, 1661, 1449, 1374, 1271, 1225, 1116, 714, 687 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 253 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 50%), 318 (M<sup>+</sup>, 3%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 318.1256. Found: 318.1249. The structure of *trans*-51aa' was determined by NMR studies. *trans*-51aa' exhibited NOE between proton adjacent to benzoate group at δ 5.83 and bridged methylene proton at δ 1.92, as well as proton adjacent to benzoyl group at δ 3.24 and double bond at δ 6.33.

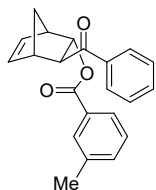


### Rhodium-catalyzed addition reaction to 2-benzoyl-bicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene (57) and *m*-Toluic acid (58) (Scheme 135)

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed RhH(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%, 28.8 mg), dppBz (20 mol%, 22.3 mg), *m*-toluic acid **58** (0.25 mmol, 34.0 mg), and 2-benzoyl-bicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene **57**<sup>[1]</sup> (0.25 mmol, 49.1 mg) in chlorobenzene (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-(*m*-toluoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-59 (45.8 mg, 52%) and (1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-(*m*-toluoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-59' (37.0 mg, 47%).

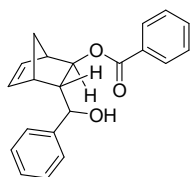
(1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-Benzoyl-3-(*m*-toluoyloxy)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-59'): Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 1.929(1H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.38 (3H, s), 3.07 (1H, s), 3.23 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 3.38 (1H, s), 5.81 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 6.33 (1H, dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz), 6.58 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.32 (2H, m), 7.40 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.98 (2H, m). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.3, 44.6, 45.8, 47.8, 54.3, 78.3, 126.6, 128.2, 128.4, 128.6, 130.0, 133.7, 135.1, 136.5, 137.8, 138.1, 166.5, 199.3. IR (neat) 2979,

1714, 1678, 1448, 1279, 1200, 1110, 1018, 746, 701, 687 $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ , 10%), 119 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$ , 100%), 267 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_5\text{H}_5$ , 33%), 332 ( $\text{M}^+$ , 7%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$ : 332.1412. Found: 332.1411.



**Synthesis of (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyloxy-3-(1-phenylmethanol)[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-60) (Scheme 136)**

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyl-3-benzoyloxy-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-51aa (2.02 mmol, 644.5 mg) in MeOH (40 ml) under an argon atmosphere, and the solution was cooled at -10 °C. Sodium tetrahydroborate (4.4 mmol, 166.5 mg) was added, and the solution was stirred at -10 °C for 1 h. Then, saturated sodium hydrocarbonate solution and dichloromethane were added, and the mixture was stirred for 5 min. The organic layer was extracted with dichloromethane and washed with water, then dried with  $\text{MgSO}_4$ . The organic layer was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*S*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-benzoyloxy-3-(1-phenylmethanol)[2,2,1]hept-5-ene *trans*-60 (638.8 mg, 98%): Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 1.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.57 (1H, dt,  $J = 3.2, 10.0$  Hz), 2.95 (1H, m), 3.17 (1H, s), 4.28 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.40 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 6.24 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 6.45 (1H, dd, 2.8, 5.6 Hz), 7.12 (1H, tt,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.22 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.36 (4H, m), 7.50 (1H, tt,  $J = 1.2, 7.6$  Hz), 7.79 (2H, m).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.1, 47.0, 48.1, 54.6, 77.3, 77.6, 126.7, 128.0, 128.1, 128.5, 129.3, 130.3, 132.6, 134.2, 138.2, 142.9, 165.9. IR (neat) 3420, 2981, 1718, 1492, 1251, 1276, 1115, 714, 667  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  105 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ , 100%), 198 ( $\text{M}^+$ - $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ , 20%), 320 ( $\text{M}^+$ , 5%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 320.1412. Found: 320.1392



**References**

[1] E. Hasegawa, T. Mukai, T. Toda, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1998**, 1215.

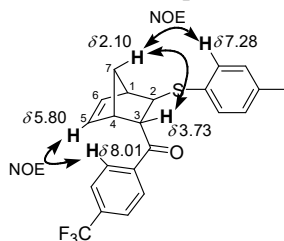
### Typical procedures for synthesis of the

#### (1*R*\*,2*R*\*, 3*S*\*, 4*S*\*)-2-(4-tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2,2,1]hept-5-ene and (1*R*\*,2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-2-(4-tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-63aa and *trans*-63aa') (Scheme 145)

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5.0 mol%, 11.4 mg), tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine (TTMPP, 20 mol%, 26.6 mg), *S*-(4-tolyl)-4-(trifluoromethyl)benzothioate **62** (0.25 mmol, 74.1 mg), and bicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene **49a** (0.50 mmol, 50.8 μl) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(4-tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-**63aa** (56.3 mg, 58%) and (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*, 4*S*\*)-2-(4-tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-**63aa'** (17.5 mg, 18%).

#### (1*R*\*,2*R*\*, 3*S*\*, 4*S*\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2,2,1]hept-5-ene

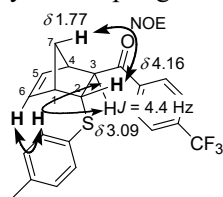
(*trans*-**63aa**): Colorless solid. Mp. 113.5-114.0 °C (Hexane/ Ether = 9/1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 2.10 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.28 (3H, s), 2.96 (1H, s), 3.23 (1H, s), 3.66 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz), 3.73 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 5.80 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz) 6.25 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.05 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.01 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 47.9, 47.9, 48.1, 49.0, 55.9, 123.6 (q, *J* = 271.8 Hz), 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 128.6, 129.7, 131.2, 132.2, 133.4, 134.2 (q, *J* = 32.8 Hz), 136.8, 137.2, 139.6, 198.1. IR (KBr) 2968, 1683, 1326, 1165, 1128, 1107, 1068, 837, 814, 677 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 173 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>S, 14%), 388 (M<sup>+</sup>, 8%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>OS: 388.1109. Found: 388.1118. The *endo*-benzoyl group in *trans*-**63aa** was determined by NOE between the 4-trifluoromethylphenyl *o*-proton at δ 8.01 and the alkene 5-proton at δ 5.80. The *exo*-3-proton of *trans*-**63aa** was determined by NOE between the 7-methylene proton at δ 2.10 and the 3-proton at δ 3.73. In addition, the 5-proton (δ 5.80), 4-proton (δ 3.23), and 3-proton (δ 3.73) were correlated by HH-COSY. The *exo* 4-tolylthio group was also determined by NOE between the 4-tolylthio *o*-proton at δ 7.28 and 7-proton δ 2.10.



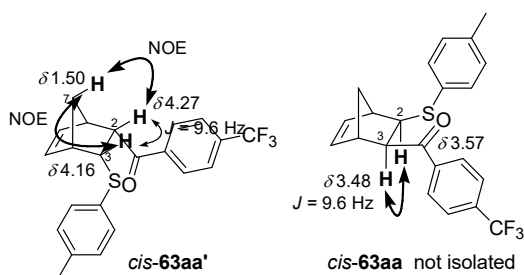
#### (1*R*\*,2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2,2,1]hept-5-ene

(*trans*-**63aa'**): Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (1H, dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz), 1.77 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.24 (3H, s), 3.01 (1H, s), 3.09 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz), 3.17 (1H, s), 4.16 (1H, t, *J* =

4.4 Hz), 6.40 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.6$  Hz), 6.45 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.2$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9, 46.1, 46.9, 48.6, 50.7, 55.5, 123.6 (q,  $J = 271.8$  Hz), 125.5 (q,  $J = 3.7$  Hz), 128.7, 129.6, 131.0, 132.1, 134.2 (q,  $J = 32.0$  Hz), 136.5, 136.7, 136.9, 139.4, 199.6. IR (KBr) 2979, 1684, 1493, 1409, 1324, 1170, 1132, 1067, 848, 809, 750  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  173 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{S}$ , 63%), 388 ( $\text{M}^+$ , 5%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{OS}$ : 388.1109. Found: 388.1129. The *endo*-4-tolylthio group in *trans*-**63aa'** was determined by NOE between the 4-tolylthio *o*-proton at  $\delta$  7.22 and the alkene 6-proton at  $\delta$  6.40. The *exo*-2-proton of *trans*-**63aa'** was determined by NOE between the 7-methylene proton at  $\delta$  1.77 and the 2-proton at  $\delta$  4.16. The *trans*-configuration of *trans*-**63aa'** was determined by the coupling constant ( $J = 4.4$  Hz) between the 2- and 3-proton at  $\delta$  4.16 and  $\delta$  3.09.



