

博士論文

炭素－酸素結合開裂を伴う第三級アルキルラジカル生成法と  
立体選択的第三級アルキル化反応の開発

Tertiary alkyl radical generation with carbon-oxygen bond cleavage and  
development of stereoselective tertiary alkylation reactions

2024年3月

中島 悠成

山口大学大学院創成科学研究科

## 目次

緒言 .....	3
参考文献.....	17
第1章 有機光酸化還元触媒による C(sp <sup>3</sup> )-O 結合開裂を伴うラクトン合成	
第1節 緒言.....	21
第2節 作業仮説.....	30
第3節 反応条件の最適化 .....	31
第4節 基質許容性の確認 .....	39
第5節 機構解明実験 .....	42
第6節 推定反応機構 .....	48
第7節 小括.....	49
第8節 実験項.....	50
第9節 <sup>1</sup> H NMR および <sup>13</sup> C NMR スペクトル.....	81
第10節 参考文献.....	126
第2章 <i>E/Z</i> 混合内部オレフィンに対する立体選択的置換反応の開発	
第1節 緒言.....	130
第2節 作業仮説.....	139
第3節 反応条件の最適化 .....	140
第4節 基質許容性の確認 .....	141
第5節 機構解明実験 .....	145
第6節 推定反応機構 .....	152
第7節 小括.....	154
第8節 実験項.....	155
第9節 <sup>1</sup> H NMR および <sup>13</sup> C NMR スペクトル.....	176
第10節 参考文献.....	242
第3章 銅触媒または鉄触媒による原子移動型ラジカル環化反応の開発	
第1節 緒言.....	245
第2節 作業仮説.....	248
第3節 反応条件の最適化 .....	249
第4節 基質許容性の確認 .....	251
第5節 アプリケーション .....	253
第6節 機構解明実験 .....	254
第7節 推定反応機構 .....	255
第8節 小括.....	256

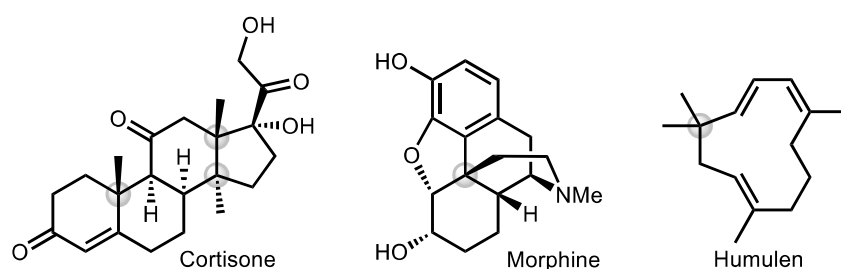
第9節	実験項	257
第10節	$^1\text{H}$ NMR および $^{13}\text{C}$ NMR スペクトル	270
第11節	参考文献	306
第4章 <i>E/Z</i> 混合内部オレフィンに対するジアステレオ選択的ラクタム合成		
第1節	緒言	308
第2節	作業仮説	315
第3節	反応条件の最適化	317
第4節	基質許容性の確認	326
第5節	機構解明実験	328
第6節	推定反応機構	331
第7節	小括	332
第8節	実験項	333
第9節	$^1\text{H}$ NMR および $^{13}\text{C}$ NMR スペクトル	353
第10節	参考文献	389
第5章 可視光酸化還元触媒によるヨードベンズアミドのオルト位特異的ホウ素化		
第1節	緒言	391
第2節	作業仮説	398
第3節	反応条件の最適化	400
第4節	基質許容性の確認	407
第5節	機構解明実験	411
第6節	機構解明実験	413
第7節	推定反応機構	418
第8節	小括	419
第9節	実験項	420
第10節	$^1\text{H}$ NMR および $^{13}\text{C}$ NMR スペクトル	473
第11節	参考文献	504
総括		505
論文目録		508
謝辞		510

緒言

### 1-1. 第四級炭素の構築

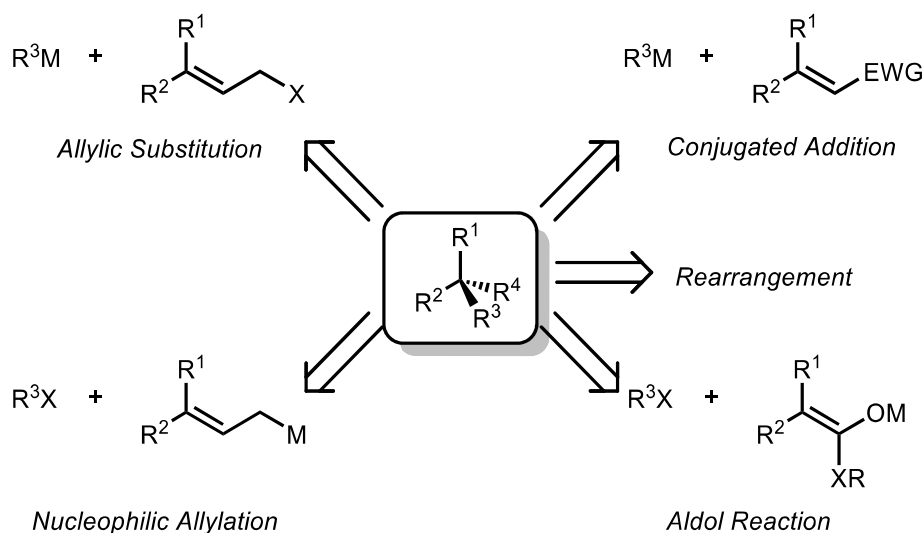
有機化合物は天然物や生理活性物質，電子材料など多岐に渡る可能性を有しており，有機合成の分野においてはそれらの効率的かつ合理的な合成が望まれている．これらの有用分子を構築するため様々な精密合成技術が開発されている一方で，特に立体的に嵩高い分子の精密合成にはその合成の難易度のため課題が残されており，これらの課題解決は喫緊である．

第四級炭素とは炭素原子上が四つの炭素官能基で置換された構造を指し，天然物やステロイド，アルカロイド，テルペンなど多くの生理活性物質に散見される重要な構造モチーフである(**Fig. 1**)<sup>[1]</sup>．



**Fig. 1**

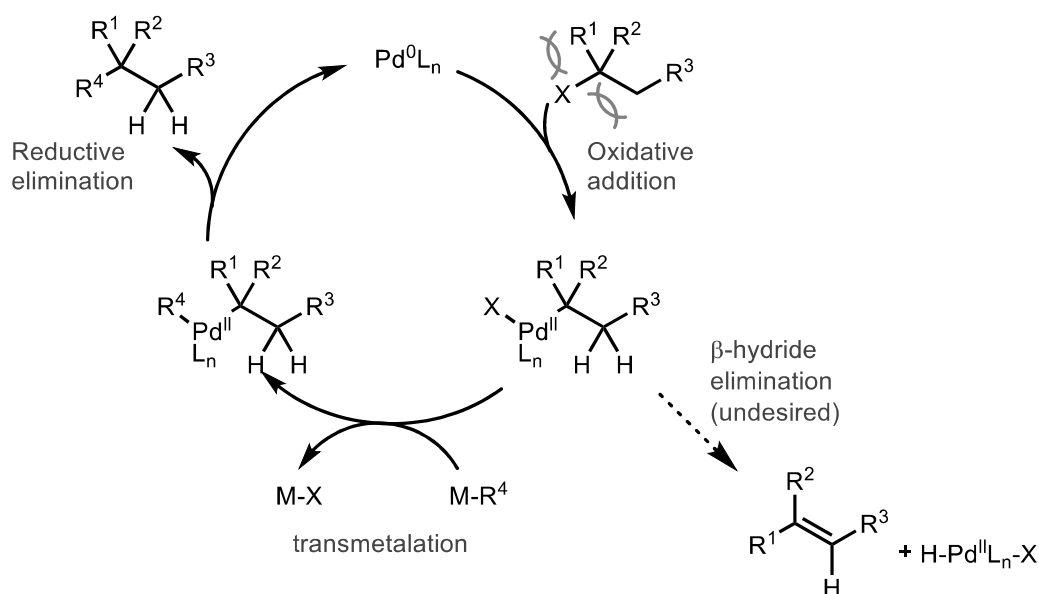
しかし，炭素原子上が四つの炭素官能基で置換されると嵩高くなることから，置換基による立体反発により第四級炭素中心を精密に構築することは一般的に困難である<sup>[2]</sup>．古典的な極性反応である求核置換反応を例にとると，その立体反発のため反応は進行しない，あるいは非効率的である．そのため近年では遷移金属触媒の使用や基質の設計により，第四級炭素中心を有する環状および非環状化合物が合成されている(**Fig. 2**)<sup>[3]</sup>．



**Fig. 2**

これらの手法は天然物や生理活性物質を合成する際の間体を得る手法として魅力的な方法である一方、その多くは基質制限や事前に官能基化を行う必要があるという点において汎用性に欠ける。対して、第三級アルキル基のようなユニットを直接一段階で導入することが出来れば、合理的かつ効率的に第四級炭素中心を構築することが可能となるため、第三級アルキル基の直接的な導入方法の開発は重要な研究課題である。

これらの背景から第三級アルキルハロゲン化物を用いたカップリング反応は多彩な炭素—炭素結合を形成しつつ第四級炭素中心を構築可能な理想的な反応である。しかしながら第三級アルキルハロゲン化物は立体的に嵩高いため、遷移金属触媒の触媒素反応上の問題が懸念される(**Fig. 3**)。

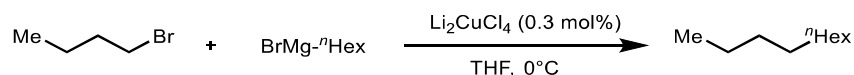


**Fig. 3**

Pd触媒によるクロスカップリングを例にとる。Pdがアルキルハロゲン化物に対して酸化的付加を起こすことで、二価のアルキルパラジウム種が形成される。その後、トランスメタル化、還元的脱離によりカップリング生成物を与える。触媒素反応上の問題点として酸化的付加および $\beta$ 水素脱離が挙げられる。第三級アルキルハロゲン化物だけでなく、一般的にアルキルハロゲン化物に対する酸化的付加はアリールハロゲン化物と比較すると $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-X}$ 結合が $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ 結合よりも電子豊富かつ、立体的に嵩高いため困難である。特にアルキルハロゲン化物に対する酸化的付加は $\text{S}_{\text{N}}2$ 経路で反応が進行することから立体障害の大きなアルキルハロゲン化物に対する酸化的付加は難しい<sup>[4]</sup>。そのうえ、酸化的付加後に生じる錯体は不安定であり、 $\beta$ 位に水素原子が存在する場合、速やかに $\beta$ 水素脱離が進行し、望まない副生成物との競合が懸念される<sup>[5]</sup>。以下にアルキルハロゲン化物を求電子剤として利用したカップリング反応について叙述する<sup>[6]</sup>。

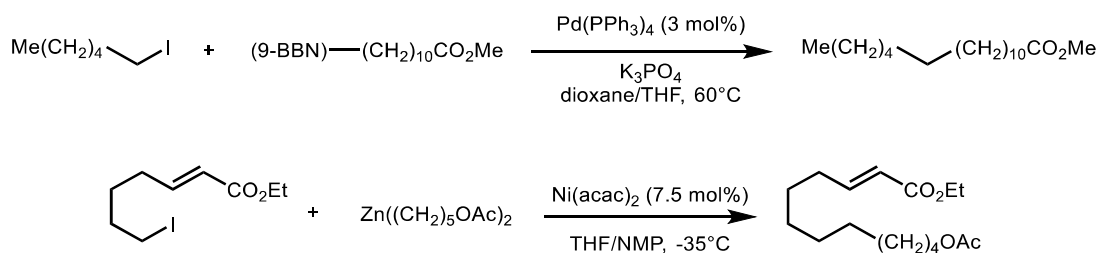
## 1-2. 第一級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用したカップリング法

第一級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用する手法は遷移金属触媒存在下、アルキルマグネシウム試薬 (Grignard 試薬) によるカップリング反応が 2000 年以前に報告されている (Scheme 1)<sup>[7]</sup>.



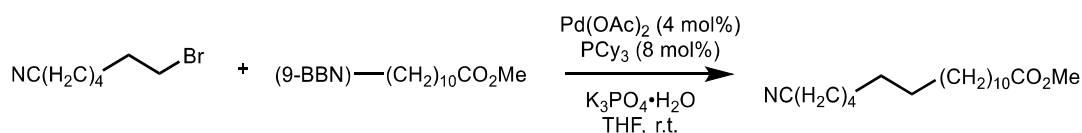
Scheme 1

第一級のアルキルハロゲン化物を求電子剤として利用可能な優れている反応であり、天然物の全合成などにも応用されている<sup>[8]</sup>. 一方で、Grignard 試薬はカルボニル化合物等の多くの官能基に適用できないことが問題点として挙げられる<sup>[9]</sup>. 1990 年代にはアルキルボロン試薬やアルキル亜鉛試薬を用いてパラジウム触媒やニッケル触媒による第一級アルキルハロゲン化物とのカップリング反応の達成により、官能基許容性が拡大された (Scheme 2)<sup>[10]</sup>.



Scheme 2

2000 年以降、第一級アルキル求電子剤と穏和な有機金属求核剤とのカップリング反応の幅が広がった. 例えば、2001 年に Fu らは立体的に嵩高く、電位豊富なアルキルホスフィン を有するパラジウム錯体を使用することにより、アルキル求電子剤とアルキルホウ素試薬とのカップリング反応は  $\beta$  水素脱離と競合することなく達成した (Scheme 3)<sup>[11]</sup>.

