

パラジウム触媒による芳香族エステルの  
脱カルボニル型C-Hアリール化反応と  
エステルダンス反応

Decarbonylative C-H Arylation and Ester Dance Reaction  
of Aromatic Esters by Palladium Catalysis

2020年7月

松下 薫

Kaoru MATSUSHITA

パラジウム触媒による芳香族エステルの  
脱カルボニル型C-Hアリール化反応と  
エステルダンス反応

Decarbonylative C-H Arylation and Ester Dance Reaction  
of Aromatic Esters by Palladium Catalysis

2020年7月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科  
応用化学専攻 有機合成化学研究

松下 薫

Kaoru MATSUSHITA

# 目次

略語表	1
<b>第1章 序論</b>	4
1-1. 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応	5
1-2. 芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応	6
1-3. 脱カルボニル型カップリング反応の推定反応機構	12
1-4. 二座ホスフィン配位子 <b>dcypt</b> による脱カルボニル型カップリング 反応	13
1-5. 本博士論文研究	15
参考文献	17
<b>第2章 パラジウム触媒による脱カルボニル型 C-H アリール化反応</b>	23
2-1. 研究背景	24
2-2. 最適条件検討	28
2-3. 基質適用範囲の調査	32
2-4. 応用展開	34
2-5. まとめ	35
実験項	37
参考文献	51
<b>第3章 エステルダンス反応</b>	57

3-1. 研究背景	58
3-2. 最適条件検討	62
3-3. 基質適用範囲の調査	67
3-4. 反応機構の解明研究	71
3-5. 応用展開	76
3-6. まとめ	80
実験項	82
参考文献	122
<b>第4章 総括</b>	128
参考文献	133
<b>謝辞</b>	136
<b>研究業績</b>	137



## 略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
Alk	alkyl
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
bipy	2,2'-bipyridyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BrettPhos	dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine
cat	catalytic
cm <sup>-1</sup>	wavenumber
cod	<i>cis,cis</i> -1,5-dicyclooctadiene
Cp	cyclopentyl
Cy	cyclohexyl
δ	chemical shift (NMR)
dba	dibenzylideneacetone
DMAc	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dcypbz	1,2-bis(dicyclohexylphosphino)benzene
dcypt	3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene
dcype	1,2-bis(dicyclohexylphosphino)ethane
dcypf	1,1'-bis(dicyclohexylphosphino)ferrocene
dcppt	3,4-bis(dicyclopentylphosphino)thiophene
diglyme	diethylene glycol dimethyl ether
dmbpy	4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
DME	dimethoxy ethane
equiv	equivalent(s)
Et	ethyl
etc	et cetera
EDG	electron-donating group
EWG	electron-withdrawing group
h	hour(s)
Hal	halogen
ICy	1,3-dicyclohexylimidazolylidene
IMes	1,3-dimesitylimidazolylidene
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolylidene
<sup>i</sup> Pr	isopropyl
L	ligand
LDA	lithium diisopropylamide
<i>J</i>	coupling constant (NMR)
<i>m</i>	meta
M	transition-metal
Me	methyl
min	minute(s)
MS	molecular sieves
MsO	mesylate
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nep	neopentyl glycolato
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMP	1-methyl-2-pyrrolidone
<sup>n</sup> Bu	normal-butyl
Nu	nucleophile
<i>o</i>	ortho
OAc	acetate
<i>p</i>	para
Ph	phenyl

phen	phenanthroline
pin	pinacol
Piv	pivaloyl
PMHS	polymethylhydrosiloxane
PTLC	preparative thin-layer chromatography
R	an organic group
RT	room temperature
SIMes	1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolylidene
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolylidene
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -buthyl
TfO	triflate
TsO	tosylate
TFA	trifluoroacetate
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl
UV	ultraviolet
X	halogen
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

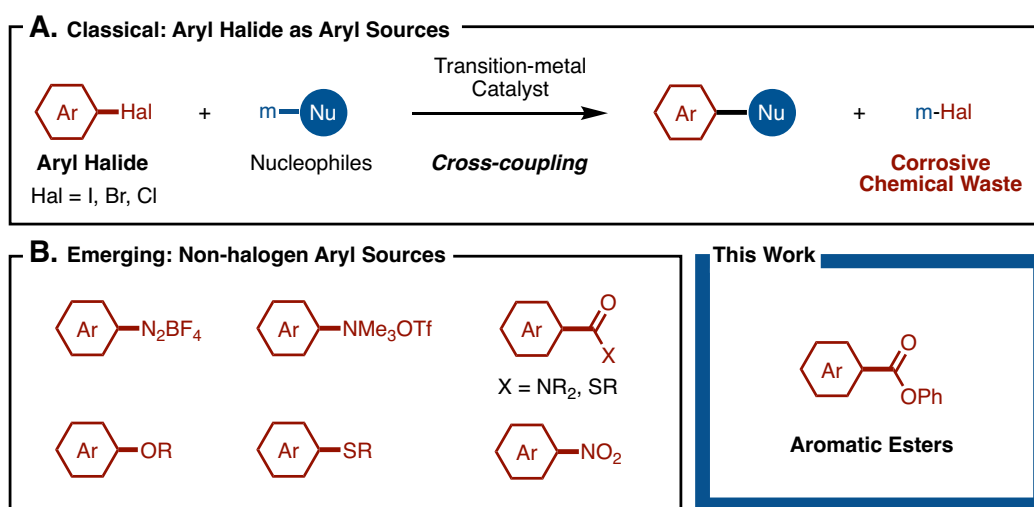


## 第 1 章 序論

### 1-1. 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は、有機材料や医農薬品、天然物などの重要骨格である芳香族化合物を簡便に合成できる有用な反応である。多種多様な芳香族化合物をより自在に構築するために、次世代クロスカップリング反応の開発は、現在に至るまで世界中で盛んに行われている<sup>[1]</sup>。

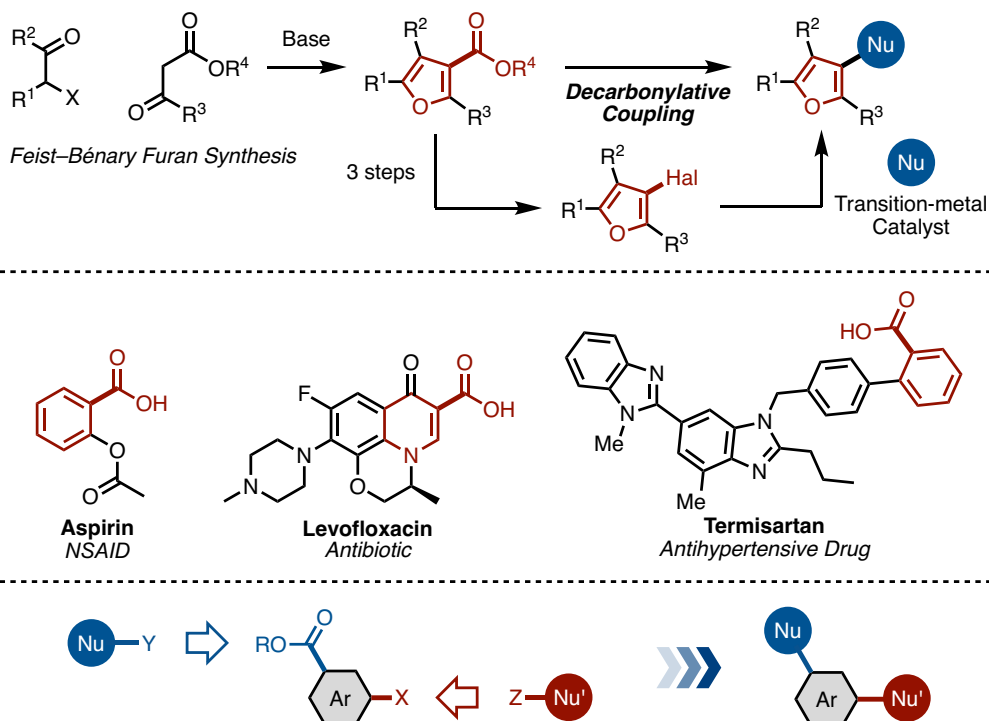
従来のクロスカップリング反応に用いる求電子剤（アリール化剤）は、高反応性のハロゲン化アリールが主流である(Scheme 1A)<sup>[2]</sup>。しかし、反応後に副生する腐食性の含ハロゲン廃棄物の排出が課題である。また、原料となるハロゲン化アリールの調製に多工程を要する場合、クロスカップリング反応を用いた目的化合物の合成経路は必ずしも効率的ではない。そのため、ハロゲン化アリールに替わる低環境負荷で入手容易なアリール化剤を用いた、新規クロスカップリング反応の開発が強く望まれている。近年、高活性でユニークな反応性を示す有機金属触媒が開発され、既存の反応条件では不活性な芳香族化合物をアリール化剤に利用できるようになった(Scheme 1B)<sup>[3]</sup>。例えば、アニリン誘導体<sup>[4]</sup>やフェノール誘導体<sup>[5]</sup>、芳香族スルフィド<sup>[6]</sup>を代替アリール化剤に用いた新たなクロスカップリング反応が開発されている。最近では、芳香族カルボン酸誘導体<sup>[7]</sup>や芳香族ニトロ化合物<sup>[8]</sup>をアリール化剤に用いた研究も報告されつつある。これら従来と異なる新規クロスカップリング反応の開発は、高環境負荷なハロゲン化アリールの利用を回避できるだけでなく、置換芳香族化合物の合成法を一新できる可能性がある。そこで、当研究グループは、クロスカップリング反応に用いる新たなアリール化剤として「芳香族エステル」に着目した。



**Scheme 1.** (A) ハロゲン化アリールをアリール化剤に用いた従来のクロスカップリング反応; (B) ハロゲン化アリールに替わる新規アリール化剤

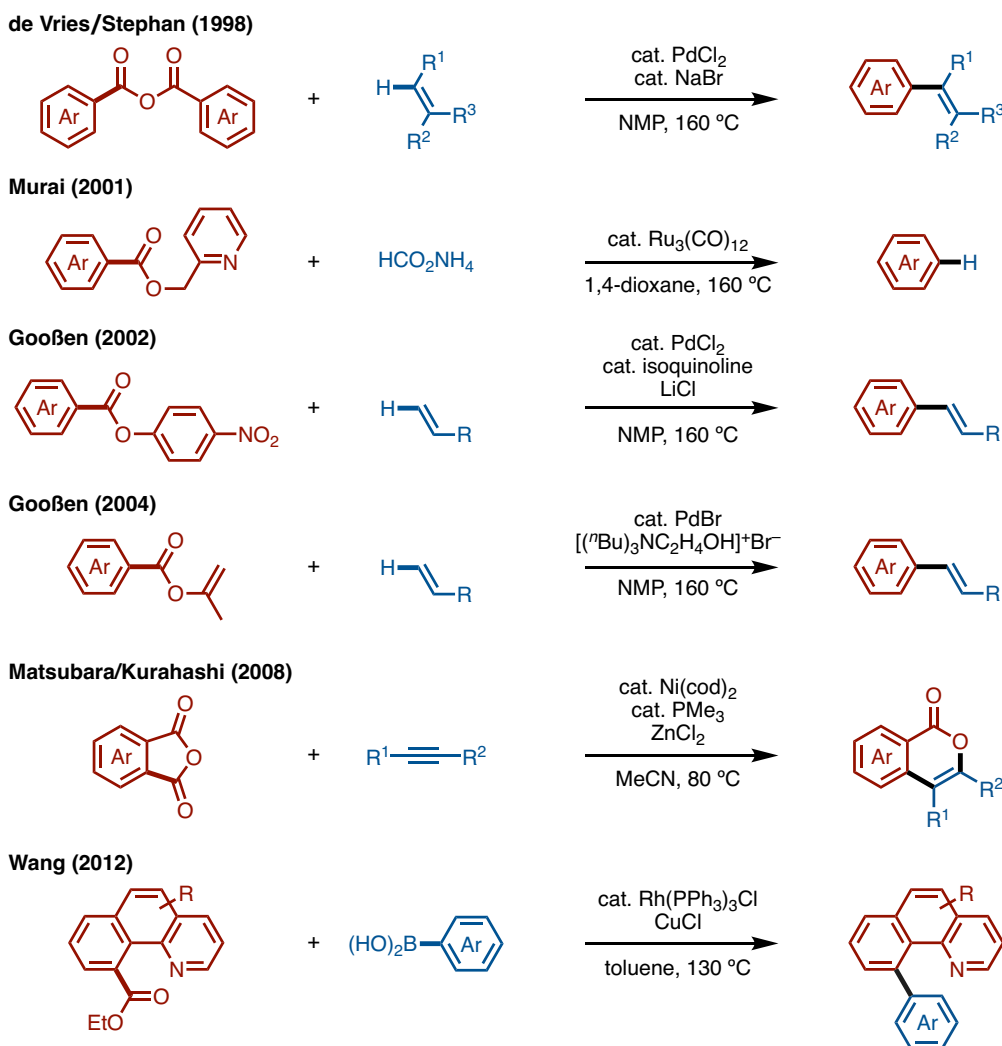
### 1-2. 芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応

芳香族エステルは有機化合物における基本構造の一つであり、他のアリール化剤と比べて入手容易かつ安価である(Scheme 2)。また、芳香族エステルの多くは既知反応を用いることで簡便に合成できる<sup>[9]</sup>。従来、エステル置換された位置に新たに求核剤を導入する場合、このエステルをハロゲン化物へと変換した後、クロスカップリング反応を行う必要がある。ここで、エステル部位を直接的な脱離基とした脱カルボニル型カップリング反応が進行すれば、目的化合物をより短工程で合成できる。また、芳香族カルボン酸は、鎮痛薬 aspirin<sup>[10]</sup> や抗菌薬 levofloxacin<sup>[11]</sup>、高血圧治療薬 termisartan<sup>[12]</sup>などの有用な医薬品に頻繁にみられる構造である。これらを変換したのちに脱カルボニル型カップリング反応を行うことができれば、合成終盤での迅速な誘導化が容易になる。さらに、既存のクロスカップリング反応と併せ用いた、芳香族化合物のオルソゴナルな分子変換技術の確立も可能となる。



**Scheme 2.** 芳香族エステルをアリール化剤に用いた脱カルボニル型カップリング反応

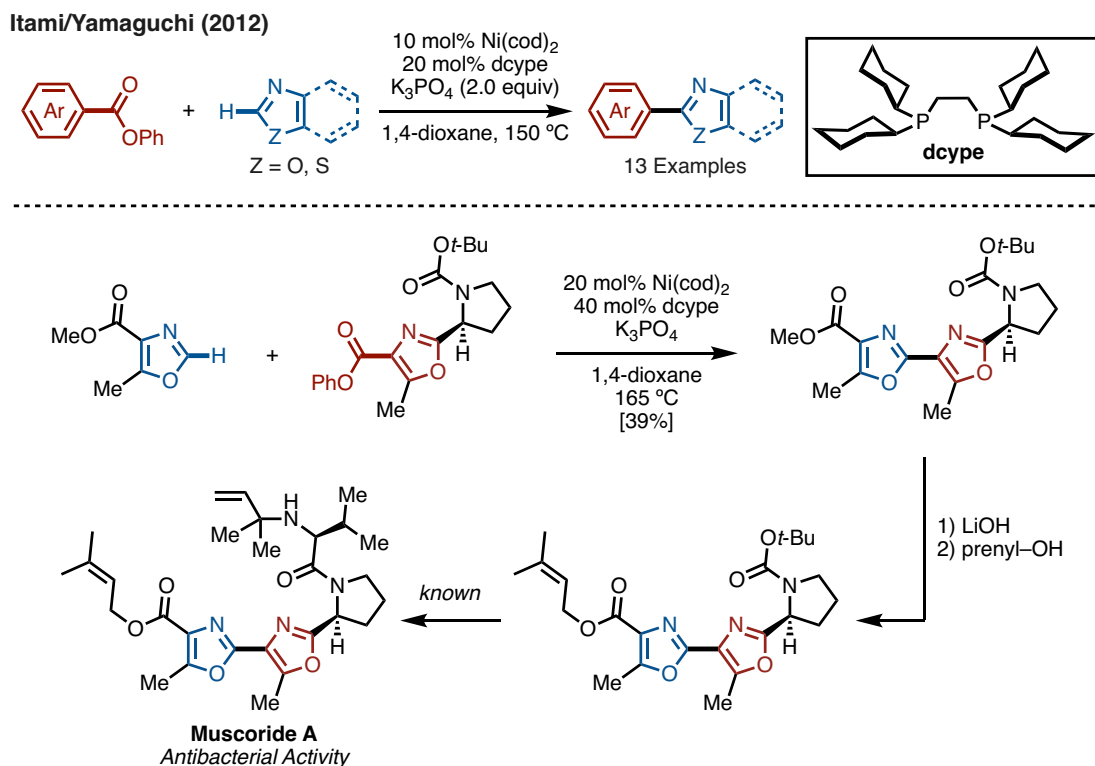
芳香族エステル（無水物も含む）を用いた脱カルボニル型カップリング反応の代表的な例を挙げる(Scheme 3)<sup>[7e, 7f]</sup>。まず、1998年に de Vries、Stephan らによって、パラジウム触媒を用いた芳香族カルボン酸無水物とアルケンの脱カルボニル型 Heck 反応が初めて報告された<sup>[13]</sup>。続いて、2001年に村井らによって、ルテニウム触媒を用いた芳香族ピリジルメチルエステルの脱カルボニル型還元反応が開発された<sup>[14]</sup>。また、Goossen らは、2002年に *p*-ニトロフェニルエステルを、2004年にエノールエーテルエステルを用いた、パラジウム触媒によるアルケンの脱カルボニル型 Heck 反応を見出した<sup>[15]</sup>。さらに、2009年に松原、倉橋らが、ニッケル触媒を用いた無水フタル酸誘導体と内部アルキンによる脱カルボニル型イソクマリン合成法を報告した<sup>[16]</sup>。近年では、2012年に Wang らが、ロジウム触媒と塩化銅(I)存在下、ベンゾ[*h*]キノリン 10-カルボキシレートと芳香族ボロン酸を用いた脱カルボニル型鈴木-宮浦カップリング反応を開発した<sup>[17]</sup>。



**Scheme 3.** 芳香族エステルを用いた脱カルボニル型カップリング反応の代表例

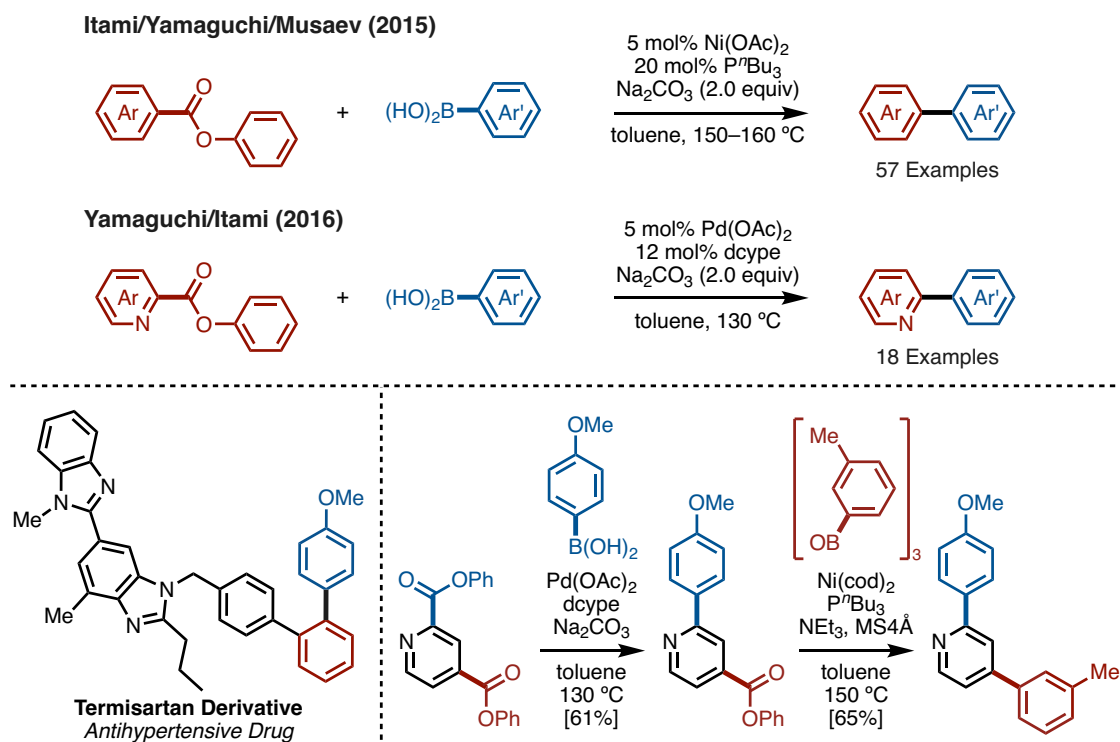
一方で、2012年に当研究グループは、ニッケル触媒を用いた芳香族フェニルエステルと1,3-アゾール類の脱カルボニル型C-Hアリール化反応を報告した(Scheme 4)<sup>[7e, 7f, 18]</sup>。当研究グループは以前、フェノール誘導体をアリール化剤に用いた1,3-アゾール類のC-Hアリール化反応を開発した際に、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン(dcype)とニッケルの触媒系が有効であることを明らかにしている<sup>[19]</sup>。芳香族エステルを用いた脱カルボニル型C-Hアリール化反応においてもニッケル/dcype触媒が効果的であり、対応する2-アリール-1,3-アゾールを収率良く与えた。本反応は、ニッケル触媒を用い、かつ単純で一般的な芳香族フェニルエステルをアリール化剤に用いた初の例である。また、芳香環に限らず、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対しても適用できる<sup>[20]</sup>。本手法の応用展開として、抗菌剤 muscoride A<sup>[21]</sup>の形式合成も成功した。まず、2つのオキサ

ゾール類に対して脱カルボニル型 C–H アリール化反応を行い、対応するビスオキサゾールを合成した。続いて、エステルを加水分解したのちに、プレニルアルコールと縮合することで、文献既知の中間体を得た<sup>[21b]</sup>。最後に、既知の手法に従って変換することで、**muscoride A** の形式合成を達成した。



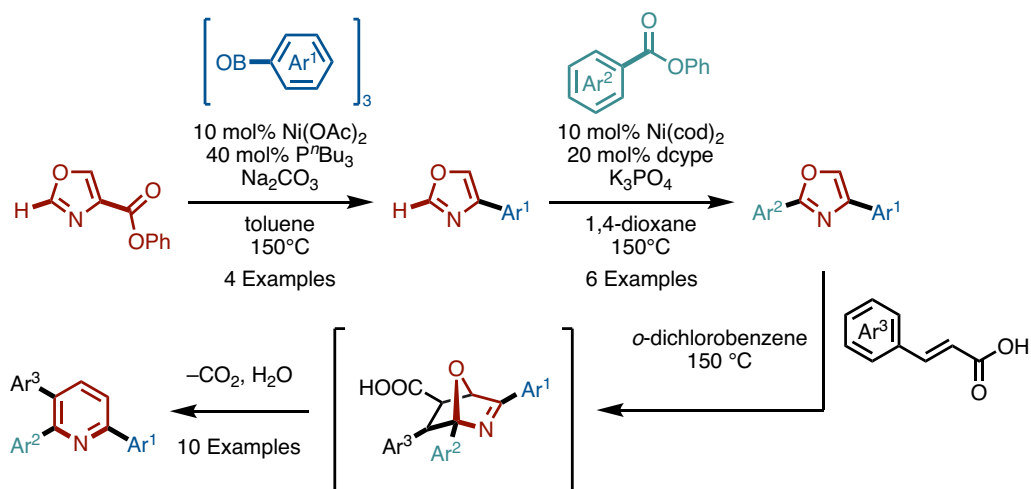
**Scheme 4.** ニッケル触媒を用いた芳香族フェニルエステルと 1,3-アゾール類の脱カルボニル型 C–H アリール化反応

続いて当研究グループは、芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応に適用できる求核剤を検討した。その結果、2015年にニッケル触媒を<sup>[22]</sup>、2016年にパラジウム触媒を用いた<sup>[23]</sup>、芳香族フェニルエステルと芳香族ボロン酸の脱カルボニル型鈴木–宮浦カップリング反応を開発した(Scheme 5)<sup>[7e, 7f]</sup>。安価な酢酸ニッケル(Ni(OAc)<sub>2</sub>)/トリノルマルブチルホスフィン(P<sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>)もしくは酢酸パラジウム(Pd(OAc)<sub>2</sub>)/dcype触媒を用いることが、反応進行の鍵である。本反応は広範な芳香族エステルと芳香族ボロン酸に適用でき、望むビアリール体を収率良く与える。当該手法の応用展開として、高血圧症治療薬 **termisaltan**<sup>[12]</sup>に代表される医薬品の誘導體合成や位置選択的な逐次反応に成功した。



**Scheme 5.** 芳香族フェニルエステルと芳香族ボロン酸の脱カルボニル型鈴木–宮浦カップリング反応

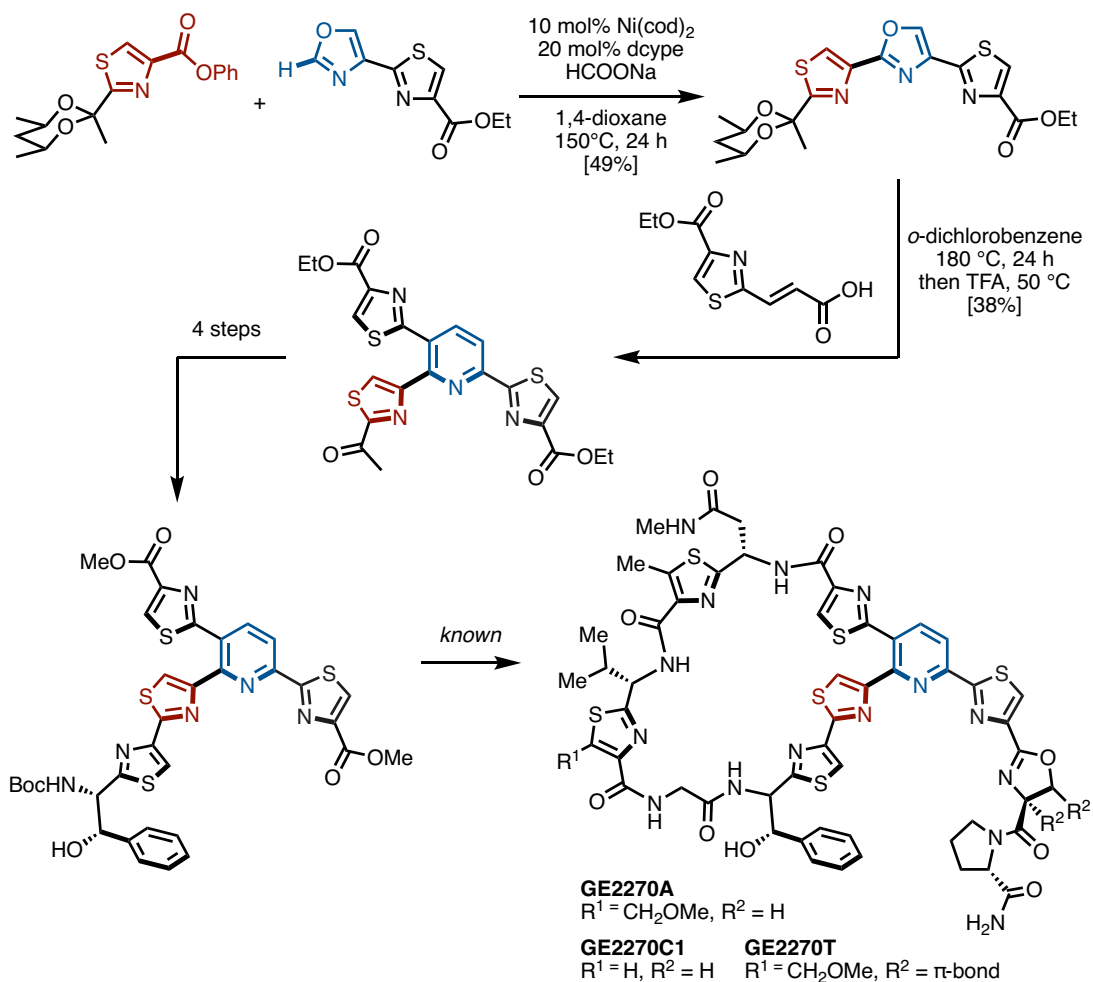
上述の脱カルボニル型カップリング反応を併せ用いて、2,3,6-トリアリールピリジンの網羅的合成法を開発した(Scheme 6)<sup>[7e, 7f, 24]</sup>。まず、2種の脱カルボニル型反応（鈴木–宮浦カップリングおよびC–Hアリール化）を行うことで、2,4-ジアリールオキサゾールへと誘導した。その後、アリールアクリル酸を用いた脱炭酸と脱水を伴う[4+2]付加環化反応により、2,3,6-トリアリールピリジンが位置選択的に得られた。



**Scheme 6.** 2種の脱カルボニル型カップリング反応を併せ用いた2,3,6-トリアリールピリジンの網羅的合成法

このトリアリールピリジン合成法を応用することで、チオペプチド抗生物質 GE2270s<sup>[25]</sup>の形式合成を達成した(Scheme 7)<sup>[7e, 7f, 24]</sup>。まず、2つのアゾール類に対して脱カルボニル型C-Hアリール化を行い、ジチアゾリルオキサゾールを合成した。続いて、チアゾリルアクリル酸との[4+2]付加環化反応を進行させたのちに、アセタールを除去することで、2,3,6-トリチアゾリルピリジンを得た。最後に、4工程を経て合成した中間体から文献既知の手法を用いることで、GE2270sへと誘導することができた<sup>[25c, 25e]</sup>。



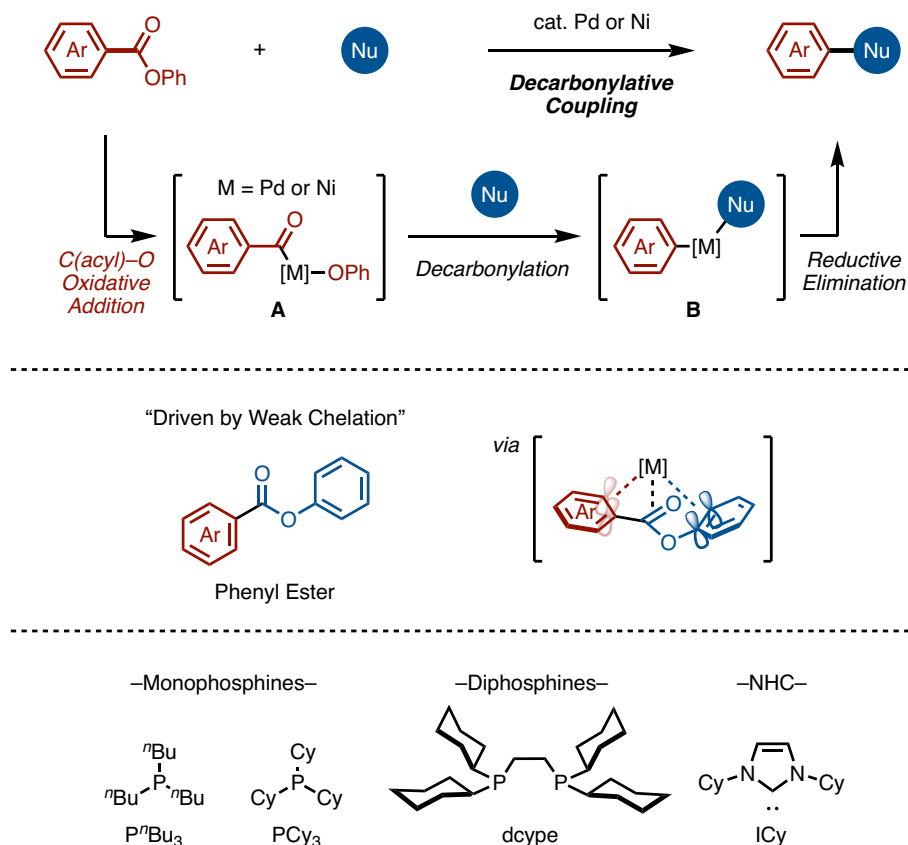


Scheme 7. チオペプチド抗生物質 GE2270s の形式合成

## 1-3. 脱カルボニル型カップリング反応の推定反応機構

本反応の推定反応機構は以下の通りである(Scheme 8)<sup>[7c, 7f, 22, 26]</sup>。まず、0 価の金属錯体に芳香族エステルのアシル C–O 結合が酸化的付加し、錯体 A が生じる。続いて、脱カルボニル化および求核剤の攻撃により、錯体 B が生成する。最後に、還元的脱離を経て、望むカップリング体を与え、0 価の金属錯体が再生する。遷移金属触媒を用いた、芳香族エステルの不活性なエステル結合の活性化には、次の二点、1) エステル基の種類、2) 配位子と遷移金属の組み合わせが鍵となる。まず、エステルはフェニル(アリール)エステルを用いることが、本反応を進行させる上で必須である。その理由として、フェニル基が弱い配向基として機能し、金属錯体とカルボニル部位の相互作用、フェニル基の  $\pi$  配位によって、アシル C–O 結合の酸化的付加が促進することが知られている。また、

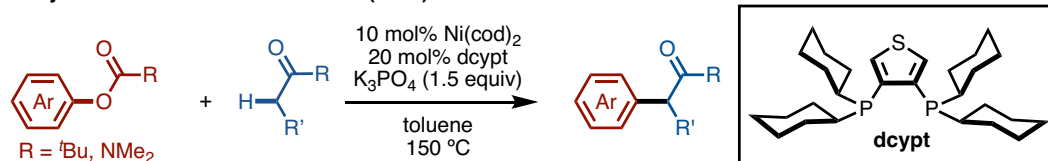
適切な配位子の選択が重要となる。例えば、**dcype** や  $P^nBu_3$ 、*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子などを用いた際に、脱カルボニル型反応が円滑に進行することが報告されている<sup>[7e, 7f]</sup>。酸化的付加と還元的脱離を促進できる嵩高く電子豊富な配位子とニッケルやパラジウムを併せて用いた触媒が、不活性なエステル結合の活性化に有効であることが示唆される。



**Scheme 8.** 脱カルボニル型カップリング反応の推定反応機構

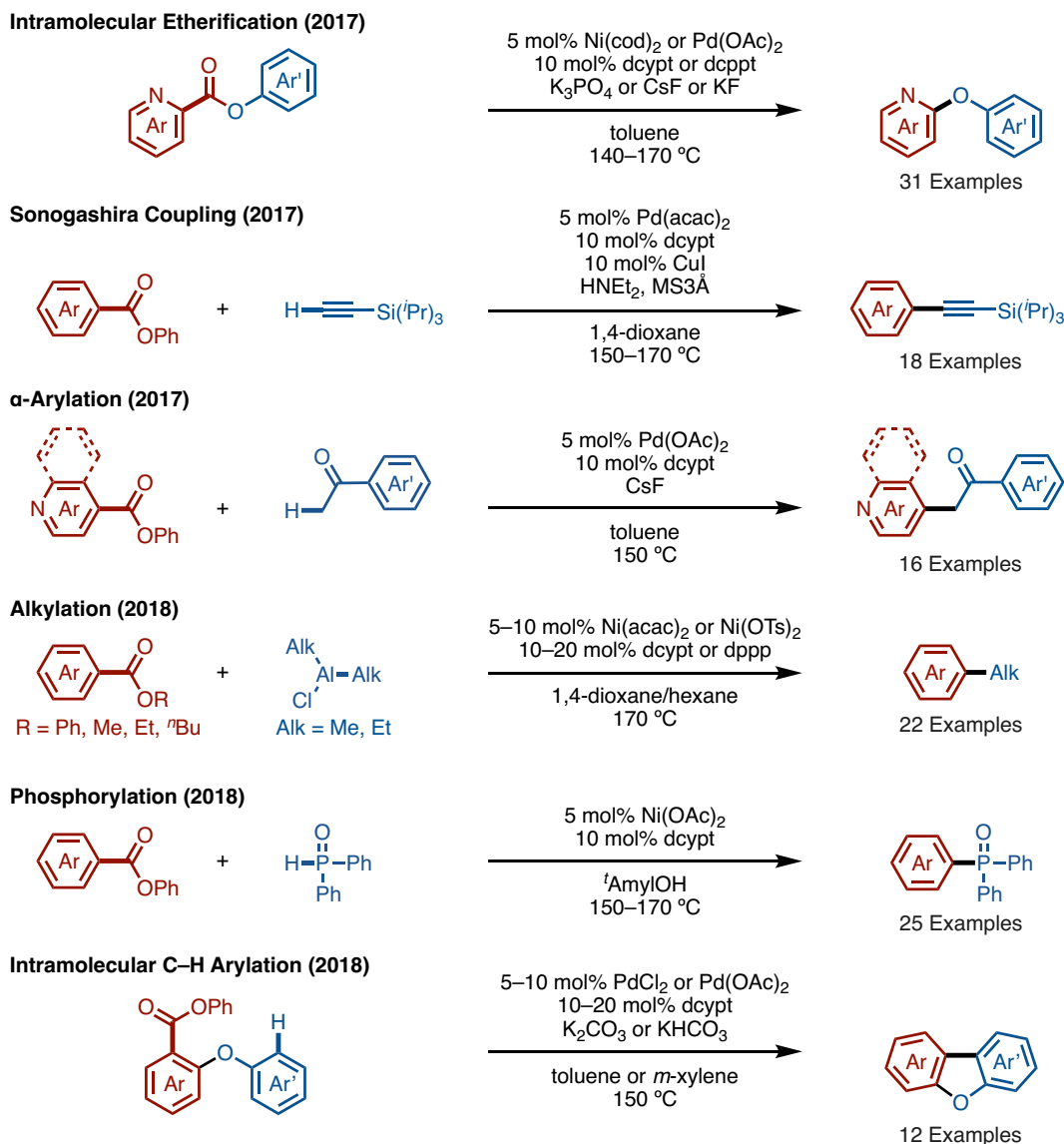
#### 1-4. 二座ホスフィン配位子 **dcypt** による脱カルボニル型カップリング反応

当研究グループは以前、ニッケル触媒によるフェノール誘導体を用いたカルボニル化合物の  $\alpha$ -アリール化反応を報告している(Scheme 9)<sup>[27a]</sup>。本反応の配位子を検討した際に、 $\alpha$ -アリール化を劇的に促進する二座ホスフィン配位子 3,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)チオフェン(**dcypt**)を開発した<sup>[27]</sup>。**Dcypt** はシクロヘキシル基とチオフェンを基本骨格にもつジホスフィンであり、他の配位子と比べて、嵩高く電子豊富かつ頑強な配位子である。空气中で安定なため取り扱いも容易であり、現在、市販化もされている。

**$\alpha$ -Arylation with Phenol Derivatives (2014)**

**Scheme 9.** ニッケル触媒によるフェノール誘導体を用いたカルボニル化合物の  $\alpha$ -アリール化反応

この  $\text{dcypt}$  配位子とニッケルもしくはパラジウムの触媒を用いて新規変換反応を検討した。その結果、芳香族エステルを用いた脱カルボニル型カップリング反応に対しても、本配位子は高い反応性を示すことが明らかになった(Scheme 10)<sup>[28]</sup>。具体的には、ジアリールエーテル合成/アルキニル化/ $\alpha$ -アリール化/アルキル化/C-P 結合形成/ジベンゾフラン合成などの、多様な脱カルボニル型カップリング反応の開発に成功した。当研究グループの報告以降、芳香族エステルを用いた新規変換反応は、世界中で活発に研究されている<sup>[7e, 7f, 7g]</sup>。



