

博士論文

カチオン性パラジウム触媒を用いた
 α, β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化反応の開発

令和 3 年

昭和薬科大学 薬化学研究室
田辺三菱製薬(株)

山田 孝博

目次

略語集	3
序論	5
本論	15
第1章 カチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アリール化反応の開発	15
第1節 オキシムの α 位カチオン安定化効果	15
第2節 反応設計	19
第3節 反応条件の検討	20
第1項 添加剤の検討	20
第2項 配位子の検討	23
第3項 反応溶媒の検討	29
第4節 基質の適用範囲の検討	30
第1項 オキシム酸素上の置換基の検討	30
第2項 種々の置換様式のオキシムの適用範囲の検討	32
第3項 アリールボロン酸の適用範囲の検討	35
第5節 反応機構	37
第1項 検証実験	37
第2項 触媒サイクル	41
第3項 生成物の異性体比に関する考察	43
第6節 生成物の置換ピリジン合成への応用	45
第7節 総括	46

第2章 α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アルケニル化反応を 利用した新規ピリジン合成法の開発	47
第1節 背景	47
第2節 反応条件の検討	53
第1項 配位子の検討	53
第2項 パラジウム触媒と酸化剤の検討	58
第3節 反応基質の検討	59
第1項 オキシム酸素上の置換基の検討	59
第2項 種々の置換様式のオキシムの適用範囲の検討	62
第3項 アルケン誘導体の適用範囲の検討	65
第4節 反応機構	69
第1項 検証実験	69
第2項 触媒サイクル	74
第5節 総括	75
結語	76
実験の部	77
参考文献	182
本論文内容の誌上発表	186
謝辞	187

略語集

Ac: Acetyl

Ad: Adamantyl

Ar: Aryl

BPDA: 3,3',4,4'-Biphenyltetracarboxylic acid dianhydride

BQ: 1,4-Benzoquinone

Bn: Benzyl

Cp*: Cyclopentadienyl

Cp^{CF₃}: Tetramethyl(trifluoromethyl)cyclopentadienyl

Cp^t: Di-*tert*-butyl cyclopentadienyl

DG: Directing group

DMAP: 4-Dimethylaminopyridine

DMAPh: 4-Dimethylaminophenyl

DMBQ: 2,6-Dimethyl-1,4-benzoquinone

DMF: *N,N*-Dimethylformamide

EI: Electron ionization

ESI: Electrospray ionization

Et: Ethyl

FG: Functional group

Gly: Glycine

HFIP: Hexafluoroisopropanol

HOMO: Highest occupied molecular orbital

HRMS: High resolution mass spectrometry

IR: Infrared

Ile: Isoleucine

LUMO: Lowest unoccupied molecular orbital

MEM: 2-Methoxyethoxymethyl

MOM: Methoxymethyl

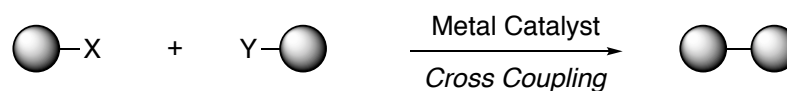
MPAA: Mono-*N*-protected amino acid
MS: Mass spectrometry
Me: Methyl
NMR: Nuclear magnetic resonance
NOE: Nuclear overhauser effect
PTS: Phase transfer surfactant
Ph: Phenyl
Piv: Pivaloyl
SEM: 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBDPS: *tert*-Butyldiphenylsilyl
TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl
TFA: Trifluoroacetoxy
TFE: Trifluoroethanol
THF: Tetrahydrofuran
TIPS: Triisopropylsilyl
TLC: Thin-layer chromatography
TMS: Trimethylsilyl
Ts: *p*-Toluenesulfonyl
Val: Valine
coe: Cyclooctene
dppf: 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
ⁱPr: Isopropyl
*m*CPBA: *m*-Chloroperoxybenzoic acid
mp: Melting point
mw: Microwave
ⁿBu: *normal*-Butyl
pin: Pinacolato
rt: Room temperature
^tAmyl: *tert*-Amyl
^tBu: *tert*-Butyl

序論

遷移金属触媒を用いる有機合成反応

有機合成反応とは、有機化合物に含まれる特定の化学結合を選択的に別の結合に置き換える化学反応である。生理活性物質や機能性材料、医薬品、高分子材料などの人類の生活に身近に存在する有機化合物は多種多様な化学結合を含んでおり、選択的かつ効率的に望みの有機化合物を合成するために有機合成反応の開発が広く行われてきた。特に 1970 年代からは炭素-ハロゲン結合の切断を利用する触媒的分子変換反応の開発が精力的に行われ始め、様々な反応が開発され医薬品などの有用物質の合成に利用されてきた(Figure 1)。なかでも、溝呂木-Heck 反応¹ や鈴木・宮浦カップリング反応²、根岸カップリング反応³ に代表されるパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応は、現在でも医薬品分野で最も活用されている有機合成反応の一つである。これらの反応は、幅広い学問領域や産業分野に貢献してきたその功績から Heck、根岸、鈴木らは 2010 年にノーベル化学賞を受賞した。

Traditional Cross Coupling Reaction



cf. Suzuki-Miyaura Coupling Reaction

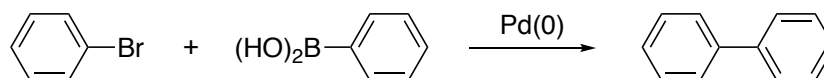


Figure 1. 遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応

遷移金属触媒を用いる C-H 官能基化反応

クロスカップリング反応に代表される炭素-ハロゲン結合の変換反応は、選択的に目的の有機化合物を与える有用な方法であるが、ハロゲンや有機ホウ素、有機スズなどの反応性の高い官能基を反応基質に予め導入しておく必要があり、それに起因する反応工程数の増加や、その途上で化学廃棄物が生じるなどの問題がある。このように有機合成反応の多くは官能基の反応性に依存しているため、反応性の低い、いわゆる不活性な化学結合を自在に利用可能にする直截的分子変換反応の開発が求められている。

近年、遷移金属触媒を用いて不活性結合を活性化し、官能基変換に用いる方法論の開発が盛んに行われている。なかでも炭素-水素結合を活性化して直接官能基化する手法は「C-H 活性化」または「C-H 官能基化」と呼ばれ、従来のクロスカップリング反応で必須であった高反応性の官能基の導入が不要なために反応工程数の低減が可能である⁴。さらに原子効率の観点からも低環境負荷型の変換反応として注目されている (Figure 2)。しかし、炭素-水素結合(以下、C-H 結合)は結合エネルギーが比較的大きく通常は反応性が極めて低いため、C-H 結合を切断して新たな炭素-炭素あるいは炭素-ヘテロ原子結合を構築することは困難であると考えられていた。

C-H Bond Activation Reaction

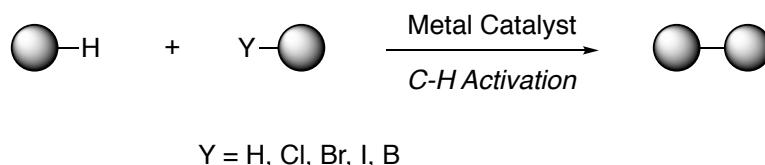
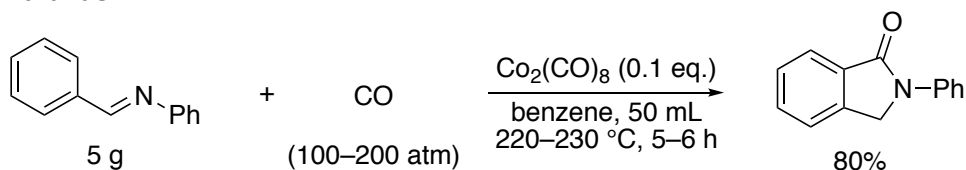


Figure 2. 遷移金属触媒を用いる C-H 官能基化反応

遷移金属触媒を用いた C-H 官能基化の最初の例は、1955 年に村橋が報告した $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 触媒を用いたシッフ塩基と一酸化炭素によるフタルイミジンの合成反応にまで遡る⁵ (Scheme 1)。この反応では、コバルト触媒の窒素原子への配位が位置選択性の向上に寄与していると考えられるが、適用可能な基質は限定的であり、かつ高温高压条件が必要であるという課題があった。

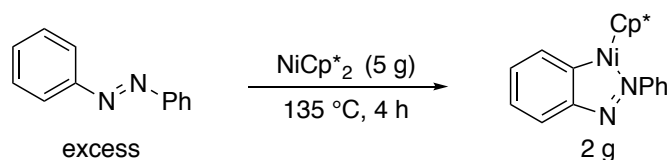
Murahashi:



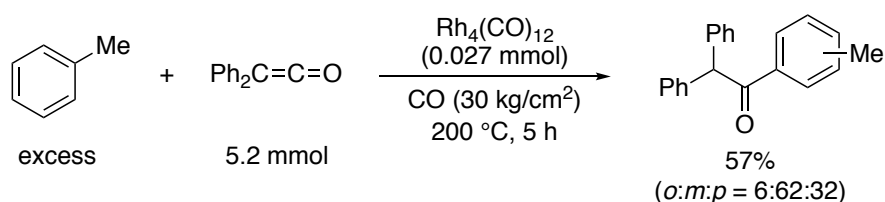
Scheme 1

その後、1963年には化学量論量のビスシクロペンタジエニルニッケル(NiCp^*_2)を用いたアゾベンゼンのオルト位選択的 C-H 活性化反応が Kleiman と Dubeck らによって報告され⁶、1978年には $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 触媒を用いた芳香族化合物のジフェニルケテンへの付加反応が山崎らによって報告された⁷ (Scheme 2)。1986年には、Lewis らによってフェノール性水酸基を配向基として用いた触媒的 C-H 活性化反応が報告された。彼らは、エチレン雰囲気下、ルテニウム触媒を用いることによりフェノールのオルト位選択的なアルキル化に成功している⁸。このように、古くから C-H 活性化を利用した触媒的変換反応の開発が検討されてきたが、いずれも適用可能な基質は限定的であり、1990年代になるまで位置選択性と基質一般性を兼ね備えた触媒的 C-H 活性化反応の開発は達成されていなかった。

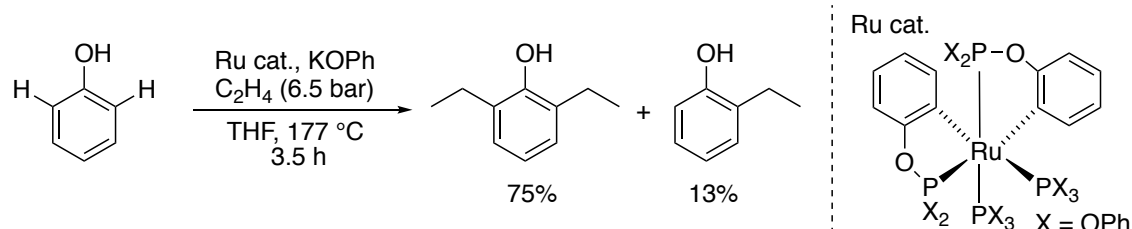
Kleiman and Dubeck:



Yamazaki:



Lewis:

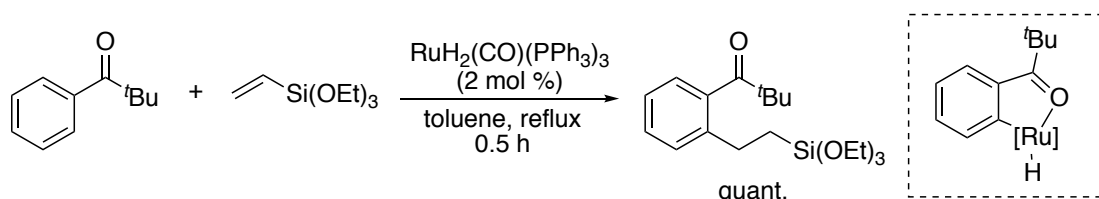


Scheme 2

C-H 活性化反応を低分子医薬品や機能性分子の開発といった精密合成に利用するためには、有機化合物の中に数多く存在する C-H 結合のうち、特定の C-H 結合のみを選択的に官能基化する必要がある。このような位置選択的な官能基化を実現するためには、遷移金属触媒と配位結合可能な配位性官能基(配向基: DG)が利用される。配向基は遷移金属触媒と配位結合することで金属触媒を特定の位置に誘導し、近傍にある C-H 結合を選択的に官能基化することを可能にする。

1993年に村井らは、ケトンを配向基として用いた触媒的 C-H 活性化反応を報告しており、彼らは触媒量の $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を用いることにより芳香族ケトンのオルト位選択的なアルキル化に成功した⁹ (Scheme 3)。この反応では、カルボニル基が配向基として Ru 触媒に配位することにより高い位置選択性を獲得しており、これは、困難とされてきた C-H 結合の位置選択的官能基化が効率的に進行することを実証した先駆的な例である。

Murai:



Scheme 3

この村井らの報告を契機として C-H 活性化反応の研究が飛躍的に増加し、従来では高反応性の官能基で行っていた反応を C-H 結合の活性化を利用して達成しようとする潮流が生まれた。C-H 活性化で用いられる遷移金属触媒の種類はパラジウム(II)、ロジウム(I)、イリジウム(I)、ルテニウム(II)、銅(II)、鉄(II)などであり、現在では様々な遷移金属触媒と配向基を組み合わせることにより効率的かつ位置選択的な C-H 官能基化が実現可能となった。C-H アリール化、アルケニル化、アルキル化、カルボニル化、ホウ素化など、導入できる官能基の種類は多岐に渡る (Figure 3)。

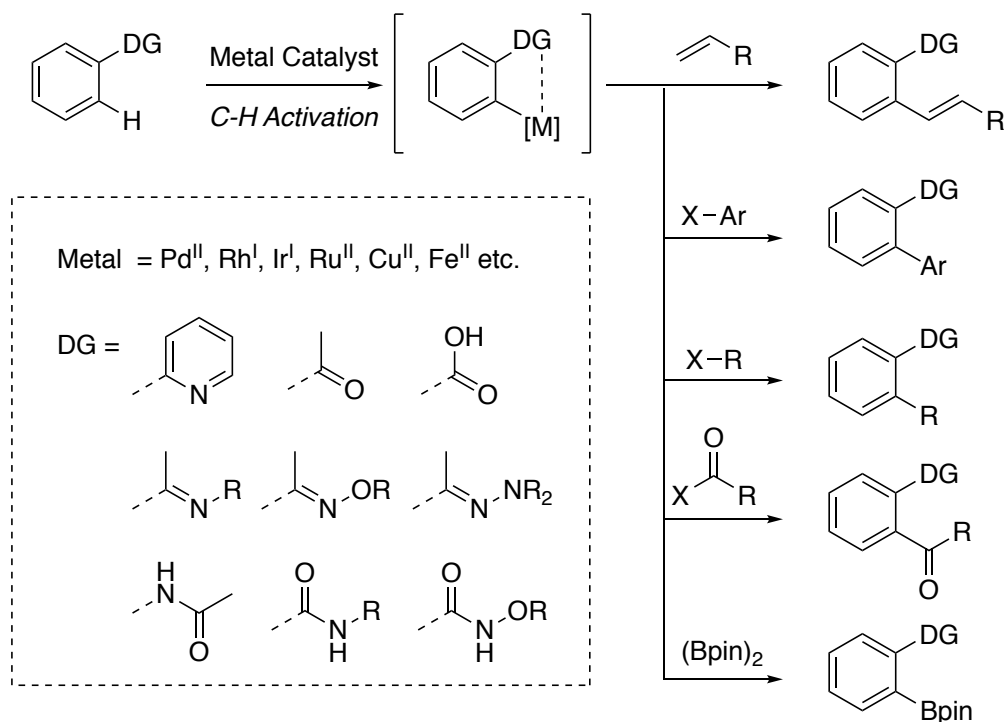
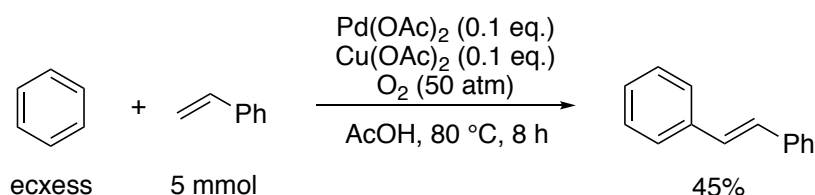


Figure 3. 配向基を利用した触媒的 C-H 活性化反応

カチオン性パラジウム触媒を用いる求電子的 C-H 官能基化反応

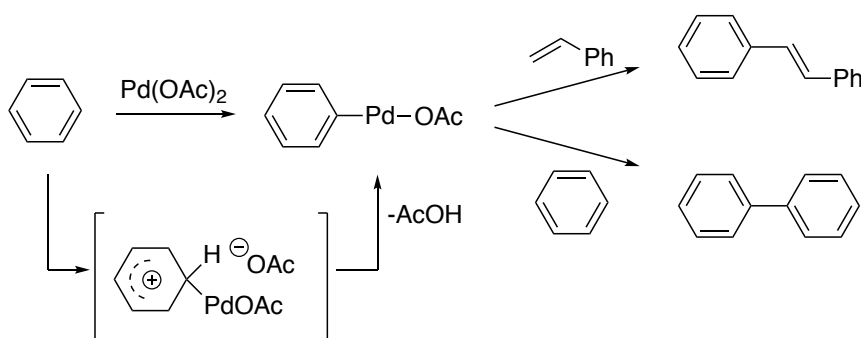
先述したように、パラジウム触媒は様々なクロスカップリング反応に利用されてきたが、一方でパラジウム触媒を不活性な C-H 結合の切断に用い、新たな結合形成を効率的に行う方法も検討されてきた。パラジウムを遷移金属触媒として用いた C-H 活性化反応の最初の例は、1969 年に藤原と森谷らによって報告された酢酸パラジウムを用いたベンゼンとスチレンによる C-H アルケニル化反応である¹⁰ (Scheme 4)。

Fujiwara–Moritani Reaction:



Scheme 4

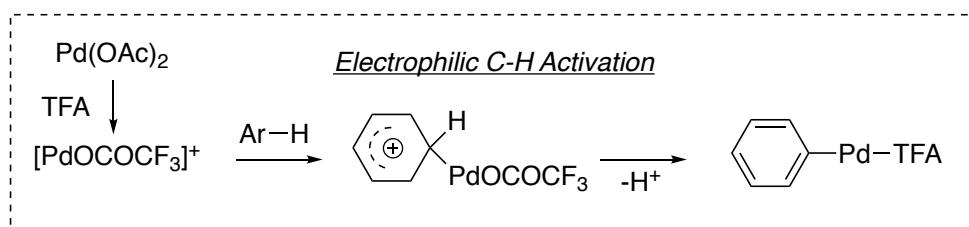
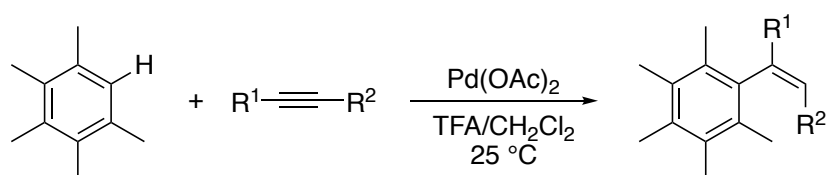
この反応は、求電子反応剤としての性質をもつパラジウム(II)を芳香族化合物の酸化反応に拡張した先駆的な例であり、ベンゼンからパラジウム(II)への求電子攻撃により生じたフェニルパラジウム錯体が、オレフィンと反応することでスチレン誘導体が生成物として得られる (Scheme 5)。ベンゼン環の置換基効果は、一般的な芳香族求電子置換反応の場合と同様であることや、フランやチオフェン、ナフタレンなどのより電子豊富な芳香族化合物で効率的に反応が進行するという実験結果からも、本反応は求電子的な反応機構を含むと考えられる¹¹。この藤原と森谷らによる報告後、この反応の形式を利用した芳香族化合物の酸化的ビアリールカップリング反応が効率的に進行することが見出され、この反応を用いたビフェニルテトラカルボン酸二無水物 (BPDA) の製造プロセスが宇部興産によって 1982 年に工業化されている¹²。このようにパラジウム(II)は 2 電子酸化剤としての性質を有しており、近年このようなパラジウム触媒の求電子的な反応性を利用した C-H 官能基化反応が数多く報告されている。



Scheme 5

特に注目すべき報告としては、2000年に藤原らによって報告されたカチオン性パラジウム触媒を用いた芳香族化合物とアルキンとの C-H アルケニル化反応が挙げられる¹³ (Scheme 6)。この反応では TFA/CH₂Cl₂ の混合溶媒系で反応性が劇的に向上することが報告されており、室温で反応が完結する。この高い反応性は、TFA と酢酸パラジウムから発生する求電子性の高いカチオン性パラジウム種が反応活性種となることにより、求電子的 C-H 活性化の反応性が向上したものと考えられる。

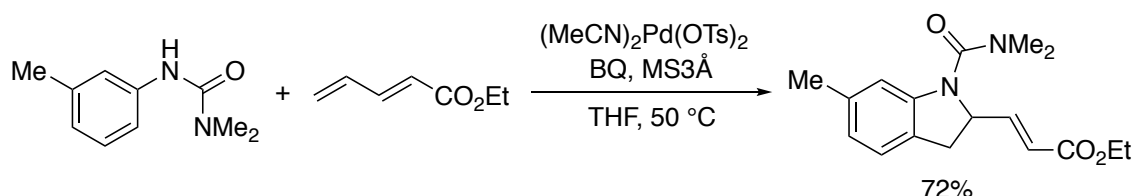
Fujiwara:



Scheme 6

このようにカチオン性の高いパラジウム(II)を反応活性種として用いることにより、芳香族化合物の求電子的 C-H 活性化を温和な条件で行うことが可能である。例えば、2008年に Booker-Milburn らは、パラジウム触媒として (MeCN)₂Pd(OTs)₂ を用いることにより、芳香族ウレア誘導体の C-H アルケニル化反応を中性条件下で行うことに成功した¹⁴ (Scheme 7)。本反応では、パラジウム触媒として Pd(OAc)₂ を用いた場合は反応が全く進行しないことから、Pd(OTs)₂ の高い求電子性によって中性条件下での C-H アルケニル化反応が可能となったものと考えられる。

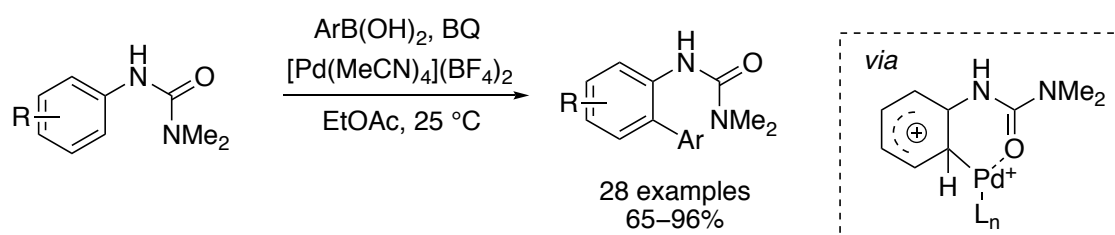
Booker-Milburn:



Scheme 7

2010年には、カチオン性パラジウム触媒として $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ を用いると、中性条件かつ室温で求電子的 C-H アリール化反応が進行することが Lipshutz らによって報告された¹⁵ (Scheme 8)。一般的に、パラジウム触媒を用いる C-H 活性化反応を中性条件で行う場合は高温条件が必要であることが知られているが、本反応ではカチオン性の高いパラジウム触媒として $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ を用いることにより、中性条件かつ室温での求電子的 C-H アリール化を達成している。

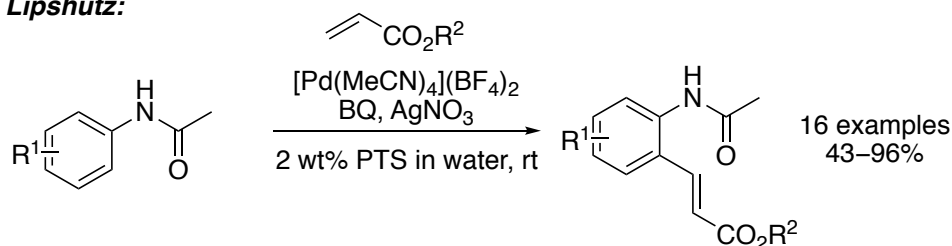
Lipshutz:



Scheme 8

Lipshutz らはさらに、 $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ を用いるとアニリド誘導体の C-H アルケニル化反応が水中でも効率的に進行することを報告している¹⁶ (Scheme 9)。この反応では $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ の高い反応性によって、水溶媒中で中性かつ室温条件という極めて温和な条件での反応が可能となっている。

Lipshutz:



Scheme 9

このように、パラジウム触媒を用いた芳香族化合物の求電子的 C-H 官能基化反応が数多く報告されており、特にカチオン性パラジウム触媒が優れた求電子的反応剤として作用することが実証されている。

α, β -不飽和オキシムの電子供与性

有機化合物の基本骨格は炭素であることから、炭素-炭素結合形成反応の開発は有機合成化学分野において最重要課題の一つである。そのため、官能基変換を足がかりとした様々な炭素-炭素結合形成反応が開発されている。例えば α, β -不飽和カルボニル化合物への炭素求核剤を用いた共役付加反応は、カルボニル基の β 位に新たな炭素-炭素結合を効率的に導入可能であり、最も基本的な炭素骨格構築法として知られている。一般的に、 α, β -不飽和カルボニル化合物はカルボニル基が電子求引性基として働くため、そのアルケン部分は電子不足となることが知られている。一方、 α, β -不飽和カルボニル化合物から誘導可能な α, β -不飽和オキシムは、オキシムの酸素原子上の電子が共役するオレフィンに対して電子供与性を示すことにより、アルケン部分が電子豊富となり、特に β 位は求核的な反応性を示すことが期待される (Figure 4)。

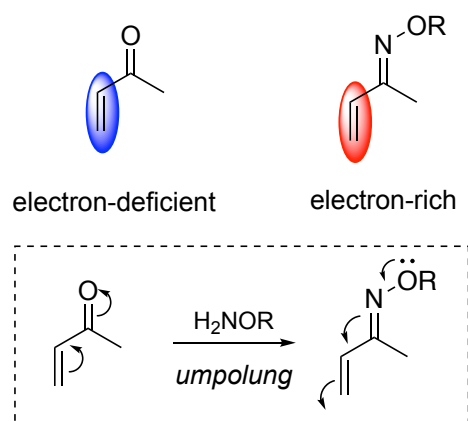


Figure 4. α, β -不飽和オキシムの電子供与性

これは極性転換の一例であり、当研究室ではこの性質を考慮した α, β -不飽和オキシムの官能基化に関する研究を展開してきた。

例えば、ニトロンとエノンの1,3-双極子付加環化反応において、エノンと対応するオキシム誘導体を用いた場合には、生成物である付加環化体の配向選択性が逆転することを見出している¹⁷ (Figure 5)。一般的に、1,3-双極子であるニトロンとエノンによる付加環化では、カルボニル基の電子求引効果によりエノンのLUMOのエネルギー準位が低下することでニトロンのHOMOとの軌道間相互作用が優先し、4位にアシル基を有するイソオキサゾリジンを生生成物として与える。一方、当研究室では、エノンのカルボニル基をオキシムに変換すると、1,3-双極子付加環化の配向選択性が逆転し、5位にイミノ基を有するイソオキサゾリジンを生生成物として与えることを見出している。これは、イミノ基に置換した酸素原子からの電子供与性により α, β -不飽和オキシムのアルケン部分が電子豊富となることでHOMOのエネルギー準位が上がるため、ニトロンのLUMOと α, β -不飽和オキシムのHOMOとの軌道係数の大きい部分同士の相互作用が優先したことに起因している。この結果は、 α, β -不飽和オキシムの共役オレフィン部分が電子豊富アルケンとしての反応性を示すことを示唆している。

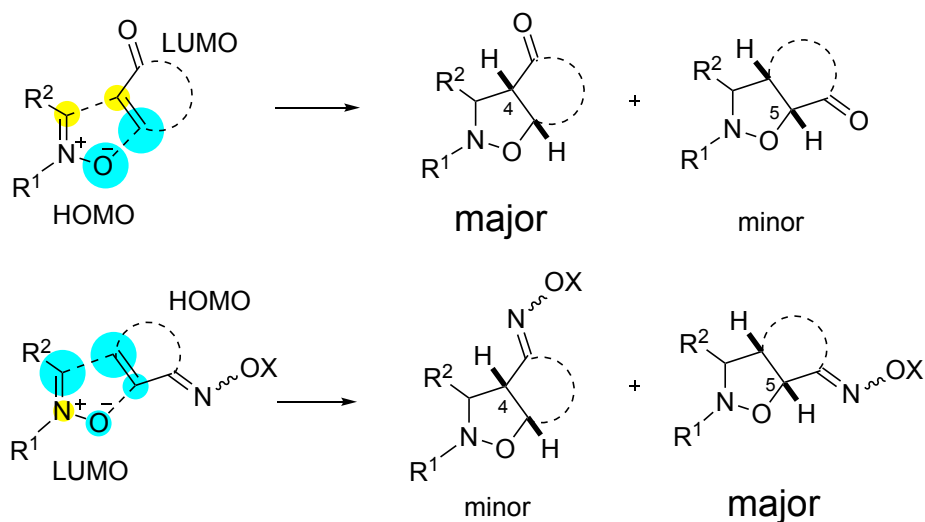
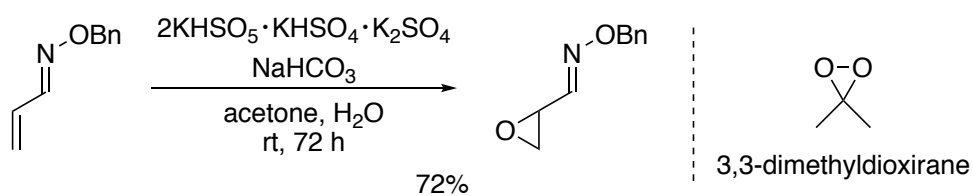


Figure 5. ニトロンと α,β -不飽和オキシムの1,3-双極子付加環化における配向選択性

また当研究室の吉田は、 α,β -不飽和オキシムに対して求電子酸化剤である3,3-ジメチルジオキシランを作用させると、アルケン部分でのエポキシ化が円滑に進行することを見出している¹⁸ (Scheme 10)。これは α,β -不飽和オキシムのアルケン部分が求核的反応性を示すことを示唆する結果である。



Scheme 10

α, β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化に関する研究

α, β -不飽和オキシムはその化学構造に由来するユニークな反応性を示すにもかかわらず、そのアルケン部分の求核的性質を利用した変換反応の研究はこれまでに報告がなく、特に β 位での求電子置換反応に関する詳細な検討がなされてこなかった。そこで著者はこれらの知見をもとに、先のカチオン性パラジウム触媒を求電子反応剤として用いた α, β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化反応の開発を計画した(Figure 6)。すなわち、カチオン性パラジウム種が求電子反応剤として働くことで α, β -不飽和オキシムの β 位で求電子的 C-H 活性化が進行し、鍵中間体 **A** を生じるものと期待した。 α, β -不飽和オキシムはオキシムの酸素原子からの電子供与によりアルケン部分が電子豊富となるため、反応過程で生じるカチオン性パラジウム錯体の安定化効果が期待できる。この鍵中間体 **A** を用いることにより、様々な置換基が導入可能であると考えた。例えば、鍵中間体 **A** がアリールボロン酸と反応すればオキシムの β 位アリール化反応が、アルケンと反応すれば β 位アルケニル化反応の後、電子環状反応によりピリジンが合成可能となる。

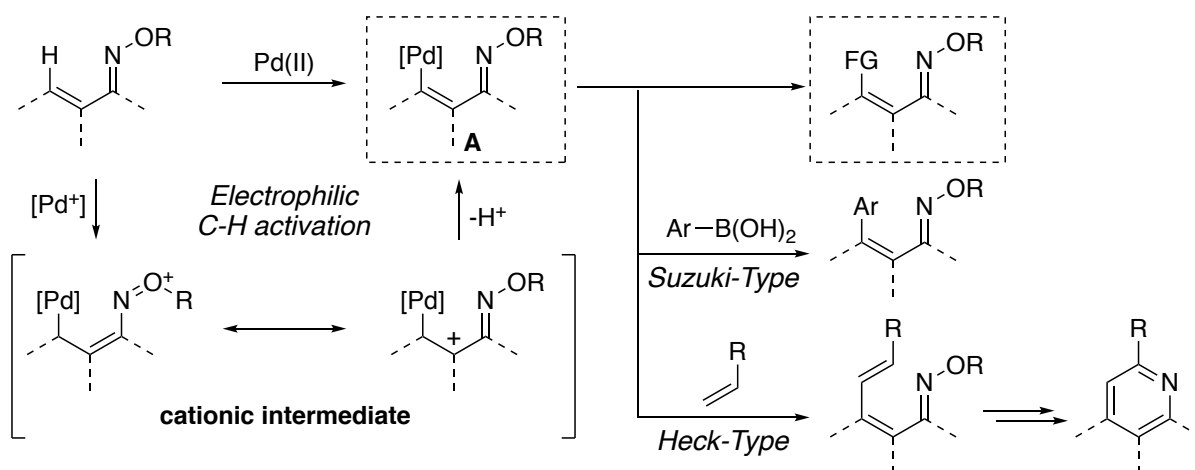


Figure 6. カチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化

このような考察の下、著者は上記の反応の実現に取り組んだ結果、以下の成果を得た。

- (1) カチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アリール化反応の開発に成功した。(第1章)
- (2) α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発に成功した。(第2章)

以下、各章の詳細について論述する。

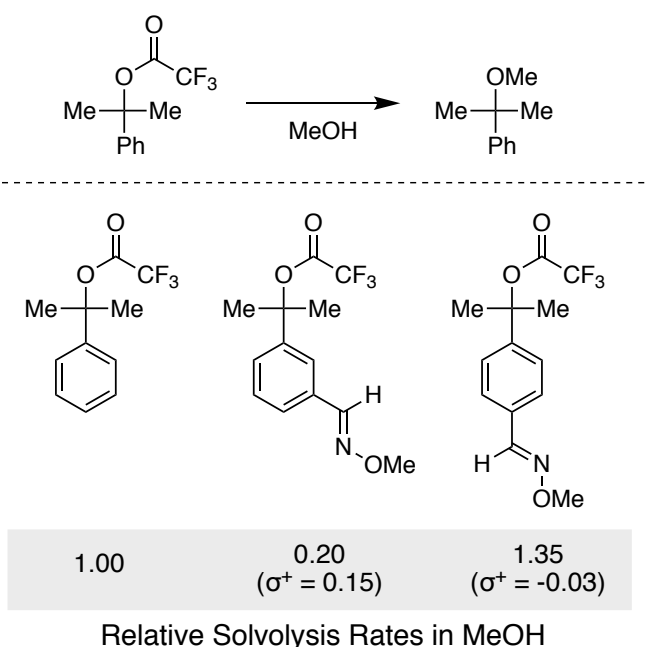
本論

第 1 章 カチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アリール化反応の開発

第 1 節 オキシムの α 位カチオン安定化効果

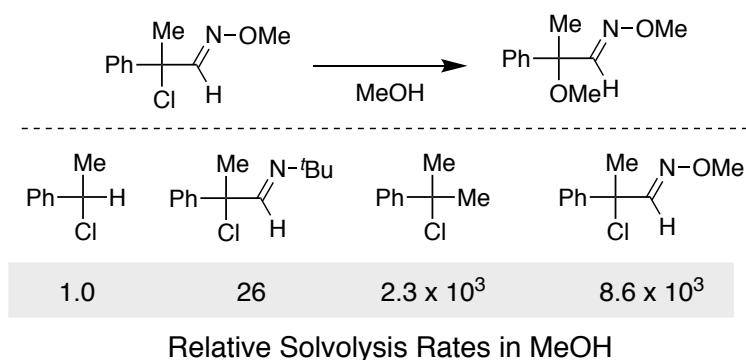
オキシムが共役するオレフィンに対して電子供与性を示すという当研究室で見出した知見は序論でも述べた通りであるが、オキシムが α 位カチオンを安定化することは古くから知られている¹⁹。Creary らによる研究によると、無水トリフルオロ酢酸クメンのメタノール溶媒中での加溶媒分解の反応速度から置換基定数 (σ^+ 値) を算出したところ、メタ位にメチルオキシム基を有する基質の σ^+ 値は 0.15 である一方で、パラ位にメチルオキシム基を有する基質の σ^+ 値は -0.03 であることが報告されている^{19a,b} (Table 1)。これは、イミノ基本来の誘起効果を上回るほどの共鳴安定化効果をオキシムが有していることを示唆する結果である。

Table 1. オキシムの誘起効果と共鳴安定化効果

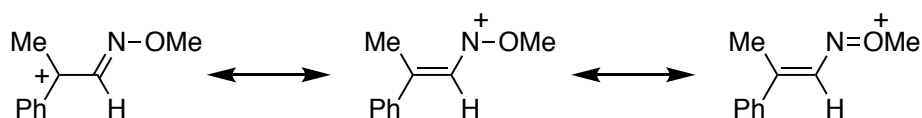


さらにオキシムの α 位にクロロ基を有する α -オキシム誘導体のメタノール溶媒中での加溶媒分解の反応速度を調べたところ、対応する α -イミノ誘導体や α -メチル誘導体よりも遥かに速いことが確認された^{19a} (Table 2)。

Table 2. オキシムの α 位カチオン安定化効果

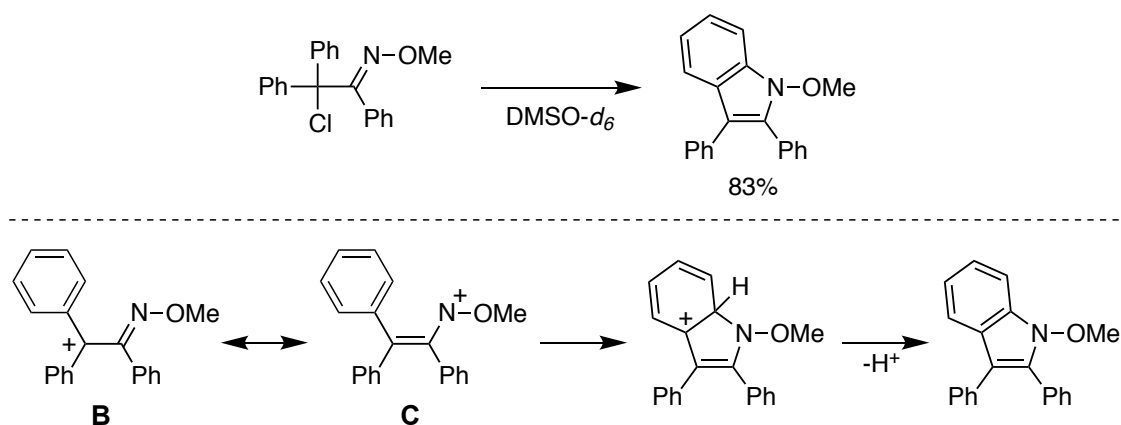


これは反応中間体である α 位カチオンが、オキシムの酸素原子からの電子供与により共鳴安定化された結果、 S_N1 反応である加溶媒分解が加速されたと解釈することができる (Scheme 11)。



Scheme 11

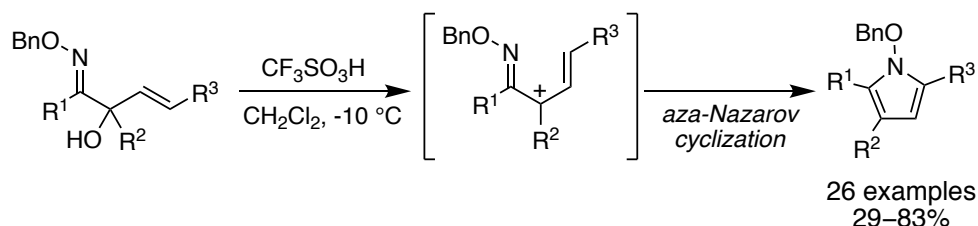
Creary らはさらに、オキシムの α 位にクロロ基を有するオキシム誘導体を DMSO 中室温で攪拌するとインドール誘導体が 83% の収率で得られることを報告している^{19c} (Scheme 12)。インドール誘導体の生成機構としては、生じたカチオン中間体 **B** の共鳴構造である中間体 **C** からの aza-Nazarov 環化反応と、それに続く芳香化によりインドール環が形成されたものと考えられる。これは中間体 **C** のような共鳴構造をとることで、オキシムが α 位カチオンを共鳴安定化していることを強く示唆する結果である。このように、オキシムの α 位カチオンの安定化効果に関する研究が 1990 年代に報告されていたものの、この性質を有機合成に活用した例は近年に至るまでほとんど報告されていなかった。



Scheme 12

2012年に Würthwein らは、1-アザペンタ-1,4-ジエン-3-オールに対し、ジクロロメタン溶媒中-10°C下でトリフルオロメタンスルホン酸を作用させると 1-アザペンタジエニルカチオンが生成し、続く aza-Nazarov 環化反応によりピロール誘導体が得られることを報告した²⁰ (Scheme 13)。この反応は極めて温和な条件で進行することから、オキシムのα位カチオン安定化効果により 1-アザペンタジエニルカチオン中間体の生成が促進されているものと考えられる。

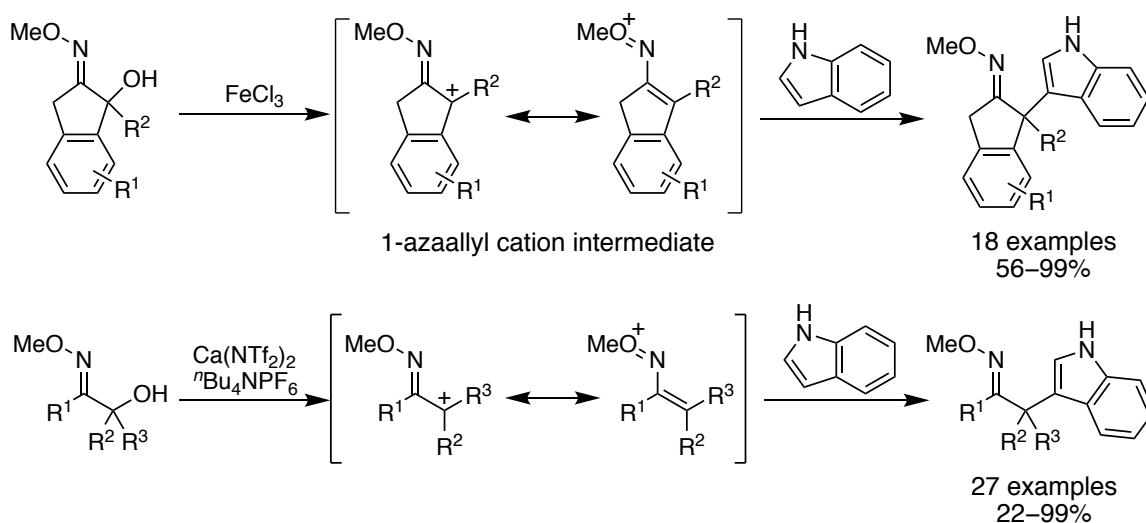
Würthwein:



Scheme 13

また 2018 年に Schneider らは、α-ヒドロキシオキシムに Lewis 酸を作用させることで生じる 1-アザアリルカチオンを合成中間体として利用した 4 級炭素構築法を報告している²¹ (Scheme 14)。この反応では、Lewis 酸触媒によって生じた 1-アザアリルカチオン中間体がインドールなどの電子豊富アレーンと Friedel-Crafts 型で反応することにより、オキシムのα位で新たな C-C 結合を形成可能である。なお反応系内で生じる 1-アザアリルカチオン中間体は、オキシムの酸素原子からの電子供与による共鳴安定化を受けていると考えられる。本反応は基質適用範囲が広く、インドールやフラン、チオフェンなどのヘテロ芳香環を含む 4 級炭素を効率的に構築可能である点で特徴的である。

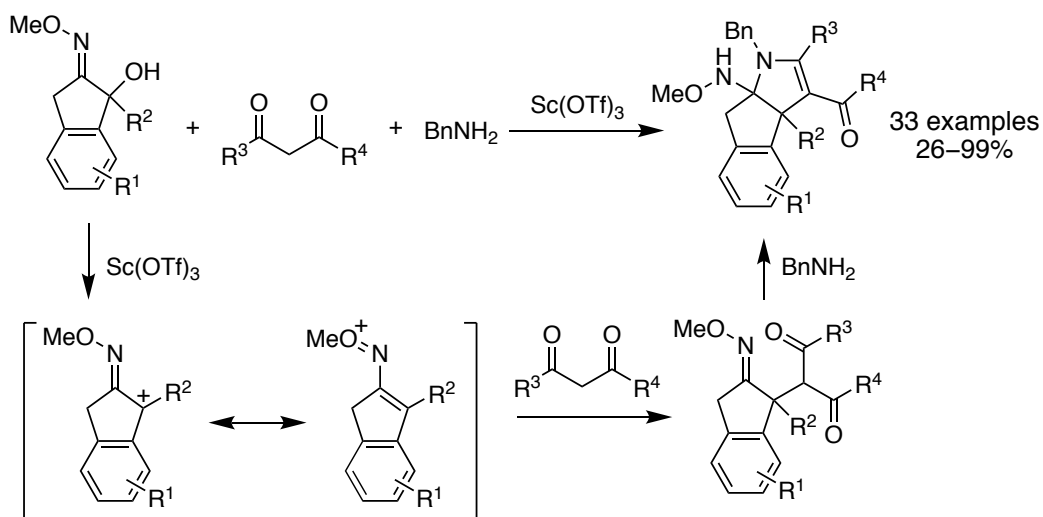
Schneider:



Scheme 14

また彼らは、反応系内で生じる 1-アザアシルカチオン中間体を 1,3-ジカルボニル化合物で捕捉した後に、1 級アミンによる脱水縮合と 5-exo 環化をワンポットで行うことにより 2-ピロリン誘導体を合成可能であることも報告している²² (Scheme 15)。本反応では、4 級炭素を含む複雑な縮環構造を一挙に構築可能である。

Schneider:



Scheme 15

以上のように、オキシムの α 位カチオン安定化効果は aza-Nazarov 環化反応や 4 級炭素構築反応に実績を有している。著者はこのオキシムの α 位カチオン安定化効果を、カチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化に利用することとした。

第2節 反応設計

カチオン性パラジウム触媒を求電子反応剤として用いた α,β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化反応の開発に際して、有機ボロン酸をカップリングパートナーとして用いるC-Hアリアル化反応を最初に取り上げることとした。有機ボロン酸は、空気や水に安定で取り扱い易いうえ、副生成物の除去も容易でかつ毒性・環境負荷なども低いという優れた性質を併せ持っており、鈴木・宮浦カップリング反応の普及に伴って実験室レベルから工業スケールに至るまで幅広く利用されている^{2,23}。また有機ホウ素化合物を利用したパラジウム触媒によるC-H官能基化反応が数多く報告されているという実績も考慮し²⁴、本研究の探索段階に用いる反応剤としては最適であると考えた。

以下に、カチオン性パラジウム触媒を用いた α,β -不飽和オキシムの β 位選択的アリアル化反応の具体的な反応設計を示した(Figure 7)。まず、カチオン性パラジウム種と α,β -不飽和オキシムが求核性の高い β 位で求電子反応を起こすことによりカチオン性パラジウム錯体**D**が生成すると考えた。このカチオン性中間体**D**は、オキシムの酸素原子からの電子供与による α 位カチオン安定化効果が期待できるため、安定に存在し得ると推測した。そして、このカチオン性中間体**D**から脱プロトン化が進行して求電子的C-H活性化が完成し、 β -パラジウム錯体**E**を生じる。この錯体**E**が有機ボロン酸と鈴木カップリングと同様の機構で反応することにより β 位アリアル化体を生成物として与えるものと考えた。なお反応終了後に生じるパラジウム(0)はパラジウム(II)へ再酸化することで触媒サイクルが完結するものと予想した。

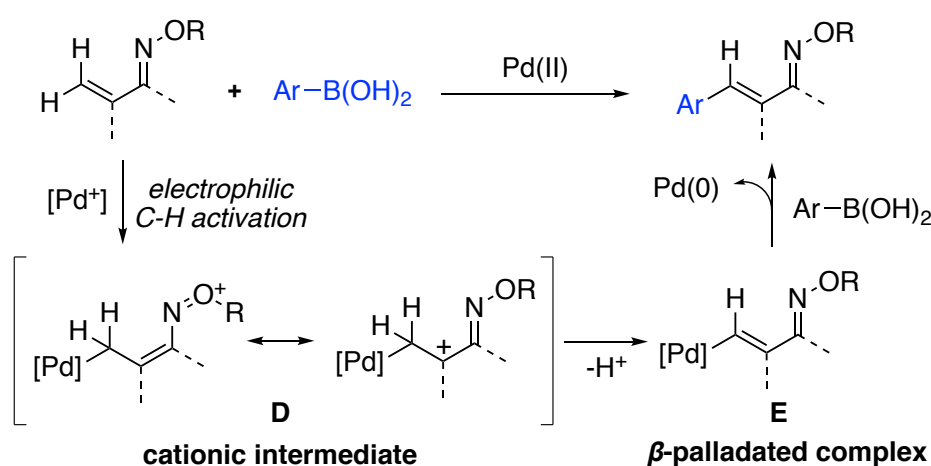


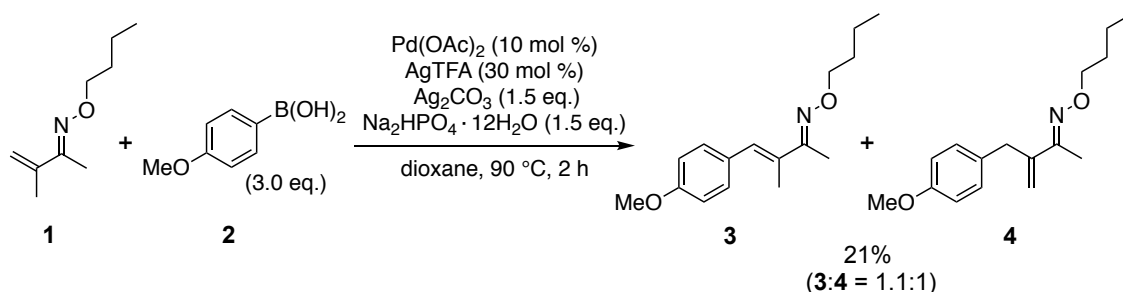
Figure 7. 反応設計

第3節 反応条件の検討

第1項 添加剤の検討

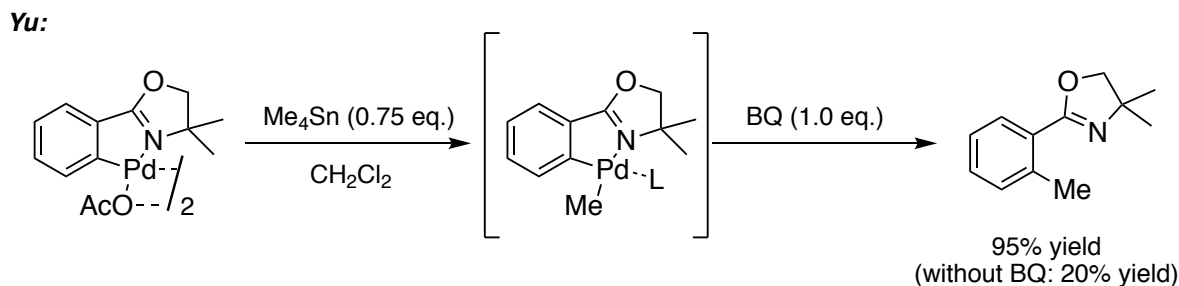
初期検討を開始するにあたり、まず、*O*-ブチルオキシム **1** と 4-メトキシフェニルボロン酸(**2**)との C-H アリール化反応の検討に着手した。基質選択の理由としては、低分子量の α, β -不飽和オキシムでは化学安定性が悪く室温での分解が顕著であることが判明したため、長期保存が可能かつ取り扱いが容易な *O*-ブチルオキシム **1** を反応基質として選択した。

まず初めに触媒として酢酸パラジウムを、酸化剤として炭酸銀を、塩基として $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ を用いて、ジオキサン中 90°C で加熱攪拌したが、目的の β 位アリール化体の生成は確認できなかった。そこで 30 mol % の AgTFA を添加して同様の反応を行なったところ、 α, β -不飽和オキシム **1** の β 位アリール化体 **3** とそのオレフィン部分の位置異性体 **4** が 1.1 : 1 の混合物として 21% の収率で得られた (Scheme 16)。この 2 つの異性体の TLC におけるスポットは極めて近接していて分離は困難であったため、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルで異性体の混合比率を算出した。AgTFA の添加により望む β 位アリール化反応が進行したことから、藤原らの報告¹³と同様、AgTFA と酢酸パラジウムから発生するカチオン性パラジウム種が反応活性種となることにより、求電子的 C-H 活性化が進行したものと考えられる。なお目的とする α, β -不飽和オキシムの β 位アリール化体を得ることに成功したものの、用いるパラジウム触媒や塩基を種々検討しても収率の向上には至らなかった。



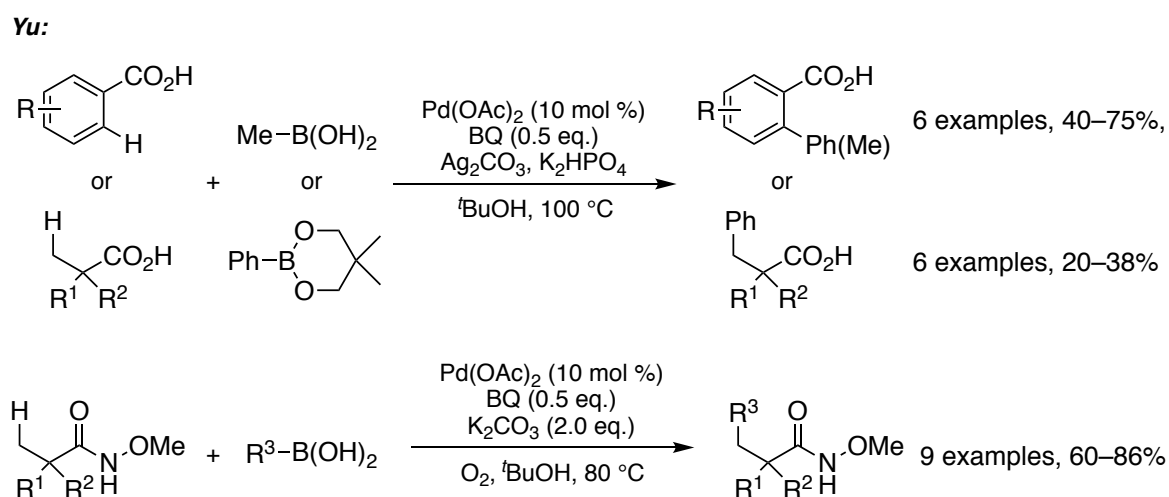
Scheme 16

そこで収率向上に向けて、種々の添加剤を検討することとした。なかでも著者は、有機金属試薬をカップリングパートナーとして用いた C-H 官能基化反応において、1,4-ベンゾキノンの添加により還元的脱離が促進されるという報告に注目した²⁵ (Scheme 17)。2006年に Yu らは、フェニルオキサゾリン誘導体と当量の酢酸パラジウムから調製した有機パラジウム二核錯体にテトラメチルスズのみを作用させてもクロスカップリング反応が効率的には進行せず、望みのメチル化体が 20% 得られるのみであるのに対し、1 当量の 1,4-ベンゾキノンを共存させるとメチル化が円滑に進行し、目的物を 95% の収率で与えることを報告した^{25a}。なお $^1\text{H NMR}$ スペクトルによる反応系中のモニタリング解析の結果、1,4-ベンゾキノンは有機スズ化合物とのクロスカップリング反応における還元的脱離の段階を促進していることが判明した。



Scheme 17

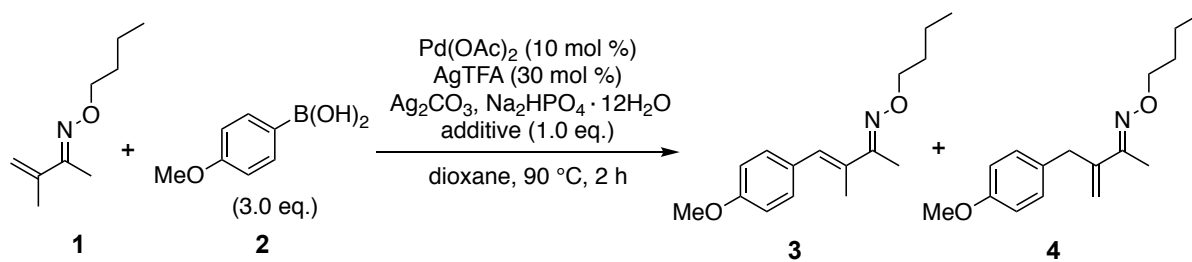
このような1,4-ベンゾキノンの添加による反応促進効果は、有機スズ試薬のみでなく有機ボロン酸を用いたC-H官能基化にも有用であることが実証されており、これらの報告を契機として、これまで様々なC-H官能基化反応において1,4-ベンゾキノロンが添加剤として利用されている。なお有機ボロン酸を用いたC-H官能基化反応がYuらによって報告されており、その代表例を以下に示した^{25d-f} (Scheme 18)。



Scheme 18

これらの知見をもとに、ベンゾキノロン誘導体の添加による反応促進効果が α, β -不飽和オキシムの β 位アリール化反応にも有効であるかを検証した (Table 3)。まず1,4-ベンゾキノロンを1.0当量添加して同様の反応を行なったところ、予期に反して反応系が複雑化し、目的のアリール化体**3**及び**4**が25%の収率で得られるのみであった (entry 2)。これは、1,4-ベンゾキノロンは強酸化剤としての性質を有していることから、その酸化作用に起因する基質の分解が収率低下を招いていると推定した。そこで、酸化力の弱いベンゾキノロン誘導体である2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノロンを添加して同様の反応を行なったところ、反応系の複雑化が抑えられ、33%の収率で望みのアリール化体を与えた (entry 3)。以上の検討から、ベンゾキノロン誘導体の添加により、若干ではあるが収率が改善されることが分かった。

Table 3. ベンゾキノン誘導体の添加効果



entry	additive	yield (3+4)
1	none	21%
2	1,4-benzoquinone	25%
3	2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone	33%

第2項 配位子の検討

次に、種々の配位子を検討した。パラジウム触媒を用いた C-H 活性化反応の配位子効果に関する研究はこれまで数多く報告されており、代表的なものとしてはピリジン誘導体やキノリン誘導体、アミノ酸誘導体などが挙げられる。なかでも MPAA (mono-*N*-protected amino acid) 配位子は、2008 年に Yu らによって初めて有用性が見出されて以来、様々な C-H 官能基化反応で活用されてきた²⁶。詳細な反応機構解析の結果、MPAA 配位子は反応系内で 2 座配位子として働き、パラジウム触媒の求電子性を変化させる作用と、活性化する水素を引き抜く分子内塩基としての作用の 2 つの効果により、C-H 活性化を促進することが分かっている^{26b} (Figure 8)。

