

創薬を指向したアルキンへの閉環反応を基盤とする
イソキサゾール誘導体の合成法の開発

2017

薬品化学

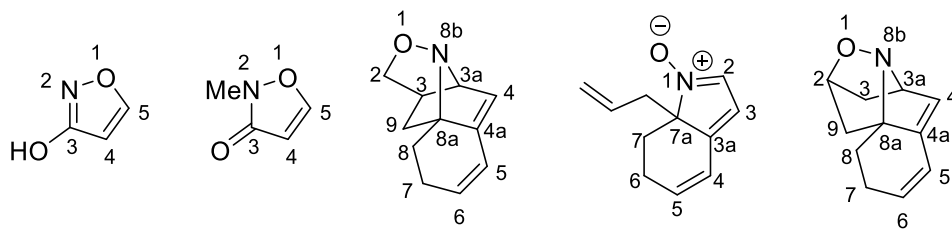
杉田 翔一

略語表

5-HT	5-hydroxytryptamine
Ac	acetyl
AcOH	acetic acid
aq.	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
b.p.	boiling point
br	broad
Bu	butyl
c	cyclo
Cy	cyclohexyl
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
dd	doublet of doublets
ddd	doublet of doublets of doublets
ddt	doublet of doublets of triplets
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dppm	bis(diphenylphosphino)methane
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
dq	doublet of quartets
dqt	doublet of quartets of triplets
dt	doublet of triplets
dtd	doublet of triplets of doublets
dtq	doublet of triplets of quartets
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDG	electron-donating group
EWG	electron-withdrawing group
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
GABA	γ -aminobutylic acid
h	hour
hexane	<i>n</i> -hexane

HRMS	high resolution mass spectrum
IR	infrared
M	metal
m	multiplet
Me	methyl
Mp	melting point
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
ND	not detected
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NXS	<i>N</i> -halosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NR	no reaction
Ph	phenyl
Pic	2-picolinate
PTLC	preparative thin layer chromatography
q	quartet
quint	quintet
quint d	quintet of doublets
r.t.	room temperature
s	singlet
sat.	saturated
sext	sextet
<i>t</i>	tertiary
t	triplet
td	triplet of doublets
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
tt	triplet of triplets

- 各化合物の命名は、原則として **Chemical Abstracts** の命名法に従ったが、スペクトルデータの記載や立体化学は、慣用的なものを使用した。
- 本論文の化合物の **Numbering** は下記のように統一した。

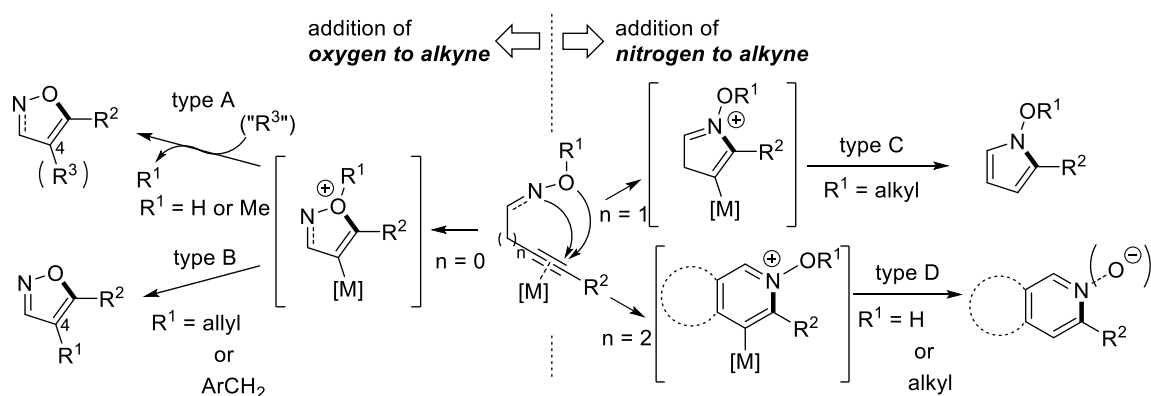


目次

総論-----	1
本論-----	9
第1章 <i>O</i> -アルキルヒドロキサメートの閉環反応を基盤とする 3-ヒドロキシイソキサ ゾール誘導体の合成-----	9
第1節 <i>O</i> -アリルヒドロキサメートの閉環－転位反応を利用した 3-ヒドロキシイソ キサゾール合成法の開発-----	14
第1項 最適条件および置換基効果の検討-----	14
第2項 反応経路の考察-----	19
第2節 <i>N</i> -メチル-3-イソキサゾロン合成法の開発-----	25
第3節 <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキサメートのハロ環化反応による 4-ハロ-3-イソキサゾ ロン合成法の開発-----	28
第2章 アルキンを有するオキシムエーテルの閉環－付加環化反応による架橋型イソ キサゾリジンの合成-----	35
第1節 分子内付加環化反応による架橋型イソキサゾリジンの合成-----	39
第2節 分子間付加環化反応による 7-アザビシクロヘプタンの合成-----	47
結論-----	53
謝辞-----	54
実験	
第4章 実験の部-----	55
第1節 第1章第1節第1項の実験-----	56
第2節 第1章第1節第2項の実験-----	66
第3節 第1章第2節の実験-----	67
第4節 第1章第3節の実験-----	70
第5節 第2章第1節の実験-----	79
第6節 第2章第2節の実験-----	89
文献-----	93

総論

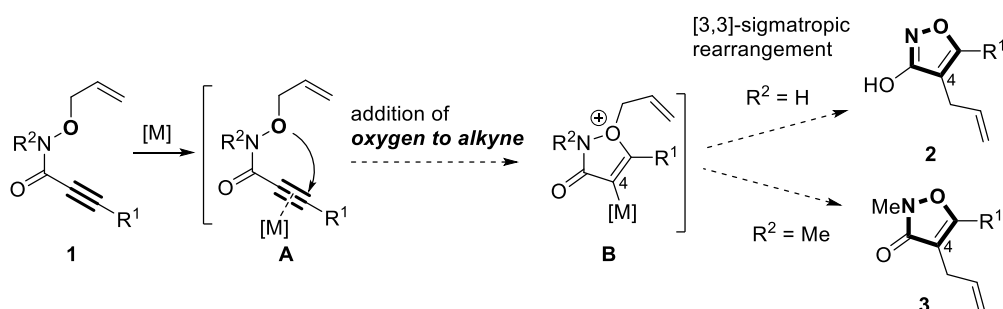
分子内に求核部位を有するアルキンの閉環反応を利用したヘテロ環合成法は効率的かつ位置選択的に多置換ヘテロ環を合成できる有用な手法である。¹⁻³⁾ 特に、酸素-窒素結合のような連続した求核部位を分子内にもつアルキンの閉環反応の場合、その構造や反応条件により閉環部位を制御できるため、多様な含窒素ヘテロ環が得られる。著者は、酸素-窒素結合としてヒドロキシアミンやオキシム類をもつアルキンの閉環反応を基盤としたヘテロ環合成法を求核種とアルキンへの閉環様式により分類した (Scheme 1)。例えば、ヒドロキシアミン、オキシムおよびオキシムエーテルの酸素原子が活性化されたアルキンを攻撃し、*5-endo-dig* 様式で閉環することでイソキサゾールおよびイソキサゾリン類が合成されている (type A)。⁴⁾ なお、イソキサゾールの4位へ置換基 R^3 を導入する場合は、外部から導入する手法が一般的であり、酸素原子上の置換基 R^1 は有効に活用されていない。これに対して、当研究室では閉環反応後、酸素原子上の置換基 R^1 の反応性を利用し、 R^1 を4位へと導入できる原子効率の優れた多置換イソキサゾール合成法を報告している (type B)。⁵⁾ 一方、オキシムエーテルの窒素原子がアルキンを攻撃し、*5-endo-dig* 様式で閉環反応が進行すると *N*-アルコキシピロール類が合成されている (type C)。⁶⁾ また、オキシムおよびヒドロキサム酸誘導体の窒素原子が活性化されたアルキンを攻撃する *6-endo-dig* 様式の閉環反応により、ピリジンやイソキノリン類が合成されている (type D)。⁷⁾ しかし、閉環反応後にアルコキシ基上の置換基を有効に利用し、連続反応に組み込んだ反応例は当研究室で開発した反応に限られる。そのため、アルコキシ基上の置換基を次の反応へ利用する連続反応の開発は、アルキンを有するヒドロキシアミンおよびオキシム誘導体のさらなる有用性の拡大につながると考えられる。



Scheme 1. Cyclization reaction of hydroxylamine or oxime derivatives bearing alkyne.

このような背景から、著者はアルキンを有するヒドロキシアミン誘導体の閉環反応とアルコキシ基上の置換基の反応性を駆使した新規連続反応によるイソキサゾールおよびイソ

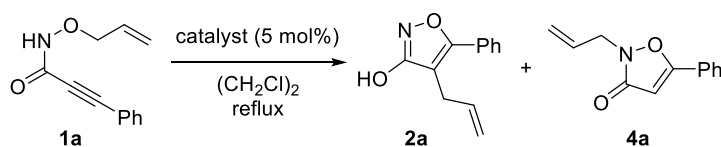
キサゾリジン誘導体の合成法の開発に着手した。はじめにアルキンを含む *O*-アリルヒドロキサメート **1** の閉環-転位反応による 3-ヒドロキシイソキサゾール類の合成に着手した (Scheme 2)。すなわち、アルキンを含む *O*-アリルヒドロキサメート **1** を遷移金属触媒で処理すると、酸素原子から閉環反応が進行し、イソキサゾール骨格をもつオキシニウム中間体 **B** が構築できると考えられる。続いて、オキシニウム中間体の反応性を利用した [3,3]-シグマトロピー転位によりアリル基が 4 位へと転位すれば、多置換 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** ($R^2 = H$) および 3-イソキサゾロン **3** ($R^2 = Me$) が効率的に合成できると考えた。



Scheme 2. Strategy for the synthesis of 3-hydroxyisoxazoles via cyclization-rearrangement reactions.

まず、ヒドロキサメート **1a** を 1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として塩化金 (I) を用いて閉環-転位反応の検討を行ったところ、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2a** が 36% の収率で得られた (Table 1, entry 1)。次に、収率の向上のため様々な金属触媒を検討したところ、 PicAuCl_2 を用いた場合に反応が最も効率よく進行し、目的の **2a** が 86% の収率で得られた (entry 3)。また、同時に 3-イソキサゾロン **4a** も低収率で得られることが明らかとなった。⁸⁾

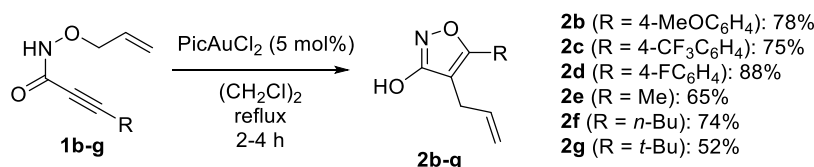
Table 1. Gold-catalyzed cyclization-rearrangement reactions of hydroxamate **1a**.



entry	catalyst	time (h)	yield (%)	
			2a	4a
1	AuCl	10	36	ND ^{a)}
2	AuCl ₃	2	74	8
3	PicAuCl ₂	2	86	8

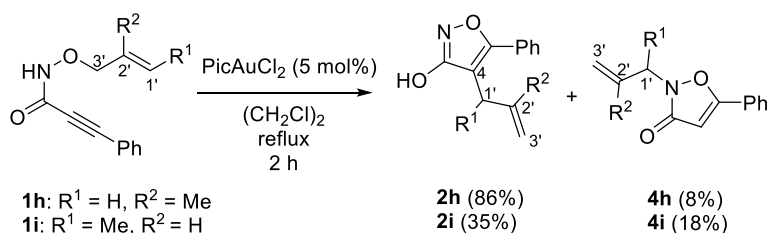
a) ND = Not detected.

本反応におけるアルキン末端の置換基効果について検討した (Scheme 3)。その結果、アルキン末端に様々な置換基をもつ **1b-g** を用いた場合でも反応が効率的に進行し、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2b-g** が収率よく得られることが明らかとなった。⁸⁾



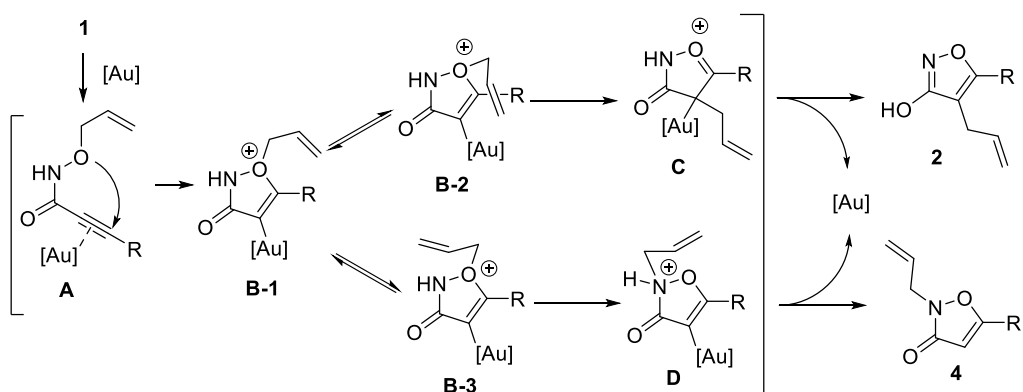
Scheme 3. Substituent effects on the alkyne terminus.

次に、本反応におけるアリル基上の置換基効果を検討した (Scheme 4)。その結果、2' 位にメチル基をもつヒドロキサメート **1h** を用いた場合、目的の **2h** が良好な収率で得られたが、1' 位にメチル基をもつヒドロキサメート **1i** を用いた場合、3-ヒドロキシイソキサゾール **2i** が 35%の収率でしか得られなかった。なお、**1i** を用いた場合では、1' 位の炭素がイソキサゾールの 4 位に導入された **2i** が主生成物として得られた。この結果から、本反応は主経路として [3,3]-シグマトロピー転位を経由することが考えられる (第 1 章第 1 節第 1 項)。⁸⁾



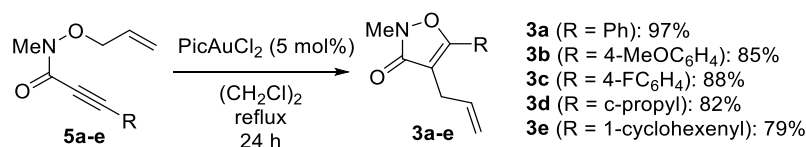
Scheme 4. Substituent effects on the allyl moiety.

上述の結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 5)。まず、金触媒によって活性化されたアルキンにヒドロキサメートのアルコキシ酸素が攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで中間体 **B-1** が生成する。続いて、**B-2** のコンホメーションから [3,3]-シグマトロピー転位が進行し、中間体 **C** が得られる。最後に、金触媒の再生と芳香化が進行することで、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** が得られたと考えている。なお、3-イソキサゾロン **4** は **B-3** のコンホメーションからアリル基が転位し、続く金触媒の再生とプロト脱メタル化によって得られたと考えている (第 1 章第 1 節第 2 項)。⁸⁾



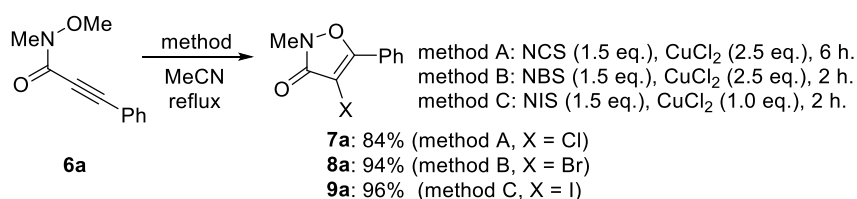
Scheme 5. Plausible reaction pathway.

また、ヒドロキサメート **1** の窒素原子上にアルキル基を導入した場合も、上述と同様に閉環－転位反応が進行し、3-イソキサゾロンが得られると考えられる。そこで、窒素原子上にメチル基を導入した *O*-アシルヒドロキサメート **5a-e** を用いて、PicAuCl₂ による閉環－転位反応を検討した。その結果、いずれの場合も本反応は効率的に進行し、目的の *N*-メチル-3-イソキサゾロン **3a-e** が良好な収率で得られた (Scheme 6) (第1章第2節)。⁸⁾



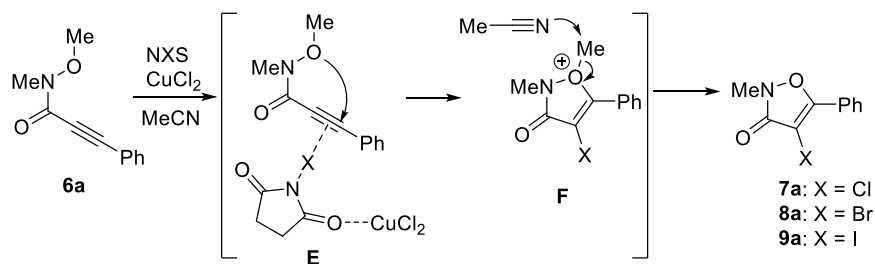
Scheme 6. Gold-catalyzed cyclization-rearrangement reactions for the synthesis of *N*-methyl-3-isoxazolones.

さらに、ヒドロキサメートを用いた閉環反応のさらなる展開として、ハロ環化反応に着目した。すなわち、*N,O*-ジメチルヒドロキサメートを用いたハロ環化反応を行うと、4-ハロ-3-イソキサゾロンが一挙に得られると考えた。そこで、ヒドロキサメート **6a** のハロ環化反応を、NCS および塩化銅 (II) を用いて検討した。その結果、4 位に塩素原子が導入された 3-イソキサゾロン **7a** が 84% の収率で得られた (Scheme 7, method A)。また、本反応は NBS (method B) および NIS (method C) を用いた場合でも効率的に進行し、目的の **8a** および **9a** が高収率で得られた。



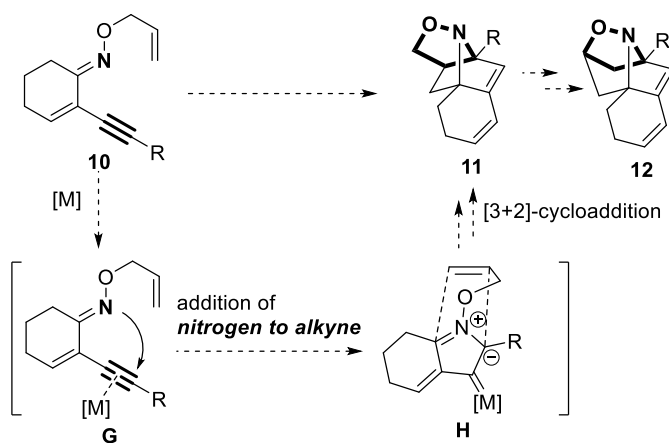
Scheme 7. Halocyclization of hydroxamate **6a** for the synthesis of 4-halo-3-isoxazolones.

次に、本反応の反応経路を考察した (Scheme 8)。まず、塩化銅 (II) により *N*-ハロスクシンイミドのハロゲン原子およびアルキンが活性化され、中間体 **E** が生成する。続いて、ヒドロキサメートのアルコキシ酸素が活性化されたアルキンを攻撃し、*5-endo-dig* 様式で閉環することで中間体 **F** が生成する。最後に、アセトニトリルによってメチル基が捕捉されることで、目的の 4-ハロ-3-イソキサゾロン **7a-9a** が得られると考えている (第 1 章第 3 節)。



Scheme 8. Plausible reaction pathway of halocyclization.

次に、アルキンを含む *O*-アリルオキシムエーテル **10** を用いた、遷移金属触媒による閉環-付加環化反応に着手した (Scheme 9)。すなわち、アルキンを含む *O*-アリルオキシムエーテル **10** を用いた場合、窒素原子から閉環反応が進行することで、*N*-アルコキシアゾメチンイリド **H** が生成すると考えられる。続いて、アゾメチンイリドを利用して、アリル基上のアルケン部位との分子内付加環化反応が進行すれば、架橋構造をもつイソキサゾリジン **11** が得られ、さらに、**11** のイソキサゾリジンの開環とさらなる付加環化反応により、7 員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **12** が得られると考えた。

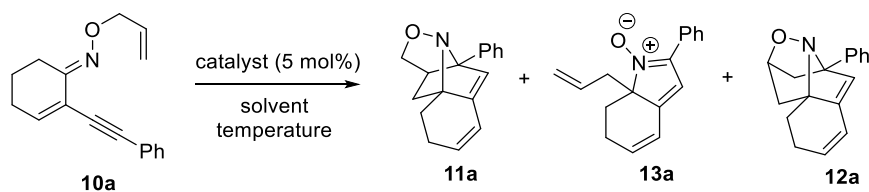


Scheme 9. Strategy for the synthesis of bridged isoxazolidines via cyclization-cycloaddition reactions.

まず、**10a** をジクロロエタン還流条件下、触媒として塩化金 (I) を用いて本反応を検討したところ、架橋型イソキサゾリジン **11a** およびニトロソ **13a** が 44% および 14% の収率で得られた (Table 2, entry 1)。なお、**13a** は **11a** のイソキサゾリジンが開環した結果得られた

と考えている。次に、様々な遷移金属触媒を検討したところ、 $\text{AuCl}[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]$ を用いた場合に **11a** が 70%の収率で得られた (entry 2)。次にクロロベンゼン還流条件下本反応を検討したところ、興味深いことに **13a** のさらなる付加環化反応が進行したと考えられる架橋型イソキサゾリジン **12a** が 54%の収率で得られた (entry 3)。この結果より、本反応を高温条件で行うことで **12a** が得られると考えられる。そこで、より高温条件で反応を行う目的で、クロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で反応を検討したところ、目的のイソキサゾリジン **12a** が単一の生成物として得られた (entry 4)。次に **12a** の収率の向上のため、金触媒の検討を行った結果、 $(\text{AuCl})_2\text{dppm}$ を用いた場合に目的のイソキサゾリジン **12a** が 90%の収率で得られた (entry 5)。⁹⁾

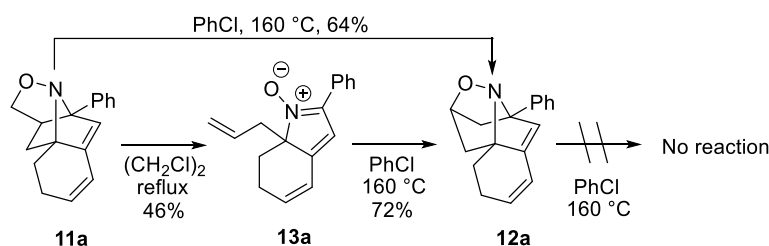
Table 2. Gold-catalyzed cyclization-intramolecular cycloaddition reactions.



entry	catalyst	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)		
					11a	13a	12a
1	AuCl	(CH ₂ Cl) ₂	83	1	44	14	ND ^{b)}
2	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	(CH ₂ Cl) ₂	83	11	70	17	ND ^{b)}
3	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	PhCl	132	24	ND ^{b)}	24	54
4 ^{a)}	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	68
5 ^{a)}	(AuCl) ₂ dppm	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	90

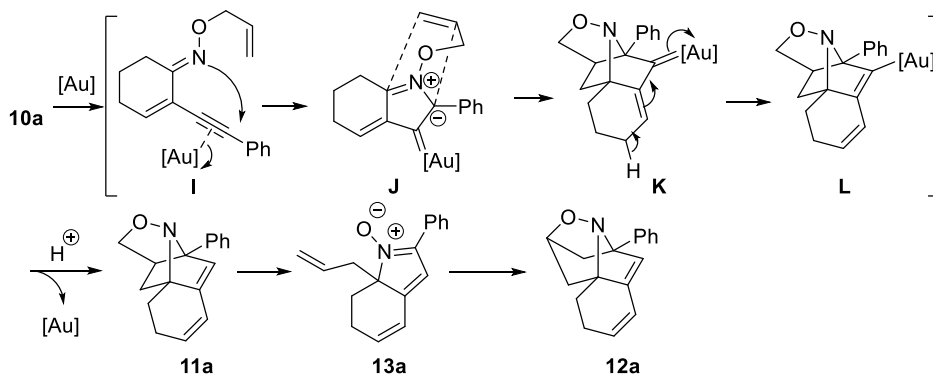
a) The reactions were carried out in sealed tube. b) ND = Not detected.

次に、本反応の反応経路の解明のため、**10a** の閉環一付加環化反応で得られた化合物 **11a** および **13a**、**12a** の相互変換を検討した (Scheme 10)。まず化合物 **11a** を 1,2-ジクロロエタン中還流条件下で反応させたところ、ニトロン **13a** が得られた。また、ニトロン **13a** をクロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で加熱した場合、架橋型イソキサゾリジン **12a** が 72%の収率で得られた。そこで、**11a** をクロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で加熱すると、一挙に架橋型イソキサゾリジン **12a** へと変換された。また、**12a** をクロロベンゼン中 160 °C に加熱した場合では、**12a** が回収された。以上の結果から本反応では、まずイソキサゾリジン **11a** が生成し、続いて **11a** のレトロ-[3+2]-付加環化反応が進行して、ニトロン **13a** が生成する。最後に **13a** の分子内[3+2]-付加環化反応が進行することで、イソキサゾリジン **12a** が得られることが明らかとなった。⁹⁾



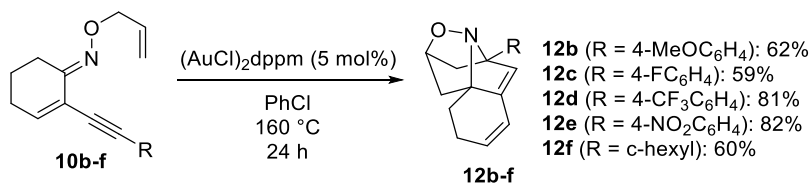
Scheme 10. Interconversion reaction among **11a**, **13a**, and **12a**.

次に、以上の結果をもとに本反応の反応経路を考察した (Scheme 11)。まず、金触媒によりオキシムエーテルのアルキンが活性化され、中間体 **I** となる。次に、オキシムエーテルの窒素原子が金触媒により活性化されたアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環した後、異性化することで、アゾメチンイリド中間体 **J** が生成すると考えられる。続いて、分子内に存在するオレフィンとの付加環化反応が進行し、最後に脱プロトン化およびプロトン化が進行し、架橋型イソキサゾリジン **11a** が得られたと考えている。また、高温条件では **11a** の開環によりニトロソ **13a** が得られ、さらなる付加環化反応により 7 員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **12a** が得られることが分かった。⁹⁾



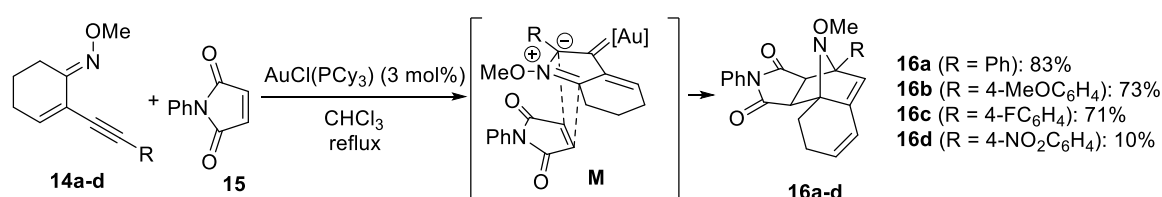
Scheme 11. Plausible reaction pathway of cyclization-cycloaddition reactions.

次に、本反応の置換基効果を検討した (Scheme 12)。その結果、アルキン末端に様々な置換基をもつ場合でも本反応が進行することが分かった。なお、アルキン末端に電子求引基をもつ **10d** および **10e** を用いた場合、電子供与基をもつ **10b** やアルキル基をもつ **10f** と比較して反応が効率的に進行することが明らかとなった。(第2章第1節)。⁹⁾



Scheme 12. Substituent effects on the alkyne terminus.

また、本手法により生成する *N*-アルコキシアゾメチンイリドは分子間反応にも適応可能であると考えられる。そこで、オキシムエーテル **14** の *N*-フェニルマレイミド **15** との分子間付加環化反応を検討した (Scheme 13)。その結果、オキシムエーテル **14a** をクロロホルム還流条件下、触媒として AuCl(PCy₃) を用いた場合に、目的の 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **16a** が 83%の収率で得られた。これより、本手法で生成するアゾメチンイリドは分子間反応にも利用可能であることが明らかとなった。次に、アルキン末端におけるベンゼン環上の置換基効果を検討したところ、電子求引基よりも電子供与基をもつオキシムエーテルのほうが効率的に 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **16** が得られることが分かった (第 2 章第 2 節)。⁹⁾



Scheme 13. Cyclization-intermolecular cycloaddition reactions of oxime ether **14**.

以上のように、金触媒によるアルキンへの閉環反応を基盤とするイソキサゾールおよび架橋型イソキサゾリジンの新規合成法の開発研究を行った。その結果、アルキンを有するヒドロキサマトを用いた場合では閉環反応と転位反応が連続的に進行し、多置換 3-ヒドロキシイソキサゾールおよび 3-イソキサゾロンが得られることが分かった。また、アルキンを有するオキシムエーテルを用いた場合では、閉環反応と付加環化反応が連続的に進行し、一挙に架橋型イソキサゾリジンが得られることが明らかとなった。

本論

第 1 章 *O*-アルキルヒドロキサメートの閉環反応を基盤とする 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体の合成

3-ヒドロキシイソキサゾールはカルボン酸の生物学的等価体であり、カルボン酸と同等の酸性度 ($pK_a = 4 \sim 5$) を示す。¹⁰⁾ 例えば、3-ヒドロキシイソキサゾール含有天然物である muscimol (**17**) や ibotenic acid (**18**) は GABA (**19**) および glutamic acid (**20**) に構造が類似していることから、中枢神経系に作用することが知られている (Figure 1)。¹¹⁾

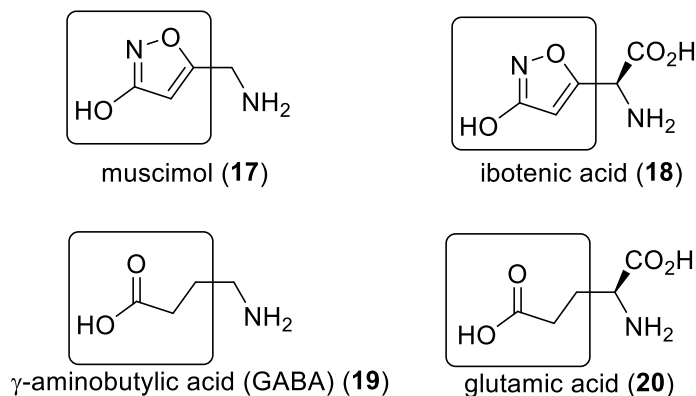
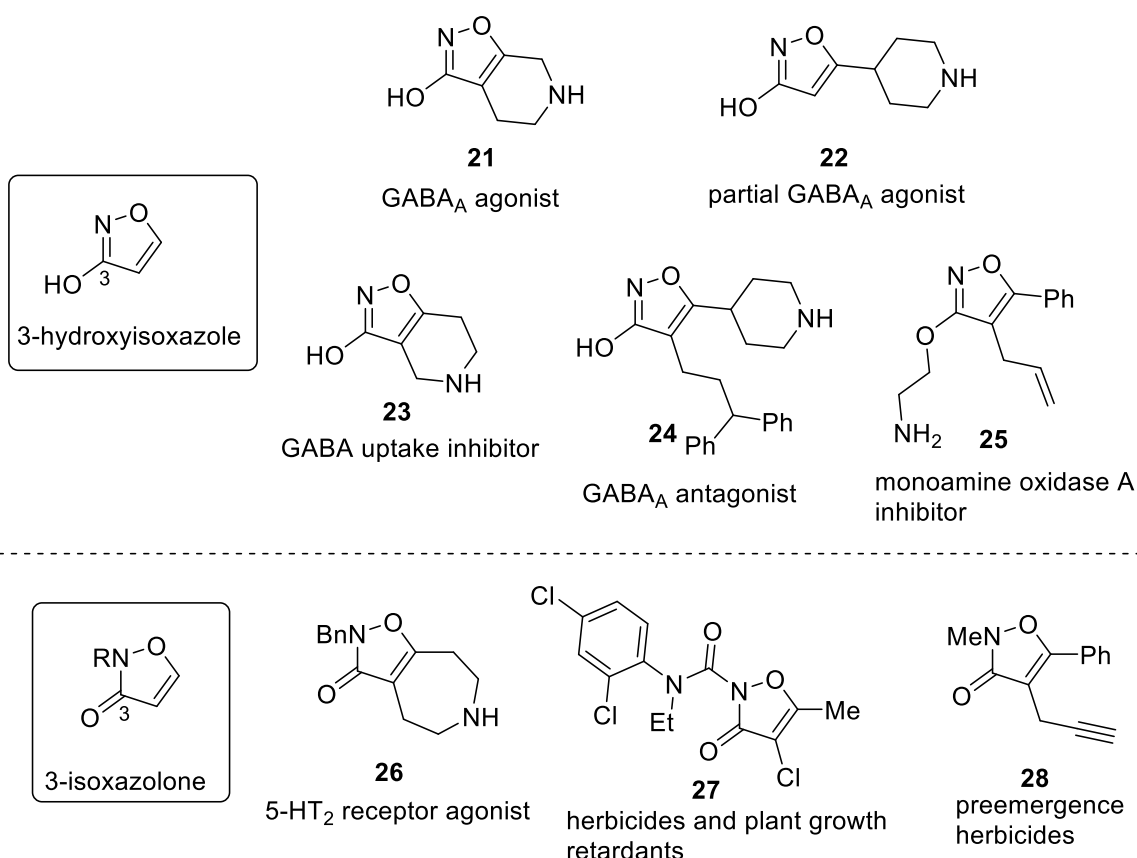
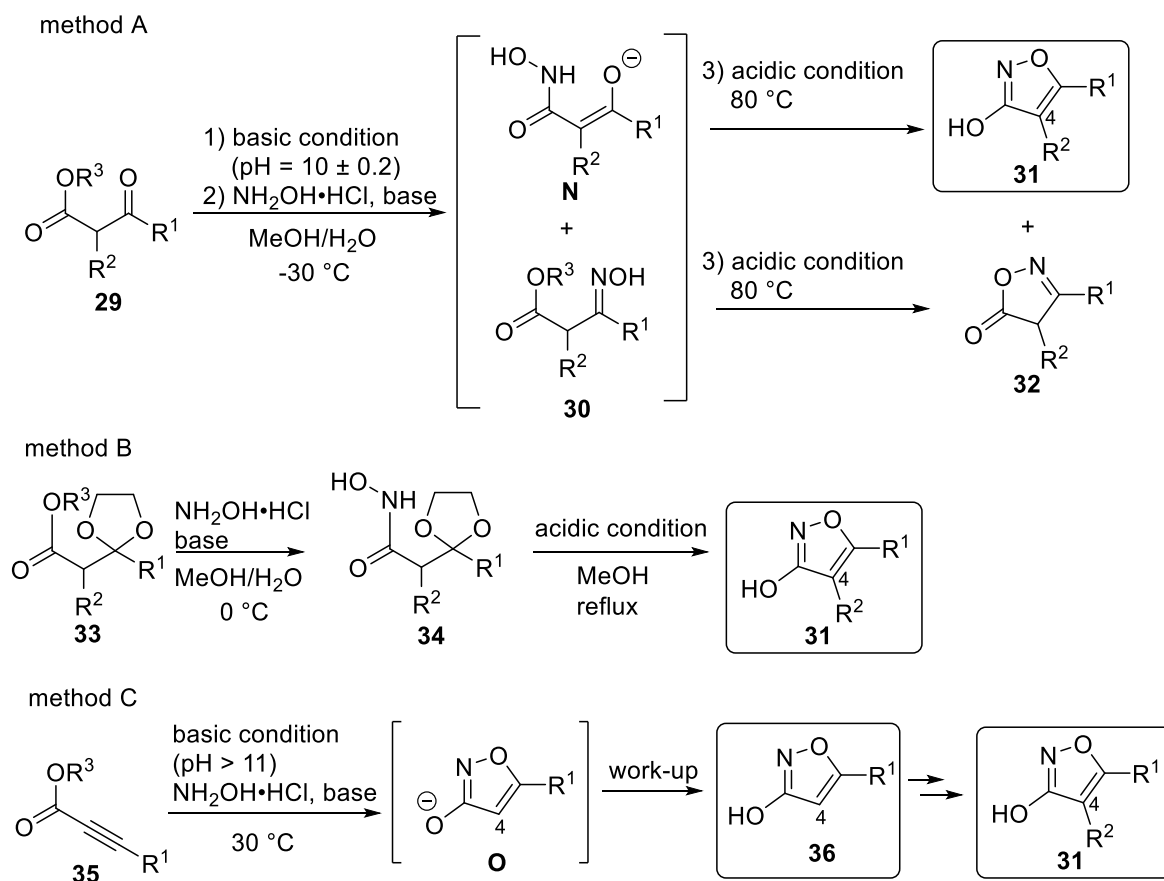


Figure 1. 3-Hydroxyisoxazoles as a bioisostere of carboxylic acid.