**(1*R*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-(4-Trifluoromethyl)benzoyl-3-(4-tolyl)thio-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*cis*-**63aa'**):** Colorless solid. 140.5-141.0 °C (Hexane/Ether = 9).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 1.62 (1H, dt,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 2.24 (3H, s), 3.21 (1H, t,  $J = 0.4$  Hz), 3.29 (1H, s), 4.16 (1H, dd,  $J = 3.6, 9.6$  Hz), 4.28 (1H, dd,  $J = 3.2, 9.6$  Hz), 6.26 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 6.70 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 6.82 (4H, m), 7.45 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.8, 46.4, 48.4, 49.5, 55.4, 54.9, 123.6 (q,  $J = 271.8$  Hz), 125.1 (q,  $J = 3.7$  Hz), 128.5, 129.4, 130.9, 133.1, 133.2, 133.5 (q,  $J = 32.0$  Hz), 136.6, 138.2, 140.2, 198.2. MS (EI)  $m/z$  388 ( $\text{M}^+$ , 7%), 173 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{S}$ , 19%), 124 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}$ , 18%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{OS}$ : 388.1109. Found: 388.1102. The structure of *cis*-**63aa'** was determined by NMR studies. NOE of *cis*-**63aa'** was observed the 2- and 3-protons at  $\delta$  4.28 and the 3-proton at  $\delta$  4.16 with the 7-methylene proton at  $\delta$  1.50. Coupling constant ( $J = 9.6$  Hz) was observed between the 2-proton at  $\delta$  4.28 and the 3-proton at  $\delta$  4.16. Another *cis* isomer *cis*-**63aa** was not isolated, and the structure of *cis*-**63aa** was determined by the coupling constant ( $J = 9.6$  Hz) between two 2- and 3-proton at  $\delta$  3.48 and  $\delta$  3.57.

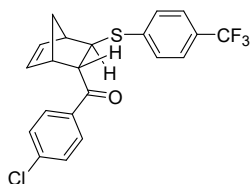


The structure of *trans*-**63ac'**, *trans*-**63ai**, *trans*-**63an**, *trans*-**64ao**, *trans*-**49da**, and *trans*-**63ba** were determined by the similar NMR studies. For other major products, the *trans*-stereoselectivity was determined by the coupling constants ( $J = \text{ca. } 4.0$  Hz) between the 2- and 3-protons, and the position

of acyl and aryl/alkylthio groups was determined by analogy. The chemical shift of 2- and 3-protons in the major adducts appeared at  $\delta$  3.5 -  $\delta$  3.8. In contrast, the chemical shift of the 2- and 3-protons in the minor adducts appeared at  $\delta$  3.1 and  $\delta$  4.2. The chemical shifts of the 2- and 3-proton in *trans*-adducts derived from aliphatic thioesters **63ai-63ak** and **63am** appeared at  $\delta$  2.8 - 3.1 and  $\delta$  3.3 - 3.5.

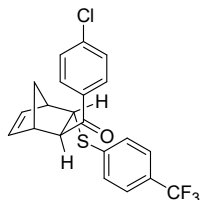
**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-3-(4-Chlorobenzoyl)-2-(4-trifluoromethyl)thiobicyclo[2.2.1]hept-5-ene**

**(*trans*-63ab)**: Mp 119.0-120.0 °C (Hexane). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.70 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 2.06 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.00 (1H, s), 3.29 (1H, s), 3.73 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.2 Hz), 5.82 (1H, dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz), 6.32 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.8 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  45.0, 48.2, 48.2, 49.0, 55.0, 124.1 (q, *J* = 271.1 Hz), 125.7 (q, *J* = 3.7 Hz), 127.7 (q, *J* = 32.8 Hz), 128.1, 129.0, 129.7, 133.5, 134.8, 136.9, 139.7, 142.0, 197.2. IR (neat) 2988, 1682, 1326, 1130, 829 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 408 (M<sup>+</sup>, 6%), 139 (M<sup>+</sup>-C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>S, 50%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>OS: 408.0563. Found: 408.0542.



**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*)-3-(4-Chlorobenzoyl)-2-(4-trifluoromethyl) thiobicyclo[2.2.1]hept-5-ene**

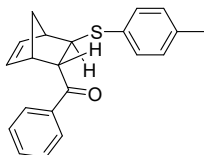
**(*trans*-63ab')**: Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.58 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 1.79 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.05 (1H, s), 3.10 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz), 3.24 (1H, s), 4.39 (1H, dd, *J* = 3.6, 4.0 Hz), 6.37 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.48 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44 (4H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, *J* = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  46.1, 46.8, 48.0, 49.0, 55.6, 124.0 (q, *J* = 270.3 Hz), 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 127.7 (q, *J* = 32.0 Hz), 128.2, 129.0, 129.9, 134.6, 136.6, 136.9, 139.9, 142.0, 198.6. IR (neat) 2978, 1677, 1606, 1587, 1401, 1326 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 408 (M<sup>+</sup>, 6%), 139 (M<sup>+</sup>-C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>S, 50%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>OS: 408.0563. Found: 408.0550.



**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-3-Benzoyl-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-63ac)**: Colorless oil.

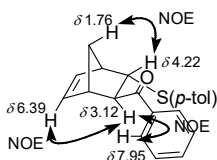
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.63 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 2.08 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.28 (3H, s), 2.94 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.70 (1H, dd, *J* = 1H, dd, *J* = 1.0, 4.0 Hz), 3.75 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.4 Hz), 5.80 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.23 (1H, dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.0, 47.7, 47.9, 48.1, 49.1, 55.4, 128.3, 128.5, 129.7, 130.9, 132.5, 132.9, 133.5, 136.5, 136.8, 136.9, 198.7. IR (neat) 3061, 2977, 1681, 1221 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  320 (M<sup>+</sup>, 3%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>S, 100%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>OS: 320.1235. Found: 320.1267.

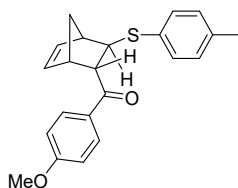


**(1R\*,2S\*,3R\*,4S\*)-3-Benzoyl-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-63ac')**: Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.52 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 9.2 Hz), 1.76 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 2.25 (3H, s), 3.02 (1H, m), 3.12 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 4.4 Hz), 3.14 (1H, s), 4.22 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 4.0 Hz), 6.39 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.46 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 7.01 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.23 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.45 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 7.56 (1H, tt,  $J$  = 1.2, 7.6 Hz), 7.95 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.0, 46.0, 46.9, 48.9, 50.2, 55.2, 128.5, 128.5, 129.6, 130.9, 132.5, 133.0, 136.5, 136.6, 136.7, 136.8, 200.2. IR (neat) 3062, 2977, 1675, 1492, 1244 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  320 (M<sup>+</sup>, 6%), 254 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>OS: 320.1235. Found: 320.1240.

The structure of *trans*-63ac' was determined by NMR studies. *trans*-63ac' exhibited NOE between the 7-methylene proton at  $\delta$  1.76 and the 2-proton at  $\delta$  4.22 as well as NOE between the 5-alkene proton at  $\delta$  6.39 and the 3-proton at  $\delta$  3.12. The *trans*-structure was also determined by the coupling constant ( $J$  = 4.4 Hz) between 2-proton at  $\delta$  4.22 and 3-proton at  $\delta$  3.12. The *exo*-benzoyl group was determined by NOE between the benzoyl *o*-proton at  $\delta$  7.95 and the 3-proton at  $\delta$  3.12.

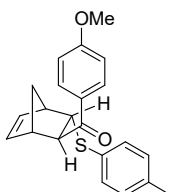


**(1R\*,2R\*,3S\*,4S\*)-3-(4-Methoxybenzoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2,2,1]hept-5-ene (*trans*-63ad)**: Yellow solid. 93.0-93.5 °C (Hexane:Ether = 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.63 (1H, dd,  $J$  = 0.8, 8.4 Hz), 2.07 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 2.28 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.24 (1H, s), 3.70 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.81 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.22 (1H, dd,  $J$  = 3.6, 5.6 Hz), 6.93 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.06 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.95 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.0, 47.7, 47.9, 48.2, 49.1, 54.9, 55.5, 113.7, 129.6, 129.8, 130.6, 130.8, 132.6, 133.6, 136.4, 136.7, 163.4, 197.1. IR (KBr) 2976, 1670, 1601, 1263, 1251, 1017, 831, 710, 675 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  350 (M<sup>+</sup>, 10%), 284 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 100%), 135 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>S, 35%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S: 350.1340. Found: 350.1335.