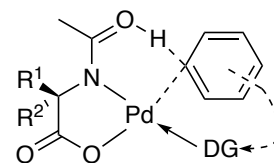
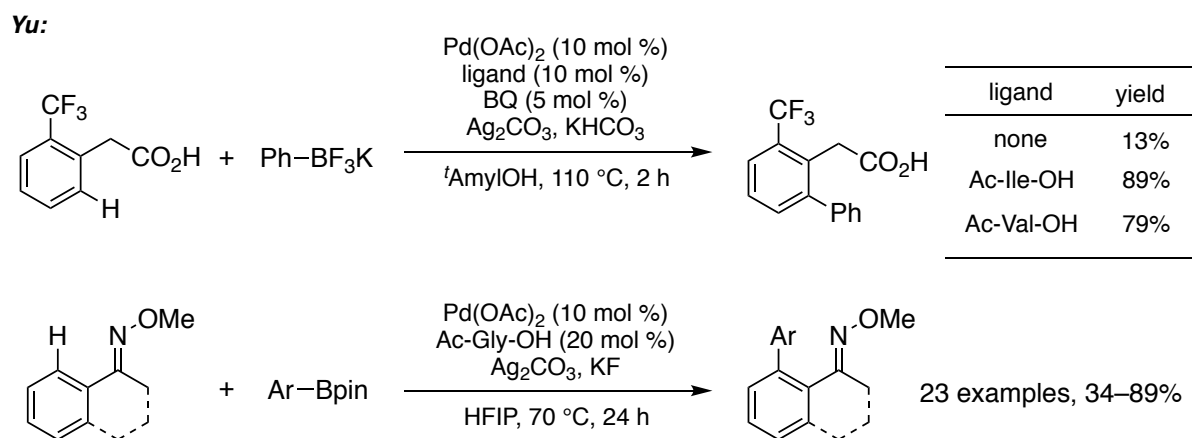


Figure 8. MPAA 配位子

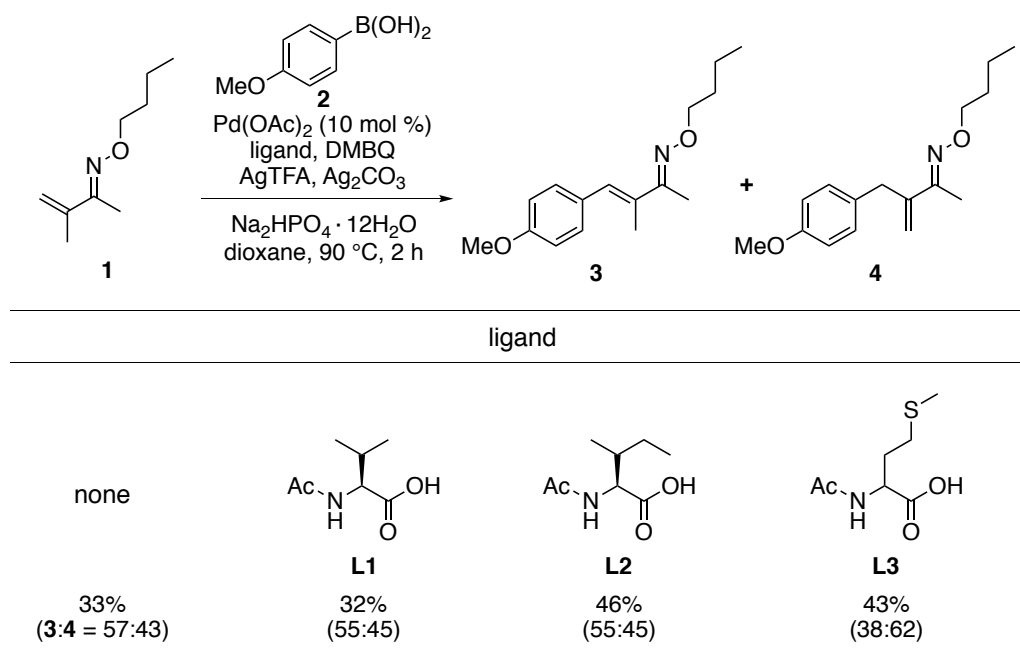
以下に示すように、MPAA 配位子はアリアルボロン酸誘導体を用いた C-H アリール化や、アセトフェノンオキシムの C-H アリール化においても有効であることから、本反応においても反応促進効果が期待できるものと考えた^{26d,e} (Scheme 19)。



Scheme 19

まず初めにバリン誘導体 **L1** 及びイソロイシン誘導体 **L2** を添加して反応を行なったところ、**L2** を添加した時のみ収率が 46%に向上した (Table 4)。次にメチオニン誘導体 **L3** の添加条件で同様の反応を行なったところ、収率の向上は確認できなかったが、興味深いことに **L1** 及び **L2** の結果 (**3** : **4** = 55 : 45) と比べてアリール化体 **3** と **4** の生成比率が 38 : 62 へと変化した。これはメチオニン誘導体 **L3** に含まれる硫黄原子が反応活性種であるパラジウムに配位することで、本反応の機構に何らかの影響を与えたことを示唆する結果である。

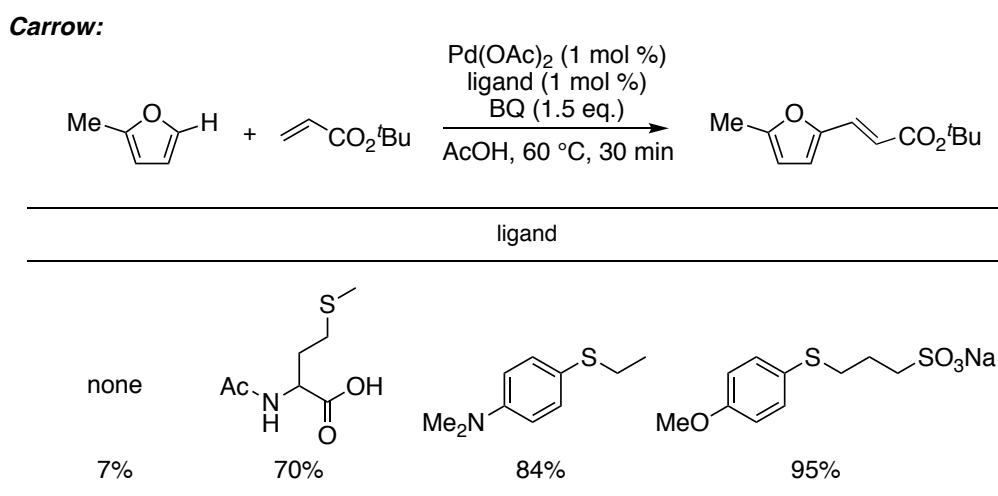
Table 4. MPAA 配位子の検討



近年、パラジウム触媒を用いた C-H 官能基化反応において、硫黄原子を含む配位子の添加がブレイクスルーとなり劇的な収率向上を達成した例が報告されている²⁷。

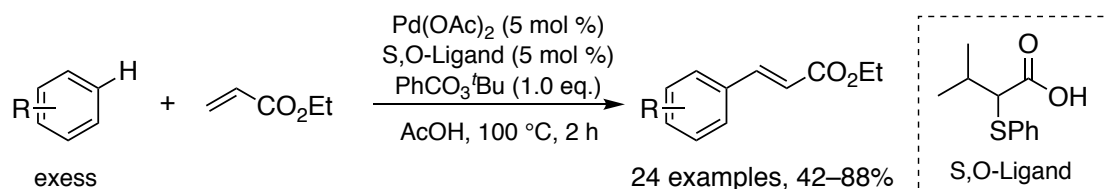
2017 年に Carrow らは、パラジウム触媒を用いたヘテロ芳香環の C-H アルケニル化反応におけるチオエーテル誘導体の添加効果を網羅的に検討し、アルキルアールチオエーテル誘導体の添加により反応速度や位置選択性が顕著に変化することを報告した^{27a,b} (Table 5)。詳細な反応速度論解析の結果から、チオエーテル誘導体の配位により、反応活性種であるパラジウム種のカチオン性が増すことにより求電子的な C-H 活性化が促進されたものと考察されている。

Table 5. チオエーテル誘導体の添加効果



また 2017 年に Fernández-Ibáñez らは、チオエーテルカルボン酸誘導体(S,O-Ligand)が 2 座配位子として作用することにより、パラジウム触媒を用いた C-H アルケニル化反応を著しく加速することを報告した^{27c} (Scheme 20)。本反応の適用範囲は広く、ヘテロ芳香環を含む様々な基質に適用可能であることが報告されている^{27d,e}。

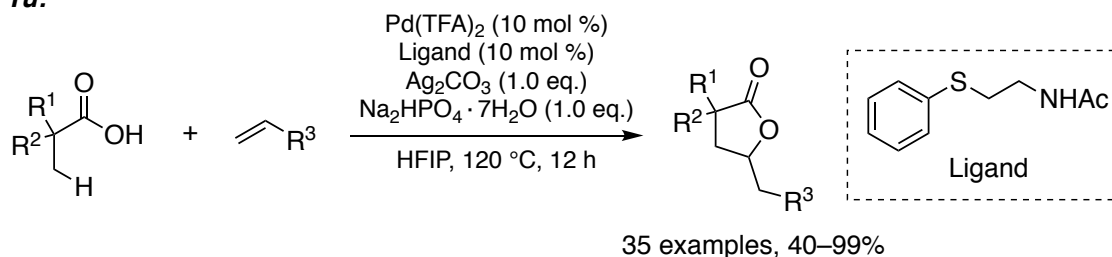
Fernández-Ibáñez:



Scheme 20

2018 年に Yu らは、アミノエチルフェニルチオエーテル誘導体の添加により、パラジウム触媒を用いたカルボン酸誘導体の C(sp³)-H オレフィン化反応が劇的に促進されることを報告した^{27f} (Scheme 21)。反応機構解析により、チオエーテル配位子は反応速度と触媒回転数の向上の両方に寄与していることが確認されている。

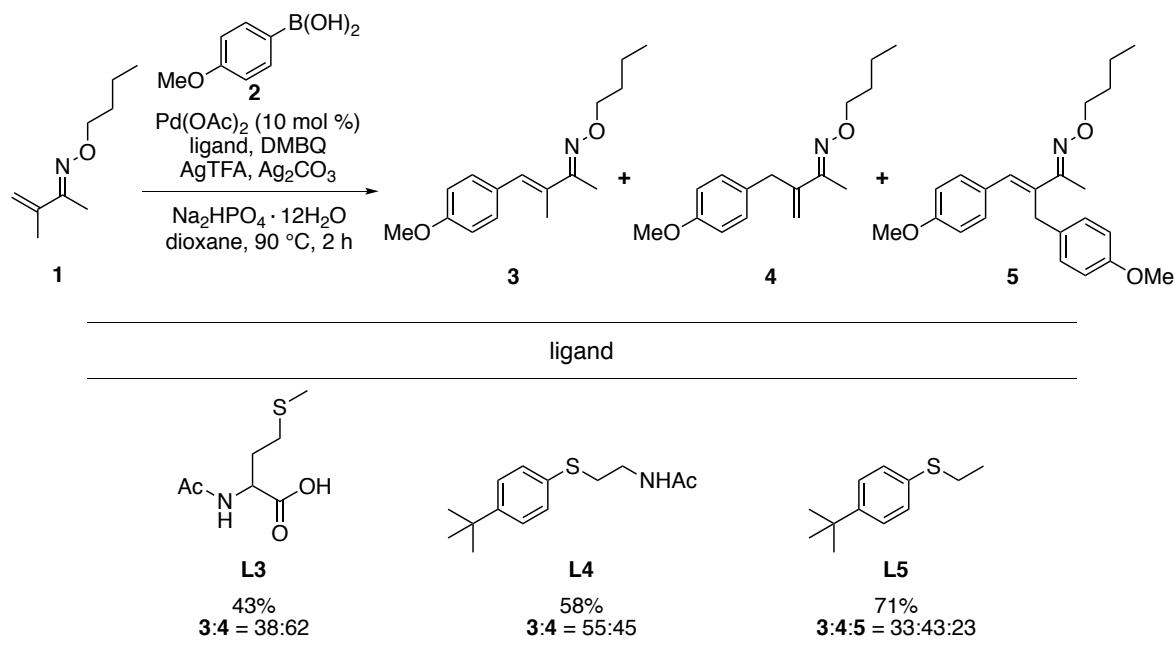
Yu:



Scheme 21

これらの知見をもとに、チオエーテル誘導体の添加が本反応にも有効であるかを検証した (Table 6)。まず Yu らの報告^{27f}をもとに、30 mol%のアミノエチルフェニルチオエーテル **L4** を添加した条件で反応を行なったところ、望みのアリール化体 **3** と **4** を 58%の収率で与えた。次に Carrow らの報告^{27a}を参考に、エチルフェニルチオエーテル誘導体 **L5** を検討したところ、驚くべきことにβ位に2つのアリール基が導入された**5**が初めて得られた。ジアリール化体**5**はアリール化体**4**から更にアリール化反応が進行した生成物であると考えられ、アリール化体**3,4**及び**5**を含む総収率は71%であった。このようにチオエーテル誘導体**L5**の添加により、顕著にアリール化反応が促進されることが分かった。

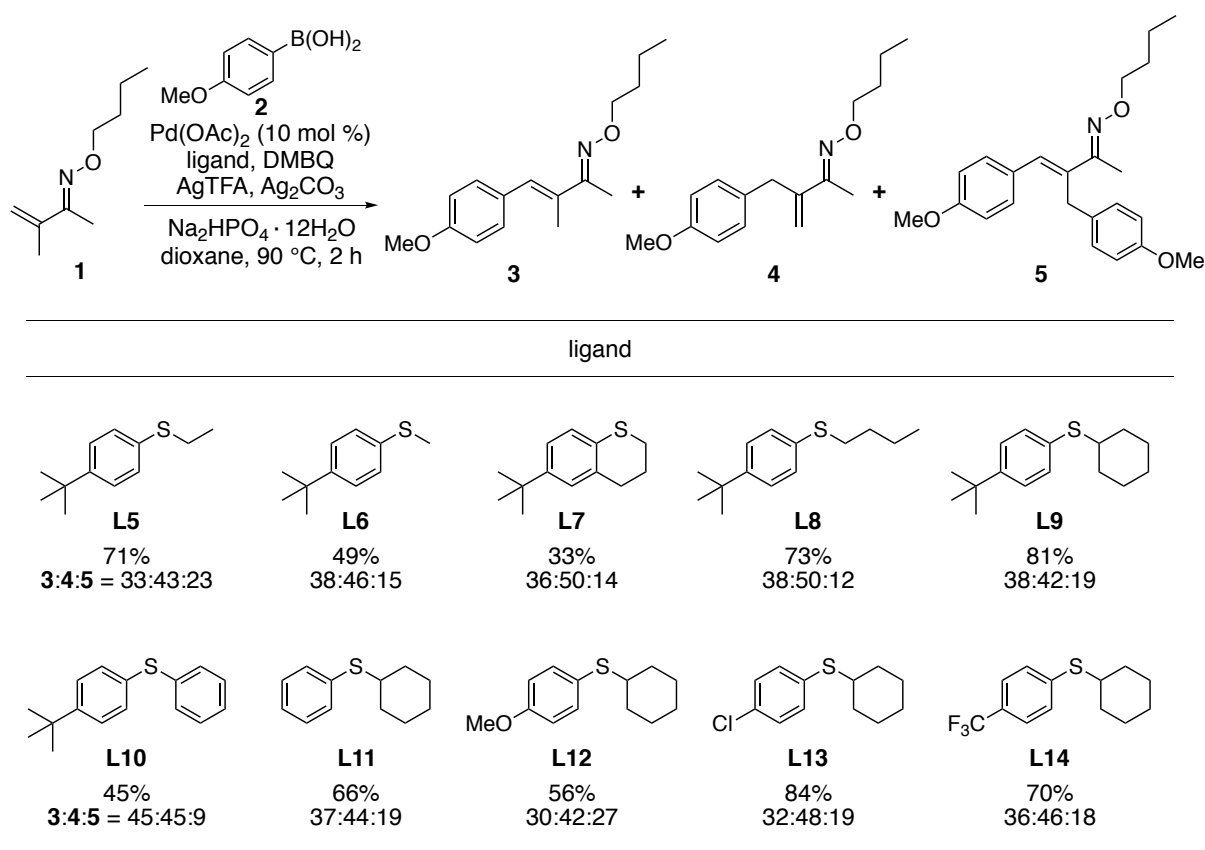
Table 6. チオエーテル配位子の検討



以上のように、チオエーテル配位子の添加によりアリール化反応が促進されるという実験結果を得たので、さらなる収率向上にむけてチオエーテル誘導体 **L5** の構造最適化を行なった (Table 7)。まず **L5** のアルキル基部分をメチル基に変換した **L6** やアルキル基を環化固定した **L7** を検討したが、収率の顕著な低下がみられた。これは、硫黄原子周辺の立体障害が解消されたことでパラジウムへの配位能が上がり、触媒毒として作用したことが反応性の低下を招いたと考えられる。そこでブチル基 (**L8**) やシクロヘキシル基 (**L9**) などの嵩高いアルキル基を導入したチオエーテル誘導体を検討したところ、シクロヘキシル基を有するチオエーテル **L9** を用いた際に収率が 81% まで向上した。一方、ジアリールチオエーテル誘導体 **L10** では収率が低下したことから、アルキルアリールチオエーテル構造を有する配位子の添加が本反応には適していることが示唆された。

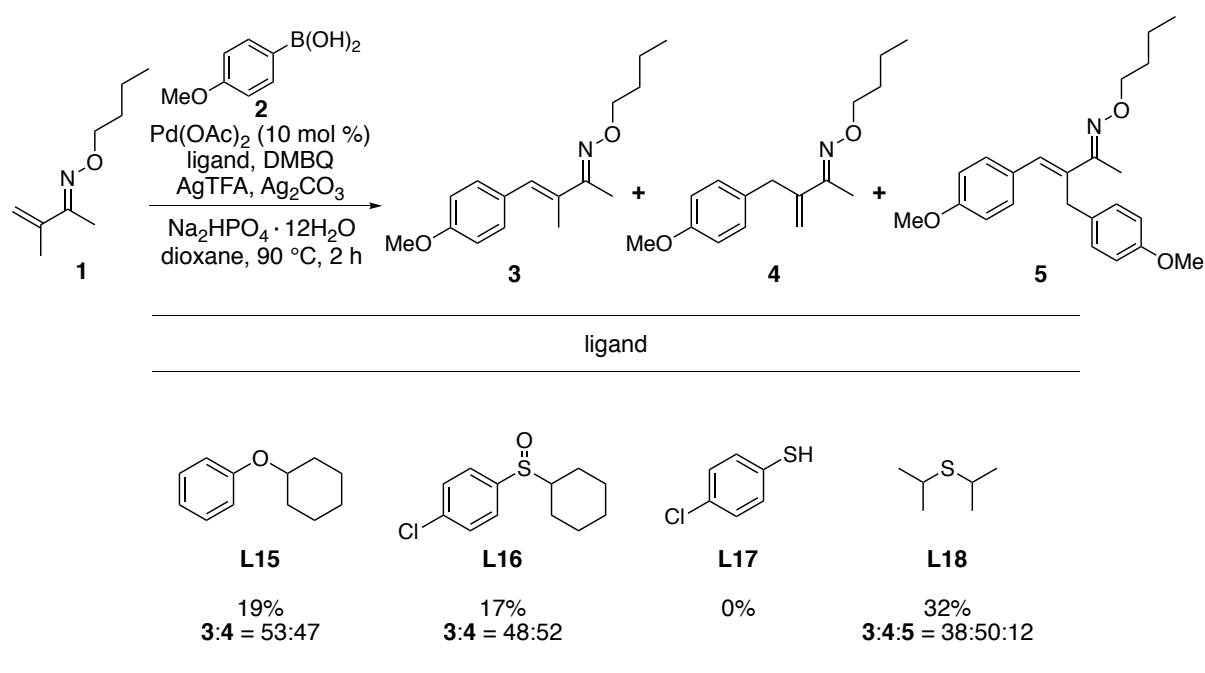
次に、チオエーテルに含まれる硫黄原子のパラジウム触媒への配位能を調節すべく、ベンゼン環上の置換基変換を行なった。電子供与性のメトキシ基(L12)や電子求引性のクロロ基(L13)、トリフルオロメチル基(L14)などを網羅的に検討した結果、4-クロロフェニルシクロヘキシルチオエーテル **L13** の添加条件で最高収率を与え、望みのアリール化体が84%の収率で得られた。

Table 7. アルキルアリールチオエーテル配位子の検討

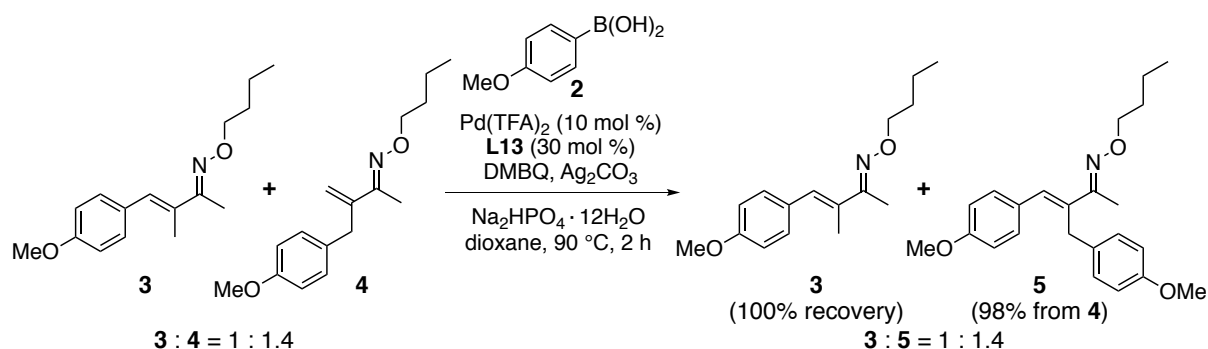


なおアルキルアリールエーテル **L15** やスルフィン酸 **L16**、チオフェノール **L17** やジアルキルチオエーテル **L18** の使用を検討したものの、いずれも収率が大幅に低下したことから、本反応はアルキルアリールチオエーテル誘導体の添加によって効果的に反応が促進されることが確認できた(Table 8)。以上の検討結果から、本反応における最適配位子はアルキルアリールチオエーテル **L13** であると決定した。

Table 8. その他の配位子の検討



ジアリール化体 **5** の生成機構に関しては、反応系内で生成したアリール化体 **4** から更なる C-H アリール化反応が進行したものと考察している。そこで、この仮説を検証すべく、アリール化体 **3** と **4** の混合物を、再び同様の反応条件下で加熱攪拌したところ、予想した通りアリール化体 **4** は完全に消失し、ジアリール化体 **5** を与えた (Scheme 22)。アリール化体 **4** からの変換率は 98% であり、**3** は未反応のまま全量回収されたことから、ジアリール化体 **5** は反応系内で生じた **4** からのアリール化生成物であることが分かった。また本アリール化反応の条件下では、アリール化体 **3** から **4** への異性化は進行しないことが確認できた。

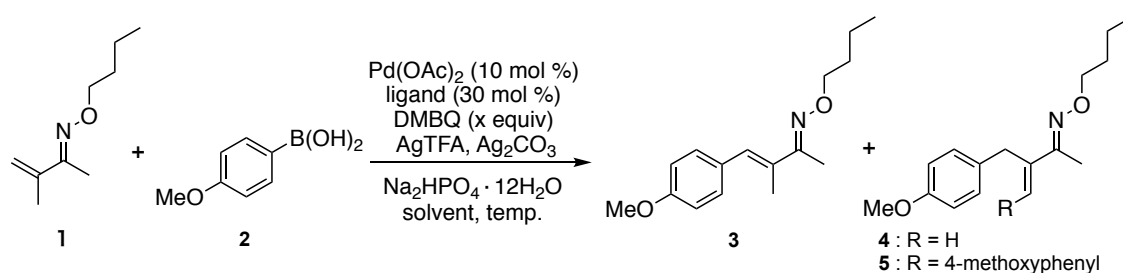


Scheme 22

第3項 反応溶媒の検討

本反応の溶媒効果に関する考察を深めるために、これまでの条件検討で使用してきたジオキサソール以外の溶媒を検討した(Table 9)。トルエンや1,2-ジクロロエタン、HFIPを溶媒として用いて反応を行なったところ、顕著に収率が低下したことから、最適溶媒はジオキサソールであることが確認できた(entry 1-4)。なお、添加剤として用いている2,6-ジメチル1,4-ベンゾキノンの添加量を1.0当量から0.3当量に低減しても遜色ない収率で目的物を与えることが確認できた(entry 5,6)。

Table 9. 反応溶媒の検討



entry	ligand	DMBQ (x equiv)	solvent	temperature	yield (3+4+5)
1	L5	1.0 equiv	dioxane	90 °C	71%
2	L5	1.0 equiv	toluene	100 °C	7%
3	L5	1.0 equiv	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85 °C	41%
4	L5	1.0 equiv	HFIP	80 °C	17%
5	L13	1.0 equiv	dioxane	90 °C	84%
6	L13	0.3 equiv	dioxane	90 °C	83%

第4節 基質の適応範囲の検討

第1項 オキシム酸素上の置換基の検討

α, β -不飽和オキシムの適応範囲の検討に先立ち、オキシムエーテル部分の構造変換に伴う反応性の変化を確認することとした。先述した通り、オキシム酸素原子上の電子による電子供与性が α, β -不飽和オキシムの β 位での反応性に大きく影響することから、オキシムエーテル部分を修飾することにより β 位での求電子的 C-H 活性化を促進することが可能であると考えた(Figure 9)。

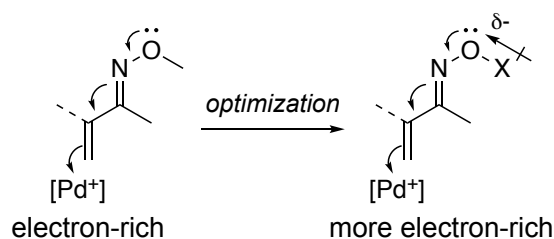
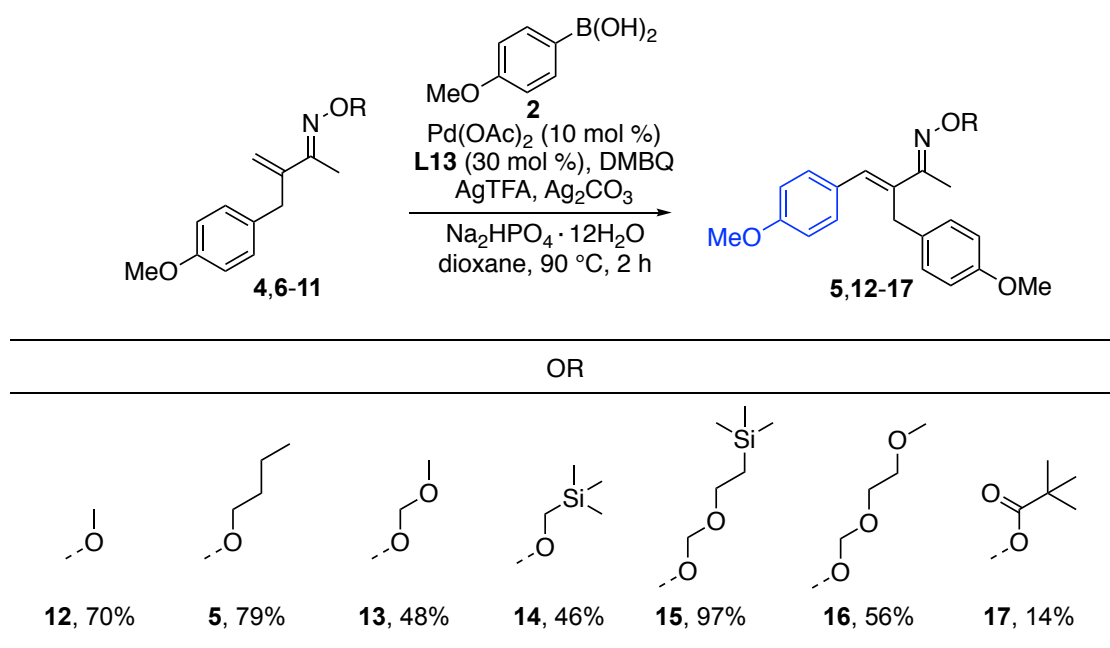


Figure 9. オキシムエーテルの電子供与性

まず *O*-メチルオキシム及び *O*-ブチルオキシムを用いて反応を行なったところ、対応するアリール化体 **12** 及び **5** がそれぞれ 70%と 79%の収率で得られた(Table 10)。次にオキシムエーテル構造内に電気陰性度が異なる原子を含む MOM 基やトリメチルシリルメチル基を有するオキシムを検討したが、著しく反応性が低下した。驚くべきことに、*O*-SEM オキシムで反応を行なったところ反応性が劇的に向上し、望みのアリール化体 **15** が 97%の収率で得られた。この大幅な反応性の向上は、*O*-SEM オキシムの酸素原子からの強い電子供与によってアルケン部分が電子豊富となることにより、 β 位での求核性が向上したものと考えられる。一方、SEM 基の部分構造に含まれる TMS 基をメトキシ基に置き換えた *O*-MEM オキシムでは収率が低下したことから、SEM 基の部分構造に含まれる TMS 基が反応性の向上に関与している可能性が示唆された。オキシムエーテルの電子的性質と反応性の相関関係をより詳細に調べるために、電子求引性基であるピバロイル基を有するオキシムエステルで反応を行なったところ、予想した通り反応性が著しく低下する結果となった。これはエステルカルボニル基によって、酸素原子の非共有電子対による電子供与性が低下したことに起因していると考えられる。

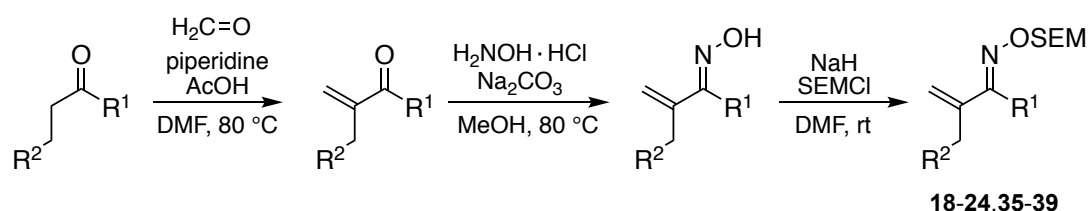
Table 10. オキシム酸素上の置換基の検討



このように α, β -不飽和オキシムの β 位の電子状態が反応収率に大きく影響していることから、本反応は求電子的 C-H 活性化の機構を含むと考えられる。以上の検討結果から、本反応における最適なオキシムエーテルは *O*-SEM オキシムであると決定した。以上の検討のように、チオエーテル配位子及びオキシムエーテル構造の最適化を実施することにより、反応収率を飛躍的に向上させることに成功した。

第2項 種々の置換様式のおキシムの適用範囲の検討

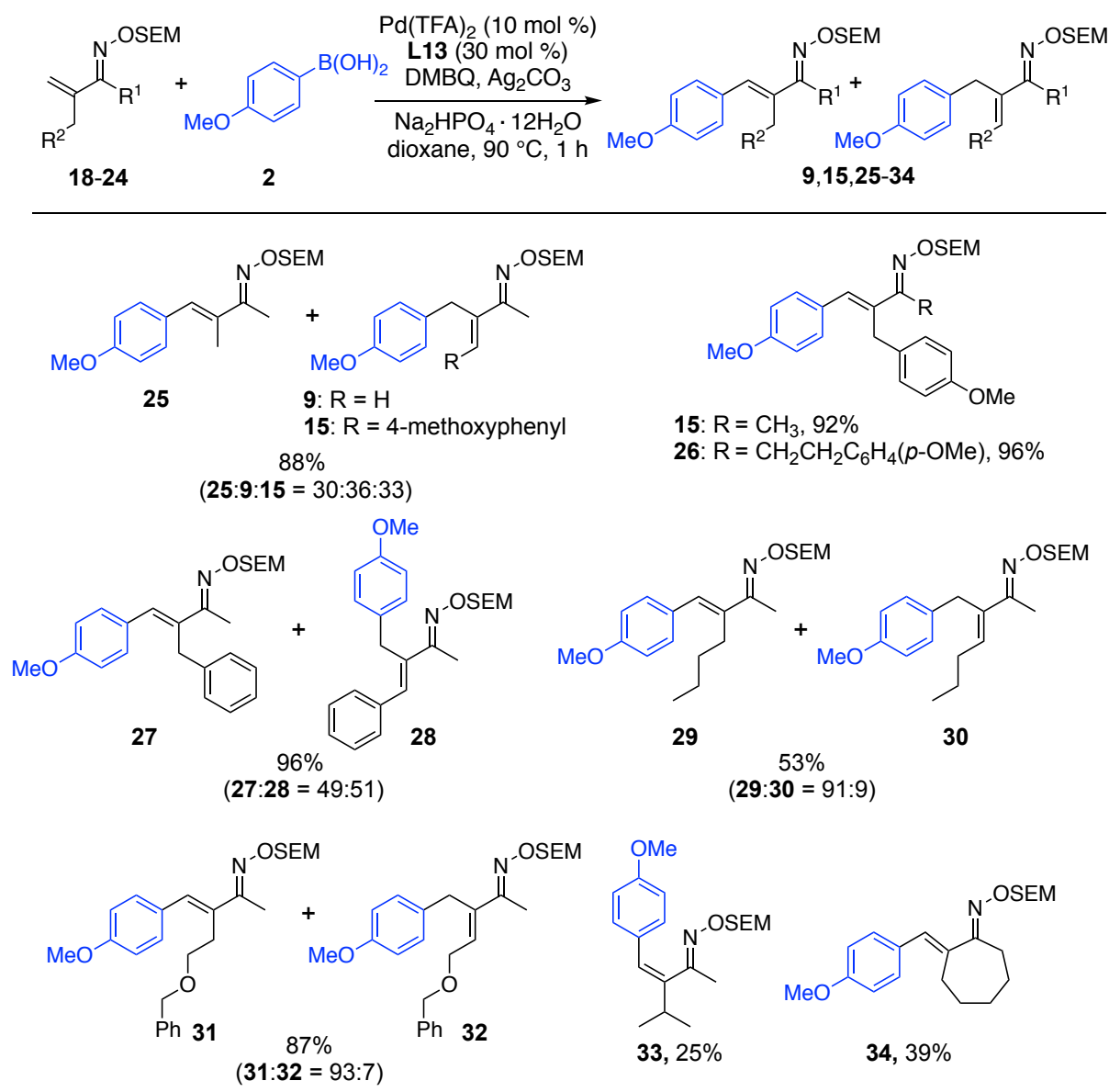
最適な反応条件を決定することができたので、次に基質適用範囲を明らかにすることとした。まず α,β -不飽和オキシムの適用範囲から着手することとし、使用する基質は既知の方法に従って対応するケトンから誘導した。すなわち、ケトンの Mannich 反応により α,β -不飽和ケトンへと誘導した後に、ヒドロキシルアミンと縮合して生じたオキシムを SEM 基で保護することにより、望みの α,β -不飽和オキシムを調製した(Scheme 23)。



Scheme 23

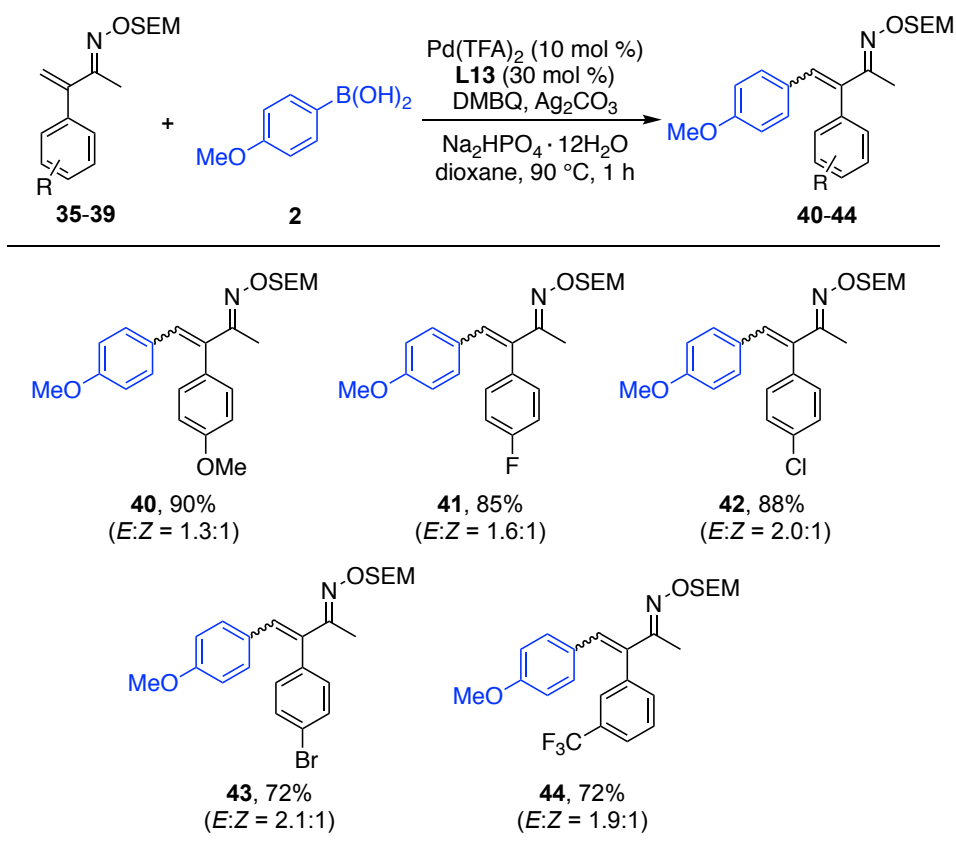
まず β 位が無置換の α,β -不飽和オキシムを用いて反応を行なったところ、アリール化体 **25** 及び **9** とジアリール化体 **15** の混合物が得られた(Table 11)。 α 位の R^1 がエチルフェニル基で置換されたオキシムでは円滑に反応が進行し、望みのアリール化体 **26** が 96%の収率で得られた。 R^2 がフェニル基で置換された基質でもアリール化は円滑に進行し、2種類の異性体混合物としてアリール化体 **27** と **28** が得られ、その生成比率は 49 : 51 であった。また R^2 がノルマルプロピル基で置換されたオキシムも適応可能であり、対応するアリール化体 **29** と **30** が収率 53%で得られ、その生成比率は 91 : 9 であった。また β 位にベンジルオキシ基を有する基質でも反応が円滑に進行し、対応するアリール化体 **31** と **32** を収率 87%で与え、その生成比率は 93 : 7 であった。興味深いことに、 R^2 がアルキル基で置換されたオキシムのアリール化生成物の異性体比は、 R^2 がフェニル基で置換されたオキシムの場合と比較して、大きく変化する結果となった。一方、 β 位の置換基 R^2 がより嵩高いイソプロピル基で置換された基質でも低収率ながら許容され、対応するアリール化体 **33** を 25%の収率で与えた。なお得られたアリール化体 **33** の幾何異性を NOE で確認した結果、*Z*体のみが生成していることがわかった。これはイソプロピル基とアリール基との間に立体反発が生じた結果、より安定な *Z*体を単一化合物として与えたものと考えられる。なお環状オキシムも許容されることが分かり、望みのアリール化体 **34** を 39%の収率で単一化合物として与えた。

Table 11. α,β -不飽和オキシムの適用範囲



次に、 α 位がフェニル基で置換された α,β -不飽和オキシムが適用可能であることを確認した (Table 12)。フェニル基上に電子供与性のメトキシ基や電子求引性のトリフルオロメチル基及びハロゲン原子を有する α,β -不飽和オキシムで反応を行ったが、全ての基質で円滑に反応が進行し、対応するアリール化体が高収率で得られた。なお、アリール化体は全て *E*体を生生成物とする *E/Z* 異性体の混合物として得られ、単離したアリール化体の *E/Z* の異性化が室温で徐々に進行することも確認された。

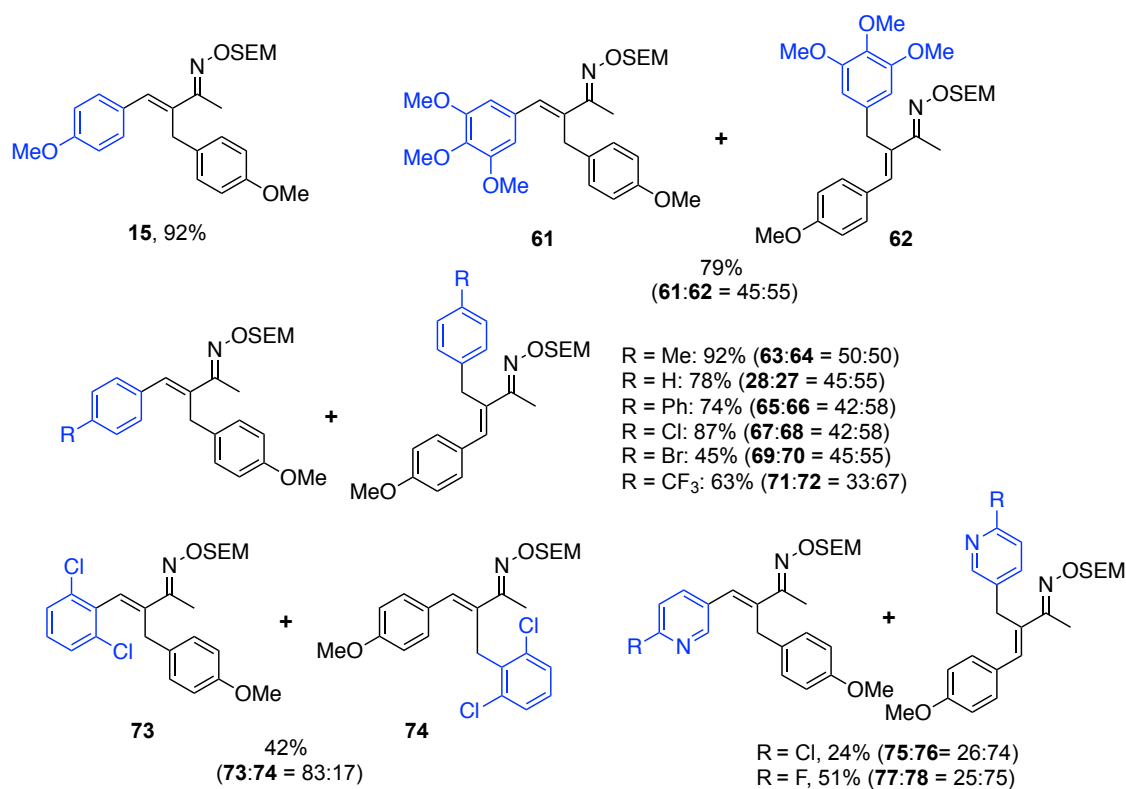
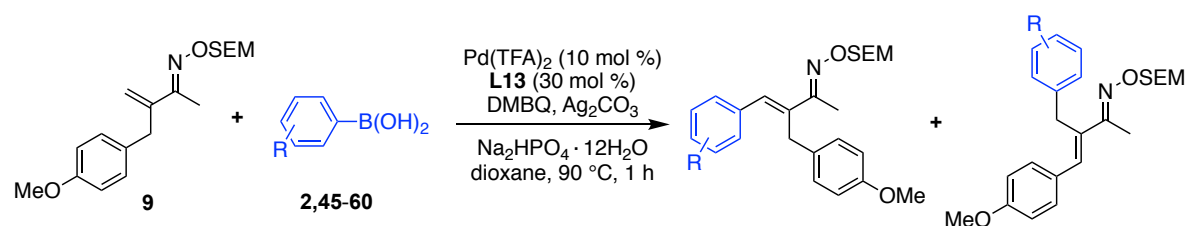
Table 12. α -フェニル置換オキシムの適用範囲



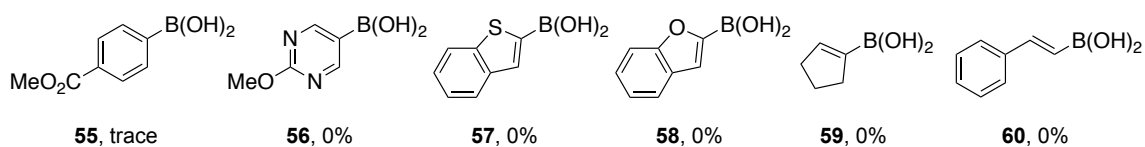
第3項 アリールボロン酸の適用範囲の検討

次に、アリールボロン酸の適用範囲を確認した(Table 13)。電子供与性のメトキシ基(61,62)やメチル基(63,64)、電子的に中性のフェニル基(27,28)やビフェニル基(65,66)を有するアリールボロン酸では円滑に反応が進行し、対応するアリール化体が高収率で得られた。ハロゲン原子(67-70)や電子求引性のトリフルオロメチル基(71,72)を有するボロン酸も適用可能であったが、4-ブロモフェニルボロン酸を用いた場合は反応系の複雑化がみられた。4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いた場合は63%の収率で望みのアリール化体を得られた一方で、4位にエステル基を有するフェニルボロン酸55は許容せず、ほとんど反応が進行しなかった。また、立体障害の大きい2,6-ジクロロフェニルボロン酸も許容されることがわかり、42%の収率で対応するアリール化体を与えた(73,74)。一般的に金属への強い配位能を有するヘテロ芳香族化合物は触媒毒として働くため、パラジウム触媒を用いるC-H官能基化には適応できないことが知られており、ベンゾチオフェンやベンゾフラン、ピリミジン環を含むヘテロアリールボロン酸(56-58)を用いて検討を行ったが、やはり対応するアリール化体は得られなかった。一方で、2-クロロピリジルボロン酸(75,76)及び2-フルオロピリジルボロン酸(77,78)では低収率ながら目的のアリール化体を与えたことから、配位能が弱いヘテロアリールボロン酸であれば、本反応に適応可能である可能性が示唆された。なおシクロペンチルボロン酸(59)やスチリルボロン酸(60)などのビニルボロン酸は本反応には適用できないことが分かった。

Table 13. アリールボロン酸の適用範囲



Unsuccessful substrates

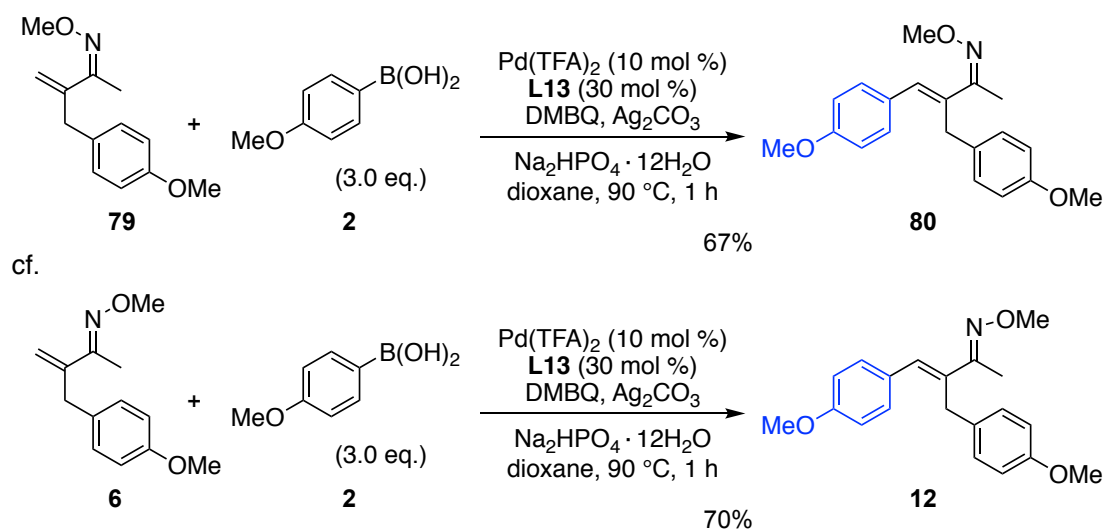


第5節 反応機構

第1項 検証実験

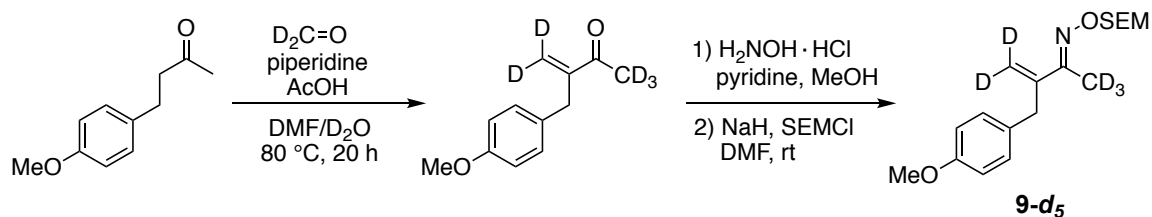
前述したように、本反応はカチオン性パラジウム種と α,β -不飽和オキシムとの求電子的 C-H 活性化を経由する機構で進行していると考えられる。そこで、この想定反応機構を検証するために追加実験を行った。

オキシム構造内の窒素原子は金属に対する配位能を有することから、近年、オキシムを配向基として利用した C-H 活性化反応が数多く報告されている²⁸。そのため、著者が開発した C-H アリール化反応も過去の報告と同様にパラジウム触媒のオキシム窒素への配位を契機として進行している可能性があると考えた。そこで、オキシムの幾何異性が Z 体の基質 **79** を用いてアリール化反応を行ったところ、問題なく反応は進行し、対応するアリール化体 **80** を 67% の収率で与えた (Scheme 24)。なお得られたアリール化生成物 **80** のオキシムの幾何異性は Z 体のままであった。E-オキシム **6** を用いた場合の反応収率は 70% であることを考慮すると、オキシムの幾何異性は本アリール化の反応性には影響しないと考えられる。以上の検討により、パラジウム触媒のオキシム窒素への配位は本反応の進行には必須ではないことが示唆された。



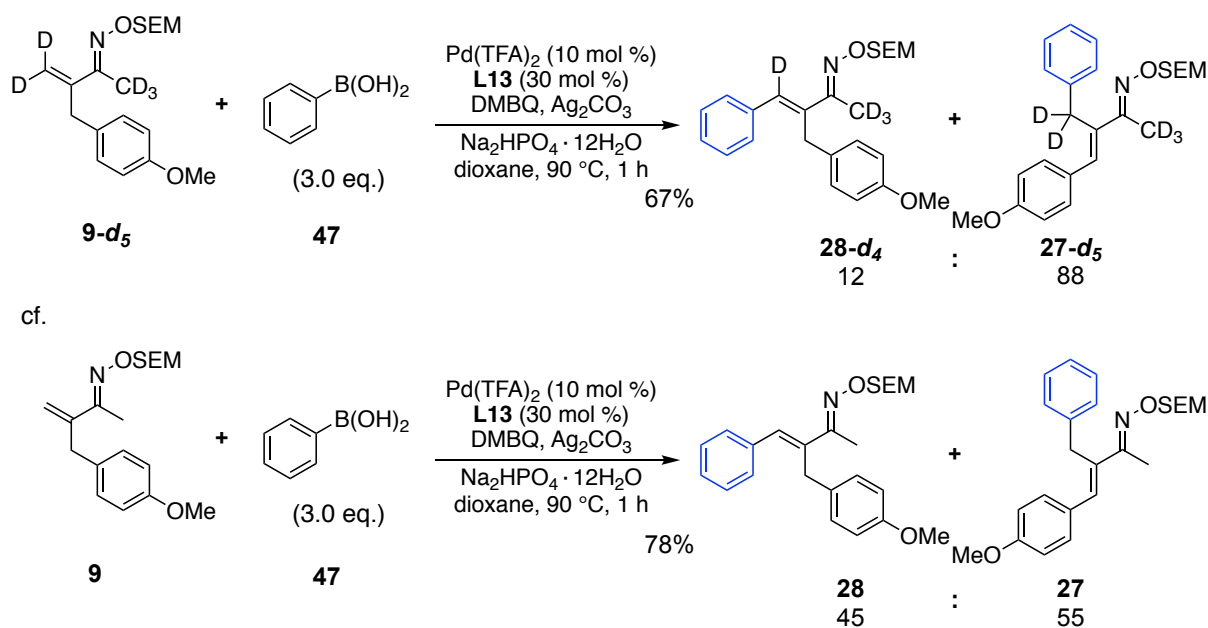
Scheme 24

次に重水素標識実験を行なった。 α, β -不飽和オキシムの β 位が重水素標識化された基質の調製は、対応するケトンとホルムアルデヒド- d_2 から既知の合成法に従って行なった(Scheme 25)。



Scheme 25

調製したオキシム **9-d₅** とフェニルボロン酸(**47**)を用いて反応を行なったところ、興味深いことにアリール化生成物 **28-d₄** と **27-d₅** の生成比率は 12 : 88 であり、非標識体の場合と比べて大きく変化した(Scheme 26)。非標識体の場合の生成比率は 45 : 55 であることから、この結果は α, β -不飽和オキシムの β 位水素の酸性度が2つのアリール化体の生成比に大きく関与していることを示唆している。

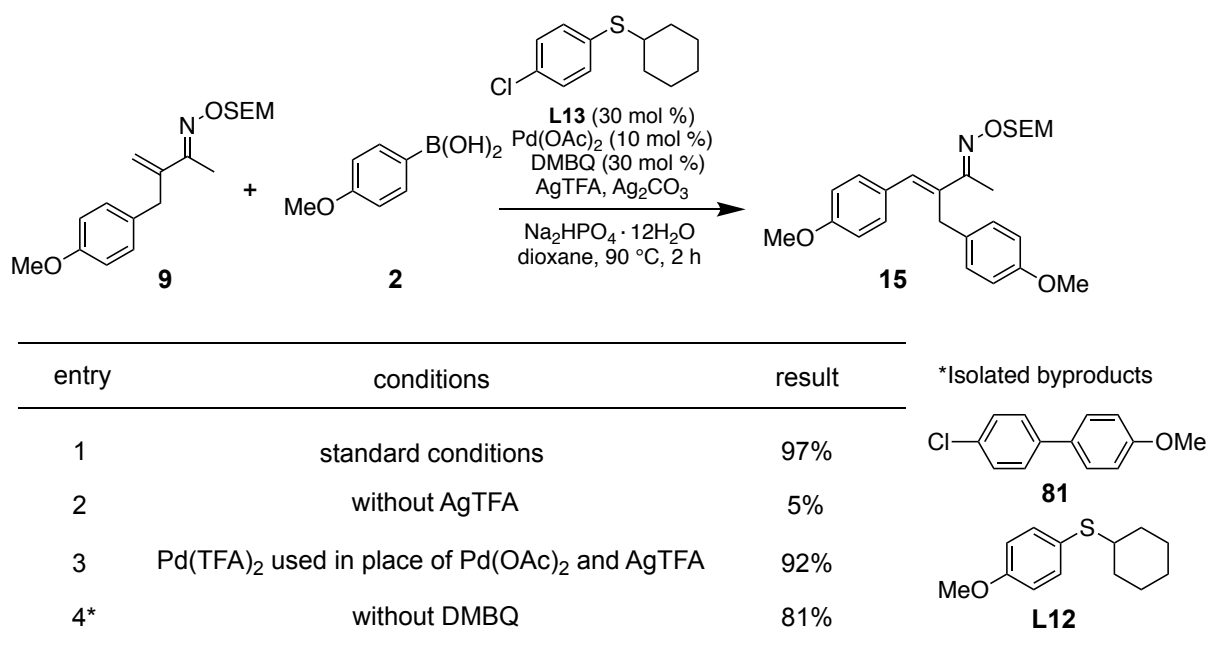


Scheme 26

次に、本反応系における各試薬の働きに関する考察を深めるべく、対照実験を行なった(Table 14)。AgTFA を添加しない条件で反応を行なったところ、反応性が顕著に低下し、アリール化体の収率は5%であった(entry 2)。このような TFA の添加効果は、藤原らによる求電子的 C-H アルケニル化反応の報告¹³と同様であることから、本反応においても系内で発生する Pd(TFA)₂ 由来するカチオン性パラジウム種を反応活性種とした求電子的 C-H 活性化の機構で進行している可能性が示唆された²⁹。なお酢酸パラジウムと AgTFA の両試薬を加える代わりに Pd(TFA)₂ の

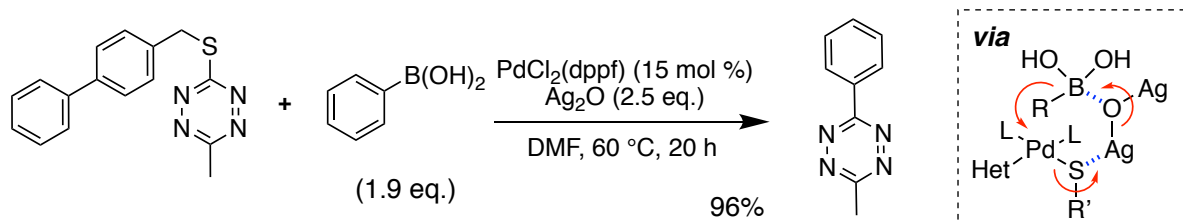
みを加える条件でも遜色ない収率で反応が進行することが分かった(entry 3)。興味深いことに、DMBQ を添加しない条件では収率が若干低下し、複数の副生成物を与えた(entry 4)。それら副生成物の構造解析を詳細に行なった結果、驚くべきことに 4-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル (**81**)とシクロヘキシル-4-メトキシフェニルチオエーテル(**L12**)が副生していることが分かった。これはベンゾキノン誘導体を添加しない反応条件において、配位子として用いたチオエーテル誘導体 **L13** とアリールボロン酸 **2** によるクロスカップリング反応が進行したことを示唆している。

Table 14. 対照実験



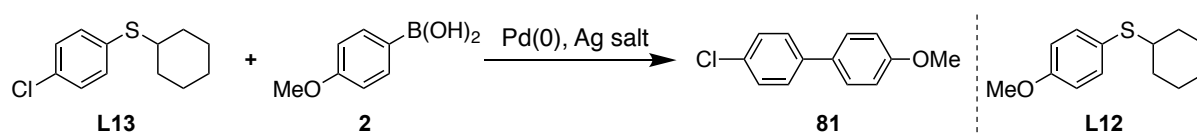
副生成物の生成機構について考察するにあたり、2019年の Fox らの報告に注目した³⁰ (Scheme 27)。彼らはパラジウム(0)と酸化銀が共触媒として作用することにより、アリールボロン酸とアルキルアリールチオエーテル誘導体のクロスカップリング反応が効率的に進行することを報告している。