本骨格をもつ生物活性化合物を Figure 2 に示す。GABA_A 受容体アゴニスト活性を示す化合物 **21**¹²⁾ や、GABA_A 受容体の部分アゴニスト活性を示す化合物 **22**¹³⁾、GABA 再取り込み阻害作用を示す化合物 **23**¹⁴⁾、GABA_A 受容体拮抗作用を示す化合物 **24**¹⁵⁾ が知られている。また、ヒドロキシ基上に置換基を導入した化合物 **25** は、モノアミン酸化酵素阻害作用を示す。¹⁶⁾ さらに、3-ヒドロキシイソキサゾールの構造異性体である 3-イソキサズロンを含む生物活性化合物についても報告例があり、例えば 5-HT₂ 受容体アゴニスト活性を示す化合物 **26**¹⁷⁾ や、植物生育阻害を示す除草剤である化合物 **27**¹⁸⁾ および **28**¹⁹⁾ が知られている。このように 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体および、その構造異性体は様々な生物活性を示す有用なヘテロ環化合物の一種である。

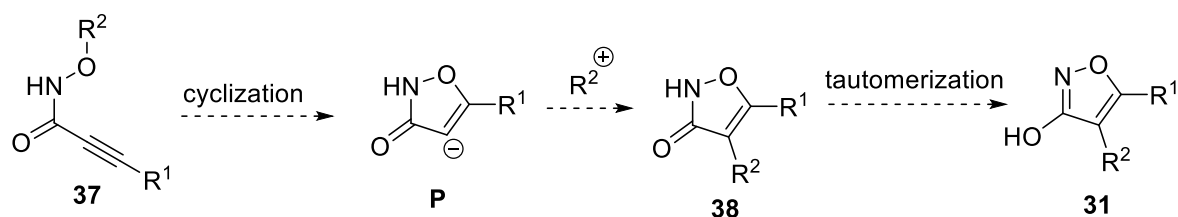


成²²⁾ も報告されているが、本手法では 4 位に置換基を導入するためには更に数工程の化学変換が必要である。



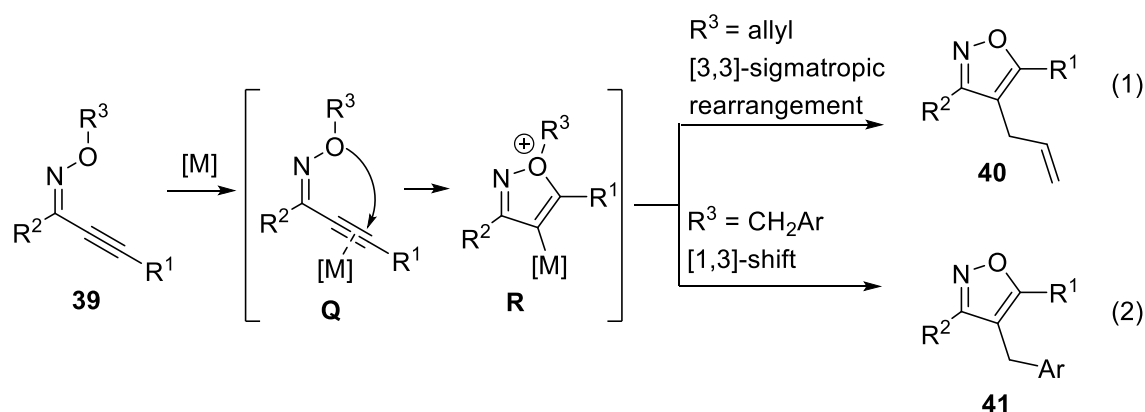
Scheme 14. Known synthetic methods of 3-hydroxyisoxazole derivatives.

そこで、従来とは異なる多置換 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体の新規合成法の確立を目的として、3-ヒドロキシイソキサゾール構築と置換基導入を一挙に行う新規合成法の開発を目指した (Scheme 15)。すなわち、アルキンを含むヒドロキサメート **37** のアルコキシ酸素原子がアルキンに分子内付加反応すれば、中間体 **P** が生成する。続いて、中間体 **P** の 4 位への置換基導入および異性化反応が進行することで、多置換 3-ヒドロキシイソキサゾール **31** が簡便に合成できると考えた。



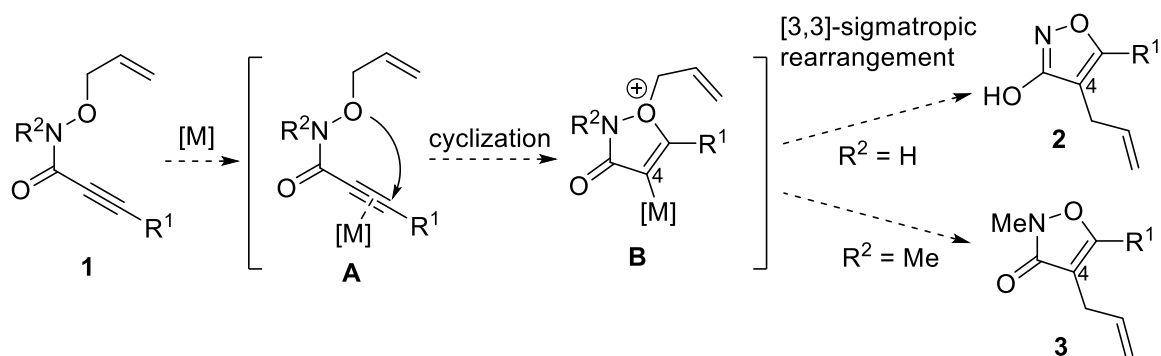
Scheme 15. Synthetic strategy for multi-substituted 3-hydroxyisoxazoles.

イソキサゾール構築に必要な閉環反応は、遷移金属触媒による閉環反応が利用できると考えた。すでに当研究室ではアルキンを含む共役オキシムエーテルを用いた閉環-転位反応による多置換イソキサゾール合成法の開発に成功している (Scheme 16)。本反応では、オキシムエーテル **39** の酸素原子が遷移金属触媒によって活性化されたアルキンを攻撃することで、5-*endo-dig* 様式で閉環し、中間体 **R** が生成する。続いて、酸素原子上にアリル基をもつ場合、[3,3]-シグマトロピー転位が進行し、三置換イソキサゾール **40** が生成する (式 1)。^{5b)} また、酸素上にアリールメチル基をもつ場合では、アリールメチル基の[1,3]-シフトによる転位反応が進行し、イソキサゾール **41** が生成することを見出している (式 2)。^{5a)}



Scheme 16. Cyclization-rearrangement reactions of alkynyl oxime ethers.

上記の反応を参考に、アルキンを含む *O*-アリルヒドロキサマートの遷移金属触媒による閉環-転位反応を計画した (Scheme 17)。すなわち、*O*-アリルヒドロキサマート **1** を遷移金属触媒で処理すると、まず遷移金属触媒がアルキンに配位すると考えられる。次に、アルコキシ酸素原子が遷移金属触媒により活性化されたアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで中間体 **B** が生成する。続いて、酸素原子上のアリル基が[3,3]-シグマトロピー転位により4位へと転位することで、 R^2 が水素原子の場合では4位にアリル基が導入され



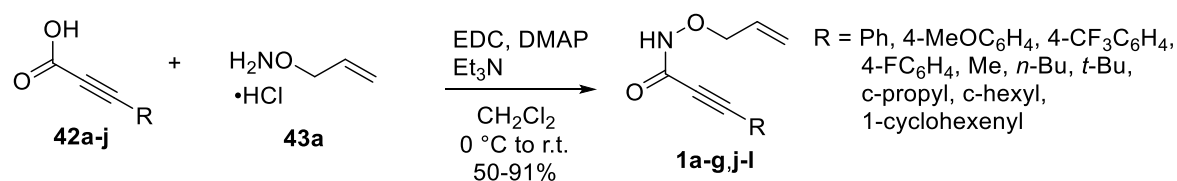
Scheme 17. Transition metal-catalyzed synthetic strategy for multi-substituted 3-hydroxyisoxazoles and 3-isoxazolones.

た 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** が得られると考えた。一方、 R^2 にメチル基をもつ場合は、4 位にアリル基が導入された 3-イソキサゾロン **3** が得られると考えた。本手法では、窒素原子上の置換基によって 3-ヒドロキシイソキサゾールと 3-イソキサゾロンを選択的に合成できる手法になり得る。

第1節 *O*-アリルヒドロキサメートの閉環－転位反応を利用した 3-ヒドロキシイソキサゾール合成法の開発

第1項 最適条件および置換基効果の検討

はじめに、基質となるアルキンを含む *O*-アリルヒドロキサメート **1a-g** および **1j-l** の合成を行った (Scheme 18)。文献²³⁾の方法を参考に、アルキンを含むプロピオール酸 **42a-j** をトリエチルアミンおよび DMAP 存在下、EDC を縮合剤として用いて *O*-アリルヒドロキシアミン塩酸塩 **43a** と縮合させることで、目的のヒドロキサメート **1a-g** および **1j-l** を 50-91% の収率で合成した。



Scheme 18. Preparation of *O*-allyl hydroxamates **1a-g,j-l**.

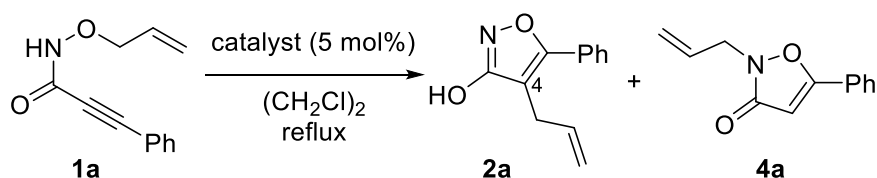
また、様々な置換基を有するアリル基をもつヒドロキサメート **1h** および **1i**、**1m**、**1n** も、上記と同様の手法を用いてプロピオール酸 **42a** とヒドロキシアミン塩酸塩 **43b-e** を縮合させることで合成した (Table 3)。

Table 3. Preparation of various hydroxamates **1h,i,m,n**.

entry	R	product	yield (%)
1	 (43b)	1h	28
2	 (43c)	1i	53
3	 (43d)	1m	47
4	 (43e)	1n	60

次に、アルキン末端にフェニル基をもつヒドロキサメートの連続的な閉環－転位反応を検討した (Table 4)。まず、ヒドロキサメート **1a** を 1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として塩化金 (I) を用い、閉環－転位反応を検討した (entry 1)。その結果、期待通り目的の反応が進行したと考えられる 3-ヒドロキシイソキサゾール **2a** が 36%の収率で得られたが、原料である **1a** が 44%回収された。この理由は、塩化金 (I) を用いた場合、金原子のルイス酸性が弱く、アルキンを効率的に活性化できないため、閉環反応が進行しないことが考えられる。次に化合物 **2a** の収率の向上を目指して、様々な遷移金属触媒を用いて本反応を検討した。その結果、塩化銅 (II) や塩化白金 (II) では全く反応は進行せず原料回収であったが、塩化金 (III) を用いた場合では効率的に反応が進行し、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2a** が 74%の収率で得られた (entries 2-4)。また、アリル基が窒素上に転位したと考えられる 3-イソキサゾロン **4a** も低収率ではあるが生成していることがわかった。次に、臭化金 (III) を用いて反応を行ったところ、3-イソキサゾロン **4a** は得られなかったが、目的の **2a** の収率も低下した (entry 5)。さらに、PicAuCl₂²⁴⁾ を用いて検討した結果、最も効率よく反応が進行し、目的の **2a** が 86%の収率で得られた (entry 6)。なお、本反応条件においても entry 4 と同様に、3-イソキサゾロン **4a** が 8%の収率で得られた。また、金触媒を用いずに本反応を検討したところ、全く反応は進行しなかった (entry 7)。以上の結果から、本反応の進行には金触媒が必須であり、なかでも PicAuCl₂ が最適な触媒であることが明らかとなった。

Table 4. Optimization of cyclization-rearrangement reactions for the synthesis of 3-hydroxyisoxazole **2a**.

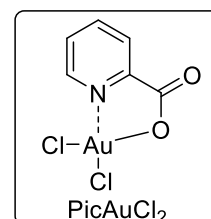


entry	catalyst	time (h)	yield (%) ^{a)}	
			2a	4a
1	AuCl	10	36 (44)	ND ^{b)}
2	CuCl ₂	24	NR ^{c)}	
3	PtCl ₂	11	NR ^{c)}	
4	AuCl ₃	2	74 (8)	8
5	AuBr ₃	6	64	ND ^{b)}
6	PicAuCl ₂ ^{d)}	2	86	8
7	None	24	NR ^{c)}	

a) Yields in parentheses are for the recovered **1a**.

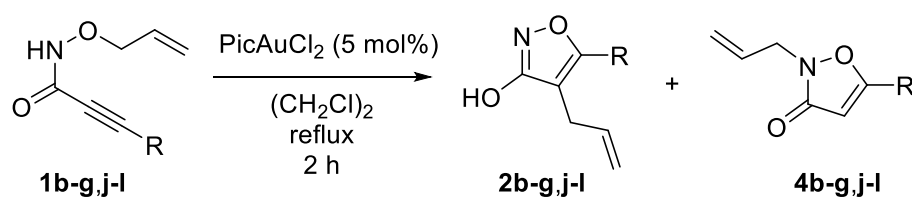
b) ND = Not detected. c) NR = No reaction.

d) Pic = 2-Picolinate



次に、本反応におけるアルキン末端の置換基効果について検討した (Table 5)。まず、ベンゼン環上のパラ位にメトキシ基およびトリフルオロメチル基、フッ素を有するヒドロキサメート **1b-d** を用い、前述の最適条件 (Table 4, entry 6) を用いて本反応を検討した (entries 1-3)。その結果、いずれの場合においても連続反応が効率的に進行し、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2b-d** が収率よく得られた。次に、アルキン末端にアルキル基をもつヒドロキサメート **1e-g** および **1j-l** を用いて本反応の検討を行った (entries 4-9)。その結果、鎖状のアルキル基や環状のアルキル基を有する **1e-g** および **1j-l** でも同様に反応が進行し、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2e-g** および **2j-l** が中程度から良好な収率で得られた。以上の結果から、本反応ではアルキン末端の置換基の種類に関わらず、いずれの場合も 3-ヒドロキシイソキサゾールが得られることが明らかとなった。また、entry 4 および entry 7 を除いて、いずれの場合も窒素上にアリル基が導入された 3-イソキサゾロン **4** が同時に得られた。3-イソキサゾロン **4** の生成について着目すると、entry 4 のメチル基をもつ **1e** の反応では、**4e** は得られなかったが、*tert*-ブチル基をもつ **1g** の反応では、**4g** が 15% の収率で得られた。これらの結果より、3-イソキサゾロン **4** の生成にはアルキン末端の置換基の立体的要因が関与していると考えられる。

Table 5. Substituent effects on the alkyne terminus.

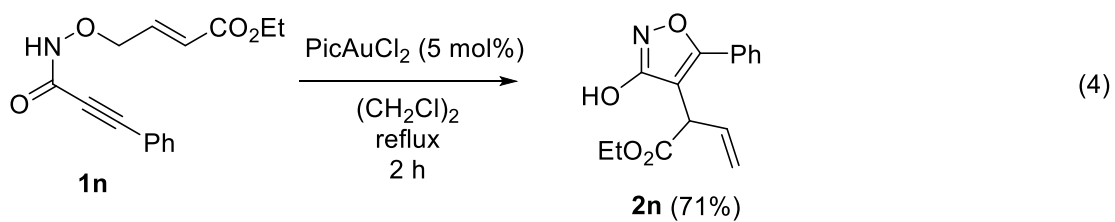
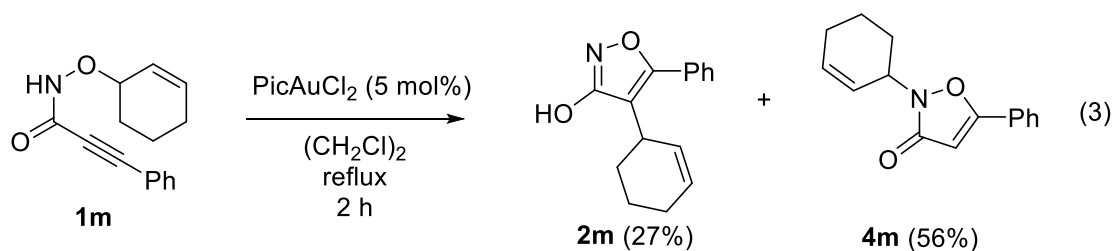
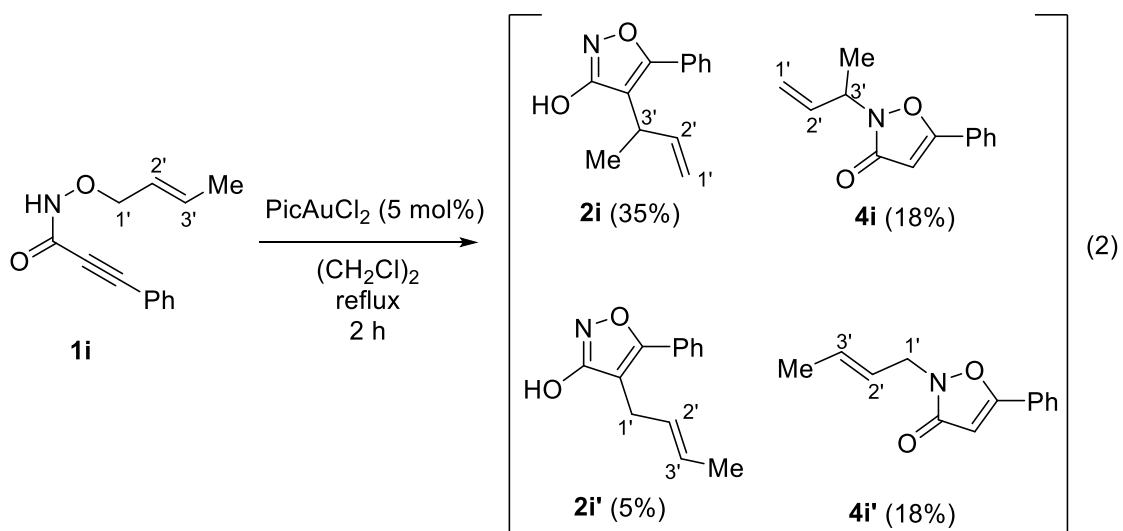
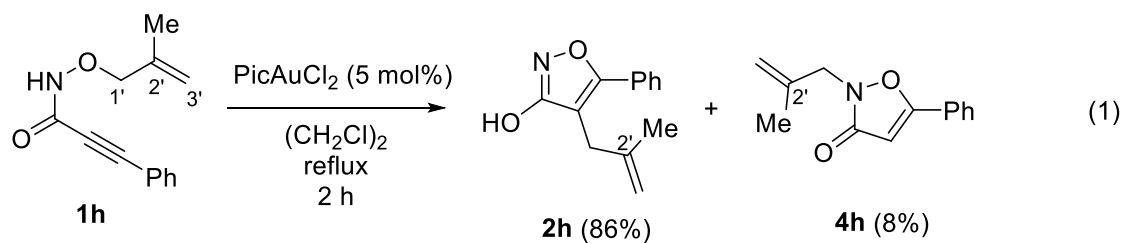


entry	substrate	R	yield (%)	
			2	4
1	1b	4-MeOC ₆ H ₄	2b : 78	4b : 9
2 ^{a)}	1c	4-CF ₃ C ₆ H ₄	2c : 75	4c : 5
3	1d	4-FC ₆ H ₄	2d : 88	4d : 6
4	1e	Me	2e : 65	4e : ND ^{b)}
5	1f	<i>n</i> -Bu	2f : 74	4f : 11
6 ^{a)}	1g	<i>t</i> -Bu	2g : 52	4g : 15
7	1j	<i>c</i> -propyl	2j : 72	4j : ND ^{b)}
8	1k	<i>c</i> -hexyl	2k : 75	4k : 11
9	1l	1-cyclohexenyl	2l : 90	4l : 3

a) The reactions were carried out for 4 h.

b) ND = Not detected.

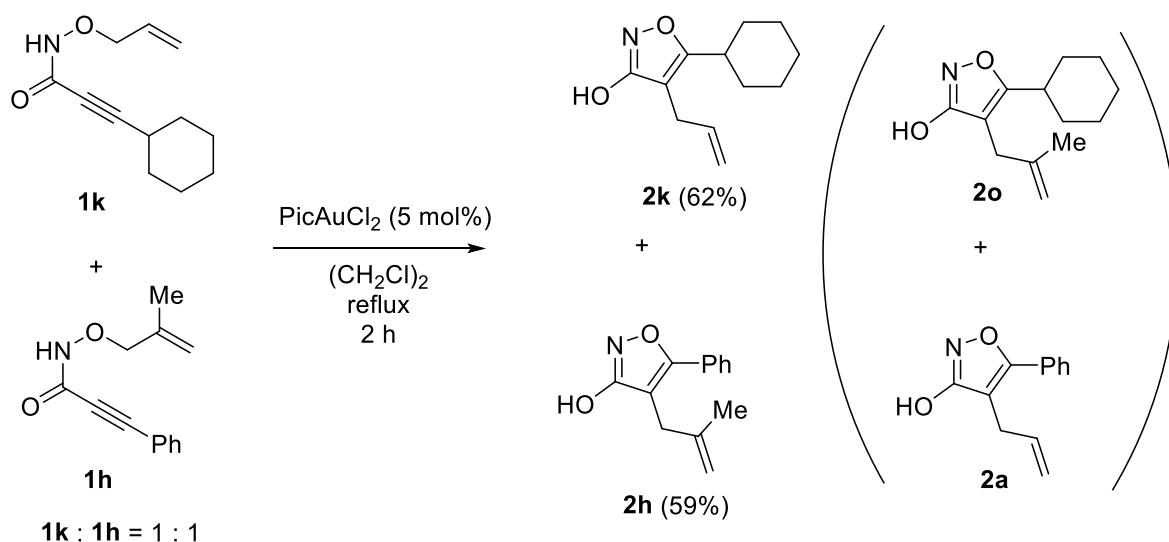
次に、本反応におけるアリル基上の置換基効果について検討した (Scheme 19)。まず、2' 位にメチル基をもつヒドロキサメート **1h** を用い、最適条件で本反応を検討したところ、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2h** が 86% と良好な収率で得られ、また 3-イソキサゾロン **4h** も同時に得られた (式 1)。次に、酸素原子上にクロチル基をもつヒドロキサメート **1i** を用いて本反応を検討したところ、イソキサゾールの 4 位にクロチル基の転位が進行した化合物 **2i** および **2i'** と、窒素原子上に転位が進行した化合物 **4i** および **4i'** が得られた (式 2)。なお、3' 位の炭素原子がイソキサゾール環の 4 位に導入された **2i** が主生成物として得られたことから、本反応は主経路として [3,3]-シグマトロピー転位型の反応を経由していることが示唆される。また、3-ヒドロキシイソキサゾール **2i'** も低収率ながら得られたことから、本反応の一部はクロチル基のカチオン型の [1,3]-シフトによる転位反応が進行していると考えられる。また、酸素原子上にシクロヘキセニル基をもつヒドロキサメート **1m** の反応では、上述とは異なり窒素原子上にシクロヘキセニル基が導入された 3-イソキサゾロン **4m** が主生成物として得られた (式 3)。この理由は、詳細については後述するが、シクロヘキセニル基の立体的なかさ高さのためと考えられる。一方、アリル基の末端にエステルを有するヒドロキサメート **1n** を用いた場合では、興味深いことに 3-ヒドロキシイソキサゾール **2n** が単一の生成物として得られた (式 4)。以上のことから、本反応ではアリル基の 2' 位にアルキル基を有する場合は 3-ヒドロキシイソキサゾールが効率的に得られるが、1' 位および 3' 位にアルキル基をもつ場合はアリル基の転位における位置選択性を制御できないことがわかった。一方、3' 位にエステルのような電子求引基を有する場合は、3-ヒドロキシイソキサゾールのみが得られることが明らかとなった。



Scheme 19. Substituent effects on the allyl moiety.

第2項 反応経路の考察

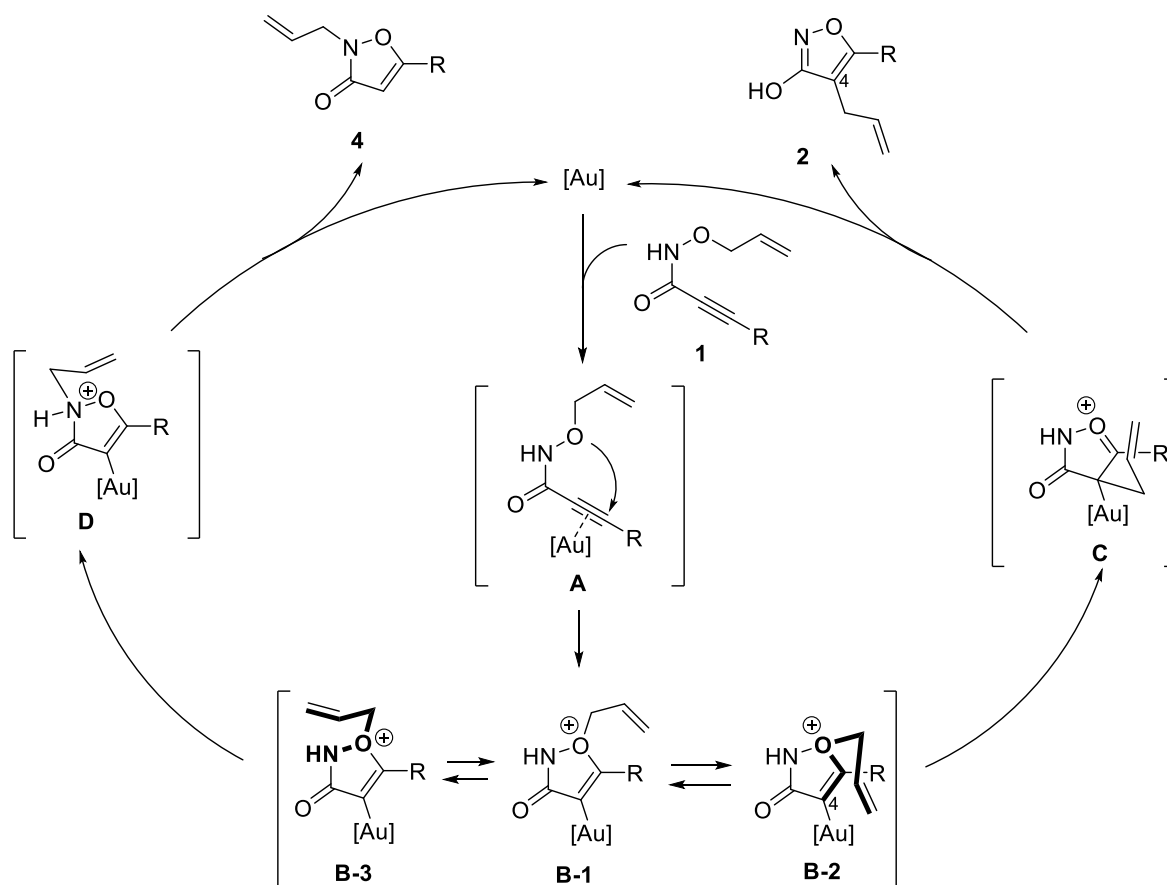
本連続反応において、3-ヒドロキシイソキサゾールの4位にアリル基が導入される主な反応経路は、前述の結果 (Scheme 19, 式 2) から、[3,3]-シグマトロピー転位による分子内反応と考えられる。そこで、本反応が分子内反応であることを確認するため、置換基の異なる二つの *O*-アリルヒドロキサメート類を用いて交差実験を行った (Scheme 20)。すなわち、アルキン末端にシクロヘキシル基と酸素原子上にアリル基をもつ **1k** および、アルキン末端にフェニル基と酸素原子上に 2-メチルアリル基をもつ **1h** の同モル量混合物を、1,2-ジクロロエタン還流条件下、PicAuCl₂ で処理したところ、閉環反応が進行した後、分子内で転位反応が進行した 3-ヒドロキシイソキサゾール **2k** および **2h** がそれぞれ中程度の収率で得られた。なお、分子間で転位反応が進行した交差生成物 **2o** および **2a** は得られなかった。この結果より、本反応におけるアリル基の転位反応は分子内反応で進行していることが明らかとなった。



Scheme 20. Crossover reaction of **1k** and **1h**.

以上の結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 21)。まず、*O*-アリルヒドロキサメート **1** が金触媒の配位により活性化され **A** となる。続いて、ヒドロキサメートのアルコキシ酸素原子が金触媒により活性化されたアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで、中間体 **B-1** が得られる。次に、アリル基の転位反応において二つのコンホメーションが考えられる。**B-2** は 6 員環遷移状態を形成しているコンホメーションであり、**B-3** は 5 員環遷移状態を形成するコンホメーションである。本反応の主経路では、**B-2** のコンホメーションから [3,3]-シグマトロピー転位によりアリル基の転位反応が進行し、中間体 **C** が生成すると考えられる。最後に、金触媒の再生と芳香化が進行することで、3-ヒドロキシイソキサゾール **2** が得られたと考えている。一方、3-イソキサゾロン **4** は **B-3** のコンホ

メーションからアリル基の転位反応が進行し、金触媒の再生とプロト脱メタル化によって得られたと考えている。²⁵⁾



Scheme 21. Plausible reaction pathway.

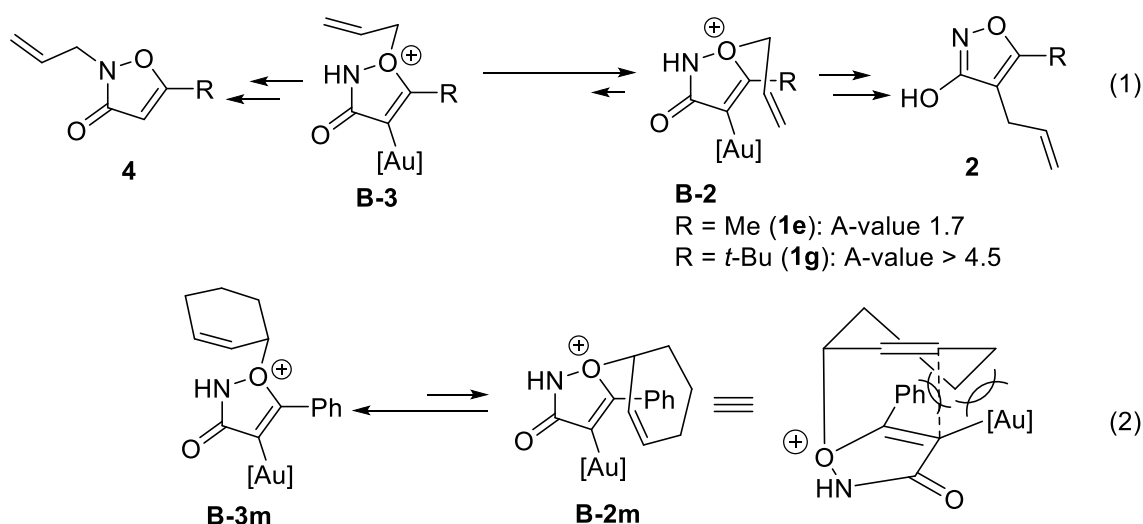
次に、上記の反応経路をもとに、以下の結果について考察した。

1. 本反応における3-イソキサゾロン **4** が生成する反応経路
2. クロチル基をもつヒドロキサマート **1i** から 3-ヒドロキシイソキサゾール **2i** および **2i'** が生成する反応経路
3. アリル基の 3' 位にエステルをもつヒドロキサマート **1n** から 3-ヒドロキシイソキサゾール **2n** が選択的に生成する反応経路

1. 本反応における3-イソキサゾロン **4** が生成する反応経路

本反応でアルキン末端に *tert*-ブチル基をもつヒドロキサマート **1g** (Table 5, entry 6) や、酸素原子上にシクロヘキセニル基をもつヒドロキサマート **1m** (Scheme 19, 式 3) を用いた場合には、3-イソキサゾロン **4** の収率が増加する傾向がみられる。特に、**1m** を用いた場合には **4m** の収率が顕著に増加した。これらの理由を次のように考察した (Scheme 22)。かさ高い置換基をもたない **1e** の場合 ($R = \text{Me}$: A-value^{注1} 1.7)、 R にかさ高い置換基をもつ **1g** の

場合 ($R = t\text{-Bu}$: A-value > 4.5) と比較して、**B-2** のコンホメーションを優位にとることが考えられる。そのため、**B-2** のコンホメーションをとる場合に素早く [3,3]-シグマトロピー転位が進行し、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2e** が選択的に得られたと考えられる (式 1, $R = \text{Me}$)。一方、アルキン末端に *tert*-ブチル基のようなかさ高い置換基をもつ **1g** の場合、**1e** と比較して立体障害のため **B-2** のコンホメーションが不利になるため、**B-3** のコンホメーションから転位反応が進行した 3-イソキサゾロン **4g** の収率が増加したと考えている (式 1, $R = t\text{-Bu}$)。また、酸素原子上にシクロヘキセニル基のような立体的にかさ高い置換基をもつ場合、**B-2m** のコンホメーションにおいて、シクロヘキセニル基とフェニル基や金触媒との立体反発が生じると考えられる (式 2)。その結果、**B-2m** のコンホメーションよりも **B-3m** のコンホメーションが優位となるため、3-イソキサゾロン **4m** の収率が増加したと考えている。

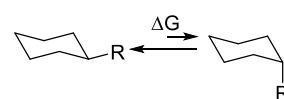


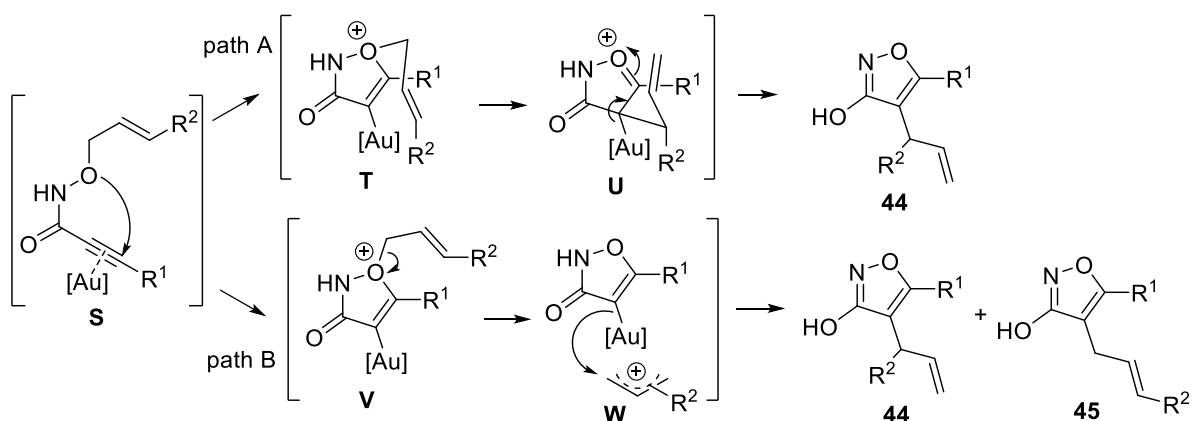
Scheme 22. Conformations of **1g** and **1m** bearing bulky substituents.