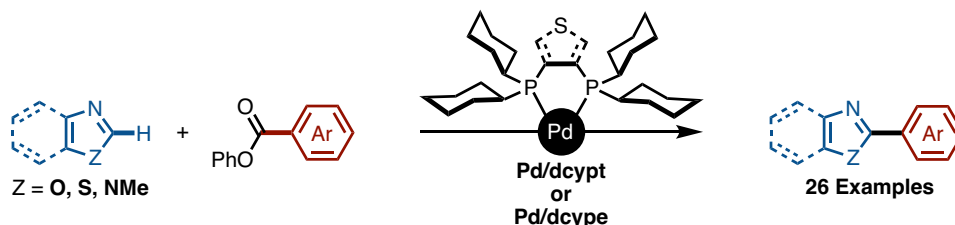
**Scheme 10.** 二座ホスフィン配位子 **dcypt** を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型カップリング反応

### 1-5. 本博士論文研究

本博士論文研究では、**dcypt** 配位子を用いることで脱カルボニル型カップリング反応をさらに拡張できると考え、芳香族エステルを用いた新奇変換反応の開発を行った。

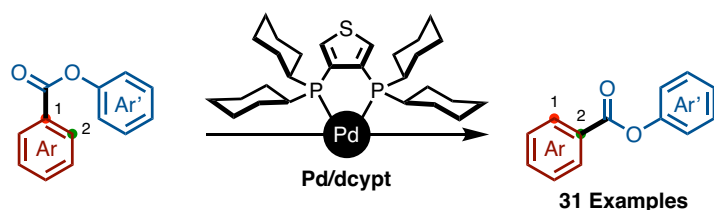
第二章では、パラジウム触媒による 1,3-アゾール類と芳香族エステルの脱カルボニル型 C–H アリール化反応について論ずる(Scheme 11)<sup>[29]</sup>。2-アリール-1,3-アゾールは医薬品や天然生物活性物質の重要骨格であり、その効率的な合成法

が望まれている。前述のとおり、当研究グループはニッケル触媒による脱カルボニル型 C-H アリール化反応を以前報告したが、本反応は基質適用範囲に制限があることが課題だった。今回、**dcypt** 配位子とパラジウムの触媒を用いると、より広範な 1,3-アゾール類と芳香族エステルに適用できることを見出した。



**Scheme 11.** パラジウム触媒による 1,3-アゾール類と芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応

第三章では、パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの芳香環上エステル移動（エステルダンス）反応について論ずる(Scheme 12)<sup>[30]</sup>。芳香族アリールエステルに対してパラジウム/**dcypt** 触媒を作用させることで、対応する位置異性体を収率良く与える。遷移金属触媒存在下、エステル部位が芳香環上を移動する反応は、これまで例のない特異な反応である。本反応の基質適用範囲は広く、多様な芳香族エステルを位置異性体に一工程で変換できるため、合成化学的に強力な手法となり得る。



**Scheme 12.** パラジウム触媒を用いた芳香族エステルのエステルダンス反応

## 参考文献

- [1] *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide; Top Curr. Chem. Vol. 219* (Eds.: Miyaura, N.), Springer, Berlin (2002)
- [2] (a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–519. (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [3] Norberg, A. M.; Sanchez, L.; Maleczka, R. E. Jr. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 853–869.
- [4] For reviews, see: (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643. (b) Blakey, S. B.; MacMillan, D. W. C. The First Suzuki Cross-Couplings of Aryltrimethylammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046–6047. (c) Zhang, H.; Hagihara, S.; Itami, K. *Chem. Eur. J.* Making Dimethylamino a Transformable Directing Group by Nickel-Catalyzed C–N Borylation. **2015**, *21*, 16796–16800.
- [5] For reviews, see: (a) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon–Oxygen Bonds. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416. (b) Cornella, J.; Zarate, C.; Martin, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081–8097. (c) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. Recent Progress in Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19–30.
- [6] For reviews, see: (a) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. Heteroaromatic Thioether–Boronic Acid Cross-Coupling under Neutral Reaction Conditions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981. (b) Prokopcova, H.; Kappe, C. O. The Liebeskind-Srogl C–C Cross-Coupling Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276–2286. (c) Cheng, H.-G.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. The Liebeskind–Srogl Cross-Coupling Reaction and its Synthetic Applications. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 490–508.
- [7] For reviews, see: (a) Gooßen, L. J.; Rodriguez, N.; Gooßen, K. Carboxylic Acids as Substrates in Homogeneous Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120. (b) Rodriguez, N.; Gooßen, L. J. Decarboxylative Coupling Reactions: A Modern Strategy for C–C Bond Formation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048. (c) Dzik, W. I.; Lange,

P. P.; Gooßen, L. J. Carboxylates as Sources of Carbon Nucleophiles and Electrophiles: Comparison of Decarboxylative and Decarbonylative Pathways. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678. (d) Xuan, J.; Zhang, Z.-G.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Induced Decarboxylative Functionalization of Carboxylic Acids and Their Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632–15641. For selected examples, see: (e) Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. Development of a Decarboxylative Palladation Reaction and Its Use in a Heck-type Olefination of Arene Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251. (f) Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. Synthesis of Biaryls via Catalytic Decarboxylative Coupling. *Science* **2006**, *313*, 662–664. (g) Gooßen, L. J.; Zimmermann, B.; Knauber, T. Palladium/Copper-Catalyzed Decarboxylative Cross-Coupling of Aryl Chlorides with Potassium Carboxylates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103–7106. (h) Gooßen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. Decarboxylative Biaryl Synthesis from Aromatic Carboxylates and Aryl Triflates. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248–15249. (d) Dermenci, A.; Dong, G. Decarbonylative C–C Bond Forming Reactions Mediated by Transition Metals. *Sci. China: Chem.* **2013**, *56*, 685–701. (e) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Cross-Coupling of Aromatic Esters and Amides. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864–5888. (f) Isshiki, R.; Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Coupling Reaction of Aromatic Esters. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 300–314. (g) Meng, G.; Shi, S.; Szostak, M. Cross-Coupling of Amides by N–C Bond Activation. *Synlett* **2016**, *27*, 2530–2540. (h) Shi, S.; Nolan, S. P.; Szostak, M. Well-Defined Palladium(II)–NHC Precatalysts for Cross-Coupling Reactions of Amides and Esters by Selective N–C/O–C Cleavage. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2589–2599. (i) Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. Metal-Catalyzed Synthesis and Use of Thioesters: Recent Developments. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7092–7107.; For representative coupling reactions using thioesters, see: (j) Ishitobi, K.; Isshiki, R.; Asahara, K. K.; Lim, C.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Aryl Thioether Synthesis by Ni Catalysis. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 756–759. (k) Ishitobi, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Alkenyl Thioether Synthesis from Thioesters and *N*-Tosylhydrazones. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11685–11690.

[8] (a) Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423–9426. (b) Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Reductive Denitration of

- Nitroarenes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1655–1658. (c) Inoue, F.; Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Buchwald–Hartwig Amination of Nitroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13307–13309. (d) Zhong, R.-L.; Nagaoka, M.; Nakao, Y.; Sakaki, S. How to Perform Suzuki–Miyaura Reactions of Nitroarene or Nitrations of Bromoarene Using a Pd<sup>0</sup> Phosphine Complex: Theoretical Insight and Prediction. *Organometallics* **2018**, *37*, 3480–3487. (e) Chen, K.; Chen, W.; Yi, X.; Chen, W.; Liu, M.; Wu, H. Sterically Hindered *N*-Heterocyclic Carbene/Palladium(II) Catalyzed Suzuki–Miyaura Coupling of Nitrobenzenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9287–9290. (d) Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Semba, K.; Sakaki, S.; Nakao, Y. Pd/NHC-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Nitroarenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9291–9294. (f) Chen, W.; Chen, K.; Chen, W.; Liu, M.; Wu, H. Well-Designed *N*-Heterocyclic Carbene Ligands for Palladium-Catalyzed Denitrative C–N Coupling of Nitroarenes with Amines. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8110–8115. (g) Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C–H Arylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721–4724.
- [9] (a) Feist, F. Studien in der Furan- und Pyrrol-Gruppe. *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 1537–1544. (b) Bénary, E. Synthese von Pyridin-Derivaten aus Dichlor-äther und  $\beta$ -Aminocrotonsäureester. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 489–492. (c) Dunlop, A. P.; Hurd, C. D. Base-Catalyzed Condensation of  $\alpha$ -Halogenated Ketones with  $\beta$ -Keto Esters. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 1160–1164.
- [10] Clissold, S. P. Aspirin and Related Derivatives of Salicylic Acid. *Drugs* **1986**, *2*, 8–26.
- [11] Davis, R.; Bryson, H. M. Levofloxacin. *Drugs* **1994**, *47*, 677–700.
- [12] Battershill, A. J.; Scott, L. J. Telmisartan. *Drugs* **2006**, *66*, 51–83.
- [13] Stephan, M. S.; Teunissen, A. J. J. M.; Verzijl, G. K. M.; de Vries, J. G. Heck Reactions without Salt Formation: Aromatic Carboxylic Anhydrides as Arylating Agents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 662–664.
- [14] Chatani, N.; Tatamidani, H.; Ie, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. The Ruthenium-Catalyzed Reductive Decarboxylation of Esters: Catalytic Reactions Involving the Cleavage of Acyl–Oxygen Bonds of Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4849–4850.
- [15] (a) Gooßen, L. J.; Paetzold, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative Olefination of Aryl Esters: Towards a Waste-Free Heck Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–



1241. (b) Gooßen, L. J.; Paetzold, J. Decarbonylative Heck Olefination of Enol Esters: Salt-Free and Environmentally Friendly Access to Vinyl Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1098.
- [16] Kajita, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of Anhydrides to Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17226–17227.
- [17] Wang, J.; Liu, B.; Zhao, H.; Wang, J. Rhodium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Carboxylate and Organoboron Compounds via Chelation-Assisted C–C Bond Activation. *Organometallics* **2012**, *31*, 8598–8607.
- [18] Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aryl Esters: Unprecedented Nickel Catalysis and Application to the Synthesis of Muscoride A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573–13576.
- [19] (a) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed C–H/C–O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169–172. (b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. Isolation, Structure, and Reactivity of an Arylnickel(II) Pivalate Complex in Catalytic C–H/C–O Biaryl Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384–16387. (c) Xu, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Zhao, C.; Itami, K.; Musaev, D. G. Key Mechanistic Features of Ni-Catalyzed C–H/C–O Biaryl Coupling of Azoles and Naphthalen-2-yl Pivalates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834–14844. (d) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. C–H Arylation and Alkenylation of Imidazoles by Nickel Catalysis: Solvent-Accelerated Imidazole C–H Activation. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792–6798.
- [20] Meng, L.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. C–H Alkenylation of Azoles with Enols and Esters by Nickel Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048–10051.
- [21] For the isolation and biological activity of muscoride A, see: (a) Nagatsu, A.; Kajitani, H.; Sakakibara, J. Muscoride A: A New Oxazole Peptide Alkaloid from Freshwater Cyanobacterium *Nostoc Muscorum*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4097–4100.; For the synthesis of muscoride A, see: (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. Total Synthesis of (–)-Muscoride A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6517–6522. (c) Muir, J. C.; Pattenden, G.; Thomas, R. Total Synthesis of (–)-Muscoride A: A Novel Bis-Oxazole Based Alkaloid from the Cyanobacterium *Nostoc muscorum*. *Synthesis* **1998**, 613–618. (d) Coqueron, P. Y.; Didier, C.; Ciufolini, M. A. Iterative Oxazole Assembly via  $\alpha$ -

Chloroglycinates: Total Synthesis of (-)-Muscoride A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1411–1414.

[22] Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. Decarbonylative Organoboron Cross-Coupling of Esters by Nickel Catalysis. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7508.

[23] Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Cross-Coupling of Azinecarboxylates with Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5106–5109.

[24] Amaike, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Synthesis of Triarylpyridines in Thiopeptide Antibiotics by Using a C–H Arylation/Ring-Transformation Strategy. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4384–4388.

[25] For the isolation and biological activities of GE2270s, see: (a) Selva, E.; Beretta, G.; Montanini, N.; Saddler, G. S.; Gastaldo, L.; Ferrari, P.; Lorenzetti, R.; Landini, P.; Ripamonti, F.; Goldstein, B. P.; Berti, M.; Montanaro, L.; Denaro, M. Antibiotic GE2270 A: A Novel Inhibitor of Bacterial Protein Synthesis. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693–701. (b) Kettenring, J.; Colombo, L.; Ferrari, P.; Tavecchia, P.; Nebuloni, M.; Vekey, K.; Gallo, G. G.; Selva, E. Antibiotic GE2270 A: A Novel Inhibitor of Bacterial Protein Synthesis. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702–715. For the synthesis of GE2270A, see: (c) Nicolaou, K. C.; Zou, B.; Dethe, D. H.; Li, D. B.; Chen, D. Y. Total Synthesis of Antibiotics GE2270A and GE2270T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792. (d) Müller, H. M.; Delgado, O.; Bach, T. Total Synthesis of the Thiazolyl Peptide GE2270A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774. (e) Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. Total Synthesis of Thiopeptide Antibiotics GE2270A, GE2270T, and GE2270C1. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429.

[26] (a) Yamamoto, T.; Ishizu, J.; Kohara, T.; Komiya, S.; Yamamoto, A. Oxidative Addition of Aryl Carboxylates to Nickel(0) Complexes Involving Cleavage of the Acyl-Oxygen Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3758–3764. (b) Hong, X.; Liang, Y.; Houk, K. N. Mechanisms and Origins of Switchable Chemoselectivity of Ni-Catalyzed C(aryl)–O and C(acyl)–O Activation of Aryl Esters with Phosphine Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2017–2025. (c) Lu, Q.; Yu, H.; Fu, Y. Mechanistic Study of Chemoselectivity in Ni-Catalyzed Coupling Reactions between Azoles and Aryl Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8252–8260.

[27] (a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of

Ketones with Phenol Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6791–6794. (b) Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Ni-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Esters and Amides with Phenol Derivatives. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 855–857. (c) Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Cyanation of Phenol Derivatives with Aminoacetonitriles by Nickel Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4428–4431.

[28] (a) Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Alkynylation of Aromatic Esters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 218–220. (b) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Diaryl Ether Synthesis by Pd and Ni Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3340–3343. (c) Isshiki, R.; Takise, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Catalytic  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Heteroaromatic Esters. *Synlett* **2017**, *28*, 2599–2603. (d) Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative C–P Bond Formation Using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150–1153. (e) Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Methylation of Aromatic Esters by a Nickel Catalyst. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3132–3135. (f) Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C–H Arylation of Aromatic Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358–1361.

[29] Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aromatic Esters. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393–2396.

[30] Matsushita, K.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Ester Dance Reaction on the Aromatic Ring. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba7614.

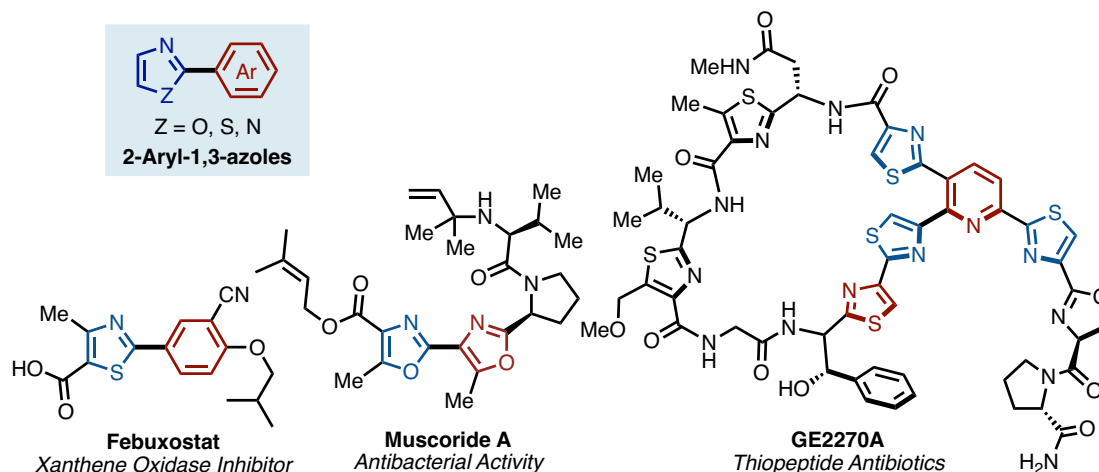
## 第 2 章 パラジウム触媒による脱カルボニル型 C-H アリール化反応

### 要旨

パラジウム触媒を用いた 1,3-アゾール類と芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応を開発した。2012 年に当研究グループは、ニッケル触媒による芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応を報告している。本反応によって 2-アリール-1,3-アゾールの低環境負荷な迅速合成が実現したが、基質適用範囲に制限があることが課題だった。本研究では、パラジウム/*dcypt*(もしくは *dcype*)触媒を用いることで、ニッケル触媒では反応性の低かった 1,3-アゾール類や芳香族エステルで脱カルボニル型 C-H アリール化が進行することを見出した。本反応は広範な基質一般性をもち、様々な 2-アリール-1,3-アゾールが収率良く得られることを明らかにした。応用展開として、本 C-H アリール化と脱カルボニル型エーテル化の逐次反応を開発し、さらに、当該逐次反応のワンポット化も成功した。

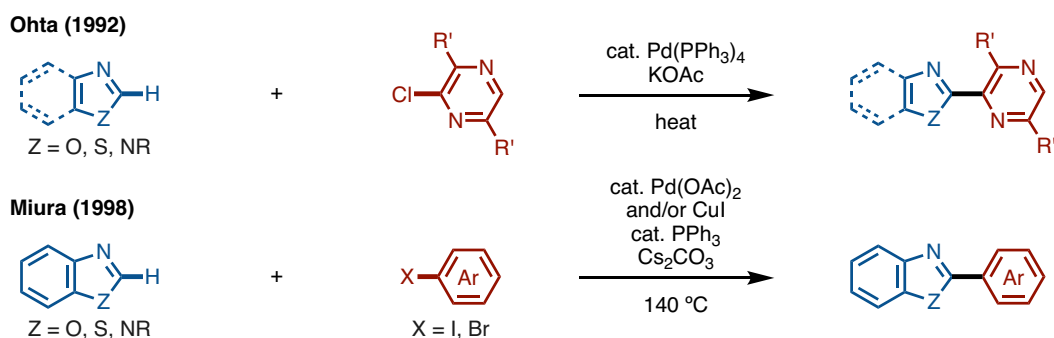
## 2-1. 研究背景

2-アリール-1,3-アゾール骨格は、医薬品や生物活性天然物における重要骨格の一つである。例えば、痛風薬 **febuxostat**<sup>[1]</sup>などの有用な医薬品、抗菌剤 **muscoride A**<sup>[2]</sup>やチオペプチド抗生物質 **GE2270A**<sup>[3]</sup>に代表される複雑な生物活性天然物に頻出する(Scheme 1)。そのため、本骨格の効率的な新規構築法の開発が強く望まれている。



**Scheme 1.** 2-アリール-1,3-アゾール骨格を有する医薬品や生物活性天然物

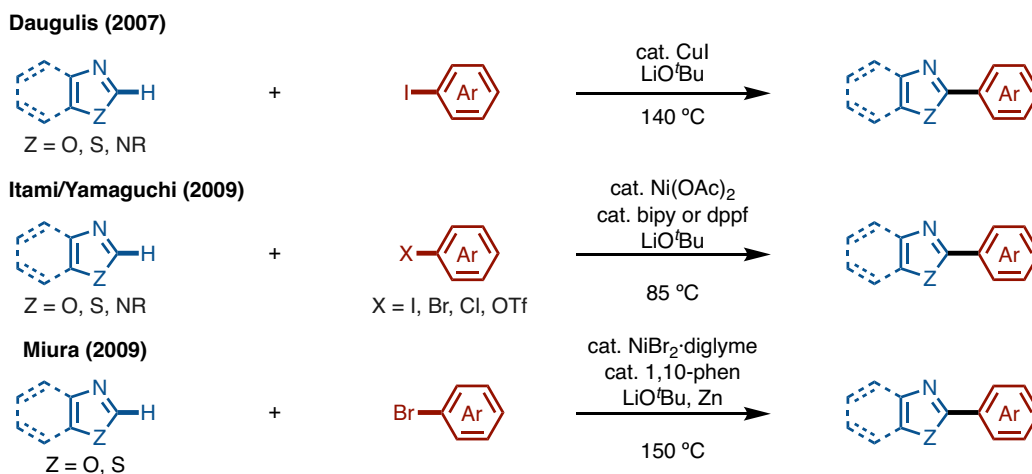
2-アリール-1,3-アゾール骨格の直截的な合成法の一つとして、1,3-アゾール類と芳香族化合物の C-H アリール化反応が知られている(Scheme 2)<sup>[4]</sup>。本反応の先駆的な例として、1992年に太田ら、1998年に三浦らによって報告された、パラジウム触媒を用いた1,3-アゾール類とハロゲン化アリーの C-H アリール化反応が挙げられる<sup>[5]</sup>。



**Scheme 2.** パラジウム触媒を用いた 1,3-アゾール類とハロゲン化アリーの C-H アリール化反応

また、高価なパラジウム触媒に替わる遷移金属触媒として、2007年に Daugulis

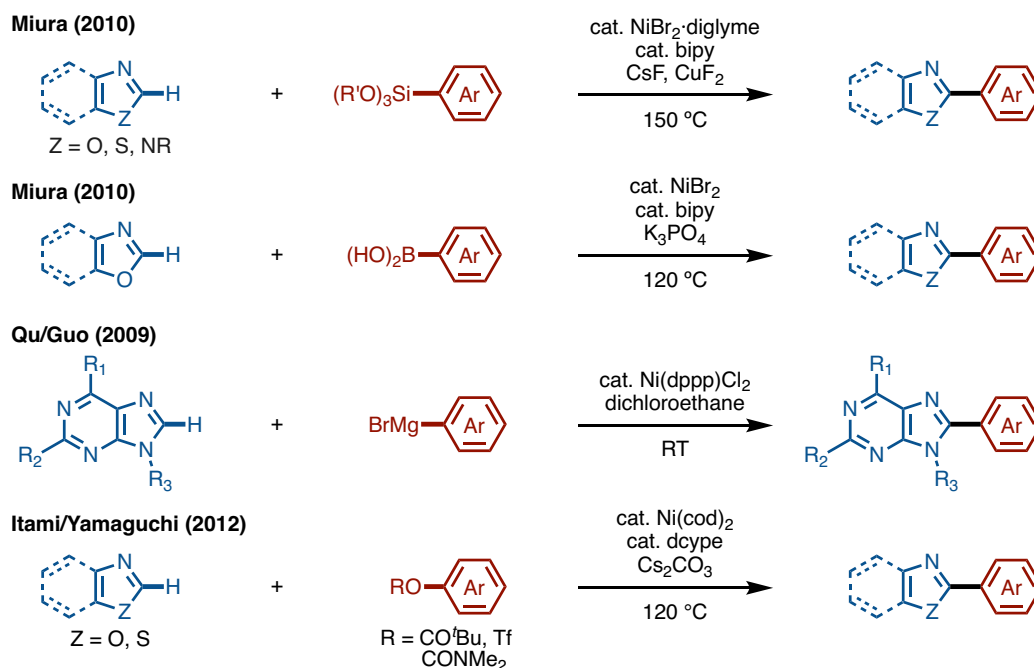
が銅触媒を<sup>[6a]</sup>、2009年に当研究グループと三浦らがニッケル触媒を用いた C-H アリール化反応をそれぞれ報告した (Scheme 3)<sup>[6b, 6c]</sup>。



**Scheme 3.** 銅触媒やニッケル触媒を用いた 1,3-アゾール類とハロゲン化アリーの C-H アリール化反応

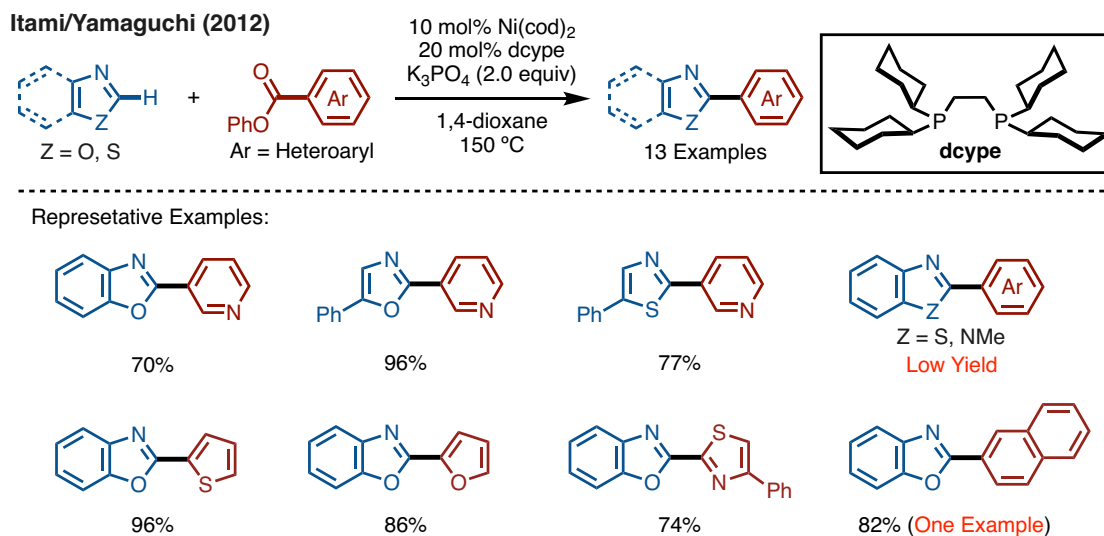
これらの反応は、安価で入手容易な 1,3-アゾール類を直接アリール化できるという利点があり、2-アリール-1,3-アゾール骨格の効率的な合成法となり得る。しかし、反応に用いられるアリール化剤は高反応性のハロゲン化アールやアールトリフラートに限られており、反応後の共生成物として高環境負荷な含ハロゲン廃棄物が生じるといった課題が残されていた。

近年、ニッケル触媒存在下、ハロゲン化アールに替わるアリール化剤を用いた新規 C-H アリール化反応の開発が精力的に行われている<sup>[7]</sup>。2010年に三浦らが芳香族シラン化合物や芳香族ボロン酸<sup>[8a, 8b]</sup>を、2009年に Qu と Guo らが芳香族金属化合物<sup>[8c]</sup>をアリール化剤に用いた C-H アリール化反応を報告した。また、2012年に当研究グループは、フェノール誘導体をアリール化剤に用いた C-H アリール化反応を開発した (Scheme 4)<sup>[9]</sup>。



**Scheme 4.** ニッケル触媒を用いた 1,3-アゾール類と芳香族エステルの脱カルボニル型 C–H アリール化反応

続いて、2012年に当研究グループは、ニッケル触媒存在下、芳香族エステルをアリール化剤に用いた、脱カルボニル型 C–H アリール化反応を見出した (Scheme 5)<sup>[10a, 10k, 10l]</sup>。電子供与性の高い二座ホスフィン配位子 **dcype** とニッケル触媒を組み合わせることが反応進行の鍵であり、良好な収率で対応する 2-アリール-1,3-アゾールが得られる。この C–H アリール化を応用することで、2-アリール-1,3-アゾール骨格の低環境負荷な迅速合成や複雑天然物の形式全合成を実現した<sup>[10a, 10c]</sup>。また、本反応の報告がきっかけとなり、多くのグループによって、芳香族エステルと様々な求核剤を用いた脱カルボニル型反応が開発されている<sup>[10, 11]</sup>。このように、当該手法は新規性の高いものであったものの、基質適用範囲に制限があることが課題だった。例えば、本反応はベンゾオキサゾール、オキサゾールやチアゾールなどの 1,3-アゾール類に有効であるが、ベンゾチアゾールやベンゾイミダゾールに対しては反応性が低かった。また、様々なヘテロ芳香族エステルで本反応は進行するが、単純な芳香族エステルの報告例は、2-ナフトエートに限られていた。

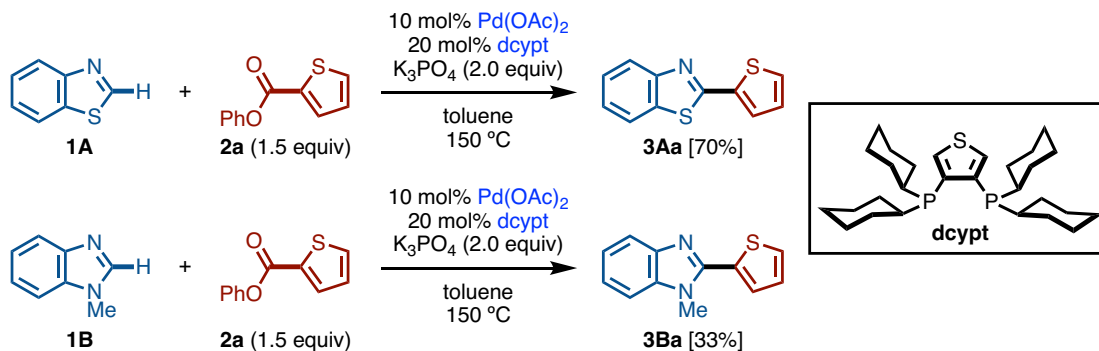


**Scheme 5.** ニッケル触媒を用いた 1,3-アゾール類と芳香族エステルへの脱カルボニル型 C-H アリール化反応

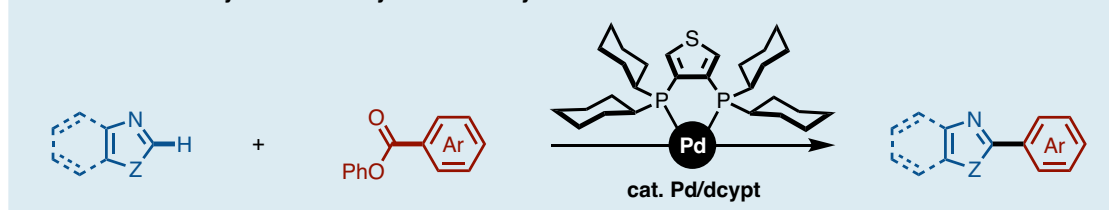
一方、当研究グループは、独自に見出した二座ホスフィン配位子 **dcype** を用いることで、現在までに様々な脱カルボニル型カップリングの開発に成功している<sup>[10e-10j, 12]</sup>。この **dcype** 配位子を用いた新規変換反応の開発段階において、興味深い知見が得られた。パラジウム触媒と **dcype** を組み合わせると、ニッケル触媒系では反応性の低かったベンゾチアゾールやベンゾイミダゾールにおいて、脱カルボニル型 C-H アリール化が進行することを初めて見出した(Scheme 6)。私は、このパラジウム/**dcype** 触媒系を最適化することで、脱カルボニル型 C-H アリール化の基質制限が解消され、2-アリール-1,3-アゾール骨格のより理想的な合成法になり得ると考えた。そこで本研究では、基質一般性の拡張を目指して、パラジウム触媒を用いた 1,3-アゾール類と芳香族エステルへの脱カルボニル型 C-H アリール化反応の開発に着手した。



## Discovery of Decarbonylative C–H Arylation of Benzothiazole and Benzimidazole by Pd Catalysis



## This Work: Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Arylation of Azoles and Aromatic Esters

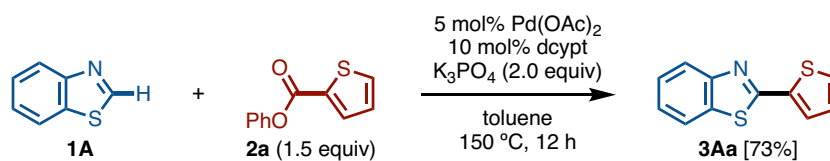


**Scheme 6.** パラジウム触媒を用いた 1,3-アゾール類と芳香族エステルとの脱カルボニル型 C–H アリール化反応

## 2-2. 最適条件検討

## 2-2-1. 初期条件検討

芳香族エステルに 2-チオフェンカルボン酸フェニル(**2a**)を、1,3-アゾール類にベンゾチアゾール(**1A**)を選定し、反応条件の最適化を行った(Scheme 7)。初期的な条件検討の結果、酢酸パラジウム(Pd(OAc)<sub>2</sub>: 5 mol%)/dcypt: (10 mol%)を触媒とし、塩基にリン酸三カリウム(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>: 2.0 equiv)を用い、トルエン溶媒中、150 度で 12 時間反応させると、73%と高収率にて目的の 2-アリーール-1,3-アゾール **3Aa** を与えた。ニッケル触媒系では反応がほとんど進行しない。この結果はパラジウム触媒系がベンゾチアゾール類と芳香族エステルとのカップリング反応に有効であることを示唆する。そこで、この条件を基にして種々の条件検討を行った。



**Scheme 7.** 初期反応条件

## 2-2-2. 配位子の検討

まずは配位子を検討した(Table 1)。本反応は嵩高く電子供与性の高い二座ホスフィン配位子の使用が適しており、**dcypt** 配位子を用いた際に、目的の 2-アリアル-1,3-アゾール **3Aa** が最も収率良く得られた(entries 1-3)。**Dcypt** と類似の二座ホスフィン配位子である **dcype** を用いても反応は進行するものの、**dcypt** を上回る効果は得られなかった(entry 4)。単座ホスフィン配位子、Buchwald 配位子、**dcype** や **dcypt** 以外の二座ホスフィン配位子および NHC 配位子では、本反応は全く進行しなかった(entries 5-19)。以上の結果から、**dcypt** を最適な配位子とした。

Reaction scheme: **1A** (0.20 mmol) + **2a** (1.5 equiv)  $\xrightarrow[150\text{ }^\circ\text{C, 12 h}]{5\text{ mol\% Pd(OAc)}_2, 5\text{-}20\text{ mol\% Ligand, K}_3\text{PO}_4\text{ (2.0 equiv), toluene (0.8 mL)}$  **3Aa**

GC yield (%) <sup>[a]</sup>			GC yield (%) <sup>[a]</sup>		
Entry	Ligand (X mol%)	<b>3Aa</b>	Entry	Ligand (X mol%)	<b>3Aa</b>
1	<b>dcypt</b> (5)	59	11	dppe (10)	0
2	<b>dcypt</b> (10)	73	12	dppf (10)	0
3	<b>dcypt</b> (20) <sup>[b]</sup>	74	13	(±)-BINAP (10)	0
4	<b>dcype</b> (10)	60	14	bipy (10)	0
5	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub> (20)	0	15	ICy·HBF <sub>4</sub> (20) <sup>[c]</sup>	0
6	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (20) <sup>[c]</sup>	0	16	IPr·HCl (20) <sup>[c]</sup>	0
7	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (20) <sup>[c]</sup>	0	17	IMes·HCl (20) <sup>[c]</sup>	0
8	PPh <sub>3</sub> (20)	0	18	SIMes·HCl (20) <sup>[c]</sup>	0
9	XPhos (20)	0	19	<b>L1</b> (5) <sup>[d]</sup>	0
10	SPhos (20)	0	20	none <sup>[e]</sup>	0

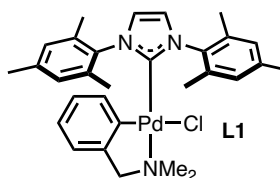
[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

[b] Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) was added.

[c] NaO<sup>t</sup>Bu (20 mol%) was added.

[d] Without Pd(OAc)<sub>2</sub>.

[e] 1,4-Dioxane was used instead of toluene.

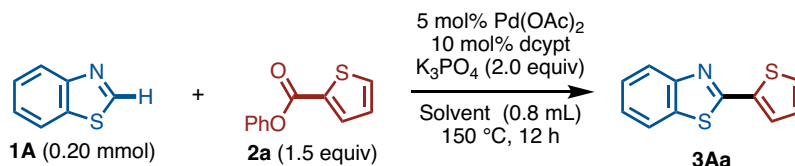


**Table 1.** 配位子の検討

## 2-2-3. 反応溶媒の検討

次に、反応溶媒を検討した(Table 2)。1,4-ジオキサンを用いた際に、初期条件であるトルエンよりも収率良く **3Aa** を与えた(entries 1 and 2)。*m*-キシレン、アニソール、THF、および DMF などの様々な溶媒を用いても反応は進行するものの、**3Aa** の生成は中程度から低収率に留まった(entries 3-6)。DMAc、DMSO、アセトニトリル、およびアルコール系溶媒のような高極性溶媒ではほとんど反応は進行しなかった(entries 7-11)。以上の結果から、1,4-ジオキサンを最適な反応

溶媒とした。



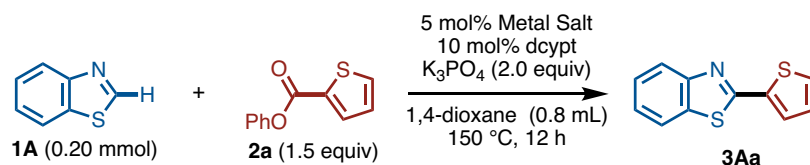
Entry	Solvent	GC yield (%) <sup>[a]</sup> <b>3Aa</b>
1	toluene	73
2	1,4-dioxane	81
3	<i>m</i> -xylene	60
4	anisole	44
5	THF	31
6	DMF	43
7	DMAc	14
8	DMSO	3
9	MeCN	0
10	<sup>t</sup> BuOH	9
11	<sup>t</sup> AmylOH	18

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 2.** 反応溶媒の検討

#### 2-2-4. 金属塩の検討

続いて、金属塩を検討した(Table 3)。初期条件である Pd(OAc)<sub>2</sub> をパラジウム(II)アセチルアセトナート(Pd(acac)<sub>2</sub>)に変更したところ収率が向上し、ほぼ定量的に目的とする **3Aa** を与えた(entries 1 and 2)。塩化パラジウム(PdCl<sub>2</sub>)を用いても反応は進行するものの、Pd(OAc)<sub>2</sub> や Pd(acac)<sub>2</sub> を上回る効果は得られなかった(entry 3)。0 価のパラジウム塩であるトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム錯体(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>)を用いた際、反応は全く進行しなかった(entry 4)。また、酢酸ニッケル(Ni(OAc)<sub>2</sub>)を用いると収率は大幅に低下した(entry 5)。このことからパラジウムが本反応に有効であることがわかる。以上の結果から、Pd(acac)<sub>2</sub> を最適な金属塩とした。



Entry	Metal Salt	GC yield (%) <sup>[a, b]</sup>
		<b>3Aa</b>
1	$Pd(OAc)_2$	81
2	$Pd(acac)_2$	104 (98)
3	$PdCl_2$	76
4	$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ <sup>[c]</sup>	2
5	$Ni(OAc)_2$	38
6	none	0

[a] GC yield was determined by using *n*-decane as an internal standard.

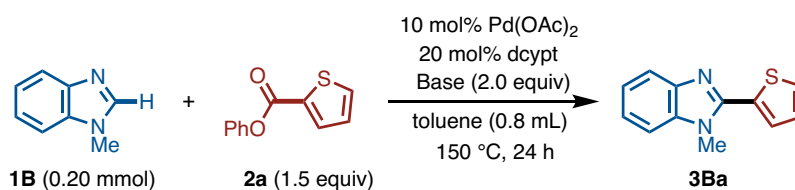
[b] Number in parentheses was isolated yield.