Fox:



Scheme 27

この反応は、パラジウム触媒と銀塩を用いている点で著者が見出した反応条件と酷似していることから、4-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル(**81**)の副生は Fox らの報告と類似した副反応によるものであると考えられる (Scheme 28)。一方で、2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン¹の添加によりこのような副反応が抑制される事実を考慮すると、ベンゾキノン誘導体の添加は還元的脱離の促進のみでなく、反応系内で発生するパラジウム(0)による副反応の抑制にも寄与していることが示唆された。しかしながらシクロヘキシル-4-メトキシフェニルチオエーテル(**L12**)の生成機構に関しては、パラジウム触媒を介して生成している可能性はあるものの、その詳細は不明である。



Scheme 28

第2項 触媒サイクル

検証実験の結果から、本反応は α, β -不飽和オキシムの β 位での求電子的C-H活性化を含む以下のような反応機構で進行しているものと推定した(Figure 10)。

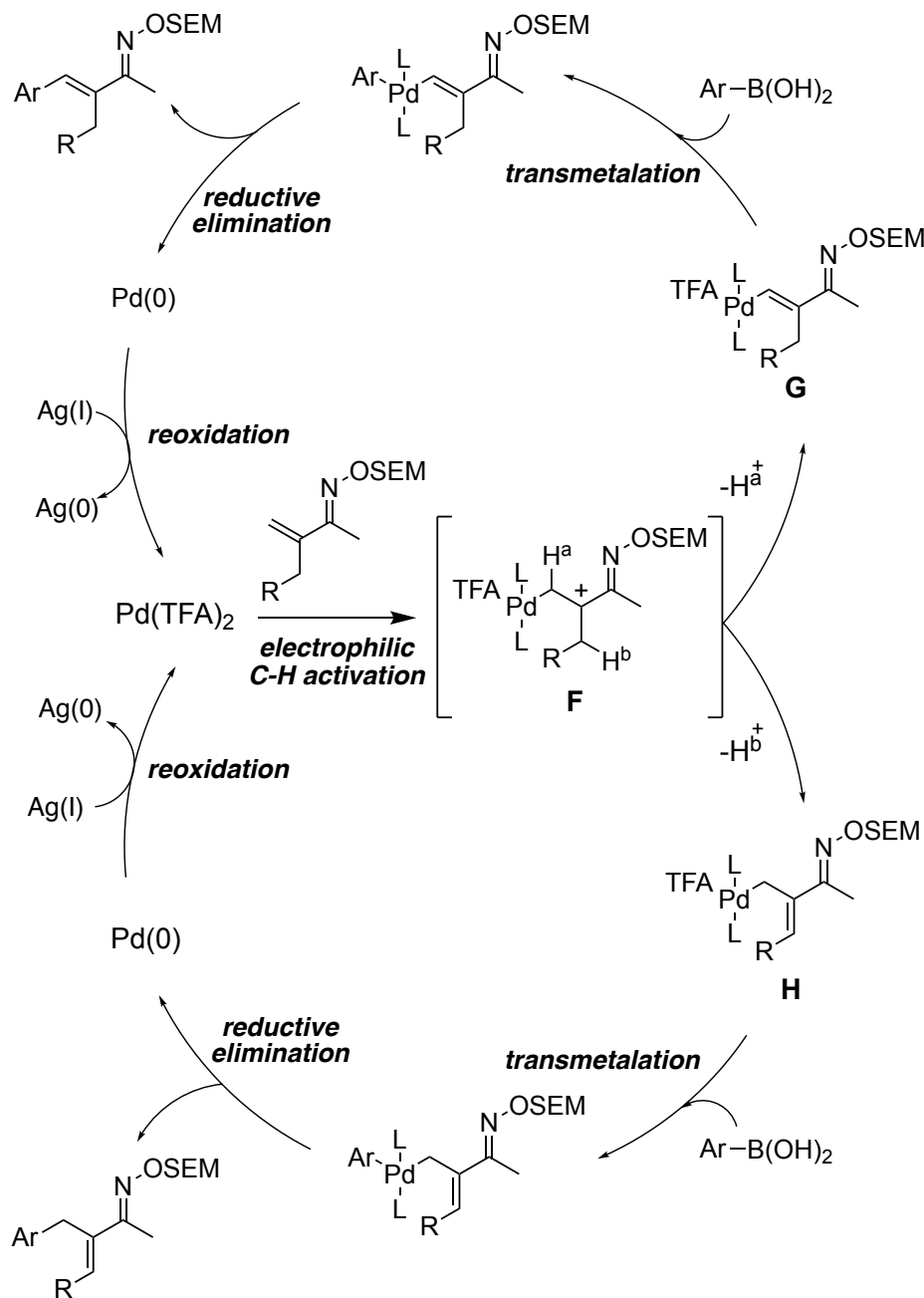
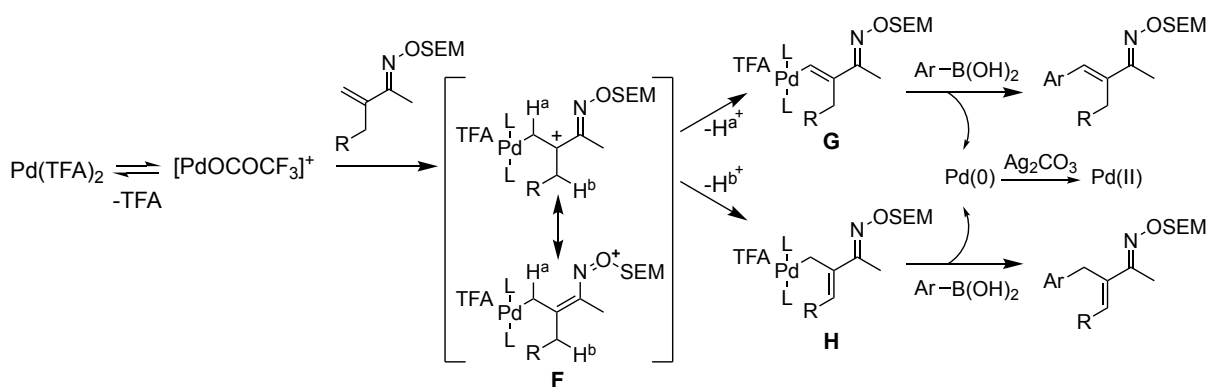


Figure 10. 触媒サイクル

これは、藤原らによって報告されているパラジウム触媒を用いた芳香族化合物のC-Hアルケニル化反応と類似の機構であり、カチオン性パラジウムを反応活性種とした同様の機構で α, β -不飽和オキシムのC-Hアリール化が進行しているものと考えている^{10,13,29}。

すなわち、反応系内で生じた $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 由来のカチオン性パラジウム種が α, β -不飽和オキシムの β 位で求電子的に反応してカチオン性中間体 **F** が生成し、 β 位水素である H^a または H^b が脱プロトン化することでビニルパラジウム種 **G** またはアリルパラジウム種 **H** が生成する (Scheme 29)。O-SEM オキシムは酸素原子からの強い電子供与効果により、 α, β -不飽和オキシムの β 位の求核性向上とカチオン性中間体 **F** の安定化に寄与しているものと考えられる。続いて、パラジウム錯体 **G** 及び **H** が有機ボロン酸と鈴木カップリングと同様の機構で反応することにより 2 種類のアリール化生成物が得られると考えた。なお還元的脱離により生成した $\text{Pd}(0)$ は、炭酸銀によって $\text{Pd}(\text{II})$ に再酸化されて触媒サイクルが完結する。



チオエーテル誘導体の添加効果に関しては Carrow らによって詳細に解析されており、アルキルアリールチオエーテルの配位によって会合状態にあるパラジウム重合体が解離し、求電子性の高いチオエーテル-パラジウム 1:1 複合体に生成比率が偏ることが NMR 実験により確認されている^{27a} (Figure 11)。Carrow らによるこの実験結果を考慮すると、チオエーテル誘導体の配位によって反応活性種であるチオエーテル-パラジウム 1:1 複合体の存在割合が増加した結果、求電子的 C-H 活性化が促進されたものと推測される。

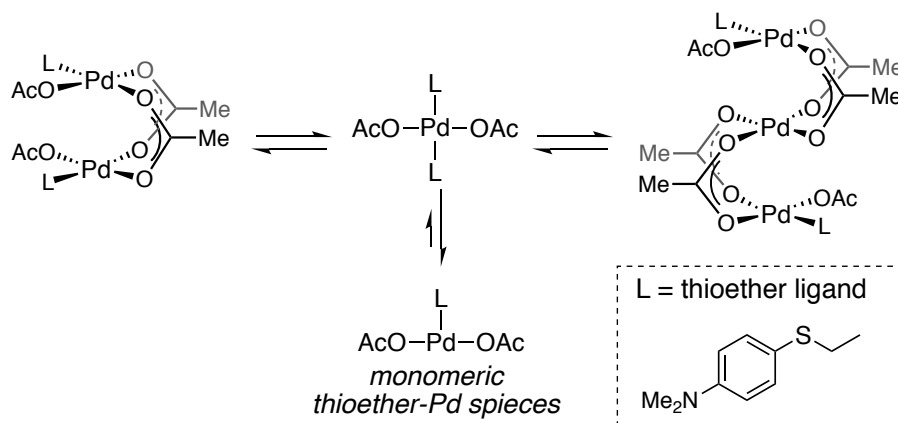
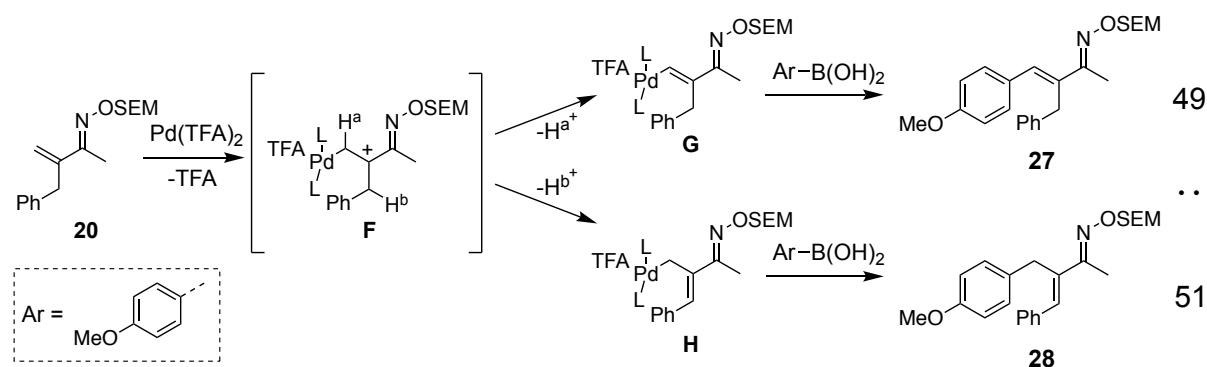


Figure 11. チオエーテル配位子-パラジウム 1:1 複合錯体の形成

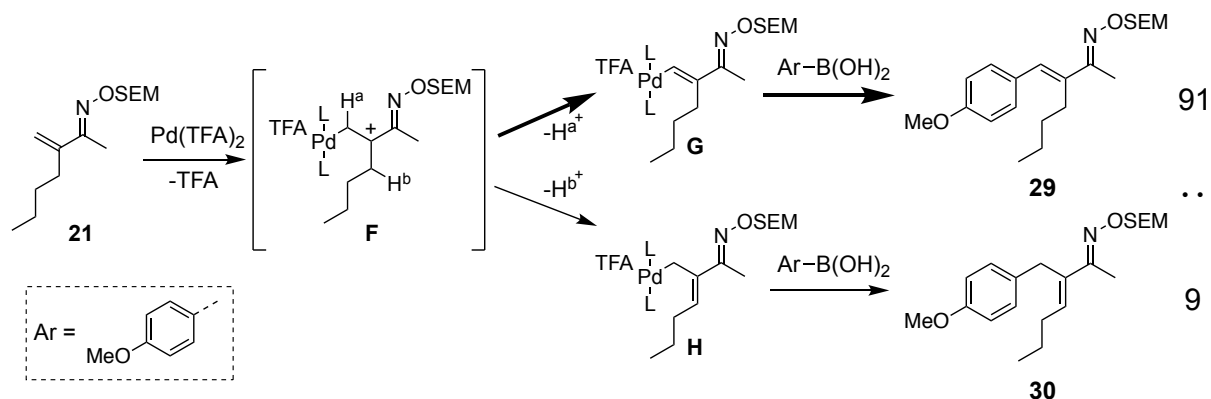
第3項 生成物の異性体比に関する考察

本反応には、様々な α,β -不飽和オキシムやアリールボロン酸が適用可能であることが分かったが、一方で、用いる基質の種類によって得られる2つのアリール化体の生成比率が変化するという興味深い結果を得ている。このような反応基質と与えるアリール化体の生成比率との関連性について推定反応機構をもとに考察した。

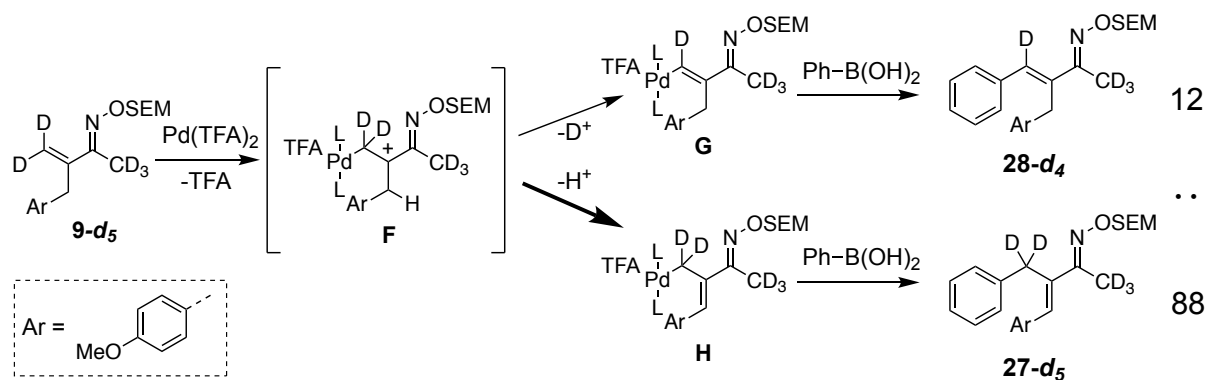
まず、反応に用いる α,β -不飽和オキシムの種類とアリール化体の生成比率の関連性に関して考察した(Scheme 30)。 β 位にフェニル基を有する α,β -不飽和オキシム **20** で反応を行なった際のアリール化体 **27** 及び **28** の生成比率は 49 : 51 であった。これはカチオン性パラジウム中間体 **F** の β 位水素 H^a と H^b の酸性度が同等であるため有機パラジウム種 **G** と **H** がほぼ 1 : 1 の比率で生じ、それらが速やかにアリールボロン酸と反応した結果、アリール化体 **27** と **28** がほぼ 1 : 1 の比率で生成したものと考えられる。



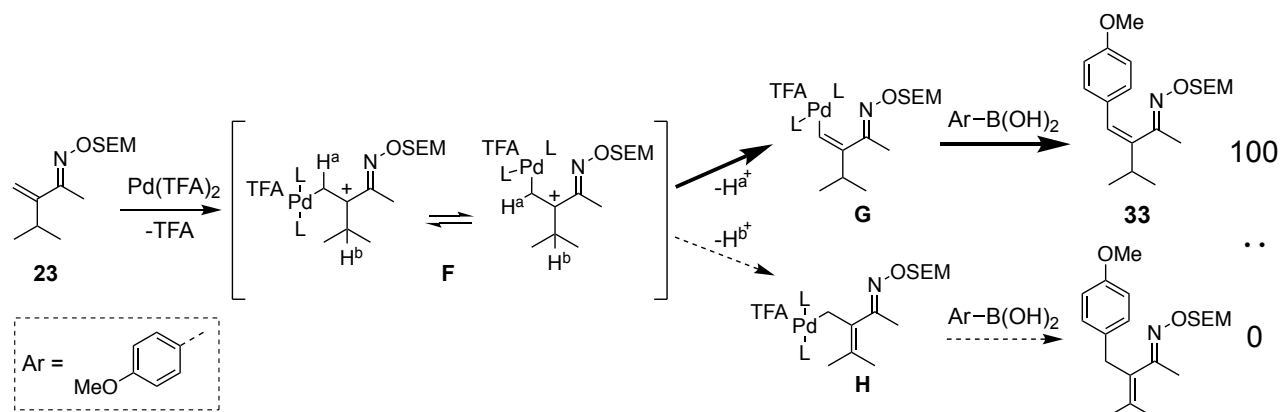
一方で、 β 位にブチル基を有する α,β -不飽和オキシム **21** の場合のアリール化体 **29** 及び **30** の生成比率は 91 : 9 であり、 β 位にフェニル基を有するオキシム **20** の場合とは大きく異なる結果となった(Scheme 31)。これはカチオン性パラジウム中間体 **F** の β 位水素 H^a の酸性度が H^b よりも高いことが原因でビニルパラジウム種 **G** の生成が優先し、その結果、与えるアリール化体の生成比率に偏りが生じたものと考えられる。



重水素標識実験の結果も同様に解釈することができ、同位体効果によって有機パラジウム中間体 **F** の β 位水素の脱プロトン化が優先した結果、アリール化体の生成比率に偏りが生じたものと考えられる (Scheme 32)。



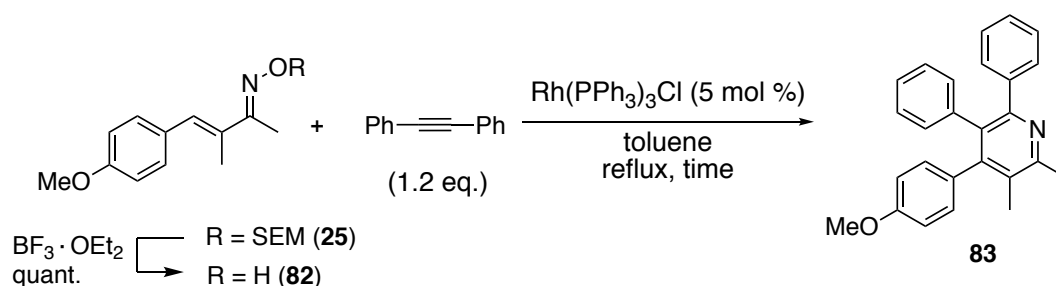
また単一の生成物を与えた α -イソプロピルオキシム **23** の場合も同様に解釈可能であり、カチオン性中間体 **F** の β 位水素 H^b が立体障害の影響で脱プロトン化しにくいためアリールパラジウム種 **H** の生成が抑えられ、その結果ビニルパラジウム種 **G** を経由した生成物 **33** のみを単一生成物として与えたものと考えられる (Scheme 33)。なおオキシム **23** の場合のみ *Z* 体の生成物を単一で与えたのは、イソプロピル基の立体障害の影響により *Z* 体の生成が優先したものと考えられる。



第6節 生成物の置換ピリジン合成への応用

近年、 α,β -不飽和オキシムを合成前駆体として用いたピリジン合成法の開発が目覚ましく、 α,β -不飽和オキシムとアルキンを用いたロジウム触媒[4+2]環化反応による置換ピリジンの合成法が数多く報告されている³¹。そこで、本章で合成法を確立した β 位に様々なアリアル基を有する α,β -不飽和オキシム誘導体が置換ピリジンの合成前駆体として活用可能か検討した(Table 15)。まず、触媒量のロジウム存在下、C-Hアリール化により合成した α,β -不飽和オキシムエーテル **25** とジフェニルアセチレンをトルエン溶媒中で 24 時間加熱還流したところ、望みの2,3,4,5,6-五置換ピリジン **83** を 32%の収率で与えた^{31a}。またオキシムエーテル **25** の SEM 基を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ により除去したオキシム **82** に対して同様の条件で反応を行なったところ、3 時間で反応が完結し目的のピリジン **83** が 80%の収率で得られた。

Table 15. α,β -不飽和オキシムを用いたピリジン誘導体の合成



R	time	result
SEM	24 h	32%
H	3 h	80%

このように、本章で合成法を確立した α,β -不飽和オキシムの β 位アリール化体は置換ピリジン誘導体の合成前駆体として活用可能であることが実証できた。

第7節 総括

本章では、カチオン性パラジウム触媒と有機ボロン酸を用いた α,β -不飽和オキシムの β 位選択的アリール化反応の開発について述べた。これまで α,β -不飽和オキシムの β 位の求核的性質を利用した官能基化は達成されていなかったが、カチオン性パラジウム種を求電子反応剤として用いることにより α,β -不飽和オキシムの β 位を求電子的に官能基化することに初めて成功した。反応条件を検討する過程で、チオエーテル誘導体の添加により反応性が変化することを見出し、その構造を最適化することにより反応収率を飛躍的に向上させることができた。また、ベンゾキノ誘導体の添加により、パラジウム触媒による副反応が抑制されるという興味深い知見も得られている。反応機構解析の結果、本反応は藤原・森谷反応と類似の機構で進行しているものと考えられ、カチオン性パラジウム種による求電子的なC-H官能基化を含む機構であると推定した。重水素標識実験の結果もこの推定反応機構を支持するものであったが、反応機構の解明には今後さらなる検証が必要である。本章で合成法を確立した β 位に様々なアリール基を有する α,β -不飽和オキシム誘導体はピリジン³¹のみならず、ピロール³²やフラン^{32,33}、キノリン³⁴、イソキサゾール³⁵などのヘテロ芳香族化合物の合成前駆体として活用可能であることから、本手法は今後の合成化学分野の発展に寄与するものと期待される(Figure 12)。

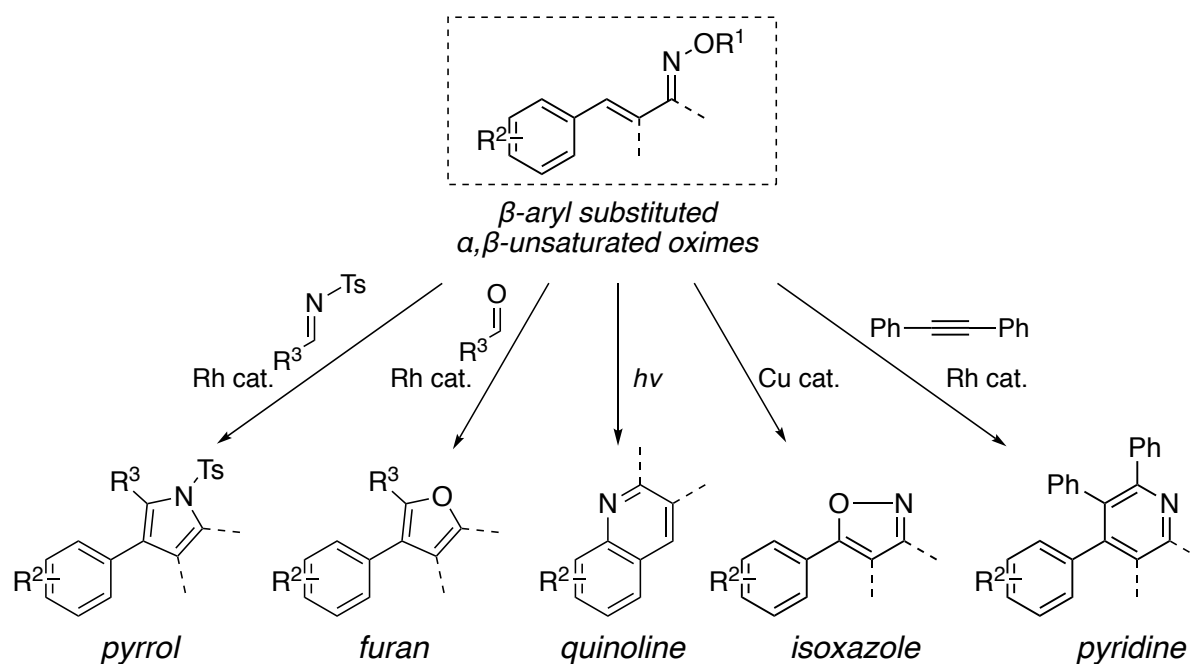


Figure 12. α,β -不飽和オキシムの合成前駆体としての活用例

第2章 α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発

第1節 背景

医薬品の化学構造の中には含窒素複素環を有するものが多く存在する。最近の報告によると米国 FDA が承認した医薬品のうち含窒素複素環構造を有するものが 59%にまでのぼる³⁶。また 2019 年の世界の医薬品売上高 30 位以内の製品のうち 9 製品の化学構造に含窒素複素環が含まれることから、含窒素複素環化合物の医薬品分野における有用性は歴然としている³⁷ (Figure 13)。

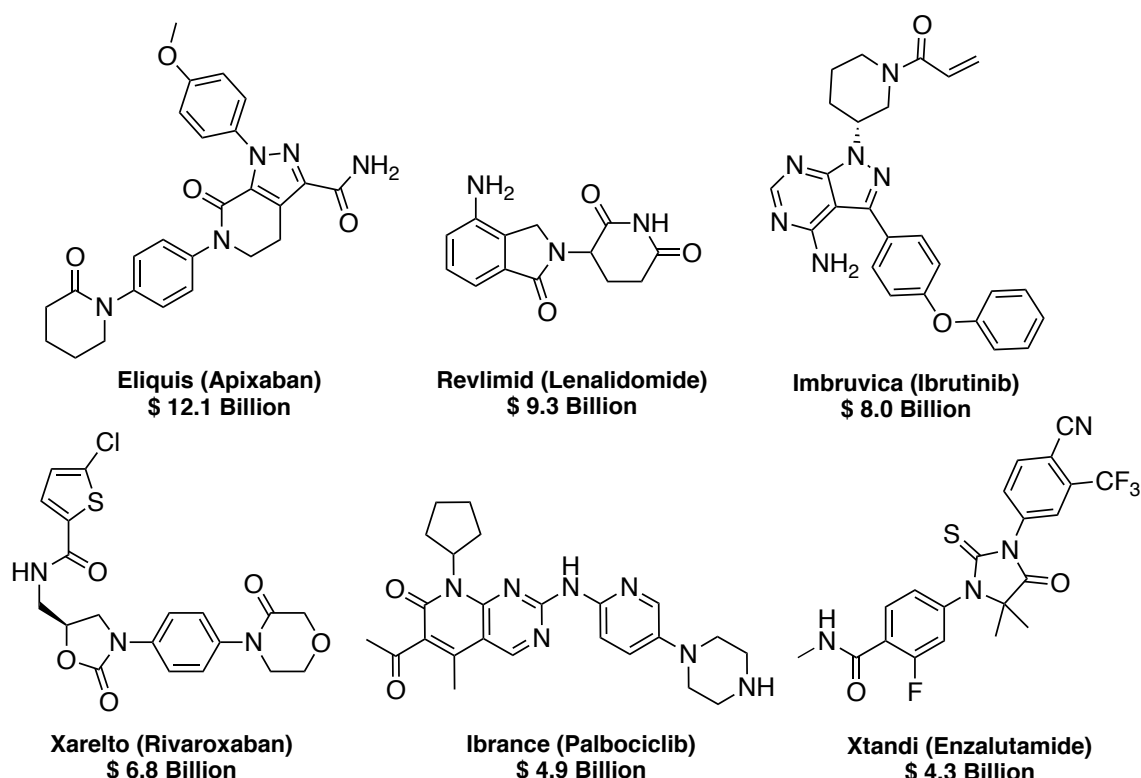
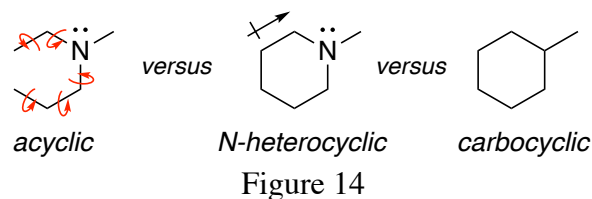


Figure 13. 含窒素複素環構造を有する低分子医薬品

これほどまでに含窒素複素環化合物が創薬化学研究で活用されている理由としては、その化学構造に含まれる窒素原子の性質と環構造に起因している (Figure 14)。窒素原子は炭素原子よりも電気陰性度が大きいので有機分子を分極させることに加え、水素結合を形成可能な孤立電子対を有していることから、水溶性の観点で好ましい特性を有している^{36b,38}。そのため、含窒素複

素環化合物は炭素環化合物よりも優れたバイオアベイラビリティ (生物学的利用率) を示す可能性が高いことが創薬化学分野で汎用される一因となっている。一方、環状構造は結合回転を限定することで、その化合物が取り得る立体配座の自由度が非環状構造と比べて制限されるため、生体



内標的分子とエントロピー的に有利な相互作用を獲得することが期待できる^{36,39}。

含窒素複素環化合物のなかでも、特に重要なモチーフとしてピリジンが挙げられる。米国FDAが承認した低分子医薬品の部分構造のうち、最も頻出の含窒素複素芳香環はピリジンであるという統計解析データが論文報告されており^{36a}、2019年の世界の医薬品売上高200製品のうち10製品以上がピリジン環を部分構造に含むことから創薬化学分野でのピリジン誘導体の有用性が実証されている³⁷。以下にピリジン構造を有する低分子医薬品を示したが、その多くがピリジン環上に様々な置換基を有していることがわかる(Figure 15)。

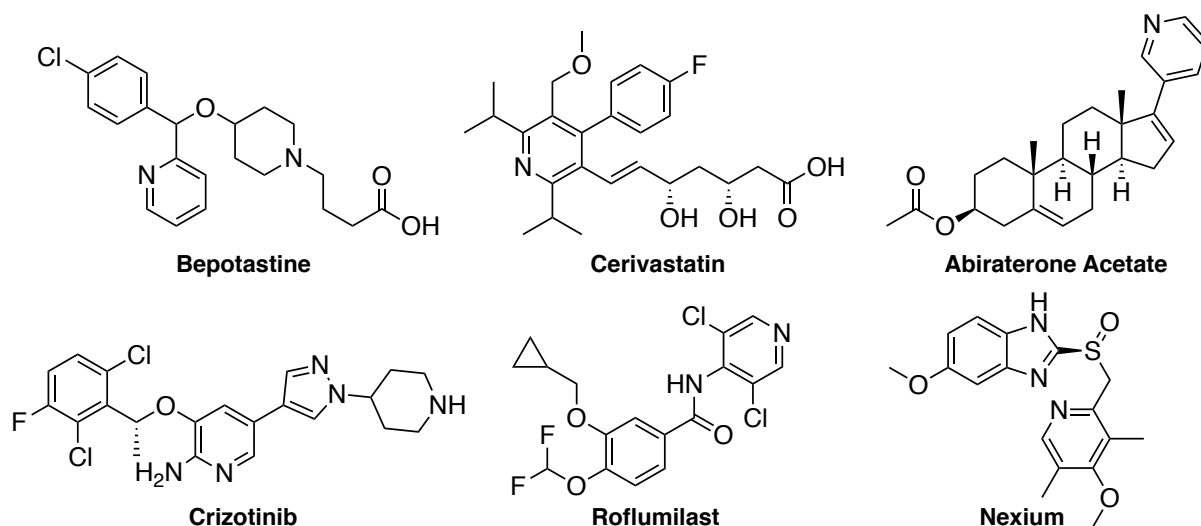
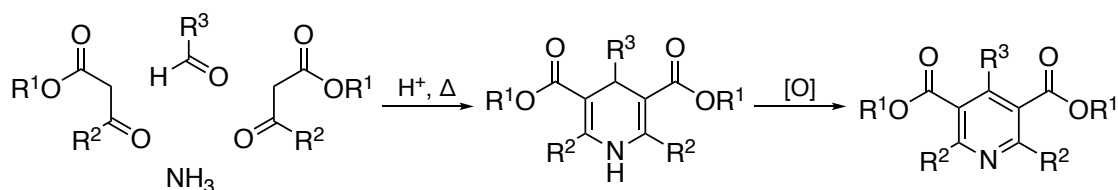


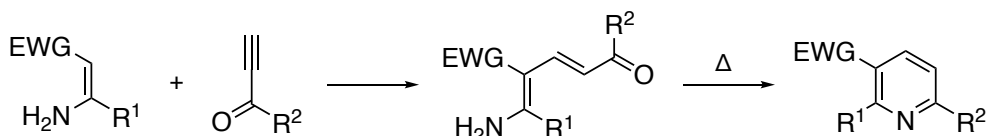
Figure 15. ピリジン環構造を有する低分子医薬品

このように、ピリジン誘導体は創薬化学分野で利用価値の高い化合物群であることから、置換ピリジンの合成法の開発は有機化学分野で大きな関心を集めており、これまで精力的に研究が行われてきた。ピリジン合成の古典的手法として、Hantzsch ピリジン合成⁴⁰ や Bohlmann-Rahtz ピリジン合成⁴¹ などアルドール反応やマイケル付加反応を駆使した段階的な合成法が知られているが、合成可能なピリジン誘導体の置換パターンや置換基の種類は限定的である(Scheme 34)。

Hantzsch Pyridine Synthesis:



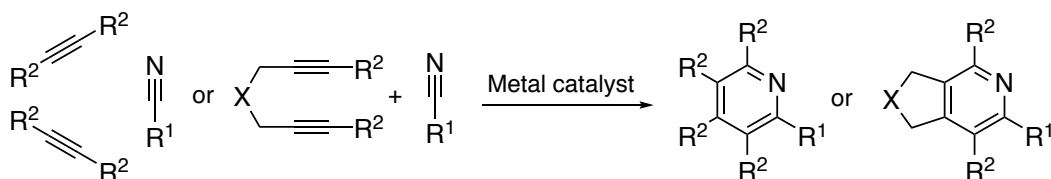
Bohlmann-Rahtz Pyridine Synthesis:



Scheme 34

これらと異なる合成アプローチとしては、遷移金属触媒を用いたニトリルとアルキンとの[2+2+2]付加環化によるピリジン合成法が開発されている⁴²。この方法では、ピリジン環構築は効率的に進行する一方で、適用可能な基質の種類に制限がある(Scheme 35)。このように、従来法で合成可能な置換ピリジンの種類は限られているため、所望の置換パターンを有するピリジン誘導体を選択的に合成可能な手法の開発が望まれてきた。

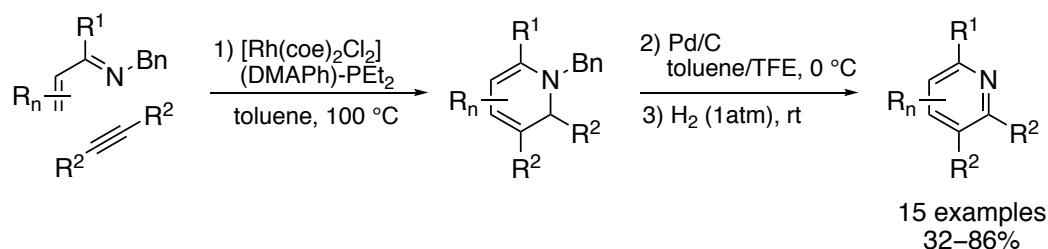
[2 + 2 + 2] cycloaddition :



Scheme 35

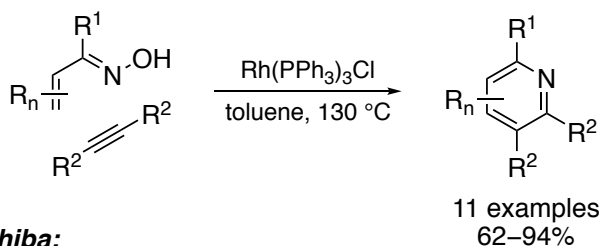
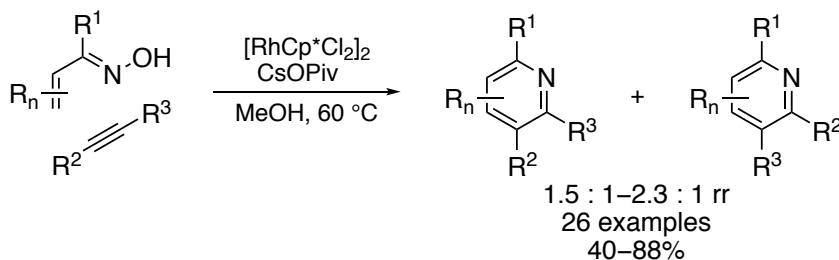
近年、 α, β -不飽和イミンを合成前駆体として用いた置換ピリジンの位置選択的合成法の開発が注目を集めている。2008年に Bergman と Ellman らは、 α, β -不飽和イミンとアルキンとのロジウム触媒[4+2]環化反応による置換ピリジンの合成を報告した⁴³ (Scheme 36)。本反応は、C-H 活性化反応を α, β -不飽和イミンの β 位官能基化に適用することで多置換ピリジンが合成可能であることを示した先駆的な例であり、この報告以降、ロジウム触媒による C-H 活性化を利用した置換ピリジンの合成法が数多く報告されてきた。

Bergman and Ellman:



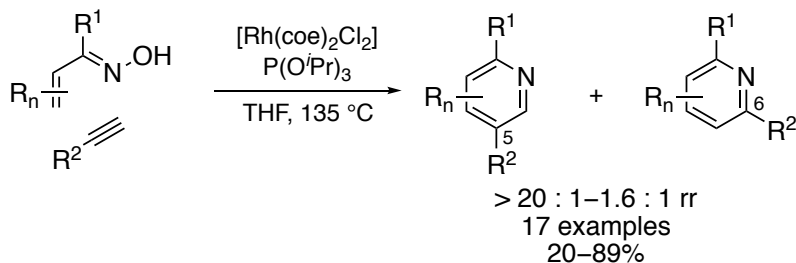
Scheme 36

特に α, β -不飽和オキシムを合成前駆体として用いたピリジン合成法の発展が目覚ましく、ロジウム触媒を用いた[4+2]環化反応による置換ピリジンの合成法が数多く報告されている³¹。2008年に Cheng らは、1 価のロジウム触媒を用いることにより α, β -不飽和オキシムとアルキンから置換ピリジンが合成可能であることを報告しており^{31a}、その後、千葉らによって 3 価のロジウム触媒でも同様の反応が可能であることが報告された^{31b} (Scheme 37)。

Cheng:**Chiba:**

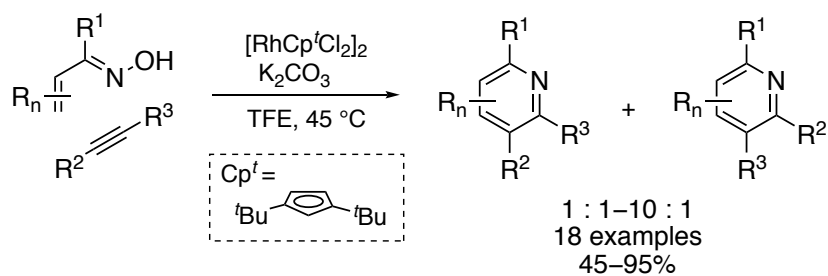
Scheme 37

また Bergman と Ellman らは、このロジウム触媒を用いる手法に末端アルキンを適用すると 5 位置換ピリジンが優先して得られることを報告している^{31c} (Scheme 38)。しかし、いずれの合成法においても二置換非対称アルキンを用いた場合は位置選択性の制御が困難であり、位置異性体の混合物が得られることが報告されている。

Bergman and Ellman:

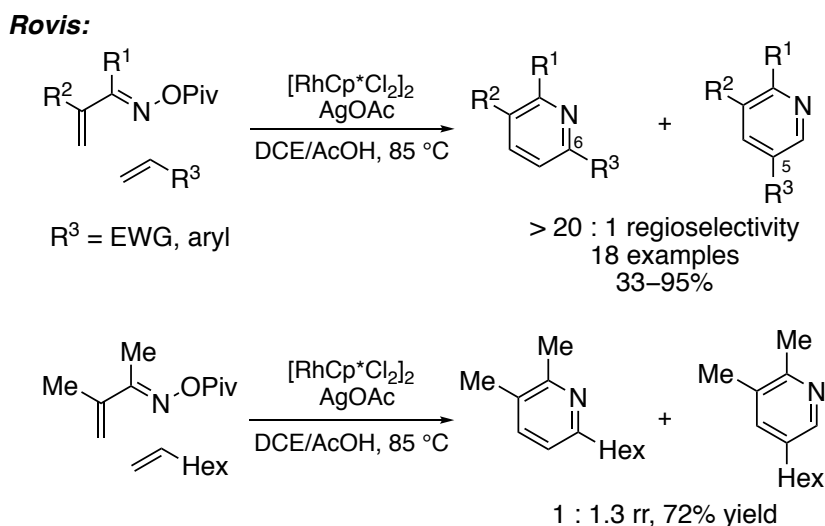
Scheme 38

2011 年に Rovis らは、ロジウム触媒[4+2]環化反応に用いる配位子の検討を行い、立体的に嵩高い Cp^t (di-*tert*-butyl cyclopentadienyl) 配位子を用いると位置選択性が向上することを見出している^{31d} (Scheme 39)。しかしながら、完璧な位置選択性の発現には至っていない。

Rovis:

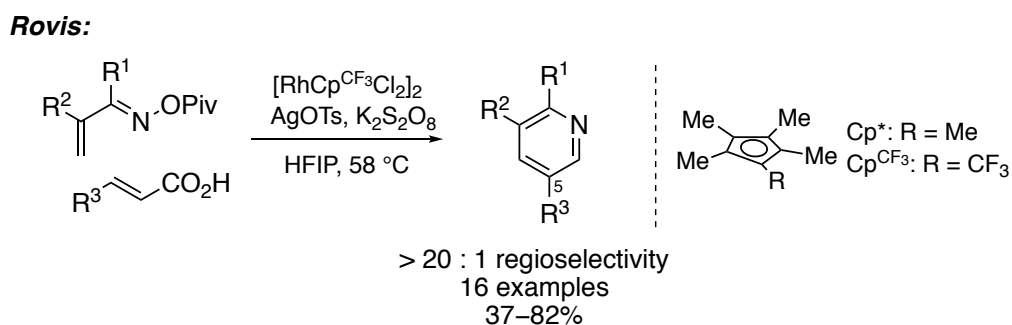
Scheme 39

このような置換ピリジン合成の位置選択性に関する課題に対し Rovis らは、 α, β -不飽和オキシムと活性化アルケンを用いてロジウム触媒 C-H アルケニル化反応を行うと、6 位置換ピリジンが高い位置選択性で得られることを報告した⁴⁴ (Scheme 40)。本手法では、活性化アルケンを用いた場合は 6 位置換ピリジンが高選択的に合成可能であるため非常に効率的であるが、一方で、アルキルアルケンのような非活性化アルケンを用いた場合には 5 位置換ピリジンとの混合物を与えることを報告している。



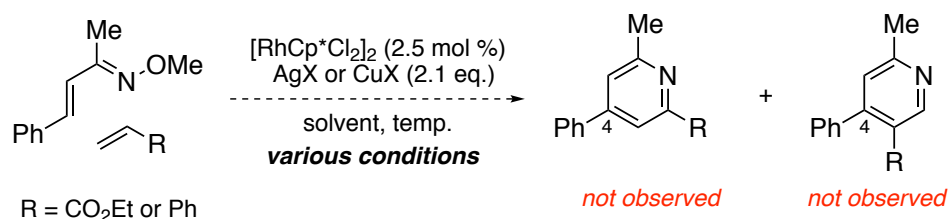
Scheme 40

Rovis らはさらに、 α, β -不飽和カルボン酸を反応基質として用いると α, β -不飽和オキシムの β 位でロジウム触媒脱炭酸カップリングが進行し、5 位置換ピリジンを効率的に合成できることを報告している⁴⁵ (Scheme 41)。本手法では、カルボン酸のロジウム触媒への配位を利用することで位置選択性の制御が可能となり、その結果 5 位に置換基を有するピリジン誘導体を効率的に合成可能となった。



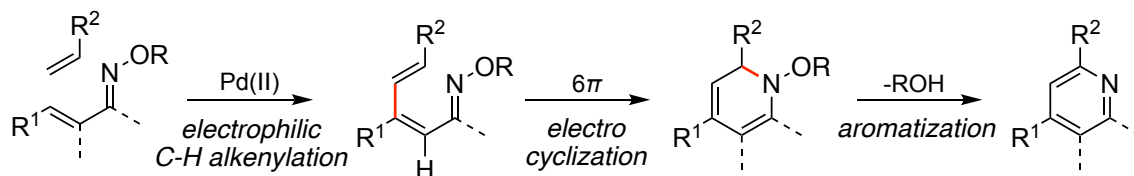
Scheme 41

このようなロジウム触媒による C-H 活性化反応を用いた手法により、 α, β -不飽和オキシムから置換ピリジンが高い位置選択性で合成可能になってきた。一方、 β 位に置換基を有する α, β -不飽和オキシムとアルケンとの反応では、C-H 活性化の反応性が顕著に低下することが分かっている⁴⁶ (Scheme 42)。したがって、ロジウム触媒を用いた手法では、4位に置換基を有するピリジン誘導体を選択的に合成することは困難である。以上のように、 α, β -不飽和オキシムのような容易に調整可能なビルディングブロックから所望の置換パターンを有するピリジンを自在に合成する手法は未だ確立されていない。



Scheme 42

そこで著者は、前章にて開発したカチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位アリール化反応を、 β 位アルケニル化反応に発展させることができれば新規の置換ピリジン合成法となるものと考えた (Scheme 43)。すなわち、前章で用いたアリールボロン酸の代わりにアルケン誘導体をカップリングパートナーとして使用することで、 α, β -不飽和オキシムの β 位で C-H アルケニル化が進行して 1-アザトリエンが生成し、熱的な電子環状反応と N-O 結合の開裂を伴う芳香化が連続的に進行することによりピリジン化合物を生成物として与えると考えた。本手法が実現できれば、アルケン誘導体を用いたロジウム触媒による合成法では未だ合成困難である 4 位置換ピリジンの選択的合成法となり得る。しかしながら、これまでにパラジウム触媒を用いた C-H 活性化反応により α, β -不飽和オキシムからピリジンへと変換した反応例は皆無であることから、本反応の開発は非常に挑戦的である。

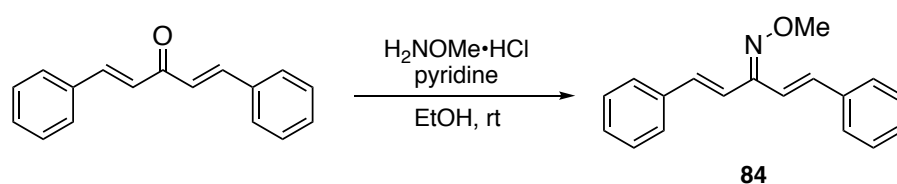


Scheme 43

第2節 反応条件の検討

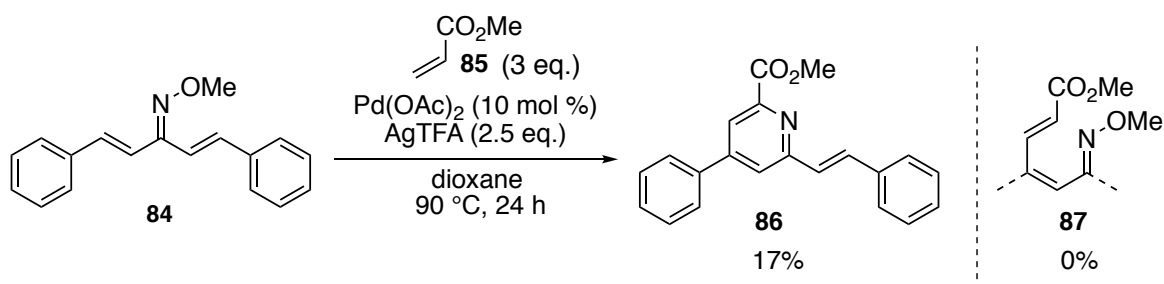
第1項 配位子の検討

本反応の検討を開始するにあたり、初期検討用の基質としてはジベンジリデンアセトンから誘導可能なオキシムエーテル **84** を選択した (Scheme 44)。前章での検討結果から、 β 位に置換基を有する α, β -不飽和オキシムではオキシム部分の E/Z 異性化が進行しやすいという知見が得られているため、 E/Z 異性体に起因する複雑さを回避する目的で、対称オキシム **84** を反応基質として選択した。なおオキシム **84** は市販のジベンジリデンアセトンと *O*-メチルヒドロキシルアミンから 1 工程で調製可能であり、生成物は安定な結晶として得られた (Scheme 44)。



Scheme 44

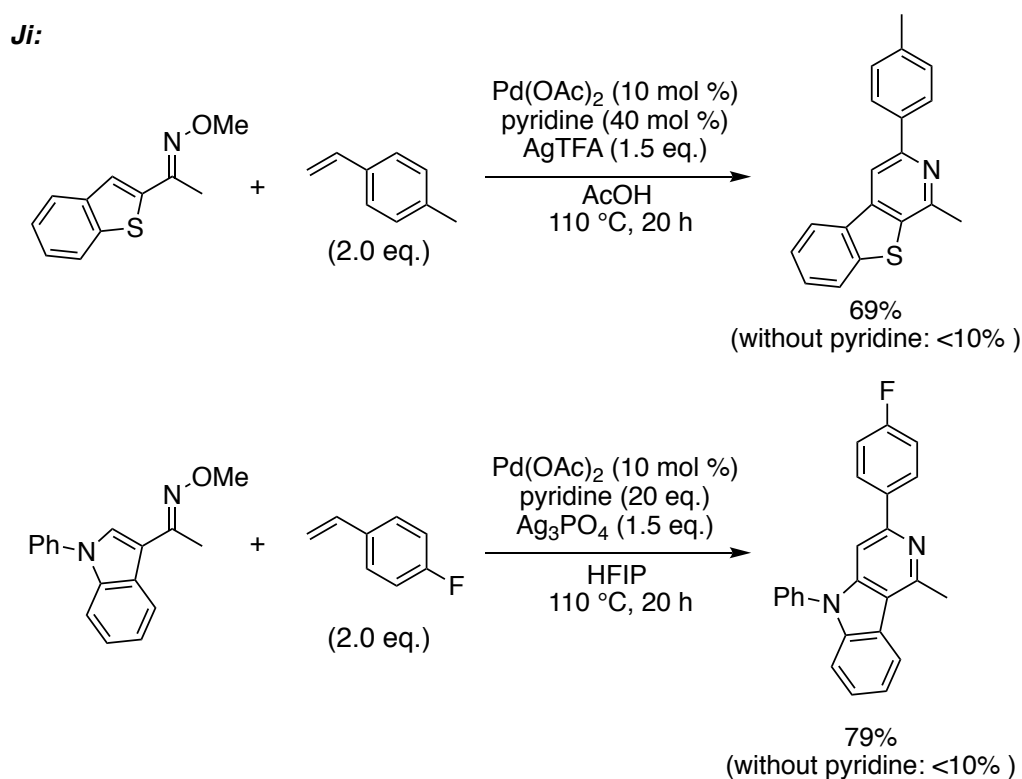
まずパートナーオレフィンとしてはアクリル酸メチル (**85**) を、酸化剤にはトリフルオロ酢酸銀を、溶媒には前章でのアリール化反応で最適であったジオキサンを用い、酢酸パラジウム存在下、90°C で 24 時間加熱攪拌したところ、望みのピリジン **86** が低収率ながら得られた (Scheme 45)。なお、 α, β -不飽和オキシムの β 位がアルケニル化された生成物 **87** は確認できなかったことから、生成した 1-アザトリエンからピリジン環への環化段階は速やかに進行することが示唆された。本反応における溶媒効果を確認すべく、トルエン、1,2-ジクロロエタン、DMF、HFIP 等の溶媒を検討したが、いずれも反応系が複雑化するのみであった。



Scheme 45

次に、配位子の検討を行うこととした。第 1 章での検討結果から、適切な配位子を添加することによりパラジウム触媒による C-H 官能基化が促進されるという知見を得ていたため、配位子の添加による同様の反応促進効果を期待した。

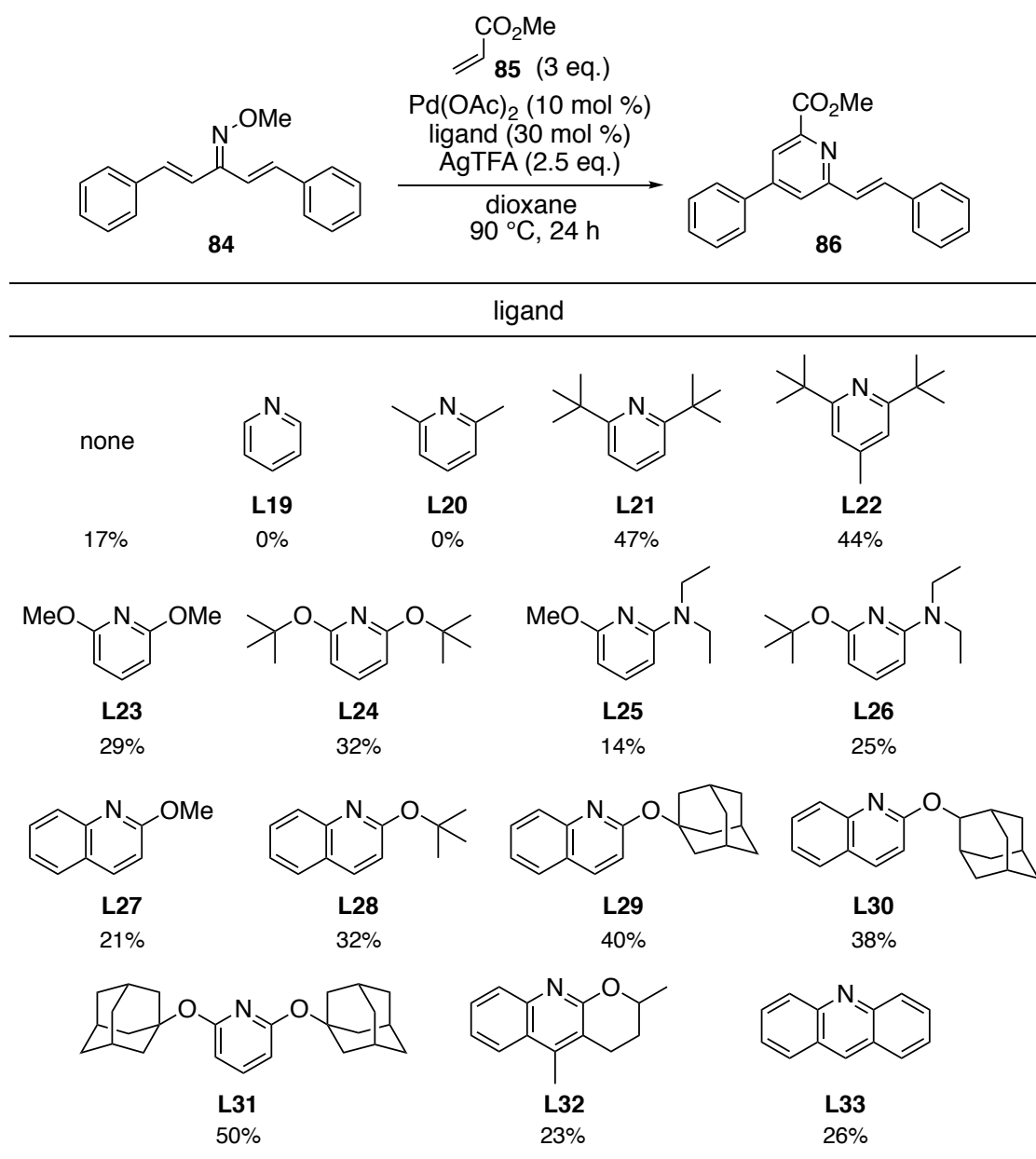
近年、パラジウム触媒を用いたオキシム誘導体の C-H アルケニル化反応の添加剤としてピリジンが有効であることが報告されている⁴⁷。2019 年に Ji らは、パラジウム触媒を用いた *O*-メチルベンゾチエノオキシムの C-H アルケニル化反応において、40 mol % のピリジンを添加すると収率が劇的に向上することを報告した^{47a} (Scheme 46)。またインドールオキシム誘導体に対する同様の反応においても、20 当量のピリジンの添加が反応の進行に必須であることを報告している^{47b}。ピリジンの添加効果に関する詳細な反応機構解析は行われていないものの、いずれの反応においてもピリジンを添加しない条件では著しく収率が低下していることから、ピリジンの添加による反応促進効果が顕著に表れている。



Scheme 46

このような Ji らによる報告をもとに、ピリジンとその誘導体の添加が本反応にも有効であるかを検証した (Table 16)。まずピリジン (**L19**) 及び 2,6-ルチジン (**L20**) を添加して反応を行なったところ、予想に反して反応が阻害され、望みのピリジン **86** は全く得られなかった。一方で、ピリジンの 2 位と 6 位に *t*Bu 基を有するピリジン誘導体 **L21** や **L22** の添加条件では反応性が向上し、目的のピリジン **86** をそれぞれ 47% と 44% で与えた。

Table 16. ピリジン配位子の検討



次に、ピリジン環上に電子供与性の高いアルコキシ基を有する2,6-ジアルコキシピリジン **L23**⁴⁸ や **L24** を検討したが、反応性の向上はみられなかった。そこで、より電子供与性の高いジアルキルアミノ基を有するピリジン誘導体 **L25** や **L26** を検討したが、反応性が顕著に低下した。このようなピリジン環上へのアミノ基導入による収率低下の理由としては、電子供与性基によってピリジン構造内の窒素原子の配位能が強められ、触媒毒として作用してしまったことが原因であると考えられる。

次に、キノリン誘導体の添加効果を検討した。2-メトキシキノリン(**L27**)では反応性の変化はみられなかったものの、興味深いことに、キノリンの2位により嵩高い置換基を導入したキノリン誘導体では収率が向上する結果となった。特に1-アダマンタノールを導入した**L29**、及び2-アダマンタノールを導入した**L30**では顕著に反応性が向上し、それぞれ40%と38%の収率で望みのピリジン**86**が得られた。これらの検討結果から、ピリジン構造内の窒素原子周辺の立体的要因が反応性に影響を与えていることが示唆された。そこで更なる収率向上に向け、より嵩高い置換基を有するピリジン誘導体として1-アダマンチルオキシ基を2つ導入したピリジン誘導体**L31**を用いて同様の反応を行ったところ、期待した通り反応性が向上し、50%の収率で目的物が得られた。なおYuらによって開発され、パラジウム触媒を用いたC-H官能基化反応で有効であることが報告されているキノリン配位子**L32**⁴⁹や3環性のアクリジン(**L33**)⁵⁰も検討したが、収率の向上はみられなかった。

一般的に酢酸パラジウムに対してピリジンを作用させると、ピリジン-パラジウム2:1複合錯体 $\text{Py}_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$ が形成されて安定化することが知られている⁵¹。**L21**や**L31**などの嵩高い置換基を有するピリジン誘導体を添加した場合は、窒素原子周辺の立体障害によって反応性の高い配位子-パラジウム1:1複合錯体の存在割合が増えると考えられ、その結果、求電子的C-H活性化が促進されたものと考察している(Figure 16)。