2. クロチル基をもつヒドロキサメート **1i** から 3-ヒドロキシイソキサゾール **2i** および **2i'** が生成する反応経路

前述の酸素原子上にクロチル基をもつヒドロキサメート **1i** の反応 (Scheme 19, 式 2) において、3-ヒドロキシイソキサゾール **2i** だけではなく **2i'** が得られている。そのため、本反応は [3,3]-シグマトロピー転位による反応経路 (Scheme 23, path A) だけでなく、一部はアリルカチオン **W** が生成し、生成したカチオンへの付加 (path B) により 3-ヒドロキシイソキサゾールが得られていることが考えられる (Scheme 23)。

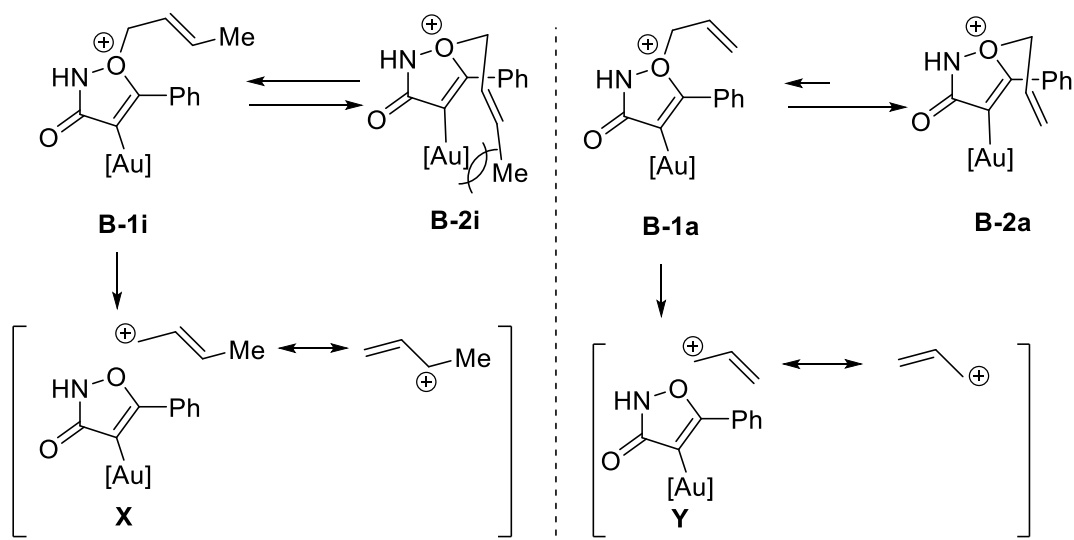
注¹ A-value とは一置換シクロヘキサンのアキシアル—エカトリアル相互変換におけるエネルギー差であり、立体的な影響を示す指標の一つである。²⁶⁾





Scheme 23. Other reaction pathway of allyl migration.

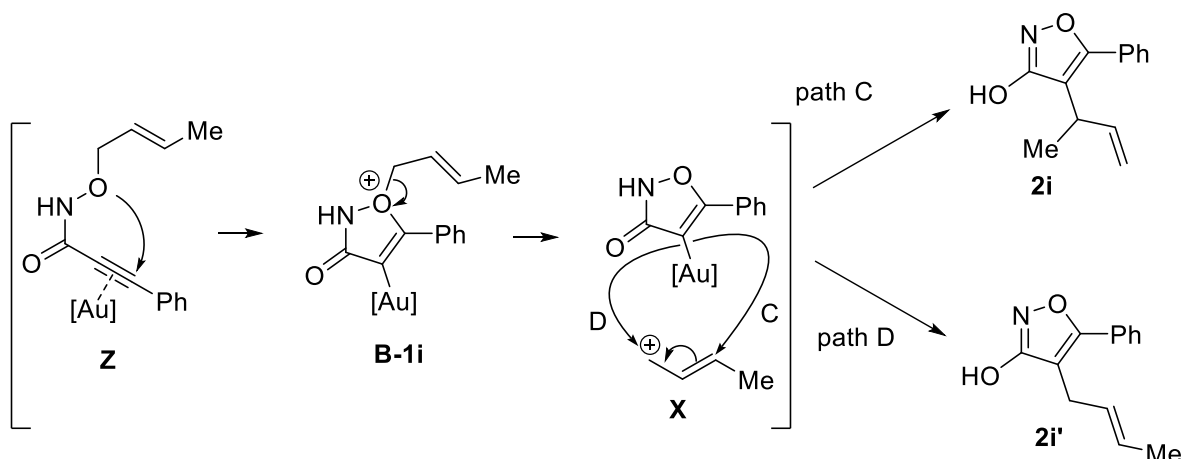
そこで、クロチル基をもつ **1i** において、Scheme 23 の path B を経由して反応が進行する理由を考察した。すなわち、**1i** の閉環反応後に生成する中間体 **B-2i** において、アリル基末端のメチル基と金触媒との立体反発が生じることから、アリル基をもつ **B-2a** と比較して **B-2i** のコンホメーションを経由した転位反応が進行しにくくなると考えられる (Scheme 24)。また、クロチルカチオンは安定な 2 級カチオンを経由するため、アリルカチオンと比較してクロチルカチオンは容易に生成すると考えられる。²⁷⁾ そのため、一部の **B-1i** のコンホメーションからクロチルカチオンが生成し、Scheme 23 の path B の反応経路でも 3-ヒドロキシイソキサゾールが得られたと考えている。



Scheme 24. Conformation of *O*-crotyl hydroxamate **1i**.

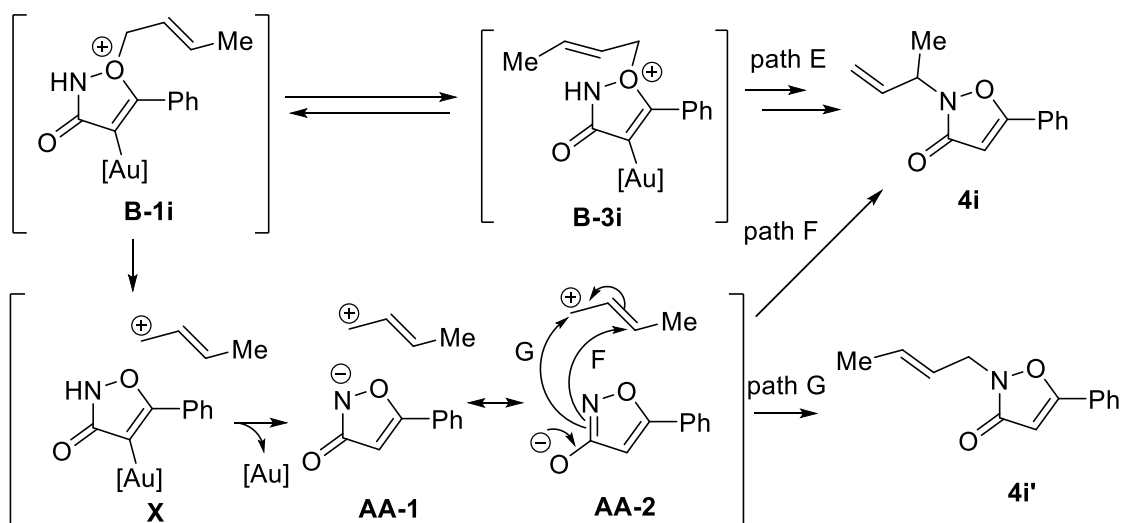
このような考えのもと、ヒドロキサメート **1i** のカルボカチオンを経由する転位反応の反応経路を考察した (Scheme 25)。すなわち、前述と同様に金触媒により活性化されたアルキ

ンに対しヒドロキサメートの酸素原子から閉環し、中間体 **B-1i** となる。続いて、クロチル基の脱離が進行し、クロチルカチオンが生成すると考えられる。²⁸⁾ 次にクロチルカチオンがイソキサゾールの4位へと導入されることで、3-ヒドロキシイソキサゾール **2** が得られると考えられる。クロチル基が4位へと導入される段階において、path Cのようにクロチルカチオン内部で炭素-炭素結合を形成する反応経路と、path Dのようにクロチルカチオン末端部で炭素-炭素結合を形成する反応経路が考えられる。そのため、化合物 **2i** だけではなく化合物 **2i'** も同時に得られたと考えられる。



Scheme 25. Proposed reaction pathway through the crotyl cation formation.

なお、本反応では3-イソキサゾロン **4i** および **4i'** が同程度の収率で得られている (Scheme 19, 式 2)。そこで、この理由を考察するため **4i** および **4i'** の生成経路について考察した (Scheme 26)。 **4i** の生成経路は **B-3** のコンホメーションから転位反応が進行する経路 (path E) およびクロチルカチオンの生成とプロト脱メタル化による **AA** の生成の後、クロチルカチオン内部で付加反応が進行する経路 (path F) が考えられる。一方、**4i'** の生成経路は、

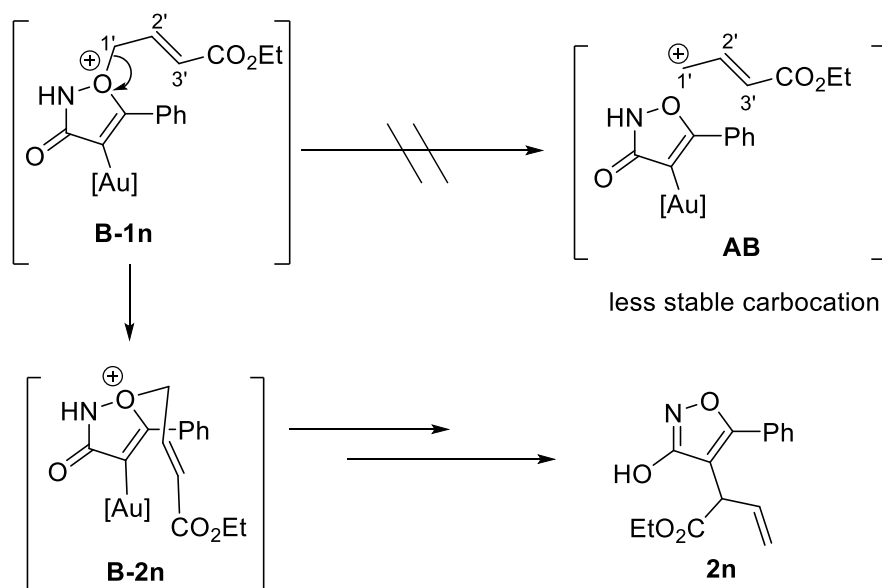


Scheme 26. Proposed reaction pathway for the formation of **4i** and **4i'**.

クロチルカチオンの生成および **AA** の生成を経由し、クロチルカチオン末端部で付加反応が進行する経路が考えられる (path G)。²⁹⁾ なお、クロチルカチオンへの付加反応は、一般に立体障害の小さい末端へ選択的に付加することが知られている。本反応では、**4i** が生成する path G だけではなく、**4i** が生成するクロチルカチオン内部に付加反応が進行する path F と転位反応が進行する path E も経由するため、**4i** および **4i'** が同程度の収率で生成したと考えている。

3. アリル基の 3' 位にエステルをもつヒドロキサメートを用いた反応における反応経路

一方、上記の結果と比較して、アリル基の末端にエステルをもつヒドロキサメート **1n** では 3-ヒドロキシイソキサゾール **2n** が単一の生成物として得られている (Scheme 19, 式 4)。これは、電子求引基であるエステルをもつことで 1' 位でのカルボカチオン生成が不利となるため、[3,3]-シグマトロピー転位による反応のみが進行した結果と考えられる (Scheme 27)。

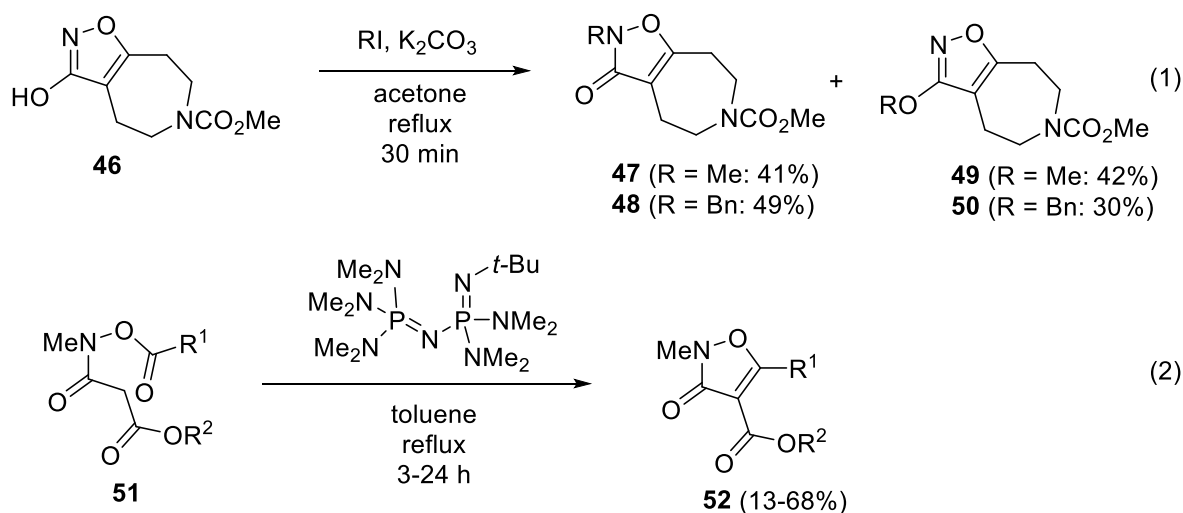


Scheme 27. Favored conformation of **1n** in the rearrangement of allyl moiety.

以上のように、著者はアルキンを有する *O*-アリルヒドロキサメートの金触媒による閉環－転位反応を利用した 3-ヒドロキシイソキサゾールの新規合成法の開発に成功した。本反応は様々なヒドロキサメートから簡便な操作で 4,5-二置換 3-ヒドロキシイソキサゾールが得られる優れた手法である。

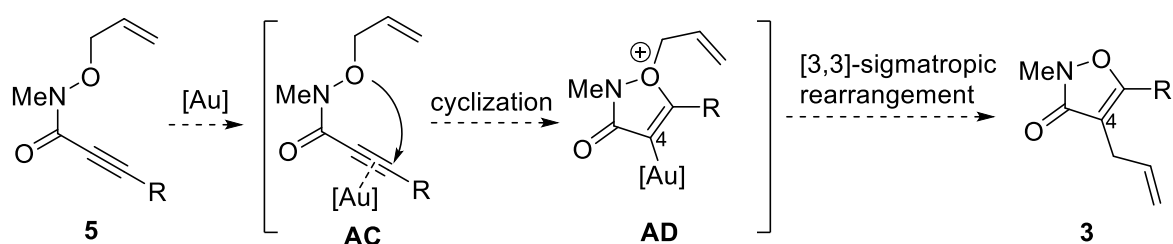
第2節 *N*-メチル-3-イソキサゾロン合成法の開発

第1章の Figure 2 で述べたように、3-ヒドロキシイソキサゾールの構造異性体である 3-イソキサゾロンも生物活性化合物に含まれているため、有用なヘテロ環化合物である。そのため、多置換 3-イソキサゾロンの合成法の開発研究も多く行われており、それらの例を Scheme 28 に示す。最も多く利用されている手法は、3-ヒドロキシイソキサゾール **46** の塩基性条件下ヨウ化アルキルを用いた *N*-アルキル化反応により 3-イソキサゾロン **47** および **48** を合成する方法である (式 1)。^{17, 30)} 本手法は簡便に様々なアルキル基を導入できるため、生物活性化合物の合成にも利用されている。しかし、この方法では目的の *N*-アルキル化体 **47** および **48** と同時に *O*-アルキル化体 **49** および **50** が得られる。また、位置異性体の生成を伴わない 3-イソキサゾロン選択的合成法も報告されている (式 2)。³¹⁾ すなわち、ヒドロキサメート **51** を強塩基で処理することで閉環反応が進行し、3-イソキサゾロン **52** が単一の生成物として得られるが中程度の収率である。



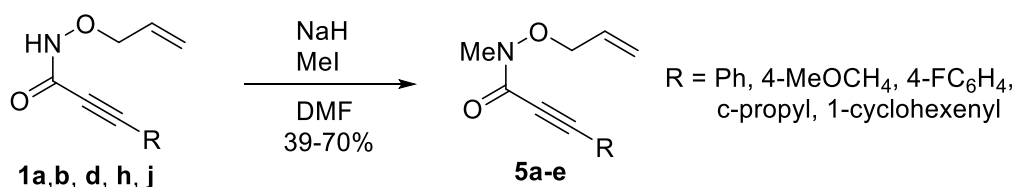
Scheme 28. Known synthetic method of 3-isoxazolones.

そこで著者は、より効率的かつ選択的な多置換 3-イソキサゾロン合成法の開発を目指して、窒素原子上にメチル基をもつヒドロキサメートの閉環-転位反応を計画した (Scheme 29)。すなわち、アルキンを有する *O*-アリルヒドロキサメート **1** の窒素上にメチル基を導入した **5** を金触媒で処理すると、第1節で述べた反応と同様にアルキンの活性化および閉環反応が進行し、中間体 **AD** が生成すると考えられる。続いて、イソキサゾール環の 4 位へとアリル基の転位が進行することで、選択的に 3-イソキサゾロン **3** が得られると考えた。



Scheme 29. Synthetic strategy for 3-isoxazolones via cyclization-rearrangement reactions.

まず、窒素上にメチル基をもつヒドロキサマート **5** の合成を行った (Scheme 30)。文献³²⁾の方法に従い、ヒドロキサマート **1a** および **1b**、**1d**、**1h**、**1j** を水素化ナトリウム存在下、ヨウ化メチルで処理して *N*-メチル化を行い、目的の *N*-メチルヒドロキサマート **5a-e** を 39-70% の収率で合成した。



Scheme 30. Preparation of *N*-methyl hydroxamates **5a-e**.

次に、アルキンを含む *N*-メチルヒドロキサマート **5** の金触媒による閉環-転位反応を検討した (Table 6)。まず、前述の 3-ヒドロキシイソキサゾール合成法の最適条件である 1,2-ジクロロエタン還流条件下 PicAuCl₂ (5 mol%) を用いる反応条件で **5a** を用いた連続反応を行うと、期待通り閉環反応と転位反応が進行し、目的の *N*-メチル-3-イソキサゾロン **3a** が

Table 6. Cyclization-rearrangement reactions of *N*-methyl hydroxamates **5a-e** for the synthesis of 3-isoxazolones.

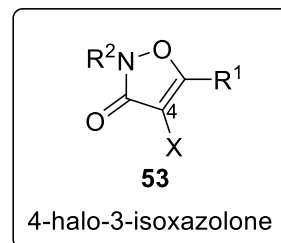
entry	substrate	R	product	yield (%)
1	5a	Ph	3a	97
2	5b	4-MeOC ₆ H ₄	3b	85
3	5c	4-FC ₆ H ₄	3c	88
4	5d	c-propyl	3d	82
5	5e	1-cyclohexenyl	3e	79

97%の収率で得られた (entry 1)。次にアルキン末端の置換基としてベンゼン環上の置換基効果を検討したところ、ベンゼン環上のパラ位にメトキシ基やフッ素を有するヒドロキサメート **5b** および **5c** でも反応は効率的に進行し、目的の *N*-メチル-3-イソキサゾロン **3b** および **3c** が良好な収率で得られた (entries 2 and 3)。次にアルキン末端にシクロプロピル基やシクロヘキセニル基をもつ **5d** および **5e** の場合でも反応が進行し、対応する *N*-メチル-3-イソキサゾロン **3d** および **3e** が良好な収率で得られることが明らかとなった (entries 4 and 5)。

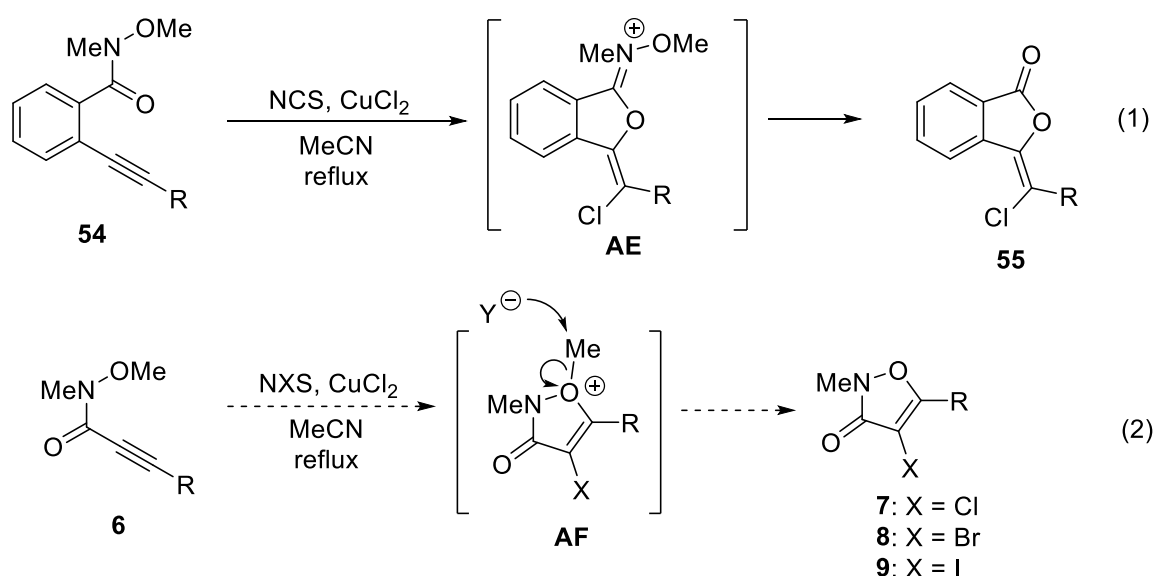
以上のように、著者は窒素原子上にメチル基をもつ *O*-アリルヒドロキサメートの閉環転位反応による 4,5-二置換 3-イソキサゾロンの合成に成功した。本反応ではいずれの *N*-メチル-*O*-アリルヒドロキサメートを用いた場合でも目的の 3-イソキサゾロンが高収率で得られることが明らかとなった。

第3節 *N,O*-ジメチルヒドロキサメートのハロ環化反応による 4-ハロ-3-イソキサゾロン合成法の開発

前節で述べたように著者は選択的かつ効率的な多置換 3-イソキサゾロン合成法を開発した。しかし、本手法ではイソキサゾール環の 4 位に導入できる置換基がアリル基に限定される。そこで著者は、4 位へ様々な置換基を導入することを考慮して、4 位がハロゲン化された 3-イソキサゾロンに着目した。すなわち、4-ハロ-3-イソキサゾロン **53** を合成すれば、ハロゲンを足掛かりとして様々な置換基導入が可能であると考えられる。

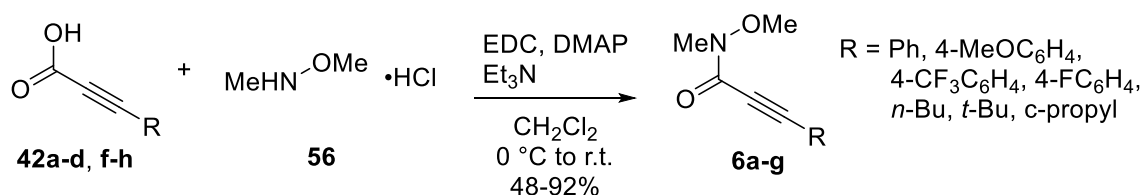


そこで、4-ハロ-3-イソキサゾロン合成法を開発する目的で、アルキンを含む *N,O*-ジメチルヒドロキサメート **6** のハロ環化反応に着目した (Scheme 31)。これまでに当研究室ではアルキンを含む *N,O*-ジメチルヒドロキサメート **54** のハロ環化反応の開発に成功している (式 1)。³³⁾ そこで著者は、この手法をヒドロキサメート **6** に適応すれば、イソキサゾール環の構築とハロゲン化が一挙に進行し、4-ハロ-3-イソキサゾロン **7-9** が得られると考えた (式 2)。



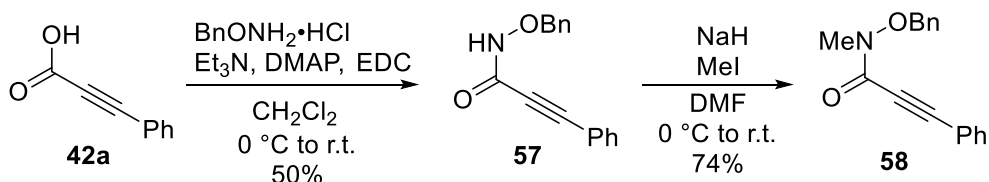
Scheme 31. Halocyclization of *N,O*-dimethyl hydroxamates bearing alkyne.

まず、アルキンを含む *N,O*-ジメチルヒドロキサメート **6a-g** の合成を行った (Scheme 32)。文献²³⁾の方法に従い、プロピオール酸 **47a-d, f-h** をトリエチルアミンおよび DMAP 存在下、EDC を縮合剤として用いて *N,O*-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 **56** と縮合させることで、目的のヒドロキサメート **6a-g** を 48-92% の収率で合成した。



Scheme 32. Preparation of *N,O*-dimethyl hydroxamates **6a-g**.

続いて、酸素原子上の置換基としてベンジル基をもつ *O*-ベンジルヒドロキサメート **58** の合成を行った (Scheme 33)。ヒドロキサメート **6** の合成法と同様に、プロピオール酸 **47a** をトリエチルアミンおよび DMAP 存在下、EDC を縮合剤として *O*-ベンジルヒドロキシアミン塩酸塩と縮合させることで、*O*-ベンジルヒドロキサメート **57** を合成した。次に、ヒドロキサメート **57** を水素化ナトリウム存在下、ヨウ化メチルで処理することで *N*-メチル化を行い、目的の *O*-ベンジル-*N*-メチルヒドロキサメート **58** を合成した。

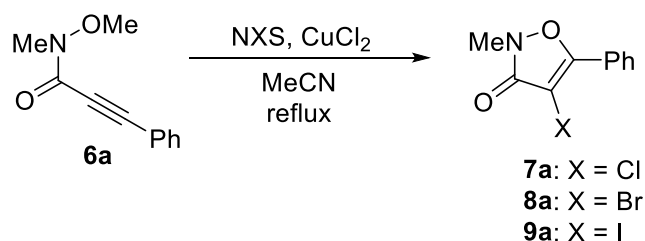


Scheme 33. Preparation of *O*-benzyl-*N*-methyl hydroxamate **58**.

次に、アルキン末端にフェニル基をもつ *N,O*-ジメチルヒドロキサメート **6a** のハロ環化反応を検討した (Table 7)。以前の研究³²⁾を参考に、2 当量の NCS および 2.5 当量の塩化銅 (II) 存在下 **6a** をアセトニトリル還流条件でハロ環化反応を検討した (entry 1)。その結果、期待通りハロ環化反応が進行し、目的の 4-クロロ-3-イソキサゾロン **7a** が 84% の収率で得られた。次に、3-イソキサゾロン **7a** の収率の向上を目指して、NCS と塩化銅 (II) の当量数を検討した。まず、2 当量の NCS と 1 当量の塩化銅 (II) を用いると、**7a** の収率が低下した (entry 2)。一方、塩化銅 (II) 非存在下 2 当量の NCS のみで本反応を行った場合は、**7a** は全く得られなかった (entry 3)。次に、NCS 非存在下 2.5 当量の塩化銅 (II) のみで反応を検討したところ、全く反応は進行しなかった (entry 4)。これらの結果から、本反応では塩化銅 (II) と NCS の両方が必要であることが分かった。次に、2.5 当量の塩化銅と、NCS を 1.5 当量まで減量した場合、目的の化合物 **7a** が 84% の収率で得られることが明らかとなった (entry 5)。この結果から、塩素原子を導入する環化反応は entry 5 の条件が最適であることが分かった。次に、他のハロゲンを導入する目的で、様々な *N*-ハロスクシンイミド (NBS および NIS) を用いて本反応を検討した。1.5 当量の NBS および 2.5 当量の塩化銅 (II) を用いたところ、期待通りハロ環化反応が進行し、目的の 4-ブロモ-3-イソキサゾロン **8a** が 94% の収率で得られた (entry 6)。また、本反応において、4 位に塩素が導入されたイソ

キサゾロン **7a** は得られなかったため、イソキサゾロンに導入されるハロゲンは NBS 由来であることが明らかとなった。なお、塩化銅 (II) 非存在下 2 当量の NBS を用いて本反応を検討したところ、entry 3 の NCS の場合とは異なり、目的の化合物 **8a** が 27% の収率で得られた (entry 7)。次に、1.5 当量の NIS および、2.5 当量の塩化銅 (II) を用いて本反応を行った場合でも、目的の 4-ヨード-3-イソキサゾロン **9a** が高収率で得られた (entry 8)。さらに、NIS を用いた場合では、塩化銅 (II) を 1 当量まで減量してもヨード環化反応が進行し、目的の化合物 **9a** が 96% の収率で得られた (entry 9)。なお、塩化銅 (II) 非存在下 2 当量の NIS を用いて本反応を検討したところ、目的の化合物 **9a** が中程度の収率で得られた (entry 10)。以上の結果から、本ハロ環化反応では、塩素原子および、臭素原子、ヨウ素原子のいずれも導入可能であることが明らかとなった。

Table 7. Optimization of the halocyclization of *N,O*-dimethyl hydroxamate **6a**.



entry	NXS (eq.)	CuCl ₂ (eq.)	time (h)	X	yield (%) ^{a)}
1	NCS (2)	2.5	6	Cl	84
2	NCS (2)	1.0	6	Cl	64
3	NCS (2)	-	24	Cl	NR ^{b)} (99)
4	-	2.5	24	Cl	NR ^{b)} (99)
5	NCS (1.5)	2.5	6	Cl	84
6	NBS (1.5)	2.5	2	Br	94
7	NBS (2)	-	24	Br	27 (63)
8	NIS (1.5)	2.5	2	I	96
9	NIS (1.5)	1.0	2	I	96
10	NIS (2)	-	24	I	53 (45)

a) Yields in parentheses are for the recovered **6a**.

b) NR = No reaction.

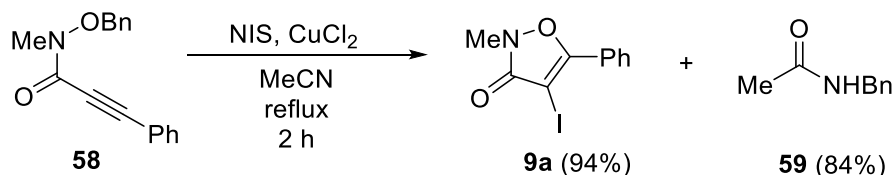
次に、本反応におけるアルキン末端の置換基効果を検討した (Table 8)。まず、ベンゼン環上のパラ位の置換基効果を検討したところ、メトキシ基およびトリフルオロメチル基、フッ素をもつ **6b-d** の場合では NCS および NBS、NIS のいずれを用いた場合でも、目的の 4-

ハロ-3-イソキサゾロン **7b-d** および **8b-d**、**9b-d** が良好な収率で得られた (entries 1-9)。続いて、アルキン末端にアルキル基をもつヒドロキサメート **6e-g** を用いて本反応を検討した。その結果、NCS を用いた場合では目的の 4-クロロ-3-イソキサゾロン **7e-g** は低収率でしか得られなかった (entries 10, 13, and 16)。一方、NBS および NIS を用いた場合では反応が効率的に進行し、目的の 4-ハロ-3-イソキサゾロン **8e-g** および **9e-g** が良好な収率で得られた (entries 11, 12, 14, 15, 17, and 18)。これらの結果から、NCS を用いたハロ環化反応と比較して、NBS および NIS を用いたハロ環化反応の場合、目的の 4-ハロ-3-イソキサゾロンが高収率で得られることが明らかとなった。

Table 8. Substituent effects on the alkyne terminus for the synthesis of 4-halo-3-isoxazolones.

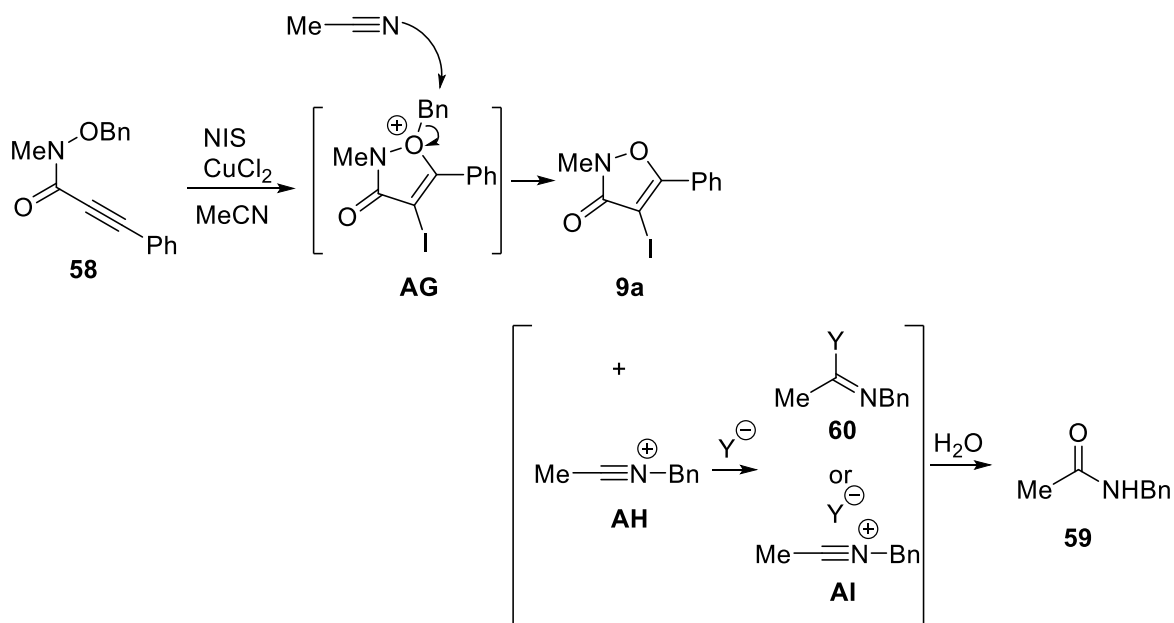
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>6b-g</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>method MeCN reflux</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>7: X = Cl 8: X = Br 9: X = I</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 200px;"> <p>method A: NCS (1.5 eq.), CuCl₂ (2.5 eq.), 6 h. B: NBS (1.5 eq.), CuCl₂ (2.5 eq.), 2 h. C: NIS (1.5 eq.), CuCl₂ (1.0 eq.), 2 h.</p> </div> </div>					
entry	substrate	R	method	product	yield (%)
1	6b	4-MeOC ₆ H ₄	A	7b	61
2			B	8b	86
3			C	9b	93
4	6c	4-CF ₃ C ₆ H ₄	A	7c	70
5			B	8c	87
6			C	9c	90
7	6d	4-FC ₆ H ₄	A	7d	83
8			B	8d	90
9			C	9d	95
10	6e	<i>n</i> -Bu	A	7e	29
11			B	8e	74
12			C	9e	95
13	6f	<i>t</i> -Bu	A	7f	23
14			B	8f	87
15			C	9f	76
16	6g	<i>c</i> -propyl	A	7g	49
17			B	8g	68
18			C	9g	95

本反応の反応経路を解明する目的で、酸素原子上にベンジル基をもつヒドロキサメート **58** の NIS を用いたハロ環化反応を検討した (Scheme 34)。その結果、ハロ環化反応は効率的に進行し、4-ヨード-3-イソキサゾロン **9a** が 94% の収率で得られ、同時に *N*-ベンジルアセトアミド **59** が 84% の収率で得られた。



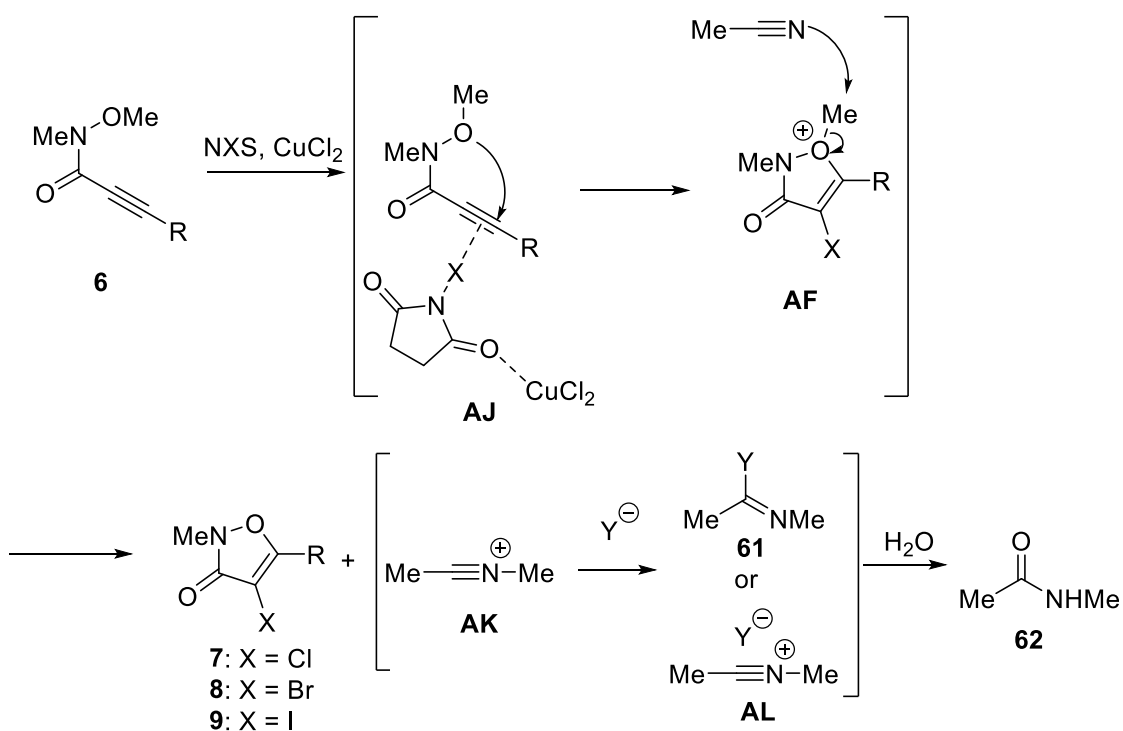
Scheme 34. Halocyclization of *O*-benzyl-*N*-methyl hydroxamate **58**.