[c]  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (2.5 mol%) was used.

**Table 3.** 金属塩の検討

### 2-2-5. 塩基の検討

最後に、1,3-アゾール類を **1A** からニッケル触媒では例のないベンゾイミダゾール **1B** に変更し、塩基を検討した(Table 4)。 $K_3PO_4$  を用いた際に最も収率良く反応が進行し、目的とする **3Ba** が収率 41% で得られた(entry 1)。炭酸水素カリウム( $KHCO_3$ )や炭酸ナトリウム( $Na_2CO_3$ )、フッ化セシウム( $CsF$ )、フッ化カリウム( $KF$ )を使用した場合、**3Ba** の生成は低収率に留まった(entries 2–5)。酢酸ナトリウム( $NaOAc$ )やカリウム *t*-ブトキシド( $KO^tBu$ )を用いた際、反応は全く進行しなかった(entries 6 and 7)。以上の結果から、 $K_3PO_4$  を最適な塩基とした。



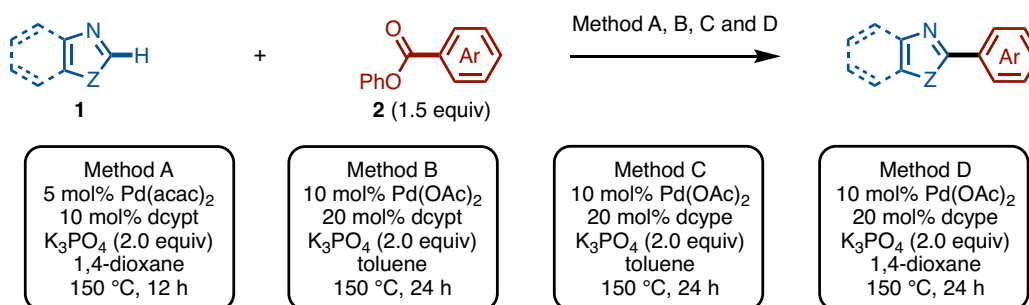
Entry	Base	NMR yield (%) <sup>[a]</sup>
		<b>3Ba</b>
1	$K_3PO_4$	41
2	$KHCO_3$	26
3	$Na_2CO_3$	12
4	$CsF$	27
5	$KF$	15
6	$NaOAc$	0
7	$KO^tBu$	0

[a] NMR yield was determined by using  $CH_2Br_2$  as an internal standard.

**Table 4.** 塩基の検討

### 2-2-6. 最適反応条件のまとめ

以上の結果から、1,4-ジオキサン溶媒中、Pd(acac)<sub>2</sub>/dcypt 触媒存在下、塩基に K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> を用いる Method A を最適反応条件とした(Scheme 8)。さらに、初期条件であるトルエン溶媒中 Pd(OAc)<sub>2</sub>/dcypt を用いた Method B、および dcypt の代わりに dcype を配位子に用いた Method C、D の 3 つの条件も最適条件に加えて、以降の検討を行った。

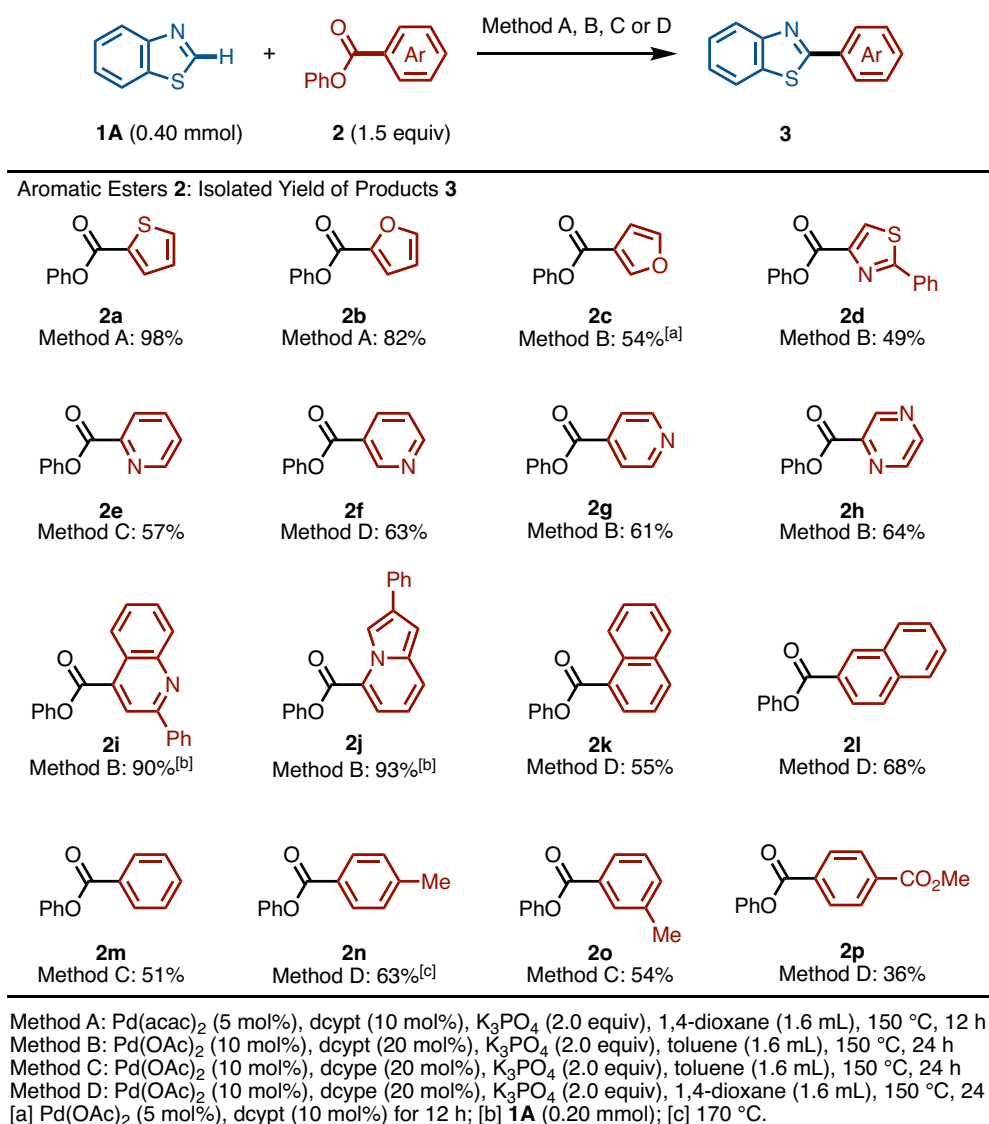


**Scheme 8.** 最適条件のまとめ

## 2-3. 基質適用範囲の調査

### 2-3-1. 芳香族エステルの基質適用範囲

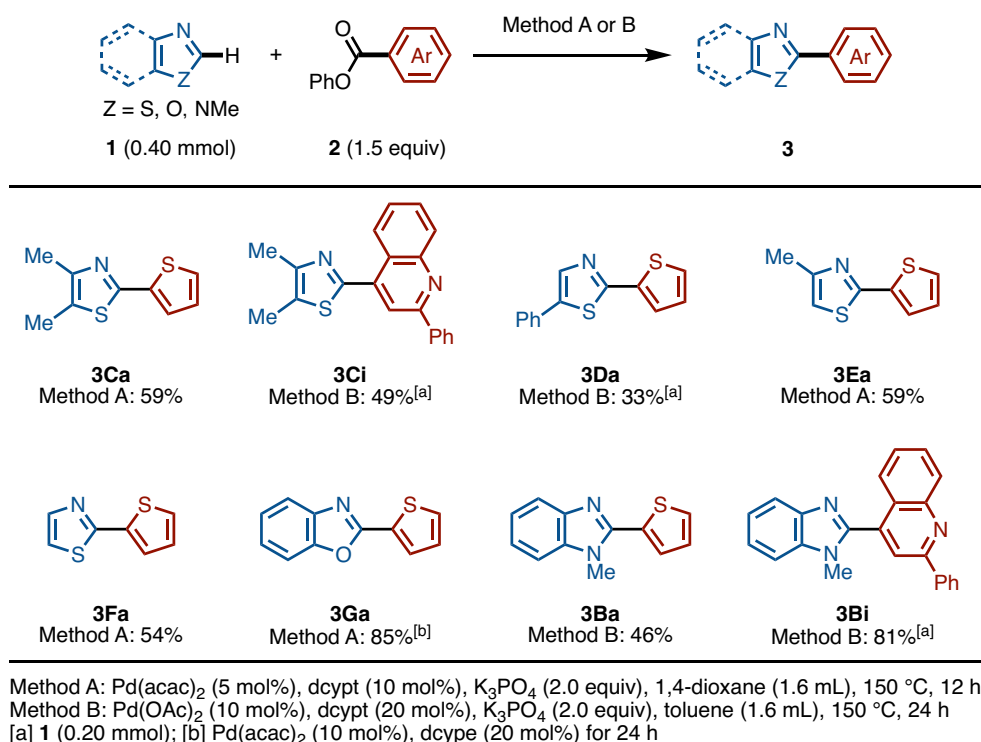
上述の 4 つの条件のもとで、1,3-アゾール類にベンゾチアゾール(**1A**)を用いて、芳香族エステルの基質適用範囲を調査した(Scheme 9)。チオフェン環(**2a**)、フラン環(**2b** and **2c**)、チアゾール環(**2d**)、ピリジン環(**2e**, **2f** and **2g**)、およびピリミジン環(**2h**)をもつヘテロ芳香族エステルを用いたところ、中程度から高収率で対応する 2-アリーール-1,3-アゾール **3** が得られた。また、様々な多環芳香族エステル **2i-2l** に対して本反応は適用することができ、収率良く **3** を与えた。さらに、ニッケル/dcype 触媒では反応性の低かった安息香酸エステル **2m-2p** を用いた場合でも、中程度の収率で目的の **3** が得られた。



Scheme 9. 芳香族エステルの基質適用範囲

## 2-3-2. 1,3-アゾール類の基質適用範囲

続いて、1,3-アゾール類の基質適用範囲を調査した(Scheme 10)。4,5-ジメチルチアゾール、5-フェニルチアゾール、4-メチルチアゾール、およびチアゾールをフェニル芳香族エステルと反応させたところ、中程度の収率で対応するカップリング体(**3Ca**, **3Ci**, **3Da**, **3Ea**, and **3Fa**)が得られた。ニッケル触媒と同様に、パラジウム触媒を用いた場合でもベンゾオキサゾールは適用可能であり、高収率にて2-アリアルベンゾオキサゾール **3Ga** を与えた。さらに、ベンゾイミダゾールを用いても本反応は進行し、対応する2-アリアル-1,3-アゾール(**3Ba** and **3Bi**)が中程度から高収率にて得られた。

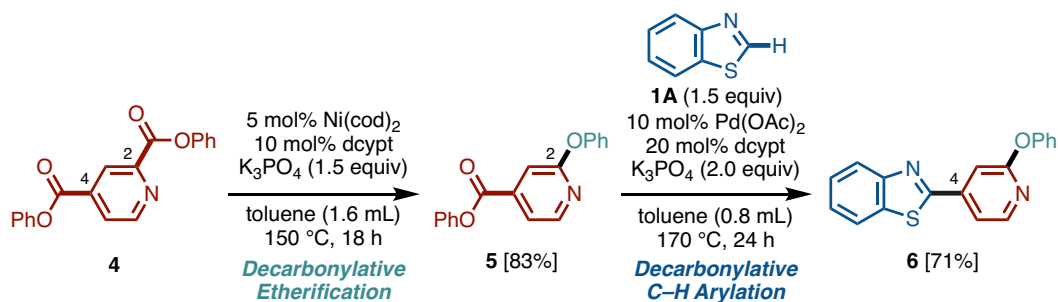


Scheme 10. 1,3-アゾール類の基質適用範囲

## 2-4. 応用展開

## 2-4-1. 分子内脱カルボニル型エーテル化との逐次反応

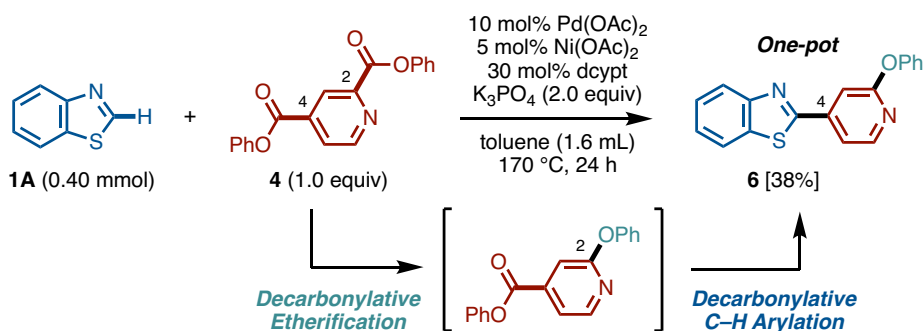
本反応の有用性を示す一例として、当研究室が最近開発した分子内脱カルボニル型エーテル化反応と組み合わせた、位置選択的な逐次反応を開発した (Scheme 11)<sup>[10f]</sup>。ピリジンジフェニルエステル **4** に対してニッケル/dcypt 触媒を用いると、C2 位のエステル部位のみ位置選択的に分子内脱カルボニル型エーテル化が進行し、対応するジアリールエーテル体 **5** が収率良く得られた。続いて、パラジウム/dcypt 触媒を用いることで、エステル **5** とベンゾチアゾール (**1A**) の脱カルボニル型 C-H アリール化が進行し、2-アリールベンゾチアゾール **6** が高収率で得られた。



Scheme 11. 分子内脱カルボニル型エーテル化との逐次反応

### 2-4-2. 分子内脱カルボニル型エーテル化との逐次反応のワンポット化

前述の逐次反応のワンポット化に成功した(Scheme 12)。1A とエステル 4 に対して Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ni(OAc)<sub>2</sub>/dcypt 触媒を作用させ、トルエン溶媒中、170 度で 24 時間反応させた。その結果、C2 位での脱カルボニル型エーテル化と C4 位での脱カルボニル型 C-H アリール化が一挙に進行し、収率 38%にて目的の 6 が得られた。

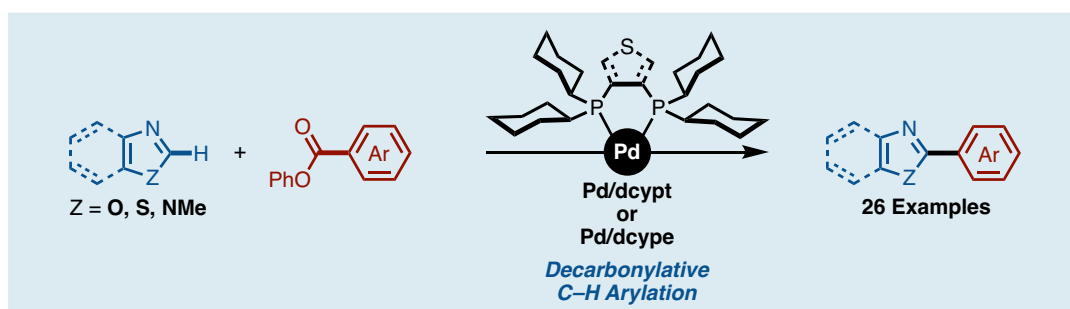


**Scheme 12.** 分子内脱カルボニル型エーテル化との逐次反応のワンポット化

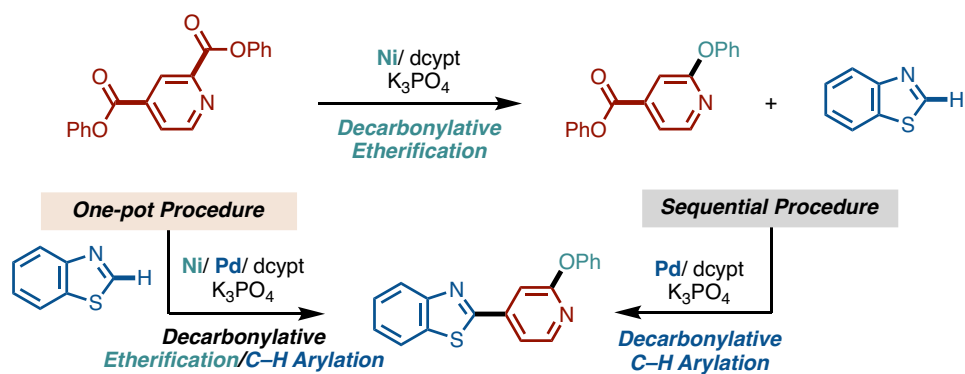
### 2-5. まとめ

本章の研究では、パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応を開発した(Scheme 13)<sup>[13]</sup>。芳香族エステルと 1,3-アゾール類に対してパラジウム/dcypt もしくは dcype 触媒を作用させて加熱攪拌することで、望む 2-アリール-1,3-アゾールが良好な収率で得られることを明らかにした。本反応は広範な基質一般性をもち、様々な 1,3-アゾール類と芳香族エステルに適用できることを見出した。本 C-H アリール化反応の応用展開として、分子内脱カルボニル型エーテル化と組み合わせた逐次反応を開発した。さらに、当該逐次反応のワンポット化も成功した。





## Pd/Ni Sequential Decarbonylative Transformations



**Scheme 13.** パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応

## 実験項

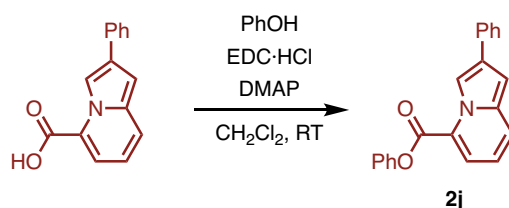
## 1. General

Unless otherwise noted, all reactants or reagents including dry solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> and thiazole (**1E**) were obtained from Wako Pure Chemical. Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt) were obtained from KANTO Chemical. 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)ethane (dcype) was obtained from Sigma-Aldrich. Pd(acac)<sub>2</sub>, benzothiazole (**1A**), 1-methylbenzimidazole (**1B**), 4,5-dimethylthiazole (**1C**), 4-methylthiazole (**1E**), thiazole (**1F**), benzoxazole (**1G**) and phenyl benzoate (**2m**) were obtained from TCI Chemical. 5-Phenylthiazole (**1D**),<sup>[14a]</sup> phenyl thiophene-2-carboxylate (**2a**),<sup>[10a]</sup> phenyl furan-2-carboxylate (**2b**),<sup>[10a]</sup> phenyl furan-3-carboxylate (**2c**),<sup>[10a]</sup> phenyl 2-phenylthiazole-4-carboxylate (**2d**),<sup>[10a]</sup> phenyl picolinate (**2e**),<sup>[10a]</sup> phenyl nicotinate (**2f**),<sup>[10a]</sup> phenyl isonicotinate (**2g**),<sup>[10a]</sup> phenyl pyrazine-2-carboxylate (**2h**),<sup>[10a]</sup> phenyl 2-phenylquinoline-4-carboxylate (**2i**),<sup>[10a]</sup> phenyl 1-naphthoate (**2k**),<sup>[11c]</sup> phenyl 2-naphthoate (**2l**),<sup>[10a]</sup> phenyl 4-methylbenzoate (**2n**),<sup>[14b]</sup> phenyl 3-methylbenzoate (**2o**),<sup>[14c]</sup> methyl phenyl terephthalate (**2p**),<sup>[11c]</sup> and diphenyl pyridine-2,4-dicarboxylate (**4**)<sup>[10d]</sup> were synthesized according to procedures and the spectra matched with those of compounds reported in the literature. Unless otherwise noted, all reactions were performed with dry solvents under an atmosphere of N<sub>2</sub> in dried glassware using standard vacuum-line techniques. All C–H coupling reactions were performed in 20-mL glass vessel tubes equipped with J. Young® O-ring tap and heated (YMC EX-Thermo Stirring, AR-HSC) in a 9-well aluminum reaction block (IKA H 135.103 Block 9 x 16 ml) unless otherwise noted. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents in air.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using E. Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> precoated plates (0.25 mm) and Silica-gel 70 TLC Plate-Wako (0.25 mm). The developed chromatogram was analyzed by UV lamp (254 nm). Flash column chromatography was performed with Biotage Isolera® equipped with Biotage SNAP Cartridge KP-Sil columns. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (0.75 mm) prepared in our laboratory. Gas chromatography (GC) analysis was conducted on a Shimadzu GC-2010 Plus instrument equipped with a HP-5 column (30 m × 0.25 mm, Hewlett-Packard) with

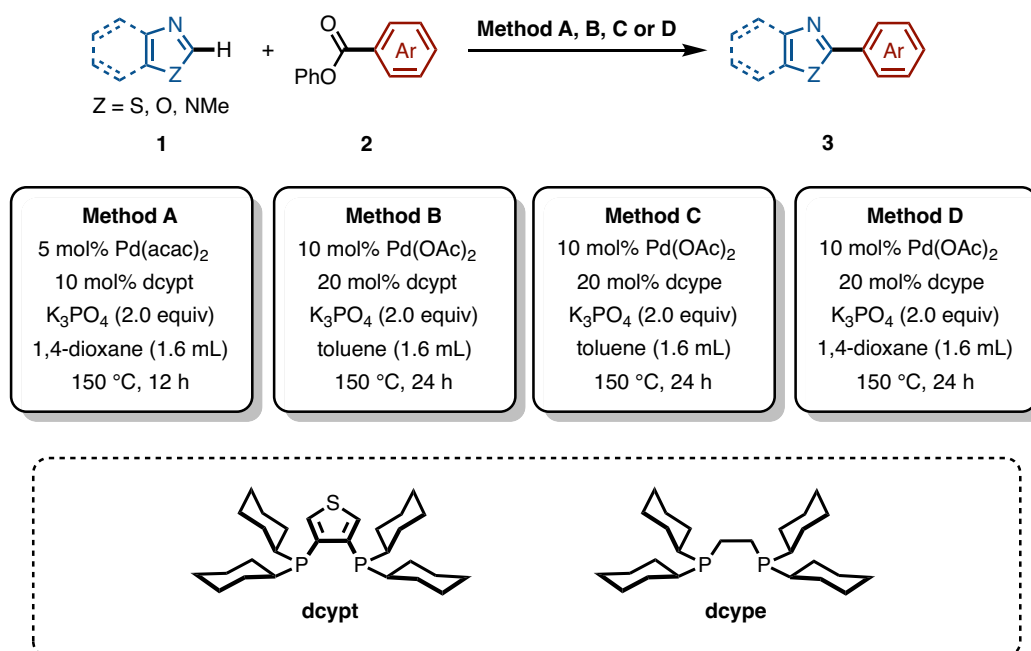
*n*-decane as an internal standard. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on Thermo Fisher Scientific Exactive (ESI). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA-600 ( $^1\text{H}$  600 MHz,  $^{13}\text{C}$  151 MHz) and a JEOL JNM-ECS-400 ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  101 MHz). Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0.00 ppm). Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR are expressed in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.0 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal), coupling constant (Hz), and integration.

## 2. Synthesis of Aromatic Ester **2j**



To a round-bottom flask with the 2-phenylindolizine-5-carboxylic acid (712 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) were added phenol (339 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC·HCl: 863 mg, 4.5 mmol, 1.5 equiv), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (DMAP: 91.6 mg, 0.75 mmol, 0.25 equiv) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.0 mL). After stirring the mixture for several hours with monitoring reaction progress with TLC, the reaction was quenched with saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 10:1) to afford **2j** (840 mg, 89%) as a yellow solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.09 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz 1H), 7.77–7.69 (m, 3H), 7.48 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 3H), 7.00 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J$  = 8.8, 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6, 150.5, 135.3, 134.8, 130.7, 129.6, 128.8, 126.9, 126.3, 126.2, 125.3, 122.7, 121.8, 120.3, 114.8, 113.9, 99.9; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 314.1176, found 314.1176.

### 3. Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Arylation



#### General Procedure

**Method A:** A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169.8 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added aromatic ester **2** (0.60 mmol, 1.5 equiv), Pd(acac)<sub>2</sub> (6.1 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 19.1 mg, 0.04 mmol, 10 mol%). The vessel was vacuumed and refilled N<sub>2</sub> gas three times. To this were added azole **1** (0.40 mmol, 1.0 equiv) and 1,4-dioxane (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 12 h in a 9-well aluminum reaction block with stirring.

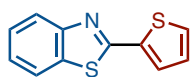
**Method B:** A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169.8 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added aromatic ester **2** (0.60 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.2 mg, 0.08 mmol, 20 mol%). The vessel was vacuumed and refilled N<sub>2</sub> gas three times. To this were added

azole **1** (0.40 mmol, 1.0 equiv) and toluene (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h in a 9-well aluminum reaction block with stirring.

**Method C:** A 20-mL glass vessel equipped with J. Young® O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169.8 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added aromatic ester **2** (0.60 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) and 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)ethane (dcype: 33.8 mg, 0.08 mmol, 20 mol%). The vessel was vacuumed and refilled N<sub>2</sub> gas three times. To this were added azole **1** (0.40 mmol, 1.0 equiv) and toluene (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h in a 9-well aluminum reaction block with stirring.

**Method D:** A 20-mL glass vessel equipped with J. Young® O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169.8 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added aromatic ester **2** (0.60 mmol, 1.5 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) and 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)ethane (dcype: 33.8 mg, 0.08 mmol, 20 mol%). The vessel was vacuumed and refilled N<sub>2</sub> gas three times. To this were added azole **1** (0.40 mmol, 1.0 equiv) and 1,4-dioxane (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h in a 9-well aluminum reaction block with stirring.

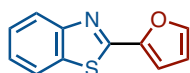
**Work-up:** After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent. The filtrate was concentrated and the residue was purified by Isolera® or PTLC to afford the corresponding C–H coupling product **3**.



**2-(Thiophen-2-yl)benzo[d]thiazole (3Aa)**<sup>[6b]</sup>

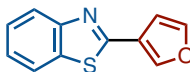
Purification by Isolera® (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 9:1 to 1:1) afforded **3Aa** as a yellow solid (Method A: 85.1 mg, 98% yield). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.8, 3.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 153.7, 137.3, 134.7, 129.3, 128.6, 128.0, 126.4, 125.2, 122.9, 121.4. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 218.0093, found 218.0094.



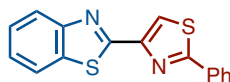
### 2-(Furan-2-yl)benzo[d]thiazole (3Ab)<sup>[14d]</sup>

Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ , and then hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Ab** as a pale tan solid (Method A: 65.7 mg, 82% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 2.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 4.0, 0.8$  Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J = 4.0, 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.6, 153.7, 148.7, 144.7, 134.2, 126.5, 125.2, 123.1, 121.6, 112.5, 111.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 202.0321, found 202.0323.



### 2-(Furan-3-yl)benzo[d]thiazole (3Ac)<sup>[14e]</sup>

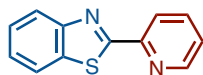
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1) afforded **3Ac** as a white solid (Method B,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%), dcypt (10 mol%) for 12 h: 43.2 mg, 54% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 153.6, 144.2, 142.6, 134.2, 126.3, 125.0, 122.7, 121.8, 121.5, 109.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 202.0321, found 202.0322.



### 2-(2-Phenylthiazol-4-yl)benzo[d]thiazole (3Ad)

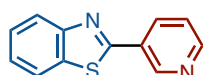
Purification by PTLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded **3Ad** as a yellow solid (Method B: 57.6 mg, 49% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.03–7.97 (m, 3H), 7.84 (d,  $J = 8.4, 3.6$  Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 4H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 158.2, 153.4, 144.0, 134.5, 133.0, 132.7, 130.9, 129.1, 126.71, 126.66, 125.7, 123.1, 121.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 295.0358, found 295.0359.



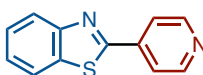
### 2-(Pyridin-2-yl)benzo[d]thiazole (3Ae)<sup>[6b]</sup>

Purification by PTLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 9:1) afforded **3Ae** as a white solid (Method C: 48.1 mg, 57% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.68 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) 7.43–7.36 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.3, 154.2, 151.3, 149.6, 137.0, 136.0, 126.2, 125.6, 125.2, 123.5, 122.0, 120.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 235.0300, found 235.0301.



### 2-(Pyridin-3-yl)benzo[d]thiazole (3Af)<sup>[6b]</sup>

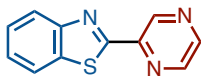
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 3:1, and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 5:1, and then EtOAc) afforded **3Af** as a white solid (Method D: 53.2 mg, 63% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.29 (d,  $J$  = 1.2 Hz 1H), 8.71 (dd,  $J$  = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.5, 153.8, 151.6, 148.5, 134.9, 134.5, 129.6, 126.6, 125.6, 123.7, 123.4, 121.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 213.0481, found 213.0482.



### 2-(Pyridin-4-yl)benzo[d]thiazole (3Ag)<sup>[6b]</sup>

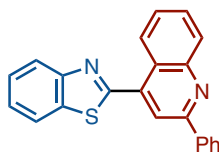
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 10:0 to 1:1) afforded **3Ag** as a white solid (Method B: 52.0 mg, 61% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.76 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.94–7.86 (m, 3H), 7.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.0, 153.8, 150.7, 140.3, 135.1, 126.7,

126.1, 123.8, 121.8, 121.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{12}H_9N_2S$   $[M+H]^+$ : 213.0481, found 213.0482.



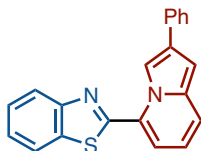
### 2-(Pyrazin-2-yl)benzo[d]thiazole (**3Ah**)<sup>[14f]</sup>

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 10:0 to 1:1) afforded **3Ah** as a white solid (Method B: 54.4 mg, 64% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.63–8.62 (m, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 154.2, 146.8, 145.7, 144.0, 142.4, 135.9, 126.6, 126.1, 123.9, 122.0; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{11}H_7N_3SNa$   $[M+Na]^+$ : 236.0253, found 236.0254.



### 2-(2-Phenylquinolin-4-yl)benzo[d]thiazole (**3Ai**)

Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 1:1, and then hexane/Et<sub>2</sub>O = 6:1) afforded **3Ai** as a white solid (Method B, 0.20 mmol scale: 61.0 mg, 90% yield). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.25–8.22 (m, 4H), 8.00 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.51–7.48 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.0, 156.8, 154.1, 149.3, 139.1, 139.0, 135.3, 130.2, 130.1, 129.7, 128.9, 127.7, 127.5, 126.7, 126.1, 125.7, 124.0, 123.9, 121.6, 120.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{22}H_{15}N_2S$   $[M+H]^+$ : 339.0950, found 339.0948.

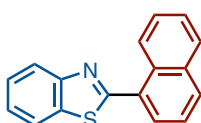


### 2-(2-Phenylindolizin-5-yl)benzo[d]thiazole (**3Aj**)

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:2) afforded **3Aj** as an orange solid (Method B, 0.20 mmol scale: 60.5 mg, 93% yield). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.61 (s, 1H),

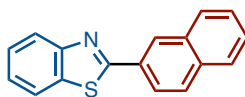


8.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 7.35 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (t,  $J = 8.4, 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4, 154.0, 135.4, 134.0, 130.5, 128.7, 128.1, 126.7, 126.51, 126.46, 126.0, 123.8, 121.7, 121.2, 116.5, 115.7, 113.2, 99.1 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 327.0950, found 327.0949.



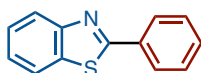
### 2-(Naphthalen-1-yl)benzo[d]thiazole (**3Ak**)<sup>[6b]</sup>

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:0$  to  $1:1$ ), and then PTLC (hexane/ $\text{EtOAc} = 9:1$ , and then hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 19:1$ ) afforded **3Ak** as a colorless oil (Method D: 57.1 mg, 55% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.98–7.94 (m, 2H), 7.92–7.90 (m, 2H), 7.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.57–7.52 (m, 3H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 154.1, 135.4, 133.9, 131.0, 130.7, 130.6, 129.4, 128.4, 127.6, 126.5, 126.2, 125.8, 125.2, 124.9, 123.5, 121.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NSNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 284.0504, found 284.0505.



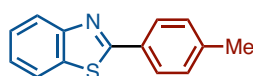
### 2-(Naphthalen-2-yl)benzo[d]thiazole (**3Al**)<sup>[6b]</sup>

Purification by PTLC (hexane/ $\text{EtOAc} = 9:1$ , and then hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ , and then hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 9:1$ ) afforded **3Al** as a white solid (Method D: 71.3 mg, 68% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.00–7.94 (m, 2H), 7.91–7.89 (m, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.53 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 154.2, 135.1, 134.6, 133.1, 130.9, 128.8, 127.9, 127.55, 127.45, 126.9, 126.4, 125.2, 124.4, 123.2, 121.6 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 262.0685, found 262.0686.



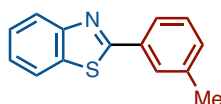
### 2-Phenylbenzo[*d*]thiazole (3Am)<sup>[6b]</sup>

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:0 to 1:1) afforded **3Am** as a white solid (Method C: 43.2 mg, 51% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11–8.07 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 4H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 154.1, 135.0, 133.6, 131.0, 129.0, 127.5, 126.3, 125.2, 123.2, 121.6; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: 212.0528, found 212.0530.



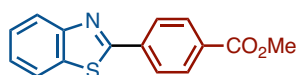
### 2-(*p*-Tolyl)benzo[*d*]thiazole (3An)<sup>[6b]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1, and then hexane/EtOAc = 19:1) afforded **3An** as a white solid (Method D, 170 °C: 56.4 mg, 63% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 154.1, 141.3, 134.9, 130.9, 129.6, 127.4, 126.2, 124.9, 123.0, 121.5, 21.5; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: 226.0685, found 226.0685.



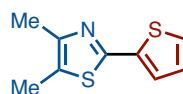
### 2-(*m*-Tolyl)benzo[*d*]thiazole (3Ao)<sup>[6b]</sup>

Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Ao** as a white solid (Method C: 48.8 mg, 54% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 154.0, 138.8, 134.9, 133.4, 131.8, 128.8, 127.9, 126.2, 125.1, 124.8, 123.1, 121.5, 21.3; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: 226.0685, found 226.0686.



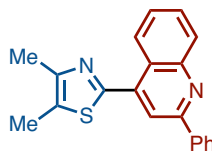
### Methyl 4-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)benzoate (3Ap)<sup>[14g]</sup>

Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 3:1, and then  $\text{CHCl}_3$ ) afforded **3Ap** as a white solid (Method D: 38.4 mg, 36% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (m, 4H), 8.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 166.4, 154.0, 137.4, 135.2, 132.0, 130.2, 127.4, 126.6, 125.7, 123.5, 121.7, 52.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 270.0583, found 270.0584.



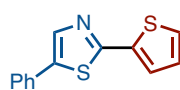
#### 4,5-Dimethyl-2-(thiophen-2-yl)thiazole (3Ca)

Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Ca** as pale yellow oil (Method A: 46.1 mg, 59% yield).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (dd,  $J = 4.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 4.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 4.8, 4.2$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.1, 148.8, 137.8, 127.7, 126.6, 125.8, 125.6, 14.7, 11.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 196.0247, found 196.0247.



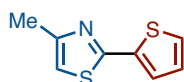
#### 4,5-Dimethyl-2-(2-phenylquinolin-4-yl)thiazole (3Ci)

Purification by PTLC (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 3:1) afforded **3Ci** as a white solid (Method B, 0.20 mmol scale: 31.0 mg, 49% yield).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 156.8, 150.3, 149.3, 139.3, 139.2, 130.1, 129.8, 129.5, 128.9, 128.8, 127.5, 127.2, 125.8, 124.0, 119.0, 15.0, 11.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.1107, found 317.1109.



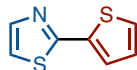
#### 5-Phenyl-2-(thiophen-2-yl)thiazole (3Da)<sup>[14h]</sup>

Purification by PTLC (hexane/acetone = 3:1) afforded **3Da** as a white solid (Method B, 0.20 mmol scale: 16.2 mg, 33% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.45–7.38 (m, 3H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.10 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.8, 138.7, 138.6, 137.4, 131.1, 129.1, 128.4, 127.9, 127.7, 126.6, 126.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 244.0249, found 244.0250.



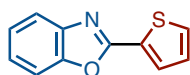
#### 4-Methyl-2-(thiophen-2-yl)thiazole (**3Ea**)<sup>[14i]</sup>

Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Ea** as pale yellow oil (Method A: 42.6 mg, 59% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 5.2, 3.6$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.47 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 153.4, 137.4, 127.7, 127.2, 126.2, 112.6, 17.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 182.0093, found 182.0094.



#### 2-(Thiophen-2-yl)thiazole (**3Fa**)<sup>[14j]</sup>

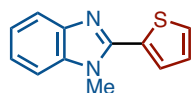
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Fa** as pale yellow oil (Method A: 36.0 mg, 54% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 3.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 5.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.9, 143.2, 137.2, 127.8, 127.6, 126.5, 118.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 167.9936, found 167.9937.



#### 2-(Thiophen-2-yl)benzo[d]oxazole (**3Ga**)<sup>[10a]</sup>

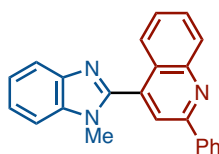
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Ga** as a white solid (Method D using  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ : 68.3 mg, 85% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.75–7.72 (m, 1H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J = 4.8, 3.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 150.3, 141.9, 130.2, 129.9,

129.6, 128.2, 125.0, 124.7, 119.7, 110.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{11}H_8NOS$   $[M+H]^+$ : 202.0321, found 202.0323.



### 1-Methyl-2-(thiophen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole (**3Ba**)<sup>[14k]</sup>

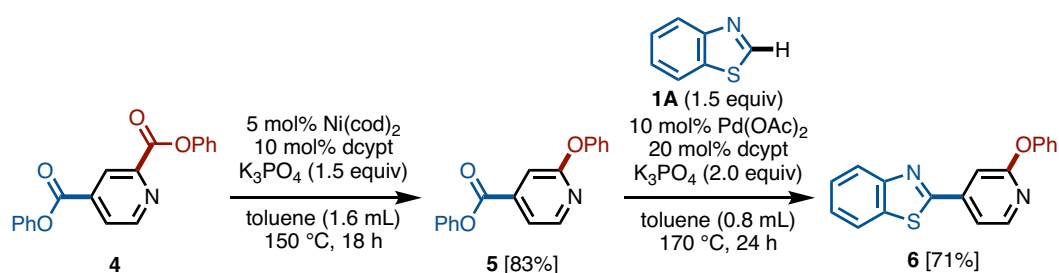
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 2:1) afforded **3Ba** as a yellow solid (Method B: 39.7 mg, 46% yield).  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.82–7.78 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J$  = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.32–7.26 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J$  = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147.8, 142.8, 136.5, 132.5, 128.5, 127.9, 127.8, 122.9, 122.6, 119.7, 109.3, 31.6; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{12}H_{11}N_2S$   $[M+H]^+$ : 215.0637, found 215.0635.