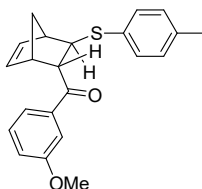
**(1R\*,2S\*,3R\*,4S\*)-3-(4-Methoxybenzoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2,2,1] hept-5-ene (trans-3ad')**:

Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 1.77 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.26 (3H, s), 3.00 (1H, s), 3.07 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz), 3.13 (1H, s), 3.87 (3H, s), 4.21 (1H, dd, *J* = 3.4, 4.4 Hz), 6.38 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz), 6.45 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, *J* = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 46.1, 46.8, 49.0, 50.1, 54.7, 55.5, 113.7, 129.6, 129.7, 130.7, 130.8, 132.6, 136.4, 136.7, 136.8, 163.5, 198.6. IR (neat) 2974, 1668, 1599, 1247 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 350 (M<sup>+</sup>, 5%), 284 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S: 350.1340. Found: 350.1333.



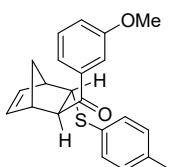
**(1R\*,2R\*,3S\*,4S\*)-3-(3-Methoxybenzoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (trans-63ae):**

Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.07 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.25 (1H, s), 3.69 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.4 Hz), 3.84 (3H, s), 5.81 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.36 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz), 7.54 (1H, dt, *J* = 0.8, 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.9, 47.8, 47.8, 48.1, 49.0, 55.3, 55.5, 112.6, 119.2, 120.8, 129.5, 129.6, 130.9, 132.4, 133.5, 136.5, 136.8, 138.1, 159.7, 198.5. IR (neat) 2976, 1680, 1490, 1331, 1261, 1021, 801, 700 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 350 (M<sup>+</sup>, 8%), 135 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>S, 25%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S: 350.1340. Found: 350.1335.

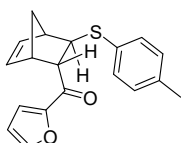


**(1R\*,2S\*,3R\*,4S\*)-3-(3-Anisoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (trans-63ae')**:

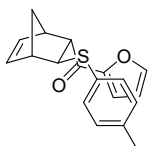
Yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (1H, dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz), 1.76 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.26 (3H, s), 3.03 (1H, s), 3.10 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz), 3.14 (1H, s), 3.86 (3H, s), 4.20 (1H, dd, *J* = 0.8, 4.4 Hz), 6.39 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.45 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.2 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 46.0, 46.9, 48.9, 50.3, 55.3, 55.4, 112.8, 119.5, 121.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.5, 136.5, 136.7, 136.8, 138.1, 159.8, 200.0. IR (neat) 1676, 1490, 1336, 1261, 806, 744, 706 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 350 (M<sup>+</sup>, 10%), 135 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>S, 30%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S: 350.1340. Found: 350.1335.



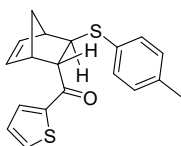
**(1R\*,2R\*,3S\*,4S\*)-3-(2-Furoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63af):** Colorless solid. Mp 87.0-88.0 °C (Hexane: Ether = 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 2.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.29 (3H, s), 2.92 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.35 (1H, s), 3.55 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.4 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz), 5.89 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.23 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 6.53 (1H, dd, *J* = 1.6, 2.0 Hz), 7.07 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 0.4, 7.6 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 0.4, 1.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 47.4, 47.8, 47.9, 49.0, 55.4, 112.1, 117.2, 129.7, 130.9, 132.5, 133.7, 136.5, 136.9, 146.2, 152.6, 187.7. IR (KBr) 3111, 3094, 1662, 1470, 1283, 1014, 802, 781 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 310 (M<sup>+</sup>, 10%), 95 (M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>S, 8%). HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S: 310.1027. Found: 310.1044.



**(1R\*,2S\*,3R\*,4S\*)-3-(2-Furoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1]hept5-ene (*trans*-63af<sup>\*</sup>):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz), 1.80 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 2.92 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz), 3.04 (1H, t, *J* = 0.8 Hz), 3.12 (1H, s), 4.15 (1H, dd, *J* = 3.2, 4.4 Hz), 6.36 (1H, dd, *J* = 2.8, 4.8 Hz), 6.43 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz), 6.52 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 46.0, 46.7, 48.8, 49.9, 55.1, 112.2, 117.8, 129.6, 130.9, 132.4, 136.5, 136.7, 136.8, 146.6, 152.5, 189.1. IR (neat) 2977, 1668, 1567, 808, 705 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 310 (M<sup>+</sup>, 6%), 244 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S: 310.1027. Found: 310.1045.



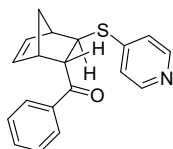
**(1R\*,2R\*,3S\*, 4S\*)-3-(2-Thienoyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63ag):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.05 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.28 (3H, s), 2.93 (1H, s), 3.31 (1H, s), 3.58 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 3.62 (1H, dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz), 5.92 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.23 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.06 (2H, dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 1.2, 3.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 47.9, 48.1, 48.7, 49.1, 56.2, 128.0, 129.7, 131.0, 131.9, 132.4, 133.4, 133.8, 136.6, 136.7, 144.1, 191.6. IR (neat) 3069, 2977, 1658, 1492, 1415 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 326 (M<sup>+</sup>, 3%), 260 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>OS<sub>2</sub>: 326.0799. Found: 326.0797.



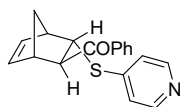
**(1R\*,2R\*,3S\*, 4S\*)-3-Benzoyl-2-(4-pyridyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63ah):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 2.04 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.05 (1H,



m), 3.34 (1H, s), 3.81 (1H, t,  $J = 3.6$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 2.0, 4.0$  Hz), 5.85 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.6$  Hz), 6.37 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.45 (2H, dd,  $J = 5.6, 7.6$  Hz), 7.59 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.36 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.5, 48.2, 48.3, 49.2, 55.4, 121.1, 128.3, 128.7, 133.3, 133.7, 136.4, 136.6, 149.0, 149.3, 198.1. IR (neat) 2977, 1680, 1574, 1224  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  307 ( $\text{M}^+$ , 11%), 241 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOS}$ : 307.1031. Found: 307.1066.



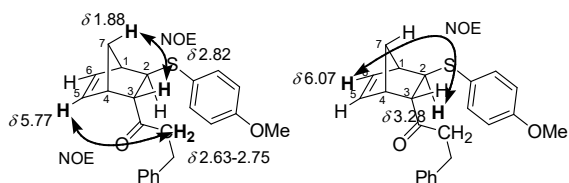
**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*)-3-Benzoyl-2-(4-pyridyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63ah')**: Colorless oil. The data (a) are those of *trans*-63ah', and the data (b) *trans*-63ah.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (1H, dq,  $J = 1.6, 9.2$  Hz)<sup>a</sup>, 1.71 (1H, dq,  $J = 2.0, 8.8$  Hz)<sup>b</sup>, 2.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)<sup>a</sup>, 2.04 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)<sup>b</sup>, 3.05 (1H, m)<sup>b</sup>, 3.11 (1H, s)<sup>a</sup>, 3.21 (1H, m)<sup>a</sup>, 3.29 (1H, s)<sup>a</sup>, 3.34 (1H, s)<sup>b</sup>, 3.81 (1H, t,  $J = 3.6$  Hz)<sup>b</sup>, 3.93 (1H, dd,  $J = 2.0, 4.0$  Hz)<sup>b</sup>, 4.52 (1H, dd,  $J = 3.6, 4.0$  Hz)<sup>a</sup>, 5.85 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.6$  Hz)<sup>b</sup>, 6.36 (1H, m)<sup>a,b</sup>, 6.50 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz)<sup>a</sup>, 7.11 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz)<sup>a</sup>, 7.15 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz)<sup>b</sup>, 7.48 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz)<sup>a</sup>, 7.59 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz)<sup>a</sup>, 7.96 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz)<sup>a</sup>, 8.33 (2H, br s)<sup>a</sup>, 8.36 (2H, br s)<sup>b</sup>.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.5<sup>b</sup>, 45.7<sup>a</sup>, 46.1<sup>a</sup>, 46.7<sup>a</sup>, 48.2<sup>b</sup>, 48.3<sup>b</sup>, 49.1<sup>b</sup>, 49.3<sup>a</sup>, 55.3<sup>b</sup>, 55.9<sup>a</sup>, 121.1<sup>a,b</sup>, 128.3<sup>b</sup>, 128.5<sup>a</sup>, 128.7<sup>b</sup>, 128.8<sup>a</sup>, 133.3<sup>b</sup>, 133.5<sup>b</sup>, 133.6<sup>b</sup>, 136.1<sup>a</sup>, 136.3<sup>a</sup>, 136.4<sup>b</sup>, 136.6<sup>b</sup>, 137.2<sup>a</sup>, 149.0<sup>a</sup>, 149.0<sup>b</sup>, 149.3<sup>a</sup>, 149.3<sup>b</sup>, 198.1<sup>b</sup>, 199.5<sup>a</sup>. IR (neat) 2979, 1676, 1334, 694  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  307 ( $\text{M}^+$ , 17%), 241 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOS}$ : 307.1031. Found: 307.1032.