次に、アセトアミド **59** が生成する反応経路を考察した (Scheme 35)。まず、ハロ環化反応により中間体 **AG** が生成すると考えられる。次に、溶媒であるアセトニトリルによって中間体 **AG** のベンジル基が捕捉され、4-ヨード-3-イソキサゾロン **9a** および *N*-ベンジルトリリウムイオン **AH** が生成すると考えられる。³⁴⁾ 続いて、求核種 (Y) によってトリリウムイオン **AH** が捕捉され **60** もしくは **AI** が生成し、³⁵⁾ 最後に水が付加することで *N*-ベンジルアセトアミド **59** が得られたと考えている。なお、求核種は NXS から発生するスクシンイミドアニオンおよび塩化銅 (II) から発生する塩化物イオンであると考えているが、詳細は不明である。



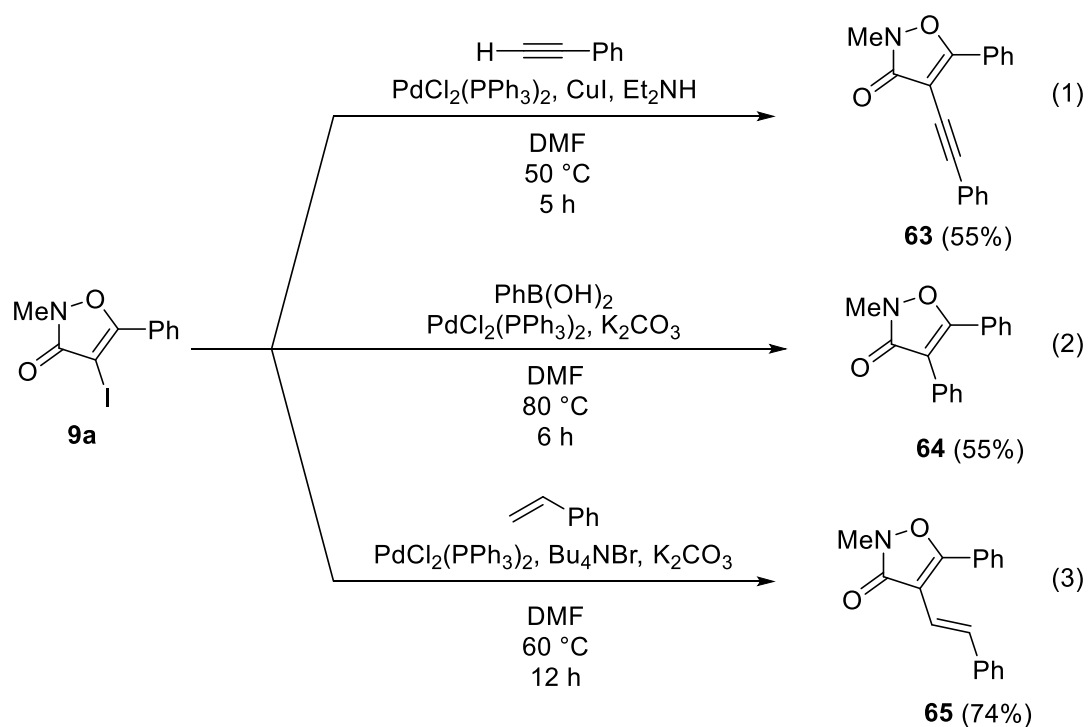
Scheme 35. Proposed reaction pathway for the formation of *N*-benzyl acetamide.

以上の結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 36)。まず、塩化銅 (II) により *N*-ハロスクシンイミドのハロゲン原子とアルキンが活性化されることで中間体 **AJ** が生成する。³⁶⁾ 次に、ヒドロキサメートのアルコキシ酸素原子が活性化されたアルキンを攻撃し、*5-endo-dig* 様式で閉環することで、中間体 **AF** が生成する。続いて、溶媒であるアセトニトリルによってメチル基が捕捉され、目的の 4-ハロ-3-イソキサゾロン **7-9** が得られたと考えている。なお、*N*-メチルニトリリウムイオン **AK** は求核種 (Y) により捕捉され、最後に水が付加することで *N*-メチルアセトアミド **62** へと変換されたと考えられる。



Scheme 36. Plausible reaction pathway of halocyclization.

本反応で得られた 4-ハロ-3-イソキサゾロンの有用性を確認する目的で、炭素－炭素結合形成ができる三種類のクロスカップリング反応を検討した (Scheme 37)。まず、**9a** とフェニルアセチレンを用いて菌頭カップリング反応を検討した (式 1)。文献³⁷⁾の方法を参考に、DMF 中、ジエチルアミン存在下、触媒として PdCl₂(PPh₃)₂ およびヨウ化銅 (I) を用いて反応を行った結果、4 位にアルキンが導入されたイソキサゾロン **63** が中程度の収率で得られた。次に、**9a** とフェニルボロン酸の鈴木－宮浦カップリング反応を検討した (式 2)。文献³⁸⁾の方法を参考に、**9a** およびフェニルボロン酸を DMF 中、K₂CO₃ 存在下、PdCl₂(PPh₃)₂ 触媒で処理したところ、フェニル基の導入されたイソキサゾロン **64** が得られた。さらに、**9a** とスチレンの Heck 反応³⁸⁾を検討したところ、化合物 **65** を得ることに成功した (式 3)。このように、4-ヨード-3-イソキサゾロン **9** は様々なカップリング反応にも利用できることが明らかとなった。



Scheme 37. Cross-coupling reactions of 4-iodo-3-isoxazolone **9a**.

以上のように著者はアルキンを有する *N,O*-ジメチルヒドロキサメートのハロ環化反応を利用した 4-ハロ-3-イソキサゾロンの合成に成功した。また、得られた 4-ヨード-3-イソキサゾロンは、カップリング反応により 4 位へと様々な置換基を導入できることを見出した。

第2章 アルキンを有するオキシムエーテルの閉環一付加環化反応による架橋型イソキサゾリジンの合成

前章で述べたように、イソキサゾール誘導体は様々な生物活性化合物に含まれている有用なヘテロ環化合物である。また、その還元体であるイソキサゾリジンも同様に天然物や生物活性化合物に含まれている。³⁹⁾ その中でも架橋型イソキサゾリジンを含む天然物も単離されており、その例を Figure 3 に示す。細胞毒性を示す *Securinega* アルカロイドの virosaine A (**66**)⁴⁰⁾ や、*Lycopodium japonicum* から単離された炎症誘発因子阻害作用を示す lycojaponicum A (**67**)⁴¹⁾、*Alstonia pneumatophora* から単離された抗腫瘍活性を示す alsmaphorazine A (**68**)⁴²⁾ が報告されている。このように架橋構造をもつイソキサゾリジンはその興味深い構造だけでなく、骨格特有の生物活性を示す可能性が期待できる魅力的な構造単位である。従って、架橋型イソキサゾリジンの合成法の開発は有機合成化学および創薬の観点から重要な課題の一つである。

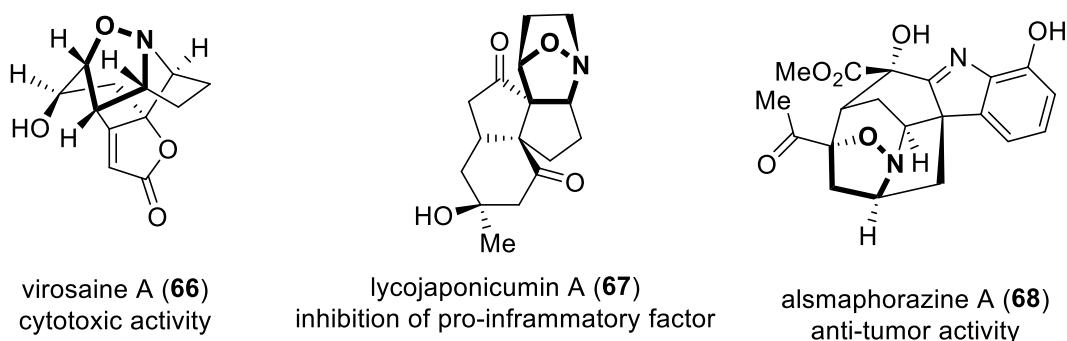
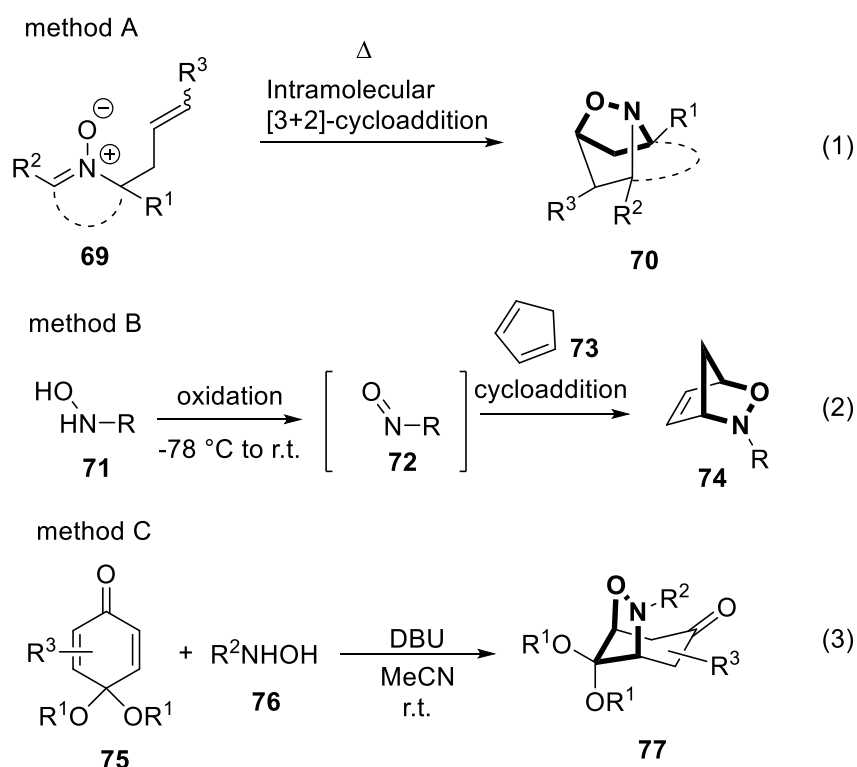


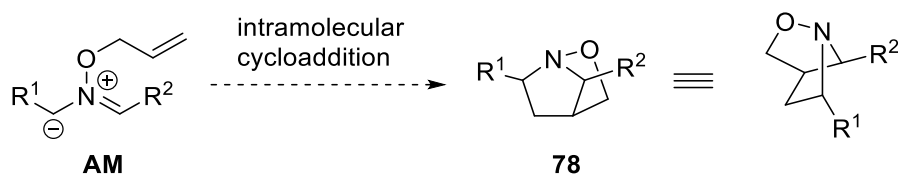
Figure 3. Isoxazolidine motifs in natural products.

これまでに報告されている架橋型イソキサゾリジンの合成法を Scheme 38 に示す。まず、method A に示した手法は、ニトロソ **69** の分子内に存在するオレフィンとの分子内[3+2]-付加環化反応による架橋型イソキサゾリジン **70** の合成法である (式 1, method A)。⁴³⁾ 本手法は信頼性の高い実用的な手法であるが、反応完結まで長時間が必要である場合が多い (> 36 h)。また、ニトロソ化合物 **72** とシクロペンタジエン **73** との[4+2]-付加環化反応による架橋型イソキサゾリジン **74** の合成法も報告されている (式 2, method B)。⁴⁴⁾ 本手法では、ヒドロキサム酸 **71** から調製したニトロソ化合物 **72** とシクロペンタジエン **73** の分子間付加環化反応により、架橋型イソキサゾリジン **74** が得られる。さらに、キノンジアルキルアセタール **75** とヒドロキシアミン **76** を用いた、連続的なマイケル付加反応による架橋型イソキサゾリジン **77** の合成法も報告されている (式 3, method C)。⁴⁵⁾ しかし、method B および method C では、多くの天然物に含まれている橋頭位に窒素原子を有する架橋型イソキサゾリジンを合成することは困難である。



Scheme 38. Known synthetic methods for bridged isoxazolidines.

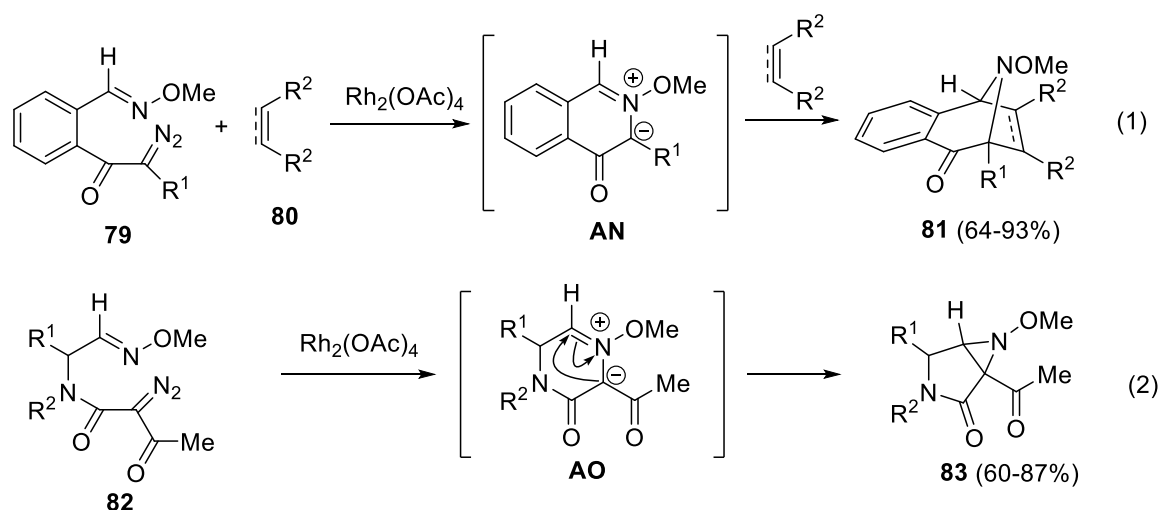
そこで著者は、従来とは異なる架橋型イソキサゾリジンの合成法の開発を目的として、酸素原子上にアリル基をもつ *N*-アルコキシアゾメチンイリド **AM** を用いた分子内付加環化反応に着目した (Scheme 39)。すなわち、アルコキシ基上の二重結合部分を親双極子とし、分子内に存在するアゾメチンイリドとの[3+2]-付加環化反応が進行すれば、新たな架橋型イソキサゾリジン **78** が合成できると考えた。



Scheme 39. Intramolecular cycloaddition of *N*-alkoxyazomethine ylides for the synthesis of bridged isoxazolidines.

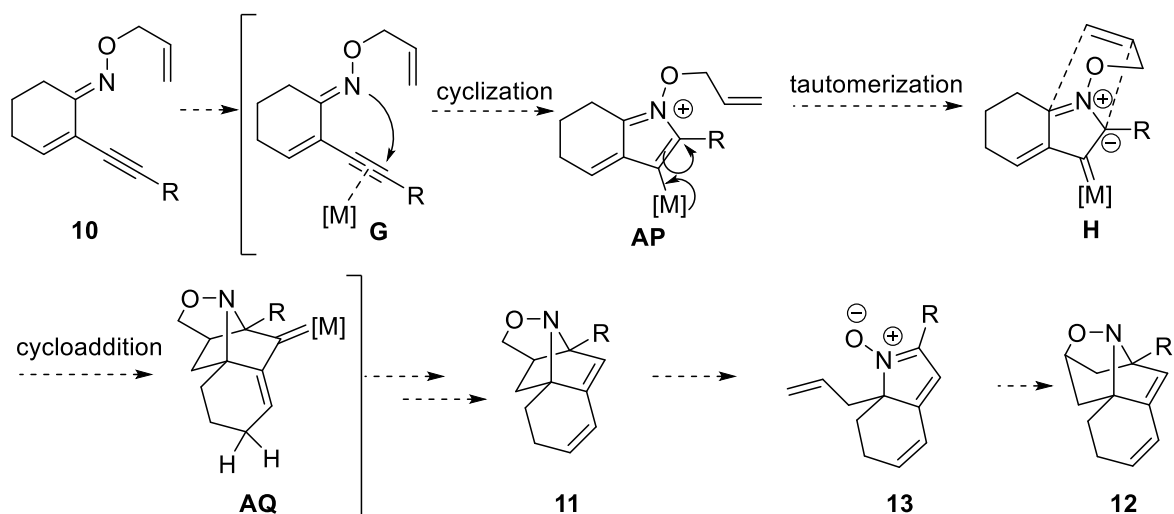
N-アルコキシアゾメチンイリドを用いた反応はこれまでに数例しか報告されていない (Scheme 40)。⁴⁶⁾ Padwa らは分子内にジアゾ基をもつオキシムエーテル **79** をロジウム触媒で処理することでアゾメチンイリド **AN** を調製し、親双極子 **80** との付加環化反応を行っている (式 1)。また、McMills らは *N*-アルコキシアゾメチンイリドを経由したアジリジン **83** の合成を報告している (式 2)。すなわち、ジアゾ基をもつオキシムエーテル **82** をロジウム触

媒で処理するとアゾメチンイリド **AO** の閉環反応が進行し、アジリジン **83** が生成する。しかし、これらの方法は窒素原子上の置換基がメトキシ基に限定されているため、アルコキシ基は有効に活用されていない。また、これまでに報告されている *N*-メトキシアゾメチンイリドの生成法は、ジアゾ化合物をロジウム触媒で処理する手法のみであり、窒素分子の脱離を伴う本手法は原子効率の観点から改善の余地がある。



Scheme 40. Known reactions utilizing *N*-alkoxyazomethine ylides.

このような背景のもと、新しい *N*-アルコキシアゾメチンイリドの発生法を用いた付加環化反応による架橋型イソキサゾリジンの合成を計画した (Scheme 41)。すなわち、 α 位にアルキンを含む *O*-アリルオキシシムエーテル **10** のアルキン部位が遷移金属触媒で活性化されれば、オキシシム窒素原子が活性化されたアルキンへ攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで、カルベノイドを有する *N*-アルコキシアゾメチンイリド **H** が生成すると考えられる。⁴⁷⁾

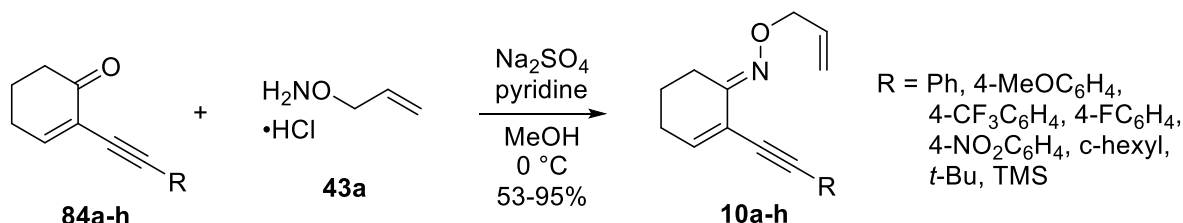


Scheme 41. Synthetic strategy for bridged isoxazolidines via cyclization-cycloaddition reactions.

続いて、アルコキシ基上のアルケン部位（親双極子）との付加環化反応が進行すれば架橋型イソキサゾリジン **11** が生成する。さらにイソキサゾリジンの開環⁴⁸⁾ とさらなる付加環化反応が進行すれば、新たな架橋型イソキサゾリジン **12** が得られると考えた。本手法は、複雑な架橋構造をもつイソキサゾリジンを一度の反応操作で効率的に構築できるだけでなく、基質に存在するすべての原子が生成物中に組み込まれるため、原子効率の観点からも優れた手法になり得る。

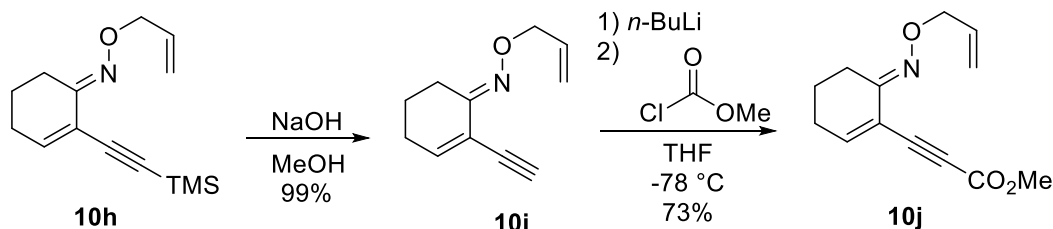
第 1 節 分子内付加環化反応による架橋型イソキサゾリジンの合成

まず、基質となる *O*-アシルオキシムエーテル **10a-h** の合成を行った。文献既知である α 位にアルキンをもつシクロヘキセノン **84a-h**⁴⁹⁾ をピリジンおよび Na₂SO₄ 存在下、*O*-アシルヒドロキシアミン塩酸塩 **43a** との縮合反応を行い、目的の (*E*)-オキシムエーテル **10a-h** を 53-95% の収率で合成した (Scheme 42)。



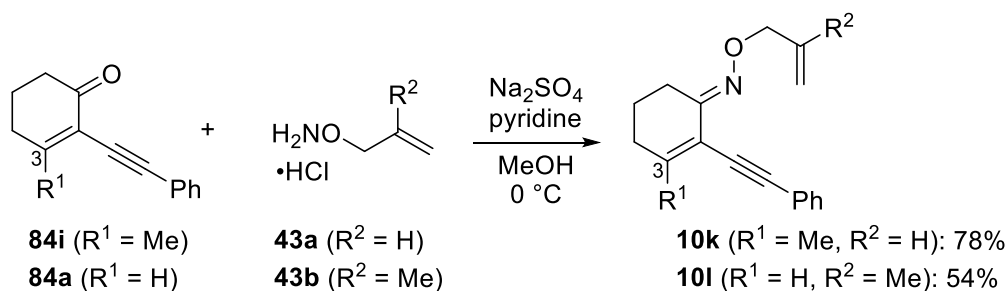
Scheme 42. Preparation of oxime ethers **10a-h**.

また、オキシムエーテル **10h** を文献⁵⁰⁾の方法に従い TMS 基を除去した後、末端アルキン **10i** を *n*-BuLi を用いてリチウムアセチリドとし、クロロギ酸メチルで処理して⁵¹⁾ エステルをもつ (*E*)-オキシムエーテル **10j** を合成した (Scheme 43)。



Scheme 43. Preparation of oxime ether **10j**.

また、シクロヘキセン環の 3 位にメチル基をもつ (*E*)-オキシムエーテル **10k** および酸素原子上に 2-メチルアシル基をもつ (*E*)-オキシムエーテル **10l** も、前述と同様の方法で合成した (Scheme 44)。



Scheme 44. Preparation of oxime ethers **10k** and **10l**.

次に、アルキンを有するオキシムエーテル **10a** を用いた閉環一分子内付加環化反応を検討した (Table 9)。まず、オキシムエーテル **10a** を 1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として塩化金 (III) を用いて閉環一分子内付加環化反応を検討したところ、期待通り分子内付加環化反応が進行したと考えられる 3,6-methanopyrrolo[1,2-*b*]isoxazole 骨格をもつ **11a** およびニトロソ **13a** がそれぞれ 35%および 12%の収率で得られた (entry 1)。なお、ニトロソ **13a** は、**11a** のイソキサゾリジンが開環して得られたと考えられる。そこで、より効率的に架橋型イソキサゾリジン **11a** を得る目的で、様々な遷移金属触媒を検討した。塩化金 (I) を用いた場合、架橋型イソキサゾリジン **11a** およびニトロソ **13a** がそれぞれ 44%および 14%の収率で得られた (entry 2)。しかし、塩化銅 (II) および AgBF₄を用いた場合では、**11a** および **13a** は低収率でしか得られなかった (entries 3 and 4)。次に、本反応における塩化金 (I) の配位子を検討した。PPh₃をもつ塩化金 (I) を用いて反応を行ったところ、架橋型イソキサゾリジン **11a** およびニトロソ **13a** がそれぞれ 46%および 24%の収率で得られた (entry 5)。しかし、PPh₃と比較して σ ドナー性の低い P(OPh)₃⁵²⁾をもつ塩化金 (I) を用いた場合、**11a** の収率がわずかに低下した (entry 6)。一方、より σ ドナー性の高いホスフィンリガンドである PCy₃⁵²⁾をもつ塩化金 (I) を用いて本反応を検討したところ、目的の **11a** が 63%の収率で得られた (entry 7)。これらの結果から、 σ ドナー性の高いホスフィンリガンドをもつ塩化金 (I) を用いた場合に目的の **11a** が収率よく得られることが明らかとなった。次に、 σ ドナー性の高いホスフィンリガンドである P(*o*-tolyl)₃⁵²⁾をもつ塩化金 (I) を用いて反応を行ったところ、架橋型イソキサゾリジン **11a** が 70%の収率で得られた (entry 8)。⁵³⁾ 以上の結果から、AuCl[P(*o*-tolyl)₃]を用いた場合に架橋型イソキサゾリジン **11a** が効率的に得られることが明らかとなった。次に、**11a** のイソキサゾリジンの開環と、ニトロソの分子内付加環化反応が進行することで得られると考えられる 2,6-methanopyrrolo[1,2-*b*]isoxazole 骨格をもつ **12a** の合成を目指し、AuCl[P(*o*-tolyl)₃]を用いて、溶媒効果および反応温度の検討を行った。まず、クロロベンゼン還流条件で本反応を検討したところ、期待通りイソキサゾリジンの開環とさらなる付加環化反応が進行したと考えられる 2,6-methanopyrrolo[1,2-*b*]isoxazole 骨格をもつ **12a** が 54%の収率で得られたが、ニトロソ **13a** も 24%の収率で得られた (entry 9)。次に、クロロベンゼン中 AuCl[P(*o*-tolyl)₃]を用いて、封管中 160 °C で反応を検討したところ、7員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **12a** が 68%の収率で得られた (entry 10)。次に、7員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **12a** の収率の向上のため、金触媒の検討を行った結果、(AuCl)₂dppmを用いた場合に目的の化合物 **12a** が 90%の収率で得られた (entries 11 and 12)。この結果より、クロロベンゼン中、触媒として (AuCl)₂dppmを用いて、封管中 160 °C で反応を行うことで目的の 7員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **12a** が良好な収率で得られることが明らかとなった。

Table 9. Optimization of cyclization-intramolecular cycloaddition reactions of α -alkynyl oxime ether **10a** for the synthesis of bridged isoxazolidines.

entry	catalyst	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)		
					11a	13a	12a
1	AuCl ₃	(CH ₂ Cl) ₂	83	0.5	35	12	ND ^{b)}
2	AuCl	(CH ₂ Cl) ₂	83	1	44	14	ND ^{b)}
3	CuCl ₂	(CH ₂ Cl) ₂	83	5	9	13	ND ^{b)}
4	AgBF ₄	(CH ₂ Cl) ₂	83	5	18	18	ND ^{b)}
5	AuCl(PPh ₃)	(CH ₂ Cl) ₂	83	7	46	24	ND ^{b)}
6	AuCl[P(OPh) ₃]	(CH ₂ Cl) ₂	83	15	39	23	ND ^{b)}
7	AuCl(PCy ₃)	(CH ₂ Cl) ₂	83	7	63	27	ND ^{b)}
8	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	(CH ₂ Cl) ₂	83	11	70	17	ND ^{b)}
9	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	PhCl	132	24	ND ^{b)}	24	54
10 ^{a)}	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	68
11 ^{a)}	(AuCl) ₂ dppp	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	85
12 ^{a)}	(AuCl) ₂ dppm	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	90

a) The reactions were carried out in sealed tube. b) ND = Not detected.

なお、6員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **11a** およびニトロソ **13a** は X 線結晶構造解

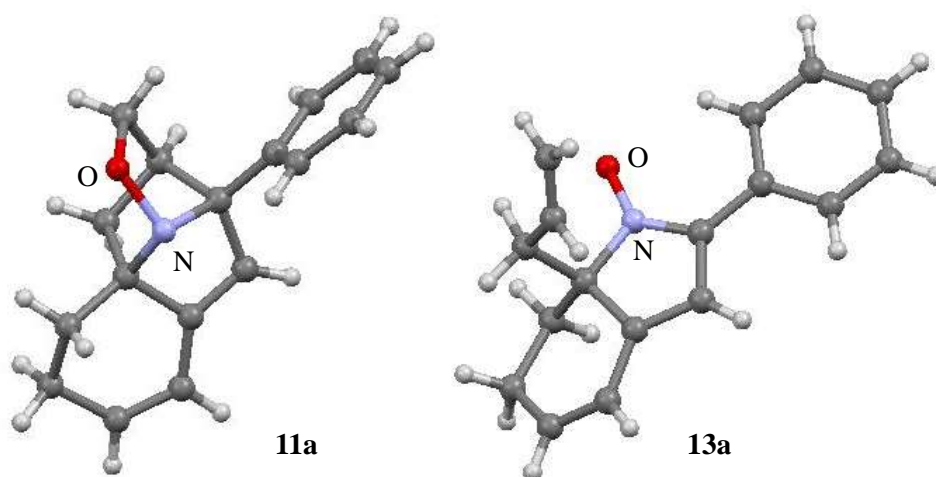
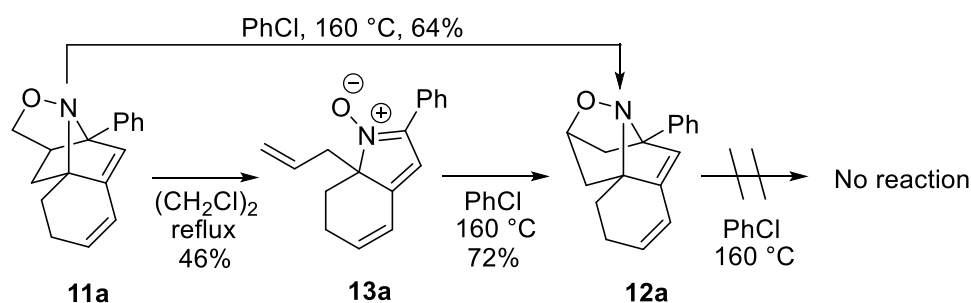


Figure 4. X-ray crystal structures of **11a** and **13a**.

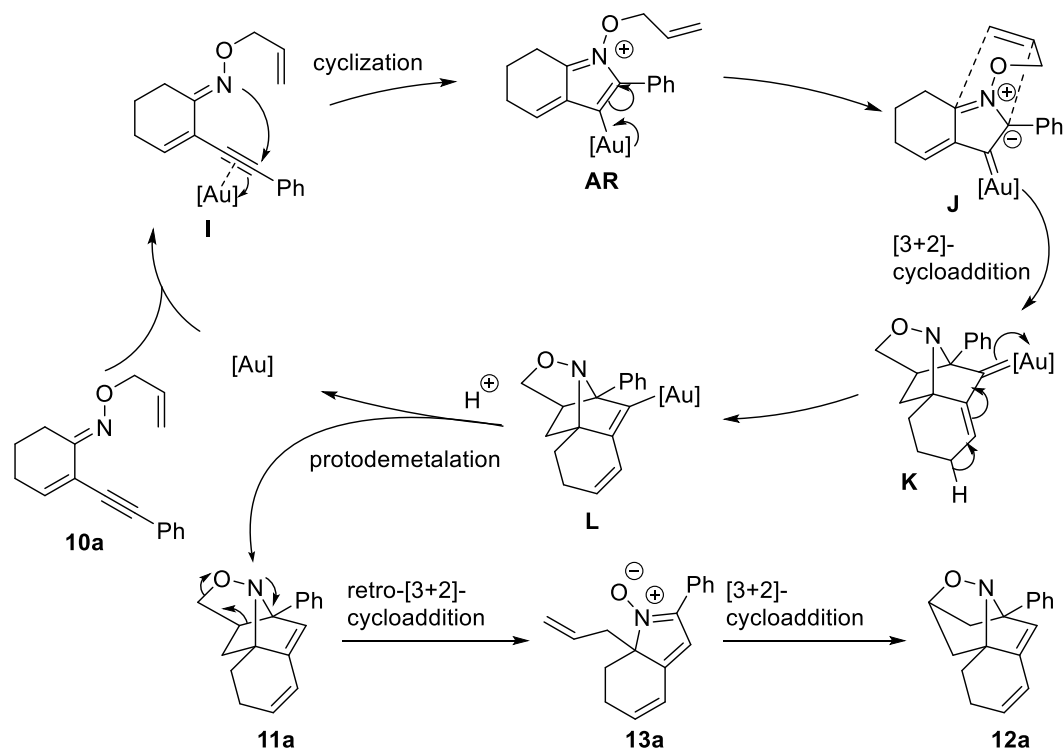
析によって構造を確認した (Figure 4)。また、7員環をもつイソキサゾリジン **12a** の構造は、**11a** および **13a** の構造を参考に、各種スペクトルデータにより推定した。

次に、本反応の反応経路の解明のため、**10a** の閉環-付加環化反応で得られた化合物 **11a** および **13a**、**12a** の相互変換を検討した (Scheme 45)。まず化合物 **11a** を 1,2-ジクロロエタン中還流条件で反応させたところ、イソキサゾリジンの開環反応が進行し、ニトロソ **13a** が得られた。また、ニトロソ **13a** をクロロベンゼンを用い、封管中 160 °C で加熱した場合、架橋型イソキサゾリジン **12a** が 72% の収率で得られた。そこで、**11a** をクロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で加熱すると、一挙に架橋型イソキサゾリジン **12a** へと変換された。また、**12a** をクロロベンゼン中 160 °C に加熱した場合では、**12a** が回収された。以上の結果から本反応では、まずイソキサゾリジン **11a** が生成し、続いて **11a** のレトロ-[3+2]-付加環化反応が進行して、ニトロソ **13a** が生成する。最後に **13a** の分子内[3+2]-付加環化反応が進行することで、イソキサゾリジン **12a** が得られることが明らかとなった。さらに、**11a** から **13a** および **12a** への変換は触媒非存在下加熱のみで進行することが明らかとなった。



Scheme 45. Interconversion reaction among **11a**, **13a**, and **12a**.

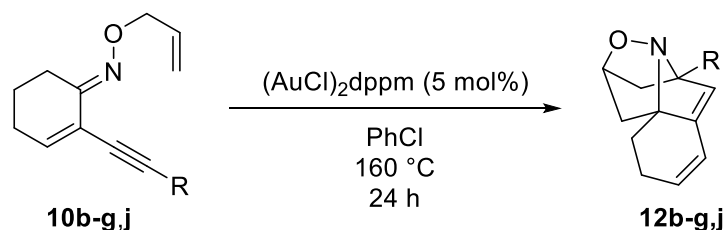
これらの結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 46)。まずオキシムエーテル **10a** のアルキンに金触媒が配位することで中間体 **I** が生成する。続いて、オキシムエーテルの窒素原子が活性化されたアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環し、中間体 **AR** が生成する。続いて、**AR** の異性化反応によりアゾメチンイリド **J** が生成し、分子内に存在する親双極子であるオレフィンとの[3+2]-付加環化反応が進行することで、付加環化体 **K** が生成する。その後、プロトンの脱離に伴う異性化反応により中間体 **L** が生成し、続くプロトン化が進行することで、イソキサゾリジン **11a** が得られたと考えている。また、クロロベンゼンを溶媒として用いた高温条件では **11a** の開環反応によりニトロソ **13a** となり、続いてさらなる[3+2]-付加環化反応が進行することで、イソキサゾリジン **12a** が得られたと考えている。



Scheme 46. Plausible reaction pathway of intramolecular cycloaddition reactions.