### 4-(1-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phenylquinoline (**3Bi**)

Purification by PTLC (hexane/acetone = 3:2) afforded **3Bi** as a white solid (Method B, 0.20 mmol scale: 54.5 mg, 81% yield).  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J$  = 9.0, 1.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.82–7.74 (m, 2H), 7.56–7.51 (m, 3H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.44–7.39 (m, 2H), 3.69 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.7, 150.5, 148.6, 143.2, 138.9, 137.0, 136.0, 130.3, 130.2, 129.7, 128.9, 127.50, 127.46, 125.5, 125.2, 123.5, 122.8, 120.7, 120.3, 109.8, 31.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{23}H_{18}N_3$   $[M+H]^+$ : 336.1495, found 336.1493.

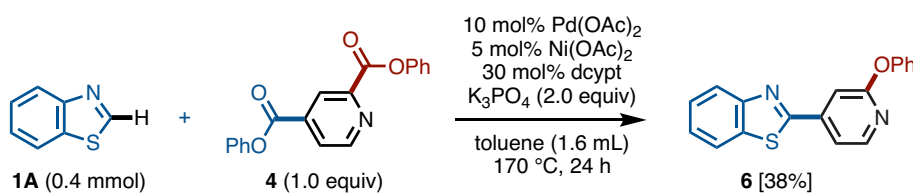
## 4. Procedure for Sequential Decarbonylative Etherification/C–H Arylation



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> gas after cooling to room temperature. To this vessel were added diphenyl pyridine-2,4-dicarboxylate (**4**: 127.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) and dcypt (19.1 mg, 0.04 mmol, 10 mol %) then introduced inside an argon atmosphere glovebox. In the glovebox, to the vessel were added Ni(cod)<sub>2</sub> (5.5 mg, 0.02 mmol, 5 mol %) and then toluene (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then taken out of the glovebox. The vessel was heated at 150 °C for 18 h in an 8-well reaction block. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica gel pad with EtOAc as an eluent. The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 4:1) to afford phenyl 2-phenoxyisonicotinate (**5**) as a white solid (96.3 mg, 83% yield). The spectra matched with those of the compound in the literature.<sup>[10f]</sup>

A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (84.9 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added phenyl 2-phenoxyisonicotinate (**5**: 58.3 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.5 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.1 mg, 0.08 mmol, 20 mol%). The vessel was vacuumed and refilled N<sub>2</sub> gas three times. To this were added benzothiazole (**1A**: 40.6 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) and then toluene (0.8 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 170 °C for 24 h in a 9-well aluminum reaction block with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica gel pad with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and then CHCl<sub>3</sub>) afforded 2-(2-phenoxyphenyl)benzo[*d*]thiazole (**6**) as a white solid (43.5 mg, 71% yield).

### 5. Procedure for One-pot Decarbonylative Etherification/C–H Arylation



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169.8 mg, 0.80 mmol, 2.0 equiv) and Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (3.54 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added diphenyl pyridine-2,4-dicarboxylate (**4**: 128 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 57.2 mg, 0.12 mmol, 30 mol%) . The vessel was vacuumed and refilled N<sub>2</sub> gas three times. To this were added benzothiazole (**1A**: 54.1 mg, 0.40 mmol) and toluene (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 170 °C for 24 h in an 9-well aluminum reaction block with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica gel pad with EtOAc as an eluent. The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then CHCl<sub>3</sub>) afforded 2-(2-phenoxy-pyridin-4-yl)benzo[*d*]thiazole (**6**) as a white solid (46.3 mg, 38% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 7.27–7.18 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.67, 164.60, 153.8, 148.6, 144.0, 135.2, 129.7, 126.8, 126.2, 125.0, 123.9, 121.8, 121.3, 116.3, 109.2 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OSNa [M+Na]<sup>+</sup>: 327.0563, found 327.0563.

## 参考文献

- [1] For the synthesis of febuxostat, see: (a) Watanabe, K.; Tanaka, T.; Kondo, S. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, 329–647.; For the treatment study and mechanism of febuxostat, see: (b) Becker, M. A.; Schumacher, Jr., H. R.; Wortmann, R. L.; MacDonald, P. A.; Eustace, D.; Palo, W. A.; Streit, J.; Joseph-Ridge, N. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2450–2461. (c) Okamoto, K.; Eger, B. T.; Nishino, T.; Kondo, S.; Pai, E. F.; Nishino, T. An Extremely Potent Inhibitor of Xanthine Oxidoreductase. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 1848–1855.
- [2] For the isolation and biological activity of muscoride A, see: (a) Nagatsu, A.; Kajitani, H.; Sakakibara, J. Muscoride A: A New Oxazole Peptide Alkaloid from Freshwater Cyanobacterium *Nostoc Muscorum*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4097–4100.; For the synthesis of muscoride A, see: (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. Total Synthesis of (–)-Muscoride A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6517–6522. (c) Muir, J. C.; Pattenden, G.; Thomas, R. Total Synthesis of (–)-Muscoride A: A Novel Bis-Oxazole Based Alkaloid from the Cyanobacterium *Nostoc muscorum*. *Synthesis* **1998**, 613–618. (d) Coqueron, P. Y.; Didier, C.; Ciufolini, M. A. Iterative Oxazole Assembly via  $\alpha$ -Chloroglycinates: Total Synthesis of (–)-Muscoride A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1411–1414.
- [3] For the isolation and biological activities of GE2270A, see: (a) Selva, E.; Beretta, G.; Montanini, N.; Saddler, G. S.; Gastaldo, L.; Ferrari, P.; Lorenzetti, R.; Landini, P.; Ripamonti, F.; Goldstein, B. P.; Berti, M.; Montanaro, L.; Denaro, M. Antibiotic GE2270 A: A Novel Inhibitor of Bacterial Protein Synthesis. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693–701. (b) Kettenring, J.; Colombo, L.; Ferrari, P.; Tavecchia, P.; Nebuloni, M.; Vekey, K.; Gallo, G. G.; Selva, E. Antibiotic GE2270 A: A Novel Inhibitor of Bacterial Protein Synthesis. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702–715. For the synthesis of GE2270A, see: (c) Nicolaou, K. C.; Zou, B.; Dethe, D. H.; Li, D. B.; Chen, D. Y. Total Synthesis of Antibiotics GE2270A and GE2270T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792. (d) Müller, H. M.; Delgado, O.; Bach, T. Total Synthesis of the Thiazolyl Peptide GE2270A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4771–4774. (e) Nicolaou, K. C.; Dethe, D. H.; Leung, G. Y. C.; Zou, B.; Chen, D. Y.-K. Total Synthesis of Thiopeptide Antibiotics GE2270A, GE2270T, and GE2270C1. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 413–429.
- [4] For recent reviews of C–H arylation of (hetero)aromatic compounds, see: (a)



- Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. C–H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009. (b) McMurray, L.; O’Hara, F.; Gaunt, M. J. Recent Developments in Natural Product Synthesis Using Metal-Catalysed C–H Bond Functionalisation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898. (c) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. C–H Functionalization Logic in Total Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976–1991. (d) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. C–H Bond Activation Enables the Rapid Construction and Late-Stage Diversification of Functional Molecules. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375. (e) Segawa, Y.; Maekawa, T.; Itami, K. Synthesis of Extended  $\pi$ -Systems through C–H Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 66–81. (f) Chen, D. Y.-K.; Youn, S. W. C–H Activation: A Complementary Tool in the Total Synthesis of Complex Natural Products. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452–9474. (g) Hartwig, J. F. Evolution of C–H Bond Functionalization from Methane to Methodology. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2–24. (h) Davies, H. M. L.; Morton, D. Recent Advances in C–H Functionalization. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343–350. (i) Yamaguchi, J.; Itami, K. Toward an Ideal Synthesis of (Bio)molecules through Direct Arene Assembling Reactions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 367–383.
- [5] (a) Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honma, R.; Akita, Y.; Ohta, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Chloropyrazines with Aromatic Heterocycles. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257–272. (b) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. Palladium-Catalyzed Arylation of Azole Compounds with Aryl Halides in the Presence of Alkali Metal Carbonates and the Use of Copper Iodide in the Reaction. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.
- [6] (a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. Copper-Catalyzed Arylation of Heterocycle C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405. (b) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733–1736. (c) Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed C–H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113–10122. (d) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Nickel-Catalyzed Direct Arylation of Azoles with Aryl Bromides. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1737–1740.

- [7] For the review of Ni-catalyzed C–H functionalizations, see: (a) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. Recent Progress in Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19–30. (b) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. Recent Advances in Homogeneous Nickel Catalysis. *Nature* **2014**, *509*, 299–309. (c) Castro, L. C. M.; Chatani, N. Nickel Catalysts/*N,N'*-Bidentate Directing Groups: An Excellent Partnership in Directed C–H Activation Reactions. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 410–421. (d) Pototschnig, G.; Maulide, N.; Schnürch, M. Direct Functionalization of C–H Bonds by Iron, Nickel, and Cobalt Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9206–9232. (e) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. Nickel-Catalyzed Aromatic C–H Functionalization. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 55.
- [8] (a) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Oxidative Nickel-Air Catalysis in C–H Arylation: Direct Cross-Coupling of Azoles with Arylboronic Acids using Air as Sole Oxidant. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1403–1406. (b) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Nickel-Catalyzed Direct C–H Arylation and Alkenylation of Heteroarenes with Organosilicon Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202–2205. (c) Qu, G.-R.; Xin, P.-Y.; Niu, H.-Y.; Wang, D.-C.; Ding, R.-F.; Guo, H.-M. Nickel-Catalyzed  $sp^2$  C–H Bonds Arylation of *N*-Aromatic Heterocycles with Grignard Reagents at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11140–11142.
- [9] (a) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed C–H/C–O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169–172. (b) Meng, L.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. C–H Alkenylation of Azoles with Enols and Esters by Nickel Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048–10051. (c) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. Isolation, Structure, and Reactivity of an Arylnickel(II) Pivalate Complex in Catalytic C–H/C–O Biaryl Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384–16387. (d) Xu, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Zhao, C.; Itami, K.; Musaev, D. G. Key Mechanistic Features of Ni-Catalyzed C–H/C–O Biaryl Coupling of Azoles and Naphthalen-2-yl Pivalates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834–14844. (e) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. C–H Arylation and Alkenylation of Imidazoles by Nickel Catalysis: Solvent-Accelerated Imidazole C–H Activation. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792–6798.
- [10] (a) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aryl Esters: Unprecedented Nickel Catalysis and Application to the

Synthesis of Muscoride A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573–13576. (b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. Decarbonylative Organoboron Cross-Coupling of Esters by Nickel Catalysis. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7508. (c) Amaike, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Synthesis of Triarylpyridines in Thiopeptide Antibiotics by Using a C–H Arylation/Ring-Transformation Strategy. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4384–4388. (d) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Cross-Coupling of Azinecarboxylates with Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5106–5109. (e) Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Alkynylation of Aromatic Esters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 218–220. (f) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Diaryl Ether Synthesis by Pd and Ni Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3340–3343. (g) Isshiki, R.; Takise, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Catalytic  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Heteroaromatic Esters. *Synlett* **2017**, *28*, 2599–2603. (h) Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative C–P Bond Formation Using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150–1153. (i) Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Methylation of Aromatic Esters by a Nickel Catalyst. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3132–3135. (j) Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C–H Arylation of Aromatic Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358–1361.; For selected reviews of decarbonylative couplings, see: (k) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Cross-Coupling of Aromatic Esters and Amides. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864–5888. (l) Isshiki, R.; Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Coupling Reaction of Aromatic Esters. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 300–314.

[11] (a) LaBerge, N. A.; Love, J. A. Nickel-Catalyzed Decarbonylative Coupling of Aryl Esters and Arylboronic Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5546–5553. (b) Guo, L.; Chatupheeraphat, A.; Rueping, M. Decarbonylative Silylation of Esters by Combined Nickel and Copper Catalysis for the Synthesis of Arylsilanes and Heteroarylsilanes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11810–11813. (c) Pu, X.; Hu, J.; Zhao, Y.; Shi, Z. Nickel-Catalyzed Decarbonylative Borylation and Silylation of Esters. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6692–6698. (d) Yue, H.; Guo, L.; Liao, H.-H.; Cai, Y.; Zhu, C.; Rueping, M. Catalytic Ester and Amide to Amine Interconversion: Nickel-Catalyzed Decarbonylative

- Amination of Esters and Amides by C–O and C–C Bond Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4282–4285. (e) Liu, X.; Jia, J.; Rueping, M. Nickel-Catalyzed C–O Bond-Cleaving Alkylation of Esters: Direct Replacement of the Ester Moiety by Functionalized Alkyl Chains. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4491–4496. (f) Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. A New Ketone Synthesis by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Esters with Organoboron Compounds. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597–3599. (g) Chatupheeraphat, A.; Liao, H.-H.; Srimontree, W.; Guo, L.; Minenkov, Y.; Poater, A.; Cavallo, L.; Rueping, M. Ligand-Controlled Chemoselective C(acyl)–O Bond vs C(aryl)–C Bond Activation of Aromatic Esters in Nickel Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)–C(sp<sup>3</sup>) Cross-Couplings. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3724–3735. For related nondecarbonylative couplings of aromatic esters, see: (h) Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Houk, K. N.; Garg, N. K. Nickel-Catalyzed Activation of Acyl C–O Bonds of Methyl Esters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2810–2814. (i) Ben Halima, T.; Zhang, W.; Yalaoui, I.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Houk, K. N.; Newman, S. G. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Coupling of Aryl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1311–1318.
- [12] (a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Phenol Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6791–6794. (b) Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Ni-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Esters and Amides with Phenol Derivatives. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 855–857. (c) Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Cyanation of Phenol Derivatives with Aminoacetonitriles by Nickel Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4428–4431.
- [13] Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aromatic Esters. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393–2396.
- [14] (a) Pavlik, J. W.; Tongcharoensirikul, P.; Bird, N. P.; Day, A. C.; Barltrop, J. A. Phototransposition Chemistry of Phenylisothiazoles and Phenylthiazoles. 1. Interconversions in Benzene Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2292–2300. (b) Qin, C.; Wu, J.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, J.; Su, W.; Ding, J. Palladium-Catalyzed Aromatic Esterification of Aldehydes with Organoboronic Acids and Molecular Oxygen. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1537–1540. (c) Roy, H. N.; Al Mamun, A. H. Regiospecific Phenyl Esterification to Some Organic Acids Catalyzed by Combined Lewis Acids. *Synth.*

*Commun.* **2006**, *36*, 2975–2981. (d) Ma, D.; Xie, S.; Xue, P.; Zhang, X.; Dong, J.; Jiang, Y. Efficient and Economical Access to Substituted Benzothiazoles: Copper-Catalyzed Coupling of 2-Haloanilides with Metal Sulfides and Subsequent Condensation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4222–4225. (e) Kamila, S.; Zhang, H.; Biehl, E. R. One-Pot Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkylbenzothiazoles under Microwave Irradiation. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2119–2126. (f) Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. Nitro-Methyl Redox Coupling: Efficient Approach to 2-Hetarylbenzothiazoles from 2-Halonitroarene, Methylhetarene, and Elemental Sulfur. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4218–4221. (g) Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. A Highly Efficient Palladium/Copper Cocatalytic System for Direct Arylation of Heteroarenes: An Unexpected Effect of Cu(Xantphos)I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3674–3675. (h) Miura, T.; Funakoshi, Y.; Fujimoto, Y.; Nakahashi, J.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2454–2457. (i) Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hayano, T.; Maruyama, T.; Kawai, K.; Kawakami, H.; Yashita, A. Synthesis and Photophysical Properties of 5-*N*-Arylamino-4-methylthiazoles Obtained from Direct C–H Arylations and Buchwald–Hartwig Aminations of 4-Methylthiazole. *Organometallics* **2017**, *36*, 2552–2558. (j) Heiskanen, J. P.; Vivo, P.; Saari, N. M.; Hukka, T. I.; Kastinen, T.; Kaunisto, K.; Lemmetyinen, H. J.; Hormi, O. E. O. Synthesis of Benzothiadiazole Derivatives by Applying C–C Cross-Couplings. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1535–1546. (k) Gu, Z.-S.; Chen, W.-X.; Shao, L.-X. *N*-Heterocyclic Carbene-Palladium(II)-1-Methylimidazole Complex-Catalyzed Direct C–H Bond Arylation of (Benz)imidazoles with Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5806–5811.

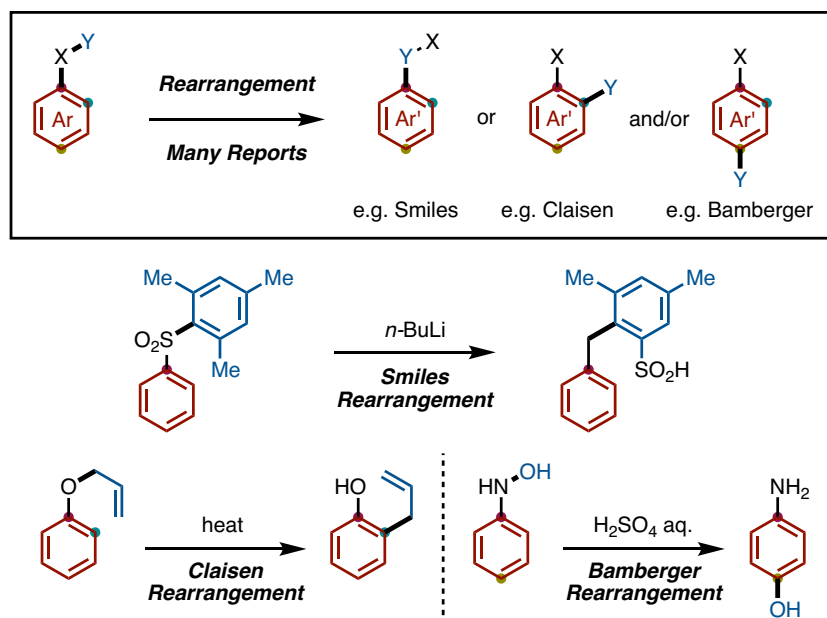
## 第3章 エステルダンス反応

### 要旨

パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの芳香環上エステル移動（エステルダンス）反応を開発した。二座ホスフィン配位子 **dcypt** とパラジウムの触媒系を用いることが反応進行の鍵である。多様な芳香族アリアルエステルに対して、芳香環上におけるエステル部位の 1,2-移動が進行し、対応する位置異性体が得られる。本反応の有用性を示す一例として、エステルダンスと様々な脱カルボニル型カップリングの逐次反応を開発した。さらに、芳香環上におけるエステル部位の 1,3-移動反応（二度のエステルダンス反応）に続く分子内脱カルボニル型エーテル化反応も初めて見出した。

## 3-1. 研究背景

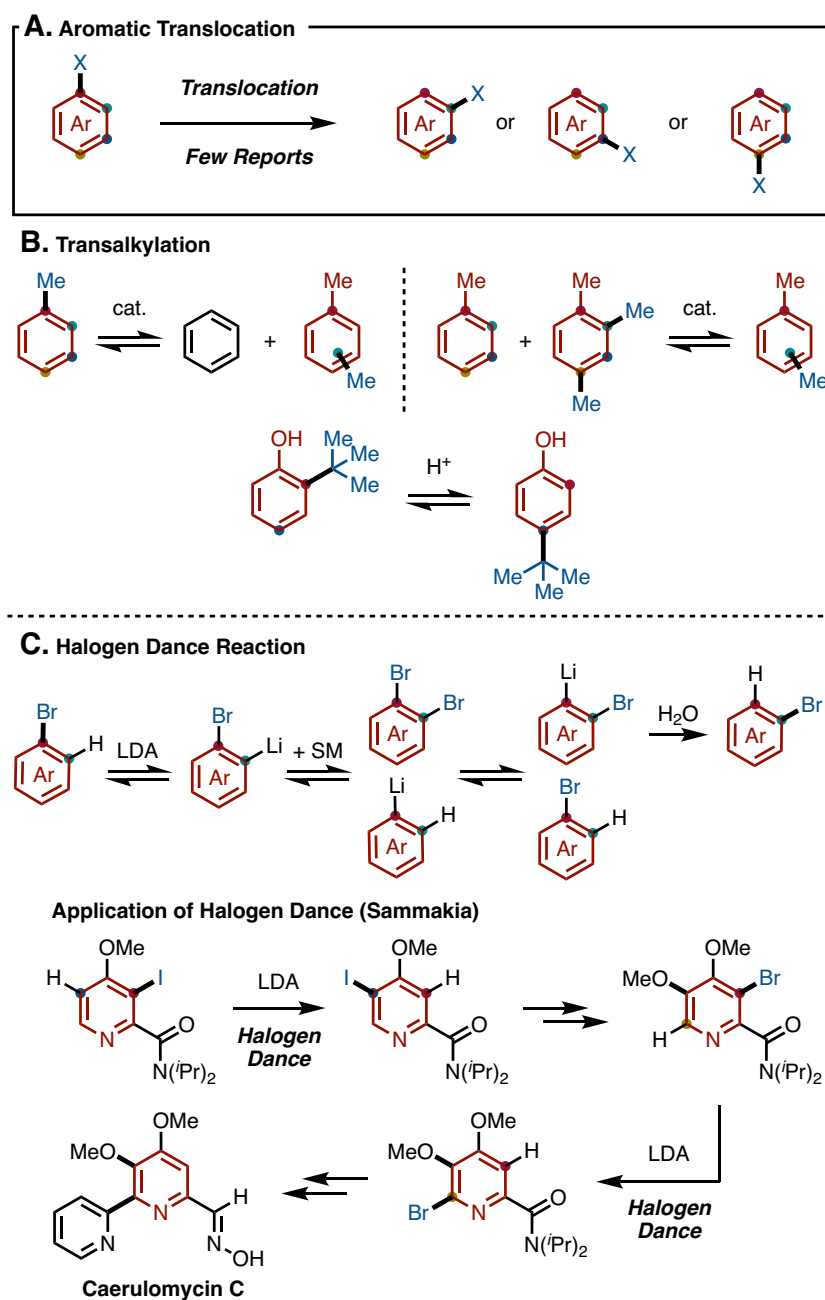
芳香環上の置換基転位反応は、芳香族置換反応では導入が困難な位置に置換基を移動させることで、所望の置換芳香族化合物を一工程で合成できる有用な手法である(Scheme 1)<sup>[1]</sup>。代表的な例として、Smiles 転位<sup>[2]</sup>や Claisen 転位<sup>[3]</sup>、Bamberger 転位<sup>[4]</sup>などがある。しかし、芳香環上で起こる転位反応の多くは、置換基の結合位置を変える際に分子の骨格構造自体にも変化が生じる。そのため、芳香族化合物の位置異性体ではなく、対応した構造異性体を与える。例えば、Smiles 転位では、アリールスルホンがアリールスルフィン酸に変換される<sup>[2b]</sup>。Claisen 転位では、アリーラルリルエーテルから対応するアルキルフェノールが得られる<sup>[3a]</sup>。Bamberger 転位では、*N*-アリールヒドロキシアミンから構造異性体であるアミノフェノールを与える<sup>[4a]</sup>。



**Scheme 1.** 芳香環上の置換基転位反応の代表例

一方、芳香族化合物の置換基が芳香環上の結合位置のみ変えることで対応する位置異性体を与える、芳香環上の置換基“移動”反応はあまり知られていない(Scheme 2A)。古典的な例として、アルキル基が芳香環上を移動し位置異性体を与える、トランスアルキル化がある(Scheme 2B)<sup>[5]</sup>。石油化学工業において重要な反応であり、キシレン溶媒や 4-*tert*-ブチルフェノール樹脂などの製造に用いられる。しかし、本反応は過酷な反応条件が必要な上、生成物が位置異性体の複雑な混合物として得られる。精密有機合成に用いられる例として、ハロゲン

化アリールにおけるハロゲンダンス反応が知られている(Scheme 2C)<sup>[6]</sup>。本反応は、化学量論量の強塩基を用いてハロゲン-金属交換反応を起こすことでハロゲン原子が芳香環上を移動し、対応する位置異性体を与える。本反応の反応性・配向性は予測できるため、多置換芳香族化合物や複雑な天然物の合成にも応用されている。例えば、Sammakia らによって、二度のハロゲンダンス反応を鍵とした caerulomycin C の全合成が達成された<sup>[7]</sup>。



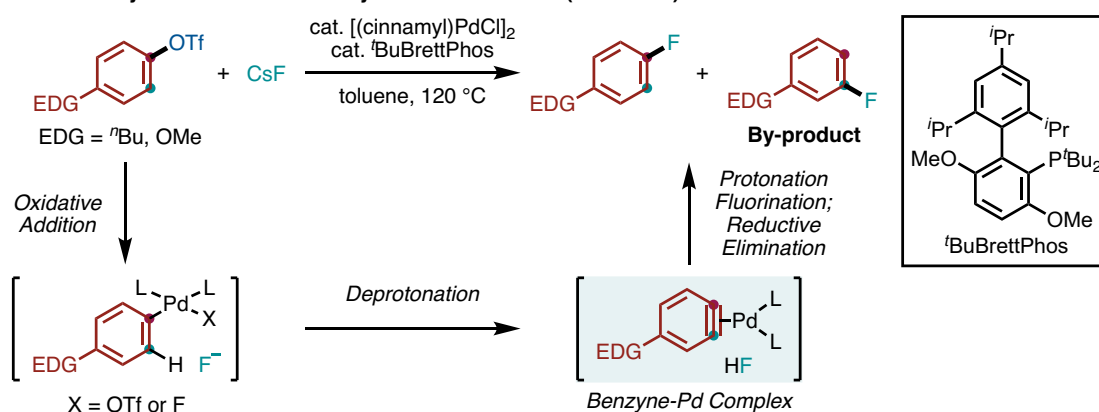
**Scheme 2.** (A) 芳香環上の置換基移動反応の古典的な例; (B) トランスアルキル



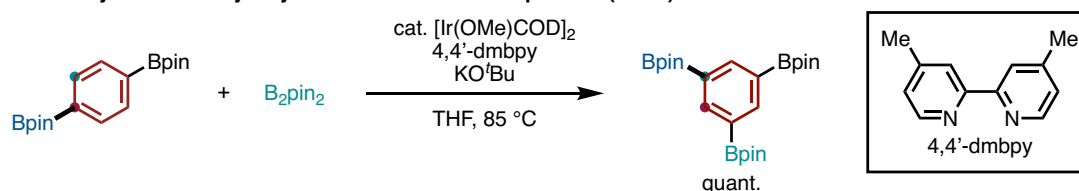
## 化; (C) ハロゲンダンス反応と天然物合成への応用

遷移金属触媒を用いた芳香環上の置換基移動反応は、現在までほとんど報告されていない。置換基移動反応とは異なるが、2009年に Buchwald らによって、パラジウム触媒によるアリールトリフラートのフッ素化反応が開発された (Scheme 3A)<sup>[8]</sup>。本反応の基質検討において、電子供与性の置換基を有するアリールトリフラートを用いた。その結果、所望のフッ化アリールに加え、位置異性体が予期せぬ副生成物として得られた。この副反応は、遷移金属の酸化的付加に続く脱プロトン化によって形成する、ベンザイン-パラジウム錯体を経由して進行すると推定されている<sup>[8b]</sup>。また、2012年に Scott らによって、イリジウム(Ir)触媒を用いた芳香族化合物の C-H ポリボリル化反応が報告された (Scheme 3B)<sup>[9]</sup>。興味深いことに、1,4-ベンゼンジボロン酸ビス(ピナコール)を本反応条件に付すと、1,3,5-ベンゼントリボロン酸ビス(ピナコール)が定量的に得られた。Ir 触媒によって脱ボリル化/再ボリル化が進行することで、ボリル基が芳香環上を移動して、対応する芳香族ポリボロン酸エステルを与えたと推定されている。

## A. Pd-Catalyzed Fluorination of Aryl Triflates with CsF (Buchwald)



## B. Ir-Catalyzed C-H Polyborylation of Aromatic Compounds (Scott)



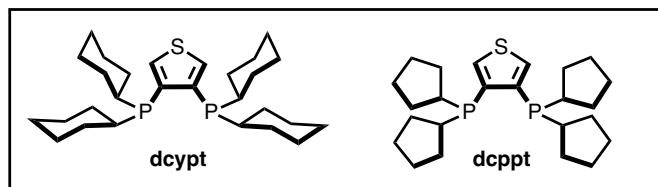
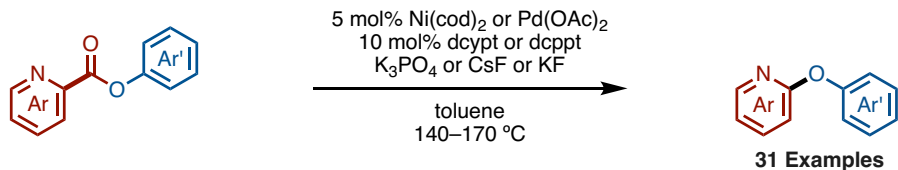
**Scheme 3.** 遷移金属触媒を用いた芳香環上の置換基移動反応の報告例; (A) Pd 触媒を用いたアリールトリフラートのフッ素化反応; (B) Ir 触媒を用いた芳香族ボ

## ロン酸エステルの C-H ポリボリル化反応

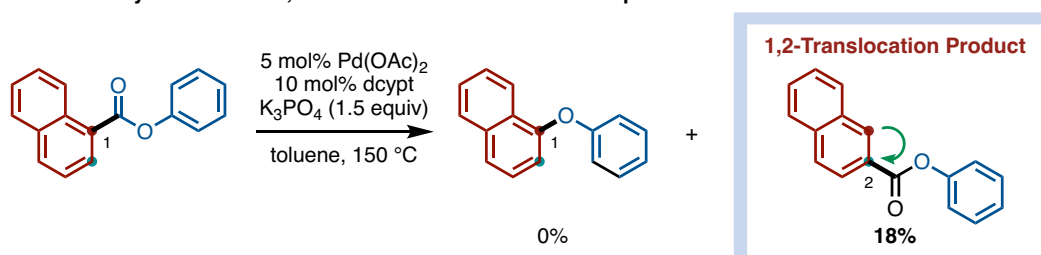
一方、当研究グループは現在まで、芳香族エステルを用いた脱カルボニル型カップリング反応の開発を精力的に行ってきた<sup>[10]</sup>。2017年に当研究グループは、芳香族エステルの分子内脱カルボニル型エーテル化反応を報告した(Scheme 4A)<sup>[10a]</sup>。2-アジンカルボキシレートに対してニッケルもしくはパラジウム/dcyp<sub>t</sub>(もしくは dcyp<sub>t</sub>)触媒<sup>[11]</sup>を作用させると、対応するジアリールエーテルが得られる。本反応の基質一般性を調査した際に、Pd/dcyp<sub>t</sub> 存在下、フェニル-1-ナフトエートを用いて反応を行ったところ、興味深い結果が得られた。所望の脱カルボニル化が進行したエーテル体は全く得られなかったものの、代わりにフェニルエステル部位が C2 位に移動した位置異性体が収率 18%で得られた。遷移金属触媒存在下、芳香環上をエステル部位が 1,2-移動する反応は、これまで例のない特異な反応である。そこで本反応を、類似の反応形式であるハロゲンダンス反応に因んでエステルダンス反応と名付けた。

エステルダンス反応を自在に進行させることができれば、入手容易な芳香族エステルから従来法では合成が困難だった位置異性体を一工程で合成することが可能となる。さらに、本反応とこれまで開発された芳香族エステルのクロスカップリング反応を併せ用いることで、多様な置換芳香族化合物の迅速合成が実現できる<sup>[10]</sup>。そこで本研究では、芳香族化合物の新たな合成戦略を提供すべく、パラジウム触媒を用いた芳香族エステルのエステルダンス反応の開発に着手した。

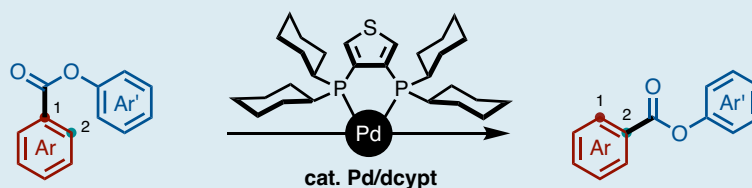
## A. Intramolecular Decarbonylative Etherification (Yamaguchi/Itami)



## B. Discovery of Aromatic 1,2-Translocation of an Ester Group



## This Work: Ester Dance Reaction on the Aromatic Ring



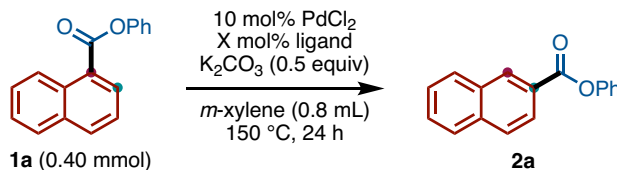
**Scheme 4.** (A) 芳香族エステルの分子内脱カルボニル型エーテル化反応; (B) パラジウム触媒を用いた芳香族エステルのエステルダンス反応

## 3-2. 最適条件検討

## 3-2-1. 配位子の検討

芳香族エステルにフェニル-1-ナフトエート(**1a**)を選定し、反応条件の最適化を行った。塩化パラジウム(PdCl<sub>2</sub>: 10 mol%)触媒存在下、塩基に炭酸カリウム(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 0.5 equiv)を用い、*m*-キシレン溶媒中、150度で24時間加熱攪拌する条件で、まずは配位子を検討した(Table 1)。嵩高く電子豊富な二座ホスフィン配位子を使用した場合に本反応は円滑に進行し、なかでも dcypt を用いた際に、望みのフェニル-2-ナフトエート(**2a**)が最も高収率で得られた(entries 1–7)。単座ホスフィン配位子、Buchwald 配位子、その他の二座ホスフィン配位子、NHC 配位子、および無配位子条件下では、反応は全く進行しなかった(entries 8–24)。以

上の結果から、dcpyt を最適な配位子とした。



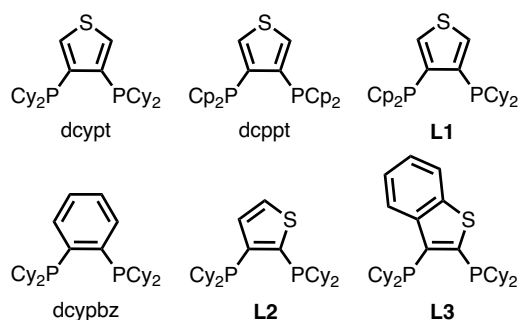
entry	ligand (X mol%)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>		entry	ligand (X mol%)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		1a	2a			1a	2a
1	dcpyt (20)	7	85	17	dcpyf (20)	52	0
2	dcppt (20)	13	71	18 <sup>b</sup>	dppe (20)	78	0
3	L1 (20)	6	70	19 <sup>b</sup>	bipy (20)	83	0
4	dcypbz (20)	23	67	20 <sup>b, d</sup>	IPr-HCl (40)	62	0
5	L2 (20)	37	49	21 <sup>d</sup>	SIPr-HCl (40)	73	0
6	L3 (20)	56	31	22 <sup>d</sup>	ICy-HBF <sub>4</sub> (40)	67	0
7	dcype (20)	14	72	23 <sup>d</sup>	IMes-HCl (40)	18	0
8 <sup>b</sup>	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub> (40)	70	0	24	none	73	0
9 <sup>b, c</sup>	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (40)	84	0				
10 <sup>b, c</sup>	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (40)	86	0				
11 <sup>b</sup>	PPh <sub>3</sub> (40)	80	0				
12 <sup>b</sup>	XPhos (40)	66	0				
13 <sup>b</sup>	SPhos (40)	69	0				
14 <sup>b</sup>	XantPhos (20)	66	0				
15 <sup>b</sup>	(±)-BINAP (20)	79	0				
16 <sup>b</sup>	dppf (20)	78	0				

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

[b] 1a (0.20 mmol).

[c] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.9 equiv).

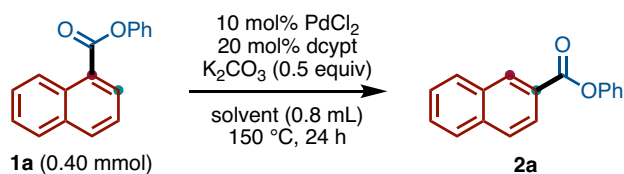
[d] KO<sup>t</sup>Bu (0.4 equiv) was added.