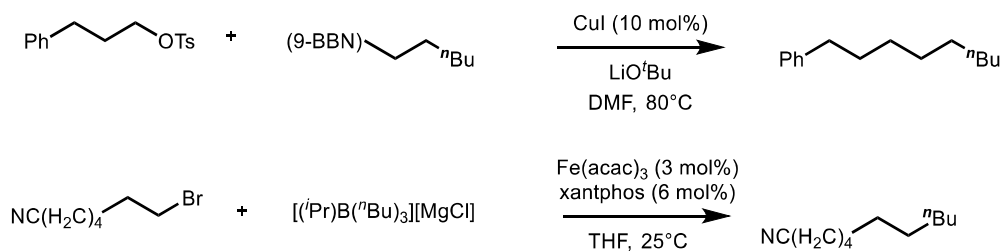


Scheme 3

従来法のアルキルヨウ化物にしか適用できなかったパラジウム/トリフェニルホスフィンの反応系とは異なり、パラジウム/アルキルホスフィン錯体によるカップリング反応ではアルキル臭素化物やアルキル塩素化物、トシル酸塩まで基質許容性を拡張可能である. これはトリアルキルホスフィンの高い  $\sigma$  供与性により金属中心の電子密度が増大したことによる

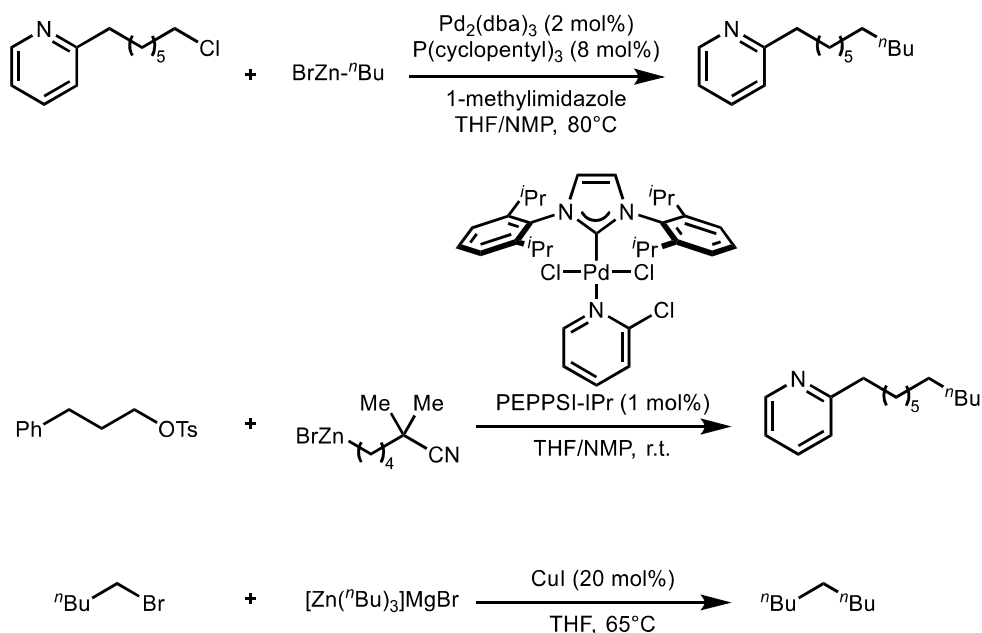
酸化的付加の促進, および錯体が高くなったことで,  $\beta$  水素脱離の抑制と還元的脱離が促進されたためである。

その後, 銅触媒または鉄触媒が第一級アルキル求電子剤とアルキルホウ素試薬のカップリング反応に有効であることが報告された(Scheme 4) [12].



Scheme 4

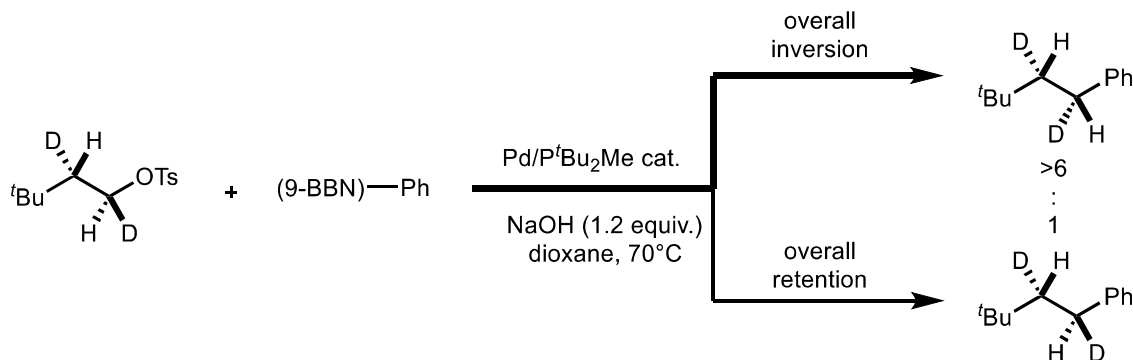
また立体的に嵩高く電子豊富な配位子を用いることで, アルキルホウ素化物だけでなくパラジウム触媒によるアルキル亜鉛試薬を利用したクロスカップリングが可能となった。これによりヨウ化物, 臭化物, 塩化物, トシル酸塩などの幅位広い第一級アルキル求電子剤とのカップリング反応が可能となった[13]。さらに銅触媒によるアルキル亜鉛試薬とのカップリング反応も可能となった(Scheme 5) [14].



Scheme 5

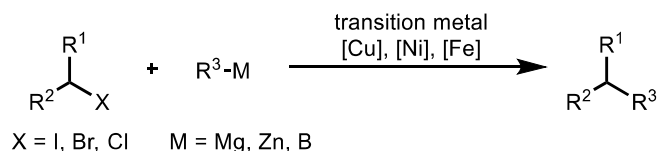
### 1-3. 第二級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用したカップリング法

上述のとおり，第一級アルキルハロゲン化物を求電子剤として使用したカップリング反応は精力的に研究が行われている．立体化学における機構研究ではパラジウム/トリアルキルホスフィン触媒によるアルキル-アルキルカップリングは，酸化的付加の際に S<sub>N</sub>2 機構で進行していることが見出された(Scheme 6)<sup>[15]</sup>．すなわち本触媒系では第二級のアルキル求電子剤でのアルキル-アルキルクロスカップリングが困難であることが示唆された．



Scheme 6

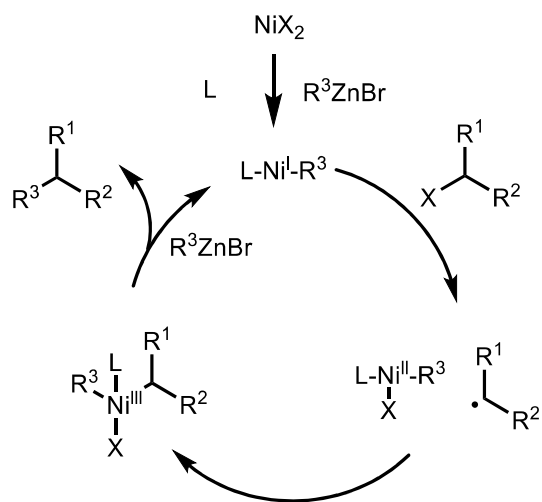
そのため第二級アルキル求電子剤の金属触媒によるカップリング反応は第一級アルキル求電子剤の際とは異なるアプローチが必要となる．第二級アルキル求電子剤の金属触媒によるカップリング反応は第一級アルキル求電子剤と同様に遷移金属触媒として銅触媒，ニッケル触媒，鉄触媒，有機金属試薬として Grignard 試薬やアルキル亜鉛試薬，アルキルホウ素試薬を用いた反応が報告されている(Scheme 7)<sup>[16]</sup>．



Scheme 7

Ni 触媒を利用した根岸カップリングにおいて，第二級アルキル求電子剤を利用した際には酸化的付加で進行するのではなく，ラジカルを経由した機構が提唱されている<sup>[17]</sup>．二価の Ni 触媒がアルキル亜鉛試薬によって還元されることで，一価のアルキルニッケル試薬が形成される．その後，アルキルハロゲン化物を一電子還元することで，アルキルラジカルと二価の Ni アルキル錯体が生じる．生じたラジカル種に対して，二価の Ni 錯体が酸化的に付加し，三価種を形成，続く還元的脱離によって目的生成物が得られる(Fig. 4)．





**Fig. 4**

第二級アルキルハロゲン化物を利用したカップリング反応は、様々な遷移金属触媒、有機金属試薬を利用可能となったが、第四級炭素中心を一挙に構築可能な第三級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用可能なカップリング反応の開発が求められていた。

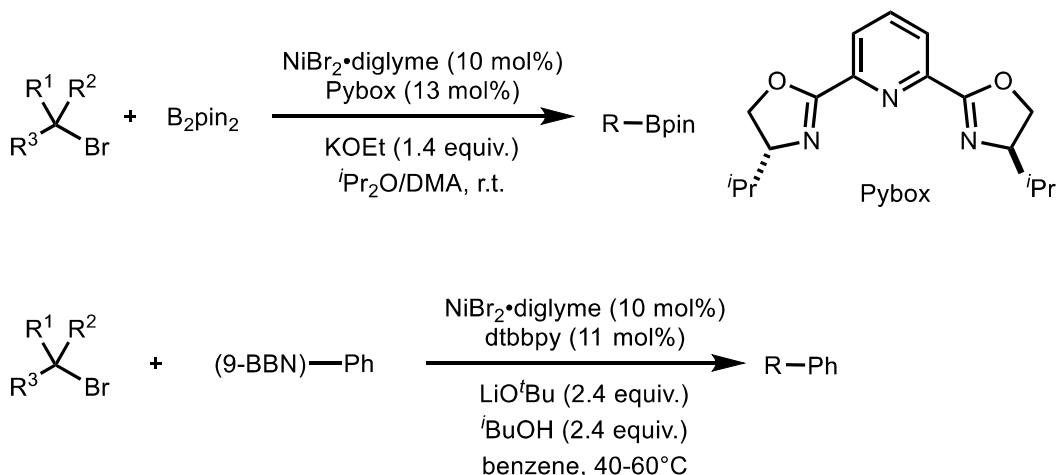
#### 1-4. 第三級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用したカップリング法

第三級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用したカップリング反応は、第一級および第二級アルキル求電子剤を用いた場合と同様に、求核剤として Grignard 試薬やアルキル亜鉛試薬を用いた方法が報告されている。コバルト、銀、銅などの錯体が本クロスカップリングの触媒として機能するが、アリルマグネシウムやベンジルマグネシウムなど利用可能な有機金属種に限りがあった(Scheme 8)<sup>[18]</sup>。



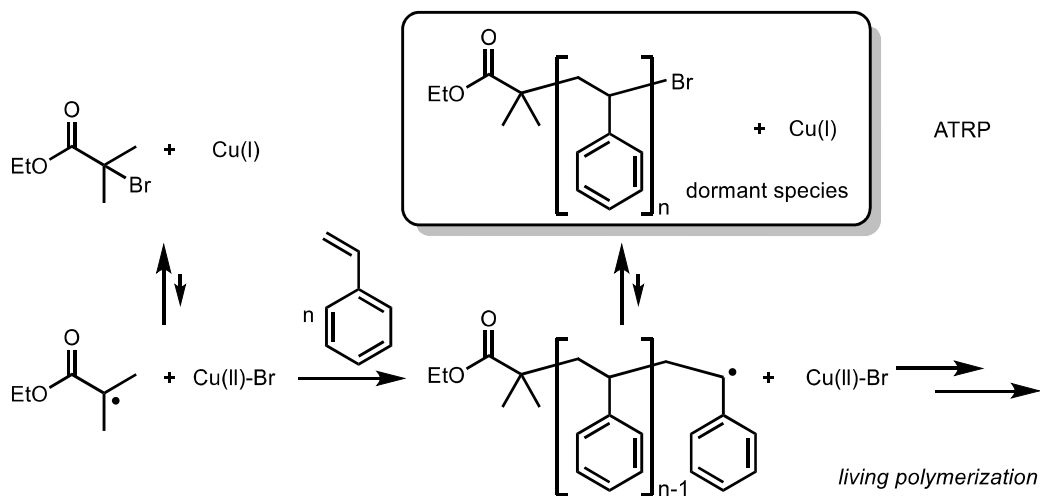
Scheme 8

また、Fu らは第三級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用した、ホウ素化および鈴木木宮浦カップリングを達成した(Scheme 9)<sup>[19a, b]</sup>。



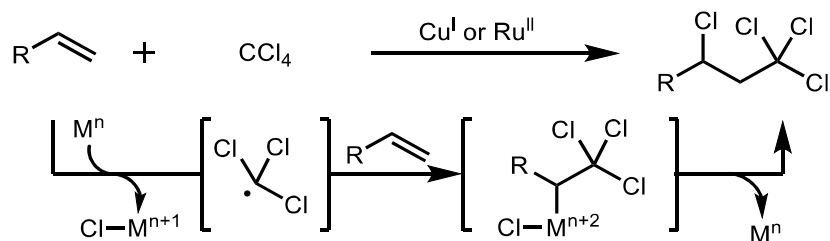
Scheme 9

これら先駆的な研究を皮切りに Ni 触媒、または Pd 触媒を利用した(ヘテロ)アリアル化や求核剤とのクロスカップリング、シリル化などが報告され始めた<sup>[19]</sup>。しかし、これらの反応では使用可能な有機金属試薬に限りがある点や、使用可能な第三級アルキルハロゲン化物に単純なアルキル基やアダマンチル基といった基質に制限があることから、その後の変換反応に幅広く応用することができなかった。そのため、より変換が容易な第四級炭素中心を構築可能な新しい方法論の開発が求められた。そこで注目されたのが第三級  $\alpha$  ハロカルボニル化合物である。Matyjaszewski らおよび澤本らは第三級  $\alpha$  ハロカルボニル化合物と金属触媒を利用した原子移動ラジカル重合反応(ATRP)をそれぞれ 1995 年に報告している(Scheme 10)<sup>[20]</sup>。



**Scheme 10**

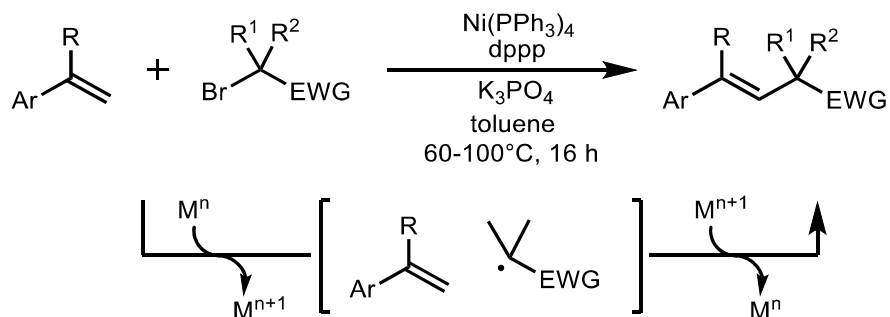
$\alpha$  ブロモエステルが一電子還元されると、第三級アルキルラジカルを生成する。本ラジカルがスチレンに対して付加すると、ベンジルラジカルが生じる。生じたベンジルラジカルはドーマント種（休止種）を形成し、再度スチレンと反応することでポリマー化が進行する。これらの反応は Kharasch 付加反応を応用した反応といえる(**Scheme 11**)<sup>[21]</sup>。



**Scheme 11**

Cu(I)や Ru(II)などの低原子価金属錯体とポリハロゲン化アルキルを反応させるとアルケンなどへラジカル付加が起こる。本反応は塩素原子がオレフィンの $\alpha$ 位へと移動していることから原子移動ラジカル付加反応(ATRA)と見なすことができる。

これらの反応を応用し、2012年に Lei らは第三級  $\alpha$  ブロモカルボニル化合物を求電子剤として、Ni 触媒による Heck 型カップリングを達成した(Scheme 12)<sup>[22a]</sup>.