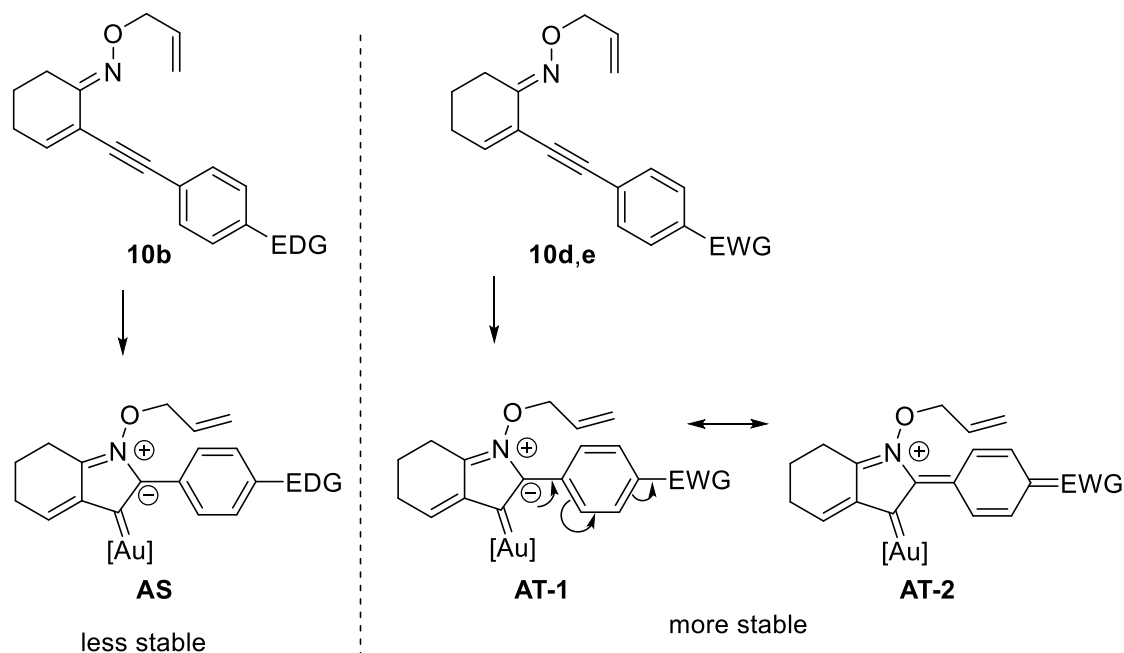
次に、本反応におけるアルキン末端の置換基効果を検討した (Table 10)。ベンゼン環上のパラ位の置換基効果を検討したところ、メトキシ基やフッ素をもつオキシムエーテル **10b** および **10c** を用いた場合、目的の架橋型イソキサゾリジン **12b** および **12c** が中程度の収率で得られた (entries 1 and 2)。一方、ベンゼン環上のパラ位にトリフルオロメチル基やニトロ基をもつオキシムエーテル **10d** および **10e** を用いて本反応を検討したところ、良好な収率で目的の付加環化体 **12d** および **12e** が得られた (entries 3 and 4)。次にアルキン末端にアルキル基を有するオキシムエーテルを用いて本反応を検討した。まず、アルキン末端にシクロヘキシル基をもつ **10f** を用いた場合、中程度の収率で目的の付加環化体得られた (entry 5)。一方、*tert*-ブチル基のようなかさ高い置換基をもつ **10g** を用いた場合では、目的の化合物が 42% の収率でしか得られなかった (entry 6)。また、アルキン末端にエステルを有する **10j** で本反応を検討した場合でも反応が進行し、目的のイソキサゾリジン **12h** が 56% の収率で得られることが明らかとなった (entry 7)。以上のように、アルキン末端に様々な置換基をもつ場合でも反応が進行し、目的の架橋型イソキサゾリジンが得られることが明らかとなった。

Table 10. Substituent effects on the alkyne terminus.



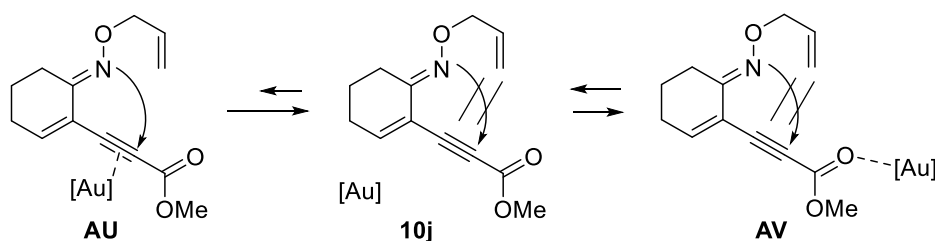
entry	substrate	R	product	yield (%)
1	10b	4-MeOC ₆ H ₄	12b	62
2	10c	4-FC ₆ H ₄	12c	59
3	10d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	12d	81
4	10e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12e	82
5	10f	c-hexyl	12f	60
6	10g	<i>t</i> -Bu	12g	42
7	10j	CO ₂ Me	12j	56

アルキン末端のベンゼン環上のパラ位に電子供与基をもつ **10b** と、電子求引基をもつ **10d** および **10e** の結果を比較したところ、電子求引基をもつ場合の方が目的の架橋型イソキサゾリジンがより高収率で得られた。これは、*N*-アルコキシアゾメチンイリド中間体の安定性が関与していると考えられる (Scheme 47)。すなわち、**10b** から生成するアゾメチンイリド **AS** と、**10d** および **10e** から生成するアゾメチンイリド **AT** に着目すると、アゾメチンイリド **AS** の場合では、窒素原子の α 位に生成したカルバニオンの安定化ができず、付加環化反応が効率的に進行しなかったと考えられる。一方、アゾメチンイリド **AT** の場合では、発生したアニオンが電子求引基によって安定化されることが考えられる。そのため、電子求引基をもつオキシムエーテル **10d** および **10e** の場合はアゾメチンイリド中間体 **AT** がより安定化されるため、目的の架橋型イソキサゾリジンが効率的に得られたと考えている。なお、アルキン末端にアルキル基をもつオキシムエーテル **10f** および **10g** の場合では、電子供与基をもつオキシムエーテル **10b** と同様に発生したアニオンが安定化されないと考えられる。そのため、電子求引基をもつオキシムエーテル **10d** および **10e** を用いた場合と比べ、架橋型イソキサゾリジン **12** の収率が低下したと考えている。



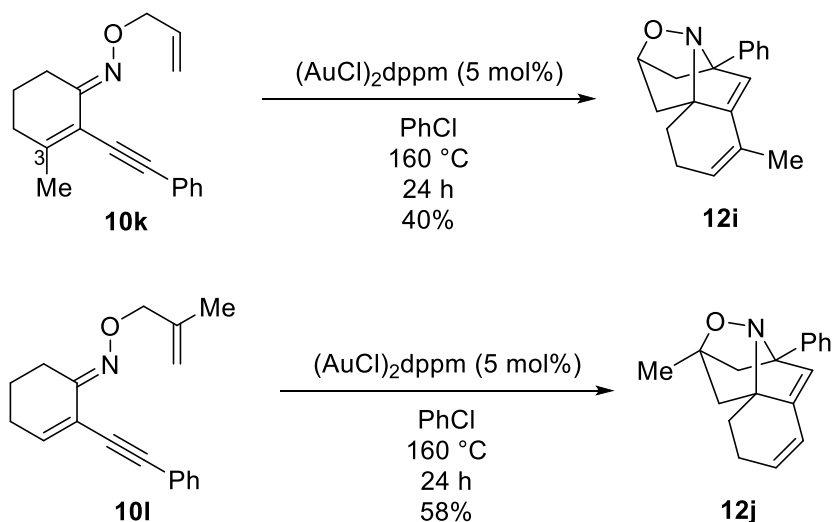
Scheme 47. Stability of *N*-alkoxyazomethine ylides.

また、エステルをもつ **10j** を用いた場合では、アルキンの電子密度が低下するため金触媒のアルキンへの配位が困難となることや、エステルのカルボニル酸素原子に金触媒が配位することが考えられる (Scheme 48)。そのため、閉環反応が効率的に進行せず、目的の付加環化体 **12h** が中程度の収率でしか得られなかったと考えている



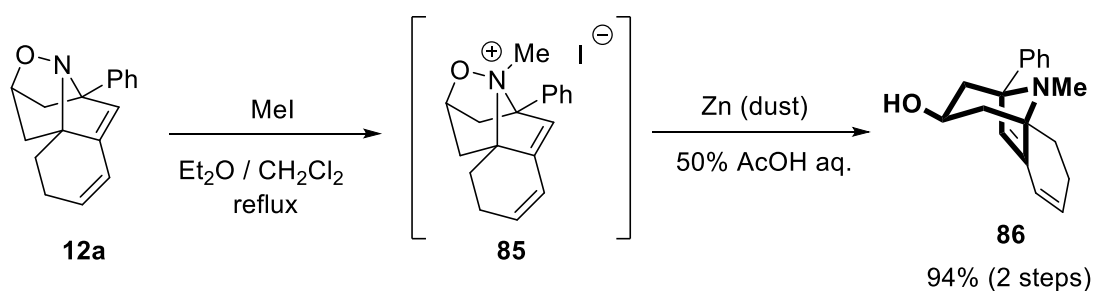
Scheme 48. Reactivity of oxime ether **10j** bearing ester moiety.

次に、シクロヘキセン環上およびアリル基上に置換基をもつオキシムエーテル **10k** および **10l** を用いて本反応を検討した (Scheme 49)。まず、シクロヘキセン環の3位にメチル基をもつオキシムエーテル **10k** を用いて本反応を行った結果、目的の架橋型イソキサゾリジン **12i** が40%の収率で得られた。次に酸素原子上に2-メチルアリル基をもつオキシムエーテル **10l** を用いて本反応を検討したところ、目的の架橋型イソキサゾリジン **12j** が58%の収率で得られた。



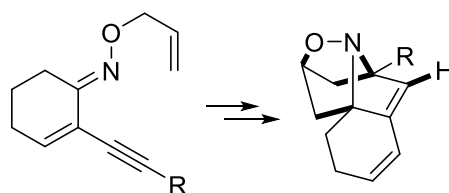
Scheme 49. Substituent effects on the cyclohexene-ring and allyl moiety.

次に、本反応で得られた架橋型イソキサゾリジン **12** の有用性を確認する目的で、トロパン骨格へと誘導することを検討した (Scheme 50)。まず、化合物 **12a** を、ヨウ化メチルを用いた *N*-メチル化反応によって、イソキサゾリジニウム **85** を合成し、続いて亜鉛による酸素－窒素結合の還元的な開裂反応⁵⁴⁾を行うことで、目的のトロペノール **86** が得られた。



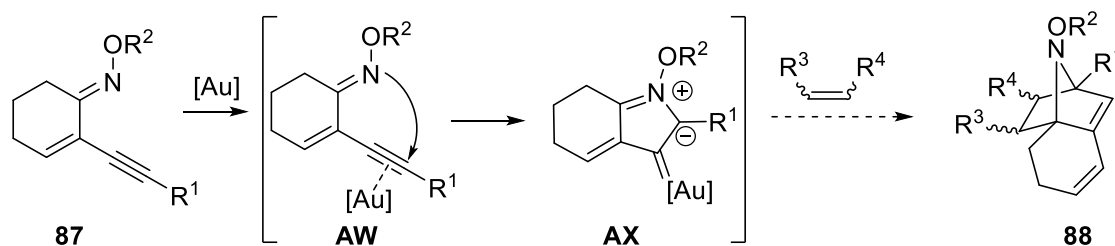
Scheme 50. Conversion of **12a** to tropenol **86**.

以上のように、金触媒による *O*-アリル- α -アルキニルオキシムエーテルを用いた連続的な閉環－分子内付加環化反応を利用した架橋型イソキサゾリジン合成法の開発に成功した。本手法は一度の反応操作で3つの炭素－炭素結合および、1つの炭素－窒素結合、炭素－酸素結合、炭素－水素結合を構築する魅力的な手法である。また、本手法は基質に存在するすべての原子が生成物中に組み込まれる原子効率に優れた手法である。さらに、得られた架橋型イソキサゾリジンは容易にトロペノールへと誘導できることを見出した。



第2節 分子間付加環化反応による 7-アザビシクロヘプタンの合成

前節で著者は、 α 位にアルキンを有する *O*-アリルオキシシムエーテルの金触媒による閉環—分子内付加環化反応の開発に成功した。本手法は、*N*-アルコキシアゾメチンイリドの新たな生成法であり、原子効率の観点からも優れた手法である。そこで、本手法で生成する *N*-アルコキシアゾメチンイリドを利用した分子間付加環化反応に適応することで、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格をもつ **88** が効率的に得られると考えた (Scheme 51)。



Scheme 51. Strategy of intermolecular cycloaddition reaction for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives.

7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格は、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト活性を示す epibatidine (**89**)⁵⁵⁾ や、HIV プロテアーゼ阻害作用を示す **90**⁵⁶⁾ に含まれている骨格であるため、その新規合成法の開発は重要であると考えられる (Figure 5)。

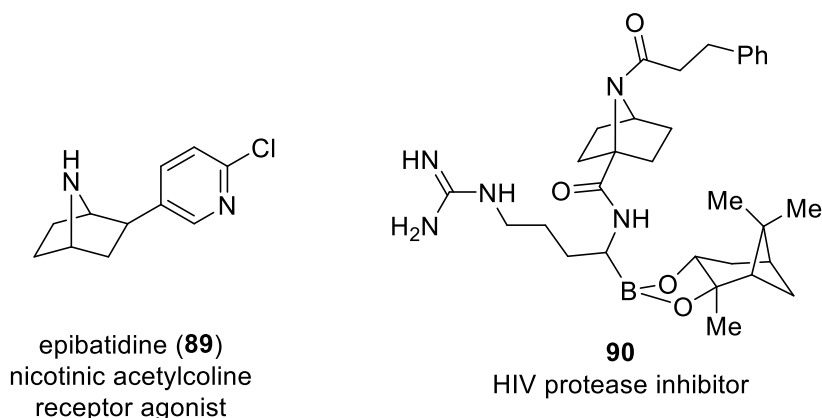
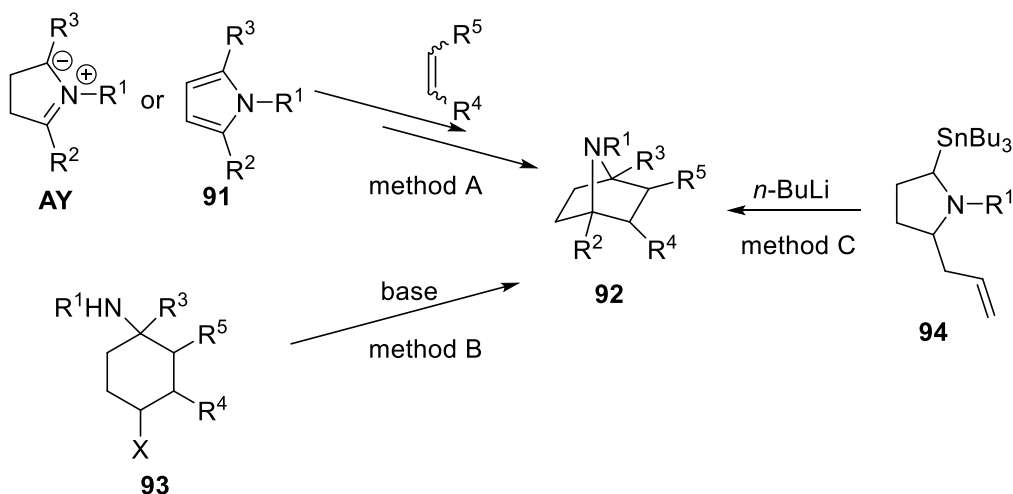


Figure 5. 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane motif in bioactive compounds.

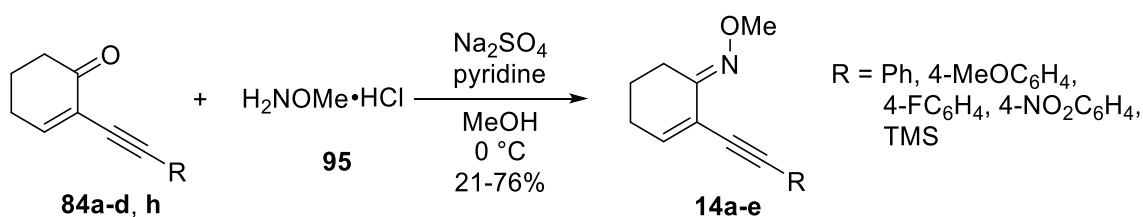
これまでに報告されている 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン誘導体 **92** の合成法を 3 つに分類した (Scheme 52)。一つ目は、環状のアゾメチンイリド **AY** もしくはピロール誘導体 **91** とオレフィンとの付加環化反応による 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **92** の合成法である (method A)。⁵⁷⁾ 本手法は、様々な置換基を一挙に導入できる優れた手法である。二つ目は、脱離基を有するシクロヘキシルアミン **93** の閉環反応による 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ

ン **92** の合成法である (method B)。⁵⁸⁾ また、ピロリジン **94** のカルボリチオ化を利用した 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **92** の合成も知られている (method C)。⁵⁹⁾ 今回開発したオキシムエーテルの閉環一付加環化反応を利用した *N*-アルコキシアゾメチンイリド発生法を分子間付加環化反応に利用すれば、これまでとは異なる 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格の合成法になると考えた。



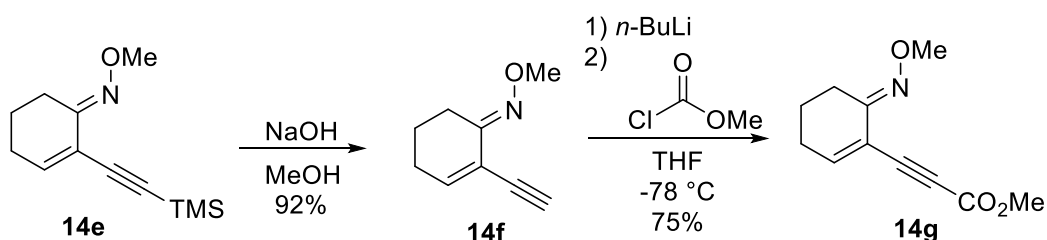
Scheme 52. Known synthetic methods for the synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes.

まず、基質となる *O*-メチルオキシムエーテル **14a-e** を合成した。前節の手法に従いケトン **84a-d** および **84h** を Na_2SO_4 およびピリジン存在下、*O*-メチルヒドロキシアミン塩酸塩 **95** との縮合反応を行い、目的のオキシムエーテル **14a-e** を 21-76% の収率で合成した (Scheme 53)。



Scheme 53. Preparation of α -alkynyl oxime ethers **14a-e**.

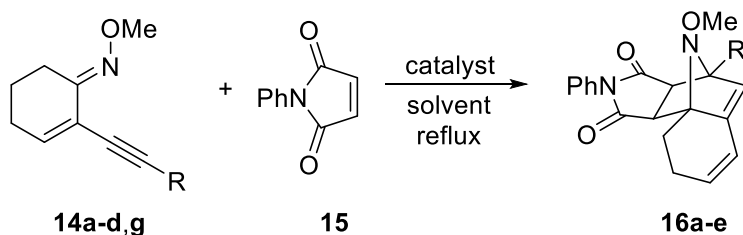
また、オキシムエーテル **14e** を Scheme 43 の方法に従い TMS 基を除去した後、末端アルキン **14f** を *n*-BuLi を用いてリチウムアセチリドとし、クロロギ酸メチルで処理してエステルをもつオキシムエーテル **14g** を合成した (Scheme 54)。



Scheme 54. Preparation of oxime ether **14g**.

次に、オキシムエーテル **14a** を用いた閉環一分子間付加環化反応を検討した (Table 11)。まず、オキシムエーテル **14a** と親双極子として *N*-フェニルマレイミド **15** を用いて前節における最適条件で本反応を検討したところ、複雑な混合物が得られた (entry 1)。次に、金触媒として $\text{AuCl}[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]$ を用いて本反応の検討を行ったが、entry 1 と同様に複雑な混合物が得られた (entry 2)。これらの結果より、クロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C

Table 11. Cyclization-intermolecular cycloaddition reactions of alkynyl oxime ether **14**.



entry	substrate	R	catalyst (mol%)	solvent	product	yield (%)
1 ^{a)}	14a	Ph	(AuCl) ₂ dppm	PhCl	-	decomp.
2 ^{a)}	14a	Ph	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃] (5)	PhCl	-	decomp.
3	14a	Ph	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃] (5)	PhMe	-	decomp.
4	14a	Ph	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃] (5)	(CH ₂ Cl) ₂	16a	51
5	14a	Ph	AuCl(PCy ₃) (5)	(CH ₂ Cl) ₂	16a	65
6	14a	Ph	AuCl(PCy ₃) (5)	MeCN	16a	28
7	14a	Ph	AuCl(PCy ₃) (5)	THF	16a	34
8	14a	Ph	AuCl(PCy ₃) (5)	CHCl ₃	16a	85
9	14a	Ph	AuCl(PCy ₃) (3)	CHCl ₃	16a	83
10	14b	4-MeOC ₆ H ₄	AuCl(PCy ₃) (3)	CHCl ₃	16b	73
11	14c	4-FC ₆ H ₄	AuCl(PCy ₃) (3)	CHCl ₃	16c	71
12	14d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	AuCl(PCy ₃) (3)	CHCl ₃	16d	10
13	14g	CO ₂ Me	AuCl(PCy ₃) (3)	CHCl ₃	-	NR ^{b)}

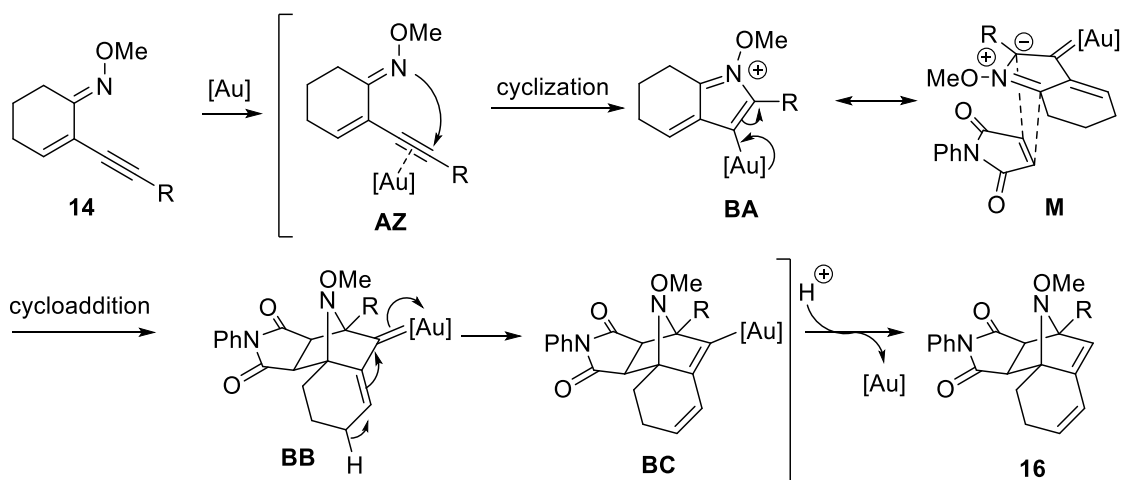
a) The reactions were carried out in sealed tube at 160 °C. b) NR = No reaction

で反応を行った場合では、反応条件が過酷であることが考えられる。そこで、 $\text{AuCl}[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]$ を用い、溶媒効果および反応温度を検討した。その結果、トルエン還流条件では複雑な混合物が得られたが、1,2-ジクロロエタン還流条件では、目的の7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格をもつ **16a** が51%の収率で得られた (entries 3 and 4)。なお、得られた付加環化体 **16a** は単一の立体異性体として得られた。次に、分子内付加環化反応 (Table 9, entry 7) において比較的良好な結果が得られた触媒である $\text{AuCl}(\text{PCy}_3)$ を用いて本反応を検討したところ、目的の付加環化体 **16a** が65%の収率で得られた (entry 5)。

次に、**16a** の収率の向上を目指して、溶媒効果および反応温度を検討した。アセトニトリルおよび THF を用いた場合では、**16a** の収率は改善されなかったが、クロロホルム還流条件で本反応を行った場合に目的の **16a** が85%の収率で得られた (entries 6-8)。なお、 $\text{AuCl}(\text{PCy}_3)$ を3 mol%に減量しても、目的の **16a** が良好な収率で得られた。これらより、オキシムエーテル **14a** の閉環-分子間付加環化反応において、クロロホルム還流条件下3 mol%の $\text{AuCl}(\text{PCy}_3)$ を用いた条件が最適であることが分かった。

続いて、オキシムエーテル **14** のアルキン末端の置換基効果を検討した。まず、ベンゼン環上のパラ位に置換基をもつオキシムエーテル **14b-d** を用いて本反応を検討したところ、電子供与基であるメトキシ基およびフッ素をもつ **14b** および **14c** を用いた場合では目的の付加環化体 **16b** および **16c** が良好な収率で得られた (entries 10 and 11)。一方、電子求引基であるニトロ基をもつ **14d** の場合では、目的の **16d** は低収率でしか得られなかった (entry 12)。また、アルキン末端にエステルをもつオキシムエーテル **14g** を用いた場合では、全く反応は進行しなかった (entry 13)。

上記の結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 55)。まず、アルキンを有するオキシムエーテル **14** のアルキン部位が金触媒によって活性化されることで中間体 **AZ** が生成する。次に、オキシムエーテルの窒素原子が活性化されたアルキンを攻撃し、5-endo-dig 様式で閉環し、中間体 **BA** が生成する。続いて、中間体 **BA** の異性化反応によりアゾメチンイリド中間体 **M** が生成し、マレイミドとの分子間[3+2]-付加環化反応が進行することで



Scheme 55. Plausible reaction pathway of intermolecular cycloaddition reaction.

付加環化体 **BB** が生成する。最後に、プロトンの脱離に伴う異性化反応と、続くプロトン化が進行することで、目的の 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **16** が得られたと考えている。

立体選択的に付加環化反応が進行した理由を次のように考察した (Figure 6)。分子間付加環化反応の遷移状態は、アゾメチンイリドに対してマレイミドが *exo* 付加する **M'** の遷移状態および *endo* 付加する **M** の遷移状態の二つが考えられる。**M'** の遷移状態では、アゾメチンイリドとマレイミドの立体障害が生じるため、不利な遷移状態になると考えられる。そのため、立体障害が小さい **M** の遷移状態から反応が進行した結果、立体選択的に付加環化体 **16** が得られたと考えている。

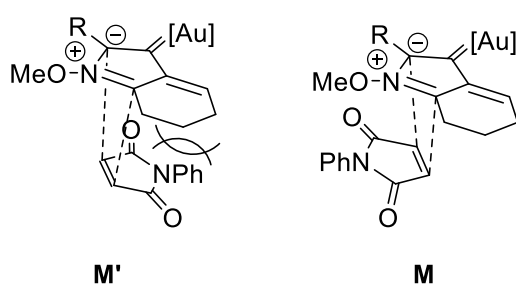
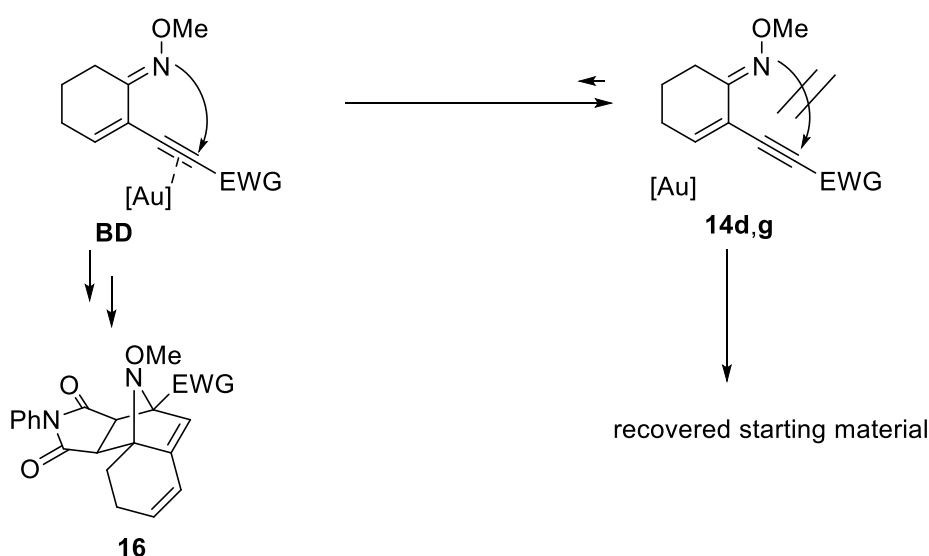


Figure 6. Stereochemical feature of [3+2]-cycloaddition.

また、アルキン末端に電子求引基をもつオキシムエーテルを用いた場合に付加環化体 **16** の収率が著しく低下した理由を次のように考察した (Scheme 56)。すなわち、アルキン末端に電子求引基をもつことでアルキンの電子密度が低下するため、アルキンへの金触媒の配位が困難になると考えられる (Scheme 56, **14d,g**)。また、分子間反応 (in CHCl_3 at reflux (b.p. 61°C)) の場合、前節の分子内反応 (in PhCl at 160°C) と比較すると反応温度が低いため、



Scheme 56. Reactivity of oxime ether with electron-withdrawing group on the alkyne terminus.

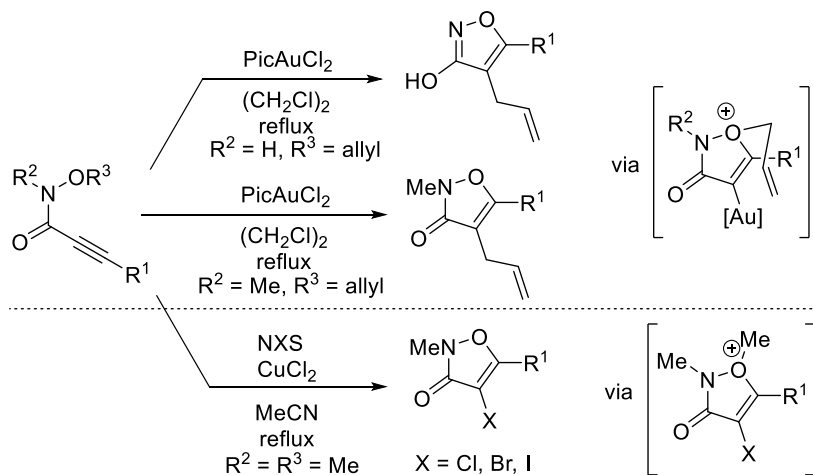
閉環反応が進行しにくくなると考えられる。その結果、アルキンが金触媒で効率的に活性化されず、オキシムエーテルの窒素原子がアルキンを攻撃できなくなることで、*N*-アルコキシアゾメチンイリドが生成しなかったと考えている。

以上のように、金触媒による *N*-アルコキシアゾメチンイリドの新たな生成法を利用した分子間付加環化反応の開発に成功した。本手法では、架橋構造をもつ 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン誘導体を得ることができる魅力的な手法である。

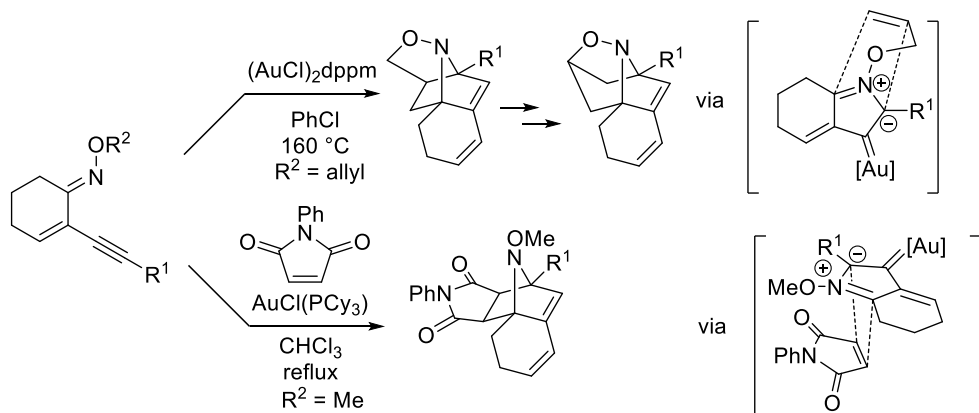
結論

著者は金触媒によるアルキンへの閉環反応を基盤とした連続反応の開発研究を行い、イソキサゾールおよびイソキサゾリジンの新規合成法の開発に成功した。

1. アルキンを有する *O*-アリルヒドロキサメートの金触媒による閉環反応と、連続する転位反応を利用して 3-ヒドロキシイソキサゾールおよび 3-イソキサゾロンの選択的合成法の開発に成功した。また、*N,O*-ジメチルヒドロキサメートのハロ環化反応を利用して 4-ハロ-3-イソキサゾロン合成法の開発に成功した。



2. アルキンを有するオキシムエーテルの金触媒による閉環反応を利用して、*N*-アルコキシアゾメチンイリドが生成することを見出した。本反応では、オキシムエーテルの酸素原子上にアリル基が存在すると、分子内付加環化反応が進行し架橋型イソキサゾリジンが合成できる。また、*N*-アルコキシアゾメチンイリドを分子間反応に適応し、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成にも成功した。



謝辞

本研究に際して終始ご懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました恩師、宮田興子特別教授に衷心より感謝致します。また、本論文の執筆に際してご懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました北河修治教授に拝謝致します。また、種々有益な御助言と御指導を直接頂きました上田昌史准教授に厚く深謝致します。実験に際し種々の御協力を頂きました武田紀彦講師に厚く深謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました主査の和田昭盛教授、および副査の奥田健介教授に深謝致します。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました山口みなみ学士、斎藤誠学士、野口佳保学士、ならびに神戸薬科大学薬品化学研究室内の諸氏に感謝致します。

MS および NMR を測定して下さいました中央分析室、竹内敦子准教授および都出千里講師に感謝致します。また、X 線結晶構造解析を行って下さいました大阪大学、産業科学研究所、励起分子化学研究分野、宮田幹二招聘教授および大阪大学大学院工学研究科、生命先端工学専攻、超分子認識化学領域、藤内謙光准教授に感謝致します。

末筆ながら、博士課程において経済的援助を賜りました公益社団法人、日本薬学会長井記念薬学研究奨励金に感謝致します。

第 4 章 実験の部

NMR spectra were recorded at 300 MHz/75 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR), 500 MHz/125 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR) or 600 MHz/150 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR) using Varian MERCURY plus 300 (300 MHz), Varian NMR system AS 500 (500 MHz) or Bruker AVANCE III HD (600 MHz) spectrometers. IR spectra were obtained on a Perkin Elmer SpectrumOne A spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained by ESI methods on Thermo Fisher Scientific Exactive. Melting points (uncorrected) were determined on BÜCHI M-565 apparatus. Preparative TLC separations (PTLC) were carried out on precoated silica gel plates (E. Merck 60F254). X-ray diffraction data was collected on a Rigaku RAPID imaging plate with two-dimensional area detector and graphite-monochromatized $\text{CuK}\alpha$ radiation.

第 1 節 第 1 章第 1 節第 1 項の実験

General Procedure for Preparation of *N*-(2-Propen-1-yloxy)-2-propynamide [Scheme 18]. To a solution of propiolic acid (10 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 M, 20 mL) were added *O*-allyl hydroxylamine hydrochloride (12 mmol), Et₃N (12 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.5 mmol), and EDC•HCl (10.5 mmol) at 0 °C. After being stirred for 3 h at r.t., the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃ (3 times). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **1a-g, j-l**.

3-Phenyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-propynamide (1a). 51% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 3172, 2220, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.06 (1H, br s), 7.62-7.48 (2H, m), 7.45-7.30 (3H, m), 6.01 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz), 5.40 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.35 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.48 (2H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.0, 132.6, 131.6, 130.4, 128.5, 121.2, 119.6, 87.6, 79.9, 77.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₂NO₂ 202.0863, found 202.0864.

3-(4-Methoxyphenyl)-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-propynamide (1b). 89% yield; Pale yellow solid; Mp: 76-77 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3382, 2209, 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.80 (1H, br s), 7.40 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.96 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz), 5.32 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.43 (2H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.73 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.0, 152.3, 134.3, 131.7, 120.7, 114.0, 111.4, 88.3, 79.2, 77.4, 55.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₃ 232.0968, found 232.0969.