**Table 1.** 配位子の検討

### 3-2-2. 反応溶媒の検討

次に、反応溶媒を検討した(Table 2)。溶媒として *m*-キシレンを用いた際に、最も収率良く **2a** を与えた(entry 1)。THF、1,4-ジオキサン、トルエン、アニソールおよび DME などの様々な溶媒を用いても反応は進行するものの、**2a** の生成は中程度から低収率に留まった(entries 2–6)。シクロヘキサン、DMF、および DMAc ではほとんど反応は進行しなかった(entries 7–9)。アセトニトリル、DMSO、およびアルコール系溶媒を用いた際、本反応は全く進行しなかった(entries 10–13)。以上の結果から、*m*-キシレンを最適な反応溶媒とした。



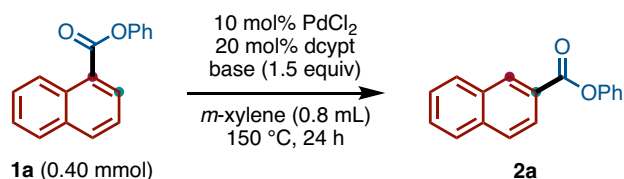
entry	solvent	GC yield (%) <sup>[a]</sup>		entry	solvent	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		1a	2a			1a	2a
1	<i>m</i> -xylene	7	85	7	cyclohexane	83	5
2	THF	20	47	8	DMF	6	5
3	1,4-dioxane	42	44	9	DMAc	6	1
4	toluene	58	28	10	MeCN	11	0
5	anisole	36	17	11	DMSO	0	0
6	DME	57	18	12	<sup>t</sup> BuOH	0	0
				13	<sup>t</sup> AmylOH	0	0

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 2.** 反応溶媒の検討

### 3-2-3. 塩基の検討

続いて、塩基を検討した(Table 3)。 $\text{K}_2\text{CO}_3$ を用いた際に最も収率良く反応が進行し、目的とする **2a** が収率 78%で得られた(entry 1)。 $\text{KHCO}_3$ や $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を使用した場合、**2a** は低収率であった(entries 2 and 3)。他の炭酸塩では、本反応は全く進行しなかった(entries 4 and 5)。 $\text{K}_3\text{PO}_4$ や $\text{CsF}$ を用いた際、反応は進行するものの、収率が低下した(entries 6 and 7)。ジイソプロピルエチルアミン( $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ )、他のカリウム塩、および無塩基条件下では、本反応は全く進行しなかった(entries 8–12)。以上の結果から、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ を最適な塩基とした。



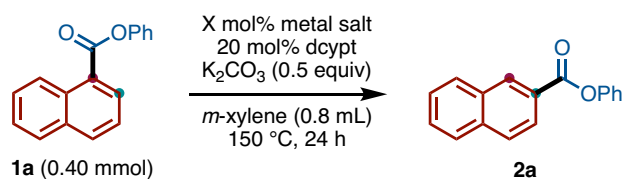
entry	base (1.5 equiv)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>		entry	base (1.5 equiv)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		1a	2a			1a	2a
1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	8	78	6	$\text{K}_3\text{PO}_4$	65	16
2	$\text{KHCO}_3$	20	18	7	$\text{CsF}$	73	12
3	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	79	6	8	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$	85	0
4	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	88	0	9	$\text{KOAc}$	51	0
5	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	0	0	10	$\text{HCO}_2\text{K}$	80	0
				11	$\text{KF}$	85	0
				12	none	86	0

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 3.** 塩基の検討

### 3-2-4. 金属塩の検討

さらに、金属塩を検討した(Table 4)。PdCl<sub>2</sub>を用いた際に最も収率良く反応が進行し、収率 85%で **2a** を与えた(entry 1)。臭化パラジウム(PdBr<sub>2</sub>)を用いても反応は進行するものの、PdCl<sub>2</sub>を上回る効果は得られなかった(entry 2)。ヨウ化パラジウム(PdI<sub>2</sub>)や Pd(acac)<sub>2</sub> では反応は全く進行しなかった(entries 3 and 4)。Pd(OAc)<sub>2</sub> やトリフルオロ酢酸パラジウム(Pd(TFA)<sub>2</sub>)を用いた場合、中程度の収率で **2a** が得られた(entries 5 and 6)。アリルパラジウム(II)クロリド(ダイマー)([Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>)を用いても本反応は進行し、中程度の収率で位置異性体 **2a** が得られた(entry 7)。トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>)やテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)などのパラジウム(0)錯体は本反応に適さず、**2a** の収率が大幅に低下する、もしくは反応が全く進行しなかった(entries 8 and 9)。また、ニッケル塩や無金属塩条件では反応は進行しなかった(entries 10 and 11)。以上の結果から、PdCl<sub>2</sub> を最適な金属塩とした。



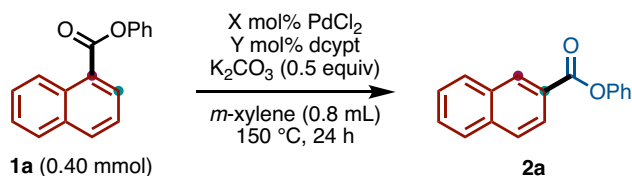
entry	metal salt (10 mol%)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>		entry	metal salt (X mol%)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		1a	2a			1a	2a
1	PdCl <sub>2</sub>	7	85	5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (10)	13	50
2	PdBr <sub>2</sub>	15	51	6	Pd(TFA) <sub>2</sub> (10)	12	46
3	PdI <sub>2</sub>	69	0	7	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (5)	2	61
4	Pd(acac) <sub>2</sub>	19	3	8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (5)	48	0
				9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	49	18
				10	NiCl <sub>2</sub> (10)	55	1
				11	none	74	0

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

Table 4. 金属塩の検討

### 3-2-5. 触媒量の検討

ここで、触媒量を検討した(Table 5)。パラジウムと配位子の量論比は 1:2 が最適であり、触媒の量を PdCl<sub>2</sub>: (10 mol%)/dcypt: (20 mol%)とした際に、最も収率良く **2a** を与えた(entries 1–3)。触媒の量を PdCl<sub>2</sub>: (5 mol%)/dcypt: (10 mol%)まで減らした場合、反応は進行するものの **2a** の収率は低下した(entry 4)。



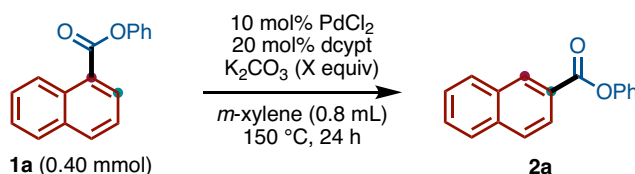
entry	X mol%	Y mol%	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
			1a	2a
1	10	20	7	85
2	5	20	76	1
3	10	10	66	3
4	5	10	25	59

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 5.** 触媒量の検討

### 3-2-6. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の当量検討

加えて、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の当量を検討した(Table 6)。前述の通り、無塩基条件下では本反応は進行しなかった(entry 1)。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 0.1–0.25 当量まで減らした場合、反応は進行するものの、**2a** の収率は低下した(entries 2 and 3)。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 0.5 当量以上用いると反応が促進され、特に 0.5 当量用いた際に、**2a** の収率が最も向上した(entries 4–6)。



entry	X equiv	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		1a	2a
1	0	86	0
2	0.1	63	8
3	0.25	30	44
4	0.5	7	85
5	1.0	3	71
6	1.5	8	78

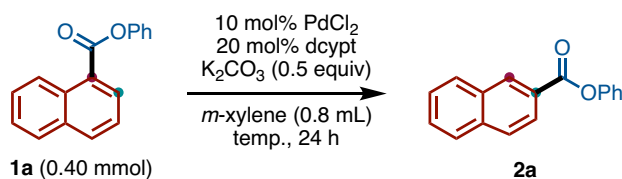
[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 6.** 塩基の当量検討

### 3-2-7. 反応温度の検討

さらに、反応温度を検討した(Table 7)。130–140 度でも反応は進行するものの、反応温度が低いほど **2a** の収率は低下した(entries 1 and 2)。本反応は 150 度で加

熱撹拌するのが最適であり、最も収率良く **2a** を与えた(entry 3)。150 度よりも昇温した場合、生成物の分解が促進され、収率は低下した(entries 4 and 5)。



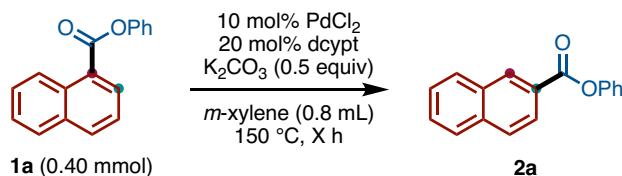
entry	temp. (°C)	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		<b>1a</b>	<b>2a</b>
1	130	57	12
2	140	30	53
3	150	7	85
4	160	15	59
5	170	7	49

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 7.** 反応温度の検討

### 3-2-8. 反応時間の検討

最後に、反応時間を検討した(Table 8)。反応時間を 3 時間から 18 時間に延ばすことで反応は良好に進行し、収率 83%で **2a** が得られた(entries 1–4)。反応時間をさらに 24 時間まで延ばしたが、18 時間加熱した際とほぼ同様の収率で **2a** が得られた(entry 5)。



entry	X h	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
		<b>1a</b>	<b>2a</b>
1	3	80	12
2	6	27	60
3	12	11	74
4	18	7	83
5	24	7	85

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 8.** 反応時間の検討

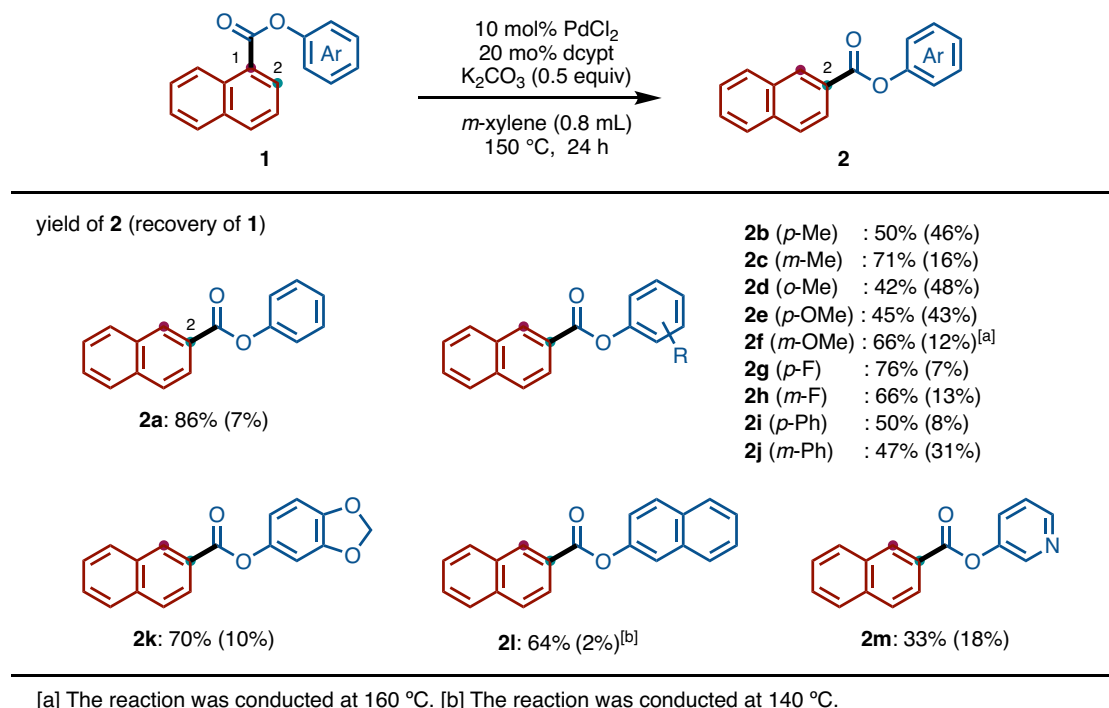
## 3-3. 基質適用範囲の調査

### 3-3-1. アレノール部位の基質適用範囲

前述の結果から、PdCl<sub>2</sub>: (10 mol%)/dcypt: (20 mol%)触媒存在下、塩基に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:



(0.5 equiv)を用い、*m*-キシレン溶媒中、150 度で 24 時間加熱攪拌する条件を最適反応条件とした。この条件のもとで、まず、アリール-1-ナフトエート **1** を用いてアレノール部位の基質適用範囲を調査した(Scheme 5)。単純なフェニル-1-ナフトエート(**1a**)を用いると、フェニル-2-ナフトエート(**2a**)が収率 86%で得られた。アレノール部位が *p*-トリル基(**1b**)、*m*-トリル基(**1c**)、および *o*-トリル基(**1d**) の 1-ナフトエートを用いたところ、中程度の収率で望む位置異性体 **2** が得られた(**2b–2d**)。本反応の基質適用範囲は広く、アレノール部位上にメトキシ基、フルオロ基、およびフェニル基を有する **1e–1j** において、本反応を適用することができた(**2e–2j**)。さらに、ベンゾ[*d*][1,3]ジオキサール-5-イル基(**1k**)、ナフチル基(**1l**)、およびピリジル基(**1m**)をアレノール部位に有する基質を用いた場合も本反応は進行し、所望の位置異性体 **2k–2m** を与えた。

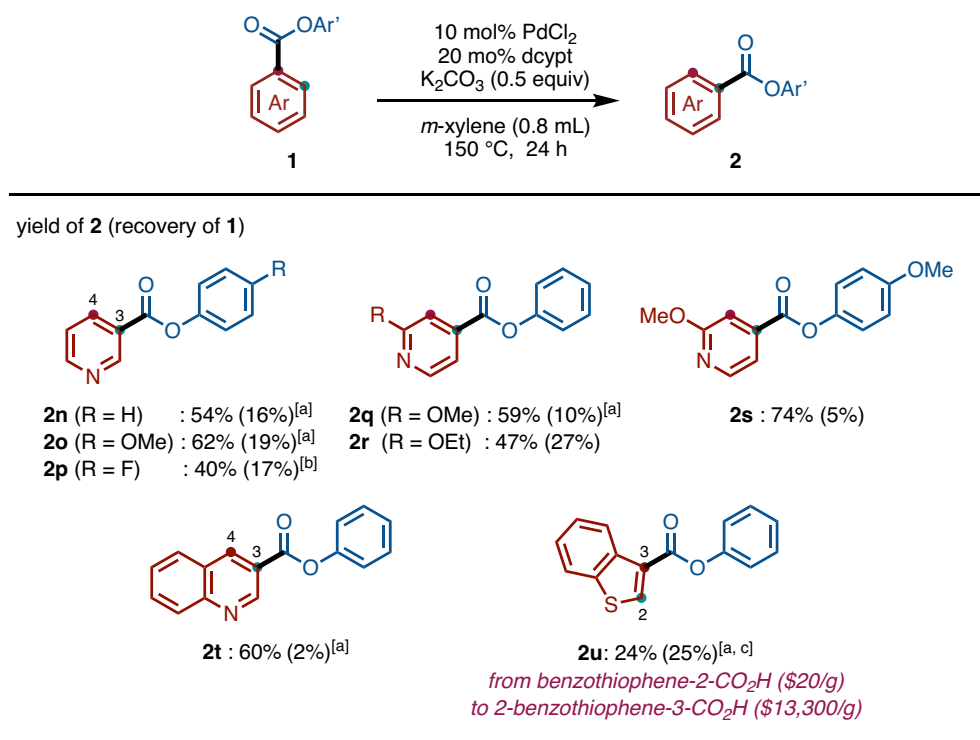


Scheme 5. アレノール部位の基質適用範囲

### 3-3-2. (多環)ヘテロ芳香族エステルの基質適用範囲

次に、ヘテロ芳香族エステルの基質適用範囲について調査した(Scheme 6)。本反応は 4-ピリジンカルボン酸(イソニコチン酸)フェニル(**1n**)に対して適用可能であり、中程度の収率で 3-ピリジンカルボン酸(ニコチン酸)フェニル(**2n**)を与えた。アレノール部位が *p*-メトキシフェニル基(**1o**)および *p*-フルオロフェニル

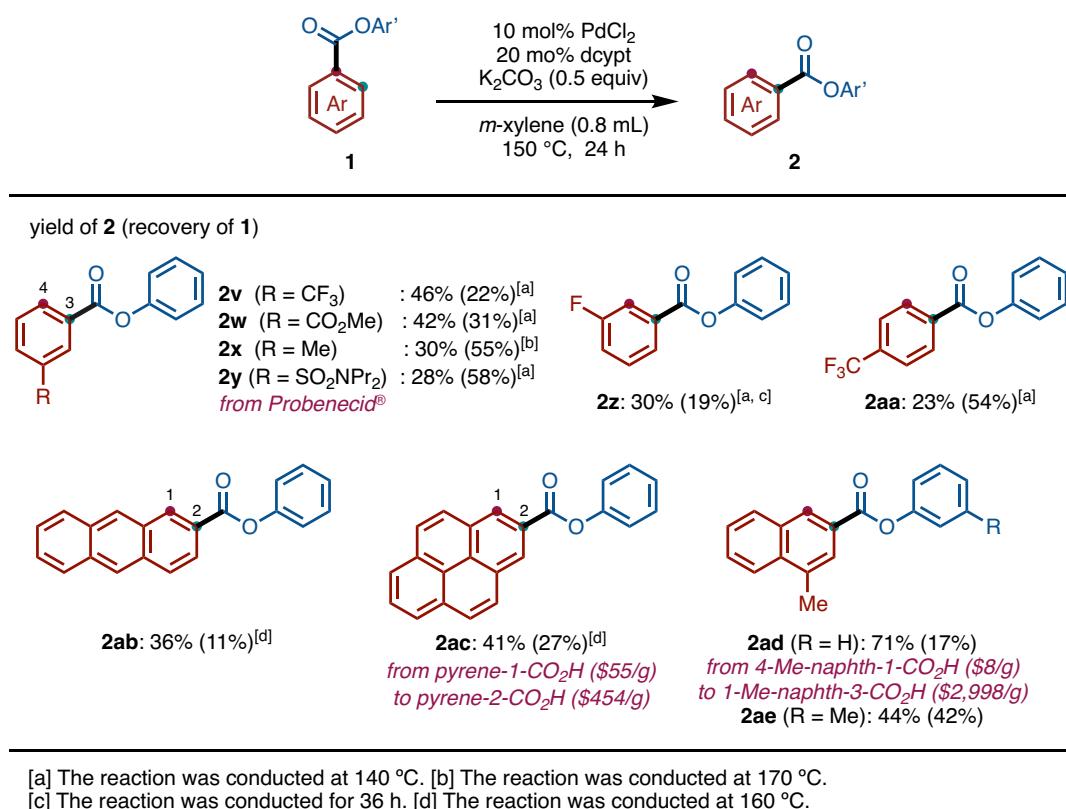
ル基(**1p**)のイソニコチン酸誘導体を用いても、中程度の収率で位置異性体が得られた(**2o** and **2p**)。興味深いことに、電子供与性の置換基をピリジン環に導入するとエステルダンスの反応性が変わることが分かった。例えば、2-メトキシニコチン酸フェニル(**1q**)および2-エトキシニコチン酸フェニル(**1r**)を用いると、エステル部位が3位から4位に移動し、対応するイソニコチン酸フェニルが中程度の収率で得られた(**2q** and **2r**)。また、アレノール部位が *p*-メトキシフェニル基のニコチン酸誘導体(**1s**)を用いた場合、高収率でイソニコチン酸誘導体 **2s** を与えた。本反応は多環ヘテロ芳香族エステルに対しても適用することができ、4-キノリンカルボン酸フェニル(**1t**)を用いた場合、位置異性体の3-キノリンカルボン酸フェニルを良好な収率にて与えた(**2t**)。さらに、ベンゾ[*b*]チオフェン-2-カルボン酸フェニル(**1u**)を用いると、エステル部位が2位から3位に移動した位置異性体(**2u**)が収率 24%で得られた。本反応を用いることで、高価で入手困難な **2u**(ベンゾ[*b*]チオフェン-3-カルボン酸: \$ 13,300/g)を、安価で入手容易な **1u**(ベンゾ[*b*]チオフェン-2-カルボン酸: \$ 20/g)から迅速に合成できた。



**Scheme 6.** (多環)ヘテロ芳香族エステルの基質適用範囲

### 3-3-3. (多環)芳香族エステルの基質適用範囲

続いて、置換安息香酸フェニル(**1v-1aa**)など他の芳香族エステルの基質適用範囲を調査した(Scheme 7)。パラ位にトリフルオロメチル基(**1v**)、メチルエステル基(**1w**)、およびメチル基(**1x**)を有する安息香酸フェニルに対して本反応を用いると、メタ位にエステル部位が移動した位置異性体を与えた(**2v-2y**)。高尿酸血症治療薬プロベネシド<sup>®</sup>[12]のフェニルエステル **1y** にも本反応は適用でき、位置異性体 **2w** を一工程で合成することができた。*o*-フルオロ安息香酸フェニル(**1z**)および *m*-トリフルオロメチル安息香酸フェニル(**1aa**)についても反応は進行し、低収率ながら対応する位置異性体が得られた(**2z-2aa**)。ナフタレン環だけでなく 1-アントラセンカルボン酸フェニル(**1ab**)のような多環芳香族エステルに対しても本反応は適用することができた(**2ab**)。次に、本反応を用いた有用化合物の迅速合成を行った。2-ピレンカルボン酸は蛍光プローブの材料として生化学の分野で利用されるが<sup>[13]</sup>、その調製に多工程を要し、かつ高価であることが課題である(\$454/g)。そこで、安価で入手容易な 1-ピレンカルボン酸(\$55/g)のフェニルエステル **1ac** に対して本反応を用いることで、所望の 2-ピレンカルボン酸誘導体 **2ac** を 1 工程で合成することができた。また、安価な 4-メチル-1-ナフチル酸(\$8/g)のフェニルエステル(**1ad-1ae**)を本反応条件に付した。その結果、対応する位置異性体として高価で入手困難な **2ad**(\$ 2,998/g) および **2ae** が中程度から良好な収率で得られた。

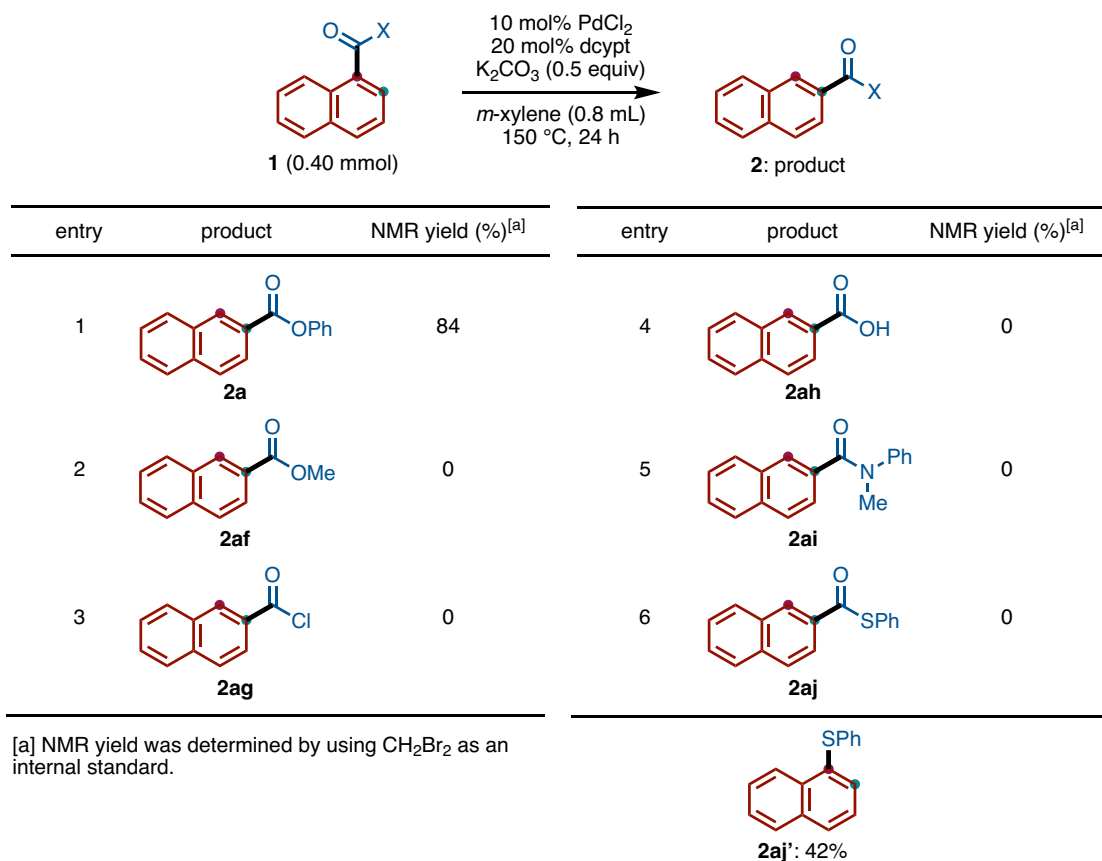


Scheme 7. (多環)芳香族エステル of 基質適用範囲

### 3-4. 反応機構の解明研究

#### 3-4-1. フェニルエステル部位の変更

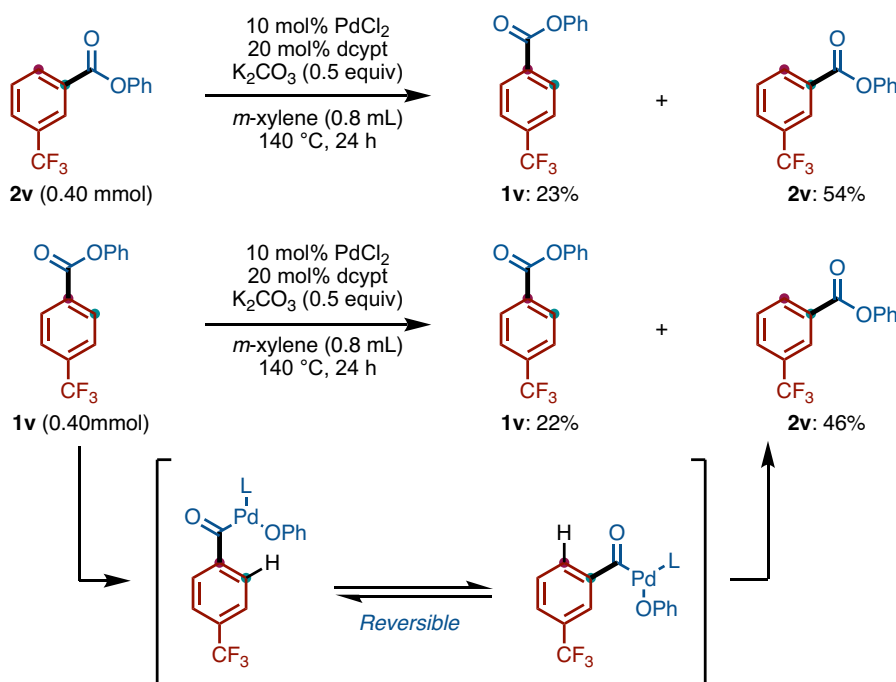
エステルダンス反応の進行にフェニルエステル部位が必要か検討するために、最適条件のもとで、フェニルエステル **1a** を様々な芳香族カルボニル化合物 **1** に変更した(Scheme 8)。その結果、メチルエステル **1af**、酸塩化物 **1ag**、カルボン酸 **1ah**、およびアミド **1ai** では本反応は全く進行せず、原料が回収された、もしくは原料が分解した(**2af–2ai**)。また、チオエステル **1aj** を用いた場合、所望の位置異性体 **2aj** は全く得られず、代わりに脱カルボニル型エーテル化が進行したジアリールチオエーテル **2aj'** が副生成物として得られた<sup>[14]</sup>。以上の結果から、本反応にはフェニルエステル部位が重要であることが示唆される。



Scheme 8. フェニルエステル部位の変更

## 3-4-2. 可逆性の検証

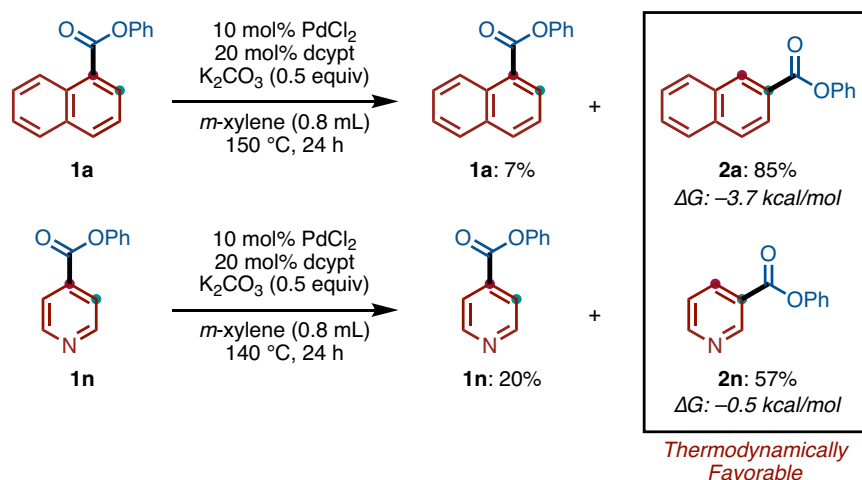
次に、本反応が可逆反応か検証した(Scheme 9)。まず、*m*-トリフルオロメチル安息香酸フェニル(**2v**)を用いて最適条件下で反応を行ったところ、パラ置換体**1v**が収率23%、メタ置換体**2v**が収率54%で得られた。続いて、**2v**の位置異性体である *p*-トリフルオロメチル安息香酸フェニル(**1v**)を用いて同一条件下で反応を行ったところ、パラ置換体**1v**が収率22%、メタ置換体**2v**が収率46%で得られた。興味深いことに、互いに位置異性体である**2v**および**1v**から、ほぼ同様の収率でパラ置換体**2v**とメタ置換体**1v**の混合物が得られ、それらの生成比は約1:2だった。この結果から、エステルダンス反応は可逆反応だと推定される。



Scheme 9. 可逆性の検証

## 3-4-3. エステルダuns反応における生成物の熱力学的安定性とその生成比

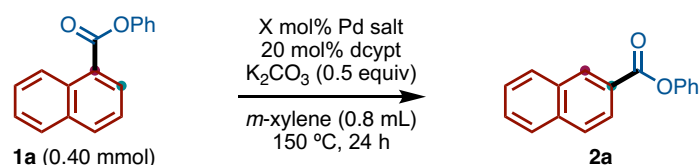
続いて、本反応における生成物の熱力学的安定性とその生成比について考察した(Scheme 10)。量子化学計算を用いて、フェニル-1-ナフトエート(**1a**)と得られる位置異性体 **2a** のギブス自由エネルギーを算出した。その結果、主生成物として得られる **2a**(収率 85%)は **1a**(収率 5%)と比べてギブス自由エネルギーが 3.7 kcal/mol 小さく、熱力学的により安定であることが分かった。続いて、フェニルイソニコチネート(**1n**)と得られる位置異性体 **2n** のギブス自由エネルギーを算出した。その結果、主生成物として得られる **2n**(収率 57%)のギブス自由エネルギーは **1n**(収率 20%)よりも 0.5 kcal/mol 小さく、熱力学的により安定であった。以上の結果から、エステルダuns反応は熱力学的により安定な位置異性体が主生成物として得られることが示唆される。



**Scheme 10.** エステルダンス反応における生成物の熱力学的安定性とその生成比

#### 3-4-4. Pd(II)塩の還元剤としての塩基の効果

Table 3 に示した通り、本反応は塩基を加えないと反応が全く進行しない (Table 9; entries 1 and 2)。そこで、本反応において塩基が Pd(II)塩の還元剤として働いている可能性を考え、その検証実験を行った。もし塩基が Pd(II)塩を還元しているのであれば、別法で系中に Pd(0)を発生させれば反応が進行するはずである。この仮説に基づいて、還元的脱離し系中で Pd(0) を発生させる [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>を PdCl<sub>2</sub>の代わりに用いて検討した。1a に対して塩基に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: (0.5 equiv)を加えた条件と無塩基条件下で反応を行った (entries 3 and 4)。その結果、塩基を加えた条件では目的の反応が進行し (entry 3)、無塩基条件下では本反応は全く進行しなかった (entry 4)。なお、Table 4 に示した通り、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> や Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> などのパラジウム(0)錯体では、2a の収率が大幅に低下する、もしくは反応が全く進行しなかった (entries 5 and 6)。以上の結果から、本反応の進行に塩基は必要であるが、その役割は Pd(II)塩の還元剤ではないことが示唆される。



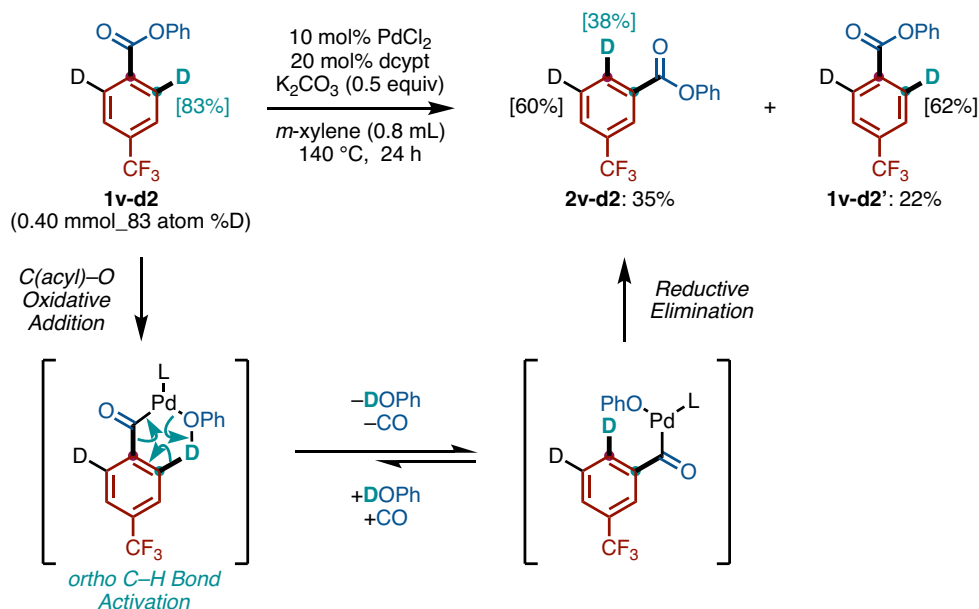
entry	Pd salt (X mol%)	condition	GC yield (%) <sup>[a]</sup>	
			1a	2a
1	PdCl <sub>2</sub> (10)	without K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7	85
2	PdCl <sub>2</sub> (10)		2	61
3	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (5)	without K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	86	0
4	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (5)		71	0
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (5)		48	0
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)		49	18

[a] GC yield was determined by using <sup>n</sup>decane as an internal standard.

**Table 9.** Pd(II)塩の還元剤としての塩基の効果

### 3-4-5. 重水素化実験

最後に、重水素化実験を行った(Scheme 11)。重水素化された *p*-トリフルオロメチル安息香酸エステル **1v-d2** に対して本反応を行った。その結果、エステル部位の C4 位から C3 位への移動に伴って、C3 位の重水素が C4 位に移動した位置異性体 **2v-d2** が得られた。この結果から、アシル C–O 結合のパラジウム触媒への酸化的付加、続くオルト C–H 結合の活性化を伴った脱プロトン化および脱カルボニル化を経由して、本反応は進行していることが示唆される<sup>[15a]</sup>。

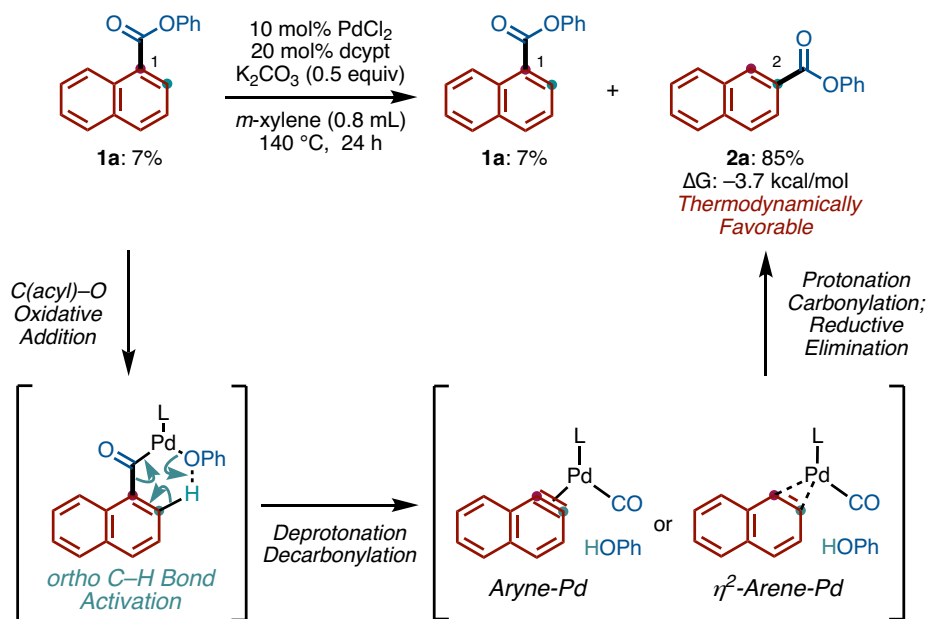


**Scheme 11.** 重水素化実験を用いた反応機構の解明研究

### 3-4-6. エステルダンス反応の推定反応機構



以上の結果をもとに、エステルダンス反応の推定反応機構を示す(Scheme 12)。まず、パラジウム触媒のアシル C–O 結合への酸化的付加が起こる。次に、オルト C–H 結合の活性化を伴った脱プロトン化および脱カルボニル化を経由して、アラインパラジウム錯体(もしくは $\eta^2$ -アレーンパラジウム錯体)が形成される<sup>[8, 15]</sup>。最後に、プロトン化、カルボニル化、および還元的脱離が進行することで、熱力学的により安定な位置異性体が主生成物として得られると推定した。

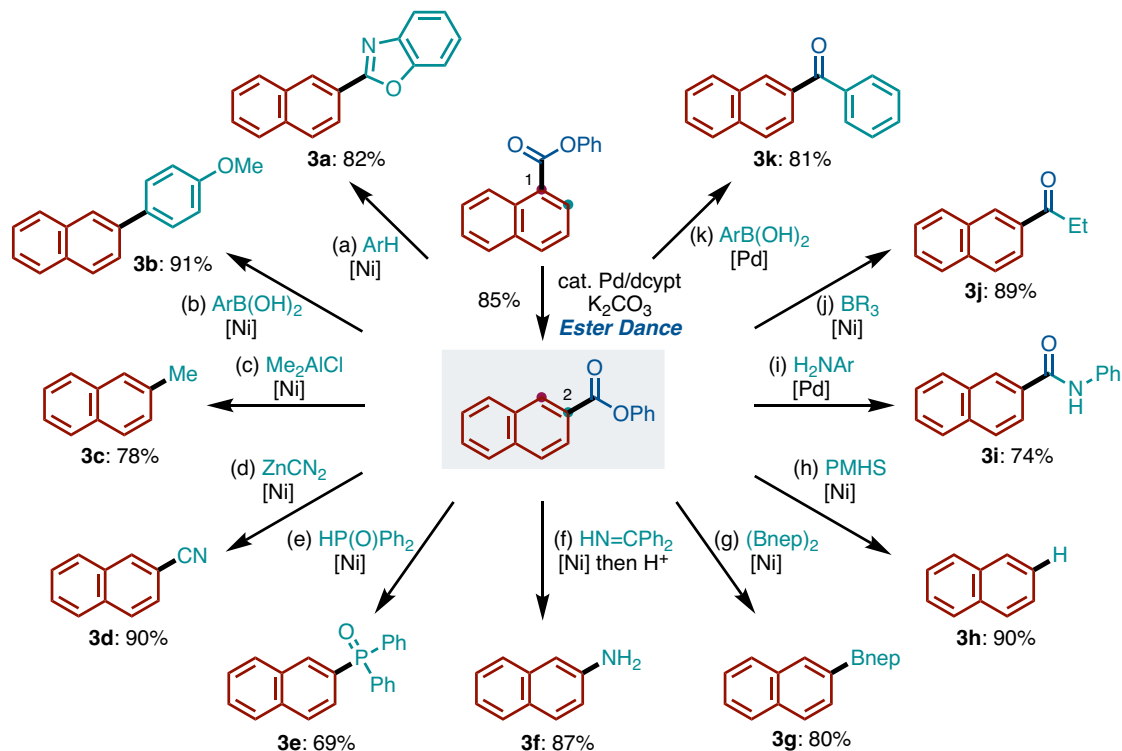
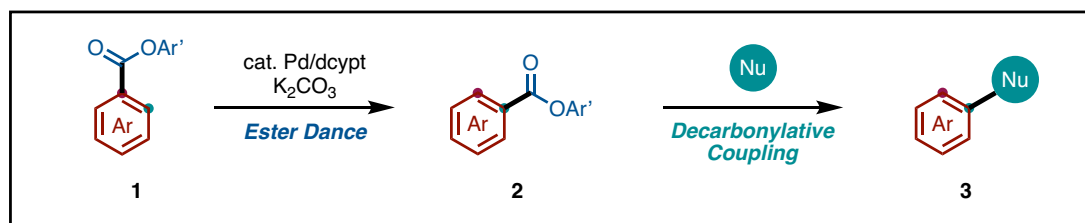


Scheme 12. エステルダンス反応の推定反応機構

### 3-5. 応用展開

#### 3-5-1. エステルダンスと芳香族エステルのカップリング反応を用いた置換芳香族化合物への誘導化

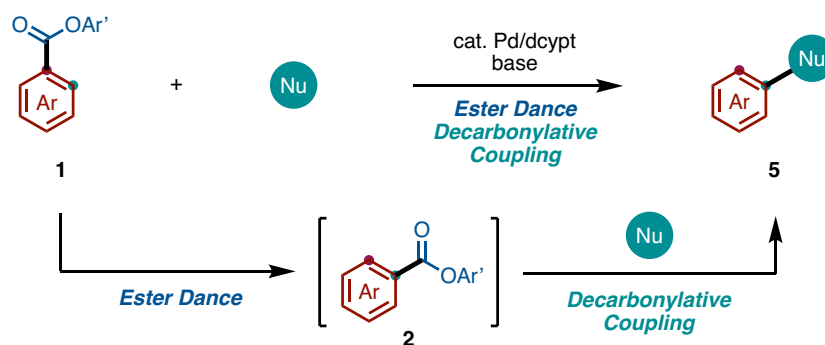
エステルダンスで得られるエステル **2** に対して、今までに開発された芳香族エステルのクロスカップリング反応を行うことで、様々な置換芳香族化合物 **3** に誘導することができる(Scheme 13)<sup>[10i]</sup>。たとえば、**2a** の C–H アリール化(**3a**)<sup>[10a]</sup>、鈴木–宮浦カップリング(**3b**)<sup>[10b]</sup>、メチル化(**3c**)<sup>[10i]</sup>、シアン化(**3d**)<sup>[16a]</sup>、C–P 結合形成(**3e**)<sup>[10h]</sup>、アミノ化(**3f**)<sup>[16b]</sup>、ボリル化(**3g**)<sup>[16c]</sup>、および水素化(**3h**)<sup>[16d]</sup>などの脱カルボニル型カップリングを行うことで、対応する芳香族化合物(**3a–3h**)へと誘導できる。また、芳香族エステルを用いた脱カルボニル化を伴わないカップリング反応を行うことで、**2a** からアミド(**3i**)<sup>[16e]</sup>やケトン(**3j and 3k**)<sup>[16f, 16g]</sup>などを合成することができる。