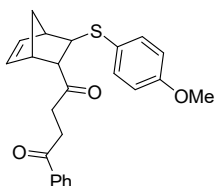
**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(4-Methoxyphenyl)thio-3-(3-phenylpropanoyl)bicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63ai)**: Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 1.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.63-2.87 (6H, m), 3.13 (1H, s), 3.28 (1H, dd,  $J = 2.0, 4.4$  Hz), 3.79 (3H, s), 5.77 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.6$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.6$  Hz), 6.83 (2H, dd,  $J = 2.0, 6.4$  Hz), 7.14-7.21 (3H, m), 7.27 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.6, 43.3, 46.1, 47.3, 48.4, 48.7, 55.3, 59.7, 114.5, 126.1, 126.2, 128.4, 128.4, 134.2, 136.6, 141.1, 159.2, 208.0. IR (neat) 2974, 1709, 1591, 1494, 1284, 1246, 1031, 838, 700  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  364 ( $\text{M}^+$ , 20%), 140 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{S}$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$ : 364.1497. Found: 364.1502.

One carbon peak of aromatic region was piled up in  $^{13}\text{C-NMR}$ . The structure of *trans*-63ai was determined by NMR studies. *trans*-63ai exhibited NOE between the 7-methylene proton at  $\delta$  1.88 and the 3-proton at  $\delta$  2.82. The *endo*-2-proton of *trans*-63ai was determined by NOE between the 2-proton at  $\delta$  3.28 and the alkene 6-proton at  $\delta$  6.07. *Endo*-acyl group was determined by NOE

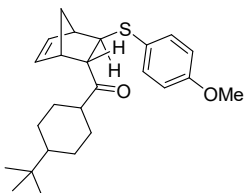
between the acyl methylene proton at  $\delta$  2.63-2.75 and the alkene 5-proton at  $\delta$  5.77.



**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(4-Methoxyphenyl)thio-3-(3-benzoylpropanoyl)bicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63aj):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.61 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 8.8 Hz), 1.94 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 2.77 (1H, m), 2.83 (1H, br s), 2.99 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.30 (1H, dd,  $J$  = 5.6, 7.6 Hz), 3.35 (1H, br s), 3.36 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 4.4 Hz), 3.79 (3H, s), 6.03 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.46 (2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.56 (1H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 7.96 (2H, d,  $J$  = 7.2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  32.2, 35.5, 46.4, 47.3, 48.5, 48.8, 55.3, 59.5, 114.5, 126.3, 128.0, 128.5, 133.1, 134.2, 134.6, 136.5, 136.7, 159.2, 198.4, 207.6. IR (neat) 2933, 1710, 1593, 1245 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  392 (M<sup>+</sup>, 12%), 326 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 100%), HRMS Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S: 392.1446. Found: 392.1430.

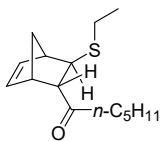


**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-3-(4-*t*-Butylcyclohexylcarbonyl)-2-(4-methoxyphenyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63ak):** Yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.84 (10H, m), 0.98 (2H, m), 1.15 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 1.32 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 1.57 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 8.4 Hz), 1.83 (4H, m), 1.92 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 2.35 (1H, m), 2.82 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 3.00 (1H, t,  $J$  = 4.0 Hz), 3.19 (1H, s), 3.32 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 4.0 Hz), 3.79 (3H, s), 5.87 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.12 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.83 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  26.4, 26.8, 27.4, 28.6, 29.6, 32.4, 46.4, 47.3, 47.5, 48.5, 48.5, 49.9, 55.3, 58.0, 114.5, 126.3, 134.1, 134.2, 136.5, 159.2, 212.5. IR (neat) 2933, 1702, 1591, 1495, 1245, 1026, 832 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  398 (M<sup>+</sup>, 20%), 140 (M<sup>+</sup>-C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>S, 40%). HRMS Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>S: 398.2279. Found: 398.2280.



**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-Ethylthio-3-(*n*-hexanoyl)bicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63al):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.23-1.35 (7H, m), 1.52-1.60 (3H, m), 1.83 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 2.45 (2H, dt,  $J$  = 2.0, 7.2 Hz), 2.60 (2H, q,  $J$  = 7.6 Hz), 2.78 (1H, t,  $J$  = 4.0 Hz), 2.84 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 4.8 Hz), 3.18 (1H, s), 5.92 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz), 6.17 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 5.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.9, 14.9, 22.5, 23.4, 26.7, 31.4, 41.6, 44.2, 45.8, 47.6, 48.9, 60.7, 133.6, 136.8, 209.3. IR (neat) 2928, 2870, 1709, 714 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$

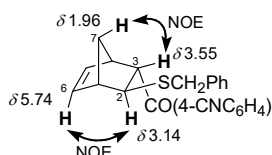
252 (M<sup>+</sup>, 7%), 187 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>OS: 252.1548. Found: 252.1530.



**(1R\*,2R\*,3S\*,4S\*)-3-(4-Cyanobenzoyl)-2-benzylthiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63am):**

Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61 (1H, dq, *J* = 1.6, 7.4 Hz), 1.96 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.85 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.14 (2H, m), 3.55 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 3.77 (1H, s), 3.79 (1H, s), 5.74 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.19 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.13 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.18-7.25 (4H, m), 7.72 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.8, 45.7, 47.6, 48.0, 49.3, 57.1, 116.1, 118.0, 127.0, 128.5, 128.7, 132.3, 133.1, 137.0, 138.3, 139.8, 197.9. IR (neat) 2926, 1684, 1219, 1014 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 345 (M<sup>+</sup>, 5%), 91 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NOS, 100%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NOS: 345.1187. Found: 345.1159.

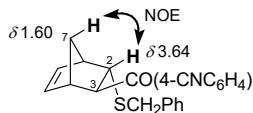
The structure of *trans*-63am was determined by NMR studies. *trans*-63am exhibited NOE between the 2-proton at δ 3.14 and the alkene 6-proton at δ 5.74 as well as NOE between the 7-methylene proton at δ 1.96 and the 3-proton at δ 3.55.



**(1R\*,2S\*,3R\*,4S\*)-3-(4-Cyanobenzoyl)-2-benzylthiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-63am')**

Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (1H, dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz), 1.60 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.90-2.92 (2H, m), 3.02 (1H, s), 3.64 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 3.69 (2H, s), 6.30 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.37 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.06 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.12-7.21 (4H, m), 7.74 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 8.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.6, 46.1, 47.2, 47.7, 48.4, 56.5, 116.2, 118.0, 126.9, 128.4, 128.6, 128.9, 132.3, 136.4, 137.0, 138.4, 139.5, 198.9. IR (neat) 2925, 1682, 1245, 1014 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 345 (M<sup>+</sup>, 5%), 91 (M<sup>+</sup>-C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NOS, 100%). HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NOS: 345.1187. Found: 345.1159.

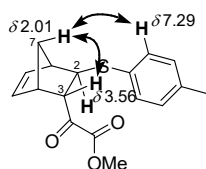
The structure of *trans*-63am' was determined by NMR studies. *trans*-63am' exhibit NOE between the 2-proton at δ 3.64 and the 7-methylene proton at δ 1.60.



**(1R\*,2R\*,3S\*,4S\*)-3-(α-Methoxy-α-oxo-acetyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1]hept-5-ene (*trans*-63an).** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64 (1H, dq, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 2.01 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.32 (3H, s), 2.91 (1H, m), 3.41 (1H, s), 3.46 (1H, dd, *J* = 2.4, 4.4 Hz), 3.56 (1H, dd, *J* = 3.6, 4.0 Hz), 3.86 (3H, s), 5.86 (1H, dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 7.10 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.1, 47.1, 47.6, 47.8, 49.0,

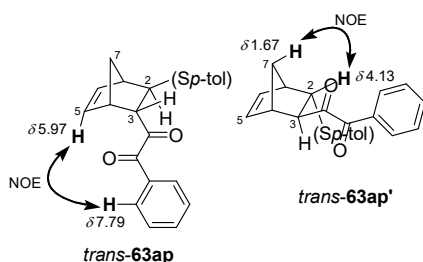
52.9, 56.5, 129.8, 131.5, 131.9, 133.2, 137.0, 137.8, 161.6, 192.7. IR (neat) 2952, 1727, 1492, 1268, 1084  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  302 ( $\text{M}^+$ , 4%), 177 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_9\text{OS}$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ : 302.0977. Found: 302.0966.

The structure of *trans*-**63an** was determined by NMR studies. *trans*-**63an** exhibited NOE between the 3-proton at  $\delta$  3.56 and the 7-proton at  $\delta$  2.01. The *exo*-4-tolylthio group was determined by NOE between the tolylthio *o*-proton at  $\delta$  7.29 and the methylene 7-proton at  $\delta$  2.01.