***N*-(2-Propen-1-yloxy)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-propynamide (1c).** 50% yield; White solid; Mp: 92-94 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3422, 2254, 1675 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (1H, br s), 7.72-7.60 (4H, m), 6.01 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz), 5.44 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.43 (1H, br d, *J* = 17.0 Hz), 4.49 (2H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 151.3, 132.8, 132.0 (q, *J* = 32.5 Hz), 131.5, 125.5 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.44 (q, *J* = 271.0 Hz), 123.42, 121.4, 85.6, 81.6, 77.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₁NO₂F₃ 270.0736, found 270.0737.

3-(4-Fluorophenyl)-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-propynamide (1d). 73% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 3203, 2220, 1660 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (1H, br s), 7.62-7.48 (2H, m), 7.12-7.02 (2H, m), 6.01 (1H, ddt, *J* = 17.5, 10.5, 6.5 Hz), 5.41 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz), 5.38 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.48 (2H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.7 (d, *J* = 252.0 Hz), 151.8,

134.8 (d, $J = 8.0$ Hz), 131.6, 121.4, 116.2, 116.1 (d, $J = 22.0$ Hz), 86.6, 79.8, 77.8; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{11}NO_2F$ 220.0768, found 220.0771.

***N*-(2-Propen-1-yloxy)-2-butynamide (1e).** 65% yield; Pale yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3388, 2250, 1678 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.24 (1H, br s), 5.96 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.5$ Hz), 5.37 (1H, dd, $J = 17.0, 1.0$ Hz), 5.35 (1H, dd, $J = 10.0, 1.0$ Hz), 4.41 (2H, ddd, $J = 6.5, 1.5, 1.0$ Hz), 1.96 (3H, br s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.8, 131.6, 120.6, 86.4, 77.2, 71.6, 3.6; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_7H_{10}NO_2$ 140.0706, found 140.0706.

***N*-(2-Propen-1-yloxy)-2-heptynamide (1f).** 64% yield; Pale yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3207, 2246, 1671 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.12 (1H, br s), 6.08-5.90 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.42 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.44-2.26 (2H, m), 1.62-1.35 (4H, m), 0.92 (3H, br t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.9, 130.7, 120.7, 90.5, 77.3, 72.3, 29.4, 21.7, 18.2, 13.3; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{10}H_{16}NO_2$ 182.1176, found 182.1180.

4,4-Dimethyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-pentynamide (1g). 81% yield; Colorless oil; IR ($CHCl_3$): 3177, 2228, 1641 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (1H, br s), 5.98 (1H, ddt, $J = 17.5, 10.5, 6.5$ Hz), 5.39 (1H, dq, $J = 17.5, 1.5$ Hz), 5.35 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 4.42 (2H, dt, $J = 6.5, 1.5$ Hz), 1.27 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 152.1, 131.7, 120.7, 97.6, 77.4, 70.9, 29.9, 27.4; HRMS (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{10}H_{15}NO_2Na$ 204.0995, found 204.0999.

3-Cyclopropyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-propynamide (1j). 64% yield; Yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3211, 2224, 1663 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.62 (1H, br s), 5.88 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.5$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.31 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.32-1.20 (1H, m), 0.92-0.70 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 151.9, 131.7, 120.4, 93.8, 77.2, 67.3, 8.7, -0.9; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_9H_{12}NO_2$ 166.0863, found 166.0867.

3-Cyclohexyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-propynamide (1k). 76% yield; Yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3194, 2233, 1647 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (1H, br s), 5.97 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.5$ Hz), 5.37 (1H, dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.34 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 4.41 (2H, dt, $J = 6.5, 1.5$ Hz), 2.54-2.40 (1H, m), 1.90-1.22 (10H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 152.1, 131.8, 120.7, 94.0, 77.4, 72.2, 31.4, 28.8, 25.4, 24.5; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{18}NO_2$ 208.1132, found 208.1135.

3-(1-Cyclohexen-1-yl)-*N*-(2-propen-1-yloxy)-2-propynamide (1l). 91% yield; Yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3190, 2207, 1650 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.20 (1H, br s), 6.40-6.29 (1H, m), 5.93 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.5, 6.5$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J = 17.0, 1.0$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 10.5$

Hz), 4.37 (2H, br d, $J = 6.5$ Hz), 2.16-2.02 (4H, m), 1.64-1.48 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 152.3, 141.0, 131.7, 120.7, 118.3, 89.7, 77.7, 77.4, 27.9, 25.8, 21.7, 20.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 206.1176, found 206.1178.

General procedure for preparation of 3-phenyl-2-propynamide [Table 3]. To a solution of phenylpropionic acid (10 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 M, 20 mL) were added *O*-allyl hydroxylamine hydrochloride derivatives (12 mmol), Et_3N (12 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.5 mmol), and EDC•HCl (10.5 mmol) at 0 °C. After being stirred for 3 h at r.t., the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 (3 times). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **1h**, **i**, **m**, **n** in yield shown in Table 3.

***N*-(2-Methyl-2-propen-1-yl)oxy]-3-phenyl-2-propynamide (1h) [Table 3, entry 1].** Yellow oil; IR (CHCl_3): 3190, 2216, 1650 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (1H, br s), 7.62-7.48 (2H, m), 7.47-7.30 (3H, m), 5.08 (2H, s), 4.40 (2H, s), 1.85 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 151.7, 139.5, 132.5, 130.2, 128.4, 119.6, 115.9, 80.4, 80.0, 66.5, 19.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 216.1019, found 216.1019.

***N*-(2-Buten-1-yloxy)-3-phenyl-2-propynamide (1i) [Table 3, entry 2].** Yellow oil; IR (CHCl_3): 3185, 2216, 1654 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (1H, br s), 7.64-7.49 (2H, m), 7.48-7.32 (3H, m), 5.87 (1H, dq, $J = 15.0, 6.5$ Hz), 5.72-5.60 (1H, m), 4.40 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.76 (3H, dm, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 151.8, 133.9, 132.5, 130.2, 128.4, 124.4, 119.7, 87.4, 80.0, 77.3, 17.8; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 216.1019, found 216.1020.

***N*-(2-Cyclohexen-1-yloxy)-3-phenyl-2-propynamide (1m) [Table 3, entry 3].** Yellow oil; IR (CHCl_3): 3180, 2216, 1645 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (1H, br s), 7.62-7.49 (2H, m), 7.48-7.32 (3H, m), 6.10-5.99 (1H, m), 5.87 (1H, ddt, $J = 10.5, 3.5, 2.0$ Hz), 4.54-4.42 (1H, m), 2.18-1.54 (6H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 152.3, 134.3, 132.6, 130.4, 128.6, 124.4, 119.7, 87.4, 80.1, 79.1, 26.8, 25.2, 18.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 242.1176, found 242.1174.

Ethyl 4-[(3-phenylpropynoylamino)oxy]-2-butenolate (1n) [Table 3, entry 4]. Yellow oil; IR (CHCl_3): 3224, 2216, 1716, 1665 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.89 (1H, br s), 7.58-7.50 (2H, m), 7.48-7.33 (3H, m), 6.99 (1H, dt, $J = 16.0, 5.5$ Hz), 6.12 (1H, br d, $J = 16.0$ Hz), 4.66 (2H, dd, $J = 5.5, 1.5$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.8, 152.2, 140.9, 132.5, 130.4, 128.4, 123.8, 119.4, 88.0, 79.7, 74.8, 60.7, 14.0; HRMS (ESI)

m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{15}H_{16}NO_4$ 274.1074, found 274.1071.

Cyclization-rearrangement reactions of 1a [Table 4, entry 1]. To a solution of **1a** (40.2 mg, 0.2 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) was added AuCl (2.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere and warm up to refluxing temperature. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 + 1% AcOH) to give **2a** (14.5 mg, 36%) and recovered **1a** (17.5 mg, 44%).

3-Hydroxy-5-phenyl-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2a). Pale yellow solid; Mp: 116-118 °C (hexane-AcOEt); IR ($CHCl_3$): 3022, 1538 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.29 (1H, br s), 7.72-7.65 (2H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 6.03 (1H, ddt, J = 16.0, 11.0, 5.5 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 11.0, 2.0 Hz), 5.14 (1H, dd, J = 16.0, 2.0 Hz), 3.35 (2H, dt, J = 5.5, 2.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.7, 165.5, 134.1, 130.1, 128.8, 128.0, 126.7, 116.2, 103.0, 25.5; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{12}NO_2$ 202.0863, found 202.0863.

[Table 4, entry 4]. To a solution of **1a** (40.2 mg, 0.2 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) was added $AuCl_3$ (3.3 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere and warm up to refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 + 1% AcOH) to give **2a** (29.5 mg, 74%) and **4a** (3.0 mg, 8%).

5-Phenyl-2-(2-propen-1-yl)-3-(2H)isoxazolone (4a). Pale yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3009, 1669, 1628 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70-7.63 (2H, m), 7.55-7.43 (3H, m), 6.04 (1H, s), 5.92 (1H, ddt, J = 17.0, 10.0, 6.5 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 17.0, 1.0 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 1.0 Hz), 4.57 (2H, dt, J = 6.5, 1.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.5, 168.1, 131.5, 130.6, 129.0, 126.4, 125.7, 119.2, 95.4, 48.6; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{12}NO_2$ 202.0863, found 202.0862.

[Table 4, entry 5]. To a solution of **1a** (40.2 mg, 0.2 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) was added $AuBr_3$ (4.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere and warm up to refluxing temperature. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 + 1% AcOH) to give **2a** (25.7 mg, 64%).

[Table 4, entry 6]. To a solution of **1a** (40.2 mg, 0.2 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) was added $PicAuCl_2$ (3.9 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere and warm up to refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 + 1% AcOH) to give **2a** (34.5 mg, 86%).

and **4a** (3.2 mg, 8%).

General Procedure for Gold-Catalyzed Cyclization-rearrangement reactions of hydroxamates [Table 5]. To a solution of **1b-g, j-l** (0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added PicAuCl₂ (0.01 mmol) under Ar atmosphere and warm up to refluxing temperature. After being stirred for 2-4 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 + 1% AcOH) to afford **2b-g, j-l** and **4b-g, j-l** in yield shown in Table 5.

3-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2b) [Table 5, entry 1]. Pale yellow solid; Mp: 139-141 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3020, 1542 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.57 (1H, br s), 7.62 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.98 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.01 (1H, ddt, *J* = 16.5, 11.0, 5.5 Hz), 5.14 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz), 5.13 (1H, dd, *J* = 16.5, 1.5 Hz), 3.85 (3H, s), 3.32 (2H, br d, *J* = 5.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.7, 165.5, 160.9, 134.3, 128.2, 120.7, 116.0, 114.2, 101.6, 55.3, 25.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₃ 232.0968, found 232.0968.

5-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-propen-1-yl)-3-(2H)isoxazolone (4b) [Table 5, entry 1]. Brown oil; IR (CHCl₃): 3020, 1666 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.97 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 5.91 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.90 (1H, s), 5.35 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.29 (1H, dq, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 4.53 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 3.87 (3H, s); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 169.0, 168.9, 162.2, 130.9, 127.5, 119.1, 114.4, 93.8, 55.5, 48.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₃ 232.0968, found 232.0966.

3-Hydroxy-4-(2-propen-1-yl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]isoxazole (2c) [Table 5, entry 2]. Yellow solid; Mp: 113-115 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3021, 1545 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.85-8.75 (1H, br), 7.81 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.02 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 5.5 Hz), 5.18 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 5.14 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 3.37 (2H, dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.7, 163.9, 133.6, 131.8 (q, *J* = 33.0 Hz), 131.1, 126.9, 125.9 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.7 (q, *J* = 271.0 Hz), 116.5, 104.6, 25.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₁NO₂F₃ 270.0736, found 270.0736.

2-(2-Propen-1-yl)-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(2H)isoxazolone (4c) [Table 5, entry 2]. Yellow solid; Mp: 54-56 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3013, 1669 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.14 (1H, s), 5.92 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.37 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.32 (1H, dq, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 4.59 (2H, dq, *J* = 6.0, 1.5 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 167.4, 166.7, 133.2 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.5, 129.8, 126.09,

126.07 (q, $J = 3.5$ Hz), 123.5 (q, $J = 271.0$ Hz), 119.5, 97.3, 48.8; HRMS (ESI) m/z : $[M - H]^-$ calcd for $C_{13}H_9NO_2F_3$ 268.0591, found 268.0592.

5-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxy-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2d) [Table 5, entry 3]. Pale yellow solid; Mp: 132-134 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3020, 1507 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.67 (1H, br s), 7.73-7.63 (2H, m), 7.22-7.12 (2H, m), 6.01 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.5, 5.0$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.12 (1H, br d, $J = 17.0$ Hz), 3.32 (2H, br d, $J = 5.0$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.7, 164.6, 163.6 (d, $J = 250.0$ Hz), 134.0, 128.8 (d, $J = 8.5$ Hz), 124.3 (d, $J = 3.5$ Hz), 116.2, 116.1 (d, $J = 22.0$ Hz), 102.8, 25.4; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{11}NO_2F$ 220.0768, found 220.0769.

5-(4-Fluorophenyl)-2-(2-propen-1-yl)-3-(2H)isoxazolone (4d) [Table 5, entry 3]. Pale yellow solid; Mp: 78-80 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3009, 1669 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.71-7.62 (2H, m), 7.21-7.12 (2H, m), 5.98 (1H, s), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.5, 10.0, 5.5$ Hz), 5.36 (1H, dq, $J = 17.5, 1.5$ Hz), 5.30 (1H, dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 4.55 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 168.2, 167.7, 164.6 (d, $J = 251.5$ Hz), 130.7, 128.0 (d, $J = 9.0$ Hz), 122.9 (d, $J = 3.0$ Hz), 119.3, 116.4 (d, $J = 22.0$ Hz), 95.3, 48.8; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{11}NO_2F$ 220.0768, found 220.0768.

3-Hydroxy-5-methyl-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2e) [Table 5, entry 4]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3022, 1538 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.05 (1H, br s), 5.95-5.79 (1H, m), 5.10-5.00 (2H, m), 3.05 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.24 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.2, 166.2, 134.4, 115.6, 103.2, 24.9, 11.5; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_7H_{10}NO_2$ 140.0706, found 140.0708.

5-Butyl-3-hydroxy-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2f) [Table 5, entry 5]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3020, 1537 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-6.80 (1H, br), 5.87 (1H, ddt, $J = 17.0, 9.5, 6.5$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.05 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.61 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 1.34 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.1, 157.4, 134.6, 115.6, 102.9, 29.2, 25.7, 24.9, 22.2, 13.6; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{10}H_{16}NO_2$ 182.1176, found 182.1178.

5-Butyl-2-(2-propen-1-yl)-3-(2H)isoxazolone (4f) [Table 5, entry 5]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3022, 1665 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.82 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 5.5$ Hz), 5.49 (1H, s), 5.27 (1H, dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.24 (1H, dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 4.42 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz), 2.49 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.60 (2H, quint, $J = 7.0$ Hz), 1.37 (2H, sext, $J = 7.0$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.0, 168.5, 130.7, 119.0, 97.3, 48.4, 28.4, 27.2, 22.0, 13.6; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{10}H_{16}NO_2$ 182.1176, found 182.1178.

5-(1,1-Dimethylethyl)-3-hydroxy-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2g) [Table 5, entry 6]. Pale yellow solid; Mp: 104-106 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2976, 1538 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.90-10.19 (1H, br), 5.90 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.05 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 5.01 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 3.19 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 1.33 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.0, 170.6, 135.4, 115.4, 101.2, 34.1, 28.5, 25.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₁₆NO₂ 182.1176, found 182.1175.

5-(1,1-Dimethylethyl)-2-(2-propen-1-yl)-3-(2H)isoxazolone (4g) [Table 5, entry 6]. Pale yellow oil; IR (CHCl₃): 3022, 1667 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.82 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 5.5 Hz), 5.44 (1H, s), 5.25 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.44 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 1.26 (9H, s). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 181.0, 168.6, 130.6, 118.8, 94.9, 48.4, 33.2, 27.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₁₆NO₂ 182.1176, found 182.1175.

5-Cyclopropyl-3-hydroxy-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2j) [Table 5, entry 7]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3020, 1537 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.60 (1H, br s), 5.91 (1H, ddt, *J* = 17.0, 11.0, 6.0 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.06 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz), 3.12 (2H, dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 1.87 (1H, tt, *J* = 16.0, 5.0 Hz), 1.06-0.93 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.3, 169.7, 134.8, 115.5, 102.6, 24.7, 7.5, 7.0; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₉H₁₂NO₂ 166.0863, found 166.0864.

5-Cyclohexyl-3-hydroxy-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2k) [Table 5, entry 8]. Pale yellow oil; IR (CHCl₃): 2935, 1538 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 12.36 (1H, br s), 5.88 (1H, ddt, *J* = 17.5, 9.5, 6.0 Hz), 5.03 (1H, dq, *J* = 17.5, 1.5 Hz), 5.02 (1H, dq, *J* = 9.5, 1.5 Hz), 3.06 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 2.65 (1H, tt, *J* = 12.0, 3.0 Hz), 1.87-1.64 (5H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.38-1.18 (3H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 173.2, 171.1, 135.1, 115.3, 101.9, 36.4, 30.2, 25.9, 25.6, 24.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₈NO₂ 208.1332, found 208.1332.

5-Cyclohexyl-2-(2-propen-1-yl)-3-(2H)isoxazolone (4k) [Table 5, entry 8]. Brown oil; IR (CHCl₃): 3022, 1662 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.83 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.43 (1H, s), 5.26 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.0 Hz), 5.25 (1H, dq, *J* = 10.0, 1.0 Hz), 4.43 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.0 Hz), 2.54-2.41 (1H, m), 2.00-1.91 (2H, m), 1.83-1.65 (3H, m), 1.42-1.20 (5H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.8, 168.6, 130.8, 118.8, 95.6, 48.4, 36.9, 30.1, 25.5, 25.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₈NO₂ 208.1332, found 208.1333.

5-(1-Cyclohexen-1-yl)-3-hydroxy-4-(2-propen-1-yl)isoxazole (2l) [Table 5, entry 9]. Pale yellow solid; Mp: 110-112 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2941, 1536 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.63 (1H, br s), 6.33-6.27 (1H, m), 5.92 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, *J* = 10.0,

1.5 Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 3.19 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz), 2.36-2.33 (2H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 1.76-1.61 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 167.2, 134.7, 131.8, 126.9, 115.6, 101.3, 25.6, 25.5, 24.9, 22.0, 21.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 206.1176, found 206.1174.

5-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-(2-propen-1-yl)-3-(2*H*)isoxazolone (4l) [Table 5, entry 9]. Brown oil; IR (CHCl_3): 3015, 1650 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.55-6.49 (1H, m), 5.86 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 5.5$ Hz), 5.55 (1H, s), 5.29 (1H, dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.26 (1H, dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 4.46 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz), 2.27-2.16 (4H, m), 1.79-1.58 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.4, 168.6, 132.3, 130.9, 125.1, 119.0, 94.3, 48.5, 25.4, 24.3, 21.7, 21.4; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 206.1176, found 206.1178.

General Procedure for Gold-Catalyzed Cyclization-rearrangement reactions of hydroxamates [Scheme 19]. According to the general procedure for the gold-catalyzed rearrangement reaction described in Table 5, **2h**, **i**, **i'**, **m**, **n** and **4h**, **i**, **i'**, **m**, **n** was obtained in the yields shown in Scheme 19.

3-Hydroxy-4-(2-methyl-2-propen-1-yl)-5-phenylisoxazole (2h) [Scheme 19, eq. 1]. White solid; Mp: 149-151 $^{\circ}\text{C}$ (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3422, 1538 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70-7.64 (2H, m), 7.51-7.43 (3H, m), 4.90 (1H, br s), 4.75 (1H, br s), 3.26 (2H, s), 1.88 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 165.8, 142.1, 130.1, 128.8, 128.1, 126.7, 111.4, 103.3, 29.5, 22.8; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 216.1019, found 216.1017.

2-(2-Methyl-2-propen-1-yl)-5-phenyl-3-(2*H*)isoxazolone (4h) [Scheme 19, eq. 1]. White solid; Mp: 52-54 $^{\circ}\text{C}$ (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3017, 1667 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70-7.60 (2H, m), 7.54-7.42 (3H, m), 6.05 (1H, s), 4.99 (2H, s), 4.50 (2H, s), 1.78 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 167.7, 139.0, 131.5, 129.0, 126.5, 125.7, 114.1, 95.4, 51.8, 19.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 216.1019, found 216.1021.

3-Hydroxy-4-(1-methyl-2-propen-1-yl)-5-phenylisoxazole (2i) [Scheme 19, eq. 2]. Pale yellow solid; Mp: 116-118 $^{\circ}\text{C}$ (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3017, 1537 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.24 (1H, br s), 7.65-7.58 (2H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 6.18 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.11 (1H, dt, $J = 17.0, 1.0$ Hz), 5.10 (1H, dt, $J = 10.0, 1.0$ Hz), 3.66 (1H, quint d, $J = 7.0, 1.0$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 165.1, 140.4, 130.1, 128.7, 128.1, 127.5, 114.1, 108.4, 32.4, 18.8; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 216.1019, found 216.1024.

4-(2-Buten-1-yl)-3-hydroxy-5-phenylisoxazole (2i') [Scheme 19, eq. 2]. Yellow solid; Mp: 108-110 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3020, 1540 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.80-7.80 (1H, br), 7.73-7.65 (2H, m), 7.52-7.42 (3H, m), 5.69-5.47 (2H, m), 3.30-3.24 (2H, m), 1.69 (3H, d, *J* = 5.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.7, 165.1, 130.0, 128.8, 128.2, 126.7, 126.67, 104.0, 24.4, 17.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₂ 216.1019, found 216.1025.

2-(1-Methyl-2-propen-1-yl)-5-phenyl-3-(2*H*)isoxazolone (4i) [Scheme 19, eq. 2]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3016, 1661 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.72-7.62 (2H, m), 7.54-7.42 (3H, m), 6.02 (1H, s), 5.98 (1H, ddd, *J* = 17.0, 10.5, 5.5 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 5.12 (1H, quint d, *J* = 7.0, 1.5 Hz), 1.53 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.3, 168.1, 131.5, 131.1, 129.0, 126.6, 125.7, 123.4, 95.6, 48.2, 17.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₂ 216.1019, found 216.1020.

2-(2-Buten-1-yl)-5-phenyl-3-(2*H*)isoxazolone (4i') [Scheme 19, eq. 2]. Brown oil; IR (CHCl₃): 3020, 1661 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.62 (2H, m), 7.54-7.42 (3H, m), 6.01 (1H, s), 5.82 (1H, dqt, *J* = 15.5, 6.5, 1.0 Hz), 5.56 (1H, dtq, *J* = 15.5, 6.5, 1.5 Hz), 4.49 (2H, dt, *J* = 6.5, 1.5 Hz), 1.73 (3H, dq, *J* = 6.5, 1.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.7, 168.4, 135.7, 131.5, 129.0, 126.6, 125.7, 117.0, 95.8, 54.5, 17.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₂ 216.1019, found 216.1020.

4-(2-Cyclohexen-1-yl)-3-hydroxy-5-phenylisoxazole (2m) [Scheme 19, eq. 3]. White solid; Mp: 176-178 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3082, 1536 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66-7.59 (2H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 5.92-5.84 (1H, m), 5.63 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 3.66-3.54 (1H, m), 2.27-1.84 (5H, m), 1.73-1.56 (1H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.5, 165.3, 130.0, 128.7, 128.3, 127.6, 120.8, 109.0, 30.7, 28.2, 24.6, 22.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₆NO₂ 242.1175, found 242.1174.

2-(2-Cyclohexen-1-yl)-5-phenyl-3-(2*H*)isoxazolone (4m) [Scheme 19, eq. 3]. Brown oil; IR (CHCl₃): 3013, 1660 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.60 (2H, m), 7.54-7.39 (3H, m), 6.08-5.97 (1H, m), 6.03 (1H, s), 5.70-5.62 (1H, m), 5.13-5.05 (1H, m), 2.24-1.65 (6H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 168.0, 132.5, 131.4, 128.9, 126.6, 125.7, 124.9, 95.7, 52.8, 27.0, 24.3, 20.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₅NO₂Na 264.0995, found 264.0993.

Ethyl 2-(3-hydroxy-5-phenylisoxazol-4-yl)-3-butenolate (2n) [Scheme 19, eq. 4]. White solid; Mp: 108-110 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3027, 1732, 1543 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.60-8.50 (1H, br), 7.67-7.58 (2H, m), 7.52-7.45 (3H, m), 6.35 (1H, ddd, *J* = 17.0, 10.0, 6.5

Hz), 5.31 (1H, dt, $J = 10.0, 1.0$ Hz), 5.18 (1H, dt, $J = 17.0, 1.0$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.2, 169.7, 166.7, 132.5, 130.5, 128.9, 127.5, 127.3, 118.2, 102.2, 61.9, 43.6, 13.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 274.1074, found 274.1076.

第 2 節 第 1 章第 1 節第 2 項の実験

Crossover Reaction of 1k and 1h [Scheme 20]. To a solution of **1k** (20.7 mg, 0.1 mmol) and **1h** (21.5 mg, 0.1 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added PicAuCl₂ (3.9 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere and warm up to refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 + 1% AcOH) to afford **2k** (62%), **2h** (59%), **4k** (8%), and **4h** (8%).

第 3 節 第 1 章第 2 節の実験

General procedure for preparation of *N*-methyl hydroxamate 5a-e [Scheme 30]. To a solution of *O*-allyl hydroxamate **1a, b, d, h, j** (10 mmol) in DMF was added portionwise NaH (15 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere and the mixture was then stirred for 5 min. Methyl iodide (20 mmol) was slowly added to the reaction mixture at same temperature. After being stirred for 3 h at r.t., the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. and extracted with AcOEt (3 times). The organic phase was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to give corresponding *N*-methyl hydroxamate **5a-e**.

***N*-Methyl-3-phenyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)propynamide (5a).** 64% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2220, 1632 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.59-7.53 (2H, m), 7.47-7.33 (3H, m), 6.05 (1H, ddt, *J* = 17.5, 10.5, 6.5 Hz), 5.43 (1H, br d, *J* = 17.5 Hz), 5.36 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.52 (2H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.30 (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.8, 132.3, 131.2, 130.0, 128.3, 120.7, 120.1, 90.2, 80.5, 75.9, 33.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₂ 216.1019, found 216.1018.

3-(4-Methoxyphenyl)-*N*-methyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)propynamide (5b). 63% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2211, 1628 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54-7.48 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 6.06 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.36 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.52 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.30, (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.0, 155.3, 134.2, 131.4, 120.6, 114.0, 111.9, 91.1, 80.3, 75.9, 55.1, 33.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₆NO₃ 246.1125, found 246.1126.

3-(4-Fluorophenyl)-*N*-methyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)propynamide (5c). 39% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2220, 1635 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.59-7.50 (2H, m), 7.20-7.02 (2H, m), 6.04 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz), 5.42 (1H, br d, *J* = 17.0 Hz), 5.36 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.51 (2H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.30 (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.4 (d, *J* = 251.5 Hz), 154.8, 134.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 131.3, 120.8, 116.4, 115.9 (d, *J* = 22.5 Hz), 89.3, 80.9, 76.0, 33.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃NO₂F 234.0925, found 234.0926.

3-Cyclopropyl-*N*-methyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)propynamide (5d). 70% yield; Pale yellow oil; IR (CHCl₃): 2234, 1630 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.95-5.79 (1H, m), 5.27 (1H, d, *J* = 17.5 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.31 (2H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.11 (3H, br s), 1.35-1.24 (1H, m), 0.88-0.73 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.7, 131.2, 120.2, 96.9, 75.5, 68.3,

33.3, 8.7, -0.8; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{10}H_{14}NO_2$ 180.1019, found 180.1016.

3-(1-Cyclohexen-1-yl)-*N*-methyl-*N*-(2-propen-1-yloxy)propynamide (5e). 60% yield; Pale yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3013, 2936, 2864, 2205, 1635, 1620 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.43-6.36 (1H, m), 6.01 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.5$ Hz), 5.39 (1H, dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.46 (2H, dt, $J = 6.5, 1.5$ Hz), 3.26 (3H, br s), 2.23-2.10 (4H, m), 1.71-1.55 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.7, 140.8, 131.5, 120.8, 118.9, 92.9, 78.9, 76.0, 33.8, 28.2, 25.9, 21.9, 21.1; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{18}NO_2$ 220.1332, found 220.1333.

General procedure for gold-catalyzed cyclization-rearrangement reaction of *O*-allyl-*N*-methyl hydroxamates 5a-e [Table 6]. To a solution of *O*-allyl-*N*-methyl-hydroxamate **5a-e** (0.2 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) was added $PicAuCl_2$ (0.01 mmol) under Ar atmosphere. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to give **3a-e** in yield shown in Table 6.

2-Methyl-5-phenyl-4-(2-propen-1-yl)-3-(2*H*)isoxazolone (3a) [Table 6, entry 1]. Yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3009, 1663 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.68-7.60 (2H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 5.99 (1H, ddt, $J = 17.5, 9.5, 5.5$ Hz), 5.14 (1H, dq, $J = 17.5, 1.5$ Hz), 5.13 (1H, dq, $J = 9.5, 1.5$ Hz), 3.61 (1H, s), 3.28 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.7, 162.9, 133.9, 130.7, 128.8, 127.2, 126.7, 116.0, 106.9, 32.6, 26.0; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{14}NO_2$ 216.1019, found 216.1019.

5-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-(2-propen-1-yl)-3-(2*H*)isoxazolone (3b) [Table 6, entry 2]. Yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3431, 1663, 1643 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61-7.53 (2H, m), 7.00-6.93 (2H, m), 5.96 (1H, ddt, $J = 16.5, 11.0, 5.5$ Hz), 5.15 (1H, dq, $J = 16.5, 1.5$ Hz), 5.09 (1H, dq, $J = 11.0, 1.5$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.23 (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.3, 163.2, 161.4, 134.1, 128.4, 119.7, 115.9, 114.2, 105.3, 55.3, 32.7, 26.1; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{14}H_{16}NO_3$ 246.1125, found 246.1126.

5-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-4-(2-propen-1-yl)-3-(2*H*)isoxazolone (3c) [Table 6, entry 3]. Pale yellow oil; IR ($CHCl_3$): 3001, 2254, 1664 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79-7.60 (2H, m), 7.22-7.12 (2H, m), 5.97 (1H, ddt, $J = 18.0, 9.5, 5.5$ Hz), 5.13 (1H, dq, $J = 9.5, 1.5$ Hz), 5.12 (1H, dq, $J = 18.0, 1.5$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.25, (2H, dt, $J = 5.5, 1.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.7, 163.9 (d, $J = 251.0$ Hz), 162.0, 133.8, 128.9 (d, $J = 9.0$ Hz), 123.5 (d, $J = 3.5$ Hz), 116.12 (d, $J = 22.0$ Hz), 116.09, 106.7, 32.7, 26.0; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{13}NO_2F$ 234.0925, found 234.0925.

5-Cyclopropyl-2-methyl-4-(2-propen-1-yl)-3-(2*H*)isoxazolone (3d) [Table 6, entry 4]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3004, 1645 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.86 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.05 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.00 (1H, dq, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 3.36 (3H, s), 3.03 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 1.83 (1H, tt, *J* = 7.0, 6.0 Hz), 0.98-0.93 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.8, 168.3, 134.6, 115.4, 106.2, 32.8, 25.1, 7.4, 6.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₁₄NO₂ 180.1019, found 180.1021.

5-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-methyl-4-(2-propen-1-yl)-3-(2*H*)isoxazolone (3e) [Table 6, entry 5]. Brown oil; IR (CHCl₃): 3018, 1657 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.38-6.32 (1H, m), 5.89 (1H, ddt, *J* = 16.5, 10.5, 5.5 Hz), 5.05 (1H, dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 5.03 (1H, dq, *J* = 16.5, 1.5 Hz), 3.50 (3H, s), 3.13 (2H, dt, *J* = 5.5, 1.5 Hz), 2.34-2.16 (4H, m), 1.78-1.58 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 164.7, 134.6, 133.5, 126.3, 115.4, 105.2, 32.5, 26.1, 25.5, 24.7, 21.9, 21.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₈NO₂ 220.1332, found 220.1330.

第 4 節 第 1 章第 3 節の実験

General Procedure for Preparation of *N*-Methoxy-*N*-methyl-2-propynamide [Scheme 32]. To a solution of propiolic acid (10 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 M, 20 mL) were added *N,O*-dimethyl hydroxylamine hydrochloride (12 mmol), Et₃N (12 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (0.5 mmol), and EDC•HCl (10.5 mmol) at 0 °C. After being stirred for 3 h at r.t., the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃ (3 times). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **6a-g**.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-3-phenyl-2-propynamide (6a).** 92% yield; Pale yellow solid; Mp: 39-40 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2220, 1642 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.64-7.53 (2H, m), 7.48-7.32 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.29 (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.5, 132.5, 130.1, 128.4, 120.3, 90.2, 80.7, 62.1, 32.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₂NO₂ 190.0863, found 190.0863.

***N*-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-methyl-2-propynamide (6b).** 63% yield; Pale yellow solid; Mp: 67-69 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2215, 1638 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.89 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 3.84 (6H, s), 3.30 (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 155.0, 134.4, 114.1, 112.1, 91.0, 80.0, 62.0, 55.3, 32.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₄NO₃ 220.0968, found 220.0966.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-propynamide (6c).** 48% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2226, 1647 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.64 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.30 (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.6, 132.5, 131.4 (q, *J* = 32.5 Hz), 125.1 (q, *J* = 3.5 Hz), 124.0, 123.3 (q, *J* = 266.5 Hz), 87.9, 82.4, 61.9, 32.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁NO₂F₃ 258.0736, found 258.0735.

3-(4-Fluorophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-propynamide (6d). 52% yield; White solid; Mp: 66-68 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2224, 1639 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.62-7.52 (2H, m), 7.12-7.03 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.30 (3H, br s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.8 (d, *J* = 251.5 Hz), 154.3, 134.7 (d, *J* = 8.5 Hz), 116.4, 115.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 89.2, 80.6, 62.1, 32.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁NO₂F 208.0768, found 208.0769.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-2-heptynamide (6e).** 68% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2237, 1644 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.76 (3H, s), 3.23 (3H, br s), 2.38 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.58 (2H, br

quint, $J = 7.0$ Hz), 1.45 (2H, br sext, $J = 7.0$ Hz), 0.93 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.2, 93.3, 77.2, 73.0, 61.5, 29.6, 21.7, 18.4, 13.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 170.1176, found 170.1178.

***N*-Methoxy-*N*,4,4-trimethyl-2-pentynamide (6f).** 91% yield; Colorless oil; IR (CHCl_3): 2236, 1635 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.63 (3H, s), 3.08 (3H, br s), 1.17 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 100.2, 71.4, 61.5, 32.0, 29.8, 27.4. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 170.1176, found 170.1174.

3-Cyclopropyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-propynamide (6g). 51% yield; Colorless oil; IR (CHCl_3): 2224, 1639 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 3.23 (3H, br s), 1.42 (1H, tt, $J = 8.0, 5.0$ Hz), 1.00-0.85 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.4, 96.9, 68.1, 61.7, 32.1, 8.9, 0.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ 176.0682, found 176.0683.

3-Phenyl-*N*-(phenylmethoxy)-2-propynamide (57) [Scheme 33]. To a solution of phenylpropionic acid (1.46 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 M, 20 mL) were added *O*-Benzyl hydroxylamine hydrochloride (1.92 g, 12 mmol), Et_3N (8.7 mL, 12 mmol), 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (61.1 mg, 0.5 mmol), and EDC $\cdot\text{HCl}$ (2.01 g, 10.5 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 3 h at r.t., the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 (3 times). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **57** (1.26g, 50%) as a white solid. Mp: 89-90 $^\circ\text{C}$ (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3380, 2214, 1655 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.54-8.20 (1H, br), 7.62-7.48 (2H, m), 7.48-7.31 (8H, m), 5.00 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 151.9, 134.8, 132.6, 130.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.6, 119.6, 87.6, 79.9, 78.6; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 252.1019, found 252.1018.