**Scheme 13.** エステルダンスと芳香族エステルのカップリング反応を用いた置換芳香族化合物への誘導化

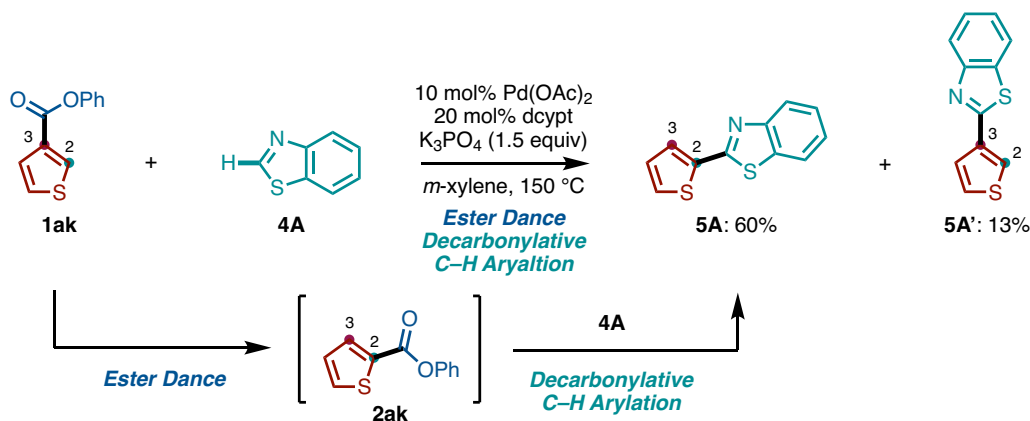
### 3-5-2. エステルダンスと脱カルボニル型カップリングの逐次反応

Pd/dcypyl 触媒存在下、芳香族エステル **1** に様々な求核剤を作用させることで、1) エステルダンスによる位置異性体 **2** の生成、2) 脱カルボニル型カップリングが一挙に進行する逐次反応を開発した(Scheme 14)。本反応を用いることで、芳香族エステル **1** から様々な置換芳香族化合物 **5** を一工程で合成できる<sup>[10]</sup>。



**Scheme 14.** エステルダンスと脱カルボニル型カップリングの逐次反応

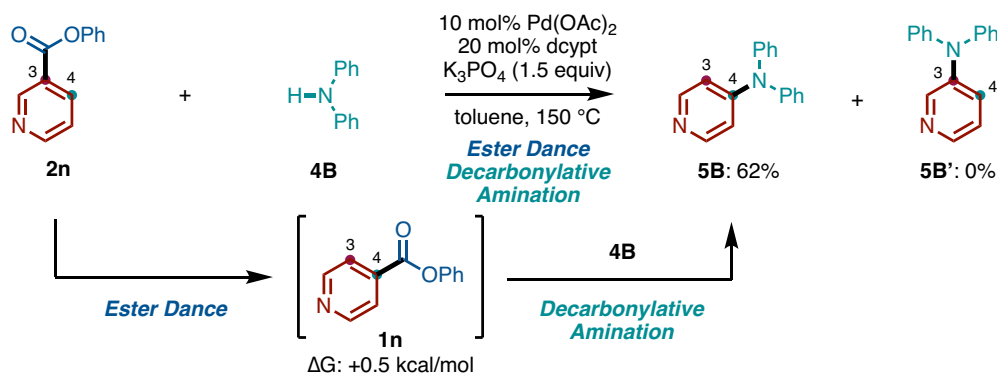
まず、エステルダンスに続く脱カルボニル型 C-H アリール化反応について述べる(Scheme 15)。Pd(OAc)<sub>2</sub>/dcypt 触媒と K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> を用いて、1-チオフェンカルボン酸フェニル(**1ak**)とベンゾチアゾール(**4A**)を反応させた。その結果、C2-アリールチオフェン **5A** が主な位置異性体として収率 60%で得られ、C3-アリールチオフェン **5A'**は低収率であった。本反応は、**1ak** のエステルダンスによって 2-チオフェンカルボン酸フェニル(**2ak**)が生成し、続いて C2 位での脱カルボニル型 C-H アリール化が優先して進行したことで、**5A** を与えたと考えられる<sup>[10k]</sup>。



**Scheme 15.** エステルダンスに続く脱カルボニル型 C-H アリール化反応

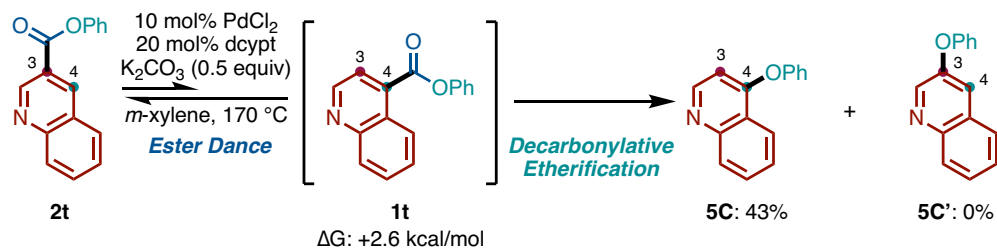
続いて、エステルダンスに続く脱カルボニル型アミノ化反応について述べる(Scheme 16)。Pd/dcypt 触媒存在下、**2n** とジフェニルアミン (**4B**) を作用させると、C4-アミノピリジン **5B** が中程度の収率にて得られ、C3-アミノピリジン **5B'** は全く得られなかった。まず、**2n** がエステルダンスを起こして中間体 **1n** が生成し、続いて **1n** でのみ脱カルボニル型アミノ化が起こることで反応は進行したと考えられる。**1n** は **2n** よりもギブス自由エネルギーが 0.5 kcal/mol 大きい熱

力学的に不安定な中間体である。しかし、脱カルボニル型アミノ化が C4 位のエステル部位で選択的に進行したため、**5B** のみが得られた興味深い例である。



**Scheme 16.** エステルダンスに続く脱カルボニル型アミノ化反応

さらに、**2t** に対して Pd/dcypt 触媒を作用させて 170 度で加熱攪拌することで、C4-フェノキシキノリン **5C** が収率 43% で得られた (Scheme 17)。興味深いことに、本反応は C3-フェノキシキノリン **5C'** を全く与えなかった。エステルダンスによって中間体 **1t** が生成し、続いて分子内脱カルボニル型エーテル化が起こることで、**5C** を与えたと推定している。**1t** は **2t** よりもギブス自由エネルギーが 2.6 kcal/mol 大きい熱力学的に不安定な中間体である。しかし、脱カルボニル型エーテル化がキノリン環の C4 位のエステル部位で選択的に起こるため、**5C** のみが得られたと推定している。

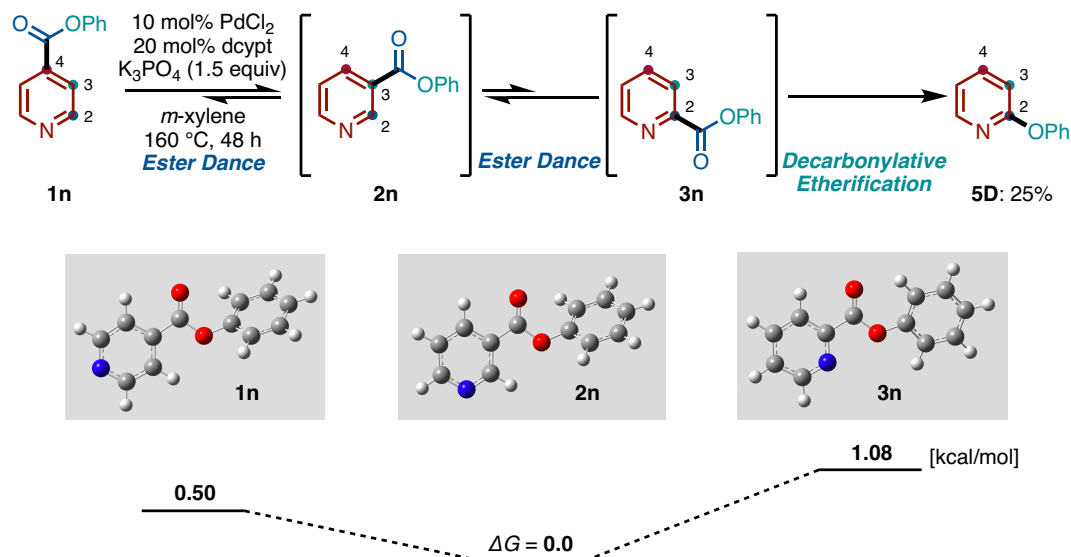


**Scheme 17.** エステルダンスに続く分子内脱カルボニル型エーテル化反応

### 3-5-3. 芳香環上におけるエステル部位の 1,3 移動に続く脱カルボニル型エーテル化反応

本反応の基質一般性を調査した際に、予期せぬことに、芳香環上におけるエステル部位の 1,3-移動に続く脱カルボニル型エーテル化反応を見出した (Scheme 18)。PdCl<sub>2</sub>/dcypt 触媒存在下、**1n** に対して塩基に K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> を用いて 160 度で 48 時間加熱攪拌すると、C2-フェノキシピリジン **5D** が収率 25% で得られた。

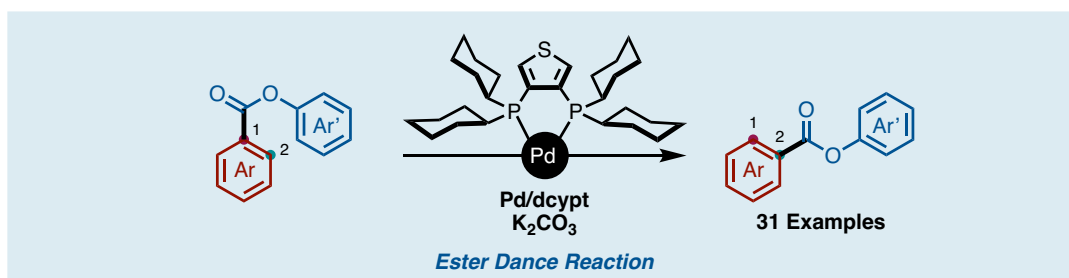
二度のエステルダンスによって生成した中間体 **3n** に対して分子内脱カルボニル型エーテル化が起こることで、本反応が進行すると推定している。興味深いことに、熱力学的に最も安定な中間体は **2n**( $G: -0.5 \text{ kcal/mol}$ )であり、脱カルボニル型エーテル化が進行した **3n**( $G: +1.08 \text{ kcal/mol}$ ) は最も不安定な中間体である。しかし、脱カルボニル型エーテル化がアジン類の C2 位のエステル部位で選択的に進行するため、**5D** が主生成物として得られたと考えられる。



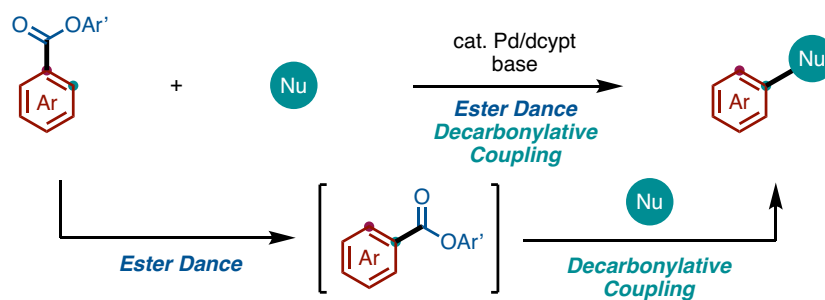
**Scheme 18.** 芳香環上におけるエステル部位の1,3-移動に続く脱カルボニル型エーテル化反応

### 3-6. まとめ

本章の研究では、パラジウム/dcypt 触媒を用いた芳香環上のエステルダンス反応を開発した(Scheme 19)<sup>[17]</sup>。芳香族エステルに対して PdCl<sub>2</sub>/dcypt 触媒と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を作用させて加熱攪拌することで、望む位置異性体が収率良く得られることを見出した。本反応の基質適用範囲は広く、様々な芳香族エステルに適用できることを明らかにした。本反応の応用展開として、エステルダンスと脱カルボニル型カップリング(C-H アリール化、アミノ化、および分子内エーテル化)の逐次反応を開発した。本逐次反応を用いることで、様々な芳香族化合物を一工程で合成することができる。さらに、二度のエステルダンス(芳香環上におけるエステル部位の1,3-移動反応)に続く脱カルボニル型エーテル化反応も初めて見出した。



#### Ester Dance followed by Decarbonylative Couplings with Various Nucleophiles



#### Sequential Ester Dance followed by Decarbonylative Etherification



**Scheme 19.** パラジウム触媒を用いた芳香族エステルのエステルダンス反応

## 実験項

## 1. General

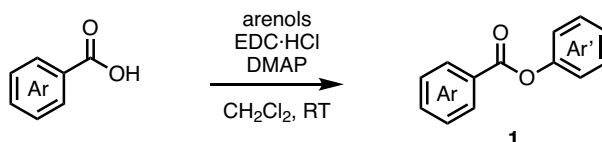
Unless otherwise noted, all reactants or reagents including dry solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. 3,4-Bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt) was obtained from KANTO Chemical and was reprecipitated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and MeOH before the ester dance reactions. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and PdCl<sub>2</sub> were obtained from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. Methyl 1-naphthoate (**1af**), 1-naphthoyl chloride (**1ag**), 1-naphthoic acid (**1ah**), benzothiazole (**4A**) and diphenylamine (**4B**) were obtained from Tokyo Chemical Industry (TCI). Phenyl 1-naphthoate (**1a**),<sup>[16c]</sup> *p*-tolyl 1-naphthoate (**1b**),<sup>[18a]</sup> phenyl isonicotinate (**1n**),<sup>[10a]</sup> phenyl 2-methoxynicotinate (**1q**),<sup>[10b]</sup> phenyl benzo[*b*]thiophene-2-carboxylate (**1u**),<sup>[10b]</sup> phenyl 4-(trifluoromethyl)benzoate (**1v**),<sup>[18b]</sup> phenyl 4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoate (**1w**),<sup>[10i]</sup> methyl phenyl terephthalate (**1x**),<sup>[16c]</sup> phenyl 4-methylbenzoate (**1y**),<sup>[18c]</sup> phenyl 2-fluorobenzoate (**1z**),<sup>[18d]</sup> phenyl 3-(trifluoromethyl)benzoate (**1aa**),<sup>[18b]</sup> phenyl pyrene-1-carboxylate (**1ac**),<sup>[18e]</sup> phenyl 4-methyl-1-naphthoate (**1ad**),<sup>[16c]</sup> phenyl thiophene-3-carboxylate (**1ak**),<sup>[10a]</sup> *N*-methyl-*N*-phenyl-1-naphthamide (**1ai**),<sup>[18f]</sup> phenyl nicotinate (**2n**),<sup>[10a]</sup> and phenyl quinoline-3-carboxylate (**2t**),<sup>[18g]</sup> were synthesized according to procedures and the spectra matched with those of compounds reported in the literature. Unless otherwise noted, all reactions were performed with dry solvents under an atmosphere of N<sub>2</sub> in dried glassware using standard vacuum-line techniques. All ester dance reactions were performed in 20-mL glass vessel tubes equipped with J. Young® O-ring tap and heated (IKA Plate RCT digital) in an oil-bath unless otherwise noted. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents in air.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using Silicagel 70 TLC Plate-Wako (0.25 mm). The developed chromatogram was analyzed by UV lamp (254 nm). Flash column chromatography was performed with Biotage Isolera® equipped with Biotage SNAP Cartridge KP-Sil columns. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (0.75 mm) prepared in our laboratory. High-resolution mass spectra (HRMS) were conducted on Thermo Fisher Scientific ExactivePlus® (ESI and DART). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS-400 (<sup>1</sup>H 400 MHz, <sup>13</sup>C 101 MHz) spectrometer.

Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0.00 ppm). Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR are expressed in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.0 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, q = quartet, dq = doublet of quartets, m = multiplet), coupling constant (Hz), and integration.

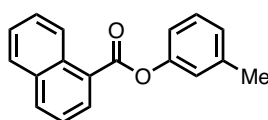
## 2. Synthesis of Aromatic Esters 1

### 2-1. Synthesis of **1** using EDC·HCl



#### General Procedure 1

To a solution of carboxylic acid (1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 M) were added arene (0.95 equiv), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC·HCl: 1.1 equiv) and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (DMAP: 0.10 equiv). After stirring the mixture for several hours with monitoring the reaction progress by TLC, the reaction was quenched with saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding aromatic esters **1**.

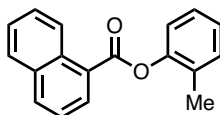


#### *m*-Tolyl 1-naphthoate (**1c**)

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1c** as a white solid (493 mg, 5.00 mmol scale, 38% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.14–7.06 (m, 3H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 150.9, 139.8, 134.2, 133.9,

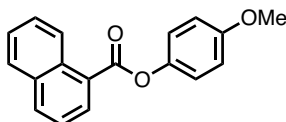


131.6, 131.1, 129.3, 128.7, 128.1, 126.7, 126.4, 125.9, 125.7, 124.5, 122.4, 118.8, 21.4;  
HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{14}O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 285.0886 found 285.0882.



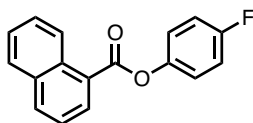
#### ***o*-Tolyl 1-naphthoate (1d)**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1d** as a white solid (334 mg, 1.50 mmol scale, 85% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.5, 149.6, 134.3, 133.9, 131.7, 131.2, 131.1, 130.5, 128.7, 128.2, 127.1, 126.4, 126.1, 125.7, 124.5, 122.1, 16.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{18}NO_2$   $[M+NH_4]^+$ : 280.1332 found 280.1329.



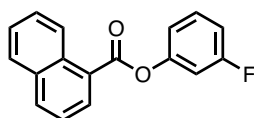
#### **4-Methoxyphenyl 1-naphthoate (1e)**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1e** as a white solid (397 mg, 1.50 mmol scale, 95% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 157.3, 144.4, 134.2, 133.9, 131.6, 131.1, 128.6, 128.1, 126.4, 126.0, 125.7, 124.5, 122.6, 114.6, 55.6; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{18}NO_3$   $[M+NH_4]^+$ : 296.1281 found 296.1275.



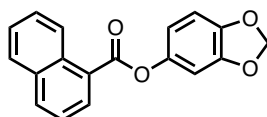
#### **4-Fluorophenyl 1-naphthoate (1g)**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1g** as a white solid (338 mg, 3.00 mmol scale, 42% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.28–7.21 (m, 2H), 7.18–7.10 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 160.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 248 Hz), 146.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz), 134.5, 133.9, 131.7, 131.3, 128.7, 128.2, 126.4, 125.6, 125.5, 124.5, 123.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.7 Hz), 116.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Hz); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 267.0816 found 267.0813.



### 3-Fluorophenyl 1-naphthoate (**1h**)

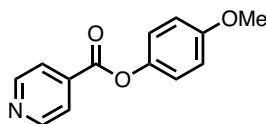
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1h** as a white solid (321 mg, 1.50 mmol scale, 80% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 1H), 7.13–6.98 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 163.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 252 Hz), 151.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 10.6 Hz), 134.6, 133.9, 131.7, 131.3, 130.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.6 Hz), 128.7, 128.3, 126.5, 125.6, 125.3, 124.5, 117.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 113.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 110.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.2 Hz); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>F [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 284.1081 found 284.1077.



### Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl 1-naphthoate (**1k**)

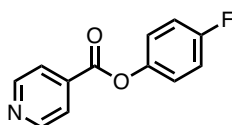
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 3:1) afforded **1k** as a white solid (961 mg, 4.00 mmol scale, 82% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 148.1, 145.4, 145.2, 134.3, 133.9, 131.6, 131.2, 128.7, 128.2, 126.4, 125.7, 124.5,

114.2, 108.1, 104.0, 101.8 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{12}O_4Na$   $[M+Na]^+$ : 315.0628 found 315.0625.



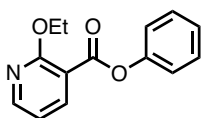
#### 4-Methoxyphenyl isonicotinate (**1o**)

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 1:1) afforded **1o** as a white solid (403 mg, 2.00 mmol scale, 88% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 8.00 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 157.6, 150.8, 143.9, 136.8, 123.1, 122.1, 114.6, 55.6; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{12}NO_3$   $[M+H]^+$ : 230.0812 found 230.0808.



#### 4-Fluorophenyl isonicotinate (**1p**)

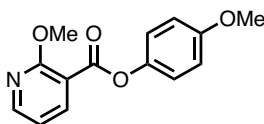
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 1:1) afforded **1p** as a colorless oil (615 mg, 5.00 mmol scale, 39% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.23–7.10 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.8, 160.5 (d,  $J_{C-F}$  = 247 Hz), 150.9, 146.2 (d,  $J_{C-F}$  = 2.9 Hz), 136.5, 123.1, 122.8 (d,  $J_{C-F}$  = 8.6 Hz), 116.3 (d,  $J_{C-F}$  = 24.0 Hz); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{12}H_9NO_2F$   $[M+H]^+$ : 218.0612 found 218.0608.



#### Phenyl 2-ethoxynicotinate (**1r**)

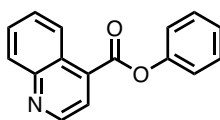
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 1:1) afforded **1r** as a white solid (801 mg, 4.00 mmol scale, 82% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38–8.30 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.29–7.19 (m, 3H), 6.98 (dd,  $J$  = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.5, 162.6, 151.4,

150.7, 141.5, 129.4, 125.8, 121.7, 116.1, 113.2, 62.6, 14.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{14}NO_3$   $[M+H]^+$ : 244.0968 found 244.0964.



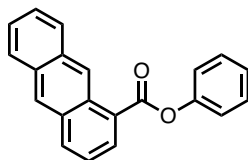
#### 4-Methoxyphenyl 2-methoxynicotinate (**1s**)

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1s** as a white solid (462 mg, 2.00 mmol scale, 89% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (dd,  $J$  = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J$  = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd,  $J$  = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.7, 162.8, 157.3, 151.4, 144.2, 141.6, 122.4, 116.4, 114.4, 113.3, 55.6, 54.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{14}NO_4$   $[M+H]^+$ : 260.0917 found 260.0914.



#### Phenyl quinoline-4-carboxylate (**1t**)

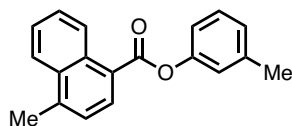
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 1:1) afforded **1t** as a white solid (778 mg, 5.00 mmol scale, 62% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J$  = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6, 150.5, 149.8, 149.3, 133.8, 130.2, 129.9, 129.7, 128.6, 126.4, 125.5, 125.2, 122.8, 121.6; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{12}NO_2$   $[M+H]^+$ : 250.0863 found 250.0858.



#### Phenyl anthracene-1-carboxylate (**1ab**)

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1ab** as a white solid (615 mg, 2.26 mmol scale, 91% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.72 (s, 1H), 8.57 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.10–7.99 (m, 2H), 7.59–7.47

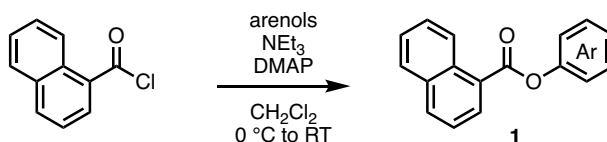
(m, 5H), 7.37–7.31 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 151.0, 135.1, 133.0, 132.0, 131.8, 131.5, 129.6, 129.2, 128.8, 127.8, 127.3, 126.2, 126.0, 125.45, 125.37, 123.6, 122.0 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 299.1067 found 299.1070.



### *m*-Tolyl 4-methyl-1-naphthoate (**1ae**)

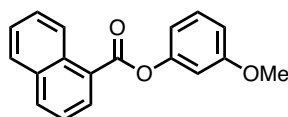
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1ae** as a white solid (852 mg, 5.00 mmol scale, 62% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66–7.65 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.4, 7.6$  Hz, 1H), 7.13–7.04 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 151.0, 141.4, 139.7, 132.9, 131.7, 131.0, 129.2, 127.7, 126.6, 126.3, 126.2, 125.6, 124.5, 124.2, 122.5, 118.8, 21.4, 20.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 294.1489 found 294.1483.

## 2-2. Synthesis of **1** from 1-naphthoyl chloride



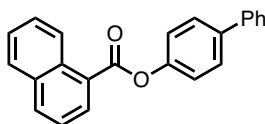
### General Procedure 2

To a solution of 1-naphthoyl chloride (1.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 M) were added arenols (0.95 equiv), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (DMAP: 0.10 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.50 M), and then triethylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ : 1.2 equiv) slowly at 0 °C. After stirring the mixture for several hours with monitoring the reaction progress by TLC, the reaction mixture was quenched with saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding aromatic esters **1**.

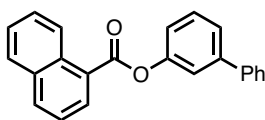


**3-Methoxyphenyl 1-naphthoate (1f)**

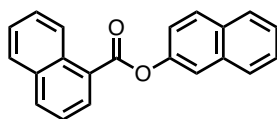
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1f** as a colorless oil (510 mg, 3.00 mmol scale, 61% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.61–7.54 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92–6.83 (m, 3H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 160.6, 151.9, 134.3, 133.9, 131.7, 131.2, 129.9, 128.7, 128.2, 126.4, 125.8, 125.7, 124.5, 114.1, 111.8, 107.8, 55.5; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 301.0835 found 301.0831.

**[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1-naphthoate (1i)**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1i** as a white solid (1.09 g, 4.00 mmol scale, 84% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71–7.55 (m, 7H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.40–7.34 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 150.4, 140.4, 139.1, 134.4, 133.9, 131.7, 131.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.4, 127.2, 126.4, 125.8, 125.7, 124.5, 122.2; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 342.1489 found 342.1483.

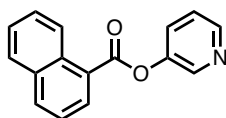
**[1,1'-Biphenyl]-3-yl 1-naphthoate (1j)**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1j** as a colorless oil (869 mg, 3.00 mmol scale, 89% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68–7.49 (m, 8H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 151.3, 143.0, 140.2, 134.4, 133.9, 131.7, 131.3, 129.8, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127.2, 126.4, 125.8, 125.7, 124.7, 124.5, 120.64, 120.61; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 325.1223 found 325.1219.



### Naphthalen-2-yl 1-naphthoate (**1l**)

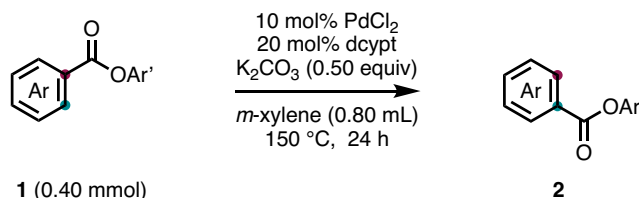
Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1l** as a white solid (510 mg, 3.00 mmol scale, 57% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95–7.83 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.62–7.46 (m, 4H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.0, 148.6, 134.4, 133.9, 133.8, 131.7, 131.5, 131.3, 129.5, 128.7, 128.2, 127.8, 127.7, 126.6, 126.4, 125.8, 125.7, 124.5, 121.4, 118.8 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 321.0886 found 321.0882.



### Pyridin-3-yl 1-naphthoate (**1m**)

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 1:1) afforded **1m** as a white solid (818 mg, 4.00 mmol scale, 82% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72–7.63 (m, 2H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.1, 147.6, 147.0, 143.8, 134.9, 133.9, 131.7, 131.6, 129.6, 128.8, 128.4, 126.5, 125.5, 124.8, 124.5, 123.9; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 250.0863 found 250.0859.

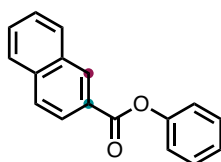
## 3. Ester Dance Reaction on the Aromatic Ring



### General Procedure 3

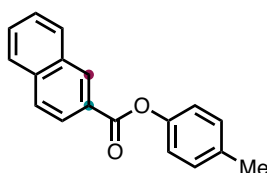
A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.6 mg, 0.20 mmol, 0.50 equiv) was dried with a heat-gun *in*

*vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added aromatic esters **1** (0.40 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub> (7.1 mg, 0.040 mmol, 10 mol%), 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.1 mg, 0.080 mmol, 20 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added *m*-xylene (0.80 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC to afford the corresponding rearranged product **2**. The ratio of **1** and **2** was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.



#### Phenyl 2-naphthoate (**2a**)<sup>[10a]</sup>

Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10:1, three times) afforded **2a** as a white solid (85.1 mg, 86% yield) and **1a** (6.7 mg, 7% yield). The ratio of **2a** and **1a** was determined as 92:8. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65–7.51 (m, 2H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 151.0, 135.7, 132.4, 131.9, 129.5, 129.4, 128.6, 128.3, 127.8, 126.8, 126.7, 125.9, 125.4, 121.7; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 271.0730 found 271.0727.

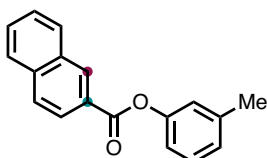


#### *p*-Tolyl 2-naphthoate (**2b**)<sup>[18a]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) afforded a mixture of **2b** and **1b** (125 mg, 0.496 mmol scale, 96% yield, **2b**:**1b** = 52:48) and the yield of **2b** was determined as 50%. Further purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, three times) was performed to give pure **2b** as a white solid for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.28–7.22 (m, 2H), 7.17–7.12 (m, 2H), 2.39 (s, 3H);

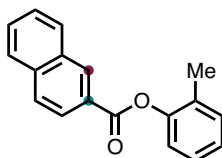


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 148.7, 135.7, 135.5, 132.5, 131.8, 130.0, 129.5, 128.5, 128.3, 127.8, 126.82, 126.78, 125.5, 121.4, 20.9; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 285.0886 found 285.0880.



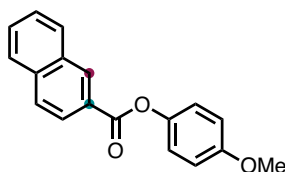
### *m*-Tolyl 2-naphthoate (**2c**)

Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1:1) afforded a mixture of **2c** and **1c** (91.4 mg, 87% yield, **2c**:**1c** = 81:19) and the yield of **2c** was determined as 71%. Further purification by PTLC (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 10:1, three times) was performed to give pure **2c** as a white solid for the characterization.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.62–7.50 (m, 2H), 7.32 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.12–7.03 (m, 3H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.4, 151.0, 139.7, 135.7, 132.4, 131.8, 129.4, 129.2, 128.5, 128.3, 127.8, 126.80, 126.76, 126.68, 125.4, 122.3, 118.7, 21.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 285.0886 found 285.0879.



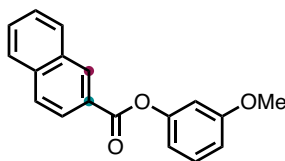
### *o*-Tolyl 2-naphthoate (**2d**)

Purification by PTLC (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 10:1) afforded a mixture of **2d** and **1d** (94.6 mg, 90% yield, **2d**:**1d** = 47:53) and the yield of **2d** was determined as 42%. Further purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 2:1, three times) was performed to give pure **2d** as a white solid for the characterization.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.54 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.0, 149.6, 135.8, 132.5, 131.9, 131.2, 130.4, 129.5, 128.6, 128.4, 127.8, 127.0, 126.8, 126.6, 126.1, 125.5, 122.0, 16.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.1067 found 263.1062.



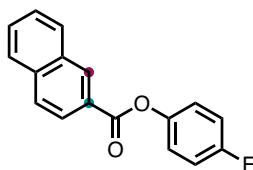
#### 4-Methoxyphenyl 2-naphthoate (**2e**)<sup>[11]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) afforded a mixture of **2e** and **1e** (98.8 mg, 88% yield, **2e:1e** = 51:49) and the yield of **2e** was determined as 45%. Further purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10:1, three times) was performed to give pure **2e** as a white solid for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97–7.88 (m, 2H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 157.3, 144.5, 135.8, 132.5, 131.8, 129.5, 128.6, 128.3, 127.8, 126.8, 125.5, 122.5, 114.5, 55.6 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 279.1016 found 279.1012.



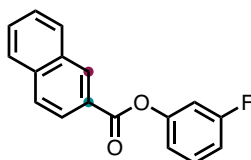
#### 3-Methoxyphenyl 2-naphthoate (**2f**)<sup>[18h]</sup>

The reaction was conducted at 160 °C. Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) afforded a mixture of **2f** and **1f** (86.8 mg, 78% yield, **2f:1f** = 85:15) and the yield of **2f** was determined as 66%. Further purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, three times) was performed to give pure **2f** as a colorless oil for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96–7.88 (m, 2H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 8.4 Hz, 1H), 6.89–6.81 (m, 3H), 3.83 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2, 160.5, 151.9, 135.7, 132.4, 131.9, 129.9, 129.4, 128.6, 128.3, 127.8, 126.8, 126.7, 125.4, 113.9, 111.8, 107.7, 55.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 301.0835 found 301.0830.

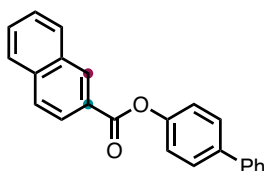


**4-Fluorophenyl 2-naphthoate (2g)**

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1, twice) afforded an inseparable mixture of **2g** and **1g** as a white solid (87.5 mg, 83% yield, **2g**:**1g** = 92:8; <sup>1</sup>H NMR peaks at 8.78 ppm (s, 0.92H, **2g**) and 9.02 ppm (d, 0.08H, **1g**) were used) and the yield of **2g** was determined as 76%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94–7.85 (m, 2H), 7.65–7.51 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 2H), 7.16–7.07 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 160.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 249 Hz), 146.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 135.8, 132.4, 131.9, 129.4, 128.7, 128.4, 127.8, 126.8, 126.4, 125.3, 123.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.7 Hz), 116.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Hz); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>FNa [M+Na]<sup>+</sup>: 289.0635 found 289.0631.

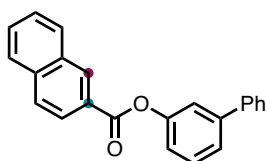
**3-Fluorophenyl 2-naphthoate (2h)**

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) afforded a mixture of **2h** and **1h** (83.2 mg, 79% yield, **2h**:**1h** = 84:16) and the yield of **2h** was determined as 66%. Further purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, three times) was performed to give pure **2h** as a white solid for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95–7.86 (m, 2H), 7.67–7.52 (m, 2H), 7.43–7.34 (m, 1H), 7.12–7.06 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9, 162.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 250.6 Hz), 151.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 10.6 Hz), 135.9, 132.4, 132.0, 130.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.7 Hz), 129.5, 128.7, 128.4, 127.8, 126.9, 126.3, 125.3, 117.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 112.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 109.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 25.3 Hz); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>FNa [M+Na]<sup>+</sup>: 289.0635 found 289.0631.

**[1,1'-Biphenyl]-4-yl 2-naphthoate (2i)**

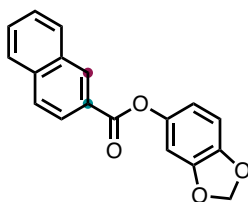
Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, three times) afforded **2i** as a white solid (65.1 mg, 51% yield) and **1i** (11.0 mg, 8% yield). The ratio of **2i** and **1i** was determined

as 86:14.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.63–7.55 (m, 4H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39–7.31 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.4, 150.4, 140.4, 139.0, 135.8, 132.5, 132.0, 129.5, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 127.3, 127.1, 126.8, 126.7, 125.4, 122.0; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 325.1223 found 325.1219.



#### [1,1'-Biphenyl]-3-yl 2-naphthoate (**2j**)

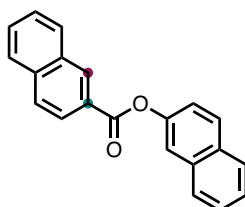
Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ ) afforded a mixture of **2j** and **1j** (101 mg, 78% yield, **2j**:**1j** = 60:40) and the yield of **2j** was determined as 47%. Further purification by PTLC (hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ , three times) was performed to give pure **2j** as a white solid for the characterization.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.53–7.47 (m, 3H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 151.4, 142.9, 140.1, 135.8, 132.5, 131.9, 129.8, 129.5, 128.8, 128.6, 128.4, 127.8, 127.6, 127.2, 126.8, 126.7, 125.4, 124.6, 120.50, 120.47; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 325.1223 found 325.1217.



#### Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl 2-naphthoate (**2k**)

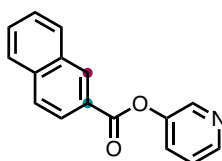
Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ ) afforded a mixture of **2k** and **1k** (92.6 mg, 80% yield, **2k**:**1k** = 88:12) and the yield of **2k** was determined as 70%. Further purification by PTLC (hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ , three times) was performed to give pure **2k** as a white solid for the characterization.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.94–7.86 (m, 2H), 7.65–7.51

(m, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 5.99 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6, 148.0, 145.4, 145.3, 135.7, 132.4, 131.8, 129.4, 128.6, 128.3, 127.8, 126.8, 126.6, 125.4, 114.1, 108.0, 103.9, 101.7; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 310.1074 found 310.1068.



### Naphthalen-2-yl 2-naphthoate (**2l**)

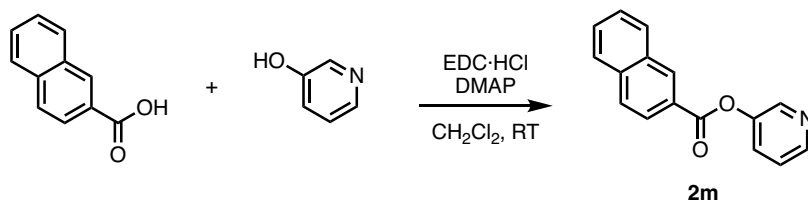
The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$ , twice) afforded an inseparable mixture of **2l** and **1l** as a pale yellow solid (78.6 mg, 66% yield, **2l:1l** = 97:3;  $^1\text{H}$  NMR peaks at 8.84 ppm (s, 0.97H, **2l**) and 9.08 ppm (d, 0.03H, **1l**) were used) and the yield of **2l** was determined as 64%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.93–7.81 (m, 4H), 7.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.5, 148.7, 135.8, 133.8, 132.5, 132.0, 131.5, 129.5, 128.6, 128.4, 127.81, 127.80, 127.7, 126.8, 126.7, 126.6, 125.7, 125.5, 121.3, 118.7 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 321.0886 found 321.0883.