**Mixture of ( $1R^*$ , $2R^*$ , $3S^*$ , $4S^*$ )-3-( $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -oxo-acetyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-**63ap**) and ( $1R^*$ , $2S^*$ , $3R^*$ , $4S^*$ )-3-( $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -oxo-acetyl)-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-**63ap'**):** Yellow oil. The data (a) are those of *trans*-**63ap**, and the data(b) *trans*-**63ap'**.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 (1H, dq,  $J = 2.0, 8.8$  Hz)<sup>b</sup>, 1.64 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz)<sup>a</sup>, 1.67 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)<sup>b</sup>, 2.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)<sup>a</sup>, 2.26 (3H, s)<sup>b</sup>, 2.30 (3H, s)<sup>a</sup>, 2.30 (3H, s)<sup>a</sup>, 2.94 (1H, d,  $\text{IJI} = 1.6$  Hz)<sup>a</sup>, 3.01 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz)<sup>b</sup>, 3.17 (1H, br s)<sup>b</sup>, 3.23 (1H, br s)<sup>b</sup>, 3.37 (1H, s)<sup>a</sup>, 3.59 (2H, m)<sup>a</sup>, 4.13 (1H, dd,  $J = 3.2, 4.4$  Hz)<sup>b</sup>, 5.97 (1H, dd,  $J = 2.8, 5.6$  Hz)<sup>a</sup>, 6.26 (1H, dd,  $J = 3.66, 5.6$  Hz)<sup>a</sup>, 6.33 (1H, dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz)<sup>b</sup>, 6.38 (1H, dd,  $J = 3.2, 5.2$  Hz)<sup>b</sup>, 7.02 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz)<sup>b</sup>, 7.09 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz)<sup>a</sup>, 7.28 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)<sup>b</sup>, 7.34 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)<sup>a</sup>, 7.45 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz)<sup>a,b</sup>, 7.62 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz)<sup>a,b</sup>, 7.79 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)<sup>a,b</sup>.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1<sup>a,b</sup>, 46.0<sup>b</sup>, 46.7<sup>a</sup>, 47.0<sup>b</sup>, 47.5<sup>a</sup>, 47.9<sup>b</sup>, 47.9<sup>a</sup>, 48.7<sup>a</sup>, 50.5<sup>b</sup>, 56.1<sup>b</sup>, 56.5<sup>a</sup>, 128.8<sup>a</sup>, 129.8<sup>a</sup>, 130.0<sup>a</sup>, 130.1<sup>a</sup>, 131.9<sup>a</sup>, 131.9<sup>a</sup>, 131.9<sup>b</sup>, 132.1<sup>b</sup>, 134.0<sup>a</sup>, 134.5<sup>b</sup>, 134.6<sup>a</sup>, 136.3<sup>b</sup>, 136.7<sup>b</sup>, 137.1<sup>a</sup>, 137.5<sup>a</sup>, 138.2<sup>b</sup>, 190.0<sup>b</sup>, 192.6<sup>a</sup>, 201.5<sup>a,b</sup>.

Four carbon peaks of *trans*-**63ap'** of aromatic region was piled up in  $^{13}\text{C-NMR}$ . The structure of *trans*-**63ap** was determined by NMR studies. *trans*-**63ap** exhibited NOE between the 5-alkene proton at  $\delta$  5.97 and the benzoyl *o*-proton at  $\delta$  7.79. The structure of *trans*-**63ap'** was also determined by NMR studies. *trans*-**63ap'** exhibited NOE between the 2-proton at  $\delta$  4.13 and the 7-proton at  $\delta$  1.67. When tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine (TTMPP) ligand (20 mol%) was used, ( $1R^*$ , $2R^*$ , $3S^*$ , $4S^*$ )-2-benoyl-3-(4-tolyl)thio bicyclo[2.2.1] hept-5-ene (*trans*-**63ac**) was obtained in 41% yield.

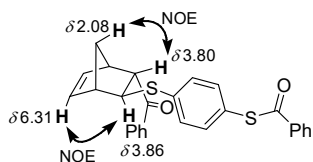


**Experimental procedure for palladium-catalyzed addition reaction 62o to norbornadiene 49a**

(Scheme 149)

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol %, 11.4 mg), tris(2,4,6-trimethoxyphenyl) phosphine (20 mol %, 26.6 mg), bicyclo[2.2.1]hept-2,5-diene **49a** (1.0 mmol, 101.6 μl), and 1,4-bis(thiobenzoate)benzene **62o** (0.25 mmol, 87.5 mg) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving *trans*-**63ao** (45.3 mg, 41%): Yellow solid. Mp 114.0-115.0 °C (Hexane/Ether = 9). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.08 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.03 (1H, s), 3.31 (1H, s), 3.80 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 3.86 (1H, m), 5.84 (1H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.31 (1H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.48 (4H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 7.6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 45.9, 48.1, 49.2, 55.3, 124.3, 127.4, 128.3, 128.6, 128.7, 129.2, 133.1, 133.6, 133.7, 135.3, 136.5, 136.6, 136.8, 139.3, 190.1, 198.5. IR (KBr) 3060, 2964, 1680, 1201 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* 442 (M<sup>+</sup>, 1%), 376 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>, 16%), 105 (M<sup>+</sup>-C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>OS<sub>2</sub>, 100%). HRMS Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 442.1081. Found: 442.1058.

One carbon peak of aliphatic region was piled up in <sup>13</sup>C-NMR. The structure of *trans*-**63ao** was determined by NMR studies. *trans*-**63ao** exhibited NOE between the 7-methylene proton at δ 2.08 and the 3-proton at δ 3.80 as well as NOE between the 6-alkene proton at δ 6.31 and the 2-proton at δ 3.86.

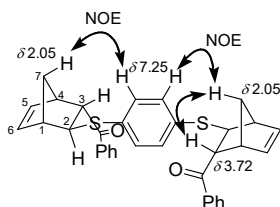


#### Experimental procedure for the synthesis of *trans*-**64ao** from *trans*-**63ao** and norbornadiene **49a** (Scheme 149)

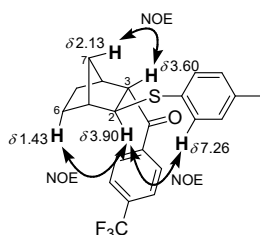
In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol %, 3.2 mg), tris(2,4,6-trimethoxyphenyl) phosphine (20 mol %, 7.6 mg), bicyclo[2.2.1]hept-2,5-diene **49a** (0.142 mmol, 14.4 μl), and *trans*-**63ao** (0.071 mmol, 31.3 mg) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving *trans*-**64ao** (15.1 mg, 32%): Colorless solid. Mp 163.5–165.0 °C (Hexane/Ether = 9). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (2H, dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 2.05 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.90 (2H, s), 3.26 (2H, s), 3.72 (4H, m), 5.80 (2H, dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz), 6.24 (2H, dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz), 7.25 (4H, s), 7.30 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (4H, td, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.56 (2H, td, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.94 (4H, dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 47.0, 48.0, 48.1, 49.1, 55.3, 128.3, 128.6, 130.5, 130.6, 133.0, 133.5, 134.5, 136.9, 198.6. IR (KBr) 2966, 1681, 1222, 1014 cm<sup>-1</sup>.

MS (EI)  $m/z$  534 ( $M^+$ , 6%), 105 ( $M^+ - C_{17}H_{25}OS_2$ , 100%). HRMS Calcd for  $C_{34}H_{30}O_2S_2$ : 534.1687. Found: 534.1666.

The structure of *trans*-**64ao** was determined by NMR studies. *trans*-**64ao** exhibited NOE between the 7-methylene proton at  $\delta$  2.05 and the *o*-proton of dithio phenyl group at  $\delta$  7.25. The *exo*-3-proton was determined by NOE between the 3-proton at  $\delta$  3.72 and the 7-methylene proton at  $\delta$  2.05.