Scheme 12

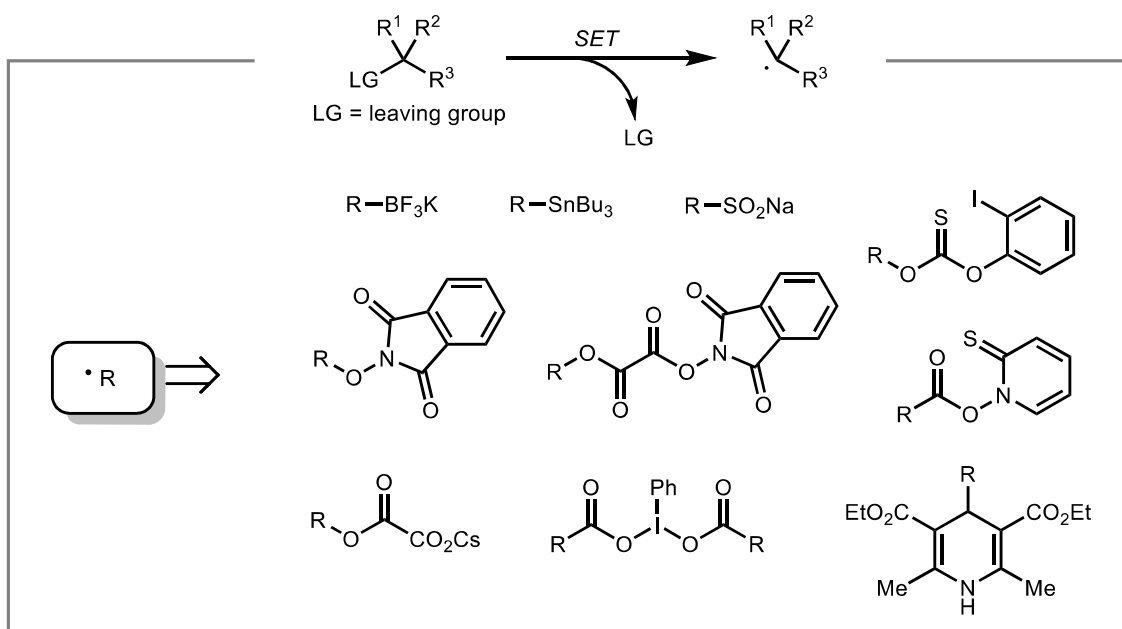
ATRP を高分子から単分子へと応用することにより、スチレン誘導体への置換反応を達成した。さらに当研究室<sup>[22b]</sup>および Thomas ら<sup>[22c]</sup>はそれぞれ銅触媒および鉄触媒を用いて同様の Heck 型カップリングを達成した。これらの反応を皮切りに  $\alpha$  ハロカルボニル化合物を利用した反応開発が精力的に行われるようになり、(ヘテロ)アリアルや多重結合とのカップリング反応などが開発され、第四級炭素中心を容易に構築可能な方法論として確立された<sup>[23]</sup>。

### 1-5. 第三級アルキルラジカルを利用した反応開発における課題

第三級アルキルラジカルの高い反応性を利用することにより、立体的に込み入った第四級炭素中心を構築することが可能となった。一方、第三級ラジカルを利用した反応開発にはいくつかの課題が残されている。

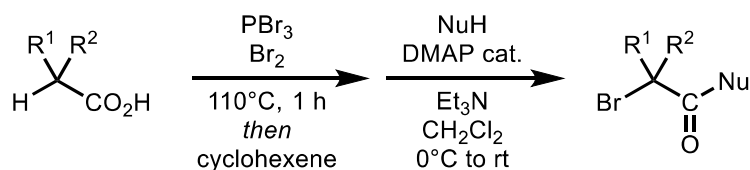
#### 課題 1：第三級アルキルラジカル前駆体の安定性，保存性

ラジカルを利用した反応開発は近年のフォトレドックス反応の発展<sup>[24]</sup>も相まって爆発的に加速している。有機合成の幅を広げるため様々なアルキルラジカル前駆体が開発されているが、通常第三級アルキルラジカル前駆体は一電子酸化または一電子還元を受け、アルキルラジカルが生成しやすいよう設計されている(Scheme 13)<sup>[25]</sup>。



Scheme 13

例えば最も使用される第三級アルキルラジカル前駆体のひとつとして $\alpha$ プロモカルボニル化合物が挙げられる。この試薬は Hell-Volhard-Zelinsky 反応によりワンポットで $\alpha$ プロモカルボニル化合物を合成可能であるが、危険な臭素を使用することや生成物の HBr 脱離など第三級アルキルラジカル前駆体の安定性，保存性が懸念される。(Scheme 14)<sup>[26]</sup>。



Scheme 14

**Scheme 13, 14** に示したようなこれらの試薬は容易にアルキルラジカルを生成可能であるが、合成の手間がかかる点や官能基化された分、アルキルラジカルの生成と共に化学量論量の廃棄物が生じる点がデメリットとして挙げられる。よって汎用性および安定性が高く、廃棄物が少ないアルキルラジカル前駆体の利用が理想であり、このような試薬を用いた多彩な分子変換反応の開発が求められる。

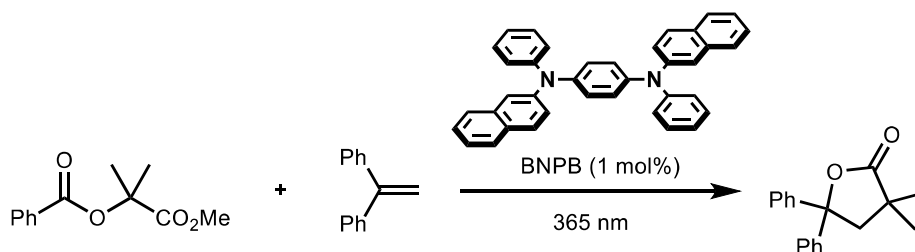
#### 課題 2：第四級炭素中心構築時の立体化学

アルキルラジカルを利用した炭素-炭素結合形成ではエナンチオマーやジアステレオマー、シス-トランス異性体が生成することが想定される。エナンチオマーやジアステレオマーの制御については困難ではあるものの、不斉金属錯体や不斉光触媒<sup>[27]</sup>など不斉空間を創出できれば立体化学の制御は可能である。一方で、第三級アルキルラジカルを利用した反応開発においてシス-トランス異性体を制御可能な手法は確立されていない。特に反応性が低い内部オレフィンへの分子変換において、シス-トランス異性体の制御可能な置換反応やジアステレオマーを制御可能な反応は極めて困難である。分子を精密合成するためにはこれらの異性体を制御可能な手法の開発が求められる。

## 2. 本研究

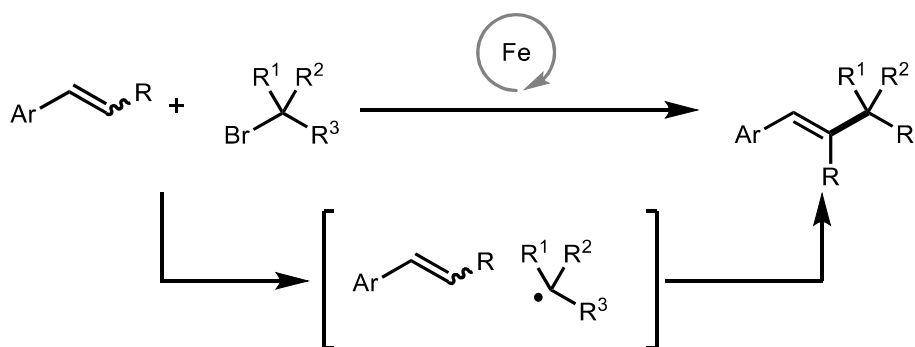
本研究では上述した課題を解決すべく以下の研究に取り組んだ。

第1章では有機光触媒存在下、C(sp<sup>3</sup>)-O結合の開裂を伴うラクトン合成について検討を行った。第三級アルキル前駆体として比較的安定なエステルに着目した。エステル上のC(sp<sup>3</sup>)-O結合の開裂反応はいくつか報告されているが、還元電位が高いためか( $E_{\text{red}} = >-2.3$  V), そのほとんどが還元反応であり、アルキルラジカルを巧みに利用した多彩な反応開発には課題が残されている。そこで本研究では、還元電位の高いビスジアーニールアミノベンゼン誘導体を光触媒とし、エステル C(sp<sup>3</sup>)-O結合の開裂を伴うラクトン合成に着手した(Scheme 15)。



Scheme 15

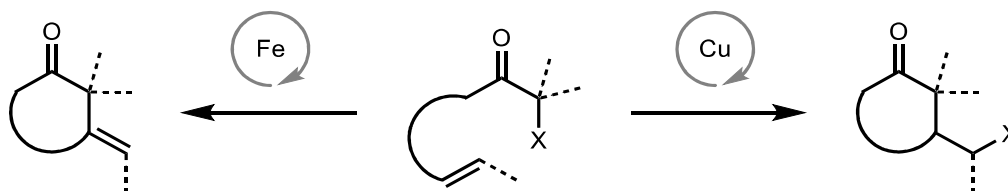
第2章では鉄触媒を用いた *E/Z*-混合内部オレフィンに対する立体選択的第三級アルキル化反応の開発について述べる。末端オレフィンに対する置換反応は溝呂木-Heck反応を始めとし立体選択的な反応が盛んに研究されているが、内部オレフィンに対する立体選択的な置換反応は確立されていない。そこで *E*体と *Z*体が混合した内部オレフィンに対する立体選択的な置換反応を目指し、第三級アルキル化反応の開発に着手した(Scheme 16)。



Scheme 16

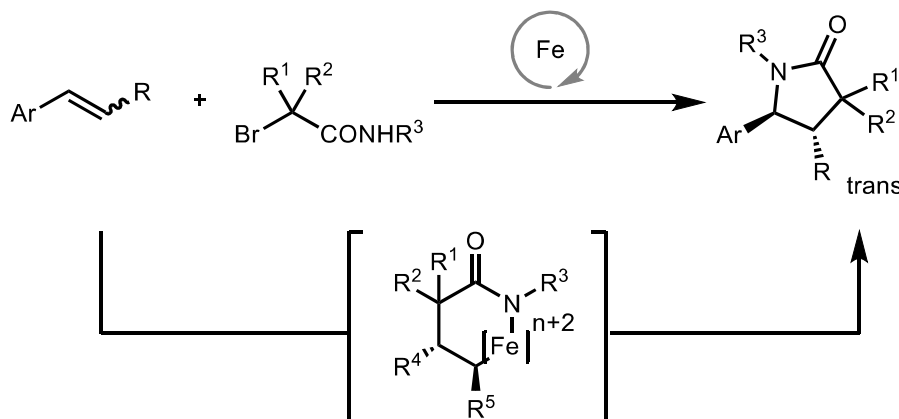
第3章では内部オレフィンに対するアルキルラジカルを経由した分子内環化反応について述べる。第2章で見出した分子間置換反応をもとに、分子内反応についての検討を行った結果、スチレン誘導体のα位にアルキルラジカルの置換反応が進行するといった興味深

い結果が得られた。本反応は銅触媒条件下での原子移動ラジカル環化反応(ATRA: Atom-Transfer Radical Cyclization)および鉄触媒条件下での原子移動ラジカル環化脱離反応(ATRCE: Atom-Transfer Radical Cyclization Elimination)の開発について検討を行い、条件の変更による作り分けに着手した(Scheme 17)。



Scheme 17

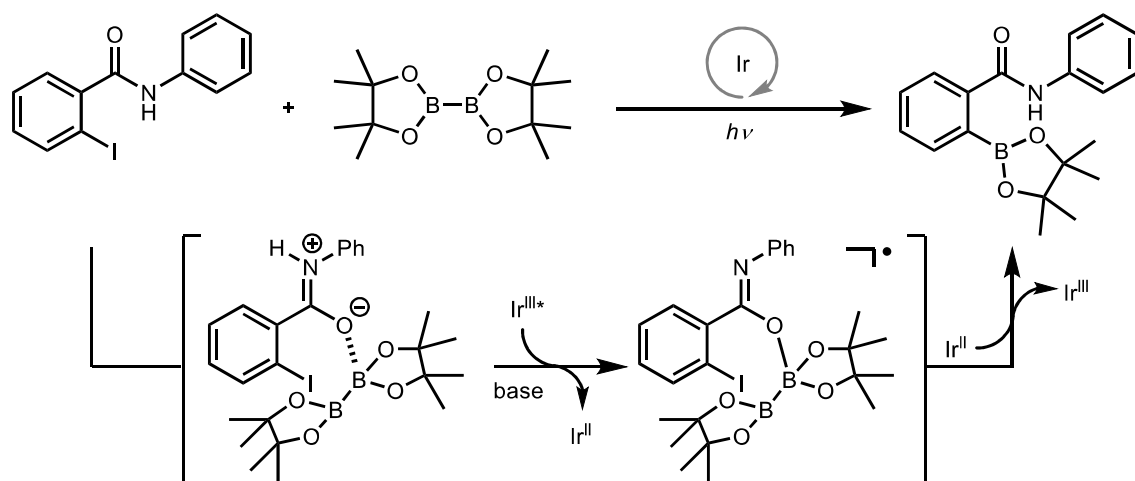
第4章では *E* 体と *Z* 体が混合した内部オレフィンに対する立体選択的  $\gamma$  ラクタム合成について述べる。内部オレフィンに対するラクタム合成においてはジアステレオマーの異性体が生成する。これまでに報告されている例は数少なく、*E* 体と *Z* 体が混合した内部オレフィンに対する立体選択的なラクタム合成は確立されていない。そこで第2章、第3章で見出した第三級アルキルエステルの反応性を第三級アルキルアミドに応用し、鉄触媒による内部オレフィンへの立体選択  $\gamma$  ラクタム合成の開発を検討した(Scheme 18)。



Scheme 18

第5章では電子移動制御を芳香族ハロゲン化物へと応用することを試みた。可視光レドックス触媒として Ir 錯体を用いたオルト位特異的なホウ素化反応について述べる。芳香族ハロゲン化物に対するホウ素化反応は立体的な影響を受けやすいため、遷移金属触媒条件および光反応条件のいずれの場合においても、パラ置換およびメタ置換の化合物と比較するとオルト置換の化合物では大幅に反応性が低下する。そのため芳香族ハロゲン化物のオルト位に対して特異的に進行するホウ素化反応の報告例は皆無である。また本ホウ素化はオルト位に対して特異的に進行することから、反応点を二つ有するジハロゲン化合物に対する選択的なホウ素化反応の開発についても検討した(Scheme 19)。