***N*-Methyl-3-phenyl-*N*-(phenylmethoxy)-2-propynamide (58) [Scheme 33].** To a solution of **57** (1.26 g, 5 mmol) in DMF was added portionwise NaH (60% oil suspension) (300 mg, 7.5 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere and the mixture was then stirred for 5 min. Methyl iodide (623 μL , 10 mmol) was slowly added to the reaction mixture at same temperature. After being stirred for 3 h at r.t., the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. and extracted with AcOEt (3 times). The organic phase was washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to give **58** (981.2 mg, 74%) as a yellow oil. IR (CHCl_3): 2219, 1640 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.55-7.48 (2H, m), 7.48-7.31 (8H, m), 5.01 (2H, s), 3.27 (3H, br s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 155.1, 134.2, 132.6, 130.2, 129.4, 128.9, 128.6, 128.5, 120.3, 90.5, 81.3, 77.4, 33.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ 288.0995, found 288.0989.

Optimization of the Halocyclization of **6a** [Table 7]

Chlorocyclization Reaction of **6a [Table 7 entry 1].** To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NCS (66.8 mg, 0.5 mmol) and CuCl₂ (84.7 mg, 0.63 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **7a** (44.1 mg, 84%).

4-Chloro-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isoxazolone (7a**).** White solid; Mp: 81-83 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3011, 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97-7.89 (2H, m), 7.58-7.46 (3H, m), 3.64 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.2, 160.2, 131.5, 128.8, 126.3, 125.4, 102.5, 33.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₉NO₂³⁵Cl 210.0316, found 210.0316.

[Table 7 entry 2]. To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NCS (66.8 mg, 0.5 mmol) and CuCl₂ (33.6 mg, 0.25 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **7a** (33.6 mg, 64%).

[Table 7 entry 5]. To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NCS (50.1 mg, 0.38 mmol) and CuCl₂ (84.7 mg, 0.63 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **7a** (44.0 mg, 84%).

Bromocyclization Reaction of **6a [Table 7 entry 6].** To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NBS (66.7 mg, 0.38 mmol) and CuCl₂ (84.7 mg, 0.63 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **8a** (59.8 mg, 94%).

4-Bromo-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isoxazolone (8a**).** White solid; Mp: 66-68 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3011, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.98-7.91 (2H, m), 7.57-7.45 (3H, m), 3.65 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.2, 161.9, 131.6, 128.8, 126.7, 125.9, 89.4, 33.6;

HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{10}H_9NO_2^{79}Br$ 253.9811, found 253.9813.

[Table 7 entry 7]. To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NBS (89.0 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 24 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **8a** (17.1 mg, 27%) and recovered **6a** (30.0 mg, 63%).

Iodocyclization Reaction of 6a [Table 7 entry 8]. To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NIS (84.4 mg, 0.38 mmol) and $CuCl_2$ (84.7 mg, 0.63 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **9a** (72.4 mg, 96%).

4-Iodo-2-methyl-5-phenyl-3(2H)-isoxazolone (9a). Yellow solid; Mp: 113-115 °C (hexane-AcOEt); IR ($CHCl_3$): 3016, 1674 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01-7.93 (2H, m), 7.57-7.45 (3H, m), 3.66 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.1, 164.5, 131.6, 128.6, 127.1, 126.4, 58.7, 33.8; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{10}H_9NO_2I$ 301.9673, found 301.9672.

[Table 7 entry 9]. To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NIS (84.4 mg, 0.38 mmol) and $CuCl_2$ (33.6 mg, 0.25 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **9a** (72.5 mg, 96%).

[Table 7 entry 10]. To a solution of **6a** (47.3 mg, 0.25 mmol) in MeCN (5 mL) was added NIS (112.5 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 24 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **9a** (40.0 mg, 53%) and recovered **6a** (21.2 mg, 45%).

General Procedure for Chlorocyclization (Method A) [Table 8]. To a solution of *N,O*-dimethyl hydroxamate (0.2 mmol) in MeCN (5 mL) was added NCS (0.3 mmol) and $CuCl_2$ (0.5 mmol) and

the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **7b-g** in yield shown in Table 8.

General Procedure for Bromocyclization (Method B) [Table 8]. To a solution of *N,O*-dimethyl hydroxamate (0.2 mmol) in MeCN (5 mL) was added NBS (0.3 mmol) and CuCl₂ (0.5 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **8b-g** in yield shown in Table 8.

General Procedure for Iodocyclization (Method C) [Table 8]. To a solution of *N,O*-dimethyl hydroxamate (0.2 mmol) in MeCN (5 mL) was added NIS (0.3 mmol) and CuCl₂ (0.2 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at refluxing temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **9b-g** in yield shown in Table 8.

4-Chloro-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (7b) [entry 1]. White solid; Mp: 98-100 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3011, 1689 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.61 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.9, 161.9, 160.6, 128.1, 118.0, 114.3, 100.8, 55.4, 33.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁NO₃³⁵Cl 240.0422, found 240.0422.

4-Bromo-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (8b) [entry 2]. White solid; Mp: 108-110 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3018, 1680 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 7.01 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 3.89 (3H, s), 3.64 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.7, 162.1, 162.0, 128.5, 118.3, 114.2, 87.5, 55.5, 33.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁NO₃⁷⁹Br 283.9917, found 283.9917.

4-Iodo-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (9b) [entry 3]. Pale yellow solid; Mp: 80-82 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3008, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 6.99 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.64 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 164.6, 162.1, 128.9, 118.7, 114.1, 56.5, 55.4, 33.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₁₁NO₃I 331.9778, found 331.9773.

4-Chloro-2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2*H*)-isoxazolone (7c) [entry 4]. White solid; Mp: 99-101 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3020, 1694 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.68 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.6, 158.5, 133.1 (q, *J* = 32.5 Hz), 128.8, 126.7, 125.8 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.3 (q, *J* = 270.5 Hz), 104.6, 33.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₈NO₂F₃³⁵Cl 278.0190, found 278.0191.

4-Bromo-2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2*H*)-isoxazolone (8c) [entry 5]. Pale yellow solid; Mp: 93-95 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3011, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.70 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.5, 160.2, 131.1 (q, *J* = 33.0 Hz), 129.2, 127.1, 125.9 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.4 (q, *J* = 271.0 Hz), 91.4, 33.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₈NO₂F₃⁷⁹Br 321.9685, found 321.9687.

4-Iodo-2-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2*H*)-isoxazolone (9c) [entry 6]. Pale yellow solid; Mp: 87-89 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3009, 1678 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.69 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.5, 162.8, 133.2 (q, *J* = 33.0 Hz), 129.8, 127.6, 125.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.4 (q, *J* = 271.0 Hz), 60.9, 33.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₈NO₂F₃I 369.9546, found 369.9543.

4-Chloro-5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (7d) [entry 7]. White solid; Mp: 89-91 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3013, 1693 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.98-7.90 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 3.64 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.2 (d, *J* = 252.5 Hz), 163.3, 159.4, 128.7 (d, *J* = 8.5 Hz), 121.9, 116.2 (d, *J* = 22.0 Hz), 102.4, 33.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₈NO₂F³⁵Cl 228.0222, found 228.0223.

4-Bromo-5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (8d) [entry 8]. Pale yellow solid; Mp: 87-89 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3015, 1683 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.02-7.94 (2H, m), 7.24-7.15 (2H, m), 3.65 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.4 (d, *J* = 252.0 Hz), 164.2, 161.1, 129.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 122.2 (d, *J* = 3.5 Hz), 116.2 (d, *J* = 22.0 Hz), 89.2, 33.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₈NO₂F⁷⁹Br 271.9717, found 271.9718.

5-(4-Fluorophenyl)-4-iodo-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (9d) [entry 9]. Pale yellow solid; Mp: 109-111 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3008, 1675 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04-7.96 (2H, m), 7.24-7.15 (2H, m), 3.66 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.1, 164.4 (d, *J* = 252.5 Hz), 163.6, 129.5 (d, *J* = 9.0 Hz), 122.7 (d, *J* = 3.5 Hz), 116.0 (d, *J* = 22.0 Hz), 58.6, 33.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₈NO₂FI 319.9578, found 319.9574.

5-Butyl-4-chloro-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (7e) [entry 10]. Colorless oil; IR (CHCl₃): 2933,

1683 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.53 (3H, s), 2.62 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.65 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.39 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.3, 163.4, 103.4, 33.4, 28.0, 25.7, 22.0, 13.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₈H₁₃NO₂³⁵Cl 190.0629, found 190.0632.

4-Bromo-5-butyl-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (8e) [entry 11]. Yellow oil; IR (CHCl₃): 3009, 2963, 1679 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.54 (3H, s), 2.62 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.65 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.39 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1, 164.2, 90.2, 33.5, 28.1, 26.5, 22.0, 13.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₈H₁₃NO₂⁷⁹Br 234.0124, found 234.0123.

5-Butyl-4-Iodo-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (9e) [entry 12]. Pale yellow oil; IR (CHCl₃): 3005, 2961, 2933, 1674 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.53 (3H, s), 2.62 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.64 (2H, br quint, *J* = 7.5 Hz), 1.39 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.1, 166.1, 59.8, 33.7, 28.4, 28.0, 22.1, 13.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₈H₁₃NO₂I 281.9986, found 281.9982.

4-Chloro-5-(1,1-dimethylethyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (7f) [entry 13]. White solid; Mp: 60-62 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3018, 1679 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.54 (3H, s), 1.38 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 163.7, 101.9, 34.4, 33.3, 27.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₈H₁₃NO₂³⁵Cl 190.0629, found 190.0630.

4-Bromo-5-(1,1-dimethylethyl)-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (8f) [entry 14]. White solid; Mp: 73-75 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3007, 2981, 1679 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.53 (3H, s), 1.39 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.9, 164.5, 88.2, 34.4, 33.3, 27.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₈H₁₃NO₂⁷⁹Br 234.0124, found 234.0124.

5-(1,1-Dimethylethyl)-4-iodo-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (9f) [entry 15]. White solid; Mp: 100-102 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3005, 2982, 1669 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.54 (3H, s), 1.41 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 174.8, 166.4, 56.6, 34.6, 33.4, 27.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₈H₁₃NO₂I 281.9986, found 281.9984.

4-Chloro-5-cyclopropyl-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (7g) [entry 16]. White solid; Mp: 85-87 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3010, 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.45 (3H, s), 2.01 (1H, tt, *J* = 8.0, 6.0 Hz), 1.16-1.08 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.5, 164.2, 102.5, 33.7, 7.7, 7.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₇H₈NO₂Na³⁵Cl 196.0136, found 196.0137.

4-Bromo-5-cyclopropyl-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (8g) [entry 17]. White solid; Mp: 94-96 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3013, 1679 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.47 (3H, s), 2.03 (1H, tt, *J* = 8.0, 5.5 Hz), 1.17-1.08 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.3, 165.1, 89.1, 33.8, 8.5, 7.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₇H₉NO₂⁷⁹Br 217.9811, found 217.9812.

5-Cyclopropyl-4-iodo-2-methyl-3(2*H*)-isoxazolone (9g) [entry 18]. White solid; Mp: 86-88 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3009, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.47 (3H, s), 2.02 (1H, tt, *J* = 7.5, 6.0 Hz), 1.15-1.07 (4H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.2, 167.0, 58.1, 33.9, 9.9, 8.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₇H₉NO₂I 265.9673, found 265.9673.

Iodocyclization of 58 [Scheme 34]. According to the general procedure for iodocyclization (Method C) described in Table 8, **9a** and *N*-benzyl acetamide **59** were obtained in yields shown in Scheme 34.

***N*-(Phenylmethyl)acetamide (59) [Scheme 34].** White solid; Mp: 57-59 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3306, 3012, 1659 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.22 (5H, m), 6.12-5.78 (1H, br), 4.40 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 2.00 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.9, 138.2, 128.7, 127.8, 127.5, 43.7, 23.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₉H₁₂NO 150.0913, found 150.0914.

***N*-Methyl-5-phenyl-4-(phenylethynyl)-3(2*H*)-isoxazolone (63) [Scheme 37].** To a solution of **9a** (60.2 mg, 0.2 mmol) in DMF (5 mL) were added PdCl₂(PPh₃)₂ (1.4 mg, 0.002 mmol) and CuI (0.8 mg, 0.004 mmol). The reaction mixture was flushed with argon, and phenylacetylene (26 μL, 0.24 mmol) was added to the stirred reaction mixture. Et₂NH (1 mL) was added dropwise to the reaction mixture and the reaction mixture was stirred at 50 °C. After being stirred for 5 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl aq. and extract with AcOEt (3 times). The organic phase was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **63** (30.2 mg, 55%) as a brown solid. Mp: 92-94 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3011, 2355, 1676 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.16-8.07 (2H, m), 7.60-7.46 (5H, m), 7.37-7.31 (3H, m), 3.63 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.0, 165.9, 131.7, 131.6, 128.7, 128.6, 128.2, 126.4, 126.2, 122.6, 97.6, 94.9, 77.9, 33.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₄NO₂ 276.1019, found 276.1018.

2-Methyl-4,5-diphenyl-3(2*H*)-isoxazolone (64) [Scheme 37]. To a solution of **9a** (60.2 mg, 0.2 mmol) in DMF (5 mL) were added PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 0.01 mmol), K₂CO₃ aq. (3M) (333 μL, 5.0 eq.) and phenylboronic acid (29.3 mg, 0.24 mmol), and the reaction mixture was stirred at 80 °C under argon atmosphere. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extract with AcOEt (3 times). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄,

and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to give **64** (27.5 mg, 55%) as a pale yellow solid. Mp: 91-93 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3009, 1660 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.55-7.48 (2H, m), 7.48-7.26 (8H, m), 3.65 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.6, 162.2, 130.8, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.2, 110.0, 32.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄NO₂ 252.1019, found 252.1020.

2-Methyl-5-phenyl-4-[(1*E*)-2-phenylethenyl]-3(2*H*)-isoxazolone (65) [Scheme 37]. A stirred mixture of **9a** (60.2 mg, 0.2 mmol), styrene (46 μL, 0.4 mmol), tetrabutylammonium bromide (64.5 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃ (69.1 mg, 0.5 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (7.0 mg, 0.01 mmol) in DMF (5 mL) was heated at 60 °C. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtrated and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in Et₂O and H₂O, and the organic phase was washed with H₂O. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **65** (40.9 mg, 74%) as a brown oil. IR (CHCl₃): 3018, 1667 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.68-7.62 (2H, m), 7.55-7.42 (5H, m), 7.31 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.27-7.19 (1H, m), 6.92 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.63 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.9, 162.2, 137.4, 132.2, 130.8, 128.9, 128.4, 127.6, 127.5, 126.3, 125.7, 114.9, 107.2, 32.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₆NO₂ 278.1176, found 278.1174.

第 5 節 第 2 章第 1 節の実験

General Procedure for Preparation of *O*-Allyl- α -Alkynyl Oxime Ethers [Scheme 42]. To a solution of α -alkynyl ketone (10 mmol) in MeOH (0.2 M, 50 mL) were added *O*-allyl hydroxylamine hydrochloride (20 mmol), Na₂SO₄ (20 mmol) and pyridine (45 mmol) under N₂ atmosphere at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with 10% HCl aq. and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1 - 20 : 1) afforded **10a-h**.

(*E*)-2-(Phenylethynyl)-2-cyclohexen-1-one *O*-(2-Propen-1-yl) Oxime (10a) [Scheme 42]. 64% yield; Brown oil; IR (CHCl₃): 2927, 1597 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.50-7.46 (2H, m), 7.33-7.27 (3H, m), 6.68 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 6.07 (1H, ddt, *J* = 15.5, 10.5, 6.5 Hz), 5.33 (1H, dq, *J* = 15.5, 1.5 Hz), 5.23 (1H, dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.69 (2H, dt, *J* = 6.5, 1.5 Hz), 2.66 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.30 (2H, td, *J* = 6.5, 5.0 Hz), 1.77 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.9, 142.5, 134.3, 131.6, 128.1, 128.0, 123.6, 119.5, 117.5, 90.4, 85.5, 75.3, 25.7, 23.0, 20.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈NO 252.1383, found 252.1385.

(*E*)-2-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one *O*-(2-Propen-1-yl) Oxime (10b) [Scheme 42]. 84% yield; Brown oil; IR (CHCl₃): 2936, 2055, 1646 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.84 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.65 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 6.06 (1H, ddt, *J* = 17.5, 10.5, 6.0 Hz), 5.33 (1H, dq, *J* = 17.5, 1.5 Hz), 5.22 (1H, dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.69 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 3.81 (3H, s), 2.65 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.29 (2H, td, *J* = 6.0, 4.5 Hz), 1.76 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.4, 154.0, 141.9, 134.4, 133.0, 119.6, 117.4, 115.7, 113.8, 90.3, 84.2, 75.3, 55.2, 25.6, 23.0, 20.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO₂ 282.1489, found 282.1492.

(*E*)-2-[(4-Fluorophenyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one *O*-(2-Propen-1-yl) Oxime (10c) [Scheme 42] 54% yield; Brown oil; IR (CHCl₃): 2933, 2220, 1600 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.49-7.41 (2H, m), 7.05-6.95 (2H, m), 6.66 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 6.06 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz), 5.33 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.22 (1H, dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz), 4.68 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 2.65 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.29 (2H, td, *J* = 6.5, 5.0 Hz), 1.76 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.3 (d, *J* = 247.5 Hz), 153.8, 142.6, 134.2, 135.4 (d, *J* = 8.5 Hz), 119.5 (d, *J* = 4.0 Hz), 119.2, 117.5, 115.4 (d, *J* = 22.0 Hz), 89.2, 85.2, 75.3, 25.6, 22.9, 20.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₇NOF 270.1289, found 270.1284.

(E)-2-[[4-(Trifluoromethyl)phenyl]ethynyl]-2-cyclohexen-1-one O-(2-Propen-1-yl) Oxime (10d) [Scheme 42]. 56% yield; Brown oil; IR (CHCl₃): 2940, 2225, 1617 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.63-7.55 (4H, m), 6.72 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 6.06 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz), 5.33 (1H, dq, *J* = 17.0, 2.5 Hz), 5.23 (1H, dq, *J* = 10.5, 2.5 Hz), 4.69 (2H, dt, *J* = 6.0, 2.5 Hz), 2.66 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.31 (2H, td, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 1.78 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.7, 143.6, 134.3, 131.8, 129.6 (q, *J* = 32.5 Hz), 127.4, 125.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.0 (q, *J* = 270.0 Hz), 119.1, 117.6, 89.0, 88.0, 75.3, 25.7, 22.9, 20.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇NOF₃ 320.1257, found 320.1253.

(E)-2-[(4-Nitrophenyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one O-(2-Propen-1-yl) Oxime (10e) [Scheme 42]. 55% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2931, 2216, 1594 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 6.76 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 6.06 (1H, ddt, *J* = 17.5, 10.5, 6.0 Hz), 5.34 (1H, dq, *J* = 17.5, 1.5 Hz), 5.24 (1H, br d, *J* = 10.5 Hz), 4.69 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 2.67 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.34 (2H, td, *J* = 6.0, 4.5 Hz), 1.79 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.4, 146.6, 144.3, 134.1, 132.1, 130.4, 123.4, 118.8, 117.6, 91.0, 88.5, 75.3, 25.7, 22.7, 20.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₇N₂O₃ 297.1233, found 297.1235.

(E)-2-(Cyclohexylethynyl)-2-cyclohexen-1-one O-(2-Propen-1-yl) Oxime (10f) [Scheme 42]. 65% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2931, 2230, 1689 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.50 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 6.04 (1H, ddt, *J* = 17.5, 10.5, 6.0 Hz), 5.30 (1H, dq, *J* = 17.5, 2.0 Hz), 5.20 (1H, dq, *J* = 10.5, 2.0 Hz), 4.64 (2H, dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz), 2.59 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.21 (2H, td, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 1.88-1.70 (4H, m), 1.72 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz), 1.63-1.44 (4H, m), 1.44-1.23 (3H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.3, 141.1, 134.5, 119.7, 117.4, 95.4, 75.2, 43.2, 32.6, 29.5, 26.0, 25.5, 24.6, 23.0, 20.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₄NO 258.1852, found 258.1858.

(E)-2-(3,3-Dimethyl-1-butyne-1-yl)-2-cyclohexen-1-one O-(2-Propen-1-yl) Oxime (10g) [Scheme 42]. 95% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2969, 2235, 1647 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.46 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 6.03 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.29 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 5.20 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz), 4.61 (2H, dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 2.56 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.19 (2H, td, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 1.69 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz), 1.26 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.0, 140.7, 134.4, 119.5, 117.4, 75.1, 74.8, 30.9, 30.6, 27.8, 25.3, 22.9, 20.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NO 232.1696, found 232.1696.

(E)-2-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one O-(2-Propen-1-yl) Oxime (10h) [Scheme 42]. 53% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2961, 2155, 1424 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.64 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 6.04 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz), 5.31 (1H, dq, *J* = 17.0, 1.5

Hz), 5.21 (1H, dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 4.65 (2H, dt, $J = 6.0, 1.5$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.23 (2H, td, $J = 6.5, 4.5$ Hz), 1.72 (2H, quint, $J = 6.5$ Hz), 0.21 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 153.6, 143.4, 134.3, 119.4, 117.6, 101.0, 95.3, 75.3, 25.5, 22.8, 20.2, 0.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NOSi}$ 248.1465, found 248.1464.

(*E*)-2-Ethynyl-2-cyclohexen-1-one *O*-(2-Propen-1-yl) Oxime (10i) [Scheme 43]. A solution of oxime ether **10h** (1.24g, 5 mmol) in MeOH (0.5 M, 10 mL) was treated with 0.1 M NaOH (220.0 mg, 5.5 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h, and then quenched with 2 M HCl aq., diluted with AcOEt, washed with H_2O , and dried over MgSO_4 . Evaporation gave **10i** (867.4 mg, 99%) as a yellow oil. IR (CHCl_3): 3306, 2931, 2108, 1645 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.64 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 5.98 (1H, ddt, $J = 16.5, 10.5, 6.0$ Hz), 5.26 (1H, br d, $J = 16.5$ Hz), 5.16 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 4.63 (2H, br d, $J = 6.0$ Hz), 2.98 (1H, s), 2.57 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.21 (2H, td, $J = 6.5, 4.5$ Hz), 1.69 (2H, quint, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 144.2, 133.8, 118.2, 117.3, 79.4, 78.2, 75.0, 25.3, 22.6, 20.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$ 176.1070, found 176.1071.

Methyl (*E*)-3-[6-[(2-propen-1-yloxy)imino]-1-cyclohexen-1-yl]propiolate (10j) [Scheme 43]. To a stirred solution of **10h** (867.4 mg, 5 mmol) in THF (0.15 M, 33 mL) at -78°C under argon was added *n*-BuLi (2.6 M in hexane) (2.1 mL, 5.5 mmol) dropwise. The solution was allowed to stir for 1.5 h, at which time methyl chloroformate (425 μL , 5.5 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to stir for 2 h at -78°C , and then was quenched with H_2O and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, and resulting residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **10j** (851.0 mg, 73%) as a yellow oil. IR (CHCl_3): 2953, 2220, 1714 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.03 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.0$ Hz), 5.31 (1H, dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.22 (1H, dq, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 4.67 (2H, dt, $J = 6.0, 1.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.31 (2H, td, $J = 6.0, 4.5$ Hz), 1.76 (2H, quint, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.4, 152.7, 147.8, 133.9, 117.7, 117.5, 83.0, 81.2, 75.4, 52.6, 25.9, 22.6, 19.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 234.1125, found 234.1125.

Preparation of 10k and 10l [Scheme 44]. According to the general procedure for preparation of *O*-allyl- α -alkynyl oxime ethers described in Scheme 42, **10k**, **1** was obtained in yield shown in Scheme 44.

(*E*)-3-Methyl-2-(phenylethynyl)-2-cyclohexen-1-one *O*-(2-Propen-1-yl) Oxime (10k) [Scheme 44]. Brown oil; IR (CHCl_3): 2922, 2211, 1596, 1490 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.53-7.46 (2H, m), 7.36-7.26 (3H, m), 6.07 (1H, br ddt, $J = 17.5, 10.5, 5.0$ Hz), 5.33 (1H, br d, $J =$

17.5 Hz), 5.22 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 4.68 (2H, br d, $J = 5.0$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.27 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.75 (2H, quint, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 151.9, 134.5, 131.4, 128.1, 128.8, 123.9, 117.3, 114.3, 95.1, 84.3, 75.1, 31.6, 23.1, 22.6, 20.3; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ 266.1539, found 266.1538.

(*E*)-2-(Phenylethynyl)-2-cyclohexen-1-one *O*-(2-Methyl-2-propen-1-yl) Oxime (10l)

[Scheme 44]. Yellow oil; IR (CHCl_3): 3010, 2930, 2869, 1653, 1598 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.52-7.46 (2H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 6.67 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.01 (1H, br s), 4.92 (1H, br s), 4.61 (2H, s), 2.67 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.29 (2H, td, $J = 6.5, 4.5$ Hz), 1.80 (3H, br s), 1.77 (2H, quint, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 142.4, 142.1, 131.6, 128.1, 127.9, 123.5, 119.4, 112.5, 90.3, 85.5, 78.1, 25.6, 22.9, 20.3, 19.8; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ 266.1539, found 266.1540.

Cyclization-cycloaddition of 10a [Table 9, entry 1]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (5 mL) was added AuCl_3 (3.0 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 0.5 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (17.6 mg, 35%) and **13a** (6.0 mg, 12%).

3a-Phenyl-3,3a,7,8-tetrahydro-2*H*-3,8a-methanoisoxazolo[2,3-*a*]indole (11a). Colorless crystals; Mp: 102-104 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 2935, 1448 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (2H, br d, $J = 7.5$ Hz), 7.37 (2H, br t, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (1H, br t, $J = 7.5$ Hz), 6.10 (1H, dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz), 6.00 (1H, ddd, $J = 9.5, 6.0, 2.0$ Hz), 5.41 (1H, s), 3.91 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.37 (1H, dtd, $J = 17.5, 5.5, 2.0$ Hz), 2.30-2.20 (1H, m), 2.14 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz), 2.06 (1H, td, $J = 12.5, 5.5$ Hz), 1.76 (1H, ddd, $J = 11.0, 6.0, 2.0$ Hz), 1.34 (1H, d, $J = 11.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 141.3, 138.2, 132.8, 128.4, 127.1, 126.2, 120.3, 119.2, 82.1, 79.4, 78.1, 42.2, 38.4, 25.5, 22.9; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ 252.1380, found 252.1377.

11a was recrystallized from CHCl_3 to give single crystals suitable for X-ray single crystallographic analysis. X-ray diffraction data was collected on a Rigaku RAPID imaging plate with two-dimensional area detector and graphite-monochromatized $\text{CuK}\alpha$ radiation. The crystallographic calculation was performed with the Crystal Structure 4.2: crystal structure analysis package from Rigaku. The crystal structure was solved by direct methods (SHELXT), and refined by the full-matrix least-squares method (SHELXL Version 2014/7). All non-hydrogen atoms were anisotropically refined. Hydrogen atoms were located in idealized positions and were not subjected to further refinement. X-ray diffraction study was performed at 213 K. The independent four molecules are in a unit cell. Crystallographic data of: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$; space group $P2_1/n$ (#14);

$a=5.78770(16)$ Å, $b=41.2014(12)$ Å, $c=10.9269(3)$ Å, $V=2584.26(13)$ Å³, $\beta=97.3454(15)^\circ$ $Z=8$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.292$ g cm⁻³; $T=213.1$ K; $\mu=6.249$ cm⁻¹; reflection total: 26775, unique: 4122; $R=0.0920$ ($I > 2.0\sigma(I)$), $R_w=0.3092$ (all data); GOF=0.856. Crystallographic data for this structure has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC-1520700.

2-Phenyl-7a-(2-propen-1-yl)-7,7a-dihydro-6H-indole 1-Oxide (13a). Yellow crystals; Mp: 70-72 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3409, 3060, 2948, 1643 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.34 (2H, br d, $J = 7.0$ Hz), 7.56-7.39 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.40 (1H, br d, $J = 9.5$ Hz), 5.96-5.91 (1H, m), 5.43 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 7.0$ Hz), 5.06 (1H, dq, $J = 17.0, 2.0$ Hz), 4.93 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz), 2.53-2.37 (3H, m), 1.91-1.83 (1H, m); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 144.6, 143.2, 131.5, 130.8, 129.9, 128.5, 127.2, 121.1, 118.9, 115.9, 80.7, 38.3, 29.7, 23.8; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for C₁₇H₁₈NO 252.1380, found 252.1383.

13a was recrystallized from CHCl₃ to give single crystals suitable for X-ray single crystallographic analysis. X-ray diffraction data was collected on a Rigaku RAPID imaging plate with two-dimensional area detector and graphite-monochromatized CuK α radiation. The crystallographic calculation was performed with the Crystal Structure 4.2: crystal structure analysis package from Rigaku. The crystal structure was solved by direct methods (SHELXT), and refined by the full-matrix least-squares method (SHELXL Version 2014/7). All non-hydrogen atoms were anisotropically refined. Hydrogen atoms were located in idealized positions and were not subjected to further refinement. X-ray diffraction study was performed at 213 K. The independent four molecules are in a unit cell. Crystallographic data of: C₁₇H₁₇NO; space group $P-1(\#2)$; $a=6.6073(5)$ Å, $b=11.5317(9)$ Å, $c=17.9568(14)$ Å, $V=1353.88(18)$ Å³, $\alpha=97.864(4)^\circ$, $\beta=90.882(4)^\circ$, $\gamma=92.351(4)^\circ$, $Z=4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.233$ g cm⁻³; $T=213.1$ K; $\mu=5.964$ cm⁻¹; reflection total: 13428, unique: 4249; $R=0.1184$ ($I > 2.0\sigma(I)$), $R_w=0.3818$ (all data); GOF=0.852. Crystallographic data for this structure has been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC-1520701.

[Table 9, entry 2]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AuCl (2.3 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (22.1 mg, 44%) and **13a** (7.0 mg, 14%).

[Table 9, entry 3]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added CuCl₂ (1.3 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt

= 3 : 1) afforded **11a** (4.5 mg, 9%) and **13a** (6.5 mg, 13%).

[Table 9, entry 4]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AgBF₄ (1.9 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 5 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (9.0 mg, 18%) and **13a** (9.0 mg, 18%).

[Table 9, entry 5]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AuCl(PPh₃) (4.9 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 7 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (23.1 mg, 46%) and **13a** (12.1 mg, 24%).

[Table 9, entry 6]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AuCl[P(OPh)₃] (5.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 15 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (17.6 mg, 39%) and **13a** (6.0 mg, 23%).

[Table 9, entry 7]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (5.1 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 7 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (31.7 mg, 63%) and **13a** (13.6 mg, 27%).

[Table 9, entry 8]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AuCl[P(*o*-tolyl)₃] (5.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 11 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **11a** (35.2 mg, 70%) and **13a** (5.5 mg, 17%).

[Table 9, entry 9]. To a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in PhCl (5 mL) was added AuCl[P(*o*-tolyl)₃] (5.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **13a** (12.0 mg, 24%) and **12a** (27.2 mg, 54%).

3a-Phenyl-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-*a*]indole (12a). Colorless crystals. Mp: 95-97 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2940, 1603 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.30 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.17 (1H, br dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz), 5.97 (1H, br ddd, *J* = 9.5, 6.0, 3.0 Hz), 5.74 (1H, s), 5.16 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.29 (1H, br dt, *J* = 19.5, 7.0 Hz), 2.26 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 2.22-2.08 (1H, m), 2.19 (1H, ddd, *J* =

11.5, 5.0, 1.5 Hz), 1.98 (1H, td, $J = 11.5, 5.5$ Hz), 1.87 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 1.86 (1H, br dd, $J = 11.5, 1.5$ Hz), 1.70 (1H, ddd, $J = 11.5, 5.5, 1.5$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.3, 141.0, 132.8, 128.2, 126.9, 126.5, 125.8, 121.7, 86.4, 79.7, 73.9, 47.9, 43.6, 32.3, 23.2; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ 252.1383, found 252.1379.

[Table 9, entry 10]. In a sealed tube, to a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in PhCl (5 mL) was added $\text{AuCl}[\text{P}(o\text{-tolyl})_3]$ (5.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature and the tube was sealed. The reaction mixture was stirred for 24 h at 160 °C, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **12a** (34.1 mg, 68%).

[Table 9, entry 11]. In a sealed tube, to a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in PhCl (5 mL) was added $(\text{AuCl})_2\text{dppp}$ (8.8 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature and the tube was sealed. The reaction mixture was stirred for 24 h at 160 °C, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **12a** (42.7 mg, 85%).

[Table 9, entry 12]. In a sealed tube, to a solution of **10a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in PhCl (5 mL) was added $(\text{AuCl})_2\text{dppm}$ (8.5 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature and the tube was sealed. The reaction mixture was stirred for 24 h at 160 °C, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **12a** (45.3 mg, 90%).

Interconversion from 11a to 13a [Scheme 45]. A solution of **11a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ was heated at reflux and stirred for 6 h, then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to give **13a** (23.0 mg, 46%).

Interconversion from 13a to 12a [Scheme 45]. In a sealed tube, a solution of **13a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in PhCl was heated at 160 °C and stirred for 24 h, then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to give **12a** (36.1 mg, 72%).

Interconversion from 11a to 12a [Scheme 45]. In a sealed tube, a solution of **11a** (0.2 mmol) in PhCl was heated at 160 °C and stirred for 24 h, then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to give **12a** (32.2 mg, 64%).

General Procedure of Gold-Catalyzed Cyclization-Cycloaddition reaction [Table 10]. In a sealed tube, to a solution of *O*-allyl oxime ether (0.2 mmol) in PhCl (5 mL) was added $(\text{AuCl})_2\text{dppm}$ (0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature and the tube was sealed. The reaction mixture was stirred for 24 h at 160 °C, then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **12b-h** in yield shown in

Table 10.

3a-(4-Methoxyphenyl)-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12b)

[entry 1]. Colorless crystals; Mp: 126-128 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2937, 1612 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 6.86 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 6.17 (1H, br dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz), 5.97 (1H, br ddd, *J* = 9.5, 6.0, 2.5 Hz), 5.72 (1H, s), 5.16 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.79 (3H, s), 2.29 (1H, br dt, *J* = 12.0, 4.5 Hz), 2.24-2.08 (3H, m), 1.97 (1H, td, *J* = 12.0, 4.5 Hz), 1.89-1.80 (1H, m), 1.86 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 1.68 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.4, 141.1, 136.7, 132.9, 127.19, 127.17, 122.1, 113.7, 86.5, 79.3, 74.0, 55.3, 47.8, 43.6, 32.3, 23.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO₂ 282.1489, found 282.1487.

3a-(4-Fluorophenyl)-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12c) [entry 2].

Colorless crystals; Mp: 113-115 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3017, 1609 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.55-7.45 (2H, m), 7.06-6.95 (2H, m), 6.17 (1H, br dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz), 5.99 (1H, br ddd, *J* = 9.5, 6.0, 2.5 Hz), 5.70 (1H, s), 5.17 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 2.30 (1H, br dt, *J* = 18.5, 6.0 Hz), 2.26 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 2.24-2.07 (2H, m), 1.97 (1H, td, *J* = 12.0, 5.0 Hz), 1.86 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 1.85 (1H, br d, *J* = 11.5 Hz), 1.70 (1H, dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.7 (d, *J* = 243.0 Hz), 141.4, 140.4, 133.2, 127.7 (d, *J* = 8.0 Hz), 126.7, 122.0, 115.1 (d, *J* = 21.0 Hz), 86.5, 79.3, 74.0, 47.9, 43.5, 32.3, 23.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₇NOF 270.1289, found 270.1287.

3a-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12d) [entry 3].

Colorless crystals; Mp: 120-122 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 2944, 1619 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 6.18 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 6.02 (1H, ddd, *J* = 10.0, 6.0, 2.5 Hz), 5.71 (1H, s), 5.18 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 2.32 (1H, br dt, *J* = 17.0, 5.0 Hz), 2.31 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 2.25-2.15 (1H, m), 2.15 (1H, ddd, *J* = 11.5, 5.0, 2.0 Hz), 1.98 (1H, td, *J* = 11.5, 5.0 Hz), 1.92-1.83 (1H, m), 1.89 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 1.72 (1H, ddd, *J* = 11.5, 5.0, 2.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 148.5, 141.8, 133.5, 128.9 (q, *J* = 32.0 Hz), 126.4, 126.1, 125.4 (q, *J* = 3.5 Hz), 124.1 (q, *J* = 271.5 Hz), 121.9, 86.5, 79.6, 74.0, 48.0, 43.5, 32.2, 23.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇NOF₃ 320.1257, found 320.1255.

3a-(4-Nitrophenyl)-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12e) [entry 4].