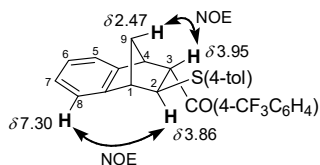
**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene (*trans*-**63ba**):** Colorless solid. Mp 111.0–112.0 °C (Hexane: Ether = 9:1)  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.10 (1H, m), 1.30 (1H, m), 1.43 (2H, m), 1.63 (1H, m), 2.13 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 2.25 (3H, s), 2.37 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 2.64 (1H, s), 3.60 (1H, dt,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J = 2.0, 4.8$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20.9, 23.6, 28.2, 38.6, 42.3, 43.4, 49.8, 58.5, 123.6 (q,  $J = 271.0$  Hz), 125.6 (q,  $J = 3.7$  Hz), 128.5, 129.6, 131.1, 132.1, 134.2 (q,  $J = 32.1$  Hz), 136.6, 139.7, 198.6. IR (KBr) 2968, 1683, 1326, 1165, 1128, 1107, 1068, 837, 814, 677  $cm^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  388 ( $M^+$ , 8%), 173 ( $M^+ - C_{14}H_{15}S$ , 14%). HRMS Calcd for  $C_{22}H_{19}F_3OS$ : 388.1109. Found: 388.1118. The *trans*-stereochemistry was determined by NMR studies. *trans*-**63ba** exhibited NOE between the 2-proton at  $\delta$  3.90 and methylene 6-proton at  $\delta$  1.43 as well as 3-proton at  $\delta$  3.60 and methylene 7-proton at  $\delta$  2.13. The *exo*-4-tolylthio group was determined by NOE between the 2-proton at  $\delta$  3.90 and the tolylthio *o*-proton at  $\delta$  7.26.



**(1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalene (*trans*-**63ca**):** Colorless solid. Mp 149.0–149.5 °C (Hexane: Ethyl acetate = 5:1).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.02 (1H, dq,  $J = 1.6, 7.4$  Hz), 2.29 (3H, s), 2.47 (1H, dt,  $J = 1.2, 9.2$  Hz), 3.42 (1H, s), 3.66 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 3.86 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.8$  Hz), 3.95 (1H, t,  $J = 4.0$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.00 (1H, dt,  $J = 1.2, 7.4$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.13 (1H, dt,  $J = 1.2, 7.4$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.0, 48.5, 48.5, 49.5, 50.0, 57.2, 121.5, 122.2, 123.6 (q,  $J = 273.0$  Hz), 125.6 (q,  $J = 3.7$  Hz), 126.2, 127.2, 128.6, 129.8, 131.0, 131.9, 134.1 (q,  $J = 32.8$  Hz), 136.8, 139.7, 142.5, 145.6, 196.8. IR (KBr) 1688, 1328  $cm^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  438 ( $M^+$ , 30%).

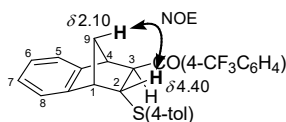
HRMS Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>OS: 438.1265. Found: 438.1230.

The structure of *trans*-**63ca** was determined by NMR studies. *trans*-**63ca** exhibited NOE between the 8-proton at  $\delta$  7.30 and the 2-proton at  $\delta$  3.86 as well as NOE between the 9-methylene proton at  $\delta$  2.47 and the 3-proton at  $\delta$  3.95.



**(1R\*,2S\*,3R\*,4S\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalene (*trans*-**63ca'**):** Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.95 (1H, dq,  $J$  = 1.6, 9.6 Hz), 2.10 (1H, dt,  $J$  = 1.6, 9.6 Hz), 2.25 (3H, s), 3.17 (1H, dd,  $J$  = 1.2, 5.0 Hz), 3.47 (1H, s), 3.60 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 4.40 (1H, dd,  $J$  = 3.6, 5.0 Hz), 7.00 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.18 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.24 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.21 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.70 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.00 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.9, 46.9, 48.9, 49.5, 50.5, 57.1, 120.3, 123.6 (q,  $J$  = 272.1 Hz), 124.3, 125.7 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 126.2, 126.8, 128.8, 129.7, 131.2, 131.9, 134.5 (q,  $J$  = 32.0 Hz), 136.8, 139.1, 144.6, 146.3, 199.1. IR (KBr) 3434, 1685, 1492, 1324, 1171, 1131, 1066, 1011, 806, 756 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  438 (M<sup>+</sup>, 25%). HRMS Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>OS: 438.1265. Found: 438.1242.

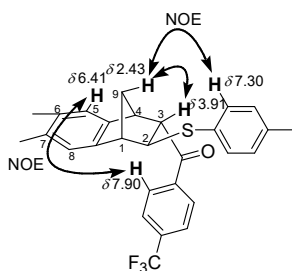
The structure of *trans*-**63ca'** was determined by NMR studies. *trans*-**63ca'** exhibited NOE between the 9-methylene proton  $\delta$  2.10 and the 2-proton at  $\delta$  4.40.



**(1R\*,2R\*,3S\*,4S\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-6,7-dimethylnaphthalene (*trans*-**63da**):** Colorless solid. Mp 165.0-166.0 °C (Ether). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.96 (1H, dq,  $J$  = 2.0, 9.2 Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.43 (1H, dt,  $J$  = 1.6, 9.2 Hz), 3.35 (1H, s), 3.59 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 3.83 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 4.4 Hz), 3.91 (1H, dd,  $J$  = 3.6, 4.4 Hz), 6.41 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.07 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19.8, 20.0, 21.0, 48.5, 48.6, 49.3, 49.8, 57.5, 122.8, 123.5, 123.6 (q,  $J$  = 274.0 Hz), 125.6 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 128.5, 129.8, 130.9, 132.1, 134.1 (q,  $J$  = 32.7 Hz), 134.1, 135.1, 136.7, 139.9, 140.0, 143.3, 196.9. IR (KBr) 3019, 2984, 1687, 1327, 1166, 849 cm<sup>-1</sup>. MS (EI)  $m/z$  466 (M<sup>+</sup>, 16%), 144 (M<sup>+</sup>-C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>OS, 100%). HRMS Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>OS: 466.1578. Found: 466.1548.

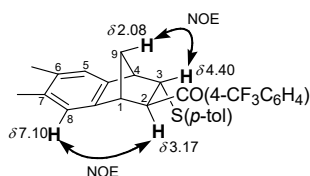
The *trans*-stereochemistry was determined by NMR studies. *trans*-**63da** exhibited NOE between the 3-proton at  $\delta$  3.91 and methylene 9-proton at  $\delta$  2.43. The *endo*-4-trifluoromethylphenylcarbonyl group was determined by NOE between the 4-trifluoromethylphenyl *o*-proton at  $\delta$  7.90 and phenylene-5-proton at  $\delta$  6.41. The *exo*-tolylthio group was determined by NOE between the

methylene 9-proton at  $\delta$  2.43 and the tolylthio *o*-proton at  $\delta$  7.30.



**(1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*)-2-(4-Tolyl)thio-3-(4-trifluoromethyl)benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-6,7-dimethylnaphthalene (*trans*-**63da'**):** Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.86 (1H, dq,  $J = 1.6, 9.6$  Hz), 2.08 (1H, dt,  $J = 1.2, 9.6$  Hz), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.17 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 3.93 (1H, s), 3.52 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 4.40 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.2$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.1, 20.1, 20.9, 46.9, 48.7, 49.3, 50.7, 57.7, 121.7, 123.6 (q,  $J = 271.1$  Hz), 125.6, 125.7 (q,  $J = 3.8$  Hz), 128.8, 129.6, 130.9 (q,  $J = 31.3$  Hz), 131.0, 132.1, 134.1, 134.7, 136.6, 139.1, 142.0, 144.1, 199.2. IR (neat) 2925, 1682, 1323, 1132, 1067  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  466 ( $\text{M}^+$ , 12%), 144 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{OS}$ , 100%). HRMS Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{OS}$ : 466.1578. Found: 466.1551.

The *trans*-stereochemistry was determined by NMR studies, *trans*-**63da'** exhibited NOE between the 2-proton at  $\delta$  4.40 and methylene 9-proton at  $\delta$  2.08 as well as 3-proton at  $\delta$  3.17 and phenylene 5-proton at  $\delta$  7.10.



#### Experimental procedure for the palladium-catalyzed addition reaction to 2-benzoylbicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene (**57**) and 4-toluenethiol (**68**) (Scheme 156)

In a two-necked flask equipped with a magnetic stirrer bar were placed  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mol%, 11.4 mg), tris(2,4,6-trimethoxyphenyl)phosphine (20 mol%, 26.6 mg), 4-toluenethiol **68** (0.25 mmol, 31.1 mg) and 2-benzoyl-bicyclo[2,2,1]hept-2,5-diene **57** (0.25 mmol, 49.1 mg) in THF (0.5 mL) under an argon atmosphere, and the solution was heated at reflux for 6 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel giving (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*)-3-benzoyl-2-(4-tolyl)thiobicyclo[2,2,1]hept-5-ene *trans*-**63ac** (58.5 mg, 73%).