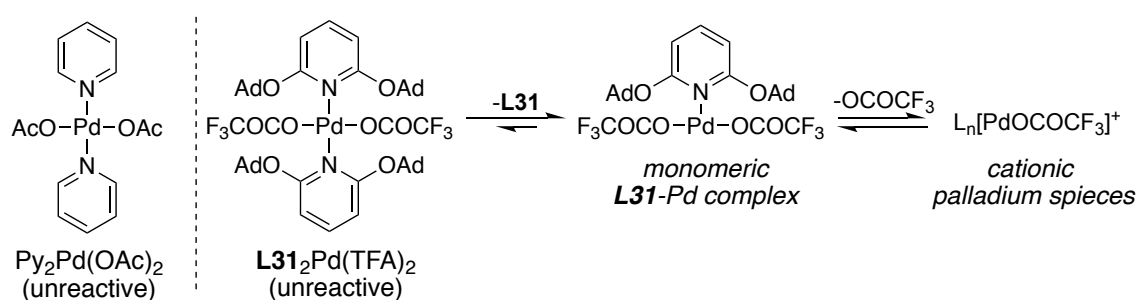
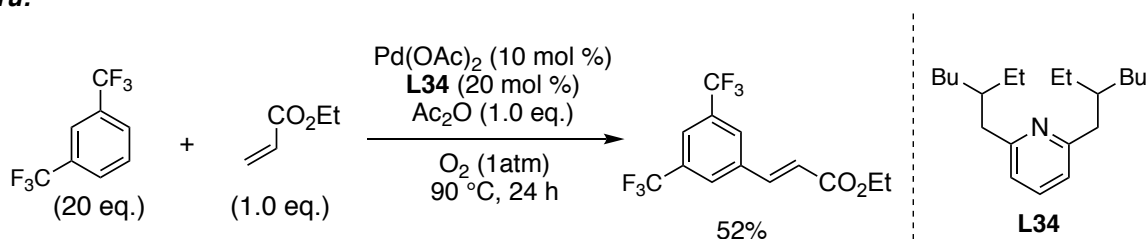


Figure 16. ピリジン配位子の添加効果

2009年にYuらは、パラジウム触媒を用いた電子不足アレーンのC-Hアルケニル化反応において、嵩高いピリジン誘導体**L34**の添加により反応が劇的に促進されることを報告した⁵²。この反応も、藤原らによって報告されているパラジウム触媒を用いた芳香族化合物のC-Hアルケニル化と類似の求電子的な機構で進行しているものと考えられる¹⁰(Scheme 47)。

Yu:



Scheme 47

反応機構解析の結果、嵩高い置換基を有するピリジン配位子 **L34** の添加により配位子-パラジウム 1:1 複合錯体 $\text{L34Pd}(\text{OAc})_2$ とその 2 量体 $[\text{L34Pd}(\text{OAc})_2]_2$ の存在割合が増えることが NMR 実験により確認されており、これらが反応活性種となることで求電子的 C-H アルケニル化反応が促進されたものと考えられる (Figure 17)。

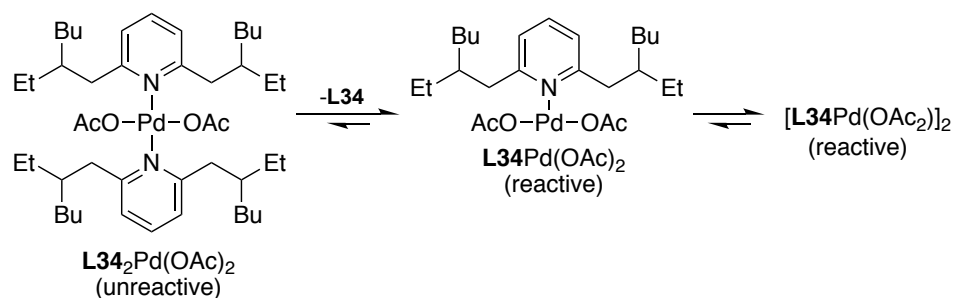


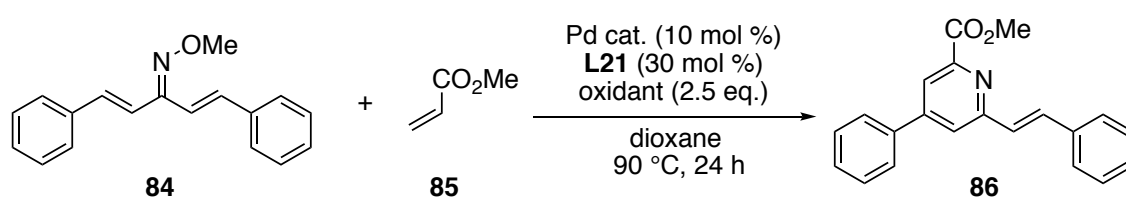
Figure 17. ピリジン配位子 **L34** の添加による配位子-パラジウム 1:1 複合錯体の形成

Yu らによるこの実験結果は、嵩高いピリジン誘導体 **L31** の配位によって配位子-パラジウム 1:1 複合錯体 $\text{L31Pd}(\text{TFA})_2$ の存在割合が増加した結果、求電子的 C-H 活性化が促進されたという著者の仮説を支持するものである。

第2項 パラジウム触媒と酸化剤の検討

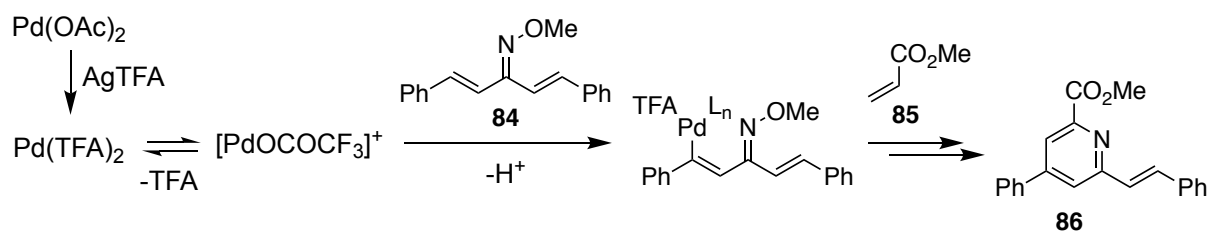
次に、パラジウム触媒と酸化剤の検討を行なった(Table 17)。酢酸パラジウムの代わりに塩化パラジウムを用いて反応を行なった場合は反応は全く進行しなかったが、トリフルオロ酢酸パラジウムを用いて反応を行なったところ、収率が向上した(entry 2,3)。酸化剤として AgTFA の代わりに AgOAc を用いたところ収率の顕著な低下がみられ、AgTFA を添加しない条件でも目的物は全く得られなかったことから、本反応の進行には AgTFA が必須であることが分かった(entry 4,5)。

Table 17. パラジウム触媒と酸化剤の検討



entry	Pd cat.	oxidant	yield
1	Pd(OAc) ₂	AgTFA	47%
2	PdCl ₂	AgTFA	0%
3	Pd(TFA) ₂	AgTFA	53%
4	Pd(TFA) ₂	AgOAc	trace
5	Pd(OAc) ₂	-	0%

このように本反応の進行には過剰量の AgTFA が必要であることから、反応活性種は反応系内で発生した Pd(TFA)₂ に由来するカチオン性パラジウム種であり、 α, β -不飽和オキシムの β 位で求電子的に反応することによりピリジンを生成物として与えているものと考えられる(Scheme 48)。

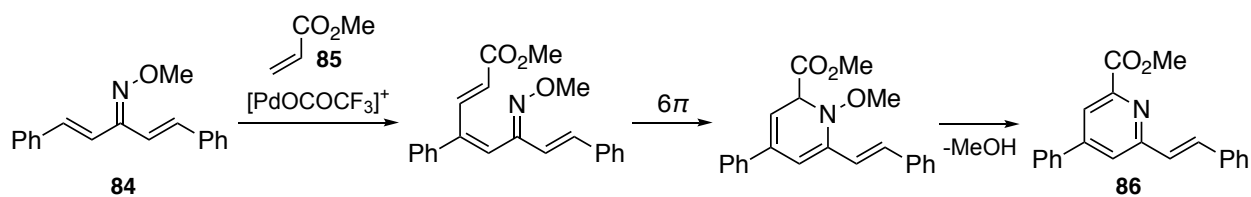


Scheme 48

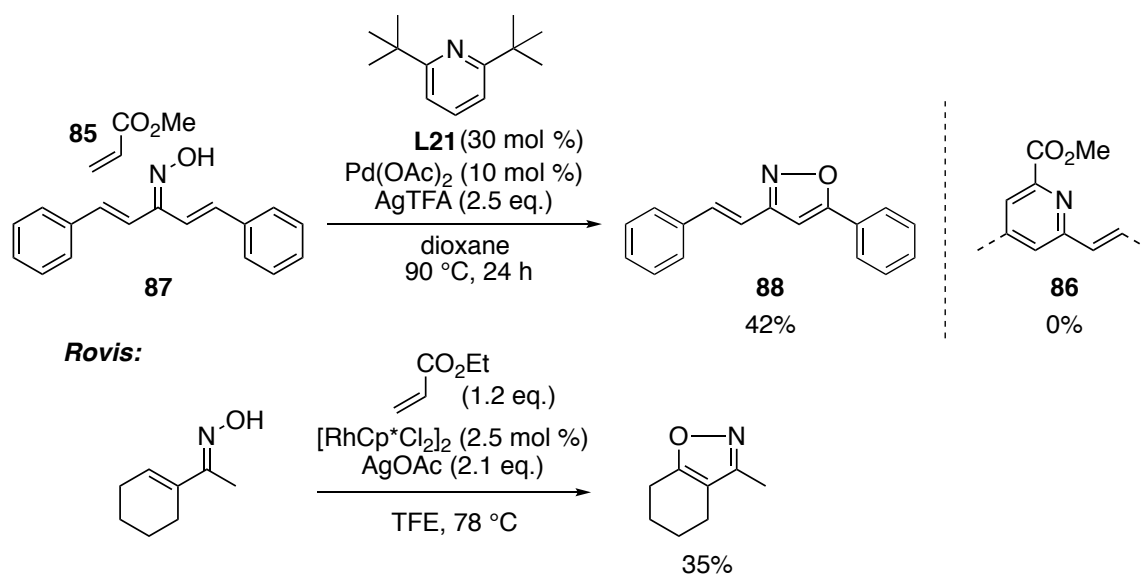
第3節 反応基質の検討

第1項 オキシム酸素上の置換基の検討

ピリジン誘導体の添加によって収率が向上したものの、*O*-メチルオキシム **84** を基質として用いた条件検討では未反応の原料が相当量残存していることから、反応が完結する前に触媒が失活して反応が停止していると考えられた。本反応は、電子環状反応の後のピリジン環形成の段階でオキシムの N-O 結合の開裂に伴いメトキシ基が脱離基として働くため、反応系内に放出された MeOH が反応活性種に悪影響を与えている可能性がある (Scheme 49)。

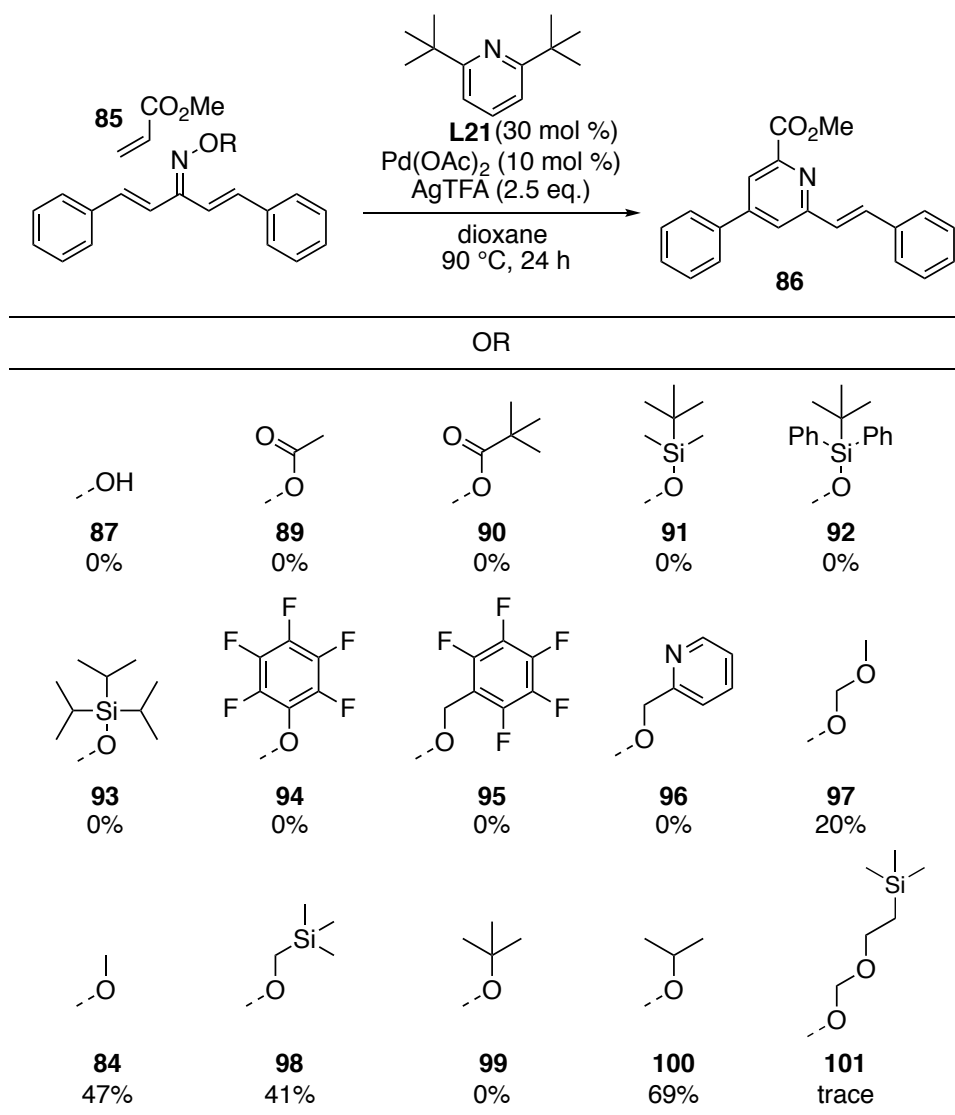


そこで、脱離基となるオキシムエーテル部分の構造を最適化することとした。まず初めに無保護のオキシム **87** で反応を行ったところ、望みのピリジン **86** は全く得られず、分子内で環化反応が進行したイソオキサゾール体 **88** を与えた (Scheme 50)。Rovis らによるロジウム触媒を用いたピリジン合成の検討過程でも同様の結果が得られていることから⁴⁴、無保護のオキシムを用いるとピリジン環形成反応よりも分子内環化反応が優先することが分かった。



次に、様々なオキシムエステルでの反応を検討した(Table 18)。まず *O*-アセチルオキシム(**89**)を用いて反応を行なったところ、目的のピリジン **86** は全く得られず、分子内環化反応が進行したイソオキサゾール体 **88** の生成が確認された。この結果は、アセチル基が反応系内で除去されて無保護オキシム(**87**)が生成していることを示唆している。そこで、より脱保護を受けにくいオキシムエステルとして *O*-ピバロイルオキシム(**90**)を検討したところ、分解は抑制されたものの、反応が全く進行せず原料が残存するのみであった。次にシリルオキシム誘導体を検討したところ、*O*-TBS オキシム(**91**)では目的物は得られずイソオキサゾール体 **88** の生成が確認されるのみであった。これは、反応系内で脱シリル基化が進行した結果であると考えた。そこで、より酸性条件に耐性のある TIPS 基や TBDPS 基を検討したが同様の結果であったため、シリルオキシム誘導体は本反応条件では速やかに脱シリル化が進行することが分かった。

Table 18. オキシム酸素上の置換基の検討



次に電子求引性基であるトリフルオロフェニル基(**94**)やトリフルオロベンジル基(**95**)を有するオキシムを検討したが、原料が残存するのみであった。以上の結果から、電子求引性基を含むオキシムでは本反応は進行しないことが分かった。Pd 触媒をより基質の近傍に引き寄せることにより反応性を向上できないかと考え、オキシム構造内に金属触媒への配位能を有する 2-ピリジルメチル基を含む基質 **96** を検討したが、反応は全く進行しなかった。O-MOM オキシム **97** の場合のみ目的のピリジン **86** の生成を確認したものの、その収率は 20%であった。

次にメチル基より嵩高い O-アルキルオキシムエーテルを検討した。トリメチルシリルメチル基を有する基質 **98** では 41%の収率で目的物が得られたものの、O-tBu オキシム(**99**)では反応が全く進行せず原料が残存するのみであった。これは嵩高い tBu 基の立体障害によって遮蔽されたため、反応点の近くにパラジウムが近づくことかできないことが原因であると考えた。そこで O-Pr オキシム(**100**)に変換したところ、収率が 69%まで向上した*。最後に、前章での C-H アリール化反応で顕著な反応性の向上がみられた O-SEM オキシム **101** を検討したところ、反応系が複雑化し、痕跡量の目的物を得るのみであった。これは強酸性条件による脱 SEM 化に起因する副反応が原因で収率の低下を招いたと考えられる。

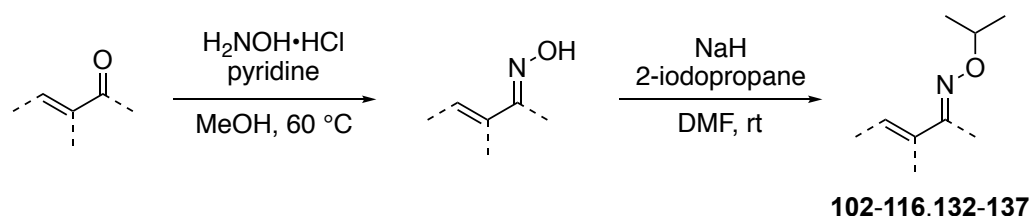
*オキシムの酸素原子上の置換基をイソプロピル基に変換することで望みのピリジン生成物の収率が 69%まで向上したので、この基質を用いて更なる反応条件の最適化を図った(Table 19)。興味深いことに、ピリジン配位子 **L21** の代わりに **L31** を用いて同様の反応を行なったところ、収率が 69%から 76%まで向上した(entry 2)。そこで、用いる配位子を **L31** に固定して他の添加剤や試薬の当量などを網羅的に検討した結果、AgTFA の当量を増やすことで収率が向上することが分かり、最終的に AgTFA を 5 当量に増やすことにより収率が 85%まで向上した(entry 3,4)。以上の検討結果からピリジン配位子として **L31** を用い、5 当量の AgTFA を添加する反応条件が最適であることが分かった。

Table 19. ピリジン配位子と酸化剤の等量の検討

entry	ligand	AgTFA (x equiv)	result
1	L21	2.5	69%
2	L31	2.5	76%
3	L31	4.0	77%
4	L31	5.0	85%

第2項 種々の置換様式のオキシムの適用範囲の検討

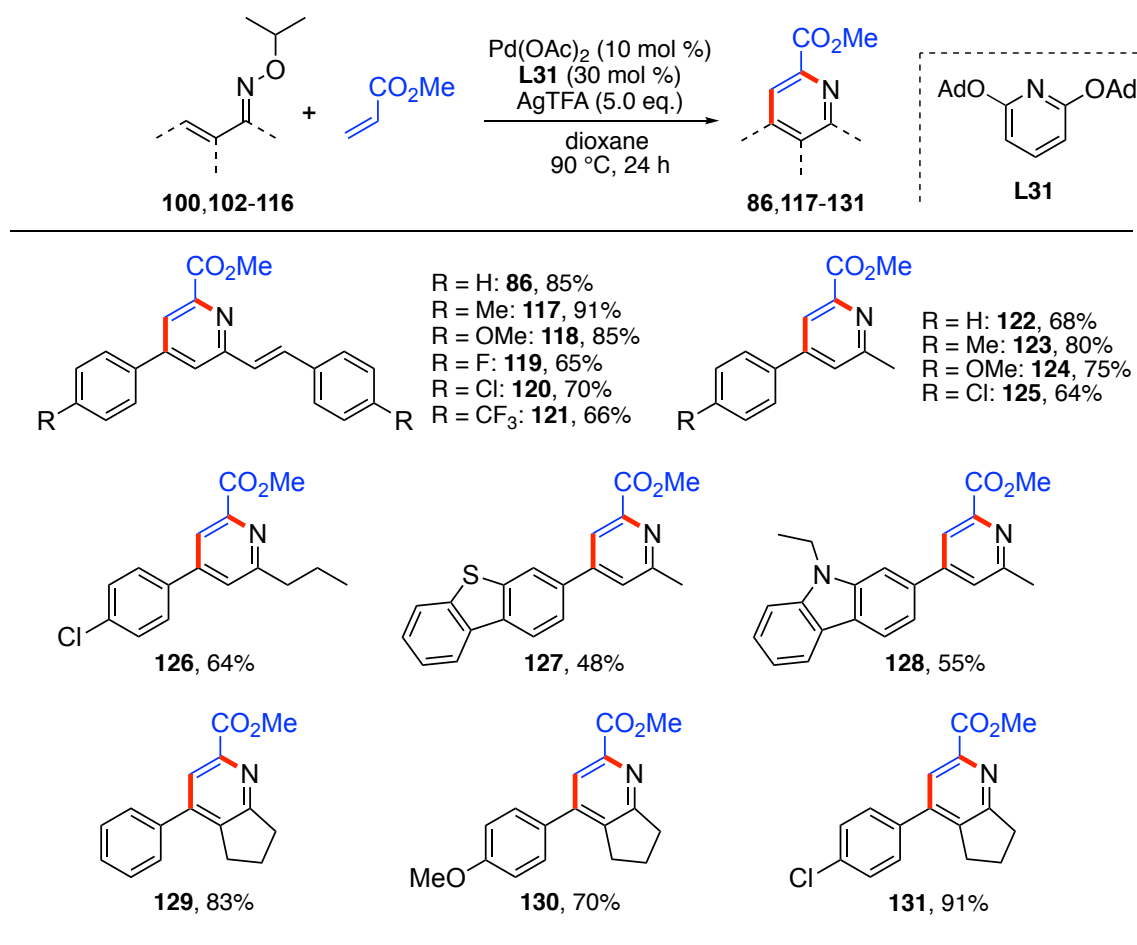
最適な反応条件を決定することができたので、次に α,β -不飽和オキシムの適用範囲を検討した。使用する基質は、対応する α,β -不飽和ケトンとヒドロキシルアミンと縮合し、生じたオキシムをイソプロピル基で保護することにより調製した(Scheme 51)。



Scheme 51

まず α,β -不飽和オキシムの β 位のベンゼン環上の置換基変換を行った(Table 20)。ベンゼン環のパラ位にメチル基やメトキシ基などの電子供与性基を有する対称オキシムで反応を行なったところ、対応するピリジン **117** 及び **118** がそれぞれ 91%と 85%の収率で得られた。またフッ素や塩素などのハロゲン原子や電子求引性のトリフルオロメチル基を有する基質も許容され、対応するピリジンが中程度の収率で得られた(**119-121**)。本反応は非対称な α,β -不飽和オキシムでも問題なく反応が進行し、対応する 2,4,6-三置換ピリジンを良好な収率で与えた(**122-126**)。次に、ジベンゾチオフェンやカルバゾールなどのヘテロ芳香環を有する α,β -不飽和オキシムを用いて反応を行なったところ、若干の反応性の低下がみられたものの、望みのピリジン **127** 及び **128** がそれぞれ 48%と 55%の収率で得られた。次にシクロペントノン誘導体から調製可能な環状オキシムを検討したところ、円滑に反応が進行し、対応する 2,3,4,6-四置換ピリジン **129** が 83%の収率で得られた。なお β 位のベンゼン環上に電子供与性のメトキシ基や電子求引性のクロロ基を有する環状オキシムでも問題なく反応が進行し、望みの四置換ピリジン **130** 及び **131** を高収率で与えた。

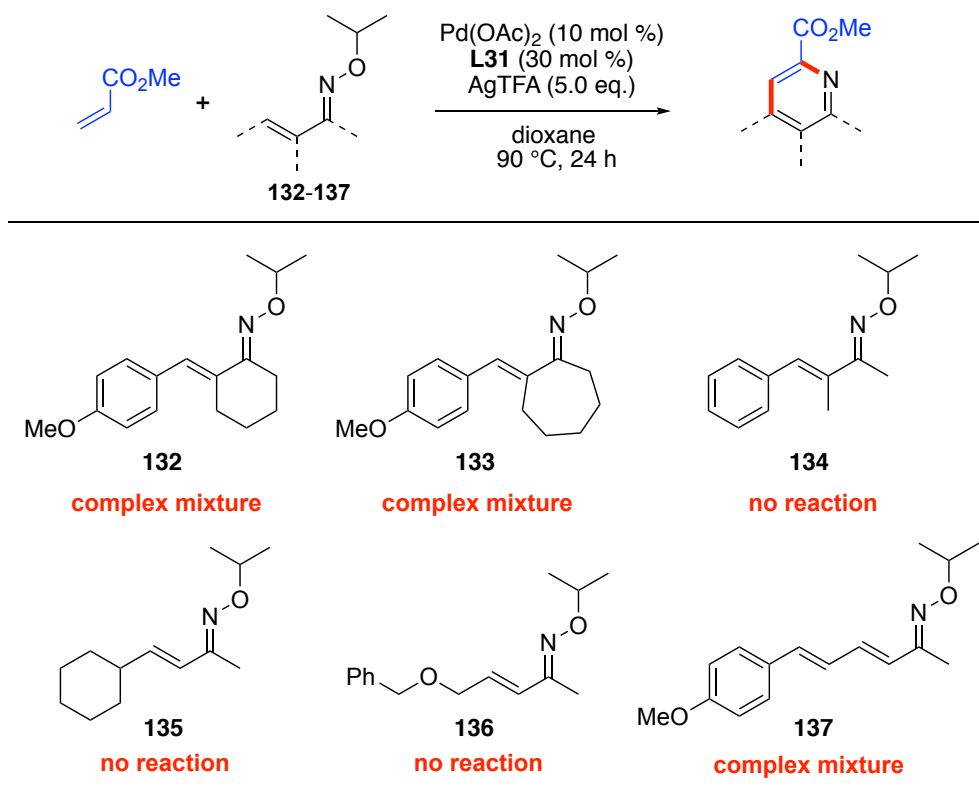
Table 20. α,β -不飽和オキシムの置換様式の検討



このように本ピリジン合成において5員環の環状オキシムが高い反応性を有することが分かったが、一方で6員環及び7員環の環状オキシム **132** 及び **133** を用いて反応を行ったところ、反応系が複雑化し目的のピリジンは全く得られなかった(Table 21)。また α 位にメチル基を有する非環状オキシム **134** では反応は全く進行せず、原料が残存するのみであった。このような2-ベンジリデンシクロペンテノンオキシム特有の高い反応性は、その環構造により共役部分の平面性が規定されていることに起因していると考えられ、共役部分の平面性が本反応の進行に有利なコンホメーションであると推測される。

また β 位がシクロヘキシル基やベンジルオキシ基などのアルキル基で置換された α,β -不飽和オキシム **135** 及び **136** では反応は全く進行せず、 β 位がビニル基で置換された α,β -不飽和オキシム **137** では反応系が複雑化するのみであったことから、本反応の適用範囲は β 位にアール基を有する α,β -不飽和オキシムに限定的であることが示唆された。

Table 21. α, β -不飽和オキシムの置換様式の検討

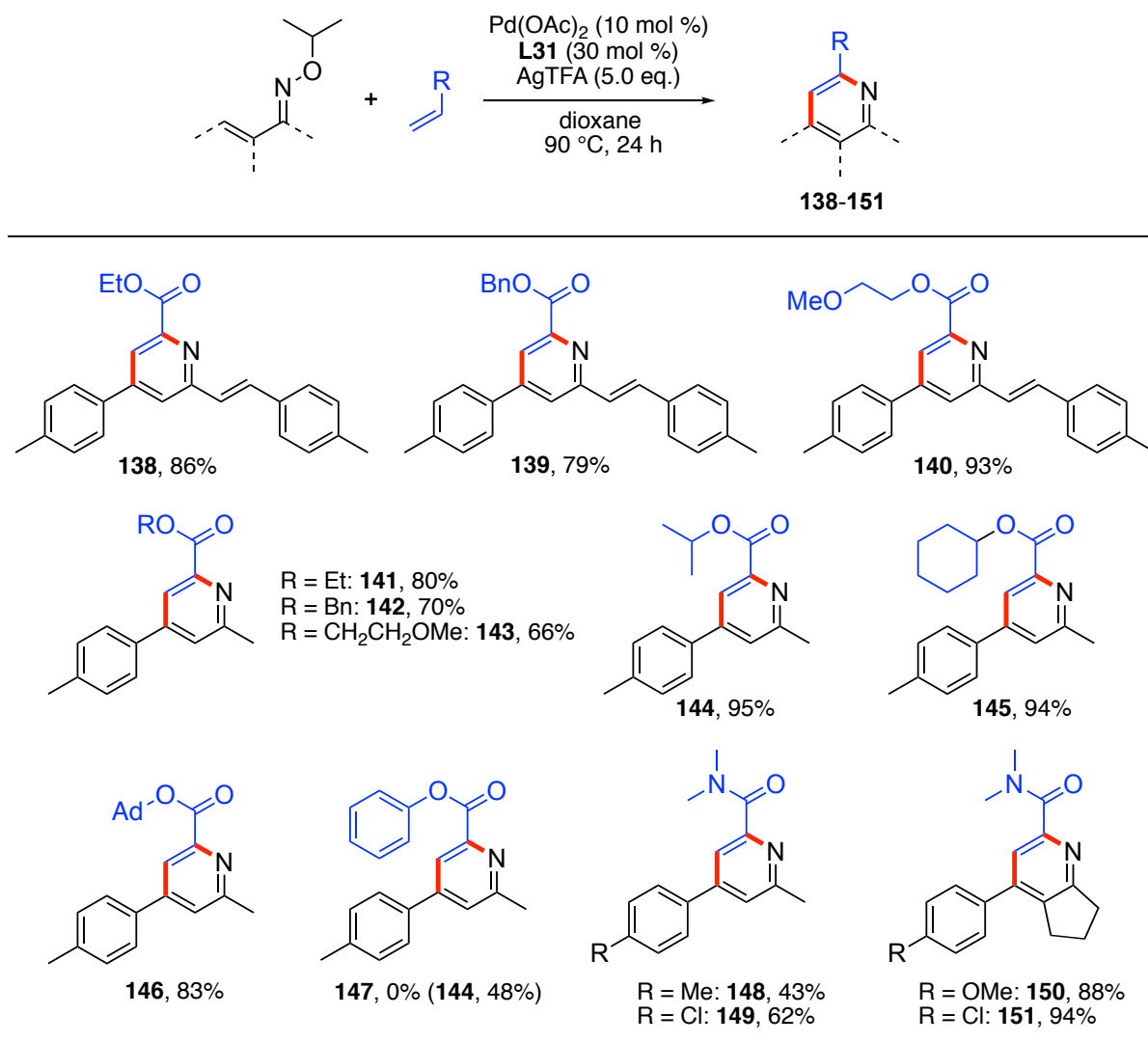


第3項 アルケン誘導体の適用範囲の検討

次にアルケン誘導体の適用範囲を検討した(Table 22)。まずエチル基やベンジル基、メトキシエチル基を有するアクリル酸誘導体と対称な α,β -不飽和オキシムとの反応を行なったところ、円滑に反応が進行し、望みのピリジン **138**、**139** 及び **140** をそれぞれ 86%、79%、93%の収率で与えた。これらのアクリル酸誘導体は非対称な α,β -不飽和オキシムとの反応においても適応可能であることが確認でき、対応するピリジンを良好な収率で与えた(**141-143**)。興味深いことに、イソプロピル基やシクロヘキシル基、アダマンチル基などの嵩高いアルキル基を有するアクリル酸誘導体を用いた場合に反応性の顕著な向上が見られ、対応するピリジンを高収率で与えた(**144-146**)。次にアクリル酸フェニルとの反応を検討したところ、対応するピリジン **147** の生成は確認できなかったものの、イソプロピルエステルを有するピリジン誘導体 **144** が 48%の収率で得られた。これは生成したピリジン **147** のフェニルエステル基と反応系内で生成したイソプロパノールとの間でエステル交換反応が進行した結果、イソプロピルエステル **144** を主生成物として与えたものと考えられる。

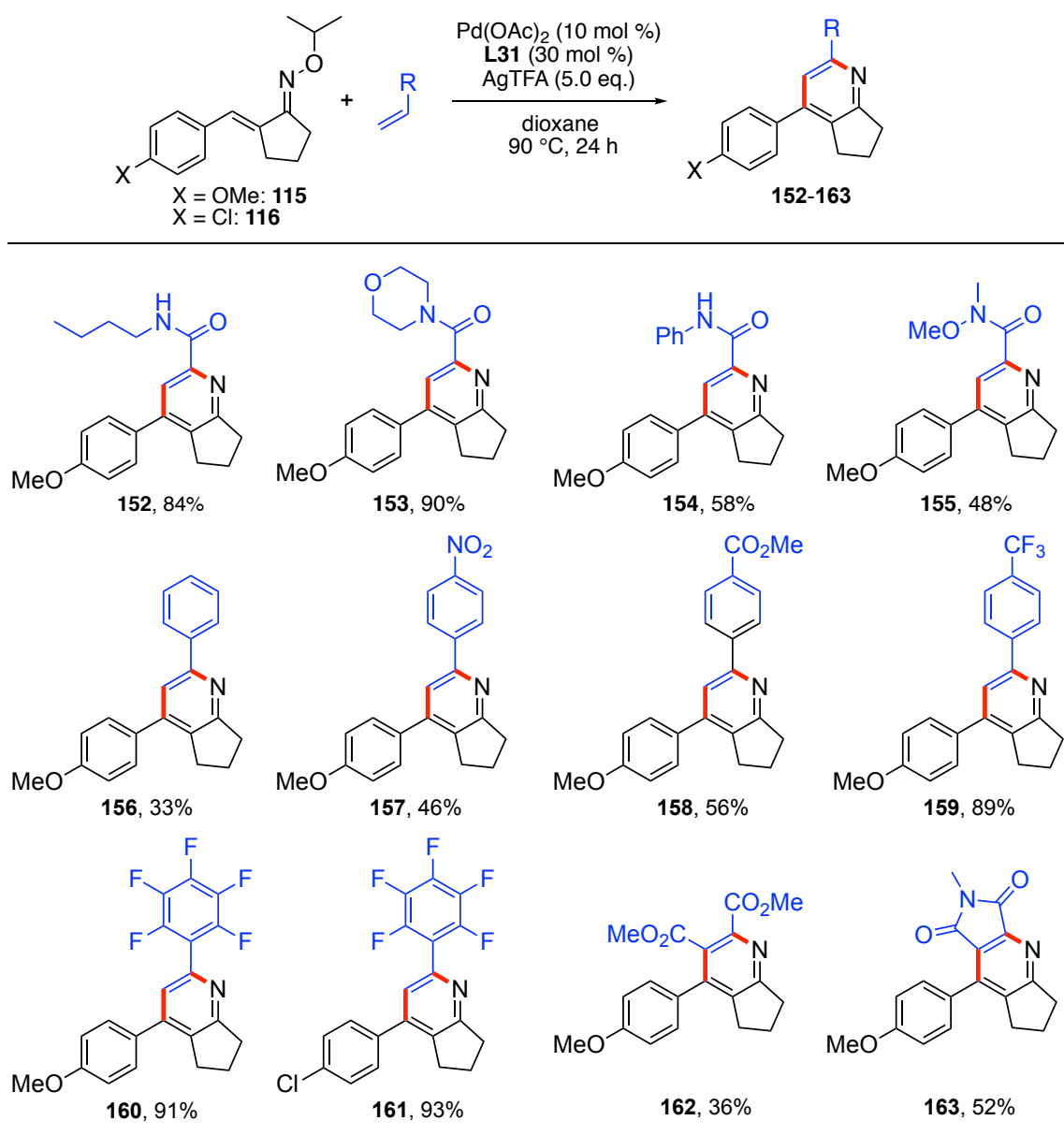
次にアクリルアミド誘導体との反応を検討した。ベンゼン環上にメチル基及びクロロ基を有する α,β -不飽和オキシムをジメチルアクリルアミドと反応させたところ、収率は若干低下したものの、望みのピリジン **148** 及び **149** をそれぞれ 43%と 62%の収率で与えた。同様の反応を環状オキシムを用いて行なったところ、反応は円滑に進行し、対応する 2,3,4,6-四置換ピリジン **150** 及び **151** がそれぞれ 88%と 94%の収率で得られた。

Table 22. アルケン誘導体の適用範囲の検討



このような優れた反応性を有する5員環オキシム **115** 及び **116** を反応基質に用いた際のアルケン誘導体の適用範囲に興味をもち、様々なアクリルアミド誘導体との反応を検討した (Table 23)。ブチル基やモルホリノ基を有するアクリルアミドとの反応では円滑に反応が進行し、対応するピリジン **152** 及び **153** をそれぞれ 84% と 90% の収率で与えた。一方で、フェニルアクリルアミドや Weinreb アミド誘導体を用いた場合は、若干の反応性の低下がみられたものの、対応するピリジン **154** 及び **155** を中程度の収率で与えた。次に、5員環オキシムとスチレンとの反応を検討したところ、低収率ながら許容され 33% の収率で対応するピリジン **156** が得られた。なおニトロ基やエステル基などの電子求引性基を有するスチレンも本反応に許容可能であり、特に 4-トリフルオロメチルスチレンやペンタフルオロフェニルスチレンを用いた際には反応性が飛躍的に向上した (**157-160**)。クロロ基を有する5員環オキシム **116** とペンタフルオロフェニルスチレンとの反応も円滑に反応が進行し、93% の収率で対応するピリジン **161** を与えた。

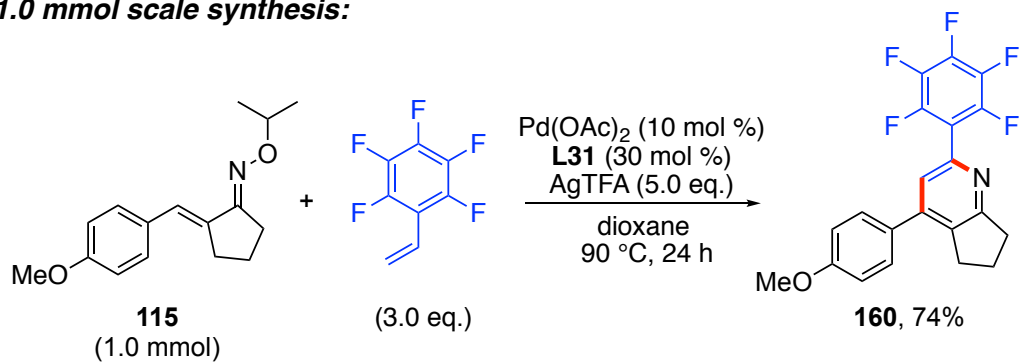
Table 23. アルケン誘導体の適用範囲の検討



最後に 1,2-二置換アルケンが本ピリジン合成に適用可能であるか確認した。環状オキシム **115** とマレイン酸ジメチルとの反応を検討したところ、低収率ながら対応する五置換ピリジン **162** が得られた。またマレイミド誘導体も本反応に適用可能であり、対応する五置換ピリジン **163** が 52%の収率で得られた。第 1 節でも述べたように、 α, β -不飽和オキシムとアルキンによるロジウム触媒を用いた五置換ピリジンの合成に関する報告はあるものの、 α, β -不飽和オキシムからパラジウム触媒を用いて五置換ピリジンを合成した例は本報告が初めてである。

α, β -不飽和オキシム **115** とペンタフルオロスチレンとの反応を 1.0 mmol スケールで行なったところ、対応するピリジン **160** が 74%の収率で得られた(Scheme 52)。このように、本ピリジン合成法はスケールアップ合成にも耐え得る堅牢性の高い反応であることが実証できた。

1.0 mmol scale synthesis:

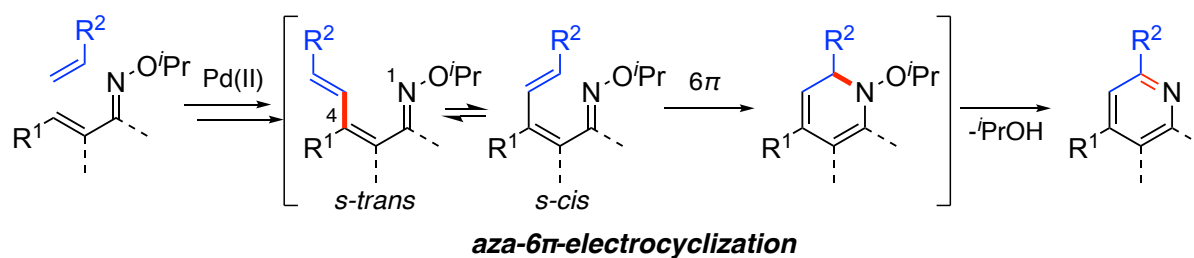


Scheme 52

第4節 反応機構

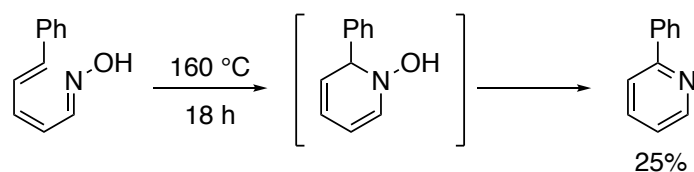
第1項 検証実験

本反応の反応機構としては、パラジウム触媒による α, β -不飽和オキシムのC-Hアルケニル化反応により1-アザトリエンが生成し、続くアザ-6 π -電子環状反応とN-O結合の開裂を伴う芳香化によりピリジン誘導体が生成する機構を想定している(Scheme 53)。



Scheme 53

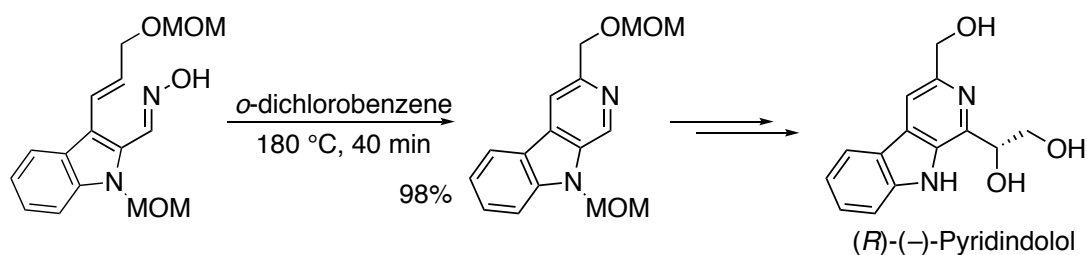
アザ-6 π -電子環状反応は古くから知られているペリ環状反応の1つである。1-アザトリエンからの熱的環化の反応例としては、シス-ジエノンオキシムを160 °Cで18時間加熱攪拌するとアザ-6 π -電子環状反応が進行し、続く脱水によりピリジン誘導体が25%の収率で得られることが報告されている⁵³ (Scheme 54)。



Scheme 54

2001年に日比野らは、 β -カルボリンアルカロイド類の全合成において、1-アザトリエン誘導体をジクロロベンゼン溶媒中180 °Cで加熱攪拌すると熱的な電子環状反応が進行し、 β -カルボリン構造を構築可能であることを報告している⁵⁴ (Scheme 55)。その後、種々官能基変換を行うことにより β -カルボリンアルカロイドであるPyridindololとその類縁体の不斉全合成を達成した。

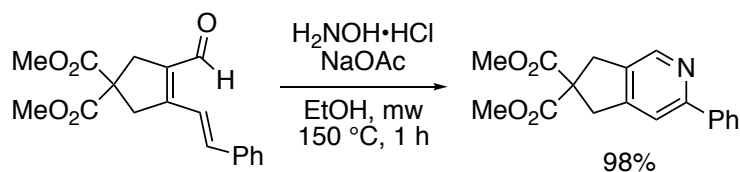
Hibino:



Scheme 55

また 2007 年に Trost らは、 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -不飽和アルデヒドに対し、ヒドロキシルアミンと酢酸ナトリウムを用いてマイクロウェーブ照射下加熱攪拌することにより、ワンポットでピリジンへと誘導可能であることを報告している⁵⁵ (Scheme 56)。これはアルデヒドからオキシムへの変換と続く電子環状反応が連続的に進行したものと考える。このように 1-アザトリエンからの電子環状反応によるピリジン環形成反応の報告はあるものの、アザ-6 π -電子環状反応の進行には一般的に 100 °C 以上の加熱や長時間の反応時間が必要であるとされている。

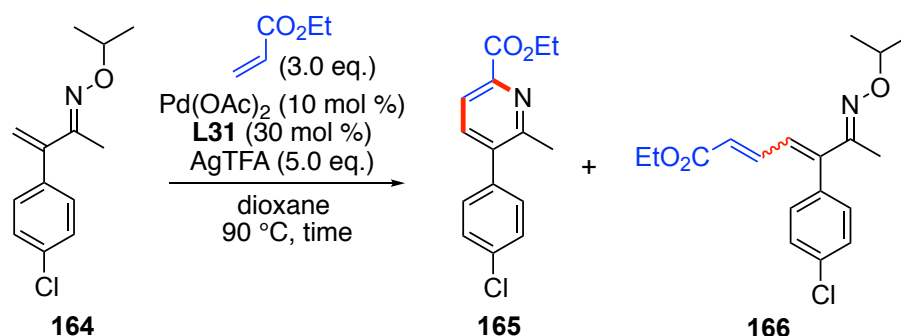
Trost:



Scheme 56

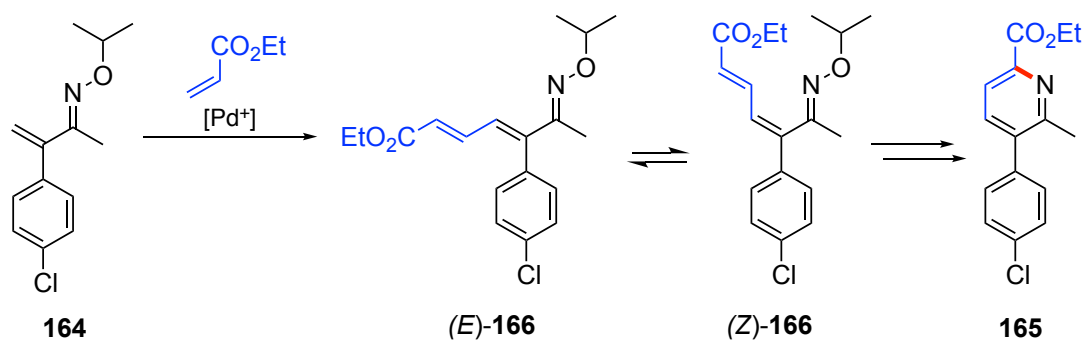
著者らのこれまでの検討では、 α, β -不飽和オキシムの β 位アルケニル化体の生成は確認できていないことから、生じた 1-アザトリエンからの電子環状反応が速やかに進行しているものと考えられる。これは 1-アザトリエンの 4 位の置換基 R¹ の立体障害の影響で電子環状反応に有利な *s-cis* 配座を取りやすいことに起因していると考えた (Scheme 53)。そこで、 β 位が無置換の α, β -不飽和オキシム **164** を用いて同様の反応を検討したところ、反応時間が 4 時間の場合には対応するピリジン **165** の生成は全く確認できず、 α, β -不飽和オキシムの β 位アルケニル化体 **166** が 36% の収率で得られる結果となった (Table 24, entry 1)。なお得られたアルケニル化体 **166** は *E/Z* の異性体混合物であり、その *E/Z* の比率は 1.3 : 1 であった。

Table 24. β -無置換オキシム **164** を用いた検証実験



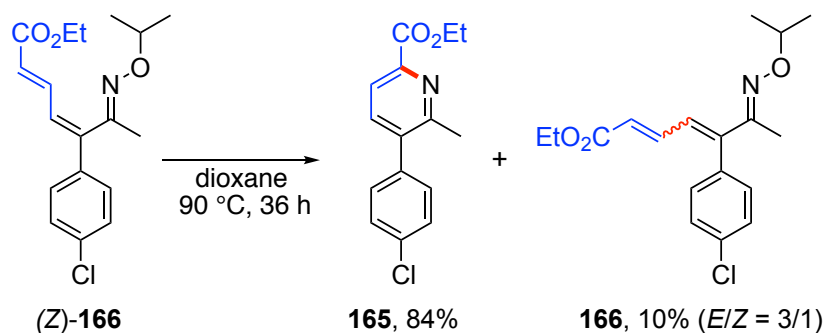
entry	time	165	166
1	4 h	0%	36% (<i>E/Z</i> = 1.3/1)
2	36 h	28%	11% (<i>E</i> -isomer only)

次に、反応時間を 36 時間に伸ばして同様の反応を行なったところ、対応するピリジン **165** と β 位アルケニル化体 **166** をそれぞれ 28% と 11% の収率で与えた (entry 2)。なお本条件で得られた β 位アルケニル化体は *E* 体のみであったことから、ピリジンへの変換は *Z* 体から優先して進行したものと考えられる (Scheme 57)。以上の検討により、本反応の生成物であるピリジン誘導体は α, β -不飽和オキシムの β 位アルケニル化体を経由して生成していることが示唆された。



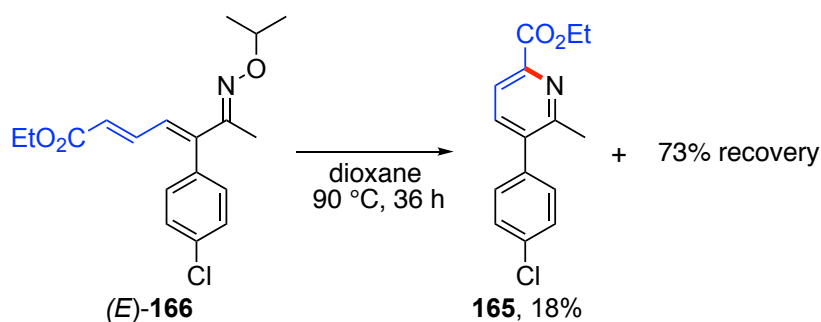
Scheme 57

次に、 β 位アルケニル化体からピリジンへの変換が熱的な反応であることを確認すべく、得られた 1-アザトリエン **166** の *Z* 体のみをジオキサン中 90 °C で加熱攪拌したところ、予想した通り熱的な電子環状反応が進行し、望みのピリジン **165** が 84% の収率で得られた (Scheme 58)。なお一部の原料が *E/Z* 混合物として回収されたことから、*E/Z* の異性化が加熱条件下で進行していることが確認された。



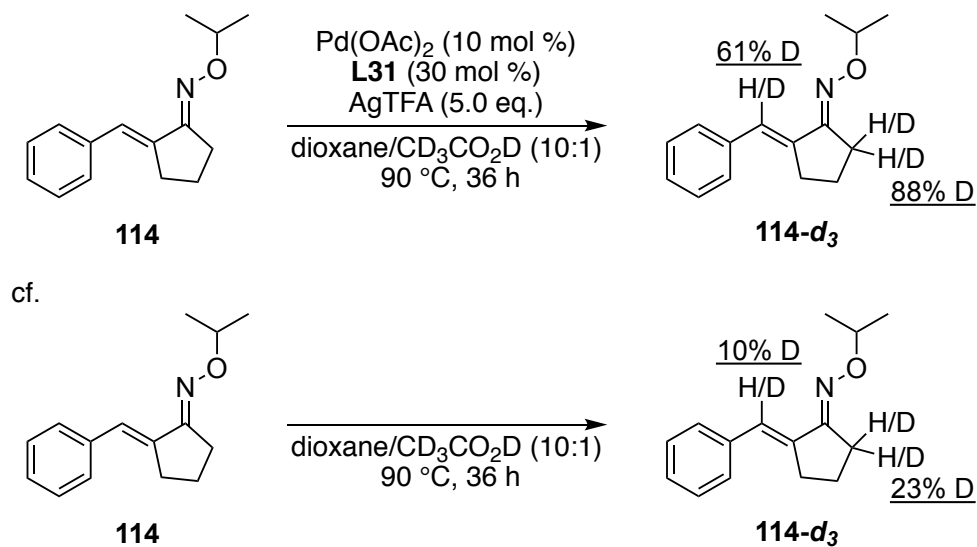
Scheme 58

一方、 β 位アルケニル化体 **166** の *E*体を同様の条件に伏したところ、ピリジン化合物 **165** への変換率は 18%に留まり、原料である (*E*)-**166** のみが 73%の収率で単一化合物として回収された (Scheme 59)。これらの実験結果は、ピリジン環形成が 1-アザトリエンからの電子環状反応により進行していることを強く支持するものである。なお *E*体のみを加熱条件で処理した場合にもピリジン誘導体の生成が確認されたことから、加熱条件により異性化が進行して生じた *Z*体からの電子環状反応が進行したものと考えられる (Scheme 57)。



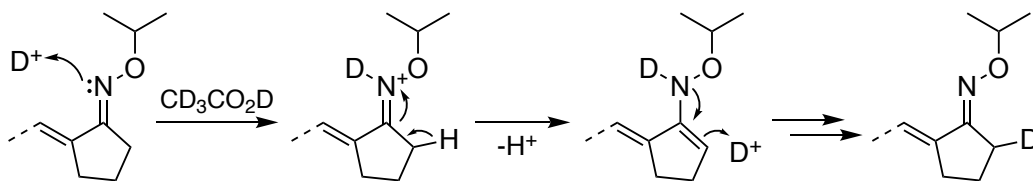
Scheme 59

次に重水素標識化実験を行なった。 α, β -不飽和オキシム **114** を酢酸- d_4 を添加した反応条件下で 36 時間加熱攪拌したところ、オキシムの β 位水素の重水素化が観測され、その重水素化率は 61%であった (Scheme 60)。なおパラジウム触媒を用いない条件での β 位の重水素化率は 10%であったことから、 α, β -不飽和オキシムの β 位水素がパラジウム触媒によって活性化されて生じた有機パラジウム錯体が、反応系内の酢酸- d_4 によってプロトン化を受けることで重水素化が顕著に観測されたものと考えられる。この実験結果は、パラジウム触媒による α, β -不飽和オキシムの β 位の活性化段階は可逆過程であることを示している。



Scheme 60

なお、 α, β -不飽和オキシムの α 位メチレン部分の重水素化に関しては、オキシム窒素でのプロトン化と α 位水素の脱離過程を含むイミン-エナミン平衡により進行しているものと考えられる(Scheme 61)。



Scheme 61

第2項 触媒サイクル

検証実験の結果から、本反応はパラジウム触媒による α,β -不飽和オキシムの β 位アルケニル化反応とアザ-6 π -電子環状反応を含む以下のような反応機構で進行しているものと推定した (Figure 18)。すなわち、反応系内で生じたトリフルオロ酢酸パラジウムが α,β -不飽和オキシムの β 位を求電子的に活性化することで、有機パラジウム錯体 **I** が生成する。続いて、オレフィンが金属中心へ配位することで π 複合体 **J** を形成した後に、パラジウム種の転移挿入による中間体 **K** の生成とそれに続く β -水素脱離により 1-アザトリエンが生成する。その後、平衡により生じた *s-cis* 配座の 1-アザトリエンからアザ-6 π -電子環状反応と N-O 結合の開裂を伴う芳香化が連続的に進行することでピリジン誘導体が生成するものと考えた。また 1-アザトリエンの 4 位のアリール基の立体的要因により *s-cis* 配座のコンホメーションが優先し、電子環状反応が促進されているものと考えられる。なお還元的脱離により生じたパラジウム(0)は酸化剤である AgTFA によって Pd(TFA)₂ に再酸化されることで触媒サイクルが完結する。

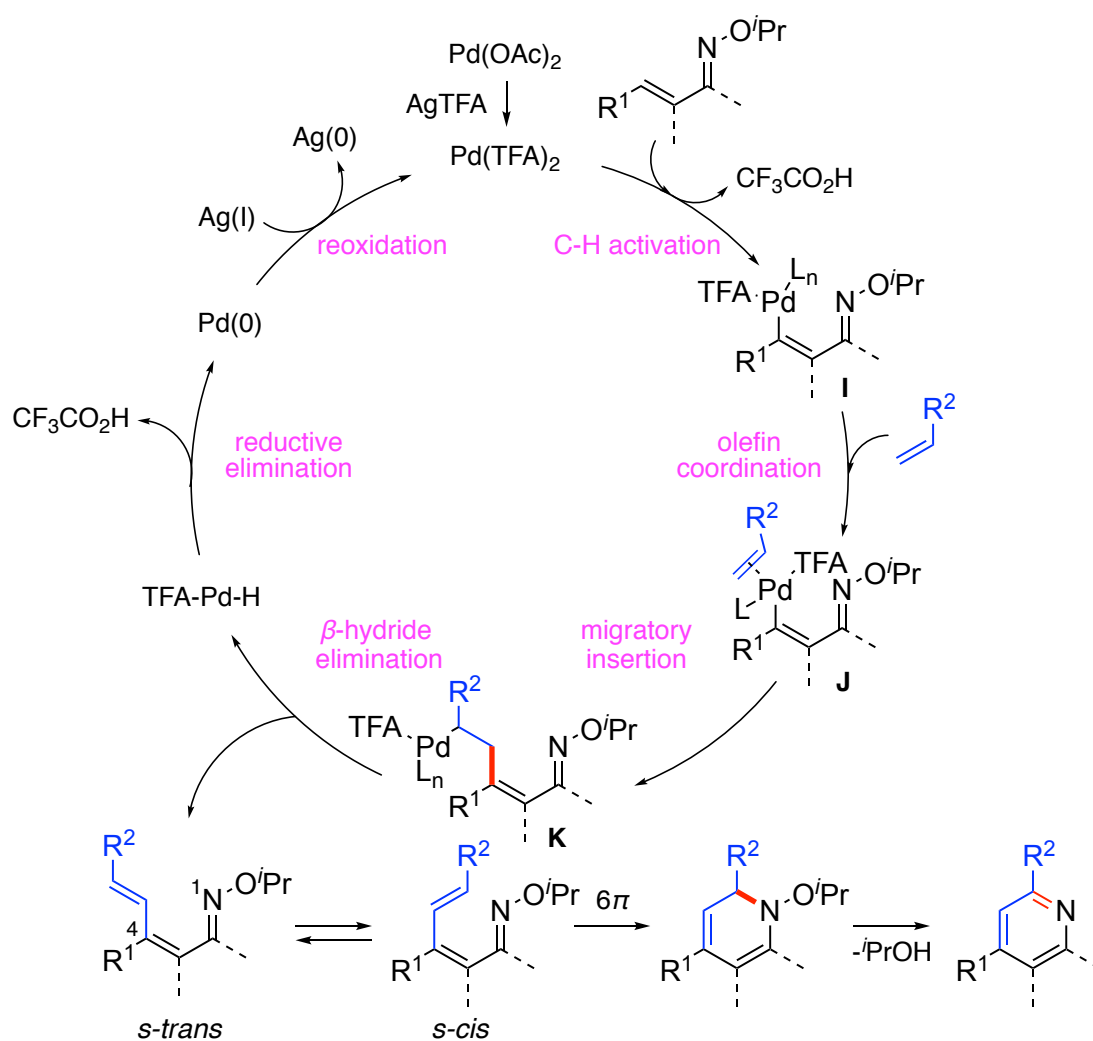


Figure 18. 触媒サイクル

第5節 総括

本章では、カチオン性パラジウム触媒による α,β -不飽和オキシムの β 位アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発について述べた。本反応は、 α,β -不飽和オキシムとアルケン誘導体をパラジウム触媒を用いて連結させる C-H アルケニル化反応と、生成した 1-アザトリエンからのアザ-6 π -電子環状反応が連続的に進行する点で特徴的である。反応条件を最適化する過程でピリジン誘導体の添加により反応が促進されることを見出し、その構造を最適化することにより反応収率を著しく向上させることに成功した。様々な基質が本反応に適用可能であることを確認しており、適切な基質を選ぶことで多様な置換基を有するピリジン誘導体を選択的に合成することが可能である。また反応機構解析の結果、ピリジン環形成の過程は熱的なアザ-6 π -電子環状反応により進行することが明らかになった。今回見出したパラジウム触媒を用いた置換ピリジン合成法は、従来のロジウム触媒を用いる手法では α,β -不飽和オキシムとアルケンから合成することが困難であった 4 位置置換ピリジンを効率的かつ選択的に合成可能である。

結語

本論文は「カチオン性パラジウム触媒を用いた α,β -不飽和オキシムの β 位選択的官能基化反応の開発」と題し、 α,β -不飽和オキシムの位置選択的官能基化に関する新規反応開発について述べた。

本論第一章では、カチオン性パラジウム触媒を用いた α,β -不飽和オキシムの β 位選択的アリアル化反応の開発について述べた。反応条件を検討する過程で、ベンゾキノン誘導体とチオエーテル配位子の添加により反応性が変化することを見出し、その構造を最適化することにより反応収率を飛躍的に向上させることに成功した。本反応の適用範囲は広く、様々な α,β -不飽和オキシムとアリアルボロン酸が適用可能であることが明らかになった。反応機構解析の結果、本反応はカチオン性パラジウム種による求電子的な C-H 官能基化を含む機構で進行しているものと推定した。合成したオキシム誘導体は様々なヘテロ環化合物へ誘導可能なビルディングブロックであることから、今後の合成化学分野の発展に寄与するものと期待される。また反応条件検討により見出したチオエーテル配位子とベンゾキノン配位子による反応促進効果は、それらの相乗効果を示した点で重要な知見であり、過去に例のない触媒系であることから今後のパラジウム触媒 C-H 官能基化反応の発展に寄与するものと期待される。

本論第二章では、 α,β -不飽和オキシムの β 位選択的アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発について述べた。本反応では、パラジウム触媒を用いて α,β -不飽和オキシムとアルケン誘導体を連結させる C-H アルケニル化反応と、生成した 1-アザトリエン中間体からの電子環状反応が連続的に進行することにより、ピリジン誘導体を生成物として与えた。反応条件検討の結果、ピリジン配位子の添加により反応性が変化することを見出し、その構造を最適化することにより反応収率を著しく向上させることに成功した。反応機構解析の結果、ピリジン環形成は 1-アザトリエン中間体からの熱的なアザ- 6π -電子環状反応により進行することが明らかになった。今回見出した置換ピリジン合成法は、従来の手法では α,β -不飽和オキシムから合成することが困難であった 4 位置換ピリジンを選択的に合成可能である。ピリジン環は創薬化学分野で頻出の部分構造であることから、本手法は今後の創薬研究の発展に寄与するものと期待される。

本研究で見出したカチオン性パラジウム触媒を用いた α,β -不飽和オキシムの β 位アリアル化反応、及び β 位アルケニル化を利用した新規ピリジン合成法は、これまで報告例のなかった α,β -不飽和オキシムの β 位の求核的性質を利用した初の修飾反応である。

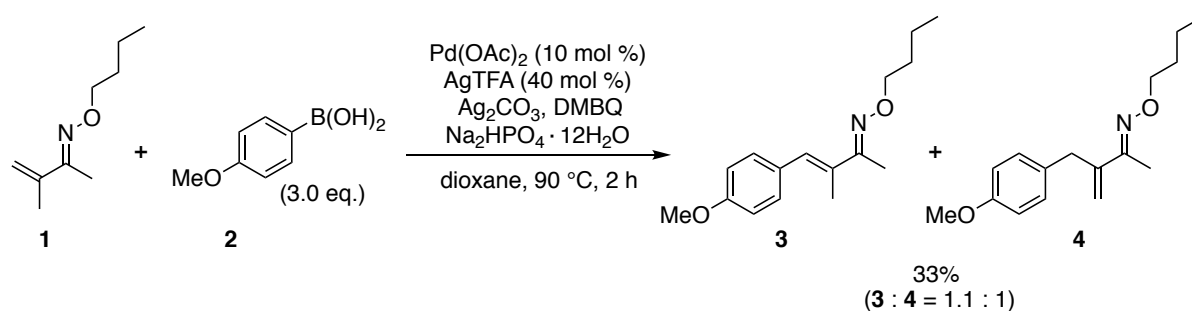
実験の部

General Methods

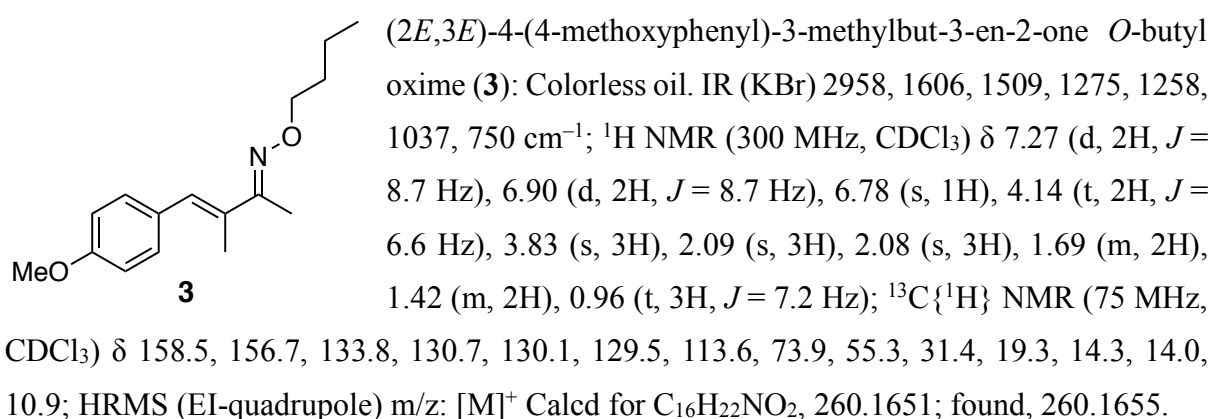
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with JEOL JNM-ECZ400S or BRUKER AV300M spectrometer at room temperature, with tetramethylsilane ($\delta = 0$) as an internal standard (CDCl_3 solution). Chemical shifts were expressed in ppm, and coupling constants (J) in Hz. Infrared (IR) spectra were recorded with Shimadzu FTIR-8200A spectrometer and Shimadzu IRSpirit. Mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 and JMS-T100LP spectrometers. Melting points were determined by using a Yanaco melting point apparatus MP-S3. Merck silica gel 60 (1.09385) and Kanto Chemical silica gel 60 (spherical) NH_2 were used for column chromatography. Merck silica gel 60 F254 and Wako NH_2 silica gel 60 F254 were used for thin layer chromatography (TLC).