Colorless crystals; Mp: 132-134 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 2944, 1600 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 7.73 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.18 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 6.04 (1H, ddd, *J* = 10.0, 5.5, 2.5 Hz), 5.69 (1H, s), 5.19 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.40-2.27 (1H, m), 2.35 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 2.26-2.16 (1H, m), 2.12 (1H, ddd, *J* = 11.5, 5.5, 2.0 Hz), 1.98 (1H, td,

$J = 11.5, 5.5$ Hz), 1.91 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 1.91-1.83 (1H, m), 1.74 (1H, ddd, $J = 11.5, 5.5, 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 151.8, 146.7, 142.2, 133.9, 127.0, 125.4, 123.7, 121.8, 86.6, 79.7, 74.1, 48.0, 43.4, 32.2, 23.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 297.1234, found 297.1229.

3a-Cyclohexyl-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12f) [entry 5] Colorless crystals; Mp: 102-104 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 2924, 1445 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (1H, br dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz), 5.91 (1H, br ddd, $J = 9.5, 6.0, 2.0$ Hz), 5.57 (1H, s), 5.01 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.24 (1H, br dt, $J = 17.5, 5.0$ Hz), 2.19-2.09 (1H, m), 2.04 (1H, br d, $J = 13.0$ Hz), 1.85 (1H, td, $J = 12.5, 5.5$ Hz), 1.82-1.54 (8H, m), 1.41 (1H, tt, $J = 12.0, 3.0$ Hz), 1.33-1.06 (4H, m), 1.01-0.84 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 141.4, 132.0, 124.4, 122.3, 85.8, 80.9, 73.7, 44.1, 43.8, 43.3, 32.2, 29.3, 27.9, 26.7, 26.6, 26.3, 23.2; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$ 258.1852, found 258.1852.

3a-(tert-Butyl)-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12g) [entry 6]. Colorless crystals; Mp: 79-81 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 2963, 1651 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (1H, br dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz), 5.91 (1H, br ddd, $J = 9.5, 6.0, 2.0$ Hz), 5.62 (1H, s), 5.00 (1H, br t, $J = 5.0$ Hz), 2.25 (1H, br dt, $J = 18.5, 4.5$ Hz), 2.17-2.05 (1H, m), 2.00 (1H, ddd, $J = 12.0, 5.0, 2.0$ Hz), 1.86 (1H, td, $J = 12.0, 5.0$ Hz), 1.78 (1H, br dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz), 1.72 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.59 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.58 (1H, br d, $J = 12.0$ Hz), 0.96 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 140.8, 131.9, 125.6, 122.2, 85.6, 83.3, 74.3, 44.0, 40.5, 34.5, 32.1, 26.0, 23.2; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$ 232.1696, found 232.1697.

Methyl 2,3,7,8-tetrahydro-3aH-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole-3a-carboxylate (12h) [entry 7]. Yellow oil; IR (CHCl_3): 2952, 1738, 1437 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.18 (1H, dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz), 6.02 (1H, ddd, $J = 9.5, 6.0, 2.0$ Hz), 5.74 (1H, s), 5.13 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.36-2.23 (1H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 12.0, 5.0, 2.0$ Hz), 2.20-2.05 (1H, m), 2.01 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.97 (1H, td, $J = 12.0, 5.0$ Hz), 1.86-1.75 (1H, m), 1.80 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 1.67 (1H, ddd, $J = 12.0, 5.0, 2.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 142.8, 133.8, 121.9, 121.7, 85.6, 79.1, 74.5, 52.7, 44.2, 43.3, 31.9, 23.0; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 234.1125, found 234.1123.

Gold-Catalyzed Cyclization-Cycloaddition Reaction [Scheme 49]. According to the general procedure described in Table10, **12i, j** was obtained in yield shown in Scheme 49.

5-Methyl-3a-phenyl-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-a]indole (12i) [Scheme 49]. A colorless oil; IR (CHCl_3): 3010, 2978, 2942, 1448 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ : 7.54 (2H, br d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, br t, J = 8.0 Hz), 7.24-7.15 (1H, m), 5.75 (1H, s), 5.74-5.67 (1H, m), 5.14 (1H, t, J = 5.0 Hz), 2.26 (2H, d, J = 11.5 Hz), 2.20-2.05 (1H, m), 2.18 (1H, br dd, J = 13.0, 5.0 Hz), 1.95 (1H, td, J = 11.5, 5.5 Hz), 1.88-1.76 (1H, m), 1.83 (1H, d, J = 11.5 Hz), 1.78 (3H, s), 1.69 (1H, br dd, J = 11.5, 5.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 144.6, 143.3, 129.0, 128.4, 128.3, 126.5, 125.8, 125.4, 86.5, 79.6, 74.4, 48.1, 43.5, 32.7, 23.2, 18.0; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO 266.1539, found 266.1539.

2-Methyl-3a-phenyl-3,3a,7,8-tetrahydro-2H-2,8a-methanoisoxazolo[2,3-*a*]indole (12j)

[Scheme 49]. A pale yellow oil; IR (CHCl₃): 2933, 1732, 1494, 1449 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.58-7.50 (2H, m), 7.38-7.28 (2H, m), 7.21 (1H, tt, J = 7.0, 2.0 Hz), 6.17 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 5.98 (1H, ddd, J = 10.0, 5.5, 2.0 Hz), 5.74 (1H, s), 2.37-2.25 (1H, m), 2.29 (1H, d, J = 11.5), 2.25-2.08 (1H, m), 2.08 (1H, dd, J = 11.5, 2.5 Hz), 1.97 (1H, td, J = 12.0, 5.5 Hz), 1.94 (1H, d, J = 5.0 Hz), 1.89 (1H, d, J = 11.0 Hz), 1.57 (1H, dd, J = 11.0, 2.5 Hz), 1.54 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 144.8, 141.1, 132.9, 128.4, 126.9, 126.6, 125.9, 122.1, 94.5, 81.1, 75.4, 53.2, 48.7, 32.4, 23.2, 19.5; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₀NO 266.1539, found 266.1539.

10-Methyl-8-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4aH-benzocyclohepten-4a,8-imin-6-ol (86)

[Scheme 50]. To a solution of **12a** (50.3 mg, 0.2 mmol) in anhydrous Et₂O and dichloromethane (10 : 3, 5 mL) was added methyl iodide (523 μ L, 8.4 mmol) and this mixture was stirred under N₂ at room temperature for 12 h. The resulting mixture was then refluxed for an additional 24 h. The solvent was removed in vacuo and the crude product was used without further purification. To a solution of the crude product in 50% aqueous acetic acid was added zinc dust under N₂. The resulting mixture was warmed to 70 °C and stirred for 3.5 h. The remaining solids were filtered off and washed with H₂O (ca. 70 °C). The filtrate was saturated with sodium carbonate and continuously extracted with dichloromethane for 18 h. The dichloromethane solution was dried over MgSO₄, and concentrated. The resulting product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford the **86** (50.3 mg, 94%) as a yellow oil. IR (CHCl₃): 3020, 2938, 1447 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.52-7.43 (2H, m), 7.39-7.23 (3H, m), 6.23 (1H, br d, J = 10.0 Hz), 5.92 (1H, ddd, J = 10.0, 5.0, 2.5 Hz), 5.60 (1H, s), 3.82 (1H, tt, J = 10.0, 7.0 Hz), 2.41-2.21 (2H, m), 2.17 (1H, dd, J = 13.0, 7.0 Hz), 2.08 (1H, dd, J = 13.0, 9.5 Hz), 2.02 (3H, s), 1.91 (1H, br dd, J = 12.5, 4.5 Hz), 1.86 (1H, dd, J = 13.0, 7.0 Hz), 1.74 (1H, td, J = 11.5, 6.5 Hz), 1.42 (1H, dd, J = 13.0, 10.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 142.3, 141.3, 131.5, 128.1, 127.8, 127.2, 127.1, 121.3, 70.3, 66.3, 64.8, 30.9, 29.8, 28.7, 27.2, 23.8; HRMS (ESI) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₂NO 268.1696, found 268.1697.

第 6 節 第 2 章第 2 節の実験

General Procedure for Preparation of *O*-Allyl- α -Alkynyl Oxime Ethers [Scheme 53]. To a solution of α -alkynyl ketone (10 mmol) in MeOH (0.2 M, 50 mL) were added *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (20 mmol), Na₂SO₄ (20 mmol) and pyridine (45 mmol) under N₂ atmosphere at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with 10% HCl aq. and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 15 : 1 - 20 : 1) afforded **14a-e**.

(*E*)-2-(Phenylethynyl)-2-cyclohexen-1-one *O*-Methyl Oxime (14a) [Scheme 53]. 50% yield; Brown oil; IR (CHCl₃): 2935, 2220, 1596 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.53-7.46 (2H, m), 7.35-7.27 (3H, m), 6.69 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.98 (3H, s), 2.62 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.30 (2H, td, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 1.77 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 153.8, 142.8, 131.6, 128.1, 128.0, 123.4, 119.3, 90.3, 85.4, 62.0, 25.6, 22.7, 20.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₆NO 226.1226, found 226.1225.

(*E*)-2-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one *O*-Methyl Oxime (14b) [Scheme 53]. 59% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2939, 2214, 1604 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 (2H, br d *J* = 9.0 Hz), 6.84 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.66 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.98 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.61 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.29 (2H, td, *J* = 6.0, 4.5 Hz), 1.76 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.4, 153.9, 142.3, 133.1, 119.3, 115.5, 113.7, 90.3, 84.0, 62.0, 55.2, 25.6, 22.8, 20.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₈NO₂ 256.1332, found 256.1333.

(*E*)-2-[(4-Fluorophenyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one *O*-Methyl Oxime (14c) [Scheme 53]. 21% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2940, 2224, 1600 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.52-7.43 (2H, m), 7.05-6.95 (2H, m), 6.67 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.97 (3H, s), 2.61 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.28 (2H, td, *J* = 6.0, 4.5 Hz), 1.75 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.2 (d, *J* = 247.5 Hz), 153.7, 142.8, 133.4 (d, *J* = 8.5 Hz), 119.4 (d, *J* = 3.5 Hz), 119.1, 115.4 (d, *J* = 22.0 Hz), 89.2, 85.1, 61.9, 25.6, 22.7, 20.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₅NOF 244.1132, found 244.1131.

(*E*)-2-[(4-Nitrophenyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one *O*-Methyl Oxime (14d) [Scheme 54]. 42% yield; Yellow oil; IR (CHCl₃): 2938, 2216, 1594 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 7.62 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.77 (1H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.99 (3H, s), 2.63 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.34 (2H, td, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 1.79 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ :

153.4, 146.7, 144.6, 132.3, 130.4, 123.4, 118.8, 91.0, 88.5, 62.1, 25.7, 22.6, 20.1; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{15}H_{15}N_2O_3$ 271.1077, found 271.1075.

(*E*)-2-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-2-cyclohexen-1-one *O*-Methyl Oxime (14e) [Scheme 53]. 76% yield; Yellow oil; IR ($CHCl_3$): 2961, 2155, 1456 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.65 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.95 (3H, s), 2.55 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.24 (2H, td, $J = 6.0, 4.5$ Hz), 1.71 (2H, quint, $J = 6.0$ Hz), 0.22 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.5, 143.7, 119.3, 100.9, 95.4, 61.9, 25.5, 22.6, 20.2, 0.0; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{20}NOSi$ 222.1309, found 222.1308.

(*E*)-2-Ethynyl-2-cyclohexen-1-one *O*-Methyl Oxime (14f) [Scheme 54].

A solution of **14e** (1.11 g, 5 mmol) in MeOH (0.5 M, 10 mL) was treated with 0.1 M NaOH (220.0 mg, 5.5 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 4 h, and then quenched with 2 M HCl aq., diluted with AcOEt, washed with H_2O , and dried over $MgSO_4$. Evaporation gave **14f** (686.5 mg, 92%) as a brown oil. IR ($CHCl_3$): 3284, 2935, 2099, 1680 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.70 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.59 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.26 (2H, td, $J = 6.0, 4.5$ Hz), 1.74 (2H, quint, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 153.9, 144.6, 118.4, 79.7, 78.3, 62.0, 25.5, 22.6, 20.2; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_9H_{12}NO$ 150.0913, found 150.0912.

Methyl (*E*)-3-[6-(Methoxyimino)-1-cyclohexen-1-yl]propiolate (14g) [Scheme 54]. To a stirred solution of **14f** (596.8 mg, 4 mmol) in THF (0.15 M, 27 mL) at -78 °C under argon was added *n*-BuLi (2.6 M in hexane) (1.7 mL, 4.4 mmol) dropwise. The solution was allowed to stir for 1.5 h, at which time methyl chloroformate (340.0 μ L, 4.4 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to stir for 2 h at -78 °C, and then was quenched with H_2O and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure, and resulting residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **14g** (621.5 mg, 75%) as a yellow oil. IR ($CHCl_3$): 2944, 2220, 1712 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.86 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.96 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.58 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.31 (2H, td, $J = 6.0, 4.5$ Hz), 1.75 (2H, quint, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.4, 152.6, 147.9, 117.3, 82.9, 81.2, 62.1, 52.6, 25.8, 22.4, 19.9; HRMS (ESI) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{11}H_{14}NO_3$ 208.0968, found 208.0968.

Gold-Catalyzed Cyclization-Intermolecular Cycloaddition of *O*-Methyl Oxime Ether [Table 11, entry 4]. To a solution of **14a** (45.1 mg, 0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (41.6 mg, 0.24 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (5 mL) was added $AuCl[P(o\text{-tolyl})_3]$ (5.4 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16a** (39.7 mg, 51%).

10-Methoxy-2,4-diphenyl-3a,8,9,9b-tetrahydro-4,9a-epiminobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,4*H*)-dione (16a). Colorless crystals; Mp: 130-131 °C (decomp.) (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3026, 2940, 1772, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.44-7.38 (3H, m), 7.38-7.32 (3H, m), 7.12 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 6.22 (1H, br dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz), 6.15 (1H, br ddd, *J* = 9.5, 6.0, 2.0 Hz), 5.82 (1H, s), 4.38 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.36 (3H, s), 3.02-2.93 (1H, m), 2.44-2.37 (1H, m), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz), 2.33 (1H, td, *J* = 13.0, 6.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 175.5, 175.3, 139.8, 136.4, 136.3, 132.0, 129.0, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 126.5, 125.0, 120.0, 81.0, 75.3, 62.3, 51.1, 50.3, 25.8, 22.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₃N₂O₃ 399.1703, found 399.1710.

[entry 5]. To a solution of **14a** (45.1 mg, 0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (41.6 mg, 0.24 mmol) in (CH₂Cl)₂ (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (5.1 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16a** (50.5 mg, 65%).

[entry 6]. To a solution of **14a** (45.1 mg, 0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (41.6 mg, 0.24 mmol) in MeCN (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (5.1 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16a** (21.9 mg, 28%).

[entry 7]. To a solution of **14a** (45.1 mg, 0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (41.6 mg, 0.24 mmol) in THF (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (5.1 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16a** (26.4 mg, 34%).

[entry 8]. To a solution of **14a** (45.1 mg, 0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (41.6 mg, 0.24 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (5.1 mg, 0.01 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16a** (66.3 mg, 85%).

[entry 9]. To a solution of **14a** (45.1 mg, 0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (41.6 mg, 0.24 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (3.1 mg, 0.006 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16a** (64.7 mg, 83%).

General procedure for Gold-Catalyzed Cyclization-Intermolecular Cycloaddition [entries 10-13]. To a solution of *O*-methyl oxime ether (0.2 mmol) and *N*-phenylmaleimide (0.24 mmol) in

CHCl₃ (5 mL) was added AuCl(PCy₃) (0.006 mmol) under Ar atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h at reflux, then concentrated under reduced pressure. Purification by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded **16b-d** in yield shown in Table 11.

10-Methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3a,8,9,9b-tetrahydro-4,9a-epiminobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,4*H*)-dione (16b) [entry 10]. Colorless crystals; Mp: 145-146 °C (decomp.) (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3020, 1772, 1710; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 7.47-7.32 (3H, m), 7.18-7.10 (2H, m), 6.97 (2H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.23 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 6.16 (1H, ddd, *J* = 10.0, 6.0, 2.5 Hz), 5.83 (1H, s), 4.36 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.85 (3H, s), 3.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.37 (3H, s), 3.07-2.89 (1H, m), 2.47-2.36 (2H, m), 2.32 (1H, td, *J* = 13.0, 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.5, 175.4, 159.3, 139.7, 136.2, 136.2, 131.9, 129.8, 129.0, 128.4, 128.3, 126.4, 125.0, 120.0, 113.5, 80.4, 75.2, 62.3, 55.2, 51.1, 50.3, 25.7, 22.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₂₅N₂O₄ 429.1809, found 429.1807.

10-Methoxy-4-(4-fluorophenyl)-2-phenyl-3a,8,9,9b-tetrahydro-4,9a-epiminobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,4*H*)-dione (16c) [entry 11]. Colorless crystals; Mp: 135-136 °C (decomp.) (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3026, 2938, 1772, 1710 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89-7.79 (2H, m), 7.47-7.30 (3H, m), 7.16-7.05 (4H, m), 6.21 (1H, br dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 6.15 (1H, br ddd, *J* = 10.0, 6.0, 2.0 Hz), 5.78 (1H, s), 4.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.36 (3H, s), 3.05-2.86 (1H, m), 2.47-2.32 (2H, m), 2.30 (1H, td, *J* = 13.0, 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.4, 175.2, 162.5 (d, *J* = 245.0 Hz), 139.8, 136.5, 132.3 (d, *J* = 3.5 Hz), 131.8, 130.4 (d, *J* = 8.5 Hz), 129.0, 128.5, 126.4, 124.6, 119.8, 115.0 (d, *J* = 21.0 Hz), 80.3, 75.2, 62.3, 51.0, 50.4, 25.7, 22.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂N₂O₃F 417.1609, found 417.1610.

10-Methoxy-4-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-3a,8,9,9b-tetrahydro-4,9a-epiminobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,4*H*)-dione (16d) [entry 12]. Yellow crystals; Mp: 150-151 °C (decomp.) (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3028, 2938, 1774, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 8.11 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.47-7.33 (3H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 6.25-6.17 (2H, m), 5.74 (1H, s), 4.33 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.83 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.41 (3H, s), 3.06-2.88 (1H, m), 2.49-2.37 (2H, m), 2.34 (1H, td, *J* = 13.0, 6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.6, 175.2, 148.0, 144.5, 140.6, 137.5, 131.9, 130.1, 129.4, 129.0, 126.7, 124.0, 123.7, 120.0, 80.7, 75.8, 62.8, 51.2, 50.8, 26.0, 23.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₂N₃O₅ 444.1554, found 444.1558.

文献

- (1) (a) Pathipati, S. R.; van der Werf, A.; Eriksson, L.; Selander, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11863-11866. (b) Zhou, W.; Yue, Z.; Zhang, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1416-1419. (c) Kumari, A. L. S.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1425-1433. (d) Zhang, Y.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 512-519. (e) Wang, Y.; Zhang, P.; Qian, D.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14849-14852. (f) Shiroodi, R. K.; Vera, C. I. R.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3251-3254. (g) Chen, M.; Zhang, Z.-M.; Yu, Z.; Qui, H.; Ma, B.; Wu, H.-H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7488-7492. (h) Kumari, A. L. S.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4084-4096. (i) Zhou, L.; Zhang, M.; Li, W.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6542-6545. (j) Ma, Y.; Zhang, S.; Yang, S.; Song, F.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7870-7874. (k) Mal, K.; Sharma, A.; Das, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11932-11945. (l) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980.
- (2) (a) Oh, K. H.; Kim, S. M.; Park, S. Y.; Park, J. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2204-2207. (b) Gao, Y.; Lu, G.; Zhang, P.; Zhang, L.; Tang, G.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1242-1245. (c) Liu, R.-R.; Lu, C.-J.; Zhang, M.-D.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7057-7060. (d) Xu, T.; Alper, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4526-4529. (e) Liu, R.-R.; Ye, S.-C.; Lu, C.-J.; Xiang, B.; Gao, J.; Jia, Y.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4855-4858. (f) Walker, S. R.; Czyz, M. L.; Morris, J. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 708-711. (g) Sharp, P. P.; Banwell, M. G.; Renner, J.; Lohmann, K.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2616-2619. (h) Platon, M.; Amardeil, R.; Djakovitch, L.; Hierso, J.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3929-3968.
- (3) (a) Kesharwani, T.; Kornman, C. T.; Tonnaer, A. L.; Royappa, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 411-414. (b) Dhage, Y. D.; Shirai, T.; Arima, M.; Nakazima, A.; Hikawa, H.; Azumaya, I.; Kusakabe, T.; Takahashi, K.; Kato, K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42623-42627. (c) Mancuso, R.; Pomelli, C. S.; Chiappe, C.; Larock, R. C.; Gabriele, B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 651-659. (d) Chen, C.-C.; Chen, C.-M.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4704-4711. (e) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7640-7645.
- (4) (a) Chandrasekhar, B.; Ahn, S.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6740-6749. (b) Jeyaveeran, J. C.; Praveen, C.; Arun, Y.; Prince, A. A. M.; Perumal, P. T. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 73-83. (c) Jeong, Y.; Kim, B.-I.; Lee, J. K.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6444-6455. (d) Song, D.-H.; Ryu, J.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 2635-2644. (e) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630-1637. (f) Allegretti, P. A.; Ferreira, E. M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1053-1058. (g) Kung, K. K.-Y.; Lo, V. K.-Y.; Ko, H.-M.; Li, G.-L.; Chan, P.-Y.; Leung, K.-C.; Zhou, Z.; Wang, M.-Z.; Che, C.-M.; Wong, M.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2055-2070. (h) She, Z.; Niu, D.; Chen, L.; Gunawan, M. A.; Shanja, X.; Hersh, W. H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.*

- 2012**, 77, 3627-3633. (i) Gayon, E.; Quinonero, O.; Lemouzy, S.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6418-6421. (j) Praveen, C.; Kalyanasundaram, A.; Perumal, P. T. *Synlett* **2010**, 777-781. (k) Debleds, O.; Zotto, C. D.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Retailleau, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1991-1998. (l) Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2331-2333. (m) Stoner, E. J.; Roden, B. A.; Chemburkar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4981-4984.
- (5) (a) Ueda, M.; Sugita, S.; Sato, A.; Miyoshi, T.; Miyata, O. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9344-9351. (b) Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2594-2597.
- (6) (a) Pan, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3930-3933. (b) Zeng, Q.; Zhang, L.; Yang, J.; Xu, B.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4203-4206. (c) Fisher, E. L.; Wilkerson-Hill, S. M.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9946-9949. (d) Zhang, Y.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2556-2560. (e) Zhang, Y.; Zhang, J. *Synlett* **2012**, 1389-1393. (f) Zhang, M.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6399-6401.
- (7) (a) Yang, J.; Xiao, Q.; Sheng, J.; Wu, J. *Tetrahedron* **2014**, 70, 30-34. (b) Xiao, Q.; Sheng, J.; Ding, Q.; Wu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 217-221. (c) Mantovani, A. C.; Pesarico, A. P.; Sampaio, T. B.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, 51, 196-203. (d) Wang, X.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6728-6732. (e) Liu, H.; Liu, G.; Pu, S.; Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2898-2902. (f) Xiao, Q.; Zheng, D.; Ding, Q.; Wu, J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5119-5122. (g) Li, W.; Wang, Y.; Lu, T. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6843-6848. (h) Zhao, P.; Wang, F.; Han, K.; Li, X. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3400-3403. (i) Zheng, D.; Wang, Z.; Wu, J. *Synthesis* **2011**, 2810-2816. (j) Arbačiauskienė, E.; Vilkauskaitė, G.; Šačkus, A.; Holzer, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1880-1890. (k) Ye, S.; Gao, K.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1746-1751. (l) Gao, H.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 85-88. (m) Hwang, S.; Lee, Y.; Lee, P. H.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2305-2308. (n) Ding, Q.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1850-1854. (o) Mshvidobadze, E. V.; Vasilevsky, S. F.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11875-11878.
- (8) Sugita, S.; Ueda, M.; Doi, N.; Takeda, N.; Miyata, O. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1786-1789.
- (9) Sugita, S.; Takeda, N.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Miyata, O.; Ueda, M. *Angew. Chem. Int. Ed. in press* (DOI: 10.1002/anie.201611816).
- (10) Ballatore, C.; Huryn, D. M.; Smith, III, A. B. *ChemMedChem* **2013**, 8, 385-395.
- (11) (a) Krall, J.; Balle, T.; Krogsgaard-Larsen, N.; Sørensen, T. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Kristiansen, U.; Frølund, B. *Adv. Pharmacol.* **2015**, 72, 201-227. (b) Larsen, M.; Larsen, B. B.; Frølund, B.; Nielsen, C. U. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, 35, 86-95. (c) Lima, L. M.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 23-49.
- (12) Krogsgaard-Larsen, P.; Mikkelsen, H.; Jacobsen, P.; Falch, E.; Curtis, D. R.; Peet, M. J.; Leah, J. D. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 895-900.

- (13) Frølund, B.; Jensen, L. S.; Guandalini, L.; Canillo, C.; Vestergaard, H. T.; Kristiansen, U.; Nielsen, B.; Stensbøl, T. B.; Madsen, C.; Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 427-439.
- (14) Boddum, K.; Frølund, B.; Kristiansen, U. *Neurochem. Res.* **2014**, *39*, 2078-2084.
- (15) Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B.; Frydenvang, K. *Curr. Pharmaceut. Des.* **2000**, *6*, 1193-1209.
- (16) Kojima, K.; Sakai, J.; Safuku, N.; Kozuka, M.; Yoshimi, K.; Kaneko, T. JP 11139975 A, **1998**.
- (17) Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbøl, T. B.; Gloriam, D. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1211-1227.
- (18) Tomita, K.; Murakami, T.; Yamazaki, Y.; Honma, T. U.S. Patent, 4044018, **1977**.
- (19) Tice, C. M. U.S. Patent, 5723414, **1998**.
- (20) (a) Boulton, A. J.; Katritzky, A. R.; Hamid, A. M.; Øksen, S. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2835-2840. (b) Jacobsen, N.; Kolind-Andersen, H.; Christensen, J. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1940-1944. (c) Lauridsen, J.; Honoré, T.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 668-672. (d) Sato, K.; Sugai, S.; Tomita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1831-1837. (e) Frølund, B.; Tagmose, L.; Liljefors, T.; Stensbøl, T. B.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4930-4933.
- (21) (a) Krogsgaard-Larsen, P.; Hjed, H. *Acta Chem. Scand. B* **1974**, *28*, 533-538. (b) Krogsgaard-Larsen, P. *Acta Chem. Scand. B* **1977**, *31*, 584-588. (c) Ruhland, B.; Leclerc, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 469-471.
- (22) (a) Skjærbæk, N.; Ebert, B.; Falch, E.; Brehm, L.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 221-225. (b) Santhosh, U.; Kshisagar, Y. M.; Venkatesan, K.; Hazra, D.; Kindel, J.; Sridharan, R.; Ennis, D.; Howells, G. E.; Stefinovic, M.; Manjunatha, S. G.; Nambiar, S. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1802-1806.
- (23) Suzuki, T.; Ota, Y.; Kasuya, Y.; Mutsuga, M.; Kawamura, Y.; Tsumoto, H.; Nakagawa, H.; Finn, M. G.; Miyata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6817-6820.
- (24) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Rudolph, M.; Kurpejović, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545-6547.
- (25) (a) Biswas, B.; Collins, S. C.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3740-3743. (b) Tayama, E.; Naganuma, N.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6860-6862.
- (26) (a) G. S. ツヴァイフェル、M. H. ナンツ 著、檜山爲次郎 訳 “最新有機合成法 設計と戦略” (化学同人), **2009**, 36-40. (b) Jensen, F. R.; Bushweller, C. H.; Beck, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 344-351. (c) Winstein, S.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5562-5578.
- (27) (a) Streitwieser, Jr, A. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 571-752. (b) Mayr, H.; Förner, W.; von Raugé Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6032-6040.
- (28) (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786. (b) Fürstner,

- A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869. (c) Nasveschuk, C. G.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2173-2176. (d) Uemura, M.; Watson, I. D. G.; Katsukawa, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3464-3465. (e) Jaimes, M. C. B.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504-12511.
- (29) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 515-528.
- (30) (a) Madsen, U.; Nielsen, E. Ø.; Curtis, D. R.; Beattie, D. T.; Krogsgaard-Larsen, P. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 96-102. (b) Falch, E.; Brehm, L.; Mikkelsen, I.; Johansen, T. N.; Skjærbæk, N.; Nielsen, B.; Stensbøl, T. B.; Ebert, B.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2513-2523.
- (31) Clark, A. J.; Patel, D.; Broadhurst, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7763-7765.
- (32) Shen, Y.; Liu, G.; Zhou, Z.; Lu, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3366-3369.
- (33) Jithunsa, M.; Ueda, M.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 518-521.
- (34) (a) Clarke, J.; Bonney, K. J.; Yaqoob, M.; Solanki, S.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P.; Millan, D. S.; Braddock, D. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9539-9552. (b) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19-28.
- (35) (a) Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4421-4428. (b) Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.; Geng, H.; Ye, J.-L. *Scient. Rep.* **2016**, *6*, 28801. (c) Li, R.; Tang, H.; Fu, H.; Ren, H.; Wang, X.; Wu, C.; Wu, C.; Sci, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1344-1355.
- (36) (a) Wang, X.; Gensch, T.; Glorius, F. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1619-1623. (b) Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048. (c) Bianchini, R.; Chiappe, C.; Moro, G. L.; Lenoir, D.; Lemmen, P.; Goldberg, N. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1570-1580.
- (37) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643-9647.
- (38) Kromann, H.; Sløk, F. A.; Johansen, T. N.; Krogsgaard-Larsen, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2195-2201.
- (39) (a) Yamaguchi, M.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1187-1197. (b) Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 121-133.
- (40) Zhao, B.-X.; Wang, Y.; Zhang, D.-M.; Huang, X.-J.; Bai, L.-L.; Yan, Y.; Chen, J.-M.; Lu, T.-B.; Wang, Y.-T.; Zhang, Q.-W.; Ye, W.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3096-3099.
- (41) (a) Murphy, R. A.; Sarpong, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 42-56. (b) Wang, X.-J.; Zhang, G.-J.; Zhuang, P.-Y.; Zhang, Y.; Yu, S.-S.; Bao, X.-Q.; Zhang, D.; Yuan, Y.-H.; Chen, N.-H.; Ma, S.-g.; Qu, J.; Li, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2614-2617.
- (42) Koyama, K.; Hirasawa, Y.; Nugroho, A. E.; Hosoya, T.; Hoe, T. C.; Chan, K.-L.; Morita, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4188-4191.
- (43) (a) Hong, A. Y.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7306-7309. (b) Krenske, E. H.; Patel, A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17638-17642. (c) Delso, I.; Melicchio, A.; Isasi, A.; Tejero, T.; Merino, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5721-5730. (d) Miyatake-Ondozabal,

- H.; Bannwart, L. M.; Gademann, K. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1921-1923. (e) Wei, H.; Qiao, C.; Liu, G.; Yang, Z.; Li, C.-c. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 620-624. (f) Saha, N.; Chattopadhyay, S. K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11056-11063. (g) Córdova, A.; Lin, S.; Tseggai, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1363-1372. (h) Yang, D.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9216-9219. (i) Davis, F. A.; Theddu, N.; Edupugani, R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4118-4121. (j) Looper, R. E.; Runnegar, M. T. C.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3879-3881. (k) Budzińska, A.; Sas, W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2021-2030.
- (44) (a) Schultz, K. P.; Spivey, D. W.; Loya, E. K.; Kellon, J. E.; Taylor, L. M.; McConville, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1296-1299. (b) Shireman, B. T.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9537-9540. (c) Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3583-3586.
- (45) Yin, Z.; Zhang, J.; Wu, J.; Liu, C.; Sioson, K.; Devany, M.; Hu, C.; Zheng, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3534-3537.
- (46) (a) Wright, D. L.; McMills, M. C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 667-670. (b) McMills, M. C.; Wright, D. L.; Zubkowski, J. D.; Valente, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7205-7208. (c) Padwa, A.; Dean, D. C.; Osterhout, M. H.; Precedo, L.; Semones, M. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5347-5357. (d) Padwa, A.; Dean, D. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 405-406.
- (47) (a) Sugimoto, K.; Hoshiba, Y.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. *Synthesis* **2016**, 48, 1855-1864. (b) Kusuma, H.; Tazawa, A.; Ishida, K.; Iwasawa, N. *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 64-67. (c) Ohyama, T.; Uchida, M.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1850-1853. (d) Sugimoto, K.; Yamamoto, N.; Tominaga, D.; Matsuya, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1320-1323. (e) Chen, G.-Q.; Zhang, X.-N.; Wei, Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8492-8497. (f) Kim, J. H.; Ray, D.; Hong, C. S.; Han, J. W.; Oh, C. H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5690-5692. (g) Takaya, J.; Miyashita, Y.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4455-4466. (h) Oh, C. H.; Yi, H. J.; Lee, J. H.; Lim, D. H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3007-3009. (i) Liu, L.-P.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4640-4643. (j) Ishida, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8842-8843. (k) Oh, C. H.; Lee, J. H.; Lee, S. M.; Yi, H. J.; Hong, C. S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 71-74. (l) Ito, K.; Hara, Y.; Mori, S.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12408-12416. (m) Oh, C. H.; Lee, J. H.; Lee, S. J.; Kim, J. I.; Hong, C. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7505-7507. (n) Oh, C. H.; Lee, S. J.; Lee, J. H.; Na, Y. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5794-5796. (o) Yeom, H.-S.; Lee, J.-E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7040-7043. (p) Su, S.; Porco, Jr, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7744-7745. (q) Kusama, H.; Miyashita, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 289-292. (r) Shin, S.; Gupta, A. K.; Rhim, C. Y.; Oh, C. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4429-4431. (s) Kusama, H.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11592-11593. (t) Iwasawa, N.; Shindo, M.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5814-5815.
- (48) (a) Layeb, H.; Nacereddine, A. K.; Djerourou, A.; Domingo, L. R. *J. Mol. Model.* **2014**, 20,

- 2347-2357. (b) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941-1951.
- (49) (a) Rauniyar, V.; Wang, Z. J.; Burks, H. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8486-8489. (b) Oh, C. H.; Reddy, V. R.; Kim, A.; Rhim, C. Y.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5307-5310. (c) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679-7685. (d) Patil, N. T.; Wu, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4531-4534.
- (50) Alzeer, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1219-1237.
- (51) Rooke, D. A.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225-3230.
- (52) (a) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348. (b) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953-2965.
- (53) (a) Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 506-516. (b) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard III, W. A.; Toste, F. D. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482-486. (c) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.
- (54) Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybulski, E. J.; Wong, S. C.; Ali, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435-2442.
- (55) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475-3478.
- (56) Han, W.; Pelletier, J. C.; Mersinger, L. J.; Kettner, C. A.; Hodge, C. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1875-1877.
- (57) (a) Xue, Z.-Y.; Xiong, Y.; Wang, C.-J. *Synlett* **2014**, 2733-2737. (b) Tada, A.; Watanabe, S.; Kimura, M.; Tokoro, Y.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6224-6226. (c) Sun, H.; Lin, Y.-J.; Wu, Y.-L.; Wu, Y. *Synlett* **2009**, 2473-2476. (d) Rizzi, L.; Dallanoce, C.; Matera, C.; Magrone, P.; Pucci, L.; Gotti, C.; Clementi, F.; Amici, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4651-4654. (e) Carroll, F. I.; Robinson, T. P.; Brieady, L. E.; Atkinson, R. N.; Mascarella, S. W.; Damaj, M. I.; Martin, B. R.; Navarro, H. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6383-6391. (f) Pandey, G.; Sahoo, A. K.; Gadre, S. R.; Bagul, T. D.; Phalgune, U. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4990-4994. (g) Zhang, C.; Izenwasser, S.; Katz, J. L.; Terry, P. D.; Trudell, M. L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2430-2435. (h) Gonzalez, J.; Koontz, J. I.; Hodges, L. M.; Nilsson, K. R.; Neely, L. K.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3405-3421. (i) Mkairi, A.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1397-1400.
- (58) (a) Heugebaert, T.; Hevele, J. V.; Couck, W.; Bruggeman, V.; Van der Jeught, S.; Masschelein, K.; Stevens, C. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1017-1020. (b) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Busto, J. H.; Fernández-Recio, M. A.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 545-548.
- (59) Coldham, I.; Fernández, J.-C.; Price, K. N.; Snowden, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3788-3795.