## 引用文献

1. For example, a) Darla, M. M.; Ashraf, M.; Devarapalli, A.; Yoram, T. *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, **2011**, *1*, 560; b) Nakazawa, T.; Xu, J.; Nishikawa, T.; Oda, T.; Fujita, A.; Ukai, K. Mangindaan, R. E. P.; Rotinsulu, H.; Kobayashi, H.; Namikoshi, M. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 439; c) Monguchi, Y.; Kume, A.; Sajiki, H. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8384.
2. For examples, a) Zhang, L.; Xia, W.; Wang, B.; Luo, Y.; Lu, W. *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 3140; b) Gangjee, A.; Zeng, Y.; Talreja, T.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3046; c) Hazeldine, S. T.; Polin, L.; Kushner, J.; White, K.; Corbett, T. H.; Horwitz, J. P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 3910; d) Alcaraz, M.-L.; Atkinson, S.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O'Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 555; e) Chan, D. C. M.; Rosowsky, A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1364.
3. For examples, Firedoman, A. B.; Brown, S. J.; Bampton, P.; Barclay, M. L.; Chung, A.; Macrae, F. A.; McKenie, J.; Reynolds, J.; Gibson, P. R.; Hanauer, S. B.; Sparrow, M. P. *Aliment Pharmacol Ther.* **2018**, *47*, 1092.
4. Crystallographic data including structure factors have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 1484411 and 1506251 for 6-(4-pyridinylthio)-3-pyridinecarbonitrile and 6-chloro-2-(furylthio)benzoxazole. A copy of the data can be obtained free of charge from CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK or e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)  
Arisawa, M.; Tazawa, T.; Tanii, S.; Horiuchi, K.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 804.
5. For examples, synthesis of diaryl ethers, a) review: Frlan, R.; Kikelj, D. *Synthesis*, **2006**, 2271; b) Fan, M.; Zhou, W.; Jiang, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 6211; c) Salvi, L.; Davis, N. R.; Ali, S. Z.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 170; Synthesis of diaryl sulfides, d) review: Lee, C.-F.; Liu, Y.-C.; Badsara, S. S. *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 706; e) Platon, M.; Wijaya, N.; Rampazzi, V.; Cui, L.; Rousselin, Y.; Saeys, M.; Hierso, J.-C. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 12584; Synthesis of diaryl methanes, f) Chang, S.-T.; Li, Q.; Chiang, R.-T.; Gau, H.-M. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3956; g) Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Kunz, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9205. Also see references cited.
6. Synthesis of diaryl sulfides, a) Yonova, I. M.; Osborne, C. A.; Morrisette, N. S.; Jarvo, E. R. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1947; b) Cheng, J.-H.; Ramesh, C.; Kao, H.-L.; Wang, Y.-J.; Chan, C.-C.; Lee, C.-F. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10369; Synthesis of diarylmethanes, c) Kearney, A. M.; Landry-Bayle, A.; Gomez, L. *Tetrahedron, Lett.*, **2010**, *51*, 2281; d) Burns, M. J.; Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehnaal, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5397. Also see references cited.
7. a) Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 632; b) Bordwell, F. G.;

- Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218; c) Tuffy, R. W.; Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, 1988, *21*, 463; d) Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.*, 1981, *46*, 632.
8. a) You, F.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8759; b) Johnson, B. L.; Kitahara, Y.; Weakley, T. J. R.; Keana, J. F. W. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5555; c) Dou, H. J.-M.; Hassanaly, P.; Metzger, J. J. *Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 321.
  9. Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blamco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5190.
  10. For examples, a) Wibaut, J. P.; de Jonge, A. P.; van der Voort, H. G. P.; Otto, P. Ph. H. L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1951**, *70*, 1054; b) Streckowski, L.; Saczewski, J.; Raux, E. A.; Fernando, N. T.; Klenc, J.; Paranjpe, S.; Raszkievicz, A.; Blake, A. L.; Ehalt, A. J.; Barnes, S.; Baranowski, T. C.; Sullivan, S. M.; Satala, G.; Bojarski, A. J. *Molecules*, **2016**, *21*, 433; c) Zheng, S.; Kaur, G.; Wang, H.; Li, M.; Macnaughtan, M.; Yang, X.; Reid, S.; Prestegard, J.; Wang, B.; Ke, H. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 7673.
  11. Arisawa, M.; Ichikawa, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4327.
  12. Arisawa, M. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3391.
  13. Li, G.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4328.
  14. Arisawa, M.; Tazawa, T.; Tanii, S.; Horiuchi, K.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 804.
  15. 化学便覧、改定五版、日本化学会編
  16. McMorran, D. A.; Steel, P. J. *Inorg. Chem. Commun.*, **1999**, *2*, 368.
  17. Grice, C. A.; Tays, K. L.; Savall, B. M.; Wei, J.; Butler, C. R.; Axe, F. U.; Bembenek, S. D.; Fourie, A. M.; Dunford, P. J.; Lundeen, K.; Coles, F.; Xue, X.; Riley, J. P.; Williams, K. N.; Karlsson, L.; Edwards, J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4150.
  18. Liu, L.; Siegmund, A.; Xi, N.; Kaplan-Lefko, P.; Rex, K.; Chen, A.; Lin, J.; Moriguchi, J.; Berry, L.; Huang, L.; Teffera, Y.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Bellon, S. F.; Lee, M.; Shimanovich, R.; Bak, A.; Dominguez, C.; Norman, M. H.; Harmange, J.-C.; Dussault, I.; Kim, T.-S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3688.
  19. Xu, Y.-K.; Ke, Y.; Wang, B.; Lin, J.-H. *Biol Res.*, **2015**, *48*, 64.
  20. Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5400.
  21. Oka, Y.; Yabuuchi, T.; Fujii, Y.; Ohtake, H.; Wakahara, S.; Matsumoto, K.; Endo, M.; Tamura, Y.; Sekiguchi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 7534.
  22. Voisin, A. S.; Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Lesnard, A.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6000.
  23. Gavade, S.; Padiya, K.; Bajare, S.; Balaskar, R.; Mane, D. *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 458.
  24. Zhao, J.; Peng, C.; Liu, L.; Wang, Y.; Zhu, Q. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7502.
  25. Maiti, D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1791.
  26. Golden, J. E.; Sanders, S. D.; Muller, K. M.; Bürli, R. W. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 794.
  27. Kundu, D.; Tripathy, M.; Maity, P.; Ranu, B. C. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8727.
  28. a) King, A. E.; Ryland, B. L.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. *Organometallics*, **2012**, *31*, 7948; b)

- Casitas, A.; King, A. E.; Parella, T. M.; Costas, S.; Stahl, S.; Rivas, X. *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 326.
29. Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1371.
30. Zhang, T.; Tudge, M. T. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 2329.
31. Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1840.
32. Rodrigues, N.; Boiaryna, L.; Vercouillie, J.; Guilloteau, D.; Suzenet, F.; Buron, F.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 5024.
33. Wacharasindhu, S.; Bardhan, S.; Wan, K.-Z.; Tabei, K.; Mansour, T. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4174.
34. Mitsudo, K.; Kurimoto, Y.; Mandai, H.; Suga, S. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2821.
35. Hunter, G. A.; McNab, H. *New. J. Chem.*, **2010**, *34*, 2558.
36. Liu, B.; Jiang, H.-Z.; Shi, B.-F. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1521.; b) McKeown, A. B.; Gonzalez, H. E.; Michaelos, T.; Gunnoe, T. B.; Cundari, T. R.; Crabtree, R. H.; Sabat, M. *Organometallics*, **2013**, *32*, 3903.; c) Vaganova, T. A.; Shundrina, I. Kusov, S. Z.; Rodionov, V. I.; Malykhin, E. V. *J. Fluor. Chem.*, **2013**, *149*, 57.
37. Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12299.
38. Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10694.
39. You, F.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8759.
40. Sergeev, A. G.; Hartwig, J. F. *Science*, **2011**, *332*, 439.
41. Sawatlon, B.; Wititsuwannakul, T.; Tantirungrotechaib, Y.; Surawatanawong, P. *Dalton Trans*, **2014**, *43*, 18123.
42. a) Cazorla, C.; Pfordt, É.; Duclos, M.-C.; Méta, E.; Lemaire, M. *Green. Chem.*, **2011**, *13*, 2482; b) *J. Kokai. Tokkyo. Koho*, 2001278827; c) Armstrong, D. R.; Breckenridge, R. J.; Cameron, C.; Nonhebel, D. C.; Pauson, P. L.; Perkins, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1071.
43. 井上宗宣 フアルマシア, **2014**, *50*, 14.
44. Erian, A. W. *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, *38*, 793.
45. Graton, J.; Wang, Z.; Brossard, A.-M.; Monteiro, D. G.; Questel, J.-Y. L.; Linclau, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6176.
46. Lin, Z.; Liu, X.; Zhang, W.; Huang, J.; Wang, Q.; Shi, K.; Chen, Z.; Zhou, Y.; Wang, L. Yu, G. *Macromolecules*, **2018**, *51*, 966.
47. Sun, H.; DiMagno, S. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2720.
48. Milner, P. J.; Yang, Y.; Buchwald, S. L. *Organometallics*, **2015**, *34*, 4775.
49. Ichiishi, N.; Canty, A. J.; Yates, B. F.; Sanford, M. S. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5134.
50. Tang, P.; Wang, W.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 11482.
51. Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Science*, **2013**, *342*, 956.
52. a) Furuya, T.; Ritter, T. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2860.; b) Furuya, T.; Storm, A. E.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1662.
53. Sato, K.; Sandford, G.; Shimizu, K.; Akiyama, S.; Lancashire, M. J.; Yufit, D. S.; Tarui, A.; Omote,