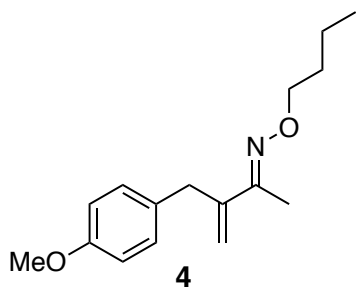
第1章 カチオン性パラジウム触媒を用いた α, β -不飽和オキシムの β 位 選択的アリール化反応の開発

Representative procedure for reaction optimization using α, β -unsaturated oxime ether 1



To a solution of (*E*)-3-methylbut-3-en-2-one *O*-butyl oxime **1** (30 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq.), 4-methoxyphenyl boronic acid (58 mg, 3.0 eq.), Ag_2CO_3 (105 mg, 2.0 eq.), AgTFA (17 mg, 40 mol %), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (102 mg, 1.5 eq.), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (26 mg, 1.0 eq.) in dioxane (2 mL) was added Pd(OAc)_2 (4.3 mg, 10 mol %) at room temperature. After resulting mixture was stirred at 90 °C (silicon oil bath) for 2 h, the reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt) and the filtrate was concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the arylation products **3** and **4** (colorless oil, 22 mg, 33% yield, **3** : **4** = 1.1 : 1) as inseparable mixture.





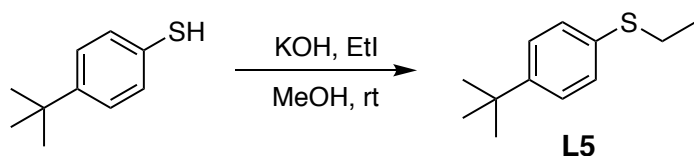
(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-butyl oxime (**4**): Colorless oil. IR (KBr) 2957, 1612, 1510, 1463, 1246, 1176, 1039, 901, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.39 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 154.0, 145.8, 132.4, 130.2, 116.6, 113.5, 73.9, 55.2, 37.4, 31.3, 19.2, 13.9, 10.9; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 261.1729; found, 261.1715.

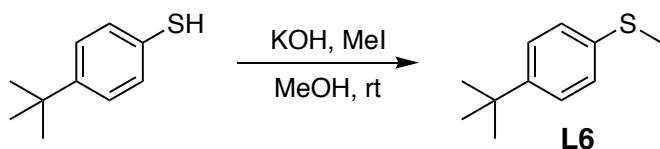
Preparation of Thioether Ligands

Ligands **L1**, **L2**, **L3**, **L10**, **L15**, **L17** and **L18** were purchased from commercial sources and used without further purification. Ligands **L4**, **L5**, **L6**, **L7**, **L8**, **L9**, **L11**, **L12**, **L13**, **L14** and **L16** were synthesized according to the following procedures.

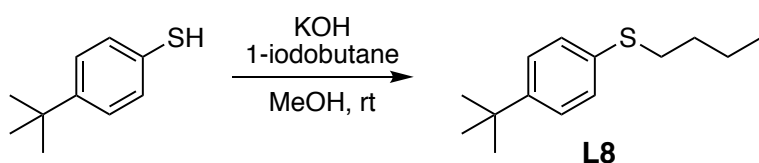
Synthesis of alkyl aryl thioether ligands



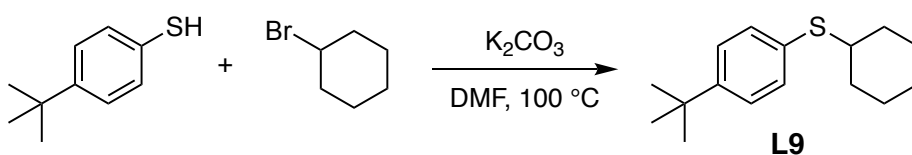
4-(*tert*-butyl)phenyl ethyl sulfane (**L5**): To a solution of 4-*tert*-butyl benzenethiol (341 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (6 mL) were added KOH (118 mg, 1.0 eq.) and iodoethane (0.17 mL, 1.0 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo* to afford the title compound (400 mg, 98% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2963, 2868, 1497, 1458, 1362, 1267, 1121, 1013, 821, 749, 547 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.91 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.30 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149.1, 133.0, 129.3, 125.8, 34.4, 31.3, 28.1, 14.5; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{S}$, 194.1129; found, 194.1129.



4-(*tert*-butyl)phenyl methyl sulfane (**L6**): To a solution of 4-*tert*-butyl benzenethiol (100 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (2 mL) were added KOH (45 mg, 1.3 eq.) and iodomethane (0.05 mL, 1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo* to afford the title compound (411 mg, quant.) as colorless oil. IR (KBr) 2962, 1274, 1121, 817, 750, 545, 419 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 2.46 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 134.8, 126.8, 125.8, 34.3, 31.3, 16.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₁H₁₆S, 180.0973; found, 180.0969.



butyl-4-(*tert*-butyl)phenyl sulfane (**L8**): To a solution of 4-*tert*-butyl benzenethiol (200 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (4 mL) were added KOH (90 mg, 1.3 eq.) and 1-iodobutane (0.18 mL, 1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo* to afford the title compound (270 mg, quant.) as colorless oil. IR (KBr) 2959, 1503, 1463, 1395, 1363, 1260, 1120, 1013, 817, 749, 551, 439 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 4H), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.61 (td, 2H, *J* = 8.1, 7.2 Hz), 1.44 (dd, 2H, *J* = 8.1, 7.2 Hz), 1.30 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 133.4, 129.1, 125.8, 34.4, 33.7, 31.34, 31.28, 21.9, 13.6; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₂₂S, 222.1442; found, 222.1445.

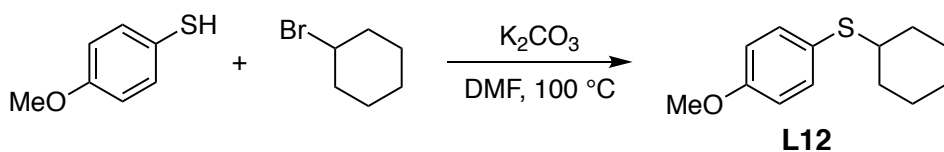


4-(*tert*-butyl)phenyl cyclohexyl sulfane (**L9**): To a solution of 4-*tert*-butyl benzenethiol (200 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq.) in DMF (5 mL) were added K₂CO₃ (340 mg, 2.0 eq.) and cyclohexyl bromide (300 mg, 1.5 eq.). After the resulting mixture was stirred at 100 °C (silicon oil bath)

for 18 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (287 mg, 66% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2929, 2852, 2489, 1448, 1266, 1120, 1013, 827, 749, 557 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.20 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 1.92–1.88 (m, 2H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.55–1.52 (m, 1H), 1.30–1.16 (m, 5H), 1.30 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 132.1, 131.4, 125.7, 46.8, 34.5, 33.4, 31.3, 26.1, 25.8; HRMS (EI-quadrupole) m/z: [M]⁺ Calcd for C₁₆H₂₄S, 248.1599; found, 248.1598.

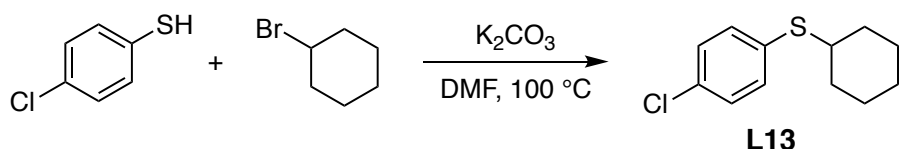


Cyclohexyl phenyl sulfane (**L11**): To a solution of benzenethiol (100 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added K₂CO₃ (252 mg, 2.0 eq.) and cyclohexyl bromide (223 mg, 1.5 eq.). After the resulting mixture was stirred at 100 °C (silicon oil bath) for 21 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (121 mg, 69% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2929, 2852, 1583, 1479, 1447, 1263, 1090, 1024, 997, 749, 691, 497 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.38–7.20 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 2H), 1.79–1.74 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.43–1.25 (m, 5H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.2, 131.8, 128.7, 126.5, 46.5, 33.3, 26.0, 25.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z: [M]⁺ Calcd for C₁₂H₁₆S, 192.0973; found, 192.0970.

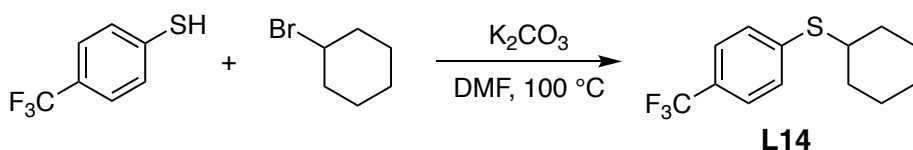


Cyclohexyl 4-methoxyphenyl sulfane (**L12**): To a solution of 4-methoxybenzenethiol (200 mg, 1.43 mmol, 1.0 eq.) in DMF (6 mL) were added K₂CO₃ (395 mg, 2.0 eq.) and cyclohexyl bromide (350 mg, 1.5 eq.). After the resulting mixture was stirred at 100 °C (silicon oil bath) for 24 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on

silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (228 mg, 72% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2929, 2852, 1591, 1492, 1448, 1284, 1243, 1171, 1032, 827, 748, 641, 529 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.80 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.76–1.71 (m, 2H), 1.62–1.57 (m, 1H), 1.40–1.21 (m, 5H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 135.6, 125.0, 114.2, 55.3, 47.9, 33.3, 26.1, 25.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OS}$, 222.1078; found, 222.1080.



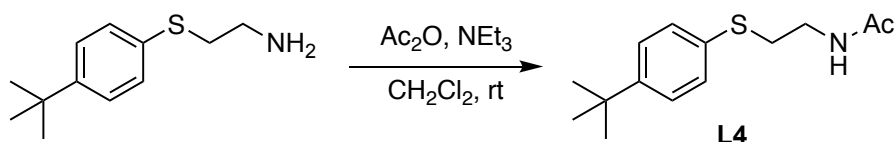
4-chlorophenyl cyclohexyl sulfane (**L13**): To a solution of 4-chlorobenzenethiol (200 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added K_2CO_3 (381 mg, 2.0 eq.) and cyclohexyl bromide (338 mg, 1.5 eq.). After the resulting mixture was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ (silicon oil bath) for 24 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (283 mg, 91% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2930, 2852, 1475, 1448, 1388, 1263, 1201, 1094, 1012, 997, 886, 819, 746, 550, 495 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.08 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 1H), 1.38–1.30 (m, 5H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 133.6, 133.2, 132.7, 128.9, 46.9, 33.2, 26.0, 25.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClS}$, 226.0583; found, 226.0580.



Cyclohexyl-4-(trifluoromethyl)phenyl sulfane (**L14**): To a solution of 4-(trifluoromethyl)benzenethiol (200 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3 mL) were added K_2CO_3 (310 mg, 2.0 eq.) and cyclohexyl bromide (274 mg, 1.5 eq.). After the resulting mixture was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ (silicon oil bath) for 24 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (258 mg, 88% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2933, 2855, 1606, 1449, 1401, 1325, 1263, 1163, 1124, 1095, 1063, 1013, 824, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.41

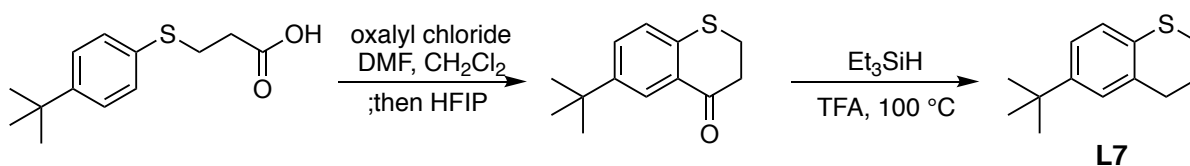
(d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.26 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 2H), 1.81–1.77 (m, 2H), 1.67–1.63 (m, 1H), 1.50–1.30 (m, 5H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 129.7, 125.6, 125.5, 45.6, 33.1, 25.9, 25.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{S}$, 260.0847; found, 260.0844.

Synthesis of L4



N-(2-((4-(*tert*-butyl)phenyl)thio)ethyl)acetamide (**L4**): To a solution of 2-((4-(*tert*-butyl)phenyl)thio)ethan-1-amine⁵⁶ (100 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) were added NEt_3 (0.14 mL, 2.0 eq.) and Ac_2O (80 mg, 1.6 eq.). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*, and the resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : $\text{AcOEt} = 3 : 1$) to afford the title compound (61 mg, 50% yield) as white solid. mp 57–58 °C; IR (KBr) 3465, 2360, 1651, 1557, 1275, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 4H), 5.88 (br, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.93 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 150.1, 131.2, 130.2, 126.2, 38.7, 34.5, 34.1, 31.2, 23.2; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOS}$, 251.1344; found, 251.1335.

Synthesis of L7

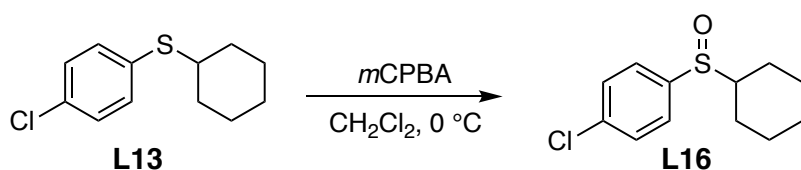


6-(*tert*-butyl)thiochroman-4-one (**L7**): To a solution of 4-(*tert*-butyl)phenylthiolpropanoic acid⁵⁷ (100 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) were added oxalyl chloride (0.08 mL, 2.0 eq.) and catalytic DMF. After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in HFIP and stirred at room temperature overnight. After completion, the solvent was removed in *vacuo* and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : $\text{AcOEt} = 5 : 1$) to afford 6-(*tert*-butyl)thiochroman-4-one⁵⁷ (90 mg, 98% yield) as white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J =$

8.1 Hz), 3.22 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.4, 148.3, 138.9, 131.0, 130.5, 127.4, 125.7, 39.8, 34.6, 31.1, 26.6; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OS}$, 220.0922; found, 220.0930.

To a solution of 6-(*tert*-butyl)thiochroman-4-one (90 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) in TFA (1.4 mL) was added Et_3SiH (91 mg, 3.0 eq.). After stirring at 100 °C (silicon oil bath) for 2 h, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (54 mg, 63% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2958, 1482, 1361, 1275, 1262, 1120, 1061, 815, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.03 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.01 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 133.2, 129.4, 127.0, 126.2, 123.7, 34.2, 31.3, 30.0, 27.5, 23.1; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{S}$, 206.1129; found, 206.1127.

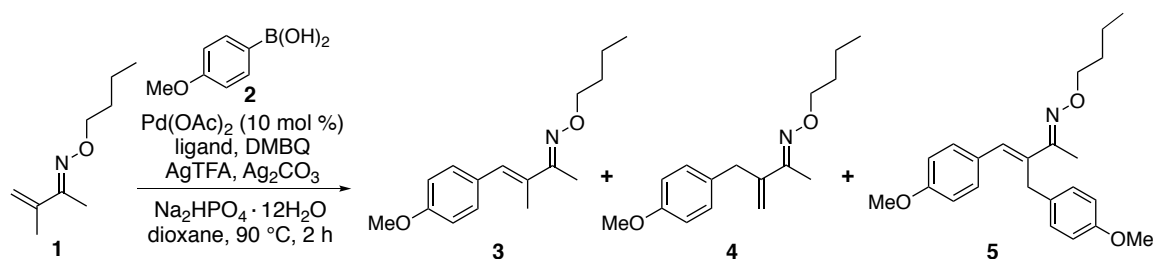
Synthesis of L16



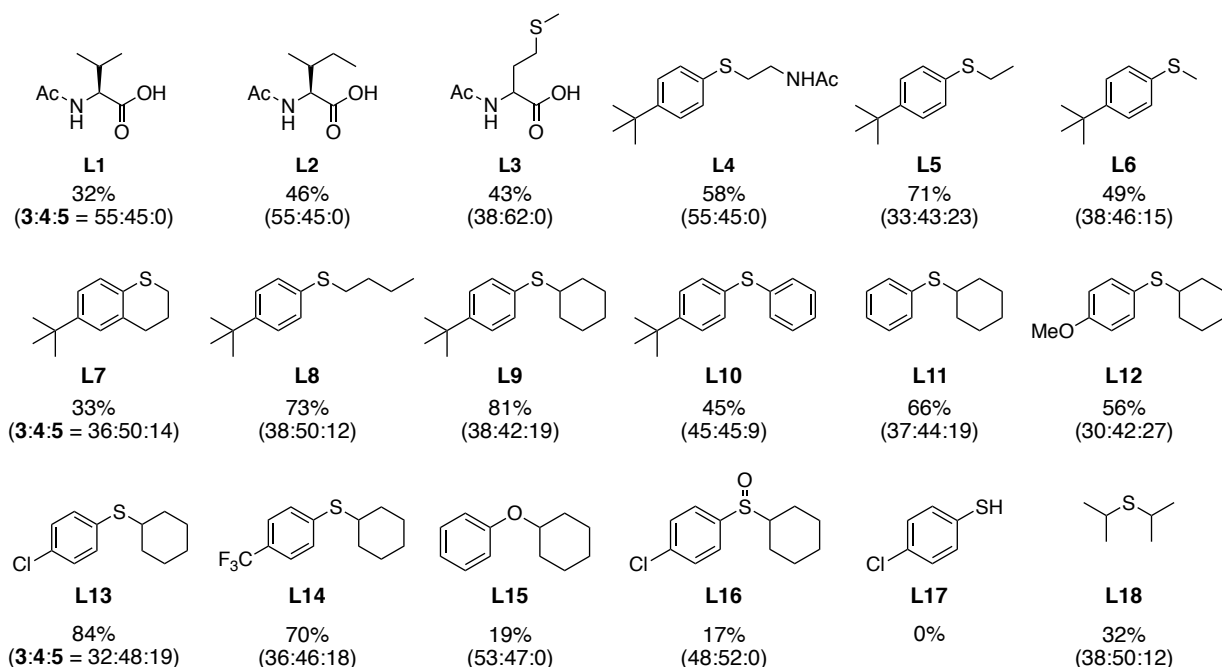
1-chloro-4-(cyclohexylsulfinyl)benzene (**L16**): To a solution of **L13** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (4.5 mL) was added *m*CPBA (76 mg, 1.0 eq.) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 aq. The aqueous layer was extracted with CHCl_3 and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford the title compound (97 mg, 91% yield) as white solid. mp 94–96 °C; IR (KBr) 3463, 2932, 2855, 1644, 1474, 1450, 1390, 1275, 1078, 1041, 1010, 825, 749, 527 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.90–1.76 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.50–1.17 (m, 5H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 137.0, 129.2, 126.3, 63.2, 26.2, 25.5, 25.3, 23.8; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClOS}$, 242.0532; found, 242.0536.

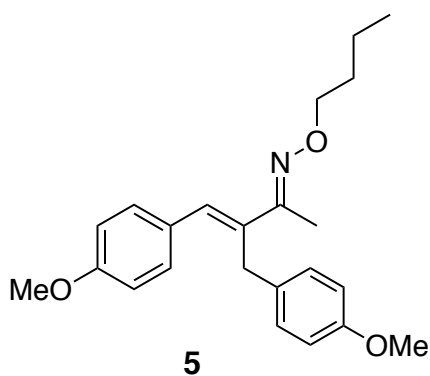
Representative procedure for ligand optimization using α,β -unsaturated oxime **1**

To a solution of α,β -unsaturated oxime **1** (31 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.), 4-methoxyphenyl boronic acid (**2**) (0.6 mmol, 3.0 eq.), Ag_2CO_3 (0.4 mmol, 2.0 eq.), AgTFA (0.08 mmol, 40 mol %), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (0.3 mmol, 1.5 eq.), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (0.2 mmol, 1.0 eq.), **L13** (0.06 mmol, 30 mol %) in dioxane (2 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.02 mmol, 10 mol %) at room temperature. After the resulting mixture was stirred at 90 °C (silicone oil bath) for 2 h, the reaction mixture was filtered through a Celite pad (rinsed with AcOEt) and the filtrate was concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the desired arylation products **3** (14.1 mg, 27% yield), **4** (21.4 mg, 41% yield), and **5** (11.8 mg, 16% yield).



ligand

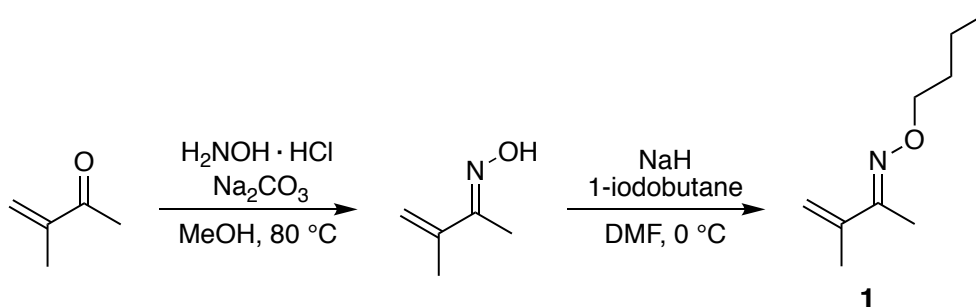




(*2E,3E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-butyl oxime (**5**). Colorless oil. IR (KBr) 2956, 1606, 1509, 1247, 1176, 1035, 750, 420 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 4.02 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 157.5, 155.2, 136.3, 133.0, 131.0, 130.2, 129.6, 129.1, 113.8, 113.6, 73.8, 55.24, 55.22, 32.3, 31.3, 19.1, 13.9, 11.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$, 367.2147; found, 367.2144.

Preparation of substrates

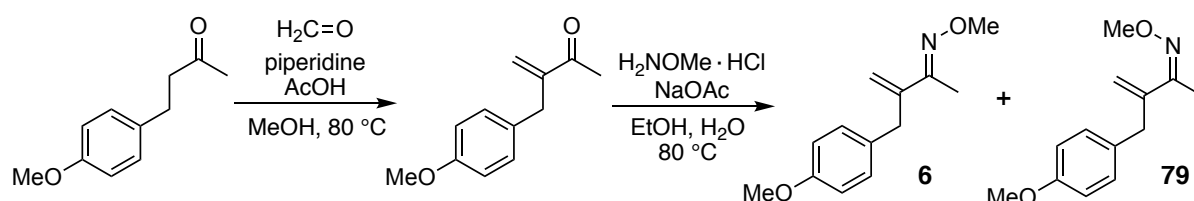
Synthesis of α,β -unsaturated oxime **1**



(*E*)-3-methylbut-3-en-2-one *O*-butyl oxime (**1**): To a solution of 3-methyl 3-butene-2-one (1.0 g, 12 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (12 mL) were added hydroxylamine hydrochloride (993 mg, 1.2 eq.) and Na_2CO_3 (1.52 g, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (24 mL) and cooled to 0 °C. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 950 mg, 2.0 eq.) and stirring for 10 min, 1-iodobutane (1.4 mL, 1.0 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After completion, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (577 mg, 31% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2991, 1275, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.65 (m, 2H),

1.41 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 141.7, 115.9, 73.8, 31.3, 19.2, 19.1, 13.9, 10.4; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$, 155.1310; found, 155.1302.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime ethers **6** and **79**



3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-methyl oxime (**6**, **79**): To a solution of 4-(4-methoxyphenyl)butan-2-one (500 mg, 2.8 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (4 mL) were added $\text{CH}_2=\text{O}$ (37% aqueous solution, 2.2 mL, 10 eq.), piperidine (50 mg, 0.2 eq.), and AcOH (34 mg, 0.2 eq.). After the resulting mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for 24 h, the reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford 3-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one (yellow oil, 120 mg) with inseparable impurities. The obtained product was used in the next step without further purification.

To a solution of 3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one (120 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (3 mL) and H_2O (0.3 mL) were added *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (68 mg, 1.3 eq.) and NaOAc (52 mg, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound **6** (colorless oil, 121 mg, 87% yield) with a small amount of *Z*-isomer **79** (colorless oil, 16 mg, 12% yield).

(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-methyl oxime (**6**): IR (KBr) 2936, 2833, 1611, 1584, 1510, 1463, 1440, 1299, 1246, 1176, 1125, 1051, 900, 820, 749, 641, 522 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.40 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.95 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 154.5, 145.6, 132.3, 130.3, 117.0, 113.5, 61.8, 55.2, 37.3, 10.8; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 219.1259; found, 219.1251.

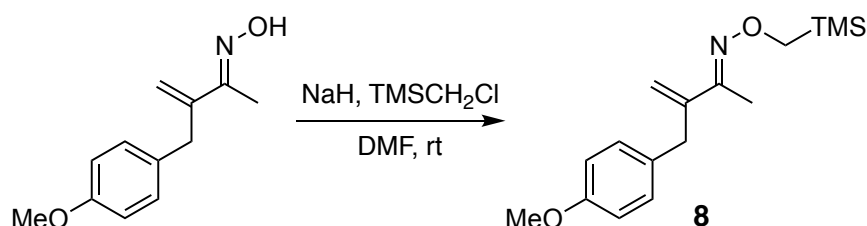
(*Z*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-methyl oxime (**79**): IR (KBr) 2952, 1606, 1505, 1248, 1105, 997, 835, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.09 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.78 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 156.2, 145.7, 130.6, 130.0, 115.1, 113.7, 61.5, 55.2, 40.1, 21.7; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₁₇NO₂, 219.1259; found, 219.1251.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime ether **7**



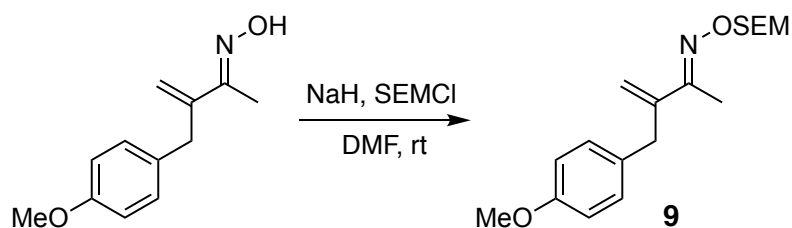
(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-methoxymethyl oxime (**7**): To a solution of α,β -unsaturated oxime (100 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 24 mg, 1.2 eq.) and chloromethyl methyl ether (42 mg, 1.1 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (84 mg, 69% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2937, 1510, 1246, 1158, 1001, 891, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.47 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 156.1, 145.4, 132.0, 130.2, 117.8, 113.5, 98.7, 56.5, 55.2, 37.3, 11.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₉NO₃, 249.1365; found, 249.1361.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime ether **8**



(E) -3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((trimethylsilyl)methyl) oxime (**8**): To a solution of α,β -unsaturated oxime (100 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 24 mg, 1.2 eq.) and (chloromethyl)trimethylsilane (0.12 mL, 1.6 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (138 mg, 96% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2955, 1612, 1510, 1437, 1246, 1176, 1037, 932, 859, 763, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.39 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 0.09 (s, 9H); ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 154.3, 145.7, 132.3, 130.3, 116.6, 113.5, 68.3, 55.2, 37.2, 10.7, -2.75; HRMS (EI-quadrupole) m/z : [M]⁺ Calcd for C₁₆H₂₅NO₂Si, 291.1655; found, 291.1648.

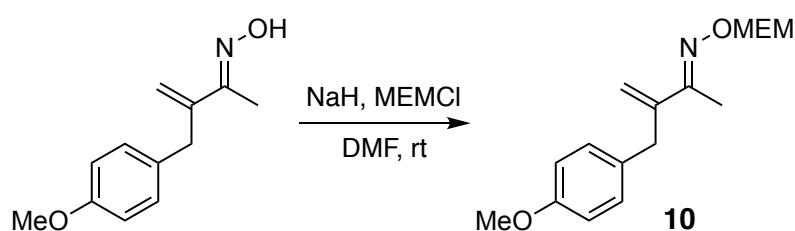
Synthesis of α,β -unsaturated oxime ether **9**



(E) -3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**9**): To a solution of α,β -unsaturated oxime (280 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq.) in DMF (5 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 67 mg, 1.2 eq.) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (0.26 mL, 1.1 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel

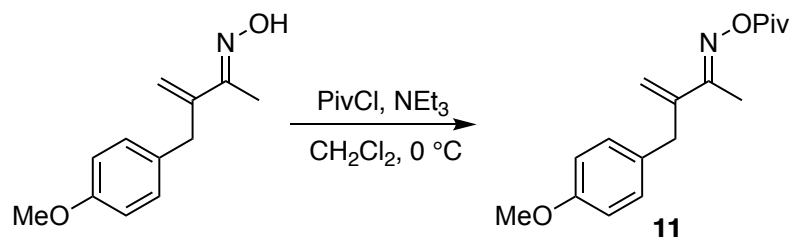
(hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (430 mg, 94% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2952, 1612, 1510, 1463, 1246, 1176, 1105, 1038, 999, 893, 857, 835, 751 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.46 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 155.7, 145.5, 132.1, 130.2, 117.6, 113.5, 97.2, 66.4, 55.1, 37.3, 18.1, 11.2, -1.44; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$, 335.1917; found, 335.1911.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime ether **10**



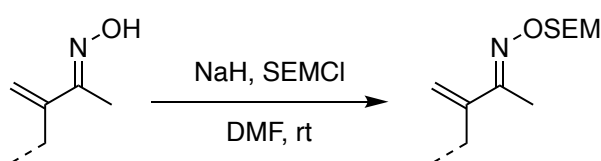
(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-methoxyethoxy)methyl) oxime (**10**): To a solution of α,β -unsaturated oxime (60 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.) in DMF (2.4 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 15 mg, 1.2 eq.) and 2-methoxyethoxymethyl chloride (39 mg, 1.1 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford the title compound (72 mg, 83% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2930, 1661, 1510, 1462, 1246, 1175, 1107, 1000, 893, 851, 750, 515 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.47 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 155.8, 145.2, 132.1, 130.0, 118.0, 113.5, 97.9, 71.7, 68.4, 59.0, 55.1, 37.5, 11.2; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, 293.1627; found, 293.1624.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime ester **11**

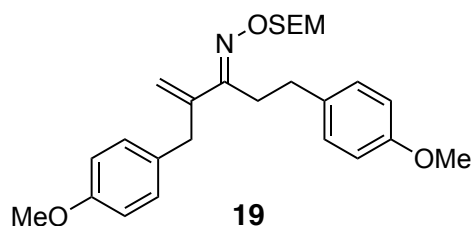


(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-pivaloyl oxime (**11**): To a solution of α,β -unsaturated oxime (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) were added pivaloyl chloride (25 mg, 1.3 eq.) and NEt_3 (32 mg, 2.0 eq.). After the resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (32 mg, 69% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2968, 1758, 1511, 1275, 1105, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.62 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C { ^1H } NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 162.6, 158.0, 145.3, 131.2, 130.6, 120.7, 113.6, 55.1, 38.8, 37.3, 27.2, 12.6; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 289.1678; found, 289.1682.

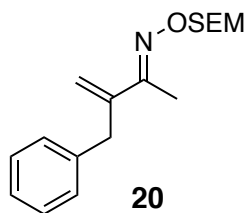
General procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis



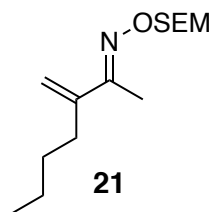
To a solution of α,β -unsaturated oxime (1.0 eq.) in DMF (1.0 M) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 1.5 eq.) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired α,β -unsaturated oxime SEM ethers.



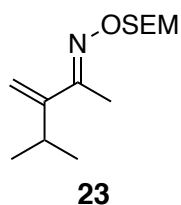
(*E*)-2-(4-methoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)pent-1-en-3-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**19**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (65 mg, 0.20 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 90 mg, quant.). IR (KBr) 2951, 1612, 1511, 1246, 1176, 1105, 1037, 997, 835, 750, 518 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.45 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.69 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.81–2.65 (m, 4H), 0.96 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 157.9, 157.8, 144.4, 133.7, 132.1, 130.3, 129.2, 117.6, 113.8, 113.5, 97.3, 66.4, 55.3, 55.2, 37.5, 31.9, 27.8, 18.1, -1.40 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{Si}$, 478.2389; found, 478.2377.



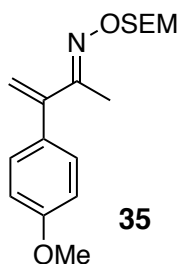
(*E*)-3-benzylbut-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**20**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (50 mg, 0.29 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 85 mg, 97% yield). IR (KBr) 2988, 2956, 1275, 1105, 1005, 862, 837, 750, 702, 408 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.16 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 145.2, 140.1, 129.3, 128.1, 125.8, 117.9, 97.2, 66.4, 38.2, 18.1, 11.2, -1.42 ; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$, 305.1811; found, 305.1806.



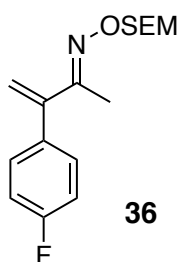
(*E*)-3-methyleneheptan-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**21**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (165 mg, 1.17 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 257 mg, 81% yield). IR (KBr) 2955, 1260, 1105, 1001, 835, 750, 442, 417 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.35 (td, 2H, $J = 7.2, 0.9$ Hz), 2.00 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 8.4$ Hz), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.1, 146.0, 115.8, 97.1, 66.6, 32.0, 30.9, 22.5, 18.2, 14.0, 11.2, -1.46; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{Si}$, 294.1865; found, 294.1857.



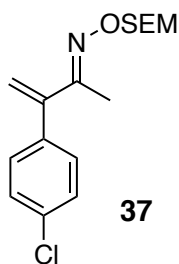
(*E*)-4-methyl-3-methylenepentan-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**23**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (50 mg, 0.39 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 82 mg, 82% yield). IR (KBr) 2957, 1260, 1104, 1000, 898, 836, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.1, 152.4, 113.1, 97.1, 66.5, 28.6, 22.3, 18.2, 11.9, -1.47; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$, 257.1811; found, 257.1820.



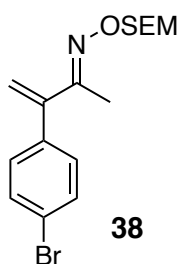
(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**35**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (90 mg, 0.51 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 128 mg, 78% yield). IR (KBr) 2952, 1608, 1510, 1248, 1176, 1102, 998, 902, 834, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.44 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 157.7, 145.8, 131.0, 129.2, 116.1, 113.4, 97.1, 66.5, 55.2, 18.2, 13.8, -1.44; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 344.1658; found, 344.1653.



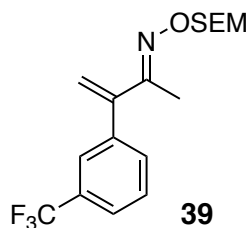
(*E*)-3-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**36**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (80 mg, 0.45 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 142 mg, quant.). IR (KBr) 2953, 1509, 1260, 1104, 997, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.4$ Hz), 6.98 (dd, 2H, $J = 9.0, 8.7$ Hz), 5.54 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 160.8, 157.1, 145.5, 134.8, 129.9, 117.8, 115.0, 114.7, 97.2, 66.6, 18.1, 13.3, -1.46; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNNaO}_2\text{Si}$, 332.1458; found, 332.1448.



(*E*)-3-(4-chlorophenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**37**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (300 mg, 1.53 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 425 mg, 85% yield). IR (KBr) 2952, 1490, 1248, 1094, 997, 907, 833, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27–7.25 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 145.5, 137.3, 133.6, 129.6, 128.1, 118.2, 97.2, 66.7, 18.1, 13.2, -1.46 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_2\text{Si}$, 348.1163; found, 348.1150.

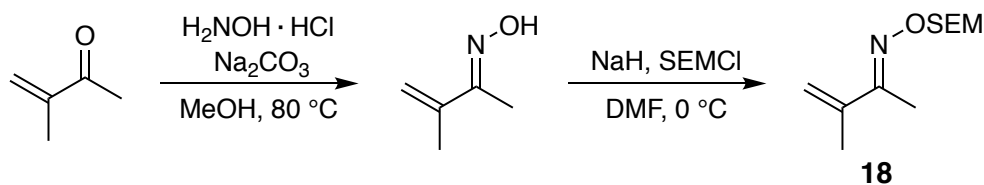


(*E*)-3-(4-bromophenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**38**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (100 mg, 0.42 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 153 mg, 98% yield). IR (KBr) 2953, 1487, 1377, 1248, 1105, 996, 938, 859, 834, 750, 693 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.58 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 145.5, 137.8, 131.1, 130.0, 121.8, 118.3, 97.2, 91.5, 66.7, 18.2, 13.2, -1.44 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_2\text{Si}$, 392.0657, 394.0637; found, 392.0645, 394.0618.



(*E*)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**39**): Following the general procedure for α,β -unsaturated oxime SEM ether synthesis with α,β -unsaturated oxime (150 mg, 0.65 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 220 mg, 94% yield). IR (KBr) 2954, 1671, 1437, 1329, 1275, 1250, 1167, 1128, 1073, 996, 912, 859, 835, 801, 749, 700, 417 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61–7.40 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); ^{13}C { ^1H } NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 145.5, 139.8, 131.8, 130.5, 130.1, 128.3, 125.4, 124.3, 119.2, 97.3, 66.7, 18.1, 12.8, –1.50; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NNaO}_2\text{Si}$, 382.1426; found, 382.1410.

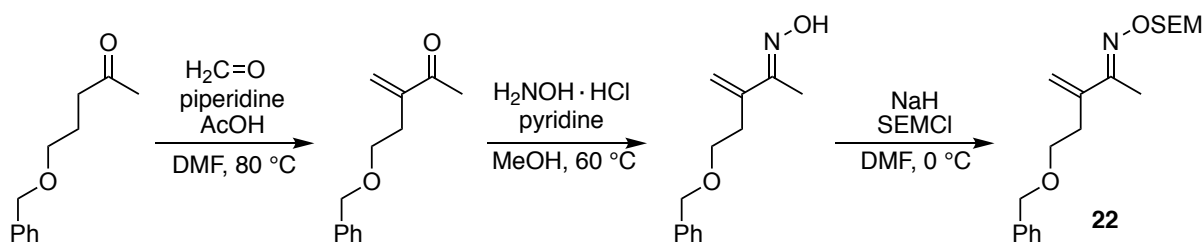
Synthesis of α,β -unsaturated oxime **18**



(*E*)-3-methylbut-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**18**): To a solution of 3-methyl-3-butene-2-one (500 mg, 5.94 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (6 mL) were added hydroxylamine hydrochloride (495 mg, 1.2 eq.) and Na_2CO_3 (758 mg, 1.2 eq.). After the resulting mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (6 mL) and cooled to 0 °C. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 476 mg, 2.0 eq.) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (990 mg, 1.0 eq.), the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After completion, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (848 mg, 62% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2984, 1275,

750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 141.4, 116.8, 97.1, 66.5, 19.1, 18.1, 10.7, -1.48; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2\text{Si}$, 252.1396; found, 252.1393.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime SEM ether **22**



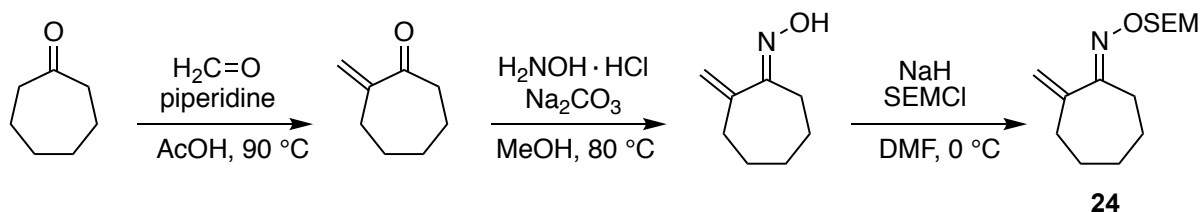
(*E*)-5-(benzyloxy)-3-methylenepentan-2-one-*O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**22**): To a solution of 5-(benzyloxy)pentan-2-one⁵⁸ (500 mg, 2.6 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added $\text{CH}_2=\text{O}$ (37% aqueous solution, 0.6 mL, 2.0 eq.), piperidine (44 mg, 0.2 eq.), and AcOH (31 mg, 0.2 eq.). After the resulting mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for 24 h, the reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford the desired α,β -unsaturated ketone (yellow oil, 75 mg) with inseparable impurities. The obtained product was used in the next step without further purification.

To a solution of α,β -unsaturated ketone (75 mg, 1.0 eq.) in MeOH (3.5 mL) were added hydroxylamine hydrochloride (47 mg, 2.0 eq.) and pyridine (81 mg, 3.0 eq.). After the resulting mixture was stirred at 60 °C (silicon oil bath) for 2 h, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The obtained crude product was used in the next step without further purification.

To a solution of crude residue in DMF (3.0 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 14 mg, 1.5 eq.) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (0.05 mL, 1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound **22** (118 mg, 13% yield, 3 steps) as colorless oil.

IR (KBr) 2953, 1722, 1275, 1107, 994, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.24 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.71 (td, 2H, $J = 6.9, 0.9$ Hz), 2.00 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); ^{13}C { ^1H } NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 142.3, 138.6, 128.3, 127.5, 127.4, 117.9, 97.2, 72.6, 69.3, 66.5, 32.8, 18.1, 11.0, -1.42 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 372.1971; found, 372.1969.

Synthesis of α,β -unsaturated oxime SEM ether **24**



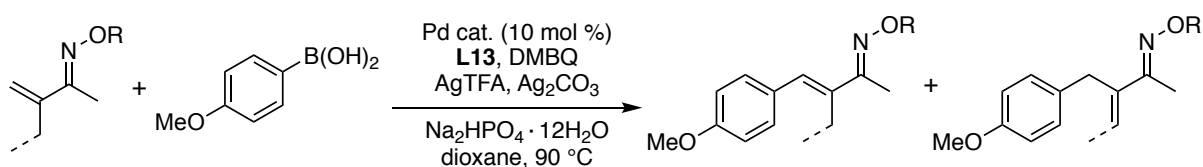
(*E*)-2-methylenecycloheptan-1-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**24**): To a solution of cycloheptanone (1.42 g, 12.7 mmol, 1.0 eq.) in AcOH (5 mL) were added $\text{CH}_2=\text{O}$ (37% aqueous solution, 3.8 mL, 2.0 eq.) and piperidine (220 mg, 0.2 eq.). After the resulting mixture was stirred at 90 °C (silicon oil bath) for 4 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was used in the next step without further purification.

To a solution of crude residue in MeOH (6.0 mL) were added hydroxylamine hydrochloride (883 mg, 1.0 eq.) and Na_2CO_3 (1.35 g, 1.0 eq.). After the resulting mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for 2 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford the desired α,β -unsaturated oxime⁴⁴ (pale yellow oil, 140 mg) with inseparable impurities. The obtained product was used in the next step without further purification.

To a solution of α,β -unsaturated oxime (140 mg, 1.0 eq.) in DMF (5.0 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 56 mg, 1.5 eq.) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (0.2 mL, 1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (183 mg, 5% yield, 3 steps) as colorless oil.

IR (KBr) 2926, 1451, 1248, 1142, 1101, 1001, 890, 859, 835, 750, 420 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.61 (m, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 146.0, 114.5, 96.8, 66.2, 35.3, 31.0, 29.8, 27.7, 25.6, 18.1, -1.45; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NNaO}_2\text{Si}$, 292.1708; found, 292.1699.

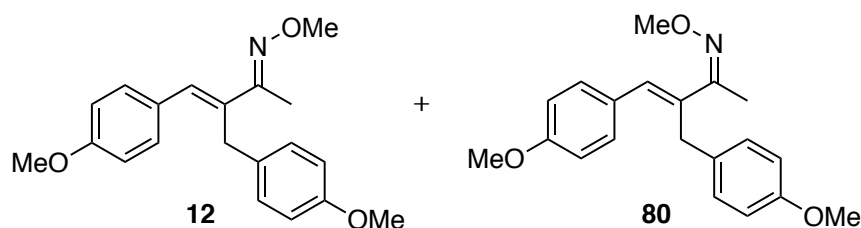
General procedure for Pd-catalyzed β -Arylation of α,β -unsaturated oxime ethers



General Procedure A: To a solution of α,β -unsaturated oxime (0.1 mmol), arylboronic acid (3.0 eq.), Ag_2CO_3 (2.0 eq.), AgTFA (0.4 eq.), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (1.5 eq.), **L13** (30 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol %). After stirring at 90 °C (silicon oil bath) for 2 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel.

General Procedure B: To a solution of α,β -unsaturated oxime (0.1 mmol), arylboronic acid (3.0 eq.), Ag_2CO_3 (2.0 eq.), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (1.5 eq.), **L13** (30 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (10 mol %). After stirring at 90 °C (silicon oil bath) for 1 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel.

Oxime Ether Optimization



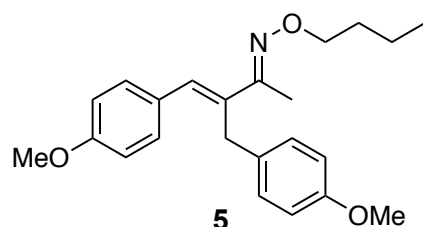
(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-methyl oxime (**12**)

(2*Z*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-methyl oxime (**80**)

:Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **6** (30 mg, 0.14 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound **12** with a small amount of *Z*-isomer **80** (colorless oil, 32 mg, 70% yield, *E/Z* isomer ratio was 2.6 : 1).

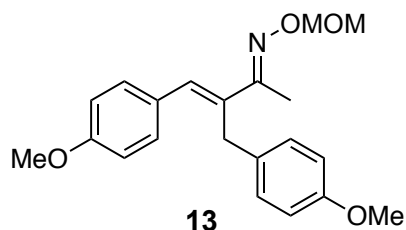
12: IR (KBr) 3466, 2358, 1608, 1509, 1275, 1259, 1176, 1044, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 157.6, 155.7, 135.9, 132.7, 131.2, 130.2, 129.4, 129.1, 113.8, 113.6, 61.8, 55.20, 55.16, 32.2, 11.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 325.1678; found, 325.1679.

80: IR (KBr) 3500, 2358, 1607, 1509, 1463, 1275, 1256, 1175, 1044, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.84 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.35 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.793 (s, 3H), 3.787 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.62 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 158.1, 157.5, 137.4, 131.1, 130.2, 129.9, 129.4, 129.2, 113.7, 113.6, 61.6, 55.22, 55.21, 43.6, 15.9; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, 325.1678; found, 325.1684.

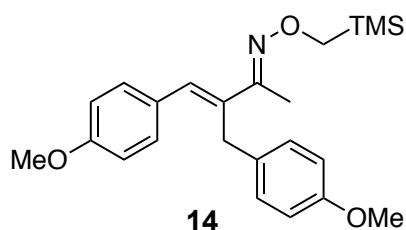


(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one-*O*-butyl oxime (**5**):

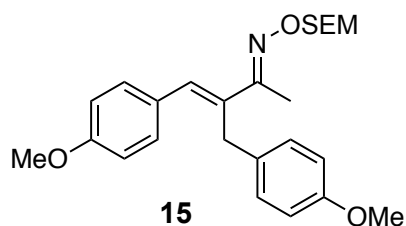
Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **4** (29 mg, 0.11 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 32 mg, 79% yield).



(*2E,3E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one-*O*-methoxymethyl oxime (**13**): Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **7** (30 mg, 0.12 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 19.5 mg, 48% yield). IR (KBr) 2932, 1606, 1509, 1462, 1246, 1177, 1154, 1086, 1033, 999, 892, 749, 535 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.08 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 157.6, 157.1, 135.6, 132.6, 132.1, 130.3, 129.3, 129.0, 113.8, 113.7, 98.8, 56.7, 55.3, 55.2, 32.3, 11.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 355.1784; found, 355.1775.



(*2E,3E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one-*O*-((trimethylsilyl)methyl) oxime (**14**): Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **8** (29 mg, 0.10 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 18.2 mg, 46% yield). IR (KBr) 3453, 2360, 1607, 1509, 1275, 1260, 1035, 859, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.94 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.790 (s, 3H), 3.788 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.03 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 157.5, 155.4, 135.9, 132.7, 131.0, 130.2, 129.6, 129.1, 113.7, 113.6, 68.2, 55.2, 32.1, 11.2, -2.77; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 420.1971; found, 420.1965.



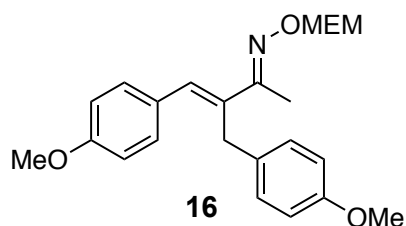
(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl) oxime (**15**)

:Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 38 mg, 97% yield).

:Following the General Procedure B on 0.09 mmol scale, purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 36.3 mg, 92% yield).

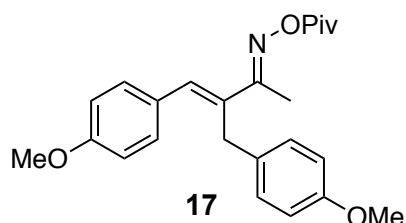
Scale up synthesis: Following the General Procedure B on 1.0 mmol scale, purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 355 mg, 80% yield).

IR (KBr) 2951, 1607, 1509, 1463, 1247, 1176, 1105, 1035, 997, 894, 858, 835, 750, 539 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.14 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 0.88 (m, 2H), -0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 157.6, 156.8, 135.7, 132.6, 131.9, 130.2, 129.3, 129.1, 113.8, 113.7, 97.2, 66.5, 55.2, 55.1, 32.2, 18.1, 11.6, -1.43 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NNaO}_4\text{Si}$, 464.2233; found, 464.2211.