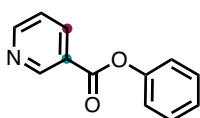
### Pyridin-3-yl 2-naphthoate (**2m**)

Purification by PTLC (hexane/ $\text{EtOAc} = 2:1$ ) afforded an inseparable mixture of **2m** and **1m** as a white solid (50.1 mg, 51% yield, **2m:1m** = 65:35;  $^1\text{H}$  NMR peaks at 8.80 ppm (s, 0.65H, **2m**) and 9.02 ppm (d, 0.35H, **1m**) were used) and the yield of **2m** was determined as 33%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.66–8.61 (m, 1H), 8.59–8.53 (m, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98–7.88 (m, 2H), 7.70–7.55 (m, 3H), 7.41 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 147.7, 147.0, 143.6, 135.9, 132.4, 132.2, 129.45, 129.39, 128.8, 128.5, 127.8, 126.9, 125.8,

125.2, 123.9. The spectra of **2m** are in accordance with those of the authentic sample prepared as follows;

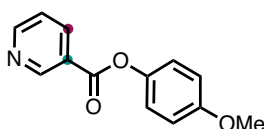


Following the General Procedure 1, **2m** was synthesized. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 10:1 to 1:1) afforded **2m** as a white solid (289 mg, 1.32 mmol scale, 88% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90–7.81 (m, 2H), 7.64–7.49 (m, 3H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.5, 147.4, 146.7, 143.3, 135.6, 132.1, 131.9, 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 127.6, 126.7, 125.6, 125.0, 123.7; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 250.0863 found 250.0858.



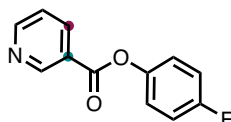
### Phenyl nicotinate (**2n**)<sup>[10a]</sup>

The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 2:1) afforded an inseparable mixture of **2n** and **1n** as a colorless oil (56.0 mg, 70% yield, **2n**:**1n** = 77:23; <sup>1</sup>H NMR peaks at 9.41 ppm (d, 0.77H, **2n**) and 8.01 ppm (d, 0.46H, **1n** were used) and the yield of **2n** was determined as 54%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89–8.82 (m, 1H), 8.48–8.41 (m, 1H), 7.50–7.41 (m, 3H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.8, 153.9, 151.3, 150.4, 137.6, 129.6, 126.2, 125.6, 123.4, 121.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 200.0706 found 200.0702. The spectra are in accordance with those of the compounds reported in the literature.

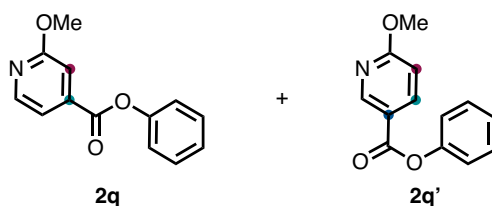


**4-Methoxyphenyl nicotinate (2o)**<sup>[18i]</sup>

The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 2:1, twice) afforded an inseparable mixture of **2o** and **1o** as a white solid (74.4 mg, 81% yield, **2o:1o** = 76:24; <sup>1</sup>H NMR peaks at 9.39 ppm (d, 0.76H, **2o**) and 7.99 ppm (d, 0.48H, **1o**) were used) and the yield of **2o** was determined as 62%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.89–8.81 (m, 1H), 8.46–8.40 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.18–7.11 (m, 2H), 6.98–6.91 (m, 2H), 3.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 157.5, 153.8, 151.2, 143.9, 137.4, 125.6, 123.4, 122.2, 114.5, 55.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 230.0812 found 230.0808. The spectra are in accordance with those of the compounds reported in the literature.

**4-Fluorophenyl nicotinate (2p)**<sup>[18i]</sup>

The reaction was conducted at 160 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 2:1, twice, and then hexane/EtOAc = 15:1, twenty times) afforded an inseparable mixture of **2p** and **1p** as a white solid (50.0 mg, 57% yield, **2p:1p** = 70:30; <sup>1</sup>H NMR peaks at 9.39 ppm (d, 0.7H, **2p**) and 7.99 ppm (d, 0.6H, **1p**) were used) and the yield of **2p** was determined as 40%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89–8.83 (m, 1H), 8.47–8.41 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.25–7.17 (m, 2H), 7.16–7.09 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 160.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 246 Hz), 154.1, 151.3, 146.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz), 137.5, 125.3, 123.5, 123.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.6 Hz), 116.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.1 Hz); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 218.0612 found 218.0608. The spectra are in accordance with those of the compounds reported in the literature.

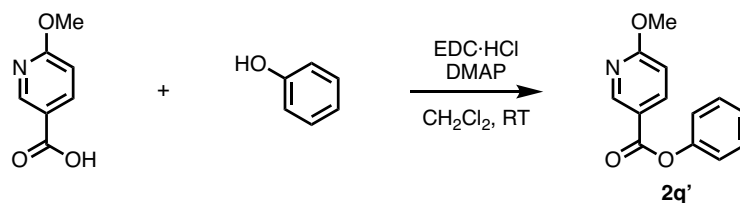
**Phenyl 2-methoxyisonicotinate (2q)**

The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 4:1, twice) afforded an inseparable mixture of **2q** and **2q'** as a white solid (62.3 mg, 68% yield) and **1q** (9.5 mg, 10% yield). The ratio of **2q**, **2q'** and **1q** was determined as 76:11:13 and the yield of **2q** and **2q'** was determined as 59% and 9% (<sup>1</sup>H NMR peaks at 8.35 ppm (d, 0.87H, **2q**) and 9.01 ppm (s, 0.13H, **2q'**) were used), respectively.

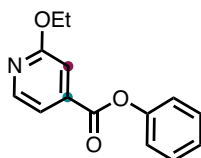
For **2q**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9, 163.6, 150.5, 147.9, 139.5, 129.6, 126.2, 121.4, 115.9, 111.7, 53.9; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 230.0812 found 230.0812.

For **2q'**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 2H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 164.0, 150.7, 150.6, 139.9, 129.5, 125.9, 121.6, 119.0, 110.9, 54.1.

The spectra of **2q'** are in accordance with those of the authentic sample prepared as follows;



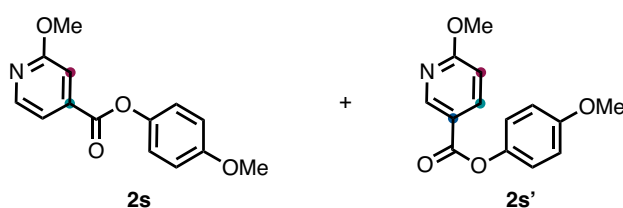
Following the General Procedure 1, **2q'** was synthesized. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 10:1 to 5:1) afforded **2q'** as a white solid (309 mg, 1.63 mmol scale, 83% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 164.0, 150.7, 150.6, 139.9, 129.5, 125.9, 121.7, 119.0, 110.9, 54.1; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 230.0812 found 230.0808.



**Phenyl 2-ethoxyisonicotinate (2r)**



Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1, twice) afforded **2r** as a colorless oil (45.4 mg, 47% yield) and **1r** (26.0 mg, 27% yield) and the ratio of **2r** and **1r** was determined as 64:36.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.50–7.38 (m, 3H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 4.42 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 163.7, 150.5, 148.0, 139.5, 129.6, 126.2, 121.4, 115.8, 111.8, 62.3, 14.6; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 244.0968 found 244.0966.



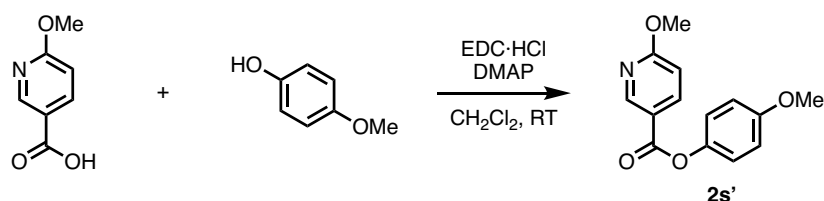
#### 4-Methoxyphenyl 2-methoxyisonicotinate (**2s**)

Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1, three times) afforded an inseparable mixture of **2s** and **2s'** as a white solid (84.4 mg, 81% yield) and **1s** (5.3 mg, 5% yield). The ratio of **2s**, **2s'** and **1s** was determined as 86:8:6 and the yield of **2s** and **2s'** was determined as 74% and 7% ( $^1\text{H}$  NMR peaks at 8.33 ppm (d, 0.91H, **2s**) and 8.99 ppm (d, 0.09H, **2s'**) were used), respectively.

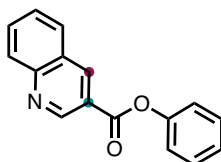
For **2s**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 163.9, 157.5, 147.8, 143.9, 139.6, 122.1, 115.9, 114.5, 111.6, 55.5, 53.8; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 260.0917 found 260.0913.

For **2s'**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 164.3, 157.3, 150.6, 144.0, 139.8, 122.3, 119.0, 114.4, 110.8, 55.5, 54.0.

The spectra of **2s'** are in accordance with those of the authentic sample prepared as follows;

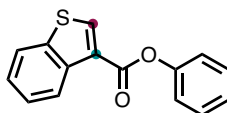


Following the General Procedure 1, **2s'** was synthesized. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 10:1 to 3:1) afforded **2s'** as a white solid (349 mg, 1.63 mmol scale, 82% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1, 164.3, 157.3, 150.6, 144.1, 139.8, 122.4, 119.0, 114.4, 110.8, 55.6, 54.1; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 260.0917 found 260.0913.



#### Phenyl quinoline-3-carboxylate (**2t**)<sup>[18j]</sup>

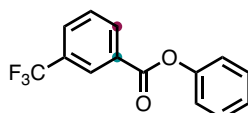
The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 3:1) afforded an inseparable mixture of **2t** and **1t** as a white solid (61.6 mg, 62% yield, **2t**:**1t** = 97:3; <sup>1</sup>H NMR peaks at 9.59 ppm (s, 0.97H, **2t**) and 9.09 ppm (d, 0.03H, **1t**) were used) and the yield of **2t** was determined as 60%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 150.5, 150.1, 150.0, 139.5, 132.2, 129.55, 129.49, 129.2, 127.6, 126.7, 126.2, 122.4, 121.5; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 250.0863 found 250.0861.



#### Phenyl benzo[*b*]thiophene-3-carboxylate (**2u**)

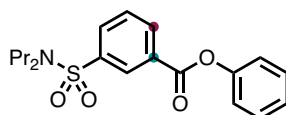
The reaction was conducted at 140 °C for 36 h. Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10:1, twice) afforded **2u** as a white solid (27.4 mg, 27% yield) and **1u** (25.2 mg, 25%

yield) and the ratio of **2u** and **1u** was determined as 52:48.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68–8.59 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.56–7.40 (m, 4H), 7.33–7.22 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 150.5, 140.0, 138.1, 136.7, 129.5, 126.2, 126.0, 125.7, 125.3, 124.7, 122.5, 121.8. HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 277.0294 found 277.0284.



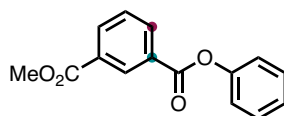
### Phenyl 3-(trifluoromethyl)benzoate (**2v**)<sup>[18b]</sup>

The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ , twice, and then hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$ ) afforded **2v** as a colorless oil (49.1 mg, 46% yield) and **1v** (23.0 mg, 22% yield) and the ratio of **2v** and **1v** was determined as 67:33.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.4, 7.6$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.9, 150.6, 133.3, 131.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.9$  Hz), 130.5, 130.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 129.6, 129.3, 127.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz), 126.2, 123.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 277$  Hz), 121.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 289.0447 found 289.0445.



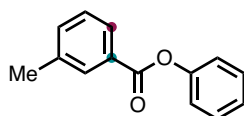
### Phenyl 3-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoate (**2w**)

The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/ $\text{EtOAc} = 4:1$ , and then hexane/ $\text{THF} = 10:1$ , three times) afforded **2w** as a colorless oil (37.8 mg, 28% yield) and **1w** (76.7 mg, 58% yield) and the ratio of **2w** and **1w** was determined as 33:67.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 1.58 (tq,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 150.6, 141.3, 133.6, 131.7, 130.7, 129.6, 129.4, 128.5, 126.2, 121.5, 50.0, 22.0, 11.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 362.1421 found 362.1417.



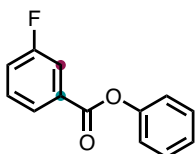
### Methyl phenyl isophthalate (**2x**)

The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 10:1) afforded a mixture of **2x** and **1x** (74.7 mg, 73% yield, **2x**:**1x** = 57:43) and the yield of **2x** was determined as 42%. Further purification by PTLC (hexane/THF = 10:1, three times) was performed to give pure **2x** as a white solid for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 164.3, 150.7, 134.4, 134.3, 131.2, 130.8, 130.0, 129.5, 128.8, 126.0, 121.6, 52.4; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub> [M+ H]<sup>+</sup>: 257.0808 found 257.0803.



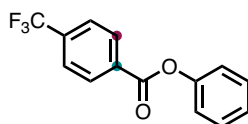
### Phenyl 3-methylbenzoate (**2y**)<sup>[18k]</sup>

The reaction was conducted at 170 °C. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 10:1, twice) afforded a mixture of **2y** and **1y** as a colorless oil (72.1 mg, 85% yield, **2y**:**1y** = 35:65) and the yield of **2y** was determined as 30%. Further purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 20:1, three times) was performed to give pure **2y** as a white solid for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04–7.98 (m, 2H), 7.46–7.35 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.3, 151.0, 138.4, 134.3, 130.6, 129.5, 128.4, 127.3, 125.8, 121.7, 21.3 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 213.0910 found 213.0907.



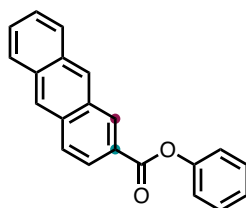
### Phenyl 3-fluorobenzoate (**2z**)<sup>[18l]</sup>

The reaction was conducted at 140 °C for 36 h. Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, twice) afforded **2z** as a white solid (25.7 mg, 30% yield) and **1z** (16.2 mg, 19% yield) and the ratio of **2z** and **1z** was determined as 61:39. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03–7.98 (m, 1H), 7.92–7.86 (m, 1H), 7.53–7.41 (m, 3H), 7.38–7.26 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz), 162.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 252 Hz), 150.7, 131.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.7 Hz), 130.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.8 Hz), 129.6, 126.1, 125.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 121.6, 120.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 117.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Hz); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 217.0659 found 217.0659.



#### Phenyl 4-(trifluoromethyl)benzoate (**2aa**)<sup>[18b]</sup>

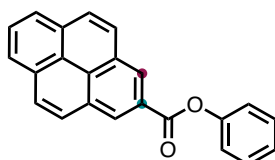
The reaction was conducted at 140 °C. Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1) afforded a mixture of **2aa** and **1aa** (81.6 mg, 77% yield, **2aa**:**1aa** = 30:70) and the yield of **2aa** was determined as 23%. Further purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10:1, three times) was performed to give pure **2aa** as a white solid for the characterization. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 150.6, 135.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.8 Hz), 132.8, 130.6, 129.6, 126.2, 125.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 123.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 277 Hz), 121.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+ NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 284.0893 found 284.0889.



#### Phenyl anthracene-2-carboxylate (**2ab**)<sup>[10i]</sup>

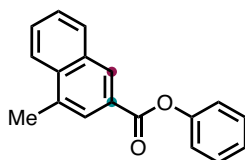
The reaction was conducted at 160 °C. Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, three times) afforded **2ab** as a yellow solid (43.4 mg, 36% yield) and **1ab** (13.7 mg, 11% yield) and the ratio of **2ab** and **1ab** was determined as 77:23. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13–8.00 (m, 4H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34–7.27 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.4, 151.1,

133.3, 132.8, 132.1, 130.3, 129.5, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 126.8, 126.3, 126.2, 126.0, 125.9, 124.1, 121.8 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{14}O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 321.0886 found 321.0888.



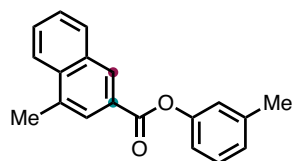
#### Phenyl pyrene-2-carboxylate (**2ac**)

The reaction was conducted at 160 °C. Purification by PTLC (hexane/ $CH_2Cl_2$  = 2:1, three times) afforded **2ac** as a yellow solid (53.0 mg, 41% yield) and **1ac** (35.1 mg, 27% yield) and the ratio of **2ac** and **1ac** was determined as 60:40.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 2H), 8.16 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 8.10–8.00 (m, 5H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.39–7.28 (m, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.7, 151.1, 131.7, 130.9, 129.6, 128.2, 127.6, 127.10, 127.07, 126.4, 126.01, 125.96, 125.5, 124.1, 121.8; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{23}H_{15}O_2$   $[M+H]^+$ : 323.1067 found 323.1067.



#### Phenyl 4-methyl-2-naphthoate (**2ad**)

Purification by PTLC (hexane/ $Et_2O$  = 10:1, twice) afforded **2ad** as a white solid (74.0 mg, 71% yield) and **1ad** (17.5 mg, 17% yield) and the ratio of **2ad** and **1ad** was determined as 80:20.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.07–8.00 (m, 2H), 7.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J$  = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 7.34–7.23 (m, 3H), 2.74 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.5, 151.1, 135.1, 132.6, 130.4, 130.1, 129.5, 128.5, 126.4, 126.3, 125.8, 125.7, 124.1, 121.8, 19.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{14}O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 285.0886 found 285.0880.

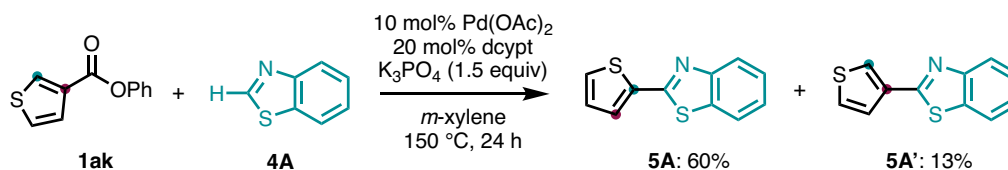


#### *m*-Tolyl 4-methyl-2-naphthoate (**2ae**)

Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10:1, three times) afforded **2ae** as a white solid (48.4 mg, 44% yield) and **1ae** (46.2 mg, 42% yield) and the ratio of **2ae** and **1ae** was determined as 51:49. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.09–7.96 (m, 3H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.13–7.03 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.6, 151.0, 139.7, 135.1, 132.6, 130.4, 130.2, 129.2, 128.4, 126.7, 126.5, 126.4, 125.8, 124.2, 122.4, 118.7, 21.4, 19.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+ NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 294.1489 found 294.1483.

### 4. Ester Dance Reaction Followed by Decarbonylative Coupling

#### 4-1. Ester Dance and Decarbonylative C–H Arylation of Benzothiazole **4A**

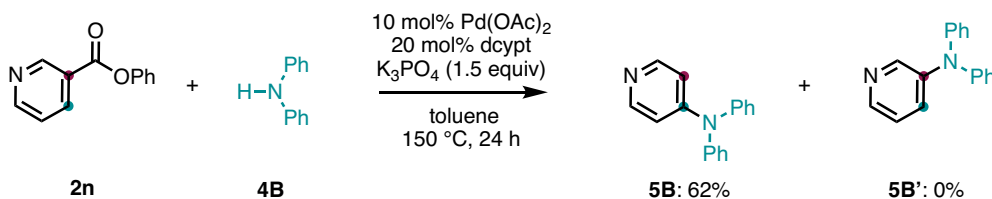


A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added phenyl thiophene-3-carboxylate (**1ak**: 81.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (9.0 mg, 0.040 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.1 mg, 0.080 mmol, 20 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added benzothiazole (**4A**: 81.1 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and *m*-xylene (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 20:1, five times) to afford 2-(thiophen-2-yl)benzo[*d*]thiazole (**5A**<sup>[10k]</sup>: 52.3 mg, 60% yield) and 2-(thiophen-3-yl)benzo[*d*]thiazole (**5A'**<sup>[18m]</sup>: 11.5 mg, 13% yield).

For **5A**: A yellow solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.36 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 4.8, 3.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 153.7, 137.3, 134.6, 129.3, 128.6, 128.0, 126.4, 125.2, 122.9, 121.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 218.0093 found 218.0093.

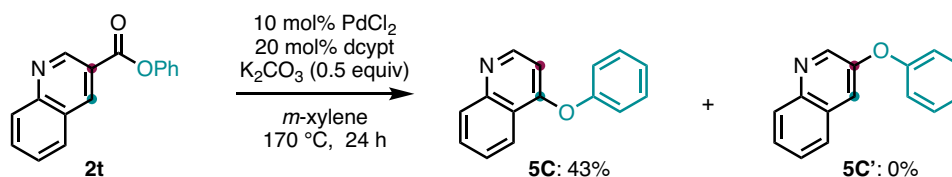
For **5A'**: A white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 3.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 5.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 5.6, 3.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.7, 153.9, 135.9, 134.7, 126.9, 126.6, 126.3, 126.1, 125.1, 123.0, 121.5; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 218.0093 found 218.0089.

#### 4-2. Ester Dance and Decarbonylative Amination of **2n**



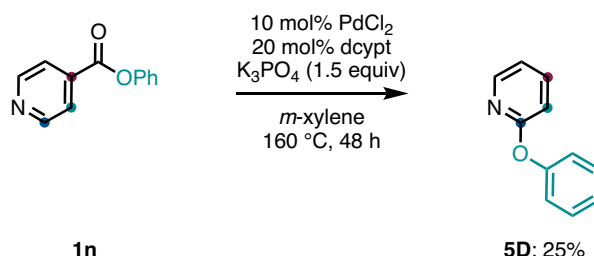
A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (127.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with  $\text{N}_2$  after cooling to room temperature. To this vessel were added phenyl nicotinate (**2n**: 79.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9.0 mg, 0.040 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.1 mg, 0.080 mmol, 20 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled  $\text{N}_2$  gas three times, and then added diphenylamine (**4B**: 101.5 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) and toluene (1.6 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150  $^\circ\text{C}$  for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (EtOAc) to afford *N,N*-diphenylpyridin-4-amine (**5B**<sup>[18n]</sup>: 61.2 mg, 62% yield) as a yellow solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (dd,  $J = 5.2, 2.0$  Hz, 2H), 7.38–7.31 (m, 4H), 7.22–7.15 (m, 6H), 6.74 (dd,  $J = 5.2, 2.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.6, 150.0, 145.1, 129.7, 126.6, 125.4, 112.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 247.1230 found 247.1230.



4-3. Ester Dance and Decarbonylative Etherification of **2t** via **1t**

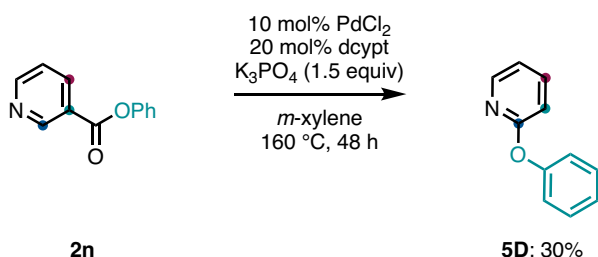
A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.6 mg, 0.20 mmol, 0.50 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added phenyl quinoline-3-carboxylate (**2t**: 99.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub> (7.1 mg, 0.040 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.1 mg, 0.080 mmol, 20 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added *m*-xylene (0.80 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 170 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 4:1, twice) to afford 4-phenoxyquinoline (**5C**<sup>[18o]</sup>: 37.7 mg, 43% yield) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.8, Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.8, 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9, 154.3, 151.1, 149.7, 130.3, 130.1, 129.0, 126.1, 125.6, 121.8, 121.5, 121.1, 104.3; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 222.0913 found 222.0909.

## 4-4. Sequential Ester Dance and Decarbonylative Etherification



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127.4 mg, 0.60 mmol, 1.5 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added

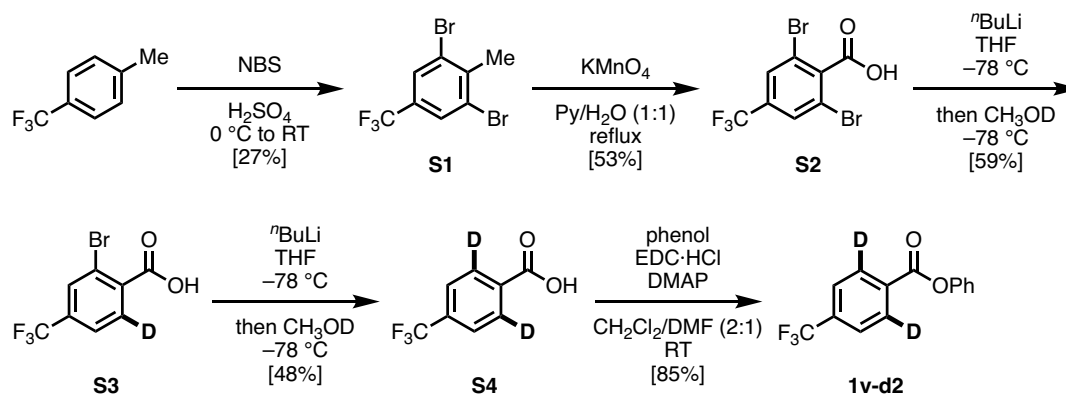
phenyl isonicotinate (**1n**: 79.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub> (7.1 mg, 0.040 mmol, 10 mol%) and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcppt: 38.1 mg, 0.080 mmol, 20 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added *m*-xylene (0.80 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 160 °C for 48 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1, twice) to afford 2-phenoxy pyridine (**5D**<sup>[10f]</sup>: 17.0 mg, 25% yield) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.7, 154.1, 147.8, 139.4, 129.7, 124.6, 121.1, 118.4, 111.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 172.0757 found 172.0754.



Compound **5D** was also synthesized from **2n** through the same procedures. Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 2:1) afforded **5D** (20.5 mg, 0.40 mmol scale, 30% yield) as a white solid.

## 5. Deuterium Labeling Experiment

### 5-1. Preparation of Phenyl 4-(trifluoromethyl)benzoate-2,6-*d*<sub>2</sub> (1v-*d*<sub>2</sub>)



To a 50-mL round-bottom glass flask containing a magnetic stirring bar were added 1-methyl-4-(trifluoromethyl)benzene (1.61 g, 10 mmol), sulfuric acid (20 mL) and *N*-bromosuccinimide (NBS: 3.92 g, 22 mmol, 2.2 equiv) at 0 °C. After warming the mixture to room temperature and stirring for 24 h, the mixture was poured into ice-water, extracted with hexane and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane) to afford 1,3-dibromo-2-methyl-5-(trifluoromethyl)benzene (**S1**: 868 mg, 27% yield) as a colorless oil.

To a 100-mL round-bottom glass flask containing a magnetic stirring bar were added **S1** (868 mg, 2.73 mmol), pyridine (12 mL), water (6.0 mL) and KMnO<sub>4</sub> (1.42 g, 9.00 mmol, 3.3 equiv). The mixture was refluxed. KMnO<sub>4</sub> (1.42 g, 9.00 mmol, 3.3 equiv) dissolved in water (6.0 mL) was added four times in every 2 h. After refluxing for 12 h, the mixture was cooled down to room temperature. The mixture was passed through a pad of Celite<sup>®</sup> and concentrated *in vacuo*. After neutralizing the filtrate with 1 M HCl, the solution was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated *in vacuo* to afford 2,6-dibromo-4-(trifluoromethyl)benzoic acid (**S2**: 506 mg, 53% yield) as a white solid.

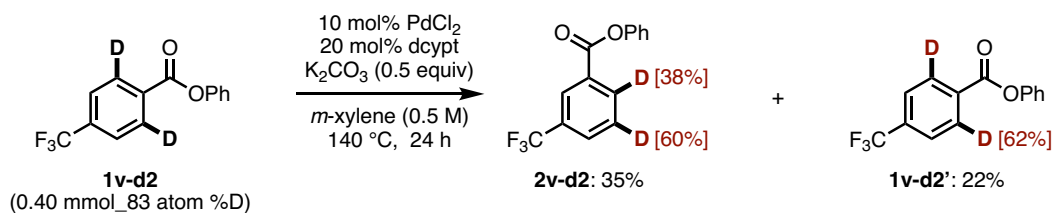
To a 50-mL round-bottom glass flask containing a magnetic stirring bar were added **S2** (241 mg, 693 mol) and dry THF (1.5 mL). After cooling the mixture to -78 °C, a solution of *n*-butyllithium in hexane (1.41 M, 1.08 mL, 2.2 equiv) was slowly added to the mixture at -78 °C over 10 min. After stirring the mixture at -78 °C for 30 min, methanol-*d*<sub>1</sub> (257 L, 6.93 mmol, 10 equiv) was slowly added at -78 °C over 10 min. After stirring at -78 °C for 30 min, the mixture was quenched with water, extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH = 80:20:1) to afford 2-bromo-

4-(trifluoromethyl)benzoic-6-*d* acid (**S3**: 111 mg, 59% yield, 94% atom D%) as a white solid.

To a 50-mL round-bottom glass flask containing a magnetic stirring bar were added **S3** (302 mg, 1.12 mmol), and dry THF (2.0 mL). After cooling the mixture to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a solution of *n*-butyllithium in hexane (1.40 M, 1.76 mL, 2.2 equiv) was slowly added to the mixture at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 10 min. After stirring the mixture at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min, methanol-*d*<sub>1</sub> (415 L, 11.2 mmol, 10 equiv) was slowly added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 10 min. After stirring at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min, the mixture was quenched with water, extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH = 80:20:1) to afford 4-(trifluoromethyl)benzoic-2,6-*d*<sub>2</sub> acid (**S4**: 125 mg, 48% yield, 83 atom %D) as a white solid.

To a 50-mL round-bottom glass flask containing a magnetic stirring bar were added **S4** (125 mg, 656 mol), phenol (64.8 mg, 689 mol, 1.05 equiv), EDC·HCl (151 mg, 787 mol, 1.2 equiv), DMAP (8.0 mg, 65.6 mol, 0.10 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.3 mL), and DMF (0.6 mL). After stirring the mixture for 12 h, the reaction was quenched with saturated NaHCO<sub>3</sub> aq., extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) to afford phenyl 4-(trifluoromethyl)benzoate-2,6-*d*<sub>2</sub> (**1v-d2**: 149 mg, 85% yield, 83 atom %D.) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.17H), 7.82–7.75 (m, 2H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 150.6, 135.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.8 Hz), 132.7, 130.3 (t, *J*<sub>C-D</sub> = 20.2 Hz), 129.6, 126.2, 125.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 123.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 277 Hz), 121.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>D<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 286.1018 found 286.1013.

## 5-2. Ester Dance Reaction of Phenyl 4-(trifluoromethyl)benzoate-2,6-*d*<sub>2</sub> (**1v-d2**)



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.6 mg, 0.20 mmol, 0.50 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added **1v-d2** (0.40 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub> (7.1 mg, 0.040 mmol, 10 mol%), 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 38.1 mg, 0.080 mmol, 20 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added *m*-xylene (0.80 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 140 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 20:1, three times, and then hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1, twice) to afford phenyl 3-(trifluoromethyl)benzoate-5,6-*d*<sub>2</sub> (**2v-d2**: 37.2 mg, 35% yield) and phenyl 4-(trifluoromethyl)benzoate-2,6-*d*<sub>2</sub> (**1v-d2'**: 23.6 mg, 22% yield).

For **2v-d2**: A colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 8.41–8.38 (m, 0.62H), 7.91–7.88 (m, 1H), 7.70–7.61 (m, 0.39H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 150.6, 133.2 (m), 131.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.8 Hz), 130.5, 130.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 129.6, 129.3 (m), 127.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 126.2, 123.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 277 Hz), 121.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>D<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 286.1018 found 286.1010; *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>DO<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 285.0956 found 285.0952; *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 284.0893 found 284.0892.

For **1v-d2'**: A white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.76H), 7.80–7.76 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 150.6, 135.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.8 Hz), 132.7 (t, *J*<sub>C-D</sub> = 7.7 Hz), 130.3 (t, *J*<sub>C-D</sub> = 25.2 Hz), 129.6, 126.2, 125.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 123.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 277 Hz), 121.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>D<sub>2</sub>O<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 286.1018 found 286.1019; *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>DO<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 285.0956 found 285.0956; *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 284.0893 found 284.0893.

## 6. Computational Studies

### 6-1. Computational Procedure

All calculations were performed in the Gaussian 16 series of computer programs.<sup>[19]</sup> All stationary points were initially optimized using the semi-empirical PM6 method.<sup>[20]</sup> The preoptimized geometries were then subjected to optimization at the CBS-QB3 level of theory.<sup>[21]</sup> Harmonic vibrations were also computed at the CBS-QB3 level in order to derive thermal corrections at 298 K to the total electronic energy. Geometries and energies were calculated in the gas phase.

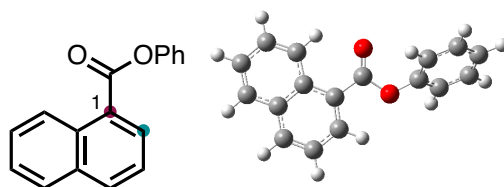
## 6-2. Calculation of Isomerization Energy Difference

The free energy differences between the carboxylates were determined by comparing the free energies of the two compounds *in silico*.

### Optimized Geometries

Optimized geometries in Cartesian coordinates () and energies (hartrees) for stationary points.

#### Compound 1a

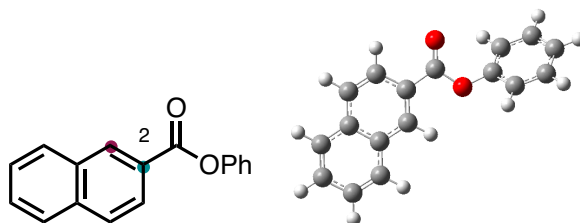


CBS-QB3 (0 K) = -804.115842  
 CBS-QB3 Energy = -804.101249  
 CBS-QB3 Enthalpy = -804.100305  
 CBS-QB3 Free Energy = -804.160098

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-4.68094600	-1.49057200	0.25285300
C	-4.61900900	-0.13120800	0.08310000
C	-3.37068400	0.53413100	-0.03362100
C	-2.15195500	-0.22319200	0.02333800
C	-2.25821000	-1.63023400	0.20148300
C	-3.48642100	-2.23921700	0.31273200
H	-4.25702800	2.48952200	-0.24991300

H	-5.63920700	-1.98963400	0.34161900
H	-5.52650300	0.46151400	0.03643300
C	-3.32238100	1.94000900	-0.20517500
C	-0.90798000	0.49450900	-0.09089100
H	-1.35631100	-2.21970000	0.24195500
H	-3.53542500	-3.31397100	0.44819700
C	-0.92021200	1.87050600	-0.25066100
C	-2.12289000	2.59669400	-0.31206400
H	0.02092600	2.39463000	-0.33381700
H	-2.09204400	3.67185800	-0.44356200
C	0.40662100	-0.21141800	-0.06191400
O	0.58946800	-1.40128100	-0.09437200
O	1.44584900	0.68689000	0.00865400
C	2.76700400	0.23675900	0.01233200
C	3.27452700	-0.57446500	-0.99794800
C	3.58270800	0.71137500	1.03315400
C	4.62465800	-0.91424400	-0.97304100
H	2.62448100	-0.94026800	-1.78070000
C	4.93241300	0.36798100	1.04443100
H	3.15319700	1.34360100	1.80061400
C	5.45624100	-0.44669800	0.04325700
H	5.02658000	-1.54863100	-1.75476300
H	5.57184300	0.73749300	1.83788200
H	6.50605100	-0.71558000	0.05361700

**Compound 2a**

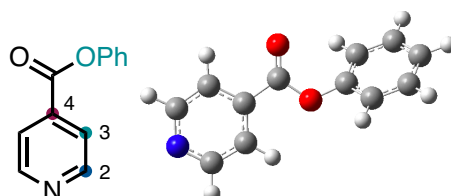
CBS-QB3 (0 K) = -804.120359

CBS-QB3 Energy = -804.105795  
 CBS-QB3 Enthalpy = -804.104851  
 CBS-QB3 Free Energy = -804.164194  
 Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-0.85536600	0.96333700	-0.12501100
O	-1.41143000	2.02265900	-0.25515000
O	-1.51117900	-0.23037900	0.02166000
C	-2.90613800	-0.28998100	0.03285700
C	-3.68485300	0.53194900	0.84233500
C	-3.48256600	-1.28244900	-0.75261100
C	-5.06576300	0.35011400	0.85172300
H	-3.22353700	1.30445300	1.44058200
C	-4.86384900	-1.45584200	-0.73058300
H	-2.84412600	-1.90534000	-1.36709900
C	-5.65936900	-0.63904600	0.06993900
H	-5.67919000	0.98894600	1.47675900
H	-5.31574300	-2.22907000	-1.34121000
H	-6.73477100	-0.77223400	0.08526900
C	0.62055900	0.77959000	-0.10599700
C	1.21525300	-0.45161800	0.07775500
C	1.42391600	1.93762900	-0.28260100
C	2.62509400	-0.58116700	0.09404600
H	0.60061200	-1.33231300	0.21339900
C	2.78972500	1.84001200	-0.27311400
H	0.92733000	2.88909600	-0.42348600
C	3.26181600	-1.83635100	0.28287100
C	3.43242900	0.58671200	-0.08552900
H	3.40106700	2.72574800	-0.40921100
C	4.63139100	-1.93392000	0.29346600
H	2.64587100	-2.71893800	0.41914700
C	4.84370500	0.45048300	-0.06929700
C	5.42895700	-0.77907500	0.11557200



H	5.10786700	-2.89671100	0.43836700
H	5.45652100	1.33524700	-0.20548400
H	6.50932600	-0.86938100	0.12595000

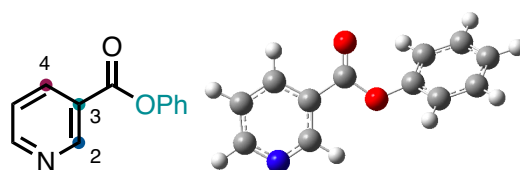
**Compound 1n**

CBS-QB3 (0 K)=	-666.797242
CBS-QB3 Energy=	-666.785441
CBS-QB3 Enthalpy=	-666.784497
CBS-QB3 Free Energy=	-666.837554

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-0.43292400	-0.61508400	-0.17364200
O	-0.09242600	-1.72070500	-0.49898300
O	0.42271100	0.40181800	0.12891900
C	1.80996000	0.22272500	0.07479600
C	2.45005200	-0.84827100	0.69009500
C	2.52920800	1.22758200	-0.56197900
C	3.84137600	-0.90565900	0.65393200
H	1.87587100	-1.62493000	1.17444500
C	3.91952000	1.15861500	-0.58770000
H	1.99467100	2.04790200	-1.02498500
C	4.57875600	0.09137500	0.01838400
H	4.34888100	-1.73809100	1.12752500
H	4.48469500	1.93979300	-1.08268100
H	5.66081000	0.03683700	-0.00343800
C	-1.85595500	-0.17344300	-0.05055900
C	-2.86043300	-1.08907800	-0.36619000
C	-2.22818300	1.10530700	0.36614600
C	-4.18662700	-0.68485700	-0.25273600