- M.; Kumdaki, I.; Harusawa, S.; Ando, A. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 1690.
54. Zhang, Q.; Wang, D.; Wang, X.; Ding, K. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7187. etc
  55. Arisawa, M.; Suzuki, T.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12214.
  56. Arisawa, M.; Ichikawa, T.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5318.
  57. For example, complexation of epirizole derivative, a) Escrivá, E.; García-Lozano, J.; Martínez-Lillo, J.; Nuñez, H.; Server-Carrió, J.; Soto, L.; Carrasco, R.; Cano, J. *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 8328. b) Gotor, V.; Limeres, F.; García, R.; Bayod, M.; Brieva, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 995. c) Matsuura, I. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 49043989. For example,
  58. Wang, L.; Liu, N.; Dai, B. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 82097.
  59. Lee, H.-G.; Won, J.-E.; Kim, M.-J.; Park, S.-E.; Jung, K.-J.; Kim, B. R.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5675.
  60. Liu, Z.-J.; Vors, J.-P.; Gesing, E. R. F.; Bolm, C. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 42.
  61. Jerome, P.; Kausalya, G.; Thangadurai, T. D.; Karvembu, R. *Catalysis Communications*, **2016**, *75*, 50.
  62. Teo, Y.-C.; Yong, F.-F.; Sim, S. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7279.
  63. Ni cat.) Rull, S. G.; Blandez, J. F.; Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 907. Other?
  64. a) Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3965. b) Ueda, S.; Su, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 700.
  65. Mitsuda, S.; Fujiwara, T.; Kimigafukuro, K.; Monguchi, D.; Mori, A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3585.
  66. Sun, K.; Zhu, Z.; Sun, J.; Liu, L.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1476.
  67. Sun, K.; Wang, X.; Liu, L.; Sun, J.; Liu, X.; Li, Z.; Zhang, Z.; Zhang, G. *ACS. Catal.*, **2015**, *5*, 7194.
  68. Katoh, T.; Tomata, Y.; Tsukamoto, T.; Nakada, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6043.
  69. Hafner, T.; Kunz, D. *Synthesis*, **2007**, *9*, 1403.
  70. Bell, I. M.; Bednar, R. A.; Fay, J. F.; Gallicchio, S. N.; Hochman, J. H.; McMasters, D. R.; Miller-Stein, C.; Moore, E. L.; Mosser, S. D.; Pudvah, N. T.; Quigley, A. G.; Salvatore, C. A.; Stump, C. A.; Theberge, C. R.; Wong, B. K.; Zartman, C. B.; Zhang, X.-F.; Kane, S. A.; Graham, S. L.; Vacca, J. P.; Williams, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 6165.
  71. Zeng, Q.; Rosenblum, S. B.; Yang, Z.; Jiang, Y.; McCormick, K. D.; Aslanian, R. G.; Duguma, L.; Kozlowski, J. A.; Shih, N.-Y.; Hey, J. A.; West Jr, R. E.; Korfmacher, W. A.; Berlin, M.; Boyce, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 6001.
  72. Janíková, K.; Jedinák, L.; Volná, T.; Cankar, P. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 606.
  73. Liu, W.; Lau, F.; Liu, K.; Wood, H. B.; Zhou, G.; Chen, Y.; Li, Y.; Akiyama, T. E.; Castriota, G.; Einstein, M.; Wang, C.; McCann, M. E.; Doebber, T. W.; Wu, M.; Chang, C. H.; McNamara, L.; McKeever, B.; Mosley, R. T.; Berger, J. P.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8541.
  74. Selected paper: a) Yeh, C.-B.; Su, C.-J.; Hwang, J.-M.; Chou, M.-C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**,

- 45, 3981.
75. Sugawara, M.; Ukita, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 719.
  76. Hwang, J.-M.; Shin, W.-S.; Jung, K.-Y. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1326.
  77. Bruening, F.; Lovelle, L. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3222.
  78. Kolb, H. C.; Walsh, J. C.; Zhang, W.; Gangadharmath, U. B.; Kasi, D.; Chen, K.; Sinha, A.; Wang, E.; Chen, G.; Mocharla, V. P. *PCT Int. Appl.*, **2010**, WO 2010011964.
  79. Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 643.
  80. Filipinski, K. J.; Kohrt, J. T.; Casimiro-Garcia, A.; Van Huis, C. A.; Dudley, D. A.; Cody, W. L.; Bigge, C. F.; Dessiraju, S.; Sun, S.; Maiti, S. N.; Jaber, M. R.; Edmunds, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7677.
  81. Jung, S.-H.; Sung, D.-B.; Park, C.-H.; Kim, W.-S. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7717.
  82. Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *Nature*, **2012**, *484*, 178.
  83. Khader, K. K. A.; Sajith, A. M.; Padusha, M. S. A.; Nagaswarupa, H. P. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 1778.
  84. Sakamoto, N.; Kurita, Y.; Yanagi, K.; Matsuo, N. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1225.
  85. Ramirez, F.; Von Ostwalden W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *81*, 156.
  86. Brzozowski, Z.; Slawinski, J.; Gdaniec, M.; Innocenti, A.; Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4403.
  87. Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4553.
  88. Taylor, J. G.; Whittall, N.; Hii, K. K. *Chem. Commun.*, **2005**, 5103.
  89. Koester, D. C.; Kobayashi, M.; Werz, D. B.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6544.
  90. Nagayama, K.; Kawataka, F.; Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, *72*, 573.
  91. Tajima, Y.; Kobayashi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5266.
  92. Kokubo, K.; Miura, M.; Nomura, M. *Organometallics*, **1995**, *14*, 4521.
  93. Xin, B.-W. *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 2826.
  94. Kondo, T.; Uenoyama, S.; Fujita, K.; Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 482.
  95. Nishihara, Y.; Inoue, Y.; Itazaki, M.; Takagi, K. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2639.
  96. Motti, E.; Della Ca', N.; Xu, D.; Armani, S.; Aresta, B. M.; Catellani, M. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 4421.
  97. Minami, Y.; Kuniyasu, H.; Miyafuji, K.; Kambe, N. *Chem. Commun.*, **2009**, 3080.
  98. Arisawa, M.; Igarashi, Y.; Kobayashi, H.; Yamada, T.; Bando, K.; Ichikawa, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7846.
  99. Toyofuku, M.; Murase, E.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3957.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、東北大学大学院薬学研究科教授 山口雅彦先生に謹んで感謝申し上げます。加えて、分子設計化学分野の助手として採用していただき、研究者、そして教員として成長する貴重な機会を与えていただきました。重ねて感謝申し上げます。

本研究の実験計画、実験、考察の細部にわたり終始多大なる御指導を賜りました、東北大学大学院薬学研究科准教授 有澤美枝子博士に深く感謝致します。また、本論文を作成の際に、ご多忙な最中貴重な時間を割いてご指導していただきましたことを重ねて感謝申し上げます。

本論文の審査にあたり有益なご指導並びにご助言を賜りました、東北大学大学院薬学研究科教授 岩淵好治先生、徳山英利先生に謹んで感謝致します。

本研究の成果の一部は、東北大学大学院薬学研究科 田沢健修士、藤後貴也修士、山田朋貴修士、堀内清史学士の協力の上で得られたものであり、深く感謝いたします。

本研究に様々な面からご協力いただきました、大連理工大学准教授 李廣哲博士、東和薬品株式会社 市川拓哉博士に謹んで感謝致します。

本研究にあたり、多岐にわたりご助言やご指導を頂きました、東北大学大学院薬学研究科助教 齋藤望博士、一ノ瀬亘博士、東北大学大学院薬学研究科講師 重野真徳博士に深く感謝致します。

研究のみでなく、様々な面で御協力頂きました、東北大学大学院薬学研究科事務補佐員 安倍愛子女史に深く感謝致します。

本研究のなかで構造決定を行うにあたり、貴重な御助言を賜りました、東北大学大学院理学研究科教授 橋本久子先生、東北大学大学院薬学研究科中央分析室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

東北大学大学院薬学研究科分子設計化学分野の諸先輩方、同窓の諸氏には日々の研究室生活において様々な助言を頂き、実験をサポートしていただきました。また、後輩達にも日々のディスカッション等様々な面で支えていただきました。皆様に感謝致します。

共に博士課程後期に進学し、苦楽を共にしあった大学友人一同に心から感謝致します。

最後にこれまで様々な面で支援して頂きましたすべての方々、両親、及び家族に心から感謝致します。