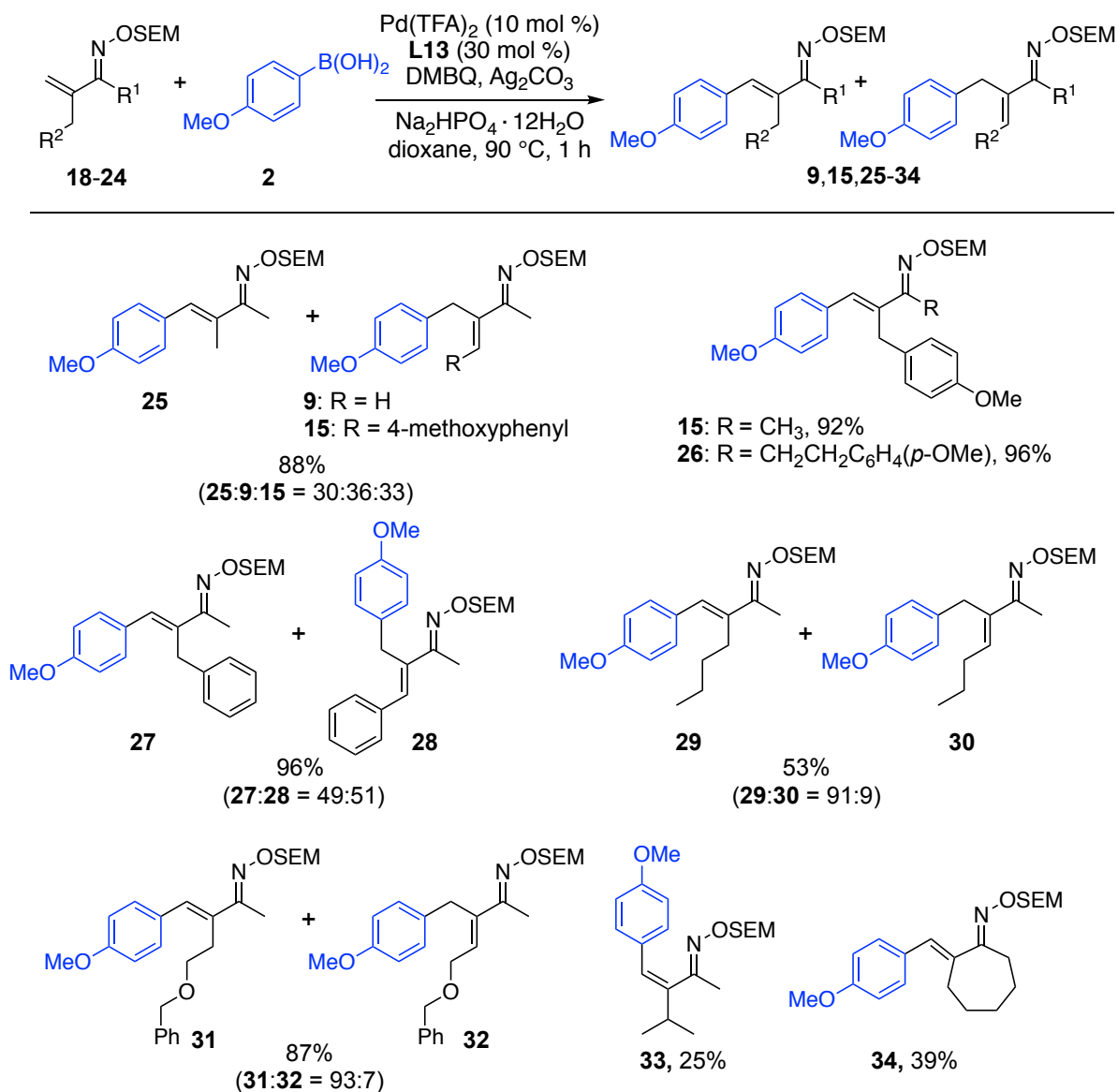
(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one-*O*-((2-methoxyethoxy) methyl) oxime (**16**): Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **10** (29 mg, 0.10 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 21.7 mg, 56% yield). IR (KBr) 2930, 1606, 1509, 1462, 1247, 1176, 1107, 1032, 998, 894, 750, 536 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.79

(d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 5.17 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.36–3.33 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 157.6, 156.7, 135.4, 132.7, 132.3, 130.2, 129.2, 129.0, 113.8, 113.6, 97.9, 71.7, 68.5, 58.9, 55.3, 55.2, 32.3, 11.6; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, 399.2046; found, 399.2046.

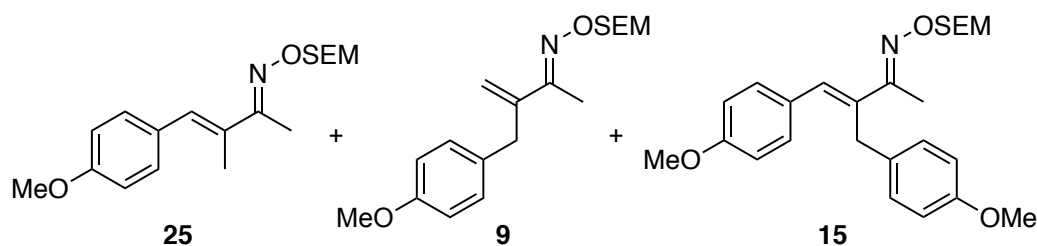


(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-pivaloyl oxime (**17**): Following the General Procedure A with α,β -unsaturated oxime **11** (20 mg, 0.07 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 4.3 mg, 14% yield). IR (KBr) 2917, 1752, 1604, 1509, 1245, 1176, 1105, 1028, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 164.7, 159.3, 157.8, 134.8, 134.5, 131.5, 130.5, 130.4, 129.4, 128.7, 113.9, 113.8, 55.2, 38.8, 32.5, 29.7, 27.3, 13.4; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, 395.2097; found, 395.2096.

α,β -Unsaturated Oxime Ether Scope



Reaction conditions: α,β -unsaturated oxime (0.1 mmol, 1.0 eq.), **2** (3.0 eq.), Pd(TFA)₂ (10 mol %), **L13** (30 mol %), Ag₂CO₃ (2.0 eq.), Na₂HPO₄ · 12H₂O (1.5 eq.), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (30 mol %), dioxane (2.0 mL), 90 °C, 1 h. Isolated yield.



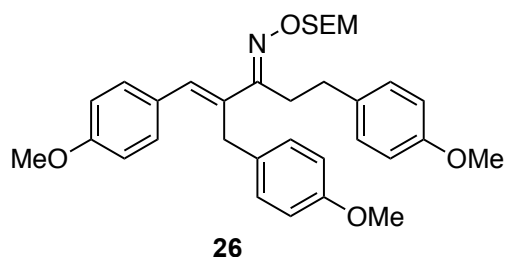
(2*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-methylbut-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**25**)

(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**9**)

(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**15**)

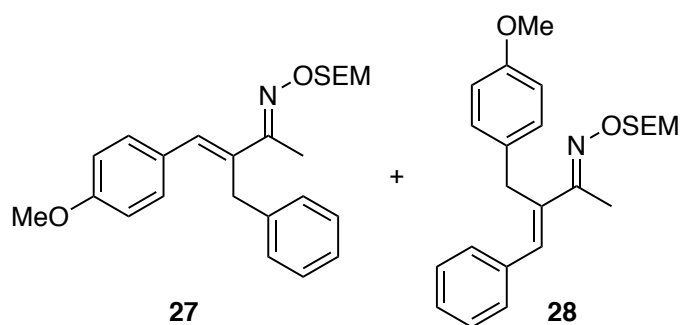
:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **18** (30 mg, 0.13 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **25** (colorless oil, 11.7 mg, 27% yield), **9** (colorless oil, 14.3 mg, 32% yield) and **15** (colorless oil, 17 mg, 29% yield).

25: IR (KBr) 2953, 1607, 1509, 1466, 1250, 1178, 1104, 998, 893, 859, 835, 750, 531 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 158.2, 133.4, 130.7, 130.3, 129.8, 113.6, 97.0, 66.5, 55.2, 18.1, 14.3, 11.2, -1.45 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 358.1814; found, 358.1810.



(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one-*O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**26**): Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **19** (32 mg, 0.07 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 39.6 mg, 96% yield). IR (KBr) 2952, 1607, 1509, 1463, 1246, 1177, 1105, 1035, 997, 834, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26–7.12 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 6.88–6.80 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.91–2.87 (m, 2H), 2.81–2.77 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 158.9, 158.0, 157.6, 134.6, 133.7, 132.6, 132.0, 130.6, 130.3, 129.9, 129.3, 129.1, 129.0, 113.8, 113.6, 97.3, 66.4, 55.25, 55.22, 55.1, 32.2, 32.0,

27.8, 18.1, -1.40; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{33}H_{43}NNaO_5Si$, 584.2808; found, 584.2790.



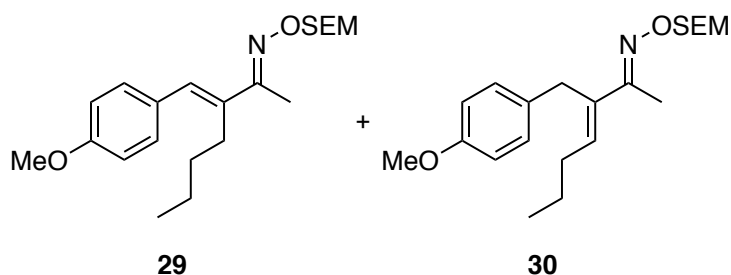
(2*E*,3*E*)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**27**)

(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbut-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**28**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **20** (30 mg, 0.10 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **27** (colorless oil, 18.9 mg, 46% yield) and **28** (colorless oil, 20.7 mg, 50% yield).

27: IR (KBr) 1606, 1509, 1248, 1105, 997, 835, 750 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.10 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.11 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9, 156.8, 140.7, 135.4, 132.1, 130.2, 129.3, 128.2, 128.1, 125.6, 113.8, 97.2, 66.5, 55.2, 33.2, 18.1, 11.6, -1.40; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{24}H_{33}NNaO_3Si$, 434.2127; found, 434.2115.

28: IR (KBr) 1605, 1509, 1275, 1259, 1178, 1103, 997, 835, 764, 750 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.08 (m, 7H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 156.7, 137.5, 136.9, 132.6, 132.2, 129.1, 128.8, 128.3, 127.4, 113.6, 97.2, 66.5, 55.1, 32.2, 18.1, 11.7, -1.42; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{24}H_{33}NNaO_3Si$, 434.2127; found, 434.2115.



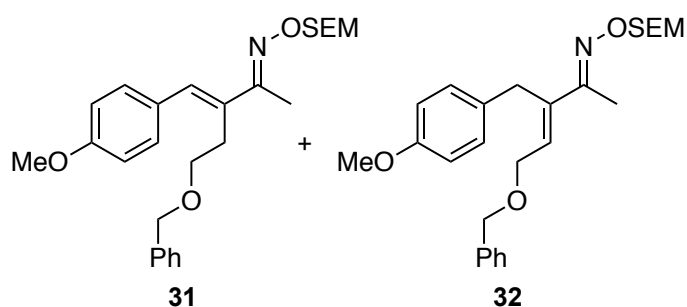
(*E*)-3-((*E*)-4-methoxybenzylidene)heptan-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**29**)

(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)hept-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**30**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **21** (41 mg, 0.15 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **29** (colorless oil, 27.1 mg, 48% yield) and **30** (colorless oil, 2.7 mg, 5% yield).

29: IR (KBr) 2956, 2363, 1509, 1250, 1176, 1105, 1000, 834, 749, 671, 428 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.75 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, $J = 5.7$ Hz), 0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 157.4, 138.7, 130.2, 129.9, 129.8, 113.7, 97.2, 66.5, 55.2, 31.5, 27.2, 23.0, 18.2, 13.9, 11.7, -1.41; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 400.2284; found, 400.2275.

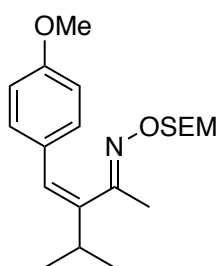
30: IR (KBr) 2955, 2360, 1638, 1509, 1259, 1105, 998, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.99 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 0.95–0.87 (m, 5H), -0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 156.6, 136.3, 133.9, 133.0, 129.2, 113.5, 97.1, 66.3, 55.2, 31.3, 30.8, 22.6, 18.1, 13.9, 11.4, -1.44; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 400.2284; found, 400.2294.



(*E*)-5-(benzyloxy)-3-((*E*)-4-methoxybenzylidene)pentan-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**31**)

(2*E*,3*E*)-5-(benzyloxy)-3-(4-methoxybenzyl)pent-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**32**)

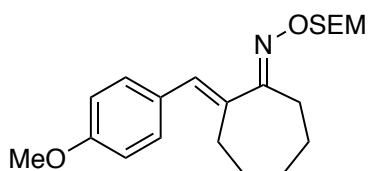
:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **22** (30 mg, 0.09 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compounds **31** and **32** (colorless oil, 34 mg, 87% yield, **31** : **32** = 93 : 7) as inseparable mixture. IR (KBr) 2952, 1606, 1509, 1251, 1178, 1100, 998, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , detectable signals from **32** are marked with an asterisk.) δ 7.37–7.32 (m, 7H), 7.07* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.77* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.16* (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17* (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.27* (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.76–3.69 (m, 4H), 2.96 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.11 (s, 3H), 2.01* (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 157.1, 138.8, 134.3, 132.3, 130.5, 129.3, 128.3, 127.5, 127.4, 113.7, 97.3, 72.6, 69.3, 66.5, 55.3, 28.0, 18.2, 11.4, -1.44; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{Si}$, 478.2390; found, 478.2375.



33

(*E*)-3-((*Z*)-4-methoxybenzylidene)-4-methylpentan-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**33**)

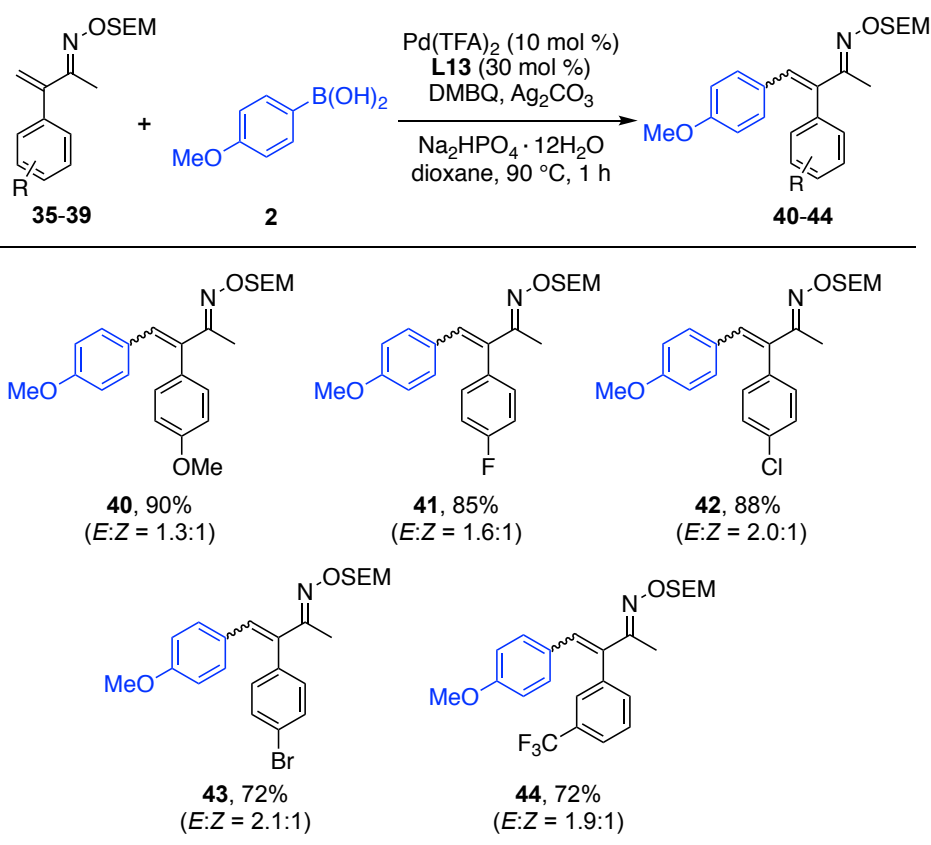
:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **23** (31 mg, 0.12 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 10.5 mg, 25% yield). IR (KBr) 2957, 1607, 1509, 1254, 1177, 1103, 1002, 858, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.33 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.14 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz), 0.96 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 158.6, 143.6, 129.8, 129.6, 125.6, 113.6, 96.8, 66.1, 55.2, 35.7, 21.5, 18.2, 16.9, -1.43; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 386.2127; found, 386.2123.



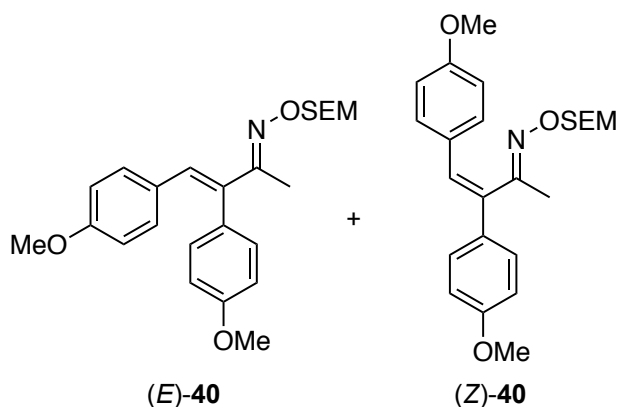
34

(*E*)-2-((*E*)-4-methoxybenzylidene)cycloheptan-1-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**34**)

Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **24** (28 mg, 0.11 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 16 mg, 39% yield). IR (KBr) 2925, 1509, 1275, 1259, 1001, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.72 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.66–2.50 (m, 4H), 1.70–1.60 (m, 6H), 0.99 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 158.5, 137.2, 130.4, 129.7, 127.9, 113.7, 113.6, 96.8, 66.2, 55.2, 30.5, 29.9, 28.3, 27.7, 25.0, 18.1, -1.39; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 398.2127; found, 398.2121.



Reaction conditions: α,β -unsaturated oxime (0.1 mmol, 1.0 eq.), **2** (3.0 eq.), $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (10 mol %), **L13** (30 mol %), Ag_2CO_3 (2.0 eq.), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (1.5 eq.), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (30 mol %), dioxane (2.0 mL), 90 °C, 1 h. Isolated yield.



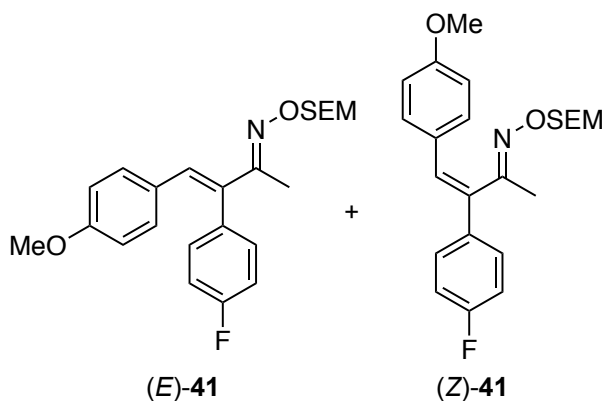
(2*E*,3*E*)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**(E)-40**)

(2*E*,3*Z*)-3,4-bis(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**(Z)-40**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **35** (29 mg, 0.09 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compounds (**(E)-40**) (colorless oil, 19.2 mg, 50% yield) and (**(Z)-40**) (colorless oil, 15.3 mg, 40% yield).

(E)-40: IR (KBr) 2952, 1606, 1511, 1462, 1248, 1177, 1099, 1034, 998, 833, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.66 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 158.8, 158.7, 136.4, 131.3, 131.1, 129.8, 129.0, 114.0, 113.4, 97.1, 66.6, 55.13, 55.10, 18.2, 13.3, -1.39; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{Si}$, 450.2077; found, 450.2060.

(Z)-40: IR (KBr) 2954, 1602, 1509, 1275, 1259, 1172, 1105, 1037, 999, 834, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.25 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 158.9, 157.8, 135.5, 132.3, 130.2, 129.3, 128.0, 127.8, 113.9, 113.8, 97.0, 66.2, 55.3, 55.2, 18.2, 16.4, -1.42; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{Si}$, 450.2077; found, 450.2057.



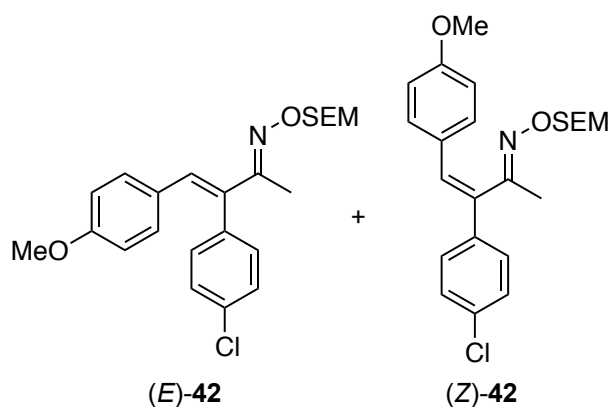
(2*E*,3*E*)-3-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (*E*)-**41**

(2*E*,3*Z*)-3-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (*Z*)-**41**

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **36** (31 mg, 0.10 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds (*E*)-**41** (colorless oil, 21.5 mg, 53% yield) and (*Z*)-**41** (colorless oil, 13.1 mg, 32% yield).

(*E*)-**41**: IR (KBr) 2952, 1603, 1509, 1253, 1101, 997, 834, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.7$ Hz), 7.02 (dd, 2H, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.66 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 160.4, 158.95, 158.89, 135.9, 133.6, 131.7, 131.6, 131.3, 130.8, 128.6, 115.6, 115.4, 113.5, 97.2, 66.7, 55.1, 18.2, 12.8, -1.41; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNNaO}_3\text{Si}$, 438.1877; found, 438.1864.

(*Z*)-**41**: IR (KBr) 2953, 1603, 1509, 1275, 1258, 1179, 1102, 997, 834, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, 2H, $J = 9.0, 5.7$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (dd, 2H, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.83 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 160.8, 159.2, 157.6, 136.0, 135.0, 130.3, 129.6, 128.9, 128.3, 128.2, 115.5, 115.2, 113.8, 97.0, 66.3, 55.2, 18.2, 16.3, -1.43; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNNaO}_3\text{Si}$, 438.1877; found, 438.1857.



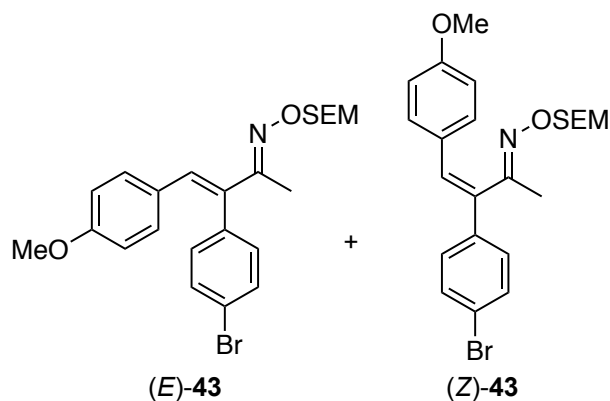
(2*E*,3*E*)-3-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (*E*)-**42**

(2*E*,3*Z*)-3-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (*Z*)-**42**

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **37** (29 mg, 0.09 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds (*E*)-**42** (colorless oil, 23.1 mg, 59% yield) and (*Z*)-**42** (colorless oil, 11.4 mg, 29% yield).

(*E*)-**42**: IR (KBr) 2953, 1605, 1509, 1489, 1301, 1249, 1174, 1093, 997, 859, 833, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.66 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 158.7, 136.3, 135.8, 133.1, 131.5, 131.3, 130.9, 128.7, 128.4, 113.5, 97.2, 66.8, 55.1, 18.2, 12.8, -1.41; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_3\text{Si}$, 454.1581; found, 454.1561.

(*Z*)-**42**: IR (KBr) 2952, 1605, 1509, 1249, 1174, 1093, 997, 833, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.28 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 157.5, 138.4, 134.8, 133.5, 130.4, 130.1, 128.8, 128.6, 127.9, 113.8, 97.0, 66.3, 55.2, 18.2, 16.3, -1.43; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_3\text{Si}$, 454.1581; found, 454.1559.



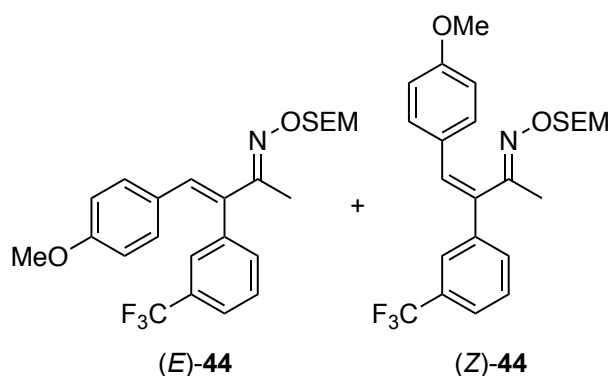
(2*E*,3*E*)-3-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl) oxime (***E*-43**)

(2*E*,3*Z*)-3-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl) oxime (***Z*-43**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **38** (40 mg, 0.11 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds (***E*-43**) (colorless oil, 25.4 mg, 48% yield) and (***Z*-43**) (colorless oil, 12.4 mg, 24% yield).

(E)-43: IR (KBr) 2952, 1605, 1509, 1275, 1257, 1178, 1102, 997, 828, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.04 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.16 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 158.6, 136.8, 135.8, 131.8, 131.7, 131.3, 130.9, 128.4, 121.3, 113.5, 97.2, 66.8, 55.2, 18.2, 12.8, -1.40; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrNNaO}_3\text{Si}$, 498.1076; found, 498.1054.

(Z)-43: IR (KBr) 2952, 1605, 1509, 1275, 1259, 1174, 1102, 997, 831, 750, 474 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.24 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 157.4, 138.9, 134.9, 131.6, 130.5, 130.2, 128.8, 128.2, 121.6, 113.9, 97.0, 66.3, 55.2, 18.2, 16.3, -1.43; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrNNaO}_3\text{Si}$, 498.1076; found, 498.1065.



(2*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (*E*)-**44**

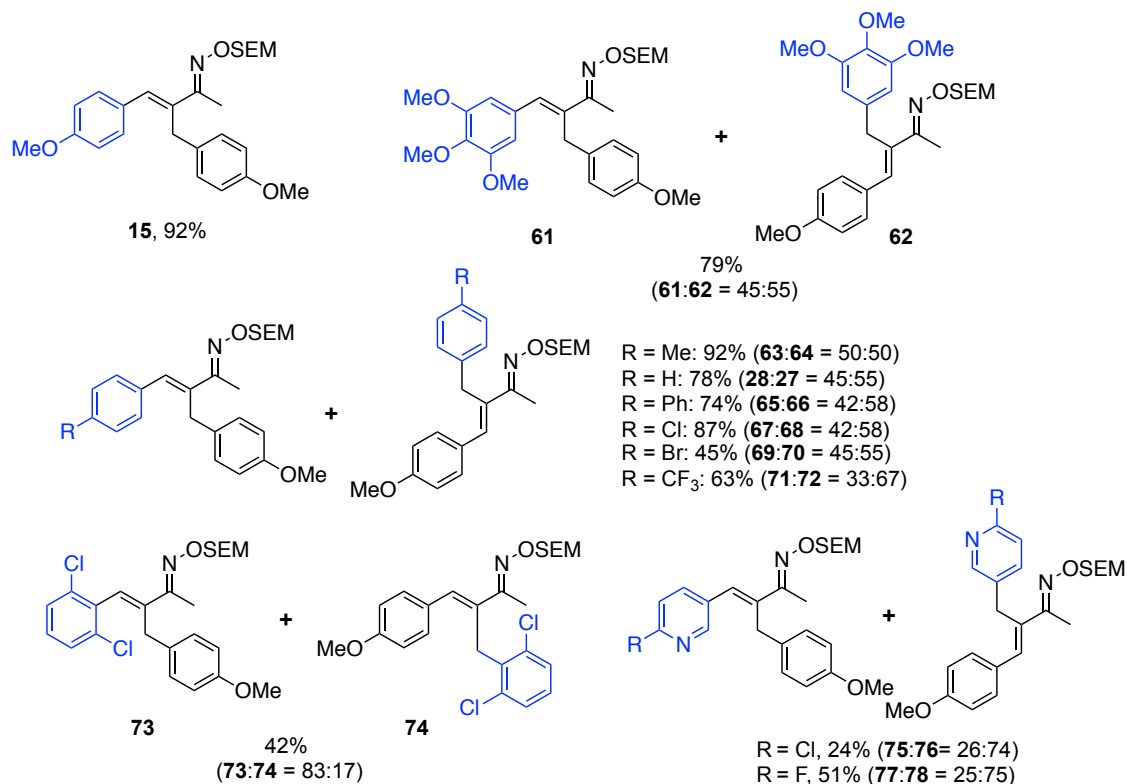
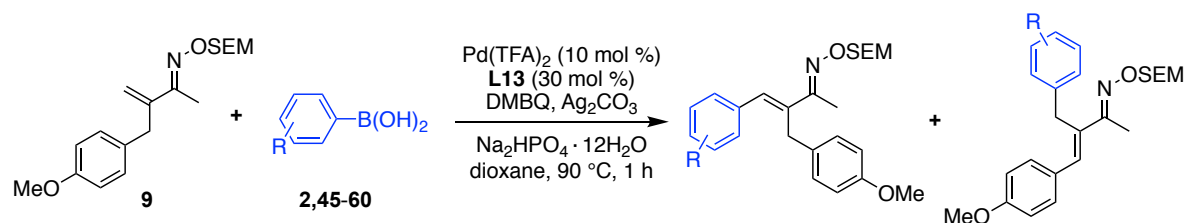
(2*E*,3*Z*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (*Z*)-**44**

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **39** (36 mg, 0.10 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded the title compounds (*E*)-**44** (colorless oil, 25.4 mg, 47% yield) and (*Z*)-**44** (colorless oil, 11.5 mg, 25% yield).

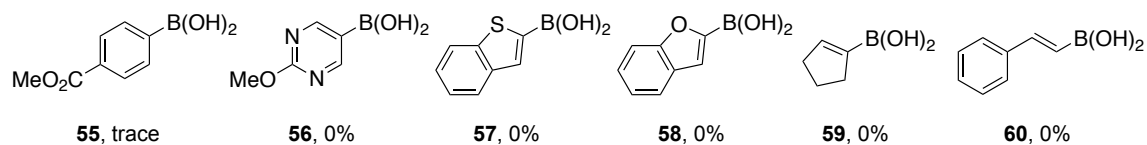
(*E*)-**44**: IR (KBr) 2954, 1605, 1509, 1325, 1275, 1257, 1163, 1127, 994, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.46–7.33 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 5.14 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 158.3, 138.7, 135.6, 133.6, 131.6, 131.3, 128.8, 128.1, 127.1, 124.0, 113.6, 97.3, 66.8, 55.2, 18.1, 12.6, -1.43; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NNaO}_3\text{Si}$, 488.1845; found, 488.1868.

(*Z*)-**44**: IR (KBr) 2952, 1602, 1509, 1330, 1259, 1168, 1127, 997, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.64–7.40 (m, 3H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 157.3, 140.8, 134.7, 131.3, 130.6, 129.9, 128.9, 128.6, 124.2, 123.3, 113.9, 97.0, 66.3, 55.2, 18.2, 16.4, -1.47; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NNaO}_3\text{Si}$, 488.1845; found, 488.1847.

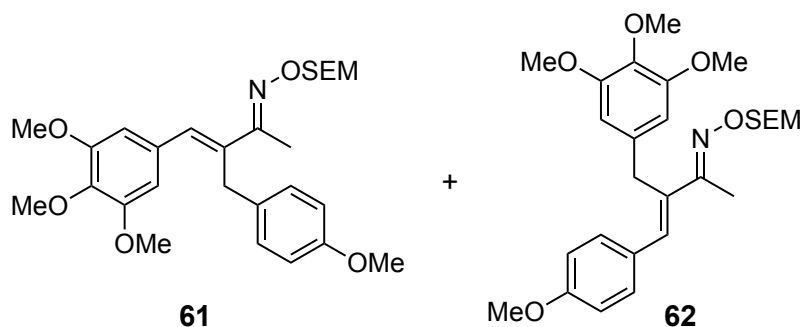
Boronic Acid Scope



Unsuccessful substrates



Reaction conditions: **9** (0.1 mmol, 1.0 eq.), arylboronic acid (3.0 eq.), Pd(TFA)₂ (10 mol %), **L13** (30 mol %), Ag₂CO₃ (2.0 eq.), Na₂HPO₄ · 12H₂O (1.5 eq.), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (30 mol %), dioxane (2.0 mL), 90 °C, 1 h. Isolated yield.



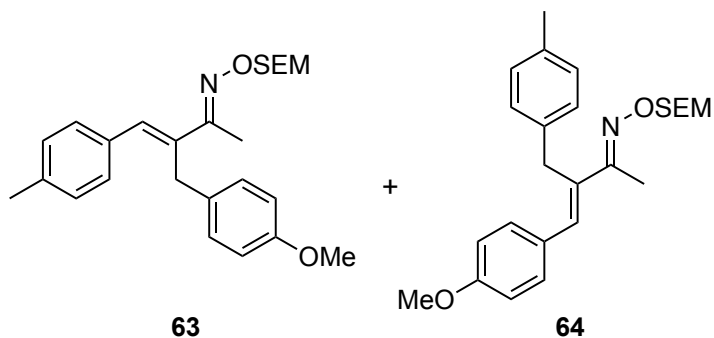
(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl) ethoxy)methyl) oxime (**61**)

(2*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl) ethoxy)methyl) oxime (**62**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 3,4,5-trimethoxyphenylboronic acid (**45**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compounds **61** (colorless oil, 16.1 mg, 36% yield) and **62** (colorless oil, 19.4 mg, 43% yield).

61: IR (KBr) 1579, 1509, 1275, 1128, 999, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.50 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.60 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 156.7, 152.9, 137.4, 136.7, 132.6, 132.34, 132.25, 130.3, 128.9, 113.7, 106.1, 97.3, 66.6, 60.9, 55.8, 55.2, 32.5, 18.1, 11.6, -1.44 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NNaO}_6\text{Si}$, 524.2444; found, 524.2420.

62: IR (KBr) 2952, 1605, 1588, 1509, 1455, 1420, 1328, 1249, 1179, 1128, 999, 894, 835, 750, 529 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.42 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.65 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 157.0, 153.0, 136.3, 135.9, 135.6, 132.2, 130.2, 129.3, 113.8, 105.1, 97.2, 66.4, 60.8, 55.9, 55.3, 33.2, 18.0, 11.7, -1.44 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NNaO}_6\text{Si}$, 524.2444; found, 524.2421.



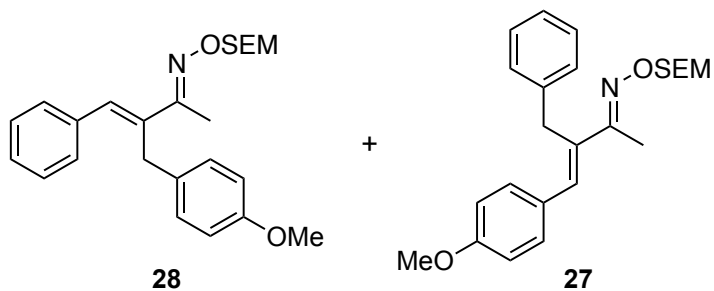
(*2E,3E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(*p*-tolyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**63**)

(*2E,3E*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-(4-methylbenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**64**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 4-methylphenylboronic acid (**46**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **63** (colorless oil, 17.6 mg, 46% yield) and **64** (colorless oil, 17.6 mg, 46% yield).

63: IR (KBr) 1509, 1275, 1105, 998, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.13 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), -0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 156.8, 137.2, 136.7, 133.9, 132.7, 132.2, 129.08, 129.07, 128.8, 113.6, 97.2, 66.5, 55.1, 32.3, 21.2, 18.1, 11.7, -1.41 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 448.2284; found, 448.2270.

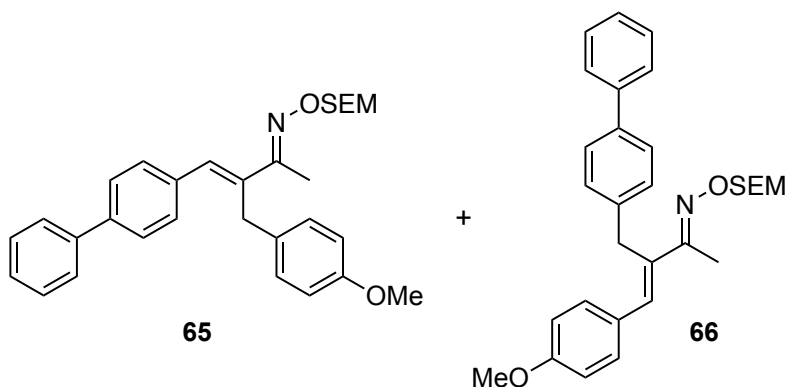
64: IR (KBr) 2952, 1606, 1509, 1275, 1257, 1178, 1104, 998, 895, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.12 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.85 (m, 2H), -0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 156.8, 137.5, 135.6, 134.9, 131.9, 130.2, 129.4, 129.0, 128.0, 113.8, 97.2, 66.5, 55.2, 32.7, 21.0, 18.1, 11.7, -1.42 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{Si}$, 448.2284; found, 448.2273.



(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbut-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**28**)

(2*E*,3*E*)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**27**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and phenylboronic acid (**47**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **28** (colorless oil, 13.1 mg, 35% yield) and **27** (colorless oil, 16.1 mg, 43% yield).



(2*E*,3*E*)-4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**65**)

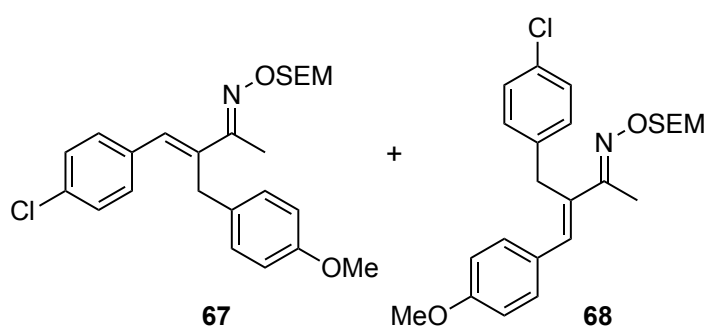
(2*E*,3*E*)-3-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**66**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 4-biphenylboronic acid (**48**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds **65** (colorless oil, 14.4 mg, 33% yield) and **66** (colorless oil, 17.8 mg, 41% yield).

65: IR (KBr) 2951, 1606, 1509, 1486, 1275, 1259, 1104, 997, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.24 (m, 9H), 7.15–7.07 (m, 3H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.88 (m, 2H), -0.04 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 156.7, 140.5, 140.1, 137.5, 135.8, 132.5, 131.8, 129.3, 129.1,

128.8, 127.4, 127.0, 113.4, 97.2, 66.5, 55.1, 32.4, 18.1, 11.7, -1.41; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{30}H_{37}NNaO_3Si$, 510.2440; found, 510.2415.

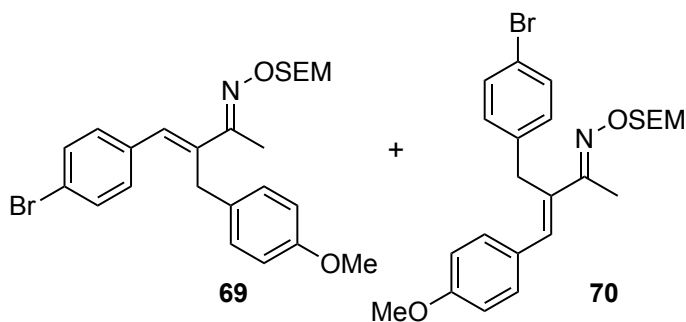
66: IR (KBr) 1605, 1509, 1487, 1275, 1259, 1178, 1105, 997, 895, 835, 751, 698 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.42–7.23 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.13 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.84 (m, 2H), -0.05 (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 156.7, 141.1, 139.9, 138.4, 135.3, 132.2, 130.3, 129.3, 128.7, 128.5, 126.95, 126.90, 113.9, 97.3, 66.5, 55.3, 32.8, 18.0, 11.6, -1.42; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{30}H_{37}NNaO_3Si$, 510.2440; found, 510.2422.



(*2E,3E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**67**)

(*2E,3E*)-3-(4-chlorobenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**68**)

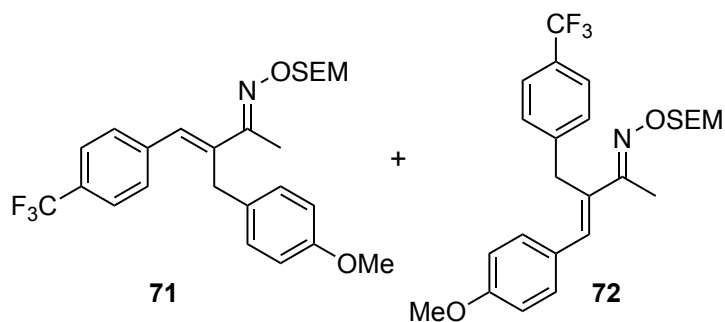
:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 4-chlorophenylboronic acid (**49**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds **67** (colorless oil, 13.0 mg, 32% yield) and **68** (colorless oil, 22.0 mg, 55% yield) as inseparable mixture. IR (KBr) 1606, 1509, 1248, 1177, 1095, 997, 896, 835, 750 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, signals from the minor isomer **67** are marked with an asterisk.) δ 7.28–7.19* (m, 4H), 7.21–7.18 (m, 4H), 7.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (s, 1H), 7.05* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.00* (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.79* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.16* (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92* (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79* (s, 3H), 3.58* (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14* (s, 3H), 0.88 (m, 2H), 0.87* (m, 2H), 0.00 (s, 9H), -0.00* (s, 9H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$, inseparable mixture of **67** and **68**.) δ 159.1, 157.7, 156.5, 156.4, 139.3, 138.1, 135.3, 135.0, 133.2, 132.5, 132.2, 131.2, 130.8, 130.2, 130.17, 130.12, 129.5, 129.1, 129.0, 128.5, 128.3, 113.9, 113.7, 97.3, 66.49, 66.44, 55.2, 55.1, 32.5, 32.2, 18.0, 11.7, 11.4, -1.43; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{24}H_{32}ClNNaO_3Si$, 468.1738; found, 468.1729.



(*2E,3E*)-4-(4-bromophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl) oxime (**69**)

(*2E,3E*)-3-(4-bromobenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy) methyl) oxime (**70**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 4-bromophenylboronic acid (**50**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **69** (colorless oil, 13.0 mg, 16% yield) and **70** (colorless oil, 12.9 mg, 29% yield) as inseparable mixture. IR (KBr) 2951, 1509, 1275, 1259, 1103, 998, 897, 836, 764, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , signals from the minor isomer **69** are marked with an asterisk.) δ 7.39* (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.15* (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.06* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.98* (s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.79* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.14* (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.90* (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77* (s, 3H), 3.56* (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12* (s, 3H), 0.87* (m, 2H), 0.84 (m, 2H), -0.00^* (s, 9H), -0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3 , inseparable mixture of **69** and **70**.) δ 159.1, 157.7, 156.5, 156.4, 139.9, 138.2, 135.7, 134.9, 132.5, 132.2, 131.5, 131.3, 130.9, 130.4, 130.2, 129.9, 129.1, 129.0, 121.4, 119.3, 113.9, 113.7, 97.3, 66.50, 66.46, 55.26, 55.16, 32.6, 32.2, 18.0, 11.7, 11.4, -1.42 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrNNaO}_3\text{Si}$, 512.1233; found, 512.1227.



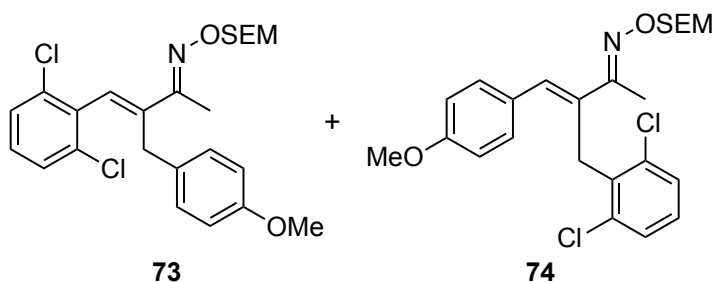
(2*E*,3*E*)-3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**71**)

(2*E*,3*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**72**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 4-trifluoromethylphenylboronic acid (**51**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **71** (colorless oil, 9.0 mg, 21% yield) and **72** (colorless oil, 18.0 mg, 42% yield).

71: IR (KBr) 2953, 1614, 1509, 1323, 1275, 1246, 1165, 1126, 1067, 997, 835, 764, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.15 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.88 (m, 2H), -0.02 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 156.3, 140.5, 139.4, 132.0, 130.5, 129.03, 128.98, 125.3, 125.2, 113.8, 97.3, 66.5, 55.2, 32.3, 18.1, 11.8, -1.42 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}_3\text{Si}$, 502.2001; found, 502.1976.

72: IR (KBr) 2954, 1607, 1509, 1324, 1253, 1161, 1123, 1066, 998, 898, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.09 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.82 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 156.3, 145.2, 134.6, 132.8, 130.1, 129.0, 128.4, 125.2, 125.1, 113.9, 97.3, 66.4, 55.3, 33.1, 18.0, 11.3, -1.47 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}_3\text{Si}$, 502.2001; found, 502.1976.



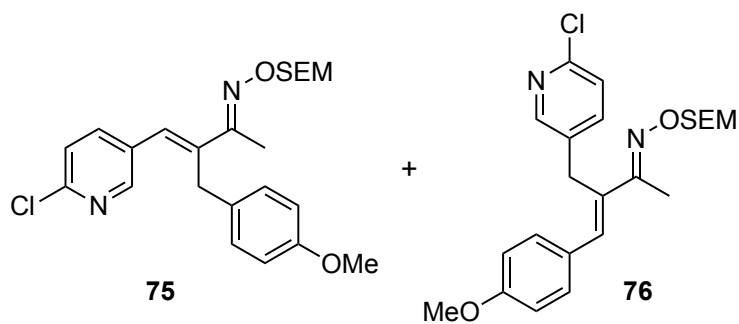
(2*E*,3*E*)-4-(2,6-dichlorophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**73**)

(2*E*,3*E*)-3-(2,6-dichlorobenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**74**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 2,6-dichlorophenylboronic acid (**52**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compounds **73** (colorless oil, 15.5 mg, 36% yield) and **74** (colorless oil, 2.5 mg, 6% yield).

73: IR (KBr) 2952, 1611, 1510, 1428, 1275, 1246, 1176, 1105, 1037, 998, 895, 857, 835, 764, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (m, 1H), 6.94 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.19 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 155.4, 142.0, 135.03, 134.99, 131.9, 129.7, 129.0, 127.9, 125.9, 113.2, 97.3, 66.4, 55.1, 33.4, 18.1, 11.8, -1.41; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3\text{Si}$, 502.1348; found, 502.1335.

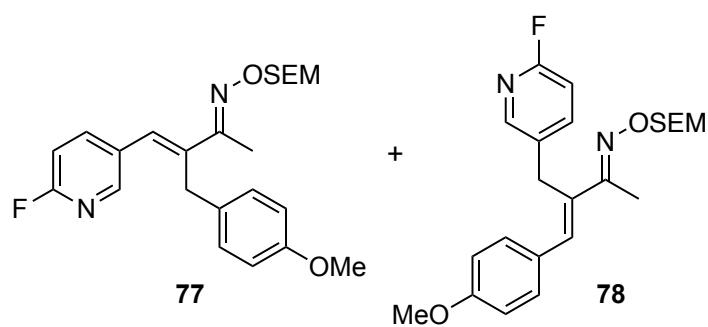
74: IR (KBr) 2918, 1509, 1435, 1249, 997, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.89 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.04 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 156.7, 136.7, 136.0, 134.7, 131.9, 130.2, 129.5, 128.0, 127.1, 113.6, 97.1, 66.0, 55.3, 31.3, 18.1, 12.3, -1.34; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NNaO}_3\text{Si}$, 502.1348; found, 502.1327.



(2*E*,3*E*)-4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**75**)

(2*E*,3*E*)-3-((6-chloropyridin-3-yl)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**76**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 2-chloropyridine-5-boronic acid (**53**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds **75** (colorless oil, 2.2 mg, 5% yield) and **76** (colorless oil, 7.8 mg, 19% yield) as inseparable mixture. IR (KBr) 2917, 2358, 1606, 1509, 1457, 1275, 1257, 1177, 1105, 997, 896, 835, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , signals from the minor isomer **75** are marked with an asterisk.) δ 8.31* (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.52* (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.23* (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.03* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.95* (s, 1H), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.78* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.15* (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.90* (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77* (s, 3H), 3.60* (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.13* (s, 3H), 0.90* (m, 2H), 0.88 (m, 2H), -0.01 (s, 9H), -0.02^* (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3 , inseparable mixture of **75** and **76**.) δ 159.2, 157.9, 156.2, 156.1, 149.9, 149.7, 148.6, 140.5, 138.6, 138.4, 135.5, 134.4, 133.0, 131.5, 130.0, 128.9, 128.8, 126.8, 123.8, 123.7, 114.0, 113.9, 97.3, 66.4, 55.3, 32.3, 29.7, 18.1, 18.0, 11.7, 11.2, -1.42 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{NaO}_3\text{Si}$, 469.1690; found, 469.1689.



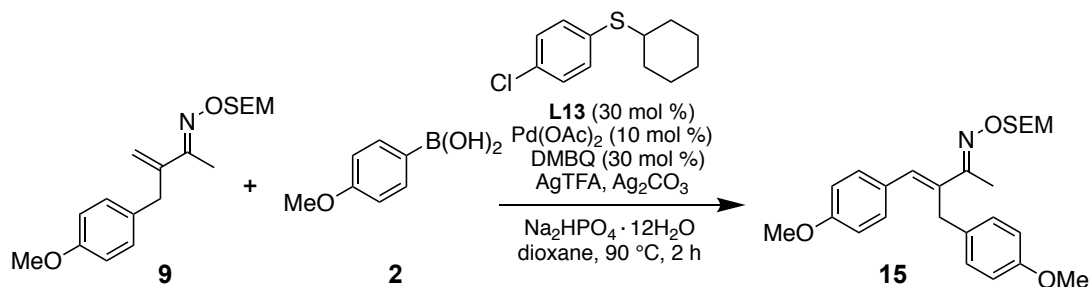
(2*E*,3*E*)-4-(6-fluoropyridin-3-yl)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**77**)

(2*E*,3*E*)-3-((6-fluoropyridin-3-yl)methyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**78**)

:Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **9** (30 mg, 0.09 mmol) and 2-fluoropyridine-5-boronic acid (**54**), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compounds **77** (colorless oil, 5 mg, 13% yield) and **78** (colorless oil, 14.8 mg, 38% yield) as inseparable mixture. IR (KBr) 2917, 1595, 1509, 1482, 1395, 1275, 1259, 1178, 1105, 998, 835, 764, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , signals from the minor isomer **77** are marked with an asterisk.) δ 8.13* (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.66* (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.03* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.97* (s, 1H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.89–6.84* (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.78* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.15* (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.89* (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77* (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.58* (m, 2H), 2.14* (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.90* (m, 2H), 0.88 (m, 2H), -0.01 (s, 9H), -0.02^* (s, 9H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3 , inseparable mixture of **77** and **78**.) δ 163.6, 160.5, 159.2, 157.8, 156.2, 156.1, 147.9, 147.7, 147.2, 147.0, 141.0, 140.9, 139.8, 134.7, 134.0, 133.9, 132.9, 131.6, 130.1, 128.9, 128.8, 126.9, 114.0, 113.9, 109.4, 109.0, 108.9, 108.5, 97.3, 97.2, 66.5, 66.4, 55.3, 55.2, 32.2, 29.7, 29.5, 18.0, 11.7, 11.2, -1.44 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{NaO}_3\text{Si}$, 453.1986; found, 453.1981.

Control Experiments

In the absence of DMBQ (entry 4), trace amount of 4-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (**81**) and cyclohexyl(4-methoxyphenyl)thioether (**L12**) were isolated, suggesting that the cross-coupling reaction with **L13** and 4-methoxyphenylboronic acid (**2**) proceeded. Recently, silver-mediated palladium catalyzed Liebeskind-Srogl coupling with arylboronic acid was reported.³⁰ The addition of DMBQ may suppress side reactions involving Pd(0) species.

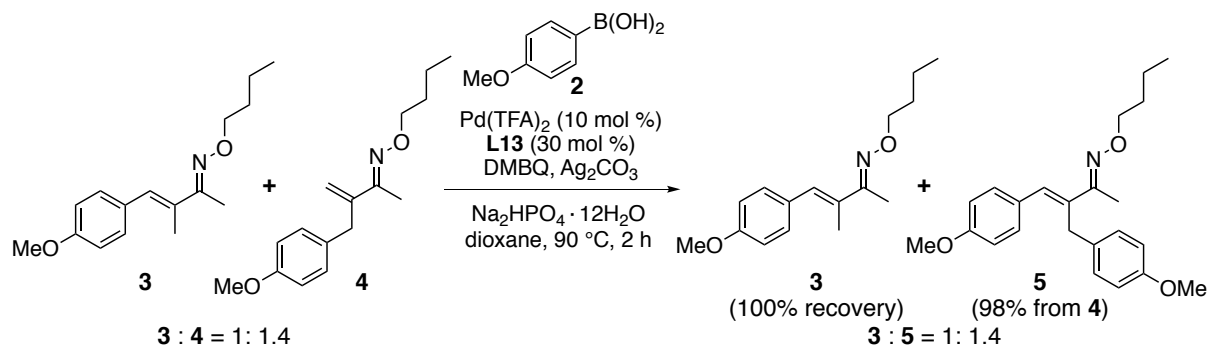


entry	conditions	result	*Isolated byproducts
1	standard conditions	97%	
2	without AgTFA	5%	
3	Pd(TFA) ₂ used in place of Pd(OAc) ₂ and AgTFA	92%	
4*	without DMBQ	81%	

Mechanistic Experiments

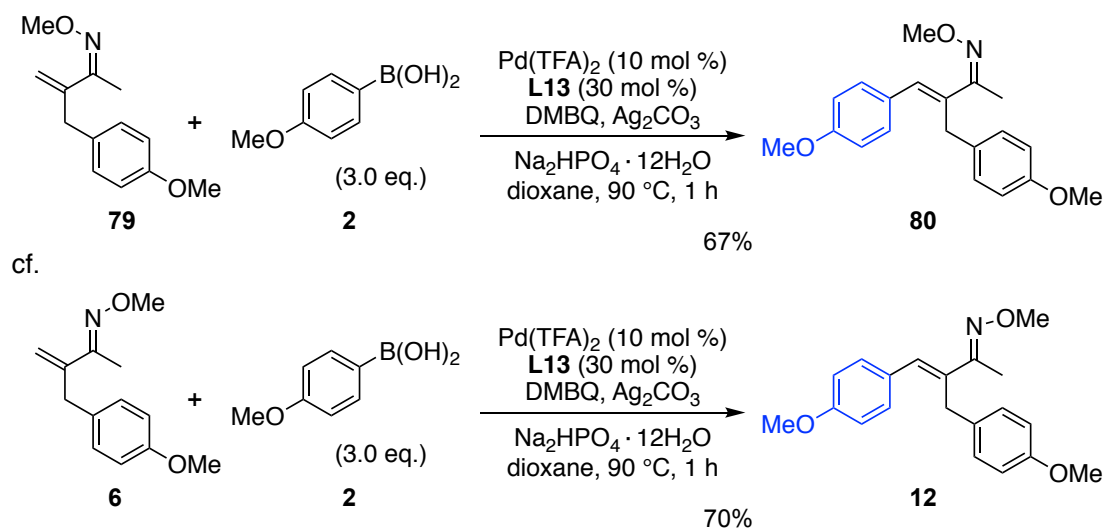
Conversion from compound 4 to 5:

Following the General Procedure B with the mixture of α,β -unsaturated oximes **3** and **4** (40 mg, 0.15 mmol, **3** : **4** = 1 : 1.4), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the diarylation product **5** (31.5 mg, 98% yield calculated from **4**) and compound **3** (16.2 mg, 100% recovery).



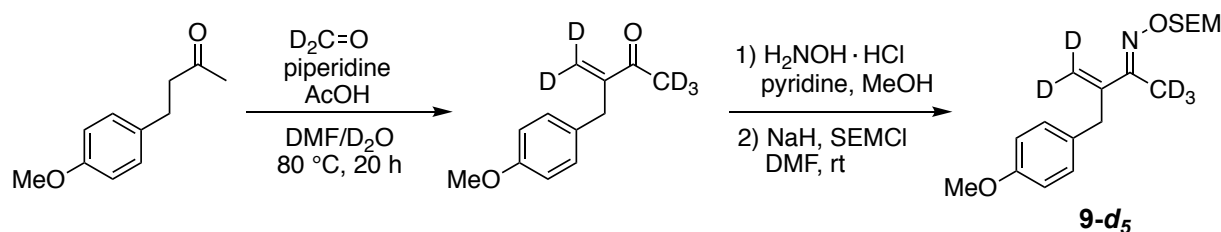
Arylation reaction with *Z*-oxime **79**

Following the General Procedure B with α,β -unsaturated oxime **79** (14 mg, 0.064 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the arylation product **80** (colorless oil, 14 mg, 67% yield).



We examined whether the reaction was an oxime-directed C-H functionalization that was triggered by coordination of the Pd catalyst to the nitrogen atom of the α,β -unsaturated oxime. As a result, even the *Z*-isomer of *O*-methyl oxime **79** afforded the arylated product **80** in 67% yield, comparable to the yield of the *E*-isomer (70%), with retention of *Z*-geometry of the oxime moiety. This result indicates that the coordination of the Pd catalyst to the oxime nitrogen is not essential for this Pd-catalyzed C-H arylation reaction.

Preparation of Deuterated α,β -unsaturated oxime



(*E*)-3-(4-methoxybenzyl)but-3-en-2-one-1,1,1,4,4-*d*₅ *O*-((2-(trimethylsilyl) ethoxy)methyl) oxime-1,1,1,4,4-*d*₅ (**9-d₅**)

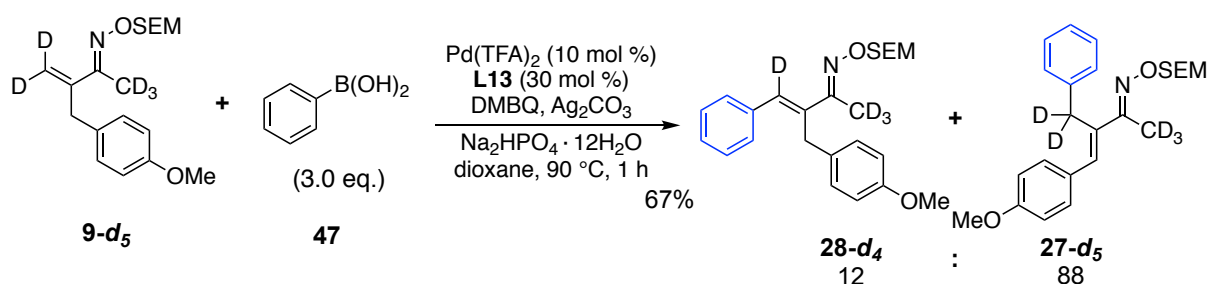
:To a solution of 4-(4-methoxyphenyl)butan-2-one (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added CD₂=O (37% solution in D₂O, 1.1 mL, 1.2 eq.), piperidine (95 mg, 0.2 eq.), and AcOH (67 mg, 0.2 eq.). After the resulting mixture was stirred at 80 °C (silicon oil bath) for

24 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the desired α,β -unsaturated ketone (pale yellow oil, 268 mg) with inseparable impurities. The obtained product was used in the next step without further purification.

To a solution of α,β -unsaturated ketone (268 mg, 1.0 eq.) in MeOH (3.0 mL) were added hydroxylamine hydrochloride (145 mg, 1.5 eq.) and pyridine (220 mg, 2.0 eq.). After the resulting mixture was stirred at 60 °C (silicon oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The obtained crude product was used in the next step without further purification.