H	-2.59847500	-2.08787700	-0.69077500
C	-3.58613100	1.40408100	0.44661100
H	-1.48152000	1.84449800	0.62156200
N	-4.55685500	0.53672800	0.14564400
H	-4.99143700	-1.37362700	-0.49232100
H	-3.90949800	2.38973400	0.76872600

**Compound 2n**

CBS-QB3 (0 K)= -666.798074

CBS-QB3 Energy= -666.786263

CBS-QB3 Enthalpy= -666.785319

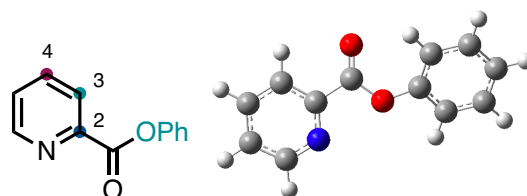
CBS-QB3 Free Energy= -666.838357

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0.44178600	0.62229100	-0.17538000
O	0.09814300	1.72744600	-0.50353500
O	-0.41519600	-0.39437500	0.13059900
C	-1.80193500	-0.21856700	0.07511400
C	-2.44562500	0.86196300	0.67020800
C	-2.51919400	-1.23771000	-0.54139900
C	-3.83719200	0.91420300	0.63369800
H	-1.87372100	1.64970800	1.13879600
C	-3.90966900	-1.17378800	-0.56740000
H	-1.98233400	-2.06557300	-0.98799900
C	-4.57208400	-0.09708400	0.01818600
H	-4.34695600	1.75403200	1.09166100
H	-4.47256700	-1.96656900	-1.04633600
H	-5.65435300	-0.04643500	-0.00376600
C	1.85954900	0.18444000	-0.05344900

C	2.86589800	1.10375200	-0.35974200
C	2.23576800	-1.10091100	0.35397200
C	4.18933700	0.70353600	-0.24859600
H	2.59118400	2.10277200	-0.67560400
H	1.47769700	-1.83521700	0.60012600
H	5.00236500	1.38218500	-0.47642700
C	4.45536700	-0.60125600	0.16602400
H	5.48047900	-0.94781300	0.26371400
N	3.50608600	-1.49383800	0.46455800

### Compound 3n

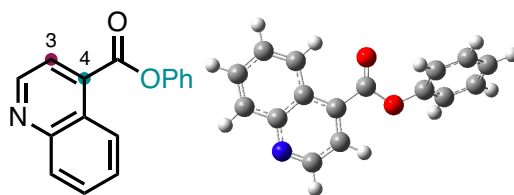


CBS-QB3 (0 K) =	-666.794639
CBS-QB3 Energy =	-666.782809
CBS-QB3 Enthalpy =	-666.781865
CBS-QB3 Free Energy =	-666.836640

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0.46185400	-0.68103100	-0.08402900
O	0.18488600	-1.84131700	-0.26365000
O	-0.42195400	0.32306200	0.08253000
C	-1.80754400	0.16885700	0.04274600
C	-2.49394300	-1.01163700	0.32255600
C	-2.49268000	1.34683600	-0.25119600
C	-3.88863400	-0.99230300	0.29475600
H	-1.95732300	-1.92069600	0.54039500
C	-3.88215900	1.34657800	-0.27490000
H	-1.91892600	2.24302200	-0.45174400
C	-4.58673000	0.17440500	-0.00283400
H	-4.42886300	-1.90750200	0.50910000

H	-4.41326500	2.26312000	-0.50485300
H	-5.67032000	0.17197200	-0.02176000
C	1.88111900	-0.18181600	-0.02122600
C	2.90111100	-1.12395800	-0.17555200
C	3.37214800	1.52758000	0.22436700
C	4.21880400	-0.68510400	-0.12232500
H	2.64356000	-2.16296500	-0.33148900
H	3.52631700	2.59092300	0.38495600
H	5.03770300	-1.38576500	-0.23792300
N	2.10399900	1.12157800	0.17478600
C	4.46278600	0.66905600	0.08220900
H	5.47287300	1.05809900	0.13135200

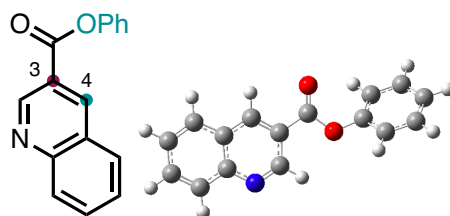
**Compound 1t**

CBS-QB3 (0 K) =	-820.157582
CBS-QB3 Energy =	-820.143138
CBS-QB3 Enthalpy =	-820.142194
CBS-QB3 Free Energy =	-820.201839

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-4.69930300	-1.42104300	0.27309900
C	-4.60917400	-0.06459100	0.09524200
C	-3.34476500	0.56516500	-0.03365100
C	-2.14744800	-0.22619200	0.01999200
C	-2.28080500	-1.62896000	0.20591400
C	-3.52397800	-2.20305000	0.32880200
H	-5.66854200	-1.89652500	0.37173300
H	-5.48357700	0.57244000	0.04798400
C	-0.90608000	0.48017600	-0.10708900

H	-1.39208500	-2.23926700	0.24186900
H	-3.60245800	-3.27516200	0.47015700
C	-0.94144200	1.85001900	-0.27231700
C	-2.18142600	2.51954000	-0.31899400
H	-0.02357800	2.41156800	-0.36968300
H	-2.20361400	3.59780900	-0.45599100
C	0.41475200	-0.22610600	-0.08715700
O	0.58787600	-1.41488900	-0.14519700
O	1.44207400	0.67380900	0.00488300
C	2.76991600	0.23380700	0.01499400
C	3.57080300	0.70599400	1.04792700
C	3.29044000	-0.56375600	-0.99867600
C	4.92254200	0.37145800	1.06857900
H	3.12977300	1.32864000	1.81659600
C	4.64286900	-0.89392000	-0.96418700
H	2.65065500	-0.92636200	-1.79129000
C	5.46096600	-0.43013300	0.06452200
H	5.55207100	0.73798600	1.87111900
H	5.05670400	-1.51765400	-1.74810100
H	6.51245900	-0.69165300	0.08225900
N	-3.34208700	1.91662400	-0.20516300

**Compound 2t**

CBS-QB3 (0 K)=	-820.162043
CBS-QB3 Energy=	-820.147619
CBS-QB3 Enthalpy=	-820.146674
CBS-QB3 Free Energy=	-820.205888
Charge = 0 Multiplicity = 1	

C	-0.79367900	0.59066800	-0.09355700
O	-1.10679600	1.73154300	-0.31346800
O	-1.68151200	-0.42888600	0.10103100
C	-3.06210700	-0.21271200	0.05021500
C	-3.68607500	0.82591500	0.73460300
C	-3.79770600	-1.15357000	-0.66213100
C	-5.07546400	0.91649600	0.69041500
H	-3.10040100	1.55363900	1.27719200
C	-5.18575400	-1.05225900	-0.69478000
H	-3.27633700	-1.95115800	-1.17697800
C	-5.82815900	-0.01612700	-0.02038000
H	-5.56951200	1.72442900	1.21777200
H	-5.76247200	-1.78415400	-1.24840100
H	-6.90854800	0.06389600	-0.04742100
C	0.60764600	0.10127700	-0.00212500
C	1.63019300	1.00250900	-0.20236500
C	0.94258100	-1.25268100	0.28227800
C	2.96887300	0.56574600	-0.12314800
H	1.39459500	2.03852900	-0.41924400
H	0.14741400	-1.97217900	0.44399300
C	4.07994000	1.42718800	-0.31719900
C	3.19496800	-0.81618200	0.16790400
C	5.35945900	0.93789400	-0.22638600
H	3.90068000	2.47412100	-0.53767200
C	4.52727400	-1.28909200	0.25468800
C	5.58262500	-0.43033700	0.06163500
H	6.20634200	1.59774900	-0.37506800
H	4.67401100	-2.33900900	0.47609500
H	6.59957600	-0.79995300	0.12971100
N	2.17334600	-1.69936600	0.36593100

## 参考文献

- [1] Mortier, J. *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds* **2015**.
- [2] (a) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. CCCCLII.—The Rearrangement of Hydroxy-Sulphones. Part I. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264–3269. (b) Truce, W. E.; Ray, W. J.; Norman, O. L.; Eickemeyer, D. B. Rearrangements of Aryl Sulfoxes. I. The Metalation and Rearrangement of Mesityl Phenyl Sulfone. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3625–3629. (c) Snape, T. J. A Truce on the Smiles Rearrangement: Revisiting an Old Reaction—the Truce–Smiles Rearrangement. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2452–2458.
- [3] (a) Claisen, L. Rearrangement of Phenol Allyl Ethers into C-Allylphenols. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166. (b) Martín Castro, A. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- [4] (a) Bamberger, E. Phenylhydroxylamine. *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 1548–1557. (b) Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L. Rearrangement of *N*-Oxyenamines and Related Reactions. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5426–5476.
- [5] (a) Griesbaum, K.; Behr, A.; Biedenkapp, D.; Voges, H.-W.; Garbe, D.; Paetz, C.; Collin, G.; Mayer, D.; Hke, H. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2011**. (b) Tsai, T.-C.; Liu, S.-B.; Wang, I. Disproportionation and Transalkylation of Alkylbenzenes over Zeolite Catalysts. *Appl. Catal., A* **1999**, *181*, 355–398. (c) Voronin, I. O.; Nesterova, T. N.; Strelchik, B. S.; Zhuravskii, E. A. Efficiency of Sulfonic Cation-Exchange Resins Used in *para-tert*-Butylphenol Production: A Comparison Based on the Kinetics of Transalkylation in the Phenol-*tert*-Butylphenols System. *Kinetics and Catalysis* **2014**, *55*, 705–711.
- [6] (a) Bunnett, J. F. Base-Catalyzed Halogen Dance, and Other Reactions of Aryl Halides. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 139–147. (b) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. Halogen Dance Reactions—A Review. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046–1057.
- [7] Sammakia, T.; Stangeland, E. L.; Whitcomb, M. C. Total Synthesis of Caerulomycin C via the Halogen Dance Reaction. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385–2388.
- [8] (a) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; Garca -Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic Conversion of Aryl Triflates to Aryl Fluorides. *Science* **2009**, *325*, 1661–1664. (b) Milner, P. J.; Kinzel, T.;

Zhang, Y.; Buchwald, S. L. Studying Regioisomer Formation in the Pd-Catalyzed Fluorination of Aryl Triflates by Deuterium Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15757–15766.

[9] Eliseeva, M. N.; Scott, L. T. Pushing the Ir-Catalyzed C–H Polyborylation of Aromatic Compounds to Maximum Capacity by Exploiting Reversibility. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15169–15172.

[10] (a) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aryl Esters: Unprecedented Nickel Catalysis and Application to the Synthesis of Muscoride A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573–13576. (b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. Decarbonylative Organoboron Cross-Coupling of Esters by Nickel Catalysis. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7508. (c) Amaike, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Synthesis of Triarylpyridines in Thiopeptide Antibiotics by Using a C–H Arylation/Ring-Transformation Strategy. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4384–4388. (d) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Cross-Coupling of Azinecarboxylates with Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5106–5109. (e) Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Alkynylation of Aromatic Esters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 218–220. (f) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Diaryl Ether Synthesis by Pd and Ni Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3340–3343. (g) Isshiki, R.; Takise, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Catalytic  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Heteroaromatic Esters. *Synlett* **2017**, *28*, 2599–2603. (h) Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative C–P Bond Formation Using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150–1153. (i) Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Methylation of Aromatic Esters by a Nickel Catalyst. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3132–3135. (j) Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C–H Arylation of Aromatic Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358–1361. (k) Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aromatic Esters. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393–2396. (l) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Cross-Coupling of Aromatic Esters and Amides. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864–5888. (m) Isshiki, R.;



- Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Coupling Reaction of Aromatic Esters. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 300–314.
- [11] (a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Phenol Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 6791–6794. (b) Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Ni-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Esters and Amides with Phenol Derivatives. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 855–857. (c) Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Cyanation of Phenol Derivatives with Aminoacetonitriles by Nickel Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4428–4431.
- [12] Mason, R. M. Studies on the Effect of Probenecid (Benemid) in Gout. *Ann. Rheum. Dis.* **1954**, 13, 120–130.
- [13] (a) Wu, J.; Zou, Y.; Li, C.; Sicking, W.; Piantanida, I.; Yi, T.; Schmuck, C. A Molecular Peptide Beacon for the Ratiometric Sensing of Nucleic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1958–1961. (b) Benniston, A. C.; Harriman, A.; Howell, S. L.; Sams, C. A.; Zhi, Y.-G. Intramolecular Excimer Formation and Delayed Fluorescence in Sterically Constrained Pyrene Dimers. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4665–4674.
- [14] (a) Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. Metal-Catalyzed Synthesis and Use of Thioesters: Recent Developments. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 7092–7107. (b) Ishitobi, K.; Isshiki, R.; Asahara, K. K.; Lim, C.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Aryl Thioether Synthesis by Ni Catalysis. *Chem. Lett.* **2018**, 47, 756–759.
- [15] (a) Cant, A. A.; Roberts, L.; Greaney, M. F. Generation of Benzyne from Benzoic Acid Using C–H Activation. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8671–8673. (b) Retbll, M.; Edwards, A. J.; Rae, A. D.; Willis, A. C.; Bennett, M. A.; Wenger, E. Preparation of Benzyne Complexes of Group 10 Metals by Intramolecular Suzuki Coupling of *ortho*-Metalated Phenylboronic Esters: Molecular Structure of the First Benzyne-Palladium(0) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8348–8360. (c) Sumida, Y.; Sumida, T.; Hashizume, D.; Hosoya, T. Preparation of Aryne–Nickel Complexes from *ortho*-Borylaryl Triflates. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5600–5603.
- [16] (a) Chatupheeraphat, A.; Liao, H.-H.; Lee, S.-C.; Rueping, M. Nickel-Catalyzed C–CN Bond Formation via Decarbonylative Cyanation of Esters, Amides, and Intramolecular Recombination Fragment Coupling of Acyl Cyanides. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4255–4258. (b) Yue, H.; Guo, L.; Liao, H.-H.; Cai, Y.; Zhu, C.; Rueping, M. Catalytic Ester and Amide to Amine Interconversion: Nickel-Catalyzed Decarbonylative

- Amination of Esters and Amides by C–O and C–C Bond Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4282–4285. (c) Pu, X.; Hu, J.; Zhao, Y.; Shi, Z. Nickel-Catalyzed Decarbonylative Borylation and Silylation of Esters. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6692–6698. (d) Yue, H.; Guo, L.; Lee, S.-C.; Liu, X.; Rueping, M. Selective Reductive Removal of Ester and Amide Groups from Arenes and Heteroarenes through Nickel-Catalyzed C–O and C–N Bond Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3972–3976. (e) Shi, S.; Szostak, M. Pd–PEPPSI: A General Pd–NHC Precatalyst for Buchwald–Hartwig Cross-Coupling of Esters and Amides (Transamidation) under the Same Reaction Conditions. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10584–10587. (f) Chatupheeraphat, A.; Liao, H.-H.; Srimontree, W.; Guo, L.; Minenkov, Y.; Poater, A.; Cavallo, L.; Rueping, M. Ligand-Controlled Chemoselective C(acyl)–O Bond vs C(aryl)–C Bond Activation of Aromatic Esters in Nickel Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)–C(sp<sup>3</sup>) Cross-Couplings. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3724–3735. (k) Ben Halima, T.; Zhang, W.; Yalaoui, I.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Houk, K. N.; Newman, S. G. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Coupling of Aryl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1311–1318.
- [17] Matsushita, K.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Ester Dance Reaction on the Aromatic Ring. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba7614.
- [18] (a) Subramanian, K.; Yedage, S. L.; Bhanage, B. M. Electrodimerization of *N*-Alkoxyamides for Zinc(II) Catalyzed Phenolic Ester Synthesis under Mild Reaction Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2511–2521. (b) Watson, D. A.; Fan, X.; Buchwald, S. L. Carbonylation of Aryl Chlorides with Oxygen Nucleophiles at Atmospheric Pressure. Preparation of Phenyl Esters as Acyl Transfer Agents, and the Direct Preparation of Alkyl Esters and Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7096–7101. (c) Qin, C.; Wu, H.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, J.; Su, W.; Ding, J. Palladium-Catalyzed Aromatic-Esterifications of Aldehydes with Organoboronic Acids and Molecular Oxygen. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1537–1540. (d) Liu, C.; Chen, W.; Shi, W.; Peng, B.; Zhao, Y.; Ma, H.; Xian, M. Rational Design and Bioimaging Applications of Highly Selective Fluorescence Probes for Hydrogen Polysulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *136*, 7257–7260. (e) Maeda, H.; Akai, T.; Segi, M. Photo-Fries Rearrangement of 1-Pyrenyl Esters. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4377–4380. (f) Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Houk, K. N.; Garg, N. K. Nickel-Catalyzed Activation of Acyl C–O Bonds of Methyl Esters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2810–2814. (g) Ueda, T.; Konishi,

H.; Manabe, K. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl, Alkenyl, and Allyl Halides with Phenyl Formate. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3100–3103. (h) Ren, W.; Emi, A.; Yamane, M. Molybdenum Hexacarbonyl Mediated Alkoxy carbonylation of Aryl Halides. *Synthesis* **2011**, 2303–2309. (i) LaBerge, N. A.; Love, J. A. Nickel-Catalyzed Decarbonylative Coupling of Aryl Esters and Arylboronic Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5546–5553. (j) Masson-Makdissi, J.; Vandavasi, J. K.; Newman, S. G. Switchable Selectivity in the Pd-Catalyzed Alkylative Cross-Coupling of Esters. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4094–4098. (k) Tu, Y.; Yuan, L.; Wang, T.; Wang, C.; Ke, J.; Zhao, J. Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Aryl Hydrazines with CO and O<sub>2</sub> at Atmospheric Pressure. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4970–4976. (l) Arde, P.; Ramanjaneyulu, B. T.; Reddy, V.; Saxena, A.; Anand, R. V. *N*-Heterocyclic Carbene Catalysed Aerobic Oxidation of Aromatic Aldehydes to Aryl Esters using Boronic Acids. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 848–851. (m) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733–1736. (n) Morandeira, A.; Lopez -Duarte, I.; O'Regan, B.; Martinez -Daz, M. V.; Forneli, A.; Palomares, E.; Torres, T.; Durrant, J. R. Ru(II)-Phthalocyanine Sensitized Solar Cells: the Influence of Co-Adsorbents upon Interfacial Electron Transfer Kinetics. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 5016–5026. (o) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. Significantly Improved Method for the Palladium-Catalyzed Coupling of Phenols and Aryl Halides: Understanding Ligand Effects in Phenol/Aryl Halide Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321–4326.

[19] *Gaussian 16, Revision C.01*, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene,

M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2019**.

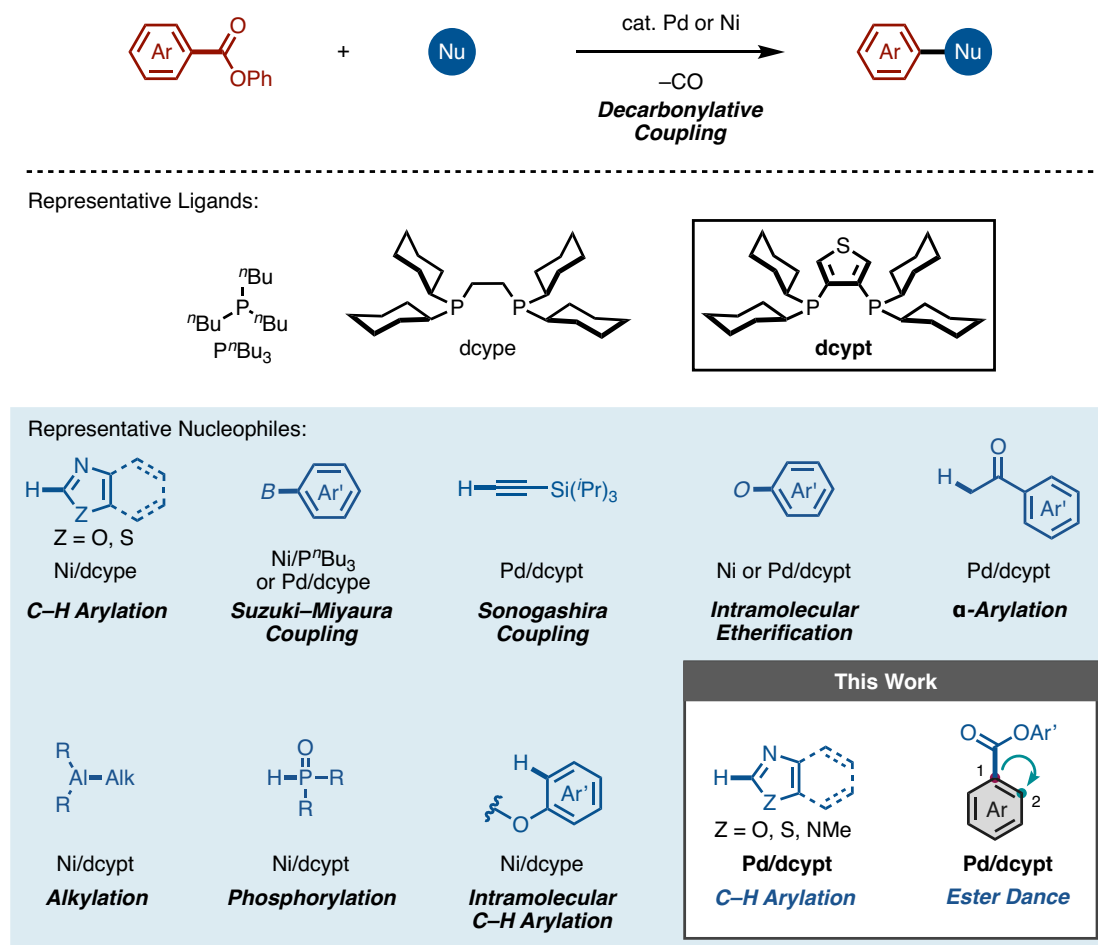
[20] Stewart, J. J. P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173–1213.

[21] (a) Nyden, M. R.; Petersson, G. A. Complete Basis Set Correlation Energies. I. The Asymptotic Convergence of Pair Natural Orbital Expansions. *J. Chem. Phys.* **1981**, *75*, 1843–1862. (b) Petersson, G. A.; Al-Laham, M. A. A Complete Basis Set Model Chemistry. II. Open-shell Systems and the Total Energies of the First-row Atoms. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6081–6090. (c) Petersson, G. A.; Tensfeldt, T. G.; Montgomery, J. A. A Complete Basis Set Model Chemistry. III. The Complete Basis Set - quadratic Configuration Interaction Family of Methods. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6091–6101. (d) Montgomery, J. A.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. A Complete Basis Set Model Chemistry. IV. An Improved Atomic Pair Natural Orbital Method. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 5900–5909.

## 第 4 章 総括

本博士論文研究を以下のように総括する。

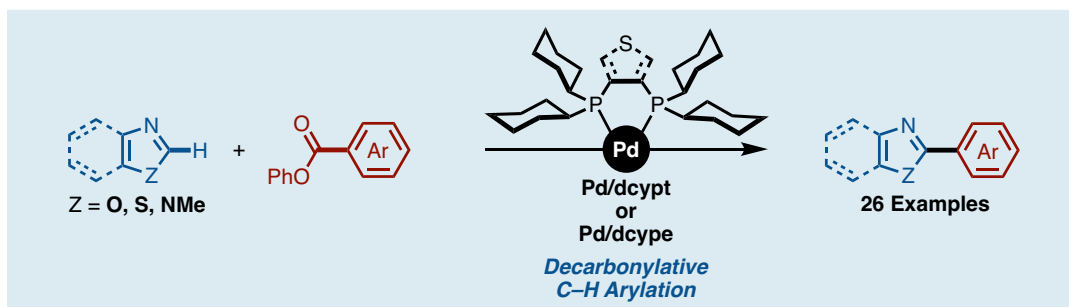
第1章では序論として、芳香族エステルを用いた脱カルボニル型カップリング反応の背景、そして本研究の目的と意義について述べた(Scheme 1)。芳香族エステルは入手容易かつ安価であり、医農薬品などの合成中間体として頻出する重要化合物である。芳香族エステルを用いた新規クロスカップリング反応の開発は、高環境負荷なハロゲン化アリールの利用を回避できるだけでなく、芳香族化合物の新たな合成法を提供できるため有用である<sup>[1]</sup>。芳香族エステルを用いた脱カルボニル型カップリング反応の代表例として、近年、ニッケル触媒による C-H アリール化反応や鈴木-宮浦カップリング反応が報告されている<sup>[2, 3]</sup>。嵩高く電子豊富なホスフィン配位子とニッケル触媒を組み合わせることで、前述の脱カルボニル型反応が劇的に促進することを初めて明らかにした。また、単純で一般的な芳香族フェニルエステルをカップリング剤に用いた初めての例である。最近、脱カルボニル型カップリング反応に対して高い反応性を示す二座ホスフィン配位子 3,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)チオフェン(dcypt)が開発された<sup>[4]</sup>。この dcypt 配位子を用いることで、ジアリールエーテル合成/アルキニル化/ $\alpha$ -アリール化/アルキル化/C-P 結合形成/ジベンゾフラン合成などの、様々な脱カルボニル型カップリングが見出されている<sup>[5]</sup>。本研究では、dcypt 配位子を用いることで脱カルボニル型カップリング反応のさらなる拡張が可能であると考え、芳香族エステルを用いた新奇変換反応の研究に着手した。その結果、パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応とエステルダンス反応の開発に成功した<sup>[6, 7]</sup>。



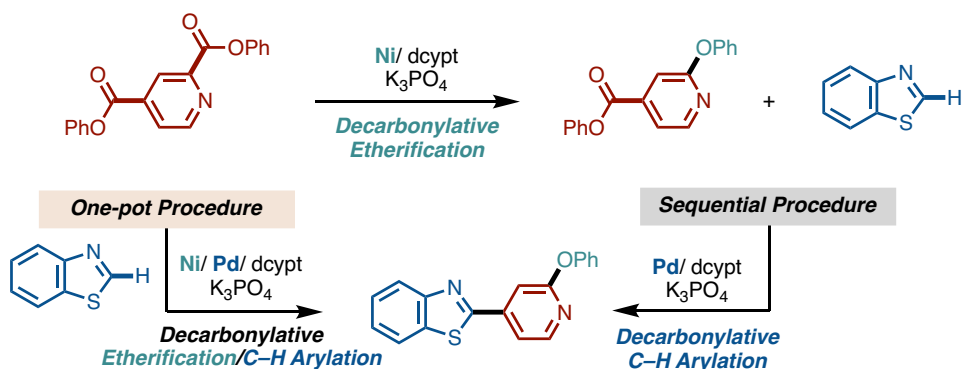
**Scheme 1.** 芳香族エステルを用いた脱カルボニル型カップリング反応と本博士論文研究:パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応とエステルダンス反応

第 2 章では、パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応について述べた(Scheme 2)<sup>[6]</sup>。2-アリール-1,3-アゾール骨格は、医薬品や生物活性天然物における重要骨格であり、効率的な構築法の開発が望まれている。本骨格の直截的な合成法の一例として、ニッケル/dcype 触媒を用いた、1,3-アゾール類と芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応が報告されている<sup>[2a]</sup>。しかし、本反応は基質適用範囲に制限があり、1,3-アゾール類は主にベンゾオキサゾールとオキサゾール、芳香族エステルは主にヘテロ芳香環に限定されることが課題であった。この課題を解決すべく条件検討を行った結果、パラジウム/dcypst もしくは dcype 触媒を用いることで、脱カルボニル型 C-H アリール化反応が効率良く進行することを明らかにした。本反応は広

範な基質一般性を有し、様々な 1,3-アゾール類と芳香族エステルに適用できることを見出した。本反応の応用展開として、分子内脱カルボニル型エーテル化<sup>[5b]</sup>と組み合わせた逐次反応を開発した。さらに、当該逐次反応のワンポット化も成功した。



#### Pd/Ni Sequential Decarbonylative Transformations

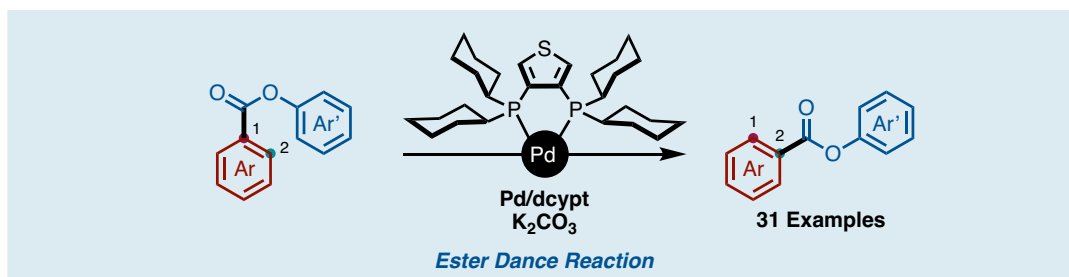


**Scheme 2.** パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの脱カルボニル型 C-H アリール化反応

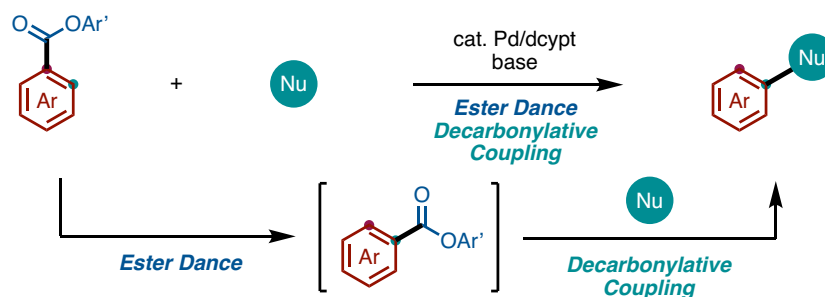
第 3 章では、パラジウム触媒を用いた芳香族エステルの芳香環上エステル移動（エステルダンス）反応について述べた(Scheme 3)<sup>[7]</sup>。芳香環上の置換基転位反応は、芳香族置換反応では導入が困難な位置に置換基を移動させることで、芳香族化合物の迅速合成を可能にする強力な手法である<sup>[8]</sup>。しかし、芳香環上で起こる転位反応の多くは、置換基が移動する際に分子構造自体も変化するため、反応後の生成物として構造異性体を与える。一方、芳香族化合物の置換基が芳香環上の結合位置のみ変えて位置異性体を与える、芳香環上の置換基移動反応はあまり知られていない<sup>[9-13]</sup>。私は、パラジウム/dcyp 触媒による芳香族エステルを用いた新規変換反応の開発段階において、一部の基質で芳香環上のエステル部位が 1,2-移動した位置異性体が得られることに着目した。興味深いことに、遷移金属触媒存在下、芳香環上をエステル部位が移動する反応（以下、



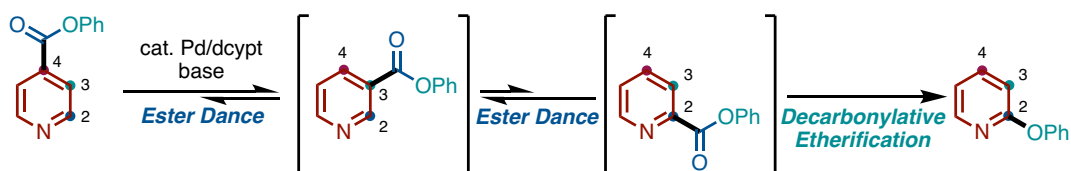
エステルダンス反応) は本例が初めてである。そこで私は、本反応を開発することで、一つの芳香族エステルから従来法では合成困難な位置異性体を一工程で合成できると考えた。また、本反応と芳香族エステルを用いたクロスカップリング反応を併せ用いることで、一つの芳香族エステルから様々な置換芳香族化合物の迅速合成が実現できる。この考えに基づいて種々条件を検討した結果、芳香族エステルに PdCl<sub>2</sub>/dcypt 触媒と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を作用させて加熱攪拌することで、望む位置異性体が収率良く得られることを明らかにした。本反応は広範な基質一般性は有し、様々な芳香族エステルに適用できることを見出した。本反応の応用展開として、エステルダンスと脱カルボニル型カップリング(C-H アリール化<sup>[6]</sup>、アミノ化、および分子内エーテル化<sup>[5b]</sup>)の逐次反応を開発した。本逐次反応を用いることで、様々な置換芳香族化合物を一工程で合成することができる。さらに、二度のエステルダンス(芳香環上におけるエステル部位の 1,3-移動反応)に続く脱カルボニル型エーテル化反応も初めて見出した。



#### Ester Dance followed by Decarbonylative Couplings with Various Nucleophiles



#### Sequential Ester Dance followed by Decarbonylative Etherification



**Scheme 3.** パラジウム触媒を用いた芳香族エステルのエステルダンス反応

## 参考文献

- [1] For reviews, see: (a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Cross-Coupling of Aromatic Esters and Amides. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864–5888. (b) Meng, G.; Shi, S.; Szostak, M. Cross-Coupling of Amides by N–C Bond Activation. *Synlett* **2016**, *27*, 2530–2540. (c) Shi, S.; Nolan, S. P.; Szostak, M. Well-Defined Palladium(II)–NHC Precatalysts for Cross-Coupling Reactions of Amides and Esters by Selective N–C/O–C Cleavage. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2589–2599. (d) Isshiki, R.; Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Coupling Reaction of Aromatic Esters. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 300–314.
- [2] (a) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aryl Esters: Unprecedented Nickel Catalysis and Application to the Synthesis of Muscoride A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573–13576. (b) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed C–H/C–O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169–172. (c) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. Isolation, Structure, and Reactivity of an Arylnickel(II) Pivalate Complex in Catalytic C–H/C–O Biaryl Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384–16387. (d) Xu, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Zhao, C.; Itami, K.; Musaev, D. G. Key Mechanistic Features of Ni-Catalyzed C–H/C–O Biaryl Coupling of Azoles and Naphthalen-2-yl Pivalates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14834–14844. (e) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. C–H Arylation and Alkenylation of Imidazoles by Nickel Catalysis: Solvent-Accelerated Imidazole C–H Activation. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792–6798.
- [3] (a) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. Decarbonylative Organoboron Cross-Coupling of Esters by Nickel Catalysis. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7508. (b) Muto, K.; Hatakeyama, T.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Cross-Coupling of Azinecarboxylates with Arylboronic Acids. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5106–5109.
- [4] (a) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Nickel-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Phenol Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6791–6794. (b) Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. Ni-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Esters and Amides with Phenol Derivatives. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 855–857. (c)

- Takise, R.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Cyanation of Phenol Derivatives with Aminoacetonitriles by Nickel Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4428–4431.
- [5] (a) Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Alkynylation of Aromatic Esters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 218–220. (b) Takise, R.; Isshiki, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Diaryl Ether Synthesis by Pd and Ni Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3340–3343. (c) Isshiki, R.; Takise, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Catalytic  $\alpha$ -Arylation of Ketones with Heteroaromatic Esters. *Synlett* **2017**, *28*, 2599–2603. (d) Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative C–P Bond Formation Using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150–1153. (e) Okita, T.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Methylation of Aromatic Esters by a Nickel Catalyst. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3132–3135. (f) Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C–H Arylation of Aromatic Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358–1361.
- [6] Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aromatic Esters. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393–2396.
- [7] Matsushita, K.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Ester Dance Reaction on the Aromatic Ring. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba7614.
- [8] Mortier, J. *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds* **2015**.
- [9] (a) Griesbaum, K.; Behr, A.; Biedenkapp, D.; Voges, H.-W.; Garbe, D.; Paetz, C.; Collin, G.; Mayer, D.; Hke, H. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2011**. (b) Tsai, T.-C.; Liu, S.-B.; Wang, I. Disproportionation and Transalkylation of Alkylbenzenes over Zeolite Catalysts. *Appl. Catal., A* **1999**, *181*, 355–398. (c) Voronin, I. O.; Nesterova, T. N. Strelchik, B. S.; Zhuravskii, E. A. Efficiency of Sulfonic Cation-Exchange Resins Used in *para-tert*-Butylphenol Production: A Comparison Based on the Kinetics of Transalkylation in the Phenol-*tert*-Butylphenols System. *Kinetics and Catalysis* **2014**, *55*, 705–711.
- [10] (a) Bunnett, J. F. Base-Catalyzed Halogen Dance, and Other Reactions of Aryl Halides. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 139–147. (b) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.;

- Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. Halogen Dance Reactions—A Review. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046–1057.
- [11] Sammakia, T.; Stangeland, E. L.; Whitcomb, M. C. Total Synthesis of Caerulomycin C via the Halogen Dance Reaction. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385–2388.
- [12] (a) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; Garca -Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic Conversion of Aryl Triflates to Aryl Fluorides. *Science* **2009**, *325*, 1661–1664. (b) Milner, P. J.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. Studying Regioisomer Formation in the Pd-Catalyzed Fluorination of Aryl Triflates by Deuterium Labeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15757–15766.
- [13] Eliseeva, M. N.; Scott, L. T. Pushing the Ir-Catalyzed C–H Polyborylation of Aromatic Compounds to Maximum Capacity by Exploiting Reversibility. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15169–15172.

## 謝辞

本博士論文研究は、早稲田大学先進理工学研究科応用化学専攻 山口潤一郎研究室において行われたものである。本研究を遂行するにあたり、終始多大なご指導、ご鞭撻を賜りました早稲田大学理工学術院 山口潤一郎教授に厚く御礼申し上げます。

副査として有益なご指導、ご助言を賜りました同学術院 小柳津研一教授、ならびに細川誠二郎准教授に深く感謝申し上げます。

学科主任として丁寧なご指導、ご助言を賜りました同学術院 門間聰之教授に御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、終始ご指導、ご助言を賜りました早稲田大学先進理工学部 武藤慶講師、ならびに早稲田大学理工学術院総合研究所 太田英介講師に心より感謝致します。

本研究の共同研究者として、多大なご協力を頂きました名古屋大学大学院 伊丹健一郎教授、小野薬品工業株式会社 瀧瀬瞭介博士、住友化学株式会社 鈴木真博士、早稲田大学理工学術院 一色遼大修士、大北俊将修士、ならびに東京大学大学院 久田智也さんに深謝致します。

また、共に研究に励んだ早稲田大学理工学術院 山口潤一郎研究室 同僚一同に感謝致します。

本研究を行う機会をお与え頂きました、第一三共株式会社 高橋正明博士、ならびに永持雅敏博士に感謝致します。

本研究を行うにあたり、多くのご理解、ご協力を賜りました第一三共株式会社 青木一真博士、奥山亮博士、田中直樹博士、中村毅博士、武藤毅博士、高野大介博士、齋藤昭一博士、小田桐高志博士、五反田健徳博士、吉田昌生博士、乾正治博士、小倉義浩博士、同社の諸兄姉、ならびに第一三共 RD ノバーレ株式会社 丸本真志博士に感謝致します。

本研究を行う機会をお与え頂き、終始多大なご指導、ご鞭撻を賜りました早稲田大学名誉教授・栄誉フェロー 竜田邦明先生に心より御礼申し上げます。

最後に、本研究に際し、深い理解を示し、心温かく支援してくれた妻 真帆、ならびに家族一同に心より感謝致します。

## 研究業績

### 論文

1. Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative C–H Coupling of Azoles and Aromatic Esters. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2393–2396.
2. Matsushita, K.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Ester Dance Reaction on the Aromatic Ring. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaba7614.