**Scheme 19**

なお、参考文献や化合物の合成などについては各章毎でまとめた。

## 参考文献

- [1] (a) Xin, Z.; Wang, H.; He, H.; Gao, S. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 71, 153029. (b) Li, C.; Ragab, S. S.; Liu, G.; Tang, W. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, 37, 276-292. (c) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13291-13315.
- [2] (a) Hu, P.; Chi, H. M.; DeBacker, K. C.; Gong, X.; Keim, J. H.; Hsu, I. T.; Snyder, S. A. *Nature* **2019**, 569, 703-707. (b) Li, Y.; Xu, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 16218-16245. (c) Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, 516, 181-191.
- [3] (a) Das, J. P.; Marek, I. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4593-4623. (b) Liu, Y.; Han, S.-J.; Liu, W.-B.; Stoltz, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 740-751.
- [4] (a) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749-5752. (b) Ariaifard, A.; Lin, Z. *Organometallics*, **2006**, 25, 4030-4033.
- [5] Elschenbroich, C. *Organometallics*, 3rd, Completely Revised and Extended Edition; Wiley-VHC, Weinheim, 2006.
- [6] Choi, G.; Fu, G. C. *Science*, **2017**, 356, eaaf7230.
- [7] (a) Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis*, **1971**, 1971, 303-305. (b) Donkervoort, J. G.; Vicario, J. L.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Cahiez, G.; van Koten, G. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, **1996**, 115, 547-548. (c) Castle, P. L.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 6013-6016. (d) Yuan, K.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4779-4782. (e) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 674-688.
- [8] Herber, C.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5267-5269.
- [9] Rappoport, Z.; Marek, I. Eds. *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*; Wiley-VHC, 2008.
- [10] (a) Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1992**, 21, 691-69. (b) Devasagayaram, A.; Stüdemann, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2723-2725.
- [11] Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099-10100.
- [12] (a) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y.-C.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3904-3907. (b) Hatakeyama, T.; Hashimoto, T.; Kathriarachchi, K. K. A. D. S.; Zenmyo, T.; Seike, H.; Nakamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8834-8837.
- [13] (a) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12527-12530. (b) Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4749-4755.
- [14] Erdik, E.; Serdar, E. Z. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 703, 1-8.
- [15] Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3910-3912.
- [16] (a) Burns, D. H.; Miller, J. D.; Chan, H.-K.; Delaney, M. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2125-2133. (b) Donkervoort, J. G.; Vicario, J. L.; Jastrzebski, J. T.B.H. Gossage, R. A.; Cahiez, G.; Koten, G. van. *J. Organomet. Chem.*, 1998, 558, 61-69. (c) Xu, S.; Oda, A.; Bobinski, T.; Li, H.;

- Matsueda, Y.; Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9319-9322. (d) Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9602-9603. (e) Wang, G.-Z.; Jiang, J.; Bu, X.-S.; Dai, J.-J.; Xu, J.; Fu, Y.; Xu, H.-J. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3682-3685. (f) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14726-14727. (g) Gong, H.; Sinisi, R.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1908-1909.
- [17] (a) Phapale, V. B.; Buñuel, E.; García-Iglesias, M.; Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790-8795. (b) Jones, G. D.; Martin, J. L.; McFarland, C.; Allen, O. R.; Hall, R. E.; Haley, A. D.; Brandon, R. J.; Konovalova, T.; Desrochers, P. J.; Pulay, P.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175-13178.
- [18] (a) Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137-4139. (b) Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969-971. (c) Sai, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1194-1196.
- [19] (a) Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693-10697. (b) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624-627. (c) Ghorai, S. K.; Jin, M.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1066-1069. (d) Wu, X.; See, J. W. T.; Xu, K.; Hirao, H.; Roger, J.; Hierso, J.-C.; Zhou, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13573-13577. (e) Peacock, D. M.; Ross, C. B.; Hartwig, J. F. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 647-652. (f) Chu, C. K.; Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6404-6407. (g) Xue, W.; Qu, Z.-W.; Grimme, S.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14222-14225. (h) Rezazadeh, S.; Devannah, V.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8110-81113. (i) Tao, C.; Sun, L.; Wang, B.; Liu, Z.; Zhai, Y.; Zhang, X.; Shi, D.; Liu, W. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 305-308. (j) Kaga, A.; Chiba, S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4697-4706.
- [20] (a) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721-1723. (b) Wang, J.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615. (c) Matyjaszewski, K. *Curr. Org. Chem.* **2022**, *6*, 67-82.
- [21] Kharasch, M.; Jensen, E.; Urry, W. *Science* **1945**, *102*, 128.
- [22] (a) Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638-3641. (b) Zhu, K.; Dunne, J.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2353-2356. (c) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372-16375.
- [23] Selected examples: (a) Wang, S.-S.; Yang, G.-Y. *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 2862-2876. (b) Ouyang, X.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Chem Asian J.* **2018**, *13*, 2316-2332. (c) Fantinati, A.; Zanirato, V.; Marchetti, P.; Trapella, C. *Chemistryopen*, **2020**, *9*, 100-170. (d) Xue, W.; Jia, X.; Wang, X.; Tao, X.; Yin, Z.; Gong, H. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 4162-4184.
- [24] (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. A. *Science*, **2008**, *322*, 77-80. (b) Stephenson, C.; Yoon, T.; MacMillan, D. W. C. *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*. Wiley-VHC, Verlag GmbH & Co. KGaA, 2018.
- [25] Crespi, S.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9790-9833.

[26] (a) Hell, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 891-893. (b) Volhard, J. *Liebig's Ann. Chem.* **1887**, *242*, 141-163. (c) Zelinsky, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2026. (d) Murata, Y.; Takeuchi, K.; Nishikata, T. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 2726-2736. (e) Takeuchi, K. Murata, Y.; Hirata, G.; Sheppard, T. D.; Nishikata, T. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 403-412.

[27] Mondal, S.; Dumur, F.; Gigmes, D.; Sibi, M. P. Bertrand, M. P. Nechab, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 5842-5976.

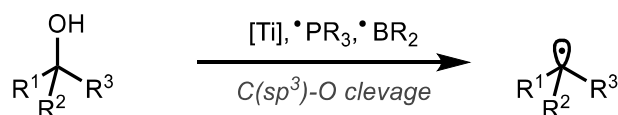
## 第 1 章

有機光酸化還元触媒による C(sp<sup>3</sup>)-O 結合開裂を伴う

ラクトン合成

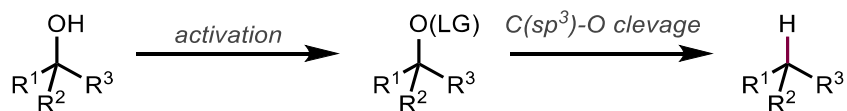
## 第1節 緒言

結合形成反応は有機合成において最も重要な反応であるが、共有結合などの強固な結合を効率的かつ選択的に切断可能とする反応も同様に重要な研究テーマである<sup>[1]</sup>。アルコールはハロゲンやカルボン酸と比較すると天然や市販される試薬として豊富存在する<sup>[2]</sup>にも関わらず、アルコールの C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の変換反応はアルキルハロゲン化物の C-X 結合、カルボン酸の C-C 結合の変換反応と比較すると困難である。一般に C(sp<sup>3</sup>)-O 結合は安定であるため切断が難しく、古典的な手法ではアルコールをスルホニル化(擬ハロゲン化)することで脱離能が向上し C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の切断、変換を可能とする。しかしながらアルコールの豊富さ故、合成化学的にもより一般的な手法が求められており、その変換反応はスルホニル化以外に半世紀以上研究が行われている<sup>[3]</sup>。アルコールの直接的な C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の切断反応としてはチタン<sup>[4]</sup>やホスフィンラジカル<sup>[5]</sup>、ボリルラジカル<sup>[6]</sup>を活性種とし、C(sp<sup>3</sup>)-O 結合をラジカル的に切断する手法が近年報告されつつあるが、使用可能なアルコールがベンジルアルコールやアリルアルコール、第三級アルコールなど基質適用範囲に課題が残されているのが現状である(Scheme 1)。



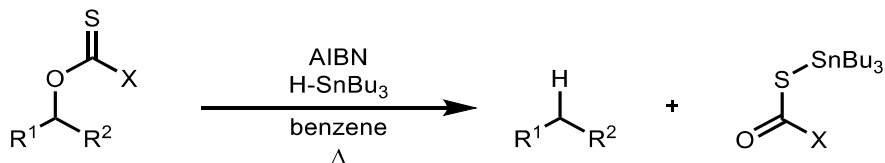
Scheme 1

アルコールの直接的な C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の切断を伴う炭素ラジカルを利用した反応は基質適用範囲が低いこともあり、現在では主に C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の切断反応においてアルコールを誘導(活性化)して選択的に切断するという手法がとられている(Scheme 2)。



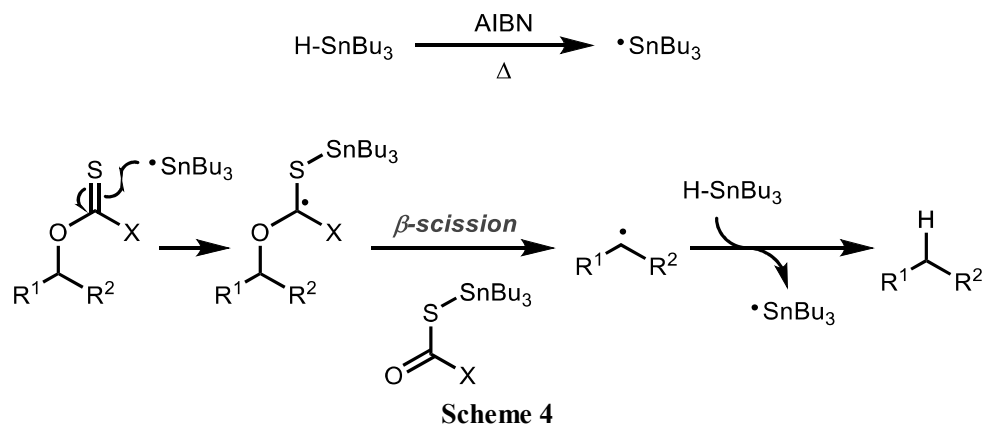
Scheme 2

Barton および McCombie は 1975 年にアルコールをキサントゲン酸へと誘導化し、トリブチルスズヒドライド(H-SnBu<sub>3</sub>)およびアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)の存在下、加熱・攪拌を行うと C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が切断され、還元反応が進行することを報告している(Scheme 3)<sup>[7]</sup>。

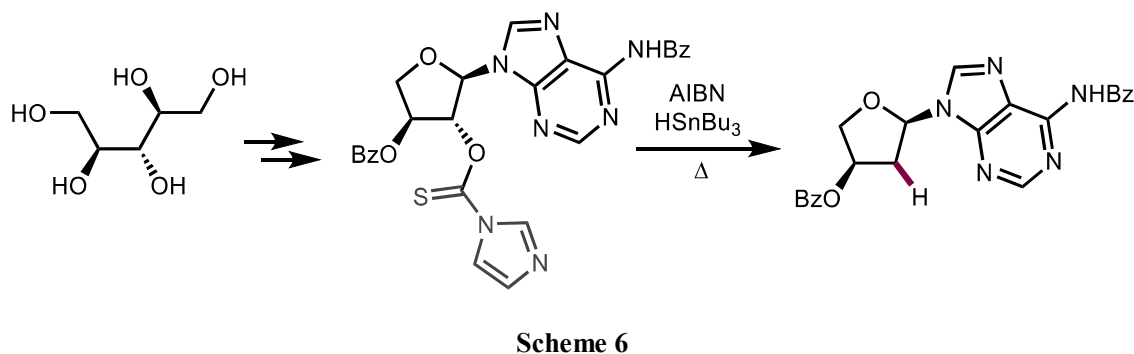
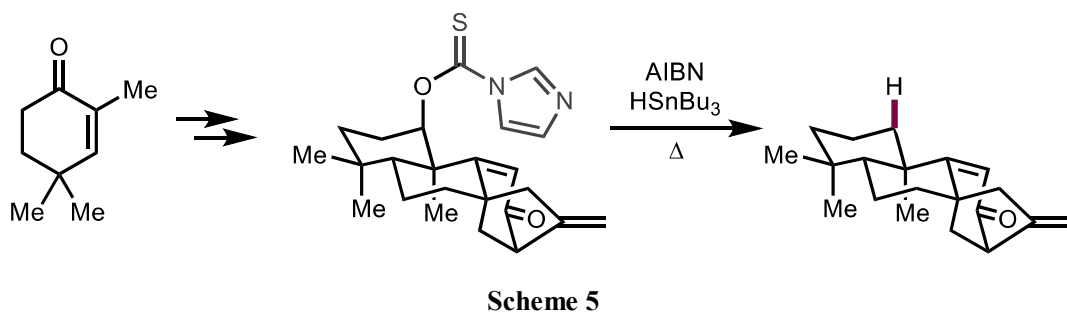


Scheme 3

Barton-McCombie 反応の反応機構を **Scheme 4** に示す。加熱下ラジカル開始剤(AIBN)によってスズラジカルが生じる。生じたスズラジカルはキサントゲン酸の硫黄原子へとラジカル付加した後に、生じたラジカルがβ開裂を起こすことでC(sp<sup>3</sup>)-O結合が切断され、アルキルラジカルを生じるとともに、チオエステルが副生する。生じたアルキルラジカルはトリブチルスズヒドライドから水素原子を引き抜くことで還元反応が進行する。

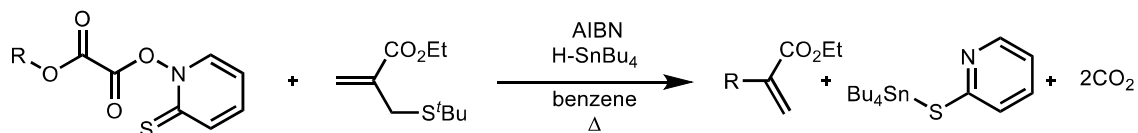


本反応は強固な C(sp<sup>3</sup>)-O 結合を切断可能であるため、分子中の余分なヒドロキシ基をキサントゲン酸へと誘導し、Barton-McCombi 反応により容易に除去することが可能である。そのためターゲット分子を合成する多段階反応の一部に使用される(**Scheme 5**<sup>[8]</sup>, **Scheme 6**<sup>[9]</sup>)。



Barton-McCombie 脱酸素化反応はラジカル的に狙った C(sp<sup>3</sup>)-O 結合を切断可能であるため転位反応と競合しないという点において優れた反応である一方、キサントゲン酸が光にセンシティブであるうえ、毒性の高いトリブチルスズヒドリドを化学量論量使用しなければならない点が問題視される。

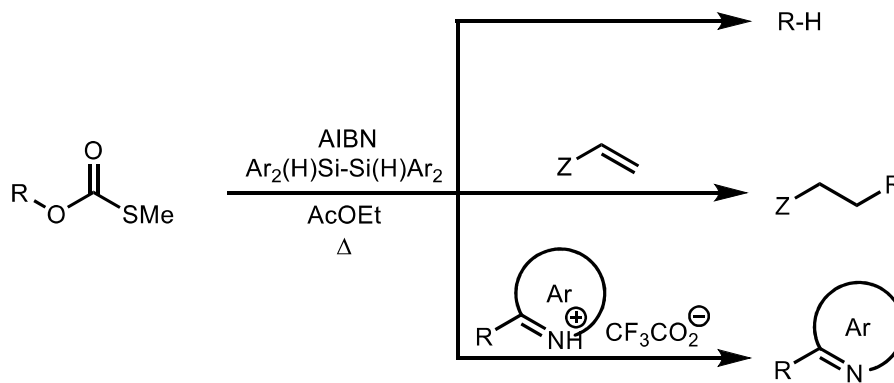
Barton は 1985 年に Barton ester<sup>[10]</sup>にオキサリル酸を組み込むことで、アルコールを変換した後に脱炭酸を経てアルキルラジカルが生じることを報告している (Scheme 7)<sup>[11]</sup>。



Scheme 7

本エステルはレドックス活性であり、一電子還元されることで脱炭酸とピリジン誘導体を副生するとともにアルキルラジカルを生じる。本反応では生じたアルキルラジカルがオレフィンにトラップされることで炭素-炭素結合形成に成功しているが、本手法でも毒性の高いトリブチルスズヒドリドと AIBN の組み合わせで反応が進行する。

東郷らは毒性の高いトリブチルスズヒドリドの代わりにジシランを還元剤として用いることで、キサントゲン酸エステルからアルキルラジカルを生じることを 2000 年に報告した (Scheme 8)<sup>[12]</sup>。

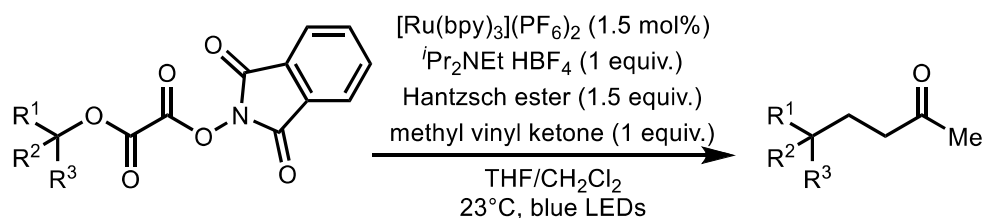


Scheme 8

本手法は毒性の高い化合物を使用しない反応であるが、依然としてキサントゲン酸は光にセンシティブという問題が残されている。



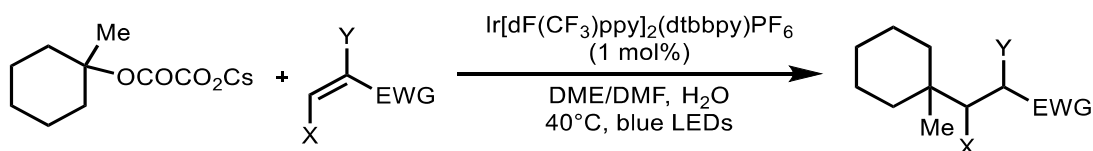
Overman らはアルコールと chloro N-phthalimidoyl oxalate を反応させ合成したエステルが、ルテニウム触媒（光酸化還元触媒）と Hantzsch エステル存在下光照射を行うと脱炭酸を経てアルキルラジカルが生じることを報告した(Scheme 9)<sup>[13]</sup>.



Scheme 9

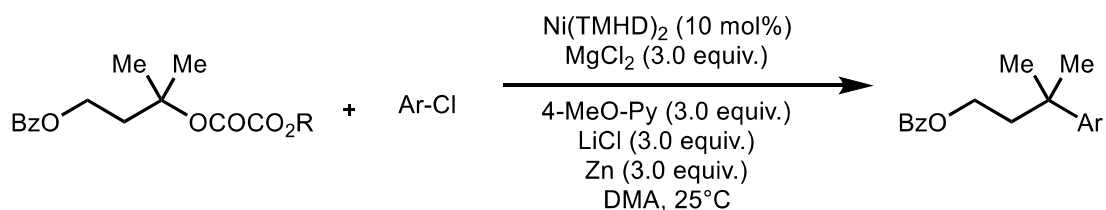
本反応は Hantzsch エステルにより還元され生じた 1 価のルテニウム触媒が、エステルを 1 電子還元し、脱炭酸を伴いながらアルキルラジカルが生じる。生じたアルキルラジカルはアクセプターであるオレフィンにトラップされ、還元的な付加反応が起こる。

2015 年 Overman および MacMillan らはより単純なアルキルオキサレートを用いてイリジウム光酸化還元触媒存在下、一電子還元により脱炭酸を経てアルキルラジカルが生じることを見出した(Scheme 10)<sup>[14]</sup>.



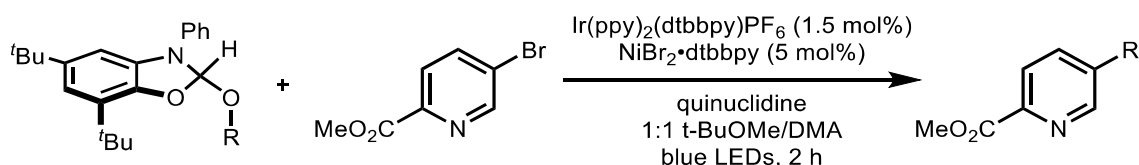
Scheme 10

2019 年には Gong らは本手法に Ni 触媒および芳香族ハロゲン化物を組み合わせることによりラジカルを利用したクロスカップリングを達成した(Scheme 11)<sup>[15]</sup>.



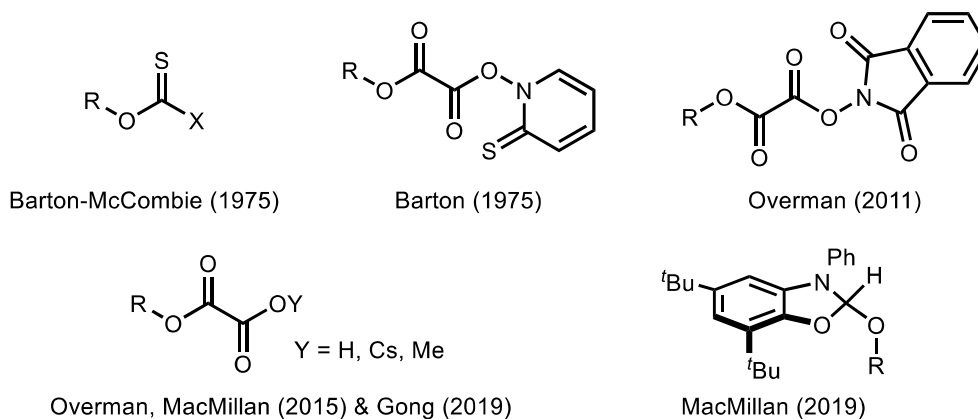
Scheme 11

2019年に MacMillan らはアルコールと NHC (N-ヘテロサイクリックカルベン) 前駆体を用いる手法を報告した<sup>[16]</sup>. 事前にアルコールと活性化剤を反応させると C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が形成され, 生じた化合物がイリジウム触媒による一電子酸化を受けて, 脱プロトン化, β 開裂により C-O 結合が開裂しアルキルラジカルが得られる. 得られたアルキルラジカルは二価の Ni にトラップされ, 還元的脱離によりカップリング体を与える(Scheme 12).



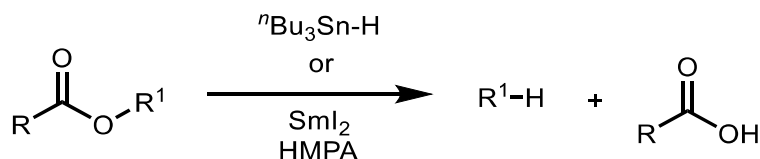
Scheme 12

これまでに炭素-酸素結合開裂によりアルキルラジカルを生成可能な前駆体は様々開発されている一方でこれらの化合物のほとんどは市販されておらず, 事前に調製する必要があり, 安定性や保存性が乏しい(Scheme 13).



Scheme 13

一方, エステルは豊富に存在するカルボン酸とアルコールの縮合により容易に合成可能な分子であり, 比較的安定性も高く扱いやすい. エステルの C(sp<sup>3</sup>)-O 結合を切断可能とする反応は 1968 年以 Lee らによってトリブチルスズヒドライドを用いた手法<sup>[17]</sup>が, 1989 年に稲永ら<sup>[18]</sup>, 1992 年に Enholm ら<sup>[19]</sup>によってヨウ化サマリウムを用いた手法が報告された(Scheme 14).



Scheme 14

本手法はキサントゲン酸と比較するとより安定性の高いエステルの強固な C(sp<sup>3</sup>)-O 結合を切断可能であるため合成化学的に有用である。

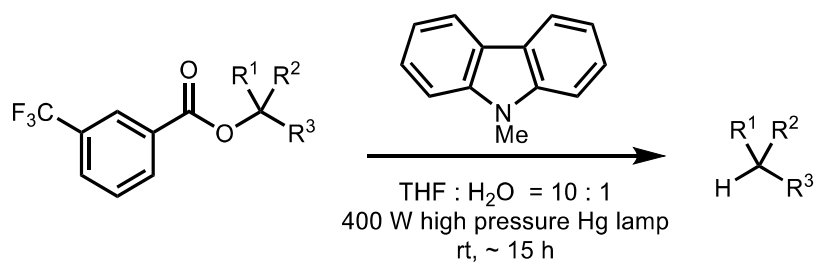
Marko および Lam らは稲永, Enholm らが報告したエステルを有する活性ラジカルだけでなく, より寿命が短いアルキルラジカルを使用可能な反応を報告した (Marko-Lam 脱酸素化反応) (Scheme 15)<sup>[20]</sup>.



Scheme 15

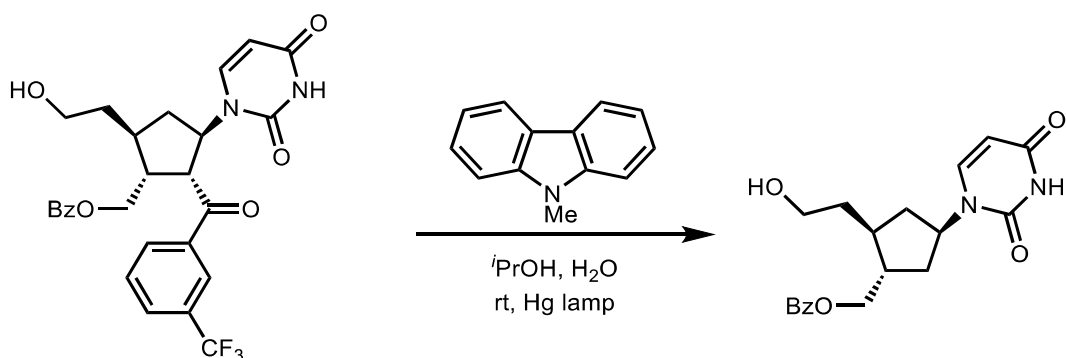
しかし依然として毒性の高いヨウ化サマリウムを化学量論量以上使用しなければならないという点において問題点が残されている。

一方斎藤らは N-methylcarbazole (MCZ) 存在下, 光を照射するとエステルが一電子還元されアルキルラジカルが生じることを報告している (Scheme 16)<sup>[21]</sup>.



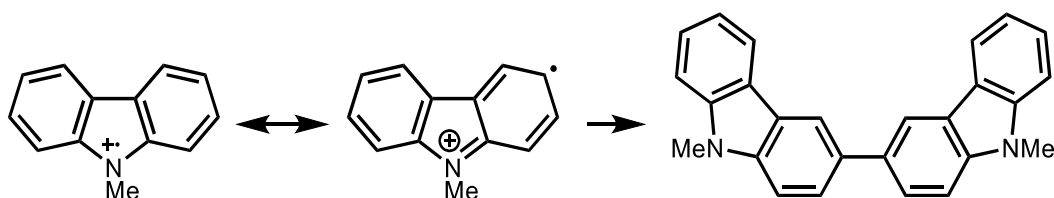
Scheme 16

本手法はオリゴヌクレオチド類似体ビルディングブロックの合成にも使用できる有用な反応である (Scheme 17)<sup>[22]</sup>.



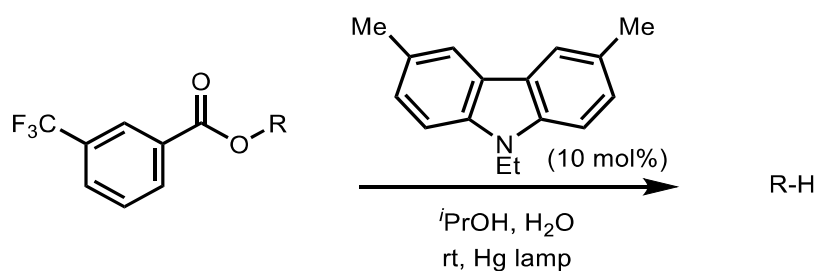
Scheme 17

本手法は化学量論量の光増感剤（N-メチルカルバゾール）が必要であるが、これはN-メチルカルバゾールのカチオンラジカルが比較的不安定であるため二量化してしまい還元電位が低下することが原因であると考えられている(Scheme 18)<sup>[23]</sup>.



Scheme 18

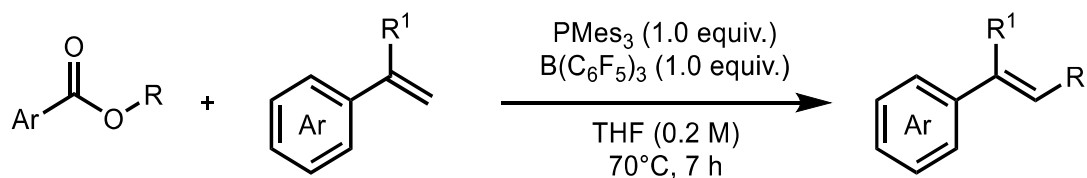
これらの課題を克服するため、RizzoらはN-アルキルカルバゾールの3,6位をアルキル化することにより触媒量での脱酸素化反応に成功している(Scheme 19)<sup>[23]</sup>.



Scheme 19

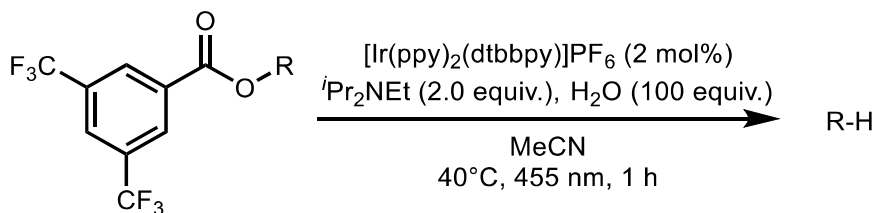
以上のようにエステルを脱離基として、カルバゾール誘導体を光触媒として脱酸素化反応が可能である。本手法は光に不安定なキサントゲン酸や毒性の高いスズを使用しないため Barton-McCombi 脱酸素化反応と比較すると非常に穏和な手法であるといえる。

一方、2020年にはFLP (Frustrated Lewis Pairs)を用いた手法も報告されており、エステルを利用した脱酸素化反応の有用性が伺える(Scheme 20)<sup>[24]</sup>



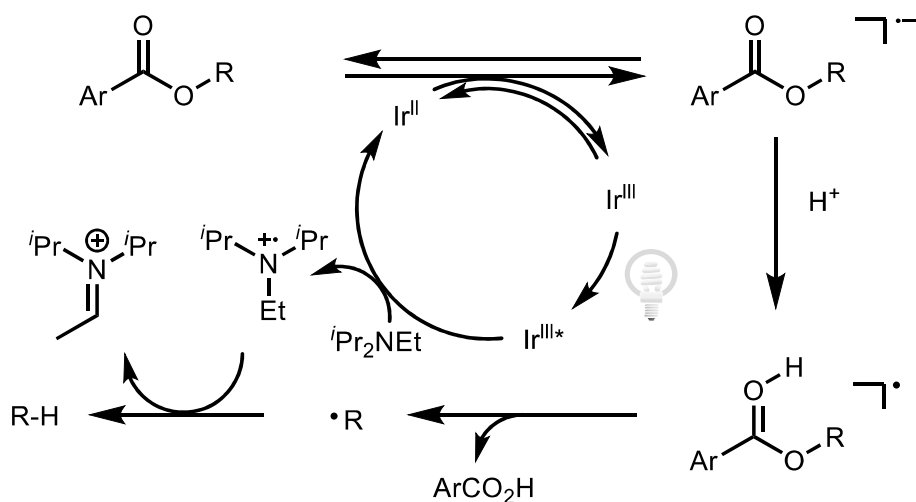
Scheme 20

2014年 Reiser らは可視光を利用した脱酸素化反応を報告した(Scheme 21)<sup>[25]</sup>.



Scheme 21

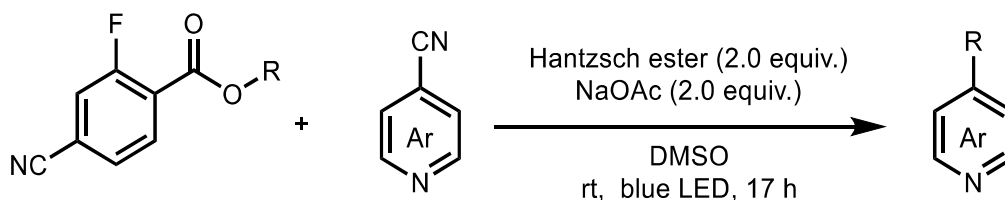
反応機構を Scheme 22 に示す. 励起した三価のイリジウムが犠牲還元剤であるヒューニツヒ塩基により還元され二価となる. 二価のイリジウムがエステルを一電子還元することにより三価のイリジウム触媒が再生する. アニオンラジカル種となったエステルはプロトン化されたのちに C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が開裂し, アルキルラジカルが生じる. 生じたアルキルラジカルはカチオンラジカル状態のヒューニツヒ塩基の  $\alpha$  水素を引き抜き, 還元体が得られる.



Scheme 22

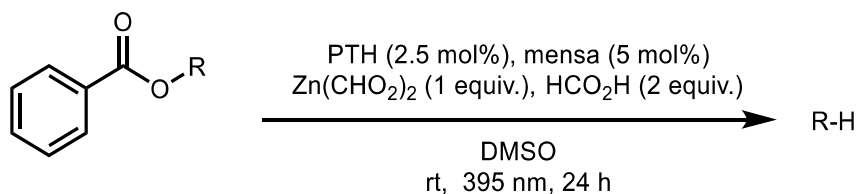
本論文ではエステルのアニオンラジカル種がプロトン化されることで, C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が開裂されると考えられているが, これは量子化学計算により説明されている. イリジウム触媒により一電子還元されたアニオンラジカルは電子がベンゾイルの芳香環に局在している. 一方で, アニオンラジカルがプロトン化され中性となると, 電子が C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の反結合性軌道へと占有することで, 結合が開裂しラジカルが発生する.

2022年 Nappi らは Hantzsch ester 存在下、青色光を照射すると C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が開裂し、ピリジンとのカップリング反応が進行することを報告している (Scheme 23)<sup>[26]</sup>.



**Scheme 23**

また、2023年 Wickens らは PTH 光触媒存在下、ギ酸ラジカルが還元剤として働き、エステルを還元し、C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が開裂することでアルキルラジカルが生じることを報告している (Scheme 24)<sup>[27]</sup>.

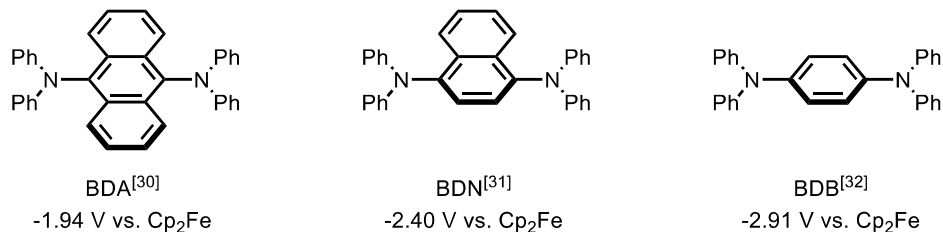


**Scheme 24**

これまでに報告された脱酸素化反応は主にベンゾイル上の芳香環は電子求引性基により置換されることで、還元電位を下げるという手法がとられていたが Wickens らはギ酸ラジカルのような還元電位が高い化学種(-2.2 V vs. SCE)<sup>[28]</sup>を利用することで還元電位の高い単純なベンゾイル(-2.2 V vs. SCE)<sup>[29]</sup>に対しても還元可能となったが、アルキルラジカルを利用した反応はその多くが還元反応に留まっており、合成化学的にはより多彩な分子変換が必要であるといえる。

## 第2節 作業仮説

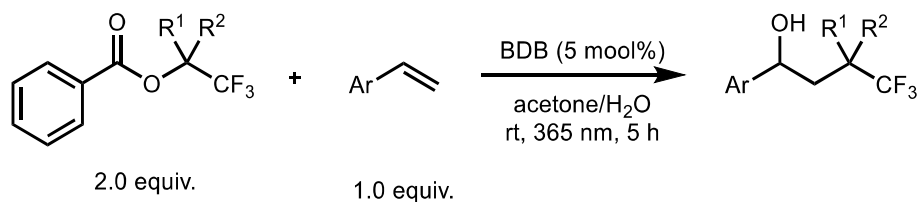
穂田, 小池らはビスジアリールアミノベンゼン誘導体が非常に高い還元電位を有していることを報告している(Scheme 25).



Scheme 25

エステルは還元電位が高いため, ビスジアリールアミノベンゼンのような高い還元電位を有する光触媒を用いれば, 容易に C(sp<sup>3</sup>)-O 結合が開裂可能なことが考えられる.

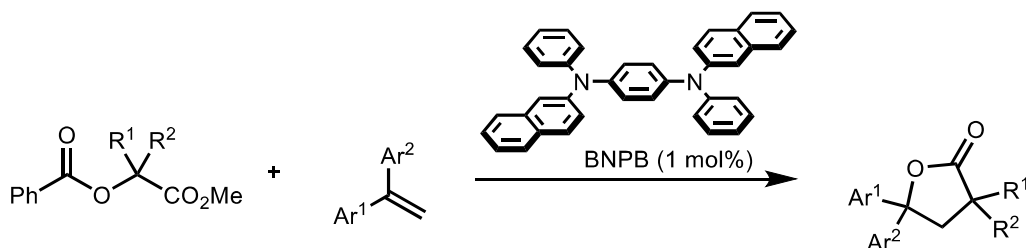
穂田, 小池, 安部らは BDB(1,4-bis(diphenylamino)benzene)を光触媒とすると, エステルを一電子還元し, アルキルラジカルが生じることを報告している(Scheme 26)<sup>[32]</sup>.



Scheme 26

本手法では高い還元力を有する BDB(-2.91 V vs. Fc)によりエステルの一電子還元を達成しており, 光触媒と溶媒を加え, 光照射下攪拌を行う非常にシンプルな反応系である.

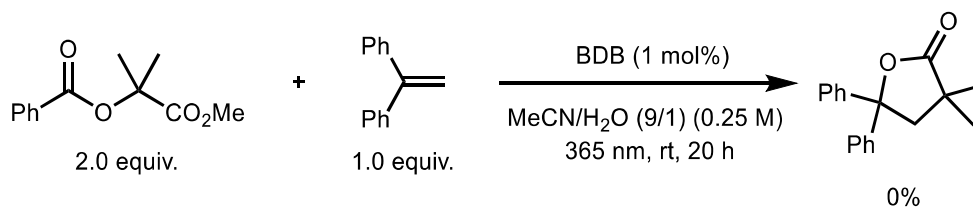
我々はこれまでに  $\alpha$ -ブロモエステルをラジカル前駆体とし, 遷移金属触媒や光触媒など様々な触媒を用いて一電子還元により多彩な分子変換を達成してきた<sup>[33]</sup>. そこで本研究では三級の  $\alpha$ ヒドロキシエステルを縮合によりエステル化させ, BDB 誘導体を光触媒として用いた分子変換を試みた. ラジカルトラップ剤としてオレフィンを用いることで置換反応やラクトン化などの新たな反応系を見出せないかと考えた(Scheme 27).



Scheme 27

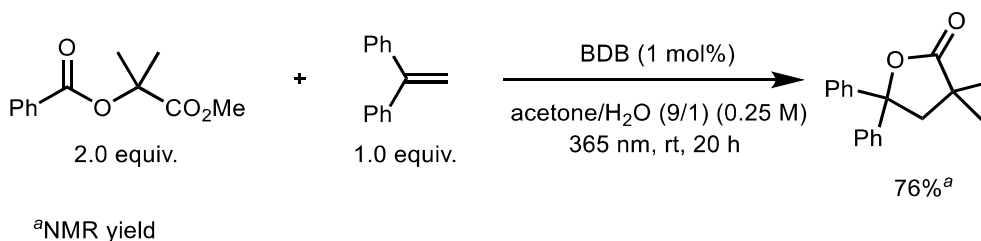
### 第3節 反応条件の最適化

予備的な検討として **Scheme 28** に示すような反応条件で検討を行った。しかしながら、反応は全く進行せず、原料が回収された。



**Scheme 28**

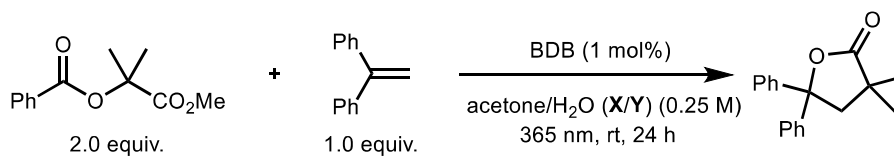
反応溶媒をアセトンに変更したところ、76%の収率でラクトンが得られることを見出した (**Scheme 29**).



**Scheme 29**

溶媒における水の量を検討した (**Table 1**), 水および acetone の非存在下では生成物は痕跡量しか確認されず、本反応系は水の量にセンシティブであることがわかった。

**Table 1**



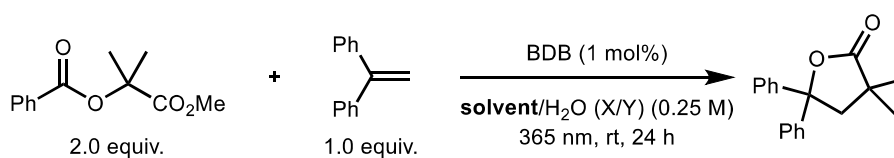
X : Y	GC-MS yield <sup>a</sup>
w/o H <sub>2</sub> O	trace
w/o acetone	trace
1 : 1	4%
9 : 1	76% <sup>b</sup>
19 : 1	81%
45 : 1	trace
99 : 1	trace

<sup>a</sup>Decane was used as internal standard. <sup>b</sup>NMR-yield



溶媒検討を **Table 2** に示す。種々の検討を行ったところ、極性の高い溶媒が好ましく、特にアセトンが特異的に良いことがわかった。溶媒検討の結果から水の溶解性や中間体として想定されるカチオン中間体の安定に寄与しているのではないかと考えられる。

**Table 2**

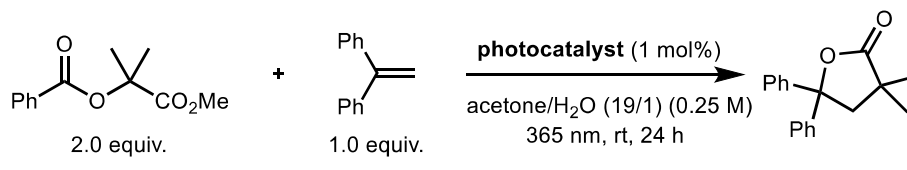


solvent	GC-MS yield <sup>a</sup>
acetone	81%
MeOH	3%
MeCN	4%
toluene	3%
hexane	2%
Et <sub>2</sub> O	4%
1,4-dioxane	3%
THF	22%
DMF	3%
DMSO	3%
DMA	57%
NMP	64%

<sup>a</sup>Decane was used as internal standard.

光触媒の検討を **Table 3** に示す。ビスジアリールアミノベンゼン誘導体を中心に検討を行ったところ、ナフチル基を有する BNPB が最適の触媒であることがわかった。一般的に使用される 4CzIPN や Eosin Y, PDI やアクリジニウム塩のような触媒ではエステルを一電子還元するための電位が足りないことが示唆された。

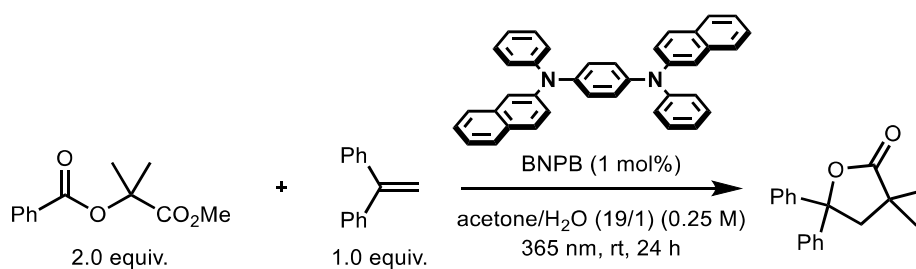
**Table 3**



photocatalyst	GC-MS yield <sup>a</sup>
BDB	70%
BNPB	85%
N,N'-Diphenyl-N,N'-bis(p-tolyl)-1,4-phenylenediamine	17%
N,N'-Diphenyl-N,N'-bis(m-tolyl)-1,4-phenylenediamine	15%
4,4',4''-Tris(diphenylamino)triphenylamine	trace
N,N'-Bis{4-(diphenylamino)phenyl}-N,N'-diphenylbenzene	3%
N,N,N',N'-Tetrakis{4-(diisobutylamino)phenyl}-1,4-phenylenediamine	3%
4CzIPN	trace
Eosin Y	trace
PDI	trace
Mes-Acr-Me•ClO <sub>4</sub>	trace

<sup>a</sup>Decane was used as internal standard.

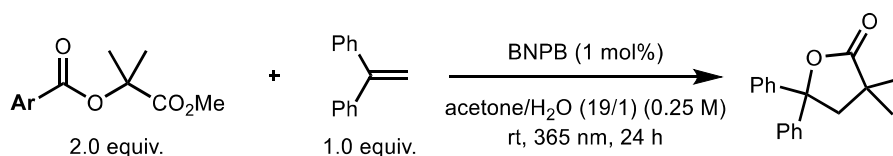
最適化された条件を **Scheme 30** にまとめる。



**Scheme 30**

一般的にベンゾイル基は電子求引性基が置換している基質であれば、還元電位が下がるため一電子還元が容易になる。従来ではしばしば *m*-CF<sub>3</sub> 置換されたベンゾイル基が使用される。その一方、電子供与性基が置換した基質であれば、還元電位は上がるものの、アニオンラジカルの不安定性のため C(sp<sup>3</sup>)-O 結合の開裂速度が上昇することが期待される。ベンゾイル基の検討を行ったものの、想定外であったが置換基の傾向を掴むことをできなかったため、最も単純で豊富なベンゾイル基を最適とした(**Table 4**).

**Table 4**

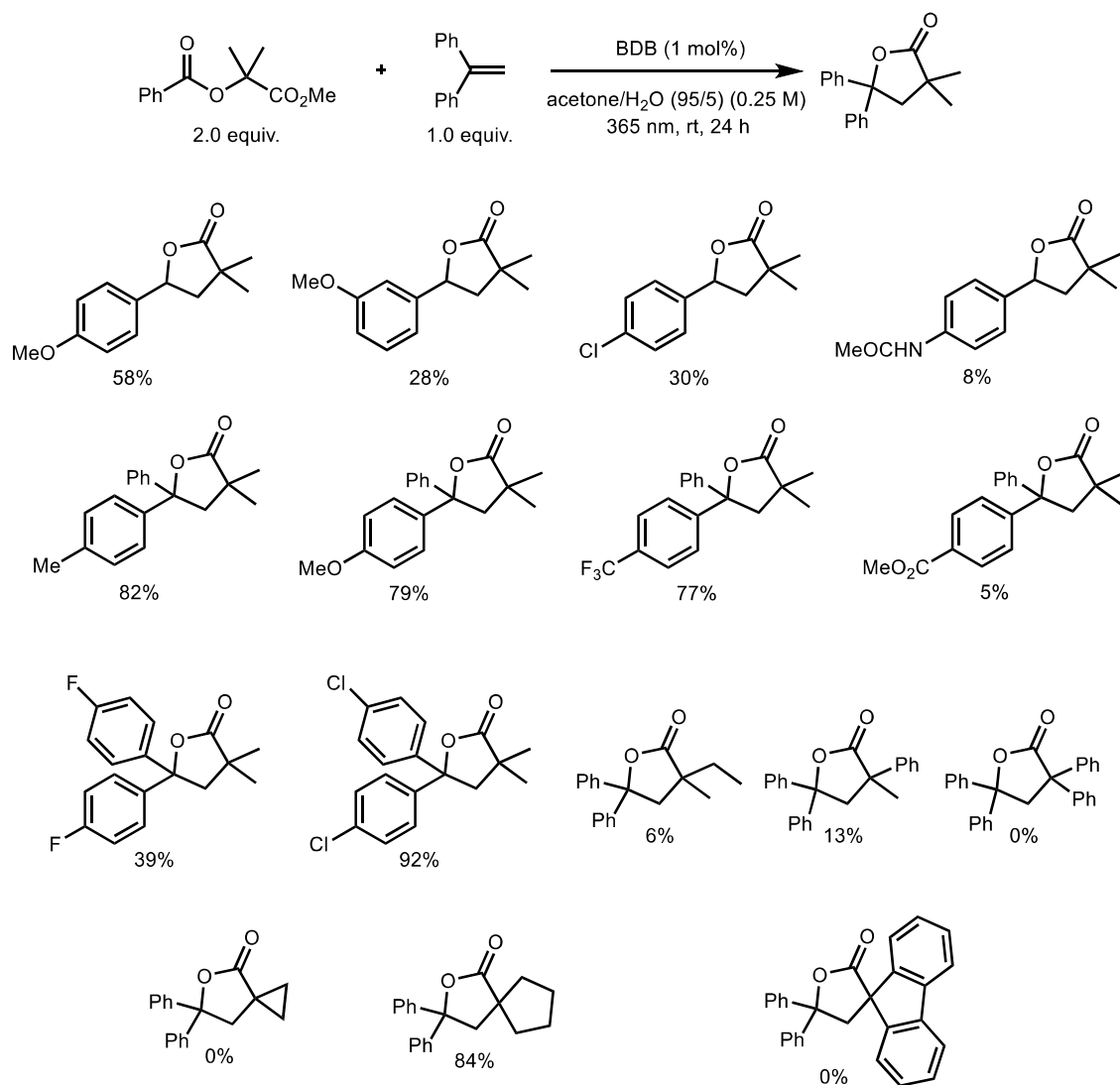


Ar	NMR yield <sup>a</sup>
p-NO <sub>2</sub>	0%
p-CF <sub>3</sub>	85%
p-Ac	0%
p-I	0%
p-Br	0%
p-Cl	85%
p-F	0%
H	85%
p- <sup>i</sup> Pr	53%
p-Me	36%
p-OMe	0%
p-NMe <sub>2</sub>	11%

<sup>a</sup>1,1,2,2-tetrachloroethane was used as internal standard.

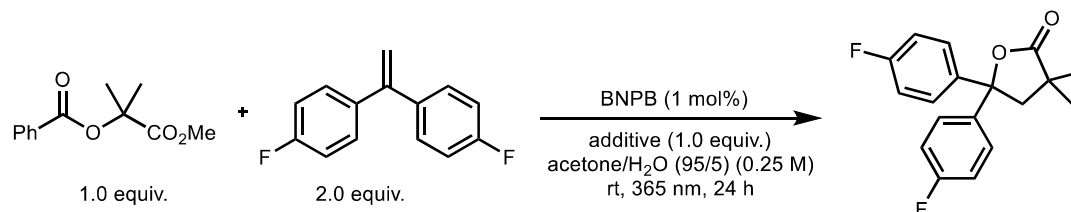
得られた最適条件を用いて基質許容性の確認を行った(**Table 5**). ジフェニルエチレン誘導体では比較的高収率で生成物を得ることができたものの、スチレン誘導体では低収率となることがわかった。またエステルの検討では、五員環の化合物以外では軒並み低収率となった。そこで反応性の低い基質に着目し、添加剤の検討を行うこととした。

**Table 5**



そこで 4,4'-fluoro-diphenyl ethylene をモデル基質とし、添加剤の検討を行った。なお単離の問題から以降の検討ではスチレンを二等量として検討を行っている (Table 6)。

Table 6



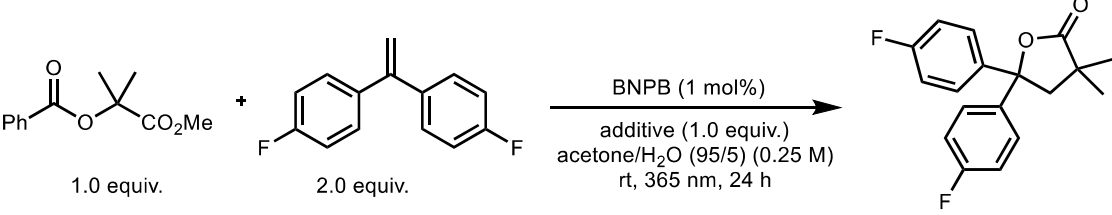
additive	NMR yield
none	49%
acetic acid	39%
Zn(OTf) <sub>2</sub>	>99%, 83% <sup>a</sup>
ZnBr <sub>2</sub>	76%, 97% <sup>a</sup>
PTSA·H <sub>2</sub> O	58%
AgOTf	0%
AlCl <sub>3</sub>	68%
	42%
	>99%, 86% <sup>a</sup>
	43%
	>99%, mixture
	73%
	>99%, 88% <sup>a</sup>
	trace
	>99%, 86% <sup>a</sup>
	54%
	trace
	0%

<sup>a</sup>isolated yield

添加剤非存在下では49%の収率で生成物が得られたが、一当量の添加剤を加えると収率が劇的に変化することがわかった。特に  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ , テレフタル酸が高い収率で生成物を与えることがわかった。亜鉛、カルボン酸はルイス酸としてエステルに配位することで還元電位を下げているのではないかと考察している。またカルボン酸に関してはブレンステッド酸として作用し、PCET(Proton Coupled Electron Transfer)<sup>[34]</sup>やアニオンラジカルの安定化に寄与しているのではないかと考えている。

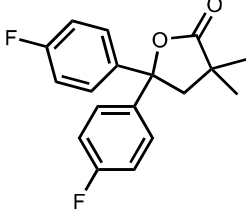
亜鉛には毒性があるため、有機分子を中心に添加剤の検討を行った。アダマンチル基を有するカルボン酸では高い収率で生成物を与えたが、生成物にカルボン酸が混入してくるため単離の観点から除外した。アミノ酸であるグリシンを用いても高い収率で生成物が得られた。興味深いことにテレフタル酸は良い添加剤であった一方で片方がエステルやヒドロキシ基を有する分子ではほとんど反応が進行しないことがわかった。一当量の添加剤で収率が向上したことから、触媒量での検討を行った(**Table 7**)。

**Table 7**




1.0 equiv.      2.0 equiv.

BNPB (1 mol%)  
additive (1.0 equiv.)  
acetone/H<sub>2</sub>O (95/5) (0.25 M)  
rt, 365 nm, 24 h



none: 49%

additive		NMR-yield (%)
		
additive	NMR-yield (%)	
10 mol%	>99%, 86% <sup>a</sup>	
50 mol%	>99%, 87% <sup>a</sup>	
1.0 equiv.	>99%, 86% <sup>a</sup>	
2.0 equiv.	>99%, 86% <sup>a</sup>	

additive	NMR-yield (%)
$\text{ZnBr}_2$ (1.0 equiv.)	76%, 97% <sup>a</sup>
$\text{ZnBr}_2$ (50 mol%)	92%, 86% <sup>a</sup>
$\text{ZnBr}_2$ (10 mol%)	>99%, 97% <sup>a</sup>
$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1.0 equiv.)	>99%, 83% <sup>a</sup>
$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (50 mol%)	>99%, 92% <sup>a</sup>
$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (10 mol%)	>99%, 88% <sup>a</sup>
glycine (1.0 equiv.)	>99%, 88% <sup>a</sup>
glycine (50 mol%)	42%
glycine (10 mol%)	9%

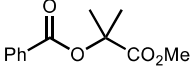
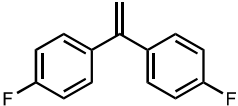
<sup>a</sup>isolated yield

テレフタル酸および亜鉛は添加する量を減らしても高い収率で生成物を与えた。一方、グリシンは添加量を少なくすると、収率が低下する傾向があった。検討の結果、亜鉛の毒性や潮解性の観点からテレフタル酸を最適の添加剤として使用することとした。

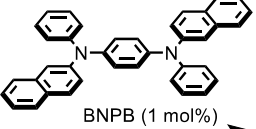
最後に反応条件の最適化をまとめた(Table 8).

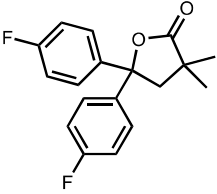
Table 8

0.5 mmol scale

1.0 equiv.  + 2.0 equiv. 

$E_{red} = -2.61 \text{ V vs. Cp}_2\text{Fe}$

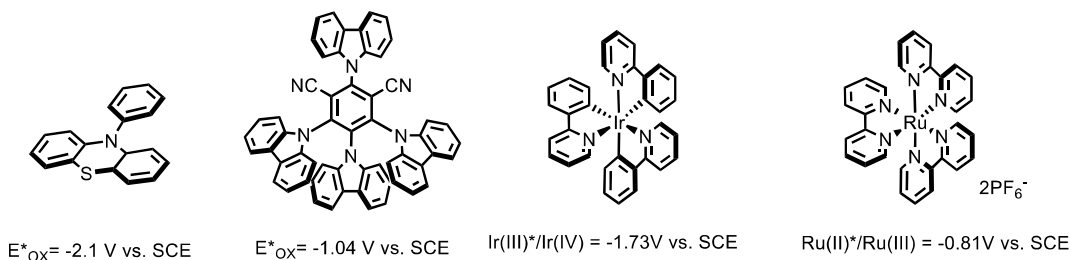
Reaction conditions:  (1 mol%), terephthalic acid (10 mol%), acetone/H<sub>2</sub>O (95/5) (2.0 mL), rt, 365 nm, 24 h



Modification	NMR-yield (%)
none	>99%, 86% <sup>a</sup>
BDB used insted of BNPB	61%
PC1 used insted of BNPB	0%
PC2 used insted of BNPB	49%
PC3 used insted of BNPB	40%
PTH (365 nm) used insted of BNPB	33%
4CzIPN (450 nm) used insted of BNPB	0%
Ir(ppy) <sub>3</sub> (450 nm) used insted of BNPB	0%
Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> (450 nm) used insted of BNPB	0%
MeCN used insted of acetone	87%
dioxane used insted of acetone	0%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> used insted of acetone	0%
toluene used insted of acetone	0%
DMF used insted of actone	0%
w/o BNPB	0%
w/o 365 nm	0%
w/o H <sub>2</sub> O	78%
w/o terephthalic acid	49%
in the air	0%
reaction time: 18 h	>99%, 86% <sup>a</sup>

<sup>a</sup>isolated yield n.r. = no reaction

Structures of BDB, PC1, PC2, and PC3 are shown to the right of the table.

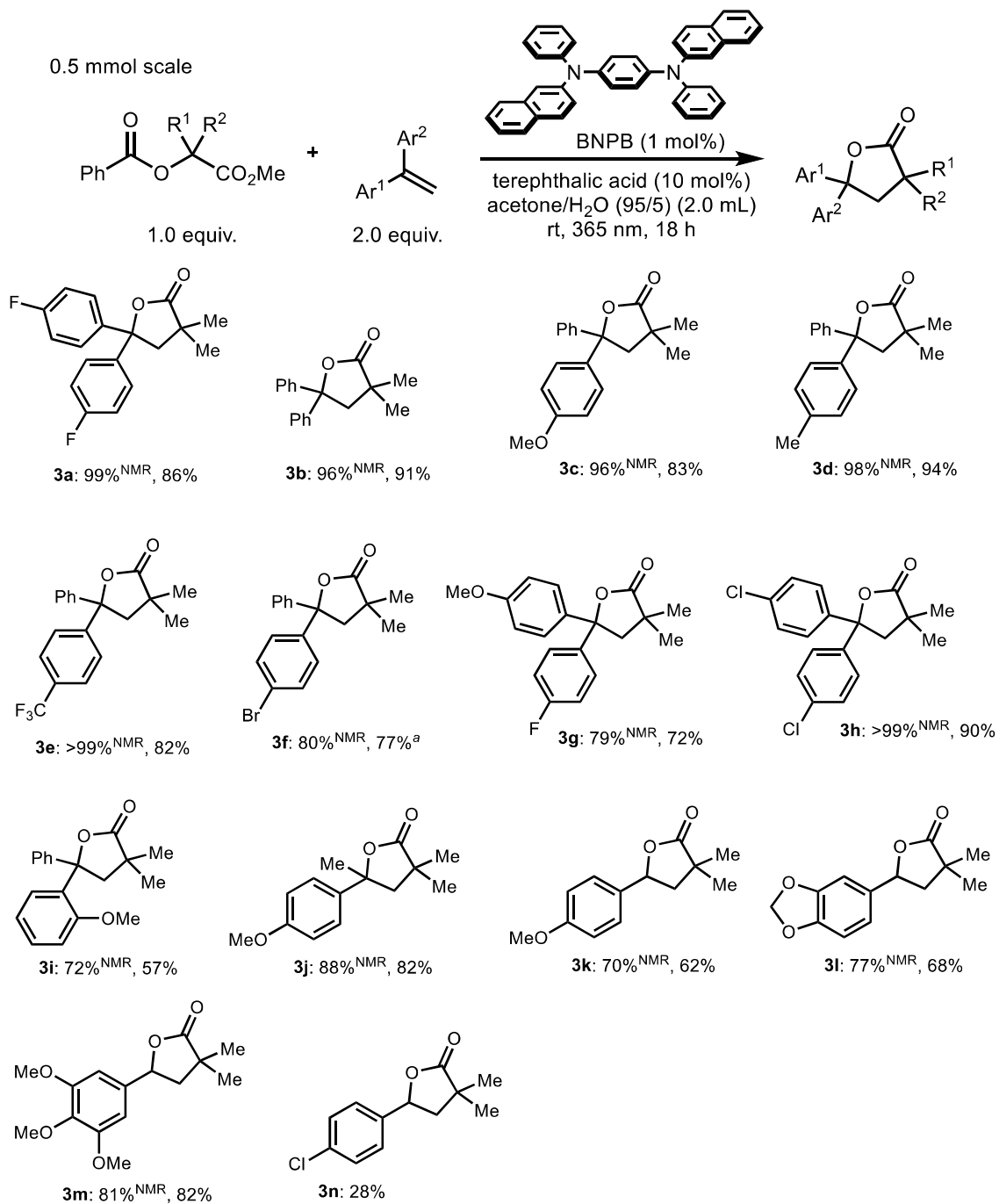


還元力の高い触媒が必要であり、BNPBが最適であった。溶媒検討においてもアセトンが最適であり、光触媒および光照射の非存在下では反応が進行しなかった。また添加剤として加えている水やテレフタル酸の非存在下では収率が低下した。本反応は窒素雰囲気化反応を行っているが、空気中では全く反応が進行しないことがわかった。最後に反応時間を検討したところ、18時間を最適とし基質検討を行うこととした。

#### 第4節 基質許容性の確認

得られた最適条件を用いて基質許容性の確認を行った(**Table 9**).

**Table 9**

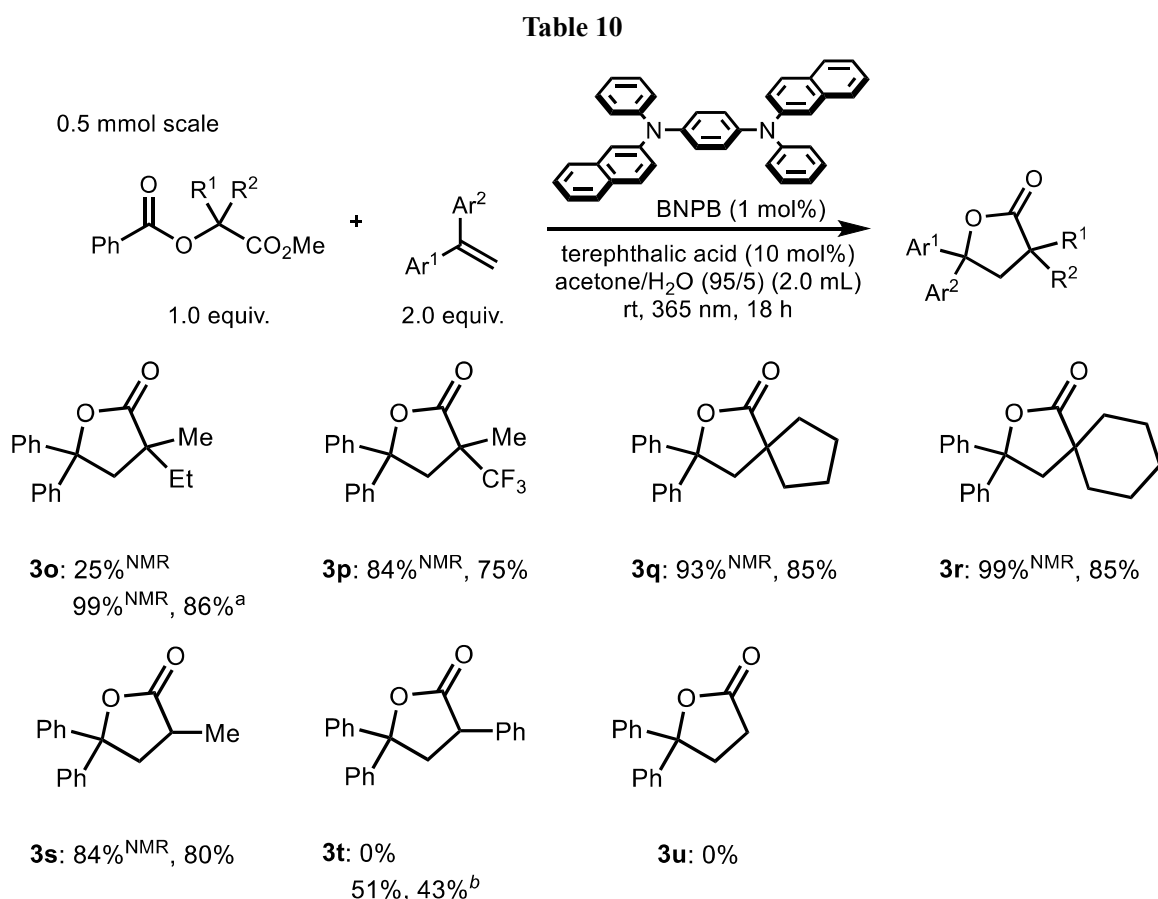


<sup>a</sup>24 h, <sup>b</sup>ZnBr<sub>2</sub> (10 mol%) was used instead of terephthalic acid



様々な 1,1-ジアリールエチレン誘導体が適用可能であり、良好な収率で対応するラクトンを与えた(**3a-3i**). 特に **3f** や **3h** のような炭素(sp<sup>2</sup>)-ハロゲン結合を有する基質は一電子還元されると、メソリティック開裂を起こし、アリールラジカルを生じうる。本光触媒は高い還元電位を有しているため、芳香族ハロゲン化物を十分に還元し得るが、アリールラジカルに由来する化合物などは見られなかったことから、逆電子移動が速やかに起こることが推測される。1,1-ジアリールエチレンに加えて、 $\alpha$ アルキルスチレンも適用可能であり 82%の単離収率で対応するラクトンを与えた(**3j**). さらに電子供与性基または電子吸引性基を有するスチレン誘導体も適用可能であり、中程度から良好な収率で対応するラクトンを与えた(**3k-3n**).

次にエステルの基質許容範囲について検討を行った(**Table 10**).



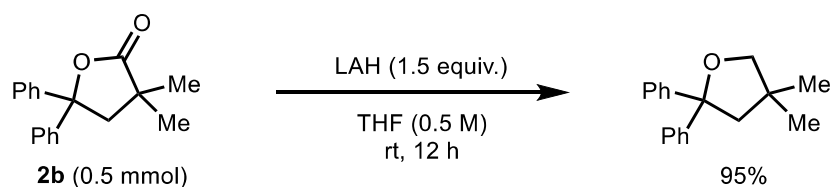
<sup>a</sup>ZnBr<sub>2</sub> (10 mol%) was used instead of terephthalic acid.

<sup>b</sup>BNPB (5 mol%), ZnBr<sub>2</sub> (1.0 equiv.) instead of terephthalic acid were used at 32°C, 48 h

Et 基を有する基質やトリフルオロメチル基を有する基質が許容され、良好な収率で対応するラクトンを与えた(**3o**, **3p**). また、環状のアルキル鎖を有する基質も適用可能で、スピロ

環を有するラク톤を 85%の単離収率で得た(**3q**, **3r**). また, 2 級のエステルも許容され, 中程度から良好な収率で対応するエステルを与えた(**3s**, **3t**)一方で, 1 級のエステルは炭素-酸素結合が全く切断されず, 原料回収に留まった.

次に得られたラク톤の変換を行った(**Scheme 31**).



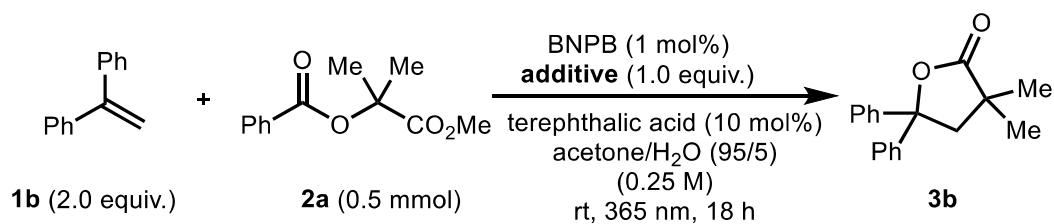
**Scheme 31**

エステルを水素化リチウムアルミニウムにより還元すると, THF 誘導体を 95%の収率で得た.

## 第5節 機構説明実験

本反応がどのような機構で進行しているかを確認するため、機構説明実験を行った。本反応において電子移動が関与していることを確認するため一電子阻害剤として 1,4-dinitrobenzene を加えたところ、目的生成物が全く得られなかったことから、一電子移動機構で進行していることが考えられる。次にラジカル阻害剤として TEMPO および BHT を添加したところ、収率の低下が見られたことから本反応はラジカルが関与する機構であるといえる(**Table 11**).

**Table 11**



additive	yield
none	96% <sup>NMR</sup> , 91%
1,4-dinitrobenzene	0%
TEMPO	0%
BHT	84% <sup>NMR</sup>

次にライト ON-OFF 実験を行った(Fig. 1).

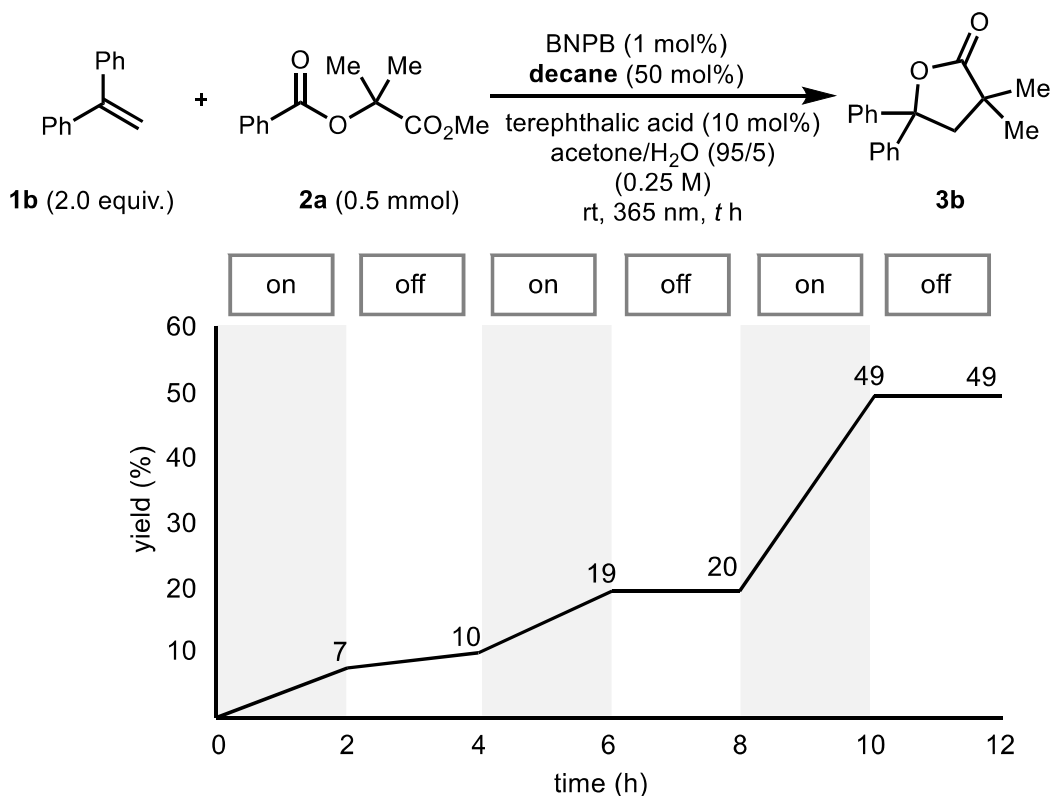
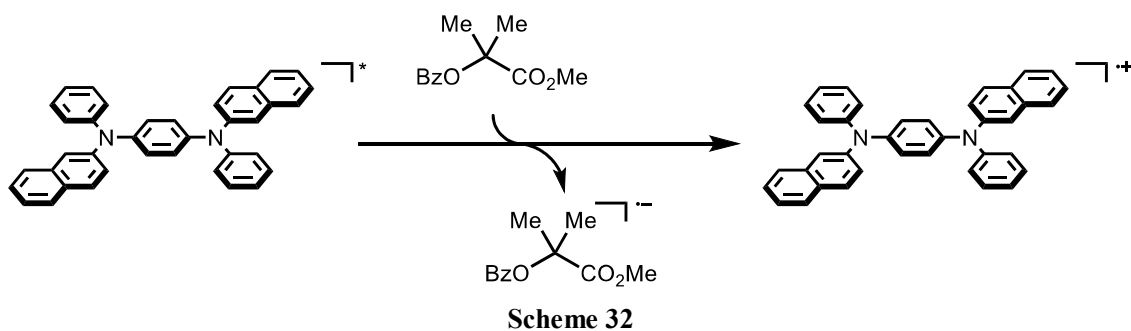