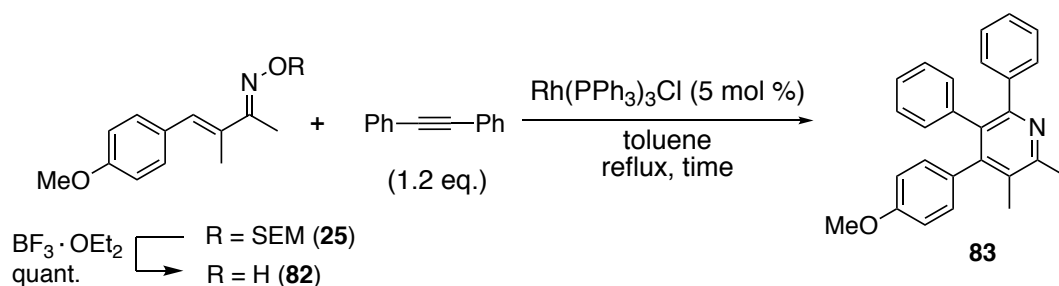
To a solution of crude residue in DMF (6.0 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 84 mg, 1.5 eq.) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (0.32 mL, 1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (470 mg, 25% yield, 3 steps) as colorless oil.

Isotope Labeling Experiment



Isotope labeling experiment was performed following the General Procedure B on 0.09 mmol scale. Purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the arylation products **28-d₄** and **27-d₅** (colorless oil, 25.1 mg, 67% yield, **28-d₄** : **27-d₅** = 12 : 88) as inseparable mixture.

Conversion of β -arylated α,β -unsaturated oxime to multi-substituted pyridine



R	time	result
SEM	24 h	32%
H	3 h	80%

:To a solution of β -arylated α,β -unsaturated oxime ether **25** (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq.) and diphenylacetylene (13 mg, 1.2 eq.) in toluene (2 mL) was added $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (2.8 mg, 5 mol %). After the resulting mixture was stirring at reflux for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford the desired pyridine **83** (7.0 mg, 32% yield) as pale yellow solid.

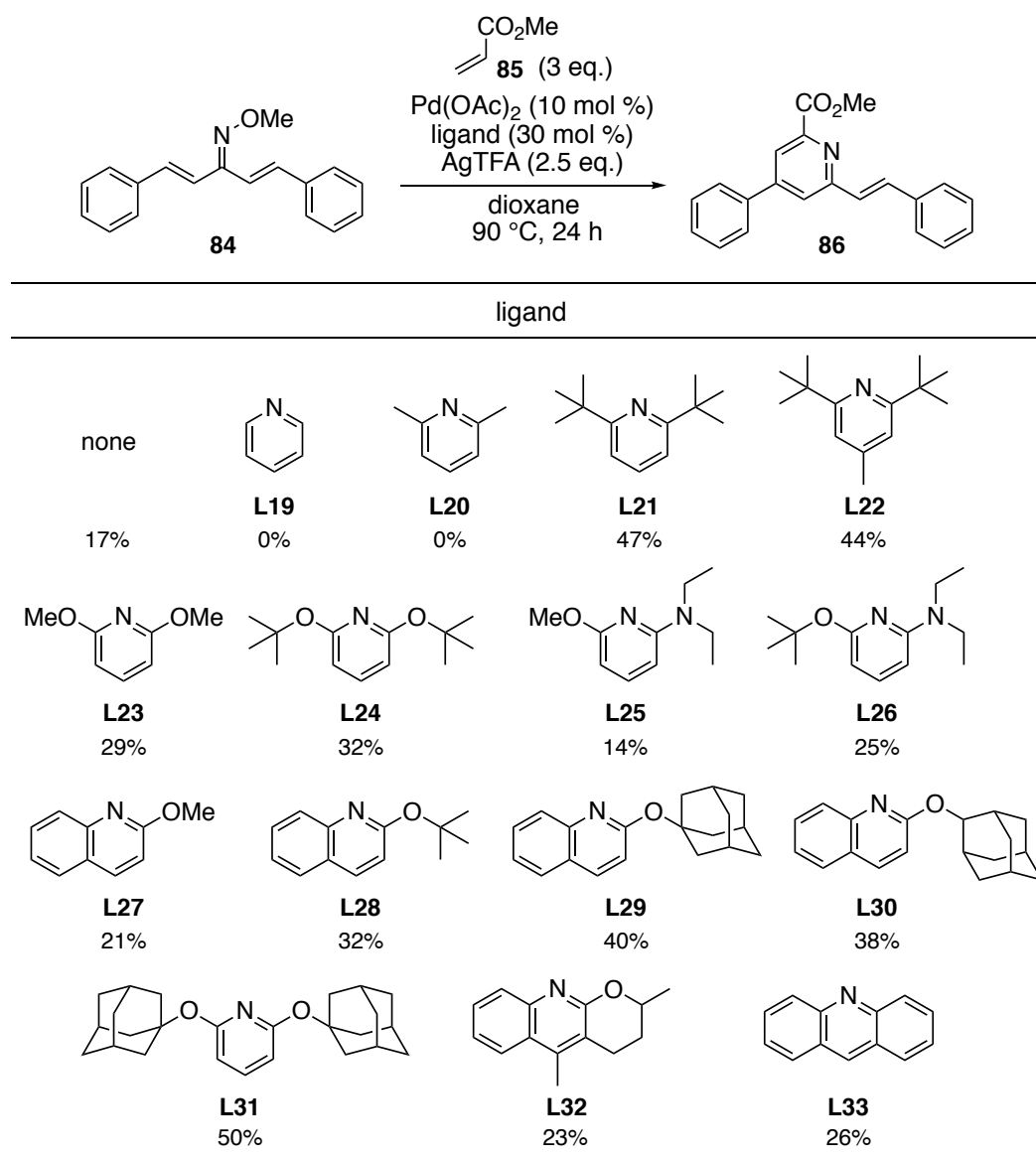
:To a solution of β -arylated α,β -unsaturated oxime **82** (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) and diphenylacetylene (32 mg, 1.2 eq.) in toluene (2 mL) was added $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (6.9 mg, 5 mol %). After the resulting mixture was stirring at reflux for 3 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford the desired pyridine **83** (43 mg, 80% yield) as pale yellow solid.

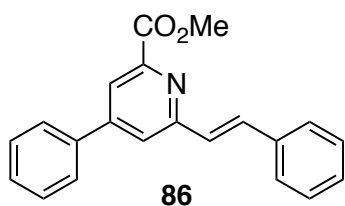
4-(4-methoxyphenyl)-2,3-dimethyl-5,6-diphenylpyridine (**83**): mp 116–118 °C; IR (KBr) 3450, 1636, 1275, 1261, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25–7.23 (m, 2H), 7.15–7.12 (m, 3H), 7.00–6.94 (m, 3H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.84–6.78 (m, 2H), 6.73 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C { ^1H } NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 156.0, 154.3, 149.6, 141.1, 138.8, 133.2, 131.2, 131.1, 130.6, 129.9, 128.5, 127.5, 127.2, 126.9, 125.9, 113.2, 55.1, 23.6, 16.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}$, 365.1780; found, 365.1744.

第2章 α, β -不飽和オキシムの β 位選択的アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発

Ligand Optimization

General procedure for ligand optimization using α, β -unsaturated oxime ether **84:** To a solution of α, β -unsaturated oxime ether **84** (0.2 mmol, 1.0 eq.), methyl acrylate (0.6 mmol, 3.0 eq.), AgTFA (0.5 mmol, 2.5 eq.), ligand (0.06 mmol, 30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added Pd(OAc)₂ (0.02 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite® pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford the desired pyridine **86**.

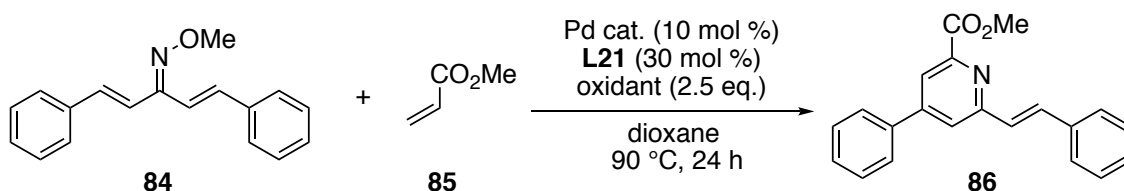




methyl (*E*)-4-phenyl-6-styrylpicolinate (**86**): White solid. mp 100–101 °C; IR (KBr) 2950, 1717, 1593, 1546, 1496, 1357, 1237, 1142, 969, 889, 759, 690, 625, 551 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.67–7.58 (m, 3H), 7.57–7.45 (m, 3H), 7.44–7.28 (m, 4H), 4.06 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.0, 156.8, 150.1, 148.4, 137.4, 136.3, 134.3, 129.5, 129.2, 128.8, 128.6, 127.6, 127.3, 127.1, 122.1, 121.5, 53.0; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 315.1259; found, 315.1247.

Representative procedure for reaction optimization using α,β -unsaturated oxime ether **84**

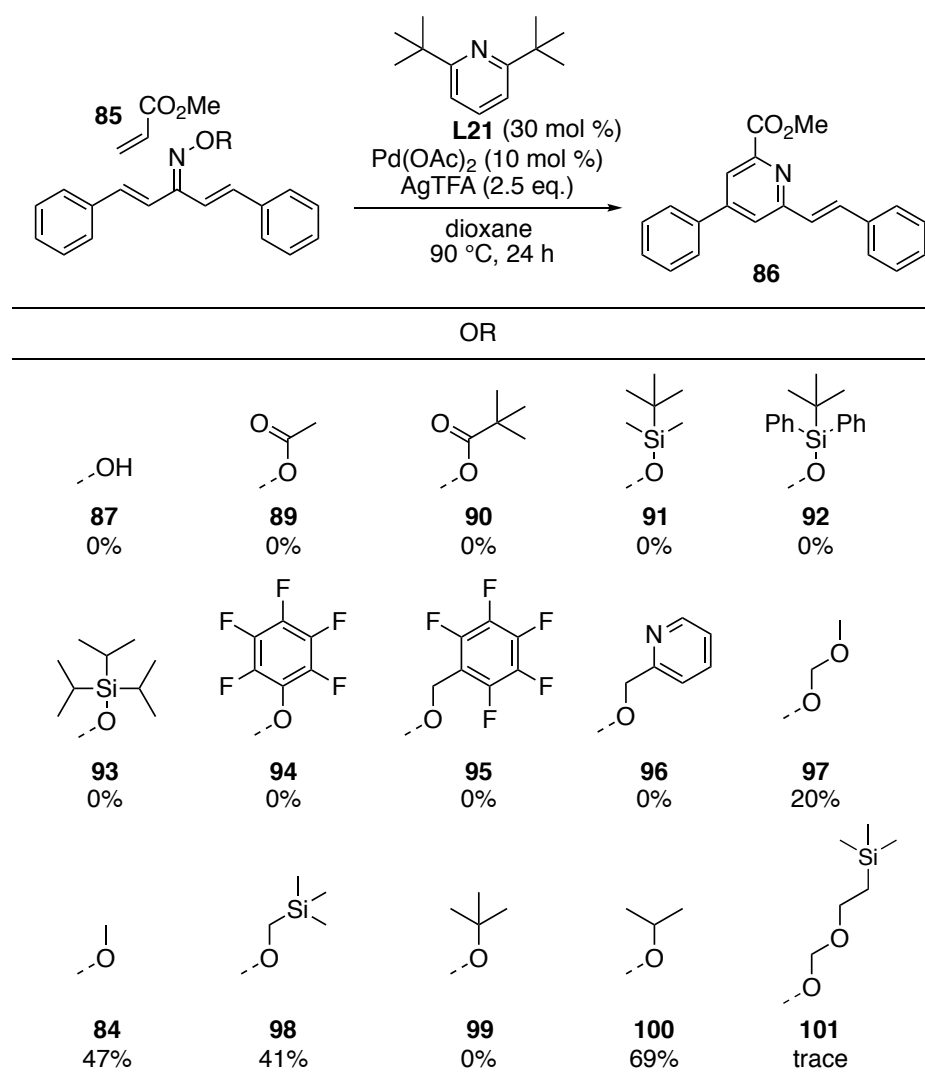
To a solution of α,β -unsaturated oxime ether **84** (0.2 mmol, 1.0 eq.), methyl acrylate (0.6 mmol, 3.0 eq.), oxidant (0.5 mmol, 2.5 eq.), **L21** (0.06 mmol, 30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added Pd cat. (0.02 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford the desired pyridine **86**.



entry	Pd cat.	oxidant	yield
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	AgTFA	47%
2	PdCl_2	AgTFA	0%
3	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	AgTFA	53%
4	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	AgOAc	trace
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	0%

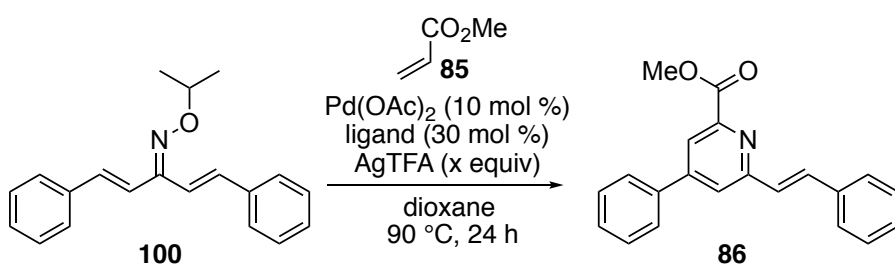
Oxime Ether Optimization

General procedure for oxime ether optimization: To a solution of α,β -unsaturated oxime (0.2 mmol, 1.0 eq.), methyl acrylate (0.6 mmol, 3.0 eq.), AgTFA (0.5 mmol, 2.5 eq.), **L21** (0.06 mmol, 30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added Pd(OAc)₂ (0.02 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite® pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford the desired pyridine **86**.

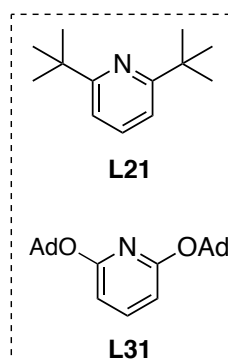


Representative procedure for reaction optimization using α,β -unsaturated oxime ether **100**

To a solution of α,β -unsaturated oxime ether **100** (0.2 mmol, 1.0 eq.), methyl acrylate (0.6 mmol, 3.0 eq.), AgTFA (x eq.), ligand (0.06 mmol, 30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added Pd(OAc)₂ (0.02 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite® pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford the desired pyridine **86**.



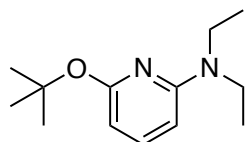
entry	ligand	AgTFA (x equiv)	result
1	L21	2.5	69%
2	L31	2.5	76%
3	L31	4.0	77%
4	L31	5.0	85%



Preparation of Ligands

Ligands **L19**, **L20**, **L21**, **L22**, **L23**, **L27**, **L32** and **L33** were purchased from commercial sources and used without further purification. **L24**, **L25** and **L28** were prepared as previously reported.⁵⁹ **L26**, **L29**, **L30** and **L31** were synthesized according to the following procedures.

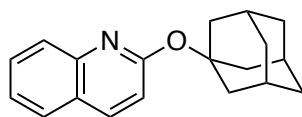
Synthesis of **L26**



L26

6-(*tert*-butoxy)-*N,N*-diethylpyridin-2-amine (**L26**): To a solution of 2-(*tert*-butoxy)-6-chloropyridine (100 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), diethylamine (0.11 mL, 1.1 mmol, 2.0 eq.), RuPhos (25 mg, 0.054 mmol, 10 mol %), Cs₂CO₃ (528 mg, 1.6 mmol, 3.0 eq.) in toluene (3.0 mL) and *t*BuOH (0.3 mL) was added Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.054 mmol, 10 mol %). After stirring at 100 °C (silicone oil bath) for 21 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (95 mg, 80% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2974, 2929, 1589, 1573, 1490, 1434, 1397, 1360, 1297, 1247, 1179, 1156, 1078, 1046, 898, 775, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28 (dd, 1H, *J* = 8.1, 7.8 Hz), 5.95 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 5.87 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.46 (q, 4H, *J* = 6.9 Hz), 1.57 (s, 9H), 1.16 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 163.0, 156.2, 139.3, 98.5, 96.3, 78.0, 42.4, 29.0, 13.1; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₂₂N₂O, 222.1732; found, 222.1731.

Synthesis of **L29**

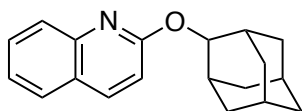


L29

2-(((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)oxy)quinoline (**L29**): To a solution of 1-adamantanol (371 mg, 2.4 mmol, 2.0 eq.) in DMF (3 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 146 mg, 3.6 mmol, 3.0 eq.) and 2-chloroquinoline (200 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq.). After stirring at 80 °C (silicone oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over

Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (231 mg, 67% yield) as white solid. mp 156–157 °C; IR (KBr) 2902, 1603, 1568, 1502, 1472, 1392, 1300, 1273, 1257, 1241, 1058, 973, 897, 823, 752 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.91 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.57 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 8.1, 1.2 Hz), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 2.42–2.40 (m, 6H), 2.24–2.22 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 6H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.8, 146.4, 138.0, 129.0, 127.5, 127.2, 124.6, 123.6, 115.3, 80.2, 41.9, 36.5, 31.1; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₉H₂₁NO, 279.1623; found, 279.1619.

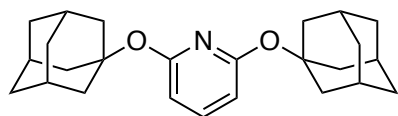
Synthesis of L30



L30

2-(((1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-2-yl)oxy)quinoline (**L30**): To a solution of 2-adamantanol (371 mg, 2.4 mmol, 2.0 eq.) in DMF (3 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 146 mg, 3.6 mmol, 3.0 eq.) and 2-chloroquinoline (200 mg, 1.2 mmol, 1.0 eq.). After stirring at 80 °C (silicone oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (340 mg, quant.) as white solid. mp 105–106 °C; IR (KBr) 2901, 2850, 1604, 1428, 1276, 1003, 823, 751 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.96 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.58 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 8.1, 1.2 Hz), 7.34 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 8.1, 1.2 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.87 (s, 1H), 2.30–2.00 (m, 4H), 2.00–1.50 (m, 10H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.7, 146.7, 138.4, 129.2, 127.3, 127.2, 124.9, 123.6, 113.9, 74.5, 37.6, 36.5, 34.5, 31.6, 27.5, 27.0; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₉H₂₁NO, 279.1623; found, 279.1622.

Synthesis of L31

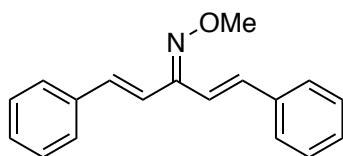


L31

2,6-bis(((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-yl)oxy)pyridine (**L31**): To a solution of 1-adamantanol (927 mg, 6.1 mmol, 3.5 eq.) in DMF (4 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 278 mg, 7.0 mmol, 4.0 eq.) and 2,6-difluoropyridine (200 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 70 °C (silicone oil bath) for 22 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (440 mg, 69% yield) as white solid. mp 155–156 °C; IR (KBr) 2911, 1573, 1428, 1329, 1300, 1228, 1076, 1057, 1025, 969, 931, 784, 721 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.24 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.24–2.21 (m, 18H), 1.68–1.66 (m, 12H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.6, 140.0, 105.6, 78.6, 42.0, 36.3, 30.9; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₅H₃₃NO₂, 379.2511; found, 379.2513.

Preparation of Substrates

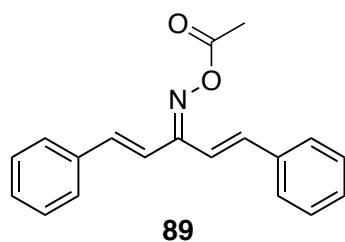
Synthesis of symmetrical α,β -unsaturated oxime ethers



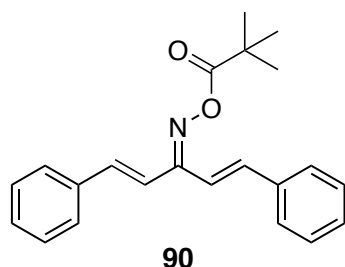
84

(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-methyl oxime (**84**): To a solution of *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (1.4 g, 16.6 mmol, 1.3 eq.) and NaOAc (1.1 g, 12.8 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (64 mL) and H₂O (6.4 mL) was added *trans,trans*-dibenzalacetone (3.0 g, 12.8 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 80 °C (silicone oil bath) for 20 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was recrystallized from hexane to afford the title compound (2.59 g, 79% yield) as white solid. mp 104–105 °C; IR (KBr) 2938, 1493, 1448, 1355, 1040, 962,

877, 861, 757, 690, 522, 477 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55–7.46 (m, 4H), 7.42–7.28 (m, 6H), 7.27 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 4.02 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.1, 137.1, 136.5, 136.2, 134.9, 128.9, 128.74, 128.69, 128.4, 127.3, 127.0, 122.3, 117.4, 62.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$, 263.1310; found, 263.1318.

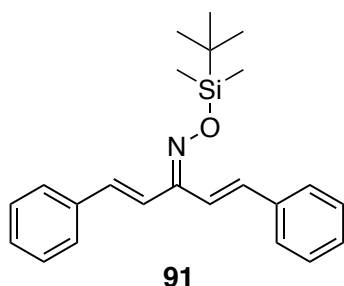


(*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-acetyl oxime (**89**): To a solution of (*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime⁶⁰ (300 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq.) in THF (6 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 96 mg, 2.40 mmol, 2.0 eq.) and acetyl chloride (0.22 mL, 1.80 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with 1M NaOH aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : acetone = 5 : 1) to afford the title compound (388 mg, 96% yield) as white solid. mp 90–91 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3025, 1765, 1637, 1577, 1494, 1448, 1365, 1194, 1000, 968, 884, 757, 693, 472 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60–7.47 (m, 4H), 7.46–7.30 (m, 7H), 7.25 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 2.27 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.5, 160.4, 140.0, 139.0, 135.7, 135.4, 129.8, 129.2, 128.9, 128.8, 127.6, 127.3, 120.7, 116.9, 19.8; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 291.1259; found, 291.1263.

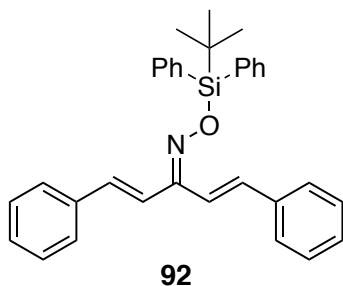


(*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-pivaloyl oxime (**90**): To a solution of (*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (300 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq.) in THF (6 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 96 mg, 2.40 mmol, 2.0 eq.) and pivaloyl chloride

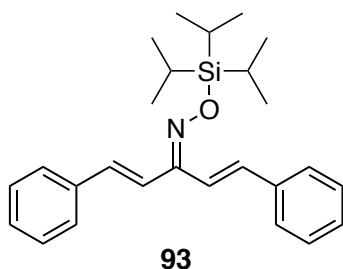
(0.22 mL, 1.80 mmol, 1.5 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, the reaction was quenched with 1M NaOH aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) to afford the title compound (388 mg, 96% yield) as pale yellow solid. mp 105–106 °C; IR (KBr) 2973, 1754, 1636, 1577, 1478, 1448, 1343, 1273, 1202, 1105, 1026, 970, 923, 878, 755, 693 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55–7.51 (m, 4H), 7.45–7.29 (m, 7H), 7.23 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 7.19 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 1.34 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.9, 161.1, 139.8, 138.9, 135.8, 135.4, 129.7, 129.2, 129.0, 128.8, 127.4, 127.3, 120.9, 116.8, 38.9, 27.3; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₂H₂₃NO₂, 333.1729; found, 333.1716.



(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl) oxime (**91**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) were added *tert*-butyldimethylchlorosilane (133 mg, 0.88 mmol, 1.1 eq.), DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.) and imidazole (109 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (233 mg, 80% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2928, 2856, 1448, 1251, 967, 835, 752, 691 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.57–7.45 (m, 4H), 7.41–7.25 (m, 7H), 7.14 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 158.3, 136.7, 136.60, 136.56, 134.5, 128.82, 128.77, 128.6, 128.3, 127.2, 127.0, 122.8, 117.7, 26.2, 18.2, –5.13; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₃₀NOSi, 364.2097; found, 364.2092.

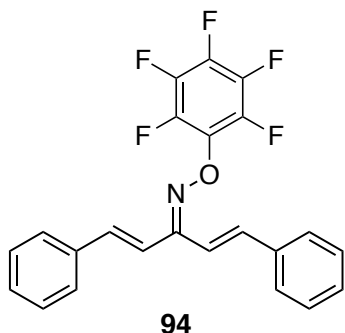


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl) oxime (**92**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) in THF (2 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 24 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (220 mg, 0.80 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (201 mg, quant.) as colorless oil. IR (KBr) 3071, 2931, 2857, 1471, 1428, 1262, 1113, 969, 832, 754, 695, 610, 560, 505 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.80–7.75 (m, 4H), 7.65–7.56 (m, 3H), 7.50–7.22 (m, 14H), 7.18 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 1.16 (s, 9H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.0, 137.1, 136.6, 136.5, 135.5, 135.1, 133.6, 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 127.6, 127.3, 127.0, 122.7, 117.6, 27.2, 19.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₃₃H₃₃NNaOSi, 510.2229; found, 510.2216.

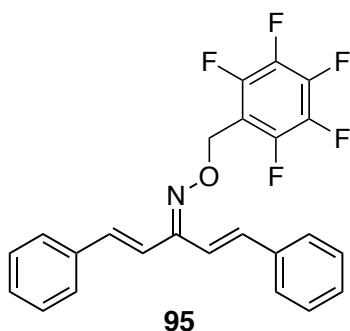


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-triisopropylsilyl oxime (**93**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) were added triisopropylsilyl chloride (170 mg, 0.88 mmol, 1.1 eq.), DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.) and imidazole (109 mg, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title

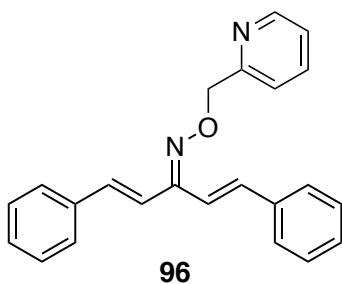
compound (241 mg, 74% yield) as pale yellow oil. IR (KBr) 3026, 2943, 2865, 1635, 1493, 1462, 1448, 1345, 1260, 1200, 967, 882, 826, 754, 690, 460 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60–7.49 (m, 4H), 7.45–7.28 (m, 7H), 7.13 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 1.40–1.20 (m, 3H), 1.13 (d, 18H, $J = 6.9$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 157.9, 136.8, 136.7, 136.2, 134.1, 128.8, 128.7, 128.2, 127.2, 126.9, 123.0, 117.7, 18.0, 11.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NOSi}$, 406.2566; found, 406.2560.



(*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-pentafluorophenyl oxime (**94**): To a solution of (*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 32 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) and hexafluorobenzene (0.1 mL, 0.80 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (133 mg, 80% yield) as pale yellow solid. mp 103–104 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3027, 1634, 1577, 1515, 1465, 1448, 1344, 1201, 996, 969, 874, 854, 755, 691, 521 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65–7.30 (m, 11H), 7.23 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.4, 140.0, 138.1, 135.8, 135.5, 129.8, 129.2, 128.9, 128.8, 127.7, 127.3, 119.6, 116.1; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}$, 415.0996; found, 415.0987.

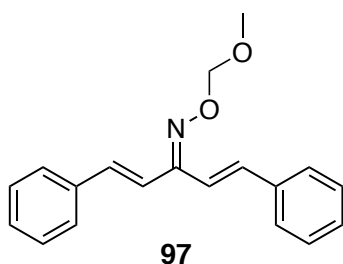


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-(pentafluorophenyl)methyl oxime (**95**): To a solution of *O*-(pentafluorobenzyl)hydroxylamine hydrochloride (57 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq.) and pyridine (42 mg, 0.53 mmol, 2.5 eq.) in MeOH (2 mL) was added *trans,trans*-dibenzalacetone (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature overnight, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo* to afford the title compound (89 mg, 99% yield) as white solid. mp 122–123 °C; IR (KBr) 1655, 1521, 1506, 1448, 1305, 1127, 1025, 962, 941, 755, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.53–7.46 (m, 4H), 7.44–7.30 (m, 6H), 7.19 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 7.12 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.04 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 5.30 (s, 2H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.2, 137.7, 136.3, 136.0, 135.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 121.8, 117.0, 111.0, 63.0; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₄H₁₆F₅NO, 429.1152; found, 429.1151.

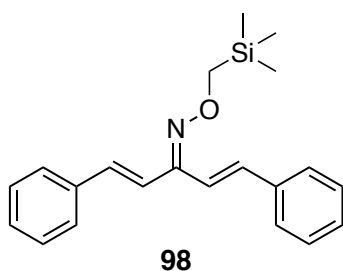


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-(pyridin-2-yl)methyl oxime (**96**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (300 mg, 1.20 mmol, 1.0 eq.) in DMF (6 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 120 mg, 3.0 mmol, 2.5 eq.) and 2-(bromomethyl)pyridine hydrobromide (364 mg, 1.4 mmol, 1.2 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford the title compound

(329 mg, 80% yield) as pale yellow solid. mp 56–57 °C; IR (KBr) 3024, 1590, 1493, 1435, 1356, 1098, 1059, 969, 899, 754, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.60 (dd, 1H, *J* = 3.9, 1.8 Hz), 7.70 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 7.8, 1.8 Hz), 7.57–7.26 (m, 12H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 6.89 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 5.40 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 158.3, 155.0, 149.2, 137.4, 136.6, 136.4, 136.2, 135.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 127.3, 127.0, 122.4, 122.2, 121.7, 117.4, 77.0; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₃H₂₀N₂O, 340.1576; found, 340.1581.

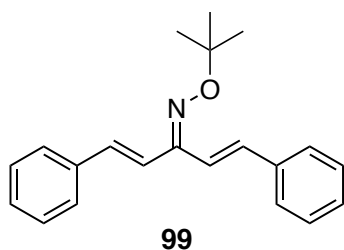


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-methoxymethyl oxime (**97**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) in DMF (3 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 38 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) and chloromethyl methyl ether (0.12 mL, 1.60 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford the title compound (162 mg, 69% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2933, 1634, 1576, 1494, 1448, 1392, 1345, 1209, 1154, 1086, 997, 970, 924, 896, 855, 755, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60–7.49 (m, 4H), 7.40–7.29 (m, 7H), 7.17 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.08 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 5.24 (s, 2H), 3.50 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.7, 137.6, 136.4, 136.1, 135.6, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 127.3, 127.0, 122.2, 117.4, 98.8, 56.4; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₉H₁₉NO₂, 293.1416; found, 293.1415.

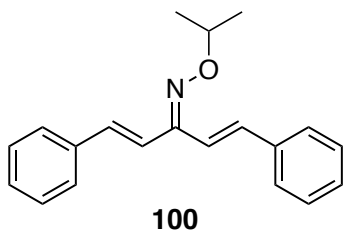


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-(trimethylsilyl)methyl oxime (**98**): To a solution

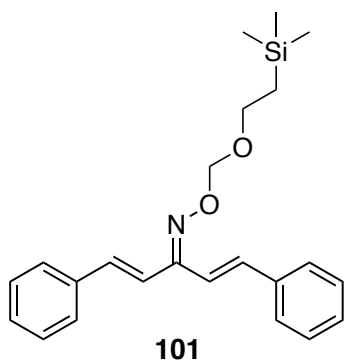
of (*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (150 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) in THF (3 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 36 mg, 0.90 mmol, 1.5 eq.) and chloromethyl trimethylsilane (0.17 mL, 1.20 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 70 °C (silicone oil bath) for 21 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (183 mg, 92% yield) as pale yellow oil. IR (KBr) 2955, 1633, 1494, 1448, 1248, 1027, 968, 854, 754, 691 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55–7.45 (m, 4H), 7.39–7.22 (m, 7H), 7.12 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.87 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.02 (s, 2H), 0.15 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 153.6, 136.8, 136.7, 136.5, 134.3, 128.83, 128.78, 128.7, 128.3, 127.1, 126.9, 122.7, 117.4, 69.1, -2.68; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₂₅NOSi, 335.1705; found, 335.1703.



(*1E,4E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-(*tert*-butyl) oxime (**99**): To a solution of *O*-(*tert*-butyl)hydroxylamine hydrochloride (208 mg, 1.66 mmol, 1.3 eq.) and NaOAc (138 mg, 1.66 mmol, 1.3 eq.) in EtOH (5 mL) and H₂O (0.5 mL) was added *trans,trans*-dibenzalacetone (300 mg, 1.28 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 80 °C (silicone oil bath) for 24 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : CH₂Cl₂ = 2 : 1) to afford the title compound (140 mg, 36% yield) as white solid. mp 65–66 °C; IR (KBr) 2973, 1634, 1493, 1448, 1358, 1187, 992, 969, 894, 687 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.56–7.47 (m, 4H), 7.42–7.24 (m, 7H), 7.10 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 1.39 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 152.5, 136.9, 136.7, 136.1, 133.4, 128.7, 128.6, 128.1, 127.2, 126.9, 123.7, 118.0, 79.5, 27.7; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₂₃NO, 305.1780; found, 305.1782.

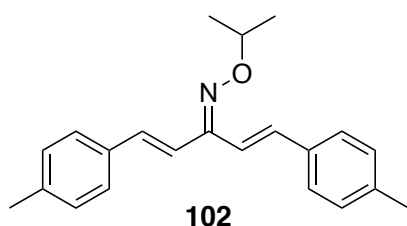


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-isopropyl oxime (**100**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) in DMF (2 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 32 mg, 0.80 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (167 mg, 1.0 mmol, 2.5 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (85 mg, 73% yield) as white solid. mp 56–57 °C; IR (KBr) 2973, 1634, 1493, 1448, 1358, 1187, 992, 969, 894, 687 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52–7.47 (m, 4H), 7.39–7.24 (m, 7H), 7.12 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.48 (m, 1H), 1.34 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 153.3, 136.7, 136.6, 136.5, 134.2, 128.8, 128.7, 128.2, 127.2, 126.9, 123.0, 117.8, 76.4, 21.8; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₂₁NO, 291.1623; found, 291.1624.

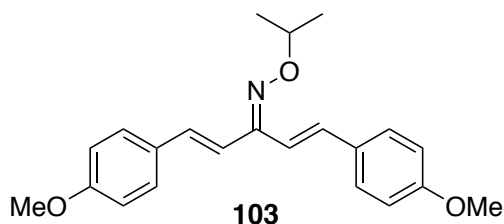


(1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one *O*-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl) oxime (**101**): To a solution of (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one oxime (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 48 mg, 1.20 mmol, 1.5 eq.) and 2-(chloromethoxy)ethyltrimethylsilane (267 mg, 1.6 mmol, 2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford the title compound (260 mg, 85% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2952, 1448, 1248, 1104, 995, 857,

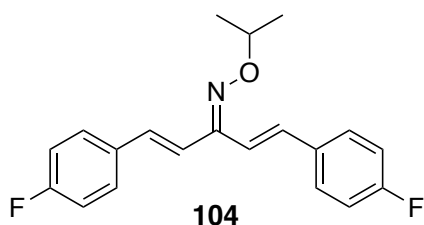
835, 754, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55–7.45 (m, 4H), 7.39–7.24 (m, 7H), 7.14 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 5.27 (s, 2H), 3.79–3.73 (m, 2H), 1.02–0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.3, 137.3, 136.4, 136.1, 135.4, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 127.8, 127.5, 122.2, 117.5, 97.3, 66.4, 18.0, –1.44; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$, 379.1968; found, 379.1964.



(1*E*,4*E*)-1,5-di-*p*-tolylpenta-1,4-dien-3-one *O*-isopropyl oxime (**102**): To a solution of hydroxylamine hydrochloride (318 mg, 4.58 mmol, 1.5 eq.) and pyridine (483 mg, 6.10 mmol, 2.0 eq.) in MeOH (30 mL) was added *trans,trans*-bis(4-methylbenzal)acetone (800 mg, 3.05 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 60 °C (silicone oil bath) for 16 h, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (30 mL) and cooled to 0 °C. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 244 mg, 6.10 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (663 mg, 3.97 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10 : 1$) to afford the title compound (465 mg, 48% yield) as white solid. mp 63–64 °C; IR (KBr) 1606, 1510, 1149, 1122, 965, 803 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45–7.36 (m, 4H), 7.24–7.12 (m, 5H), 7.08 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.46 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 153.6, 138.8, 138.2, 136.6, 134.1, 134.0, 133.8, 129.4, 129.3, 127.2, 126.8, 122.0, 116.9, 76.2, 21.8, 21.3, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$, 319.1936; found, 319.1940.

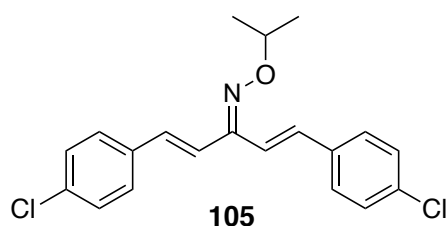


(1*E*,4*E*)-1,5-bis(4-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one *O*-isopropyl oxime (**103**): To a solution of hydroxylamine hydrochloride (248 mg, 3.57 mmol, 1.5 eq.) and pyridine (377 mg, 4.76 mmol, 2.0 eq.) in MeOH (12 mL) was added *trans,trans*-bis(4-methoxybenzal)acetone (700 mg, 2.38 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (20 mL) and cooled to 0 °C. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 190 mg, 4.76 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (525 mg, 3.09 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (326 mg, 39% yield) as pale yellow solid. mp 56–57 °C; IR (KBr) 2974, 1603, 1509, 1419, 1304, 1294, 1247, 1171, 1025, 976, 827, 773, 543, 506 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52–7.42 (m, 4H), 7.17 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.92–6.73 (m, 4H), 6.76 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.46 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 160.2, 159.7, 153.7, 136.1, 133.7, 129.6, 129.3, 128.6, 128.2, 120.8, 115.9, 114.13, 114.07, 76.1, 55.31, 55.28, 21.8; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₂H₂₅NO₃, 351.1834; found, 351.1838.



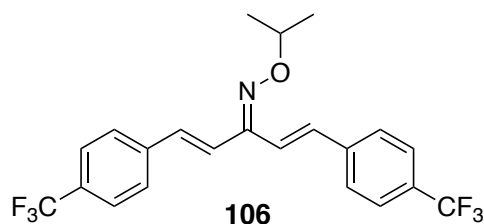
(1*E*,4*E*)-1,5-bis(4-fluorophenyl)penta-1,4-dien-3-one *O*-isopropyl oxime (**104**): To a solution of hydroxylamine hydrochloride (270 mg, 3.89 mmol, 1.5 eq.) and pyridine (410 mg, 5.18 mmol, 2.0 eq.) in MeOH (13 mL) was added *trans,trans*-bis(4-fluorobenzal)acetone (700 mg, 2.59 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, the

reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (20 mL) and cooled to 0 °C. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 207 mg, 5.18 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (573 mg, 3.37 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (400 mg, 47% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2974, 1600, 1505, 1413, 1369, 1224, 1157, 1119, 966, 820, 525, 497 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55–7.42 (m, 4H), 7.20 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 7.10–6.98 (m, 6H), 6.80 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.47 (m, 1H), 1.33 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.5, 161.2, 152.9, 135.3, 132.9, 132.8, 132.6, 128.9, 128.5, 122.6, 117.5, 115.9, 115.6, 76.5, 21.8; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₁₉F₂NO, 327.1435; found, 327.1436.



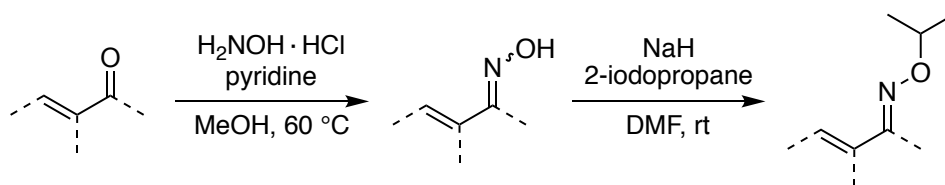
(1*E*,4*E*)-1,5-bis(4-chlorophenyl)penta-1,4-dien-3-one *O*-isopropyl oxime (**105**): To a solution of hydroxylamine hydrochloride (206 mg, 2.97 mmol, 1.5 eq.) and pyridine (313 mg, 3.96 mmol, 2.0 eq.) in MeOH (30 mL) was added *trans,trans*-bis(4-chlorobenzal)acetone (600 mg, 1.98 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at 60 °C (silicone oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (30 mL) and cooled to 0 °C. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 158 mg, 3.96 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (437 mg, 2.57 mmol, 1.3 eq.) at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (288 mg, 40% yield) as pale yellow solid. mp 70–71 °C; IR (KBr) 2976, 1489, 1404, 1368, 1344, 1325, 1147, 1115,

1089, 1010, 703, 485 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.48–7.38 (m, 4H), 7.37–7.29 (m, 4H), 7.23 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.48 (m, 1H), 1.34 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.7, 135.2, 135.1, 134.9, 134.6, 134.0, 132.8, 128.9, 128.4, 128.1, 123.4, 118.2, 76.6, 21.8; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}$, 359.0844, 361.0814; found, 359.0841, 361.0821.

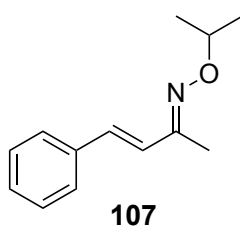


(1*E*,4*E*)-1,5-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one *O*-isopropyl oxime (**106**): To a solution of hydroxylamine hydrochloride (141 mg, 2.03 mmol, 1.5 eq.) and pyridine (214 mg, 2.70 mmol, 2.0 eq.) in MeOH (14 mL) was added *trans,trans*-bis(4-trifluoromethylbenzal)acetone (500 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (20 mL) and cooled to 0 $^\circ\text{C}$. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 108 mg, 2.70 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (300 mg, 1.76 mmol, 1.3 eq.) at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) to afford the title compound (292 mg, 50% yield) as pale yellow solid. mp 48–49 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2983, 1613, 1321, 1160, 1106, 966, 825, 619, 492 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.64–7.60 (m, 8H), 7.33 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.51 (m, 1H), 1.35 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 152.2, 140.0, 135.0, 132.5, 130.7, 130.3, 127.4, 127.0, 125.8, 125.7, 125.6, 125.2, 122.3, 122.2, 119.9, 77.0, 21.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}$, 427.1371; found, 427.1373.

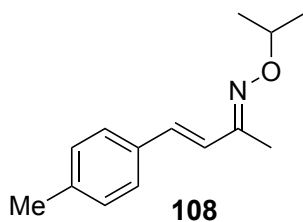
General procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis



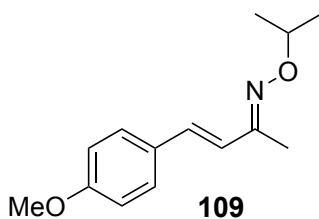
To a solution of α,β -unsaturated ketone (1.0 eq.) in MeOH (0.5 M) were added hydroxylamine hydrochloride (1.5 eq.) and pyridine (2.0 eq.). After the reaction mixture was stirred at $60\text{ }^\circ\text{C}$ (silicone oil bath) for 1 h, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl aq. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was dissolved in DMF (0.3 M) and cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. After the addition of NaH (63% dispersion in mineral oil, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (1.3 eq.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired O -isopropyl α,β -unsaturated oxime ethers.



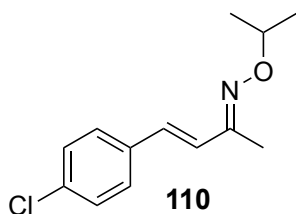
$(2E,3E)$ -4-phenylbut-3-en-2-one O -isopropyl oxime (**107**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (E) -4-phenylbut-3-en-2-one (1.0 g, 6.84 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : CH_2Cl_2 = 3 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 622 mg, 45% yield). IR (KBr) 2973, 1495, 1450, 1368, 1324, 1148, 1120, 961, 861, 828, 746, 689, 575, 474 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.50–7.44 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 3H), 6.90–6.75 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (d, 6H, J = 6.3 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.9, 136.7, 132.2, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 75.7, 21.8, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$, 203.1310; found, 203.1307.



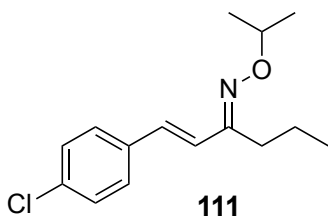
(*2E,3E*)-4-(*p*-tolyl)but-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**108**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-4-(*p*-tolyl)but-3-en-2-one (2.49 g, 15.5 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (white solid, 1.13 g, 34% yield). mp 46–47 °C; IR (KBr) 2971, 1510, 1321, 1149, 1123, 1019, 970, 807, 545 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.35 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.81–6.80 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.28 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.0, 138.1, 133.9, 132.1, 129.4, 126.6, 125.6, 75.6, 21.7, 21.2, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$, 217.1467; found, 217.1469.



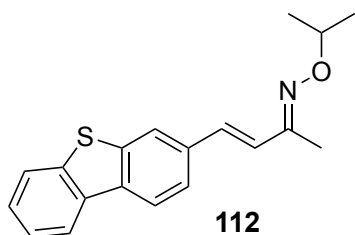
(*2E,3E*)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**109**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one (2.74 g, 14.4 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4 : 1$) afforded the title compound (white solid, 1.47 g, 44% yield). mp 68–69 °C; IR (KBr) 2968, 2919, 1601, 1509, 1366, 1326, 1248, 1176, 1146, 1025, 962, 858, 823 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.77–6.74 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.6, 155.1, 131.7, 129.4, 128.0, 124.4, 114.1, 75.5, 55.3, 21.7, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 233.1416; found, 233.1419.



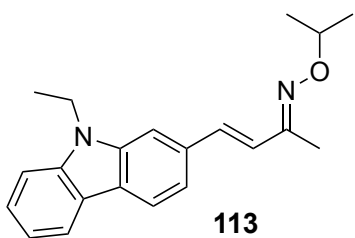
(*2E,3E*)-4-(4-chlorophenyl)but-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**110**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-4-(4-chlorophenyl)but-3-en-2-one (700 mg, 3.88 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : CH₂Cl₂ = 5 : 1) afforded the title compound (white solid, 461 mg, 50% yield). mp 47–48 °C; IR (KBr) 2979, 1589, 1489, 1368, 1325, 1147, 1120, 1087, 961, 858, 811, 698, 540, 481 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.38 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 6.75 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 4.39 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 154.6, 135.2, 133.7, 130.7, 128.9, 127.8, 127.3, 75.8, 21.7, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆ClNO, 237.0920, 239.0891; found, 237.0923, 239.0887.



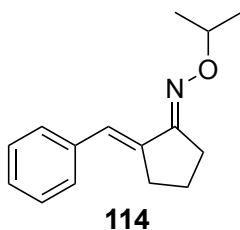
(*1E,3E*)-1-(4-chlorophenyl)hex-1-en-3-one *O*-isopropyl oxime (**111**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-1-(4-chlorophenyl)hex-1-en-3-one (1.67 g, 8.0 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : CH₂Cl₂ = 5 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 197 mg, 9% yield). IR (KBr) 2969, 1490, 1465, 1324, 1120, 1090, 1012, 807, 501 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.38 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.75 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.62–1.53 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz), 0.98 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 158.4, 135.3, 133.6, 130.4, 128.8, 127.8, 126.7, 75.7, 26.5, 21.7, 20.1, 14.3; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₂₀ClNO, 265.1233; found, 265.1232.



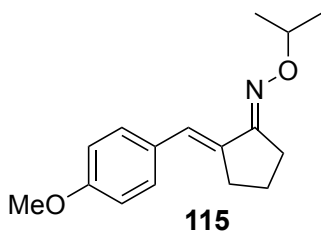
(2*E*,3*E*)-4-(dibenzo[*b,d*]thiophen-3-yl)but-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**112**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-4-(dibenzo[*b,d*]thiophen-3-yl)but-3-en-2-one (505 mg, 2.0 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (white solid, 461 mg, 59% yield). mp 90–91 °C; IR (KBr) 2973, 1466, 1429, 1368, 1226, 1151, 1114, 958, 796, 756, 726, 608 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.20 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.15–8.10 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.47–7.42 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.9, 139.8, 139.2, 136.0, 135.3, 133.3, 132.0, 126.9, 126.4, 125.3, 124.5, 122.9, 121.5, 119.7, 75.8, 21.8, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}$, 309.1187; found, 309.1198.



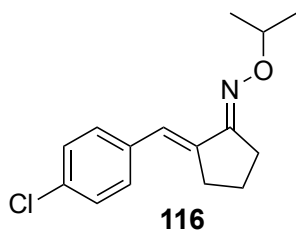
(2*E*,3*E*)-4-(9-ethyl-9*H*-carbazol-2-yl)but-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**113**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-4-(9-ethyl-9*H*-carbazol-2-yl)but-3-en-2-one (3.0 g, 8.96 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (white solid, 1.0 g, 35% yield). mp 88–89 °C; IR (KBr) 2976, 1738, 1622, 1598, 1333, 1233, 1116, 809, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.19 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.50–7.32 (m, 3H), 7.23 (ddd, 1H, $J = 8.4, 8.1, 1.5$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.41 (m, 1H), 4.33 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.12 (s, 3H), 1.42 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.4, 140.3, 140.0, 133.3, 127.8, 125.9, 124.6, 123.8, 123.3, 122.9, 120.4, 119.1, 108.6, 75.5, 37.6, 21.8, 13.8, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, 320.1889; found, 320.1893.



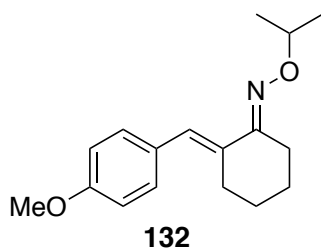
(*E*)-2-((*E*)-benzylidene)cyclopentan-1-one *O*-isopropyl oxime (**114**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-2-benzylidenecyclopentan-1-one (2.89 g, 16.8 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded the title compound (white solid, 2.50 g, 65% yield). mp 69–70 °C; IR (KBr) 2972, 1488, 1445, 1345, 1327, 1146, 1118, 1038, 969, 746, 696, 516 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.43–7.30 (m, 4H), 7.26–7.21 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 2.77 (td, 2H, $J = 7.5, 2.7$ Hz), 2.57 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.83 (tt, 2H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.29 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 161.5, 137.4, 137.3, 129.2, 128.3, 127.0, 122.2, 75.5, 31.4, 27.5, 22.6, 21.9; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$, 229.1467; found, 229.1464.



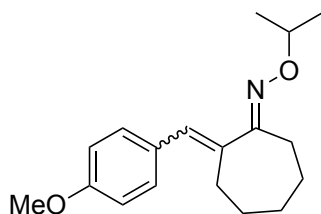
(*E*)-2-((*E*)-4-methoxybenzylidene)cyclopentan-1-one *O*-isopropyl oxime (**115**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentan-1-one (1.0 g, 4.94 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (white solid, 738 mg, 58% yield). mp 75–76 °C; IR (KBr) 2973, 1603, 1463, 1419, 1346, 1253, 1176, 1146, 1118, 1028, 899, 827, 528 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.18–7.16 (m, 1H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 4.40 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (td, 2H, $J = 7.5, 2.7$ Hz), 2.56 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.83 (tt, 2H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.29 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 161.8, 158.7, 135.0, 130.6, 130.2, 121.8, 113.8, 75.4, 55.2, 31.3, 27.5, 22.6, 21.9; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 259.1572; found, 259.1568.



(*E*)-2-((*E*)-4-chlorobenzylidene)cyclopentan-1-one *O*-isopropyl oxime (**116**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-2-(4-chlorobenzylidene)cyclopentan-1-one (0.98 g, 4.74 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (white solid, 645 mg, 52% yield). mp 49–50 °C; IR (KBr) 2967, 1489, 1366, 1344, 1149, 1116, 1090, 965, 888, 828, 816, 512 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.35–7.30 (m, 4H), 7.17–7.14 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.73 (td, 2H, *J* = 7.5, 2.4 Hz), 2.57 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.84 (tt, 2H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 1.29 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.3, 137.9, 135.9, 132.7, 130.3, 128.5, 120.9, 75.7, 31.3, 27.5, 22.6, 21.9; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₈ClNO, 263.1077; found, 263.1078.

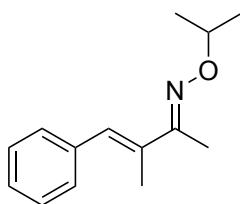


(*E*)-2-((*E*)-4-methoxybenzylidene)cyclohexan-1-one *O*-isopropyl oxime (**132**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-2-((*E*)-4-methoxybenzylidene)cyclohexan-1-one oxime (1.10 g, 5.09 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (white solid, 1.13 g, 81% yield). mp 76–77 °C; IR (KBr) 2971, 2933, 2835, 1605, 1509, 1463, 1367, 1301, 1250, 1177, 1146, 1122, 1035, 969, 889, 835, 749, 531 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.26 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 4.45–4.35 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.70–2.60 (m, 2H), 2.59–2.56 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 4H), 1.29 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.0, 158.5, 133.5, 131.1, 129.8, 126.6, 113.4, 75.1, 55.2, 29.0, 25.8, 24.9, 23.3, 21.9; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₇H₂₃NO₂, 273.1729; found, 273.1728.



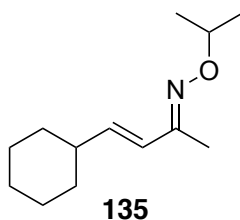
133

(*1E*)-2-(4-methoxybenzylidene)cycloheptan-1-one *O*-isopropyl oxime (**133**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*E*)-2-((*E*)-4-methoxybenzylidene)cycloheptan-1-one oxime (1.31 g, 5.69 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 916 mg, 56% yield). IR (KBr) 2971, 2928, 2854, 1606, 1573, 1509, 1455, 1368, 1301, 1251, 1176, 1150, 1123, 1035, 969, 888, 828, 750, 532 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, signals from the minor isomer are marked with an asterisk.) δ 8.00* (s, 1H), 7.52* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.89* (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.67 (s, 1H), 4.45–4.40 (m, 1H), 4.45–4.40* (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81* (s, 3H), 2.65–2.57 (m, 4H), 2.65–2.57* (m, 4H), 1.70–1.65 (m, 6H), 1.70–1.65* (m, 6H), 1.29 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 1.27* (d, 6H, $J = 6.0$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 163.9, 160.7, 158.3, 147.5, 138.0, 130.4, 129.9, 128.3, 127.3, 125.4, 114.1, 113.5, 75.4, 74.9, 55.3, 55.2, 30.5, 30.0, 28.1, 27.7, 24.9, 21.9, 21.7; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, 287.1885; found, 287.1886.

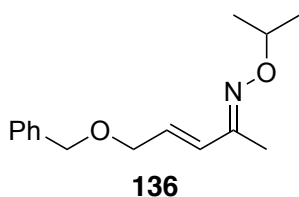


134

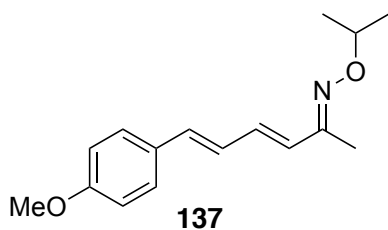
(*2E,3E*)-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**134**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*2E,3E*)-3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-one oxime (200 mg, 1.25 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 230 mg, 85% yield). IR (KBr) 2973, 1440, 1370, 1324, 1276, 1150, 1124, 1019, 975, 915, 857, 742, 698, 579, 506 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.40–7.24 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.28 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 155.9, 137.6, 135.6, 129.6, 129.3, 128.1, 126.8, 75.4, 21.7, 14.2, 10.9; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$, 217.1467; found, 217.1468.



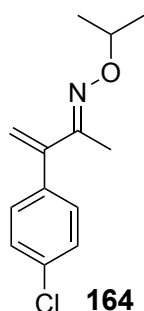
(*2E,3E*)-4-cyclohexylbut-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**135**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*2E,3E*)-4-cyclohexylbut-3-en-2-one oxime (500 mg, 3.28 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : CH₂Cl₂ = 4 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 326 mg, 48% yield). IR (KBr) 2973, 2925, 2852, 1448, 1369, 1323, 1150, 1123, 965, 750, 581 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.10 (dd, 1H, *J* = 16.2, 1.8 Hz), 5.95 (dd, 1H, *J* = 16.2, 6.6 Hz), 4.36–4.27 (m, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.40–1.10 (m, 5H), 1.24 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.0, 140.8, 125.5, 75.2, 40.9, 32.6, 26.1, 25.9, 21.7, 10.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃NO, 209.1780; found, 209.1779.



(*2E,3E*)-5-(benzyloxy)pent-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**136**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*2E,3E*)-5-(benzyloxy)pent-3-en-2-one oxime (1.05 g, 5.52 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded the title compound (pale yellow oil, 461 mg, 34% yield). IR (KBr) 2974, 1455, 1369, 1274, 1120, 970, 749, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40–7.28 (m, 5H), 6.37 (dd, 1H, *J* = 16.2, 1.5 Hz), 6.09 (td, 1H, *J* = 16.2, 6.0 Hz), 4.53 (s, 3H), 4.36–4.30 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H, *J* = 6.0, 1.5 Hz), 1.95 (s, 3H), 1.25 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 154.0, 138.1, 130.4, 130.0, 128.4, 127.7, 127.6, 75.5, 72.3, 70.3, 21.7, 10.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₂₁NO₂, 247.1572; found, 247.1577.

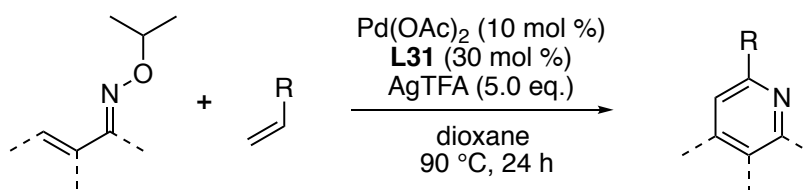


(*2E,3E,5E*)-6-(4-methoxyphenyl)hexa-3,5-dien-2-one *O*-isopropyl oxime (**137**): Following the general procedure for unsymmetrical α,β -unsaturated oxime ether synthesis with (*2E,3E,5E*)-6-(4-methoxyphenyl)hexa-3,5-dien-2-one oxime (1.08 g, 5.33 mmol), purification by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 605 mg, 44% yield). mp 85–86 °C; IR (KBr) 2968, 2927, 1599, 1511, 1457, 1367, 1257, 1151, 1120, 1027, 990, 971, 840, 818, 806, 749, 539, 516 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.80–6.58 (m, 3H), 6.36 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 4.39–4.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.27 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.5, 155.0, 133.8, 133.0, 129.8, 129.3, 127.8, 126.7, 114.1, 75.6, 55.3, 21.7, 10.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 259.1572; found, 259.1575.



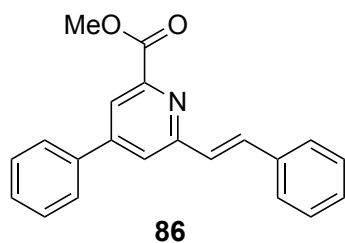
(*E*)-3-(4-chlorophenyl)but-3-en-2-one *O*-isopropyl oxime (**164**): To a solution of α,β -unsaturated oxime (270 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq.) in DMF (7 mL) were added NaH (63% dispersion in mineral oil, 110 mg, 2.76 mmol, 2.0 eq.) and 2-iodopropane (282 mg, 1.66 mmol, 1.2 eq.) at 0 °C. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the title compound (203 mg, 62% yield) as colorless oil. IR (KBr) 2974, 1490, 1368, 1120, 1092, 1013, 962, 902, 828, 757, 723, 662, 593 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.30–7.25 (m, 4H), 5.52 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 5.41 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 4.40–4.28 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.22 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 154.7, 146.1, 137.8, 133.4, 129.8, 128.0, 117.3, 75.5, 21.7, 12.8; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}$, 237.0920; found, 237.0921.

General Procedure for Pyridine Synthesis

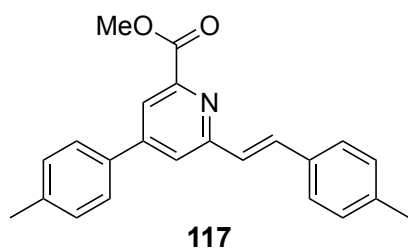


General Procedure A : To a solution of α,β -unsaturated oxime (1.0 eq.), alkene (3.0 eq.), AgTFA (5.0 eq.), **L31** (30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol %). After stirring at $90\text{ }^\circ\text{C}$ (silicone oil bath) for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH_2 silica gel.

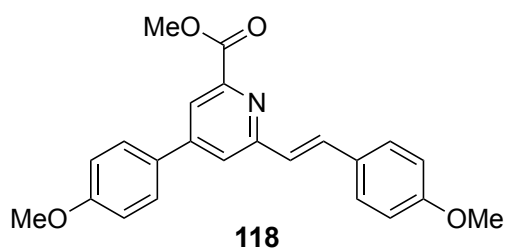
General Procedure B : To a solution of α,β -unsaturated oxime (1.0 eq.), alkene (1.5 eq.), AgTFA (5.0 eq.), **L31** (30 mol %) in dioxane (2.0 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol %). After stirring at $90\text{ }^\circ\text{C}$ (silicone oil bath) for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH_2 silica gel.



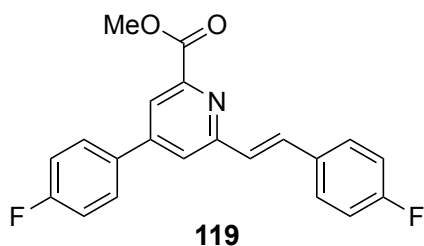
methyl (*E*)-4-phenyl-6-styrylpicolinate (**86**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **100** (50 mg, 0.17 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (white solid, 46 mg, 85% yield). mp $100\text{--}101\text{ }^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2950, 1717, 1593, 1546, 1496, 1357, 1237, 1142, 969, 889, 759, 690, 625, 551 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.23 (d, 1H, $J = 1.5\text{ Hz}$), 7.85 (d, 1H, $J = 1.5\text{ Hz}$), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.67–7.58 (m, 3H), 7.57–7.45 (m, 3H), 7.44–7.28 (m, 4H), 4.06 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.0, 156.8, 150.1, 148.4, 137.4, 136.3, 134.3, 129.5, 129.2, 128.8, 128.6, 127.6, 127.3, 127.1, 122.1, 121.5, 53.0; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 315.1259; found, 315.1247.



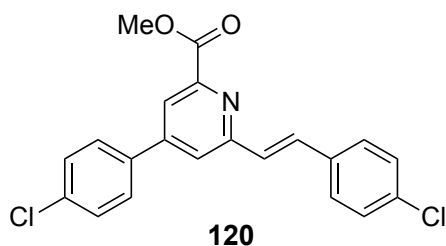
methyl (*E*)-6-(4-methylstyryl)-4-(*p*-tolyl)picolinate (**117**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **102** (64 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (white solid, 63 mg, 91% yield). mp 121–122 °C; IR (KBr) 2950, 1710, 1591, 1542, 1442, 1354, 1254, 1150, 979, 820, 808, 477 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.20 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.70–7.61 (m, 3H), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 4.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.1, 156.9, 149.9, 148.4, 139.7, 138.7, 134.5, 134.1, 133.6, 129.9, 129.5, 127.2, 126.9, 126.8, 121.7, 121.1, 53.0, 21.3, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₃H₂₁NO₂, 343.1572; found, 343.1559.



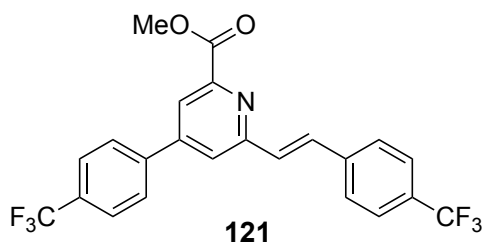
methyl (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-(4-methoxystyryl)picolinate (**118**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **103** (70 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 64 mg, 85% yield). mp 133–134 °C; IR (KBr) 2952, 1716, 1596, 1540, 1510, 1441, 1361, 1294, 1247, 1171, 1140, 1020, 968, 828, 538, 507 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.05 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.2, 160.8, 160.1, 157.1, 149.4, 148.3, 133.7, 129.7, 129.1, 128.6, 128.3, 125.6, 121.2, 120.6, 114.6, 114.2, 55.4, 55.3, 53.0; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₃H₂₁NO₄, 375.1471; found, 375.1467.



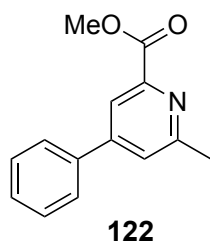
methyl (*E*)-4-(4-fluorophenyl)-6-(4-fluorostyryl)picolinate (**119**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **104** (65 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (pale yellow oil, 45 mg, 65% yield). IR (KBr) 2953, 1721, 1597, 1544, 1509, 1441, 1357, 1228, 1158, 970, 834, 786, 650, 556, 495 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.18 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.74–7.63 (m, 3H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 3H), 7.13–7.05 (m, 2H), 4.06 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.9, 165.4, 164.6, 162.0, 161.3, 156.7, 149.1, 148.6, 133.5, 133.3, 132.5, 132.4, 129.0, 128.9, 128.8, 127.2, 122.0, 121.3, 116.5, 116.2, 116.0, 115.7, 53.1; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₁₅F₂NO₂, 351.1071; found, 351.1058.



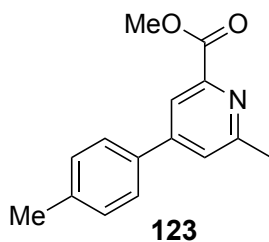
methyl (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-6-(4-chlorostyryl)picolinate (**120**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **105** (43 mg, 0.12 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 33 mg, 70% yield). mp 75–76 °C; IR (KBr) 2921, 1722, 1600, 1542, 1490, 1445, 1359, 1253, 1147, 1093, 1012, 971, 823, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.71–7.63 (m, 3H), 7.57–7.48 (m, 4H), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.06 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.8, 156.6, 149.0, 148.7, 135.9, 135.8, 134.7, 134.5, 133.2, 129.5, 129.0, 128.4, 128.3, 127.9, 122.1, 121.3, 53.1; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₁₅Cl₂NO₂, 383.0480; found, 383.0487.



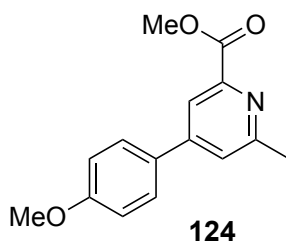
methyl (*E*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)styryl)picolinate (**121**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **106** (43 mg, 0.10 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 30 mg, 66% yield). mp 49–50 °C; IR (KBr) 1724, 1599, 1545, 1319, 1254, 1163, 1109, 1063, 1016, 840, 825, 750, 625, 589 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.26 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.85–7.63 (m, 10H), 7.42 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 4.08 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.6, 156.3, 148.9, 140.8, 139.6, 133.2, 131.8, 131.4, 130.6, 130.2, 129.5, 127.6, 127.4, 126.3, 126.2, 125.8, 122.8, 122.0, 53.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₃H₁₅F₆NO₂, 451.1007; found, 451.1020.



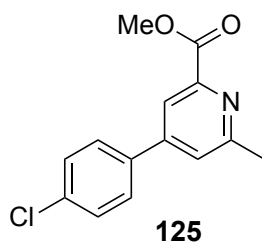
methyl 6-methyl-4-phenylpicolinate (**122**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **107** (41 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (pale yellow oil, 31 mg, 68% yield). IR (KBr) 2950, 1717, 1599, 1553, 1436, 1344, 1143, 1079, 1008, 757, 694, 633 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.68 (dd, 2H, *J* = 9.0, 1.5 Hz), 7.58–7.40 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.1, 159.5, 149.7, 148.0, 137.3, 129.4, 129.1, 127.0, 124.5, 120.6, 53.0, 24.7; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₃NO₂, 227.0946; found, 227.0951.



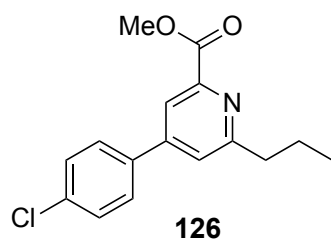
methyl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**123**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 39 mg, 80% yield). mp 72–73 °C; IR (KBr) 2950, 1720, 1602, 1546, 1515, 1438, 1384, 1341, 1250, 1140, 1073, 818, 786, 535, 484 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.20 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.03 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.1, 159.4, 149.6, 148.0, 139.6, 134.4, 129.9, 126.8, 124.2, 120.4, 52.9, 24.7, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₅NO₂, 241.1103; found, 241.1096.



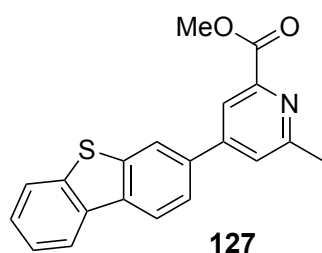
methyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methylpicolinate (**124**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **109** (41 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 39 mg, 75% yield). mp 69–70 °C; IR (KBr) 2957, 1710, 1604, 1515, 1344, 1290, 1248, 1180, 1144, 1026, 831, 787, 580, 506 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.03 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.2, 160.7, 159.3, 149.1, 147.9, 129.5, 128.2, 123.7, 120.0, 114.5, 55.3, 52.9, 24.7; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₅NO₃, 257.1052; found, 257.1057.



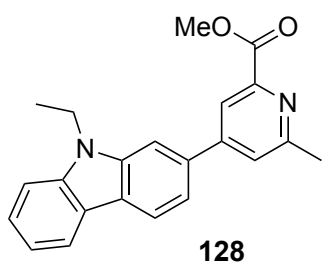
methyl 4-(4-chlorophenyl)-6-methylpicolinate (**125**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **110** (48 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded the title compound (white solid, 34 mg, 64% yield). mp 82–83 °C; IR (KBr) 2949, 1707, 1606, 1498, 1386, 1342, 1254, 1146, 1095, 1012, 823, 787, 768 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.03 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.9, 159.7, 148.5, 148.2, 135.8, 135.7, 129.4, 128.3, 124.2, 120.4, 53.0, 24.7; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₄H₁₂ClNO₂, 261.0557, 263.0527; found, 261.0562, 263.0522.



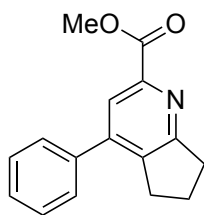
methyl 4-(4-chlorophenyl)-6-propylpicolinate (**126**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **111** (53 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (white solid, 37 mg, 64% yield). mp 45–46 °C; IR (KBr) 2950, 1722, 1603, 1546, 1495, 1448, 1359, 1337, 1245, 1146, 1093, 1012, 988, 828, 787, 768, 489, 474 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.03 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 1.87–1.78 (m, 2H), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.1, 163.7, 148.4, 148.3, 136.0, 135.7, 129.4, 128.3, 123.5, 120.6, 53.0, 40.5, 23.4, 13.9; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₆H₁₆ClNO₂, 289.0870; found, 289.0871.



methyl 4-(dibenzo[*b,d*]thiophen-3-yl)-6-methylpicolinate (**127**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **112** (62 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 32 mg, 48% yield). mp 42–43 °C; IR (KBr) 2950, 1715, 1600, 1432, 1342, 1140, 1076, 1062, 872, 730 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.42 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.32 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.29–8.22 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.92–7.85 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.55–7.47 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.1, 159.6, 149.7, 148.1, 140.7, 139.9, 136.3, 135.1, 133.8, 127.3, 125.4, 124.7, 124.6, 123.5, 123.0, 121.7, 120.7, 120.0, 53.0, 24.8; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₁₅NO₂S, 333.0823; found, 333.0824.

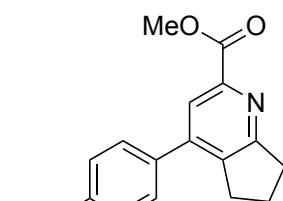


methyl 4-(9-ethyl-9*H*-carbazol-2-yl)-6-methylpicolinate (**128**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **113** (64 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (yellow oil, 38 mg, 55% yield). IR (KBr) 2950, 1717, 1594, 1378, 1345, 1228, 1142, 875, 786, 747, 730 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.44 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.18 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.8 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.56–7.43 (m, 3H), 7.29 (td, 1H, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 4.06 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.47 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.4, 159.3, 150.6, 147.9, 140.6, 140.5, 127.9, 126.3, 124.7, 124.3, 123.7, 122.9, 120.6, 119.5, 119.2, 109.0, 108.8, 53.0, 37.8, 24.8, 13.8; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₂H₂₀N₂O₂, 344.1525; found, 344.1520.



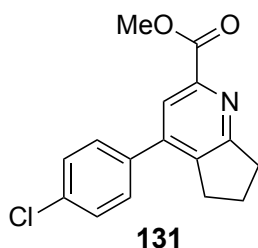
129

methyl 4-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxylate (**129**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **114** (46 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded the title compound (white solid, 42 mg, 83% yield). mp 137–138 °C; IR (KBr) 2947, 1721, 1579, 1502, 1432, 1240, 996, 774, 730, 622 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.60–7.40 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.12 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.10 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.16 (tt, 2H, *J* = 7.5, 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.4, 166.3, 146.6, 145.9, 139.0, 137.8, 128.7, 128.2, 123.0, 52.8, 34.6, 31.1, 23.6; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₆H₁₅NO₂, 253.1103; found, 253.1104.

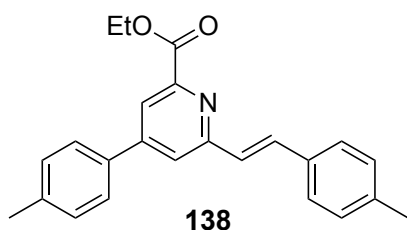


130

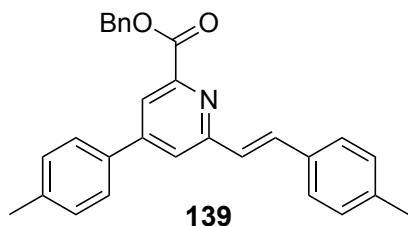
methyl 4-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxylate (**130**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (52 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded the title compound (white solid, 40 mg, 70% yield). mp 115–116 °C; IR (KBr) 2931, 1703, 1607, 1512, 1378, 1362, 1290, 1247, 1177, 1123, 1026, 988, 833, 788, 640, 575, 512 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.01 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.10 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.15 (tt, 2H, *J* = 7.5, 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.3, 166.4, 160.0, 146.5, 145.5, 138.5, 130.0, 129.5, 122.7, 114.1, 55.3, 52.8, 34.6, 31.3, 23.6; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₇H₁₇NO₃, 283.1208; found, 283.1210.



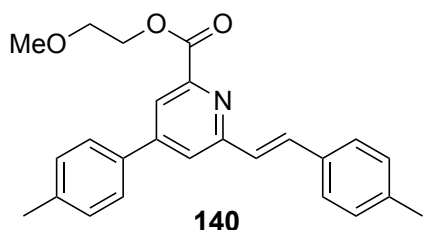
methyl 4-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxylate (**131**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **116** (53 mg, 0.20 mmol) and methyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (white solid, 53 mg, 91% yield). mp 108–109 °C; IR (KBr) 2950, 1707, 1586, 1494, 1377, 1357, 1245, 1090, 1013, 833, 787, 740, 488, 475 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.18 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.07 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.17 (tt, 2H, *J* = 7.8, 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.5, 166.1, 146.7, 144.7, 138.8, 136.1, 134.9, 129.5, 129.0, 122.6, 52.8, 34.5, 31.0, 23.5; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₆H₁₄ClNO₂, 287.0713, 289.0684; found, 287.0721, 289.0690.



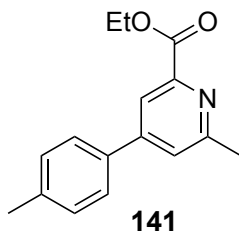
ethyl (*E*)-6-(4-methylstyryl)-4-(*p*-tolyl)picolinate (**138**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **102** (32 mg, 0.10 mmol) and ethyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (pale yellow oil, 31 mg, 86% yield). IR (KBr) 2921, 1717, 1594, 1540, 1515, 1235, 1134, 1033, 971, 817, 748, 484 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.18 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.81 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.67 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.52 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.6, 156.9, 149.8, 148.7, 139.6, 138.7, 134.6, 134.1, 129.9, 129.8, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 121.6, 121.0, 62.0, 21.32, 21.27, 14.4; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₄H₂₃NO₂, 356.1729; found, 356.1718.



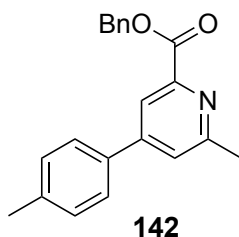
benzyl (*E*)-6-(4-methylstyryl)-4-(*p*-tolyl)picolinate (**139**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **102** (32 mg, 0.10 mmol) and benzyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 33 mg, 79% yield). mp 74–75 °C; IR (KBr) 2919, 1711, 1596, 1537, 1513, 1376, 1349, 1238, 1139, 978, 821, 807, 749, 696, 489 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.55–7.47 (m, 4H), 7.45–7.26 (m, 6H), 7.20 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.50 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.4, 157.0, 149.9, 148.5, 139.6, 138.7, 135.8, 134.6, 134.2, 133.6, 129.9, 129.5, 128.6, 128.4, 128.3, 127.2, 126.9, 126.8, 121.8, 121.2, 67.4, 21.3, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₉H₂₅NO₂, 419.1885; found, 419.1872.



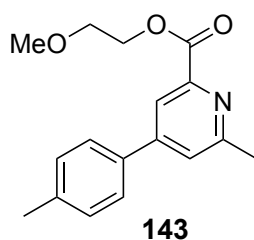
2-methoxyethyl (*E*)-6-(4-methylstyryl)-4-(*p*-tolyl)picolinate (**140**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **102** (32 mg, 0.10 mmol) and 2-methoxyethyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 36 mg, 93% yield). mp 80–81 °C; IR (KBr) 2876, 1708, 1596, 1542, 1515, 1443, 1371, 1237, 1150, 1124, 979, 818, 805, 783, 741 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.26–7.21 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.54 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.74 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.5, 157.0, 149.9, 148.3, 139.6, 138.7, 134.6, 134.1, 133.6, 129.9, 129.5, 127.2, 126.9, 126.8, 121.8, 121.2, 70.4, 64.7, 59.1, 21.3, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅NO₃, 387.1834; found, 387.1826.



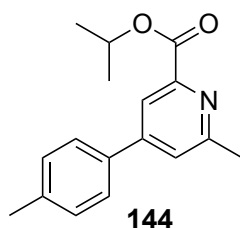
ethyl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**141**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and ethyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (white solid, 40 mg, 80% yield). mp 52–53 °C; IR (KBr) 2976, 2933, 1712, 1601, 1547, 1399, 1338, 1247, 1142, 1075, 1015, 818, 787, 739, 481 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.51 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.6, 159.4, 149.5, 148.3, 139.5, 134.5, 129.8, 126.8, 124.0, 120.3, 61.9, 24.7, 21.2, 14.3; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₆H₁₇NO₂, 255.1259; found, 255.1268.



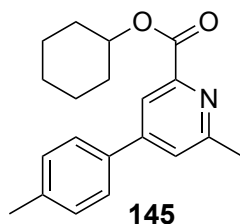
benzyl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**142**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and benzyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (white solid, 43 mg, 70% yield). mp 80–81 °C; IR (KBr) 3404, 2923, 1715, 1603, 1547, 1453, 1338, 1143, 1075, 955, 820, 786, 747, 695, 501, 478 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.15 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.58–7.48 (m, 5H), 7.40–7.26 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.4, 159.5, 149.6, 148.1, 139.6, 135.9, 134.5, 129.9, 128.5, 128.3, 126.9, 124.2, 120.5, 67.4, 24.7, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉NO₂, 317.1416; found, 317.1420.



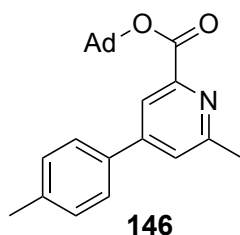
2-methoxyethyl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**143**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and 2-methoxyethyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 38 mg, 66% yield). IR (KBr) 2925, 1715, 1600, 1549, 1516, 1338, 1237, 1149, 1124, 817, 786, 744, 478 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.09 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.45 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 4.51 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.71 (t, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.36 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.5, 159.5, 149.6, 147.9, 139.5, 134.5, 129.8, 126.9, 124.3, 124.1, 120.5, 120.4, 70.3, 64.5, 59.0, 58.9, 24.7, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₇H₁₉NO₃, 285.1365; found, 285.1368.



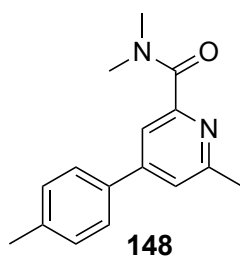
isopropyl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**144**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and isopropyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (white solid, 51 mg, 95% yield). mp 94–95 °C; IR (KBr) 2978, 1711, 1601, 1547, 1378, 1354, 1254, 1103, 1075, 909, 818, 787, 488, 421 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 5.40–5.30 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.0, 159.4, 149.5, 148.6, 139.4, 134.6, 129.8, 126.9, 123.9, 120.1, 69.4, 24.7, 21.8, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₇H₁₉NO₂, 269.1416; found, 269.1418.



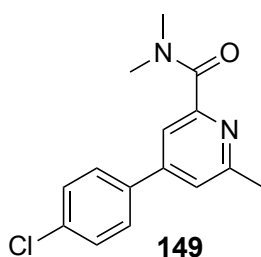
cyclohexyl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**145**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and cyclohexyl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 59 mg, 94% yield). IR (KBr) 2934, 2857, 1710, 1600, 1549, 1516, 1341, 1146, 1012, 817, 787, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.10 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 5.14–5.05 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.15–2.00 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.70–1.20 (m, 6H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.8, 159.4, 149.4, 148.7, 139.4, 134.7, 129.8, 126.8, 123.9, 120.1, 74.2, 31.6, 25.4, 24.7, 23.9, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₂₃NO₂, 309.1729; found, 309.1732.



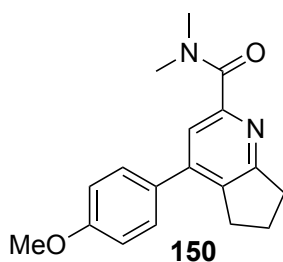
(3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl 6-methyl-4-(*p*-tolyl)picolinate (**146**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and adamantan-1-yl acrylate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 60 mg, 83% yield). IR (KBr) 2909, 1731, 1708, 1600, 1549, 1516, 1344, 1150, 1053, 815, 787, 756, 477 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.04 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35–2.30 (m, 6H), 2.25–2.20 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 6H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 164.0, 159.3, 149.5, 149.4, 139.3, 134.8, 129.8, 126.9, 123.6, 119.9, 82.1, 41.2, 36.2, 30.9, 24.7, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₄H₂₇NO₂, 361.2042; found, 361.2037.



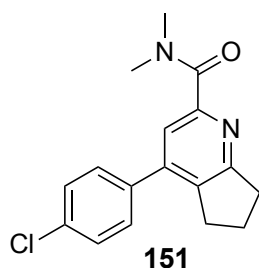
N,N,6-trimethyl-4-(*p*-tolyl)picolinamide (**148**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **108** (43 mg, 0.20 mmol) and *N,N*-dimethylacrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (AcOEt only) afforded the title compound (colorless oil, 22 mg, 43% yield). IR (KBr) 2924, 1633, 1599, 1549, 1449, 1260, 1163, 814, 759, 673 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.5, 157.9, 154.5, 149.6, 139.4, 134.8, 129.8, 126.8, 121.4, 118.0, 39.0, 35.6, 24.5, 21.2; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₆H₁₈N₂O, 254.1419; found, 254.1418.



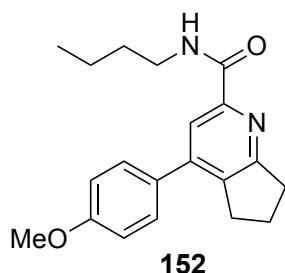
4-(4-chlorophenyl)-*N,N*,6-trimethylpicolinamide (**149**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **110** (24 mg, 0.10 mmol) and *N,N*-dimethylacrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (AcOEt only) afforded the title compound (colorless oil, 17 mg, 62% yield). IR (KBr) 2927, 1631, 1601, 1493, 1398, 1260, 1119, 1092, 1075, 1012, 827, 805, 774, 669, 477 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.57 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.2, 158.1, 154.7, 148.5, 136.3, 135.5, 129.3, 128.3, 121.4, 118.2, 39.0, 35.7, 24.5; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₅H₁₅ClN₂O, 274.0873; found, 274.0869.



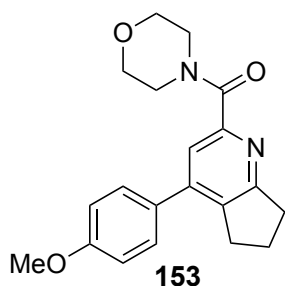
4-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxamide (**150**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and *N,N*-dimethylacrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (AcOEt only) afforded the title compound (colorless oil, 26 mg, 88% yield). IR (KBr) 2936, 1631, 1581, 1512, 1399, 1250, 1177, 1105, 1028, 833, 568 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.41 (s, 1H), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.10–3.05 (m, 4H), 2.20–2.10 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.7, 165.4, 159.9, 152.9, 145.7, 135.1, 130.4, 129.4, 120.0, 114.1, 55.3, 39.1, 35.6, 34.4, 31.1, 23.5; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₂, 296.1525; found, 296.1523.



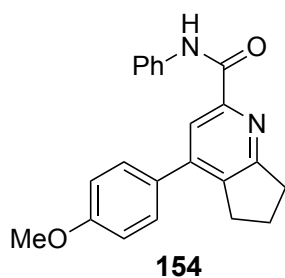
4-(4-chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxamide (**151**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **116** (26 mg, 0.10 mmol) and *N,N*-dimethylacrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 28 mg, 94% yield). IR (KBr) 2933, 1630, 1492, 1396, 1364, 1258, 1167, 1107, 1087, 1012, 905, 830, 750, 474 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.44 (s, 4H), 7.41 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.11–3.00 (m, 4H), 2.19–2.13 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.4, 165.7, 153.1, 144.9, 136.5, 135.4, 134.7, 129.4, 128.9, 120.2, 39.1, 35.7, 34.4, 30.8, 23.4; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₇H₁₇ClN₂O, 300.1029, 302.1000; found, 300.1017, 302.0986.



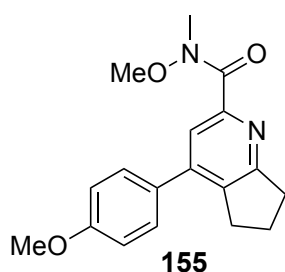
N-butyl-4-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxamide (**152**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and *N*-butyl acrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 27 mg, 84% yield). IR (KBr) 2930, 1667, 1609, 1510, 1291, 1247, 1176, 1029, 831, 572, 514 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.15–8.05 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.48 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.11–3.02 (m, 4H), 2.18–2.10 (m, 2H), 1.70–1.64 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.4, 164.9, 159.9, 148.8, 145.7, 137.1, 130.4, 129.6, 119.3, 114.0, 55.3, 39.1, 34.2, 31.8, 31.2, 23.7, 20.2, 13.8; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₂₄N₂O₂, 324.1838; found, 324.1835.



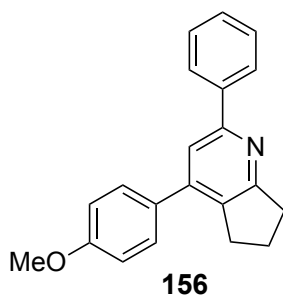
(4-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridin-2-yl)(morpholino)methanone (**153**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and 4-acryloylmorpholine, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (AcOEt only) afforded the title compound (colorless oil, 30 mg, 90% yield). IR (KBr) 2909, 2852, 1630, 1609, 1581, 1513, 1432, 1291, 1247, 1177, 1112, 1029, 833, 563 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.45 (s, 1H), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.85–3.75 (m, 4H), 3.75–3.60 (m, 4H), 3.15–3.04 (m, 4H), 2.20–2.09 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.2, 165.6, 159.9, 152.0, 145.8, 135.5, 130.2, 129.4, 120.6, 114.1, 67.0, 66.8, 55.3, 47.9, 42.7, 34.5, 31.1, 23.5; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂N₂O₃, 338.1630; found, 338.1636.



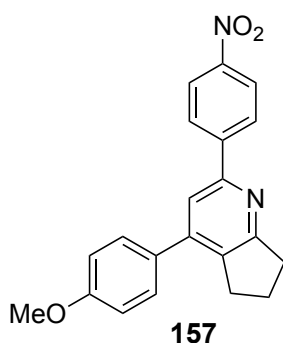
4-(4-methoxyphenyl)-*N*-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxamide (**154**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and *N*-phenyl acrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded the title compound (white solid, 20 mg, 58% yield). mp 166–167 °C; IR (KBr) 3343, 2921, 1678, 1589, 1512, 1436, 1359, 1291, 1251, 1176, 1029, 904, 833, 754, 692, 565, 504 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.51 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.39 (dd, 2H, *J* = 9.0, 7.5 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.01 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.15–3.09 (m, 4H), 2.25–2.15 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.5, 162.7, 160.0, 148.5, 146.1, 138.0, 137.8, 130.3, 129.6, 129.0, 124.0, 119.7, 119.6, 114.1, 55.4, 34.2, 31.3, 23.7; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₂H₂₀N₂O₂, 344.1525; found, 344.1513.



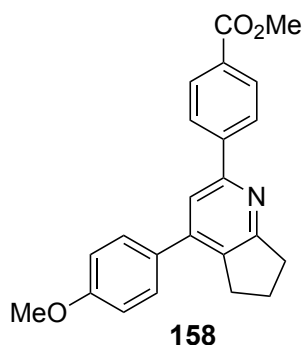
N-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-*N*-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-2-carboxamide (**155**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and *N*-methoxy-*N*-methyl acrylamide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (white solid, 15 mg, 48% yield). mp 114–115 °C; IR (KBr) 2946, 1641, 1607, 1584, 1512, 1435, 1395, 1251, 1174, 1028, 831, 563, 475, 437 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.13–3.04 (m, 4H), 2.20–2.10 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 165.7, 159.9, 151.4, 145.4, 135.9, 130.4, 129.5, 120.2, 114.1, 61.4, 55.3, 34.4, 31.1, 23.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₀N₂NaO₃, 335.1372; found, 335.1370.



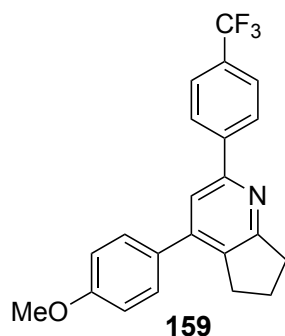
4-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridine (**156**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and styrene, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (white solid, 10 mg, 33% yield). mp 136–137 °C; IR (KBr) 2927, 1727, 1604, 1513, 1455, 1442, 1254, 1179, 1115, 835, 774, 693, 565 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.97 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.53–7.40 (m, 6H), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.15 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.07 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.20–2.13 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.6, 159.7, 156.4, 145.5, 140.0, 132.9, 131.3, 129.4, 128.6, 128.4, 127.0, 117.9, 114.1, 55.4, 34.8, 30.8, 23.6; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₁₉NO, 301.1467; found, 301.1469.



4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridine (**157**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and 4-nitrostyrene, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 16 mg, 46% yield). mp 172–173 °C; IR (KBr) 2924, 2850, 1581, 1512, 1441, 1338, 1253, 1174, 1024, 833, 694, 572 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.30 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.18 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.03 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.16 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.10 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.25–2.10 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.3, 159.9, 153.6, 147.8, 146.1, 145.8, 134.6, 130.7, 129.4, 127.6, 123.9, 118.6, 114.2, 55.4, 34.7, 30.9, 23.5; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₁H₁₈N₂O₃, 346.1317; found, 346.1307.

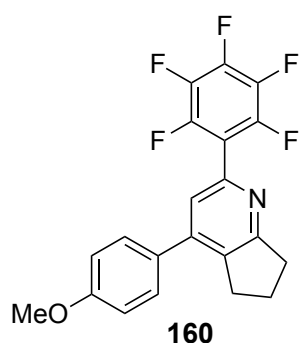


methyl 4-(4-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-2-yl)benzoate (**158**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and methyl 4-vinylbenzoate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 3 : 1) afforded the title compound (white solid, 20 mg, 56% yield). mp 110–111 °C; IR (KBr) 2957, 1724, 1607, 1587, 1513, 1366, 1277, 1258, 1180, 1106, 1038, 1013, 860, 827, 776, 706, 509 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.13 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.16 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.08 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20–2.13 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.0, 166.9, 159.8, 155.1, 145.6, 144.3, 133.8, 131.1, 130.0, 129.8, 129.4, 126.8, 118.3, 114.1, 55.4, 52.1, 34.7, 30.9, 23.6; HRMS (EI-quadrupole) m/z : [M]⁺ Calcd for C₂₃H₂₁NO₃, 359.1521; found, 359.1522.



4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (**159**): Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and 4-trifluoromethylstyrene, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (white solid, 33 mg, 89% yield). mp 104–105 °C; IR (KBr) 2960, 2921, 1609, 1512, 1324, 1251, 1157, 1106, 1073, 1060, 833, 578 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.16 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.20–2.13 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.0, 159.9, 154.7, 145.8, 133.9, 131.0, 129.4, 127.2, 125.6, 125.5, 118.2,

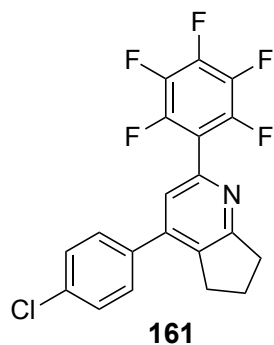
114.1, 55.4, 34.7, 30.9, 23.6; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{22}H_{18}F_3NO$, 369.1340; found, 369.1346.



4-(4-methoxyphenyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridine (**160**):

Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and pentafluorostyrene, purification by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 36 mg, 91% yield). mp 87–88 °C; IR (KBr) 2937, 2840, 1610, 1584, 1513, 1495, 1441, 1368, 1307, 1248, 1075, 1030, 985, 956, 891, 833, 804, 565, 524 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.46 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.20–3.09 (m, 4H), 2.21–2.15 (m, 2H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 167.3, 160.0, 145.6, 144.6, 134.9, 130.2, 129.5, 122.7, 114.2, 55.4, 34.6, 31.0, 23.4; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[M]^+$ Calcd for $C_{21}H_{14}F_5NO$, 391.0996; found, 391.1001.

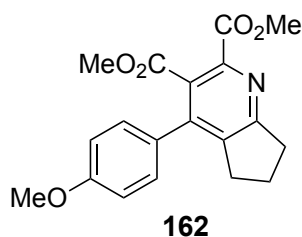
1.0 mmol scale synthesis: Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (259 mg, 1.0 mmol) and pentafluorostyrene, purification by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 290 mg, 74% yield).



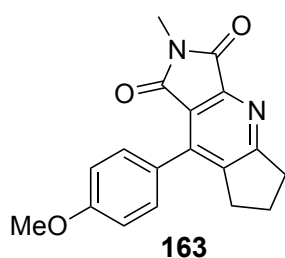
4-(4-chlorophenyl)-2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridine (**161**):

Following the general procedure A for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **116** (26 mg, 0.10 mmol) and pentafluorostyrene, purification by flash column chromatography on NH_2

silica gel (hexane : AcOEt = 4 : 1) afforded the title compound (pale yellow solid, 37 mg, 93% yield). mp 107–108 °C; IR (KBr) 2964, 1584, 1519, 1493, 1439, 1366, 1076, 985, 830, 804, 521, 469 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60–7.40 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 3.17 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 3.09 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.25–2.15 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 167.6, 144.8, 136.4, 135.2, 134.9, 129.5, 129.0, 122.7, 34.6, 30.8, 23.3; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₀H₁₁ClF₅N, 395.0500; found, 395.0503.



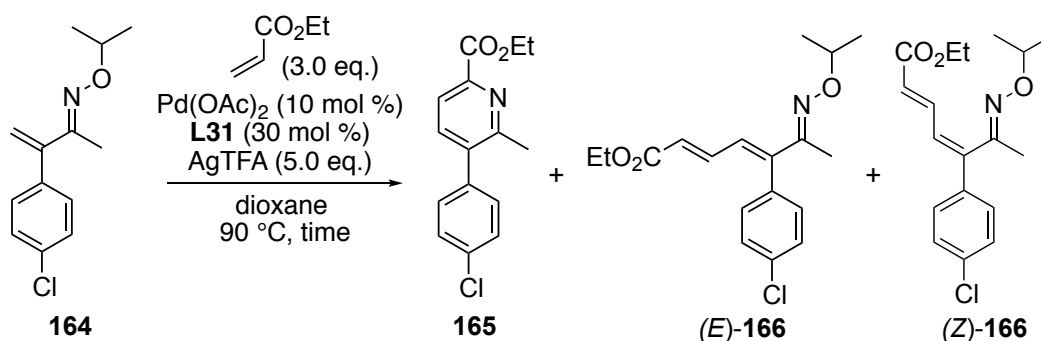
dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]pyridine-2,3-dicarboxylate (**162**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (26 mg, 0.10 mmol) and dimethyl maleate, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded the title compound (colorless oil, 12 mg, 36% yield). IR (KBr) 2923, 1738, 1721, 1607, 1515, 1439, 1385, 1358, 1294, 1255, 1221, 1176, 1147, 1115, 1025, 978, 854, 788, 563, 535 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.22 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.95 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.18 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.86 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.20–2.10 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.3, 166.9, 165.6, 159.8, 144.5, 143.5, 140.1, 130.0, 129.5, 127.7, 113.9, 55.3, 53.2, 52.5, 34.7, 30.6, 23.0; HRMS (EI-quadrupole) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₁₉H₁₉NO₅, 341.1263; found, 341.1267.



8-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-6,7-dihydrocyclopenta[*b*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-1,3(2*H*,5*H*)-dione (**163**): Following the general procedure B for pyridine synthesis with α,β -unsaturated oxime **115** (52 mg, 0.20 mmol) and *N*-methylmaleimide, purification by flash column chromatography on NH₂ silica gel (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded the title compound (white solid, 32 mg, 52% yield). mp 192–193 °C; IR (KBr) 2971, 1774, 1712, 1516, 1428, 1379, 1358, 1294, 1247, 1183, 1113, 1065, 1022, 983, 847, 753, 578, 522 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.20 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.8

Hz), 3.17 (s, 3H), 2.99 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.22–2.16 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 172.8, 166.8, 160.5, 151.8, 143.8, 141.1, 130.7, 124.7, 121.7, 113.6, 55.3, 34.8, 30.7, 23.8, 23.4; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 308.1161; found, 308.1169.

Mechanistic Experiments



entry	time	165	166
1	4 h	0%	36% (<i>E/Z</i> = 1.3/1)
2	36 h	28%	11% (<i>E</i> -isomer only)

ethyl 5-(4-chlorophenyl)-6-methylpicolinate (**165**)

ethyl (2*E*,4*E*,6*E*)-5-(4-chlorophenyl)-6-(isopropoxyimino)hepta-2,4-dienoate (*E*-**166**)

ethyl (2*E*,4*Z*,6*E*)-5-(4-chlorophenyl)-6-(isopropoxyimino)hepta-2,4-dienoate (*Z*-**166**)

:To a solution of α,β -unsaturated oxime **164** (60 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.), ethyl acrylate (75 mg, 0.75 mmol, 3.0 eq.), AgTFA (276 mg, 1.25 mmol, 5.0 eq.), **L31** (27 mg, 0.075 mmol, 30 mol %) in dioxane (3.0 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 4 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **166** (pale yellow oil, 30 mg, 36% yield) as a mixture of *E/Z* isomers (*E* : *Z* = 1.3 : 1).

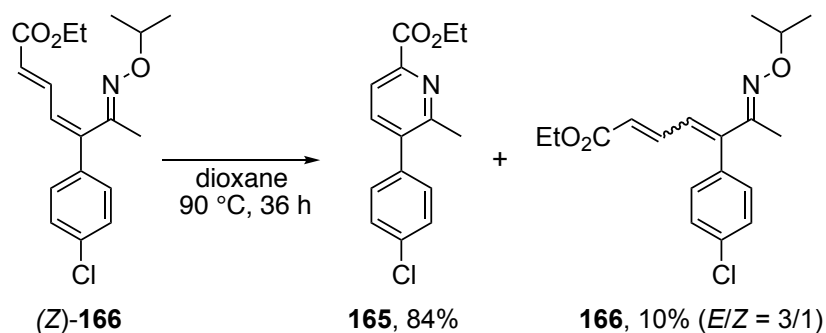
:To a solution of α,β -unsaturated oxime **164** (95 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.), ethyl acrylate (120 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq.), AgTFA (442 mg, 2.0 mmol, 5.0 eq.), **L31** (44 mg, 0.12 mmol, 30 mol %) in dioxane (4.0 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 mg, 0.04 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 36 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite[®] pad (rinsed with AcOEt). The filtrate[®] was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on NH_2 silica gel (hexane : AcOEt

= 3 : 1) to afford **165** (colorless oil, 31 mg, 28% yield) and *E*-**166** (pale yellow oil, 15 mg, 11% yield).

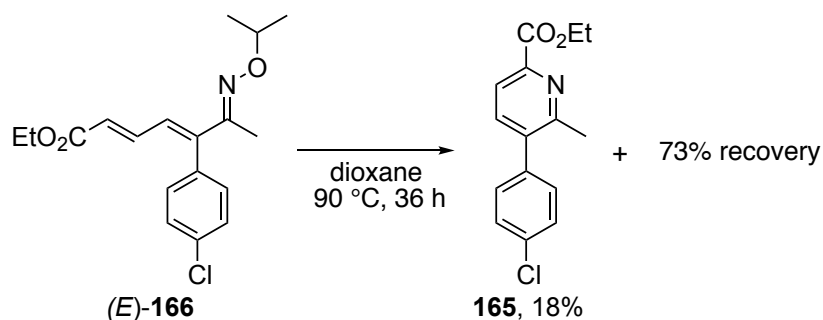
165: IR (KBr) 2926, 1730, 1385, 1280, 1203, 1157, 1089, 1025, 1003, 868, 850, 837, 794, 730, 677 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.02 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.50 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.59 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.2, 156.5, 146.8, 139.2, 137.8, 137.4, 134.2, 130.1, 128.8, 122.6, 61.9, 23.7, 14.3; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$, 275.0713; found, 275.0717.

(E)-**166**: IR (KBr) 2976, 1703, 1621, 1492, 1365, 1324, 1254, 1166, 1134, 1089, 1013, 983, 892, 830, 767, 723, 626 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.7$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J = 11.7, 0.9$ Hz), 6.05 (dd, 1H, $J = 15.3, 0.9$ Hz), 4.30–4.23 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.02 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.7, 155.1, 146.3, 140.7, 134.8, 133.8, 131.5, 128.1, 127.6, 123.9, 60.4, 21.6, 14.2, 12.0; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$, 335.1288; found, 335.1277.

(Z)-**166**: IR (KBr) 2976, 1704, 1621, 1490, 1366, 1253, 1196, 1134, 1118, 1090, 982, 889, 828, 767, 723 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.7$ Hz), 7.40–7.27 (m, 4H), 6.61 (dd, 1H, $J = 11.7, 0.9$ Hz), 6.06 (dd, 1H, $J = 15.3, 0.9$ Hz), 4.55–4.70 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.91 (s, 3H), 1.34 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.8, 152.9, 144.9, 141.1, 136.3, 134.9, 128.9, 128.6, 127.7, 124.0, 75.8, 60.4, 21.8, 15.8, 14.2; HRMS (EI-quadrupole) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$, 335.1288; found, 335.1277.

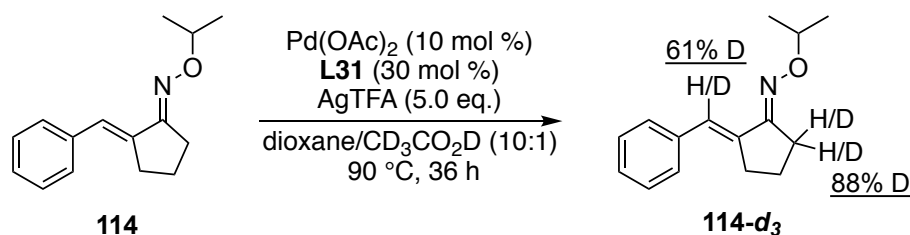


Z-isomer of **166** (15 mg, 0.045 mmol) was dissolved in dioxane (2 mL) and stirred at 90 °C (silicone oil bath) for 36 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was purified by preparative TLC (silica gel, hexane : AcOEt = 4 : 1) to afford **165** (colorless oil, 10.4 mg, 84% yield) and **166** (pale yellow oil, 1.5 mg, 10% yield) as a mixture of *E/Z* isomers (*E* : *Z* = 3 : 1).

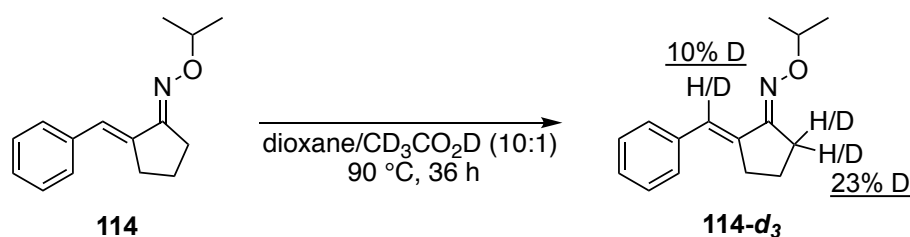


E-isomer of **166** (10 mg, 0.03 mmol) was dissolved in dioxane (1 mL) and stirred at 90 °C (silicone oil bath) for 36 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was purified by preparative TLC (silica gel, hexane : AcOEt = 4 : 1) to afford **165** (colorless oil, 1.5 mg, 18% yield) and (*E*)-**166** (7.3 mg, 73% recovery).

Deuterium Labeling Experiment



To a solution of α,β -unsaturated oxime **114** (23 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.), AgTFA (110 mg, 0.5 mmol, 5.0 eq.), **L31** (11 mg, 0.03 mmol, 30 mol %) in dioxane (4.0 mL) and CD₃CO₂D (0.4 mL) was added Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 0.01 mmol, 10 mol %). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 36 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and filtered through a Celite® pad (rinsed with AcOEt). The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **114-d₃** (16.6 mg, 72% yield) as colorless oil.



To a solution of α,β -unsaturated oxime **114** (23 mg, 0.1 mmol) in dioxane (4.0 mL) was added CD₃CO₂D (0.4 mL). After stirring at 90 °C (silicone oil bath) for 36 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was purified by preparative TLC (silica gel, hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **114-d₃** (10 mg, 43% yield) as colorless oil.

参考文献

- (1) (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, Jr, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345. (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (e) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- (2) (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (c) Suzuki, A. *Pure. Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749. (d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (e) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- (3) (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (b) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (c) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340. (d) Erdik, E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.
- (4) Recent reviews on C-H bond functionalization: (a) *C-H Activation, Topics in Current Chemistry*, vol. 292, Eds. by Yu, J.-Q.; Shi, Z., Springer, **2010**. (b) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624. (c) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. (d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (e) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976. (f) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (g) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740. (h) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068. (i) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315. (j) Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1502. (k) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236. (l) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788. (m) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879. (n) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (o) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588. (p) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 369. (q) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726. (r) Zhang, F.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6906. (s) Hummel, J. R.; Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163.
- (5) Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403.
- (6) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.
- (7) Hong, P.; Yamazaki, H.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 535.
- (8) Lewis, L. N.; Smith, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728.
- (9) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
- (10) (a) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*,

7166. (b) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
- (11) Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1681.
- (12) (a) Iataaki, H.; Yoshimoto, H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 76. (b) Shiotani, A.; Itatani, H.; Inagaki, T. *J. Mol. Catal.* **1986**, *34*, 57. (c) 勝呂芳雄, 佐藤啓一, 有機合成化学協会誌 **1999**, *57*, 435. (d) Shiotani, A. *Shokubai* **1993**, *35*, 7.
- (13) Jia, C.; Piao, D.; Oyamada, J.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Science* **2000**, *287*, 1992.
- (14) Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066.
- (15) Nishikata, T.; Abela, A. R.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4978.
- (16) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1972.
- (17) Hashimoto, Y.; Ishiwata, H.; Tachikawa, S.; Ban, S.; Morita, N.; Tamura, O. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2685.
- (18) 平成 29 年度 昭和薬科大学 卒業論文 吉田 究
- (19) (a) Creary, X.; Wang, Y.-X.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3044. (b) Creary, X.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3482. (c) Creary, X.; Burtch, E. A.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1117.
- (20) Narayan, R.; Fröhlich, R.; Würthwein, E.-U. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1868.
- (21) Schlegel, M.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11124.
- (22) (a) Schlegel, M.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3119. (b) Schlegel, M.; Coburger, P.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14207.
- (23) (a) *Boronic Acids*, ed. by Hall, D. G. Wiley-VCH, **2005**. (b) Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes Vol. 3 Suzuki Coupling*, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, **2003**.
- (24) (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (c) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.
- (25) (a) Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78. (b) Vasseur, A.; Muzart, J.; Bras, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4053. (c) Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970. (d) Giri, R.; Maugel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510. (e) Wang, D.-H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190. (f) Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634. (g) Salazar, C. A.; Flesch, K. N.; Haines, B. E.; Zhou, P. S.; Musaev, D. G.; Stahl, S. S. *Science* **2020**, *370*, 1454.
- (26) (a) Chan, K. S. L.; Wasa, M.; Chu, L.; Laforteza, B. N.; Miura, M.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 146. (b) Cheng, G.-J.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Chen, P.; Sun, T.-Y.; Li, G.; Zhang, X.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 894. (c) Engle, K. M. *Pure Appl. Chem.*

- 2016, 88, 119. (d) Engle, K. M.; Thuy-Boun, P. S.; Dang, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18183. (e) Reddy, D. M.; Wang, S.-C.; Du, K.; Lee, C.-F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10070.
- (27) (a) Gorsline, B. J.; Wang, L.; Ren, P.; Carrow, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9605. (b) Wang, L.; Carrow, B. P. *ACS Catal.* **2019**, 9, 6821. (c) Naksomboon, K.; Valderas, C.; Gómez-Martínez, M.; Álvarez-Casao, Y.; Fernández-Ibáñez, M. *ACS Catal.* **2017**, 7, 6342. (d) Álvarez-Casao, Y.; Fernández-Ibáñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1842. (e) Jia, W.-L.; Westerveld, N.; Wong, K. M.; Morsch, T.; Hakkennes, M.; Naksomboon, K.; Fernández-Ibáñez, M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9339. (f) Zhuang, Z.; Yu, C.-B.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Hsiao, Y.; Joe, C. L.; Qiao, J. X.; Poss, M. A.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10363.
- (28) (a) Li, J.; Hu, Y.; Zhang, D.; Liu, Q.; Dong, Y.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 710. (b) Bolotin, D. S.; Bokach, N. A.; Demakova, M. Y.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13039.
- (29) (a) Fujiwara, Y.; Takaki, K.; Taniguchi, Y. *Synlett* **1996**, 591. (b) Lu, W.; Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2927.
- (30) Lambert, W. D.; Fang, Y.; Mahapatra, S.; Huang, Z.; am Ende, C. W.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 17068.
- (31) (a) Parthasarathy, K.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 325. (b) Too, P. C.; Noji, T.; Lim, Y. J.; Li, X.; Chiba, S. *Synlett* **2011**, 2789. (c) Martin, R. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2501. (d) Hyster, T. K.; Rovis, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11846.
- (32) Lian, Y.; Huber, T.; Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 629.
- (33) Hummel, J. R.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 490.
- (34) Austin, M.; Egan, O. J.; Tully, R.; Pratt, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3778.
- (35) Sun, Y.; Abdukader, A.; Zhang, H.; Yang, W.; Liu, C. *RSC Adv.* **2017**, 7, 55786.
- (36) (a) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257. (b) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
- (37) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Ed.* **2010**, 87, 1348.
- (38) Pennington, L. D.; Moustakas, D. T. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 3552.
- (39) (a) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615. (b) Lu, J. J.; Crimin, K.; Goodwin, J. T.; Crivori, P.; Orrenius, C.; Xing, L.; Tandler, P. J.; Vidmar, T. J.; Amore, B. M.; Wilson, A. G. E.; Stouten, P. F. W.; Burton, P. S. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6104. (c) Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, 83, 450.
- (40) (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637. (b) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (c) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223. (d) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1.

- (41) (a) Bohlmann, F.; Rahtz, D. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265. (b) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* **2007**, 2459.
- (42) (a) Heller, B.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1085. (b) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.
- (43) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3645.
- (44) Neely, J. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 66.
- (45) Neely, J. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2735.
- (46) Neely, J. M. Colorado State University, **2014**, Ph. D. thesis.
- (47) (a) Fu, X.; Yang, J.; Deng, K.; Shao, L.; Xia, C.; Ji, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3505. (b) Fu, X.-P.; Tang, S.-B.; Yang, J.-Y.; Zhang, L.-L.; Xia, C.-C.; Ji, Y.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5974.
- (48) Sun, C.-L.; Liu, N.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Wang, Y.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 184.
- (49) (a) He, J.; Li, S.; Deng, Y.; Fu, H.; Laforteza, B. N.; Spangler, J. E.; Homs, A.; Yu, J.-Q. *Science* **2014**, *343*, 1216. (b) Li, S.; Zhu, R.-Y.; Xiao, K.-J.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4317.
- (50) Zhu, R.-Y.; He, J.; Wang, X.-C.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13194.
- (51) Kravtsova, S. V.; Romm, I. P.; Stash, A. I.; Belsky, V. K. *Acta Crystallogr.* **1996**, *C52*, 2201.
- (52) Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072.
- (53) Schiess, P.; Chia, H. L.; Ringle, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 313.
- (54) Kanekiyo, N.; Kuwada, T.; Choshi, T.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8793.
- (55) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1473.
- (56) Small, B. L.; Rios, R.; Fernandez, E. R.; Gerlach, D. L.; Halfen, J. A.; Carney, M. J. *Organometallics* **2010**, *29*, 6723.
- (57) Bass, S. A.; Parker, D. M.; Bellinger, T. J.; Eaton, A. S.; Dibble, A. S.; Koroma, K. L.; Sekyi, S. A.; Pollard, D. A.; Guo, F. *Molecules* **2018**, *23*, 1728.
- (58) Micali, E.; Chehade, K. A. H.; Isaacs, R. J.; Andres, D. A.; Spielmann, H. P. *Biochemistry* **2001**, *40*, 12254.
- (59) (a) Meng, T.; Zhang, W.-X.; Zhang, H.-J.; Liang, Y.; Xi, Z. *Synthesis* **2012**, *44*, 2754. (b) Averin, A. D.; Ulanovskaya, O. A.; Pleshkova, N. A.; Borisenko, A. A.; Beletskaya, I. P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 785. (c) DeAngelis, A. J.; Gildner, P. G.; Chow, R.; Colacot, T. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6794.
- (60) Liu, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6918.

本論文内容の誌上発表

1. Yamada, T.; Hashimoto, Y.; Tanaka, K., III; Morita, N.; Tamura, O. Thioether ligand-enabled cationic palladium(II)-catalyzed electrophilic C–H arylation of α,β -unsaturated oxime ethers. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12315–12328. (査読有り)
2. Yamada, T.; Hashimoto, Y.; Tanaka, K., III; Morita, N.; Tamura, O. Palladium(II)-catalyzed substituted pyridine synthesis from α,β -unsaturated oxime ethers via a C–H alkenylation/aza-6 π -electrocyclization approach. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1659–1663. (査読有り)

謝辞

本研究の遂行並びに、本論文の執筆にあたり、終始御指導ご鞭撻を賜りました田村 修 教授に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行並びに、本論文の執筆にあたり、有益な御助言、御指導を頂きました森田 延嘉 准教授に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行並びに、本論文の執筆にあたり、有益な御助言、御指導を頂きました橋本 善光 講師に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行並びに、本論文の執筆にあたり、有益な御助言、御指導を頂きました田中 耕作三世 特任助教に深く感謝申し上げます。

学部及び修士課程の際に、研究の基礎、心構えについて御指導ご鞭撻を賜りました東北大学 平間 正博 名誉教授、東京工業大学 鈴木 啓介 名誉教授および大森 建 准教授に深く感謝申し上げます。

本学位論文の主査として、ご審査賜りました昭和薬科大学 薬品化学研究室 岡本 巖 教授に謹んで深謝の意を表します。本論文の副査として、ご審査賜りました昭和薬科大学 医薬分子化学研究室 伊藤 俊将 教授および昭和薬科大学 薬品分析化学研究室 唐澤 悟 教授に謹んで深謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、激励の言葉を頂きました全ての諸先輩方に感謝申し上げます。

研究生生活を送るにあたり、様々な面で終始御協力を頂きました昭和薬科大学 薬化学研究室内の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、本研究生生活を温かく見守ってくれた両親に心より感謝申し上げます。

2021年9月

山田 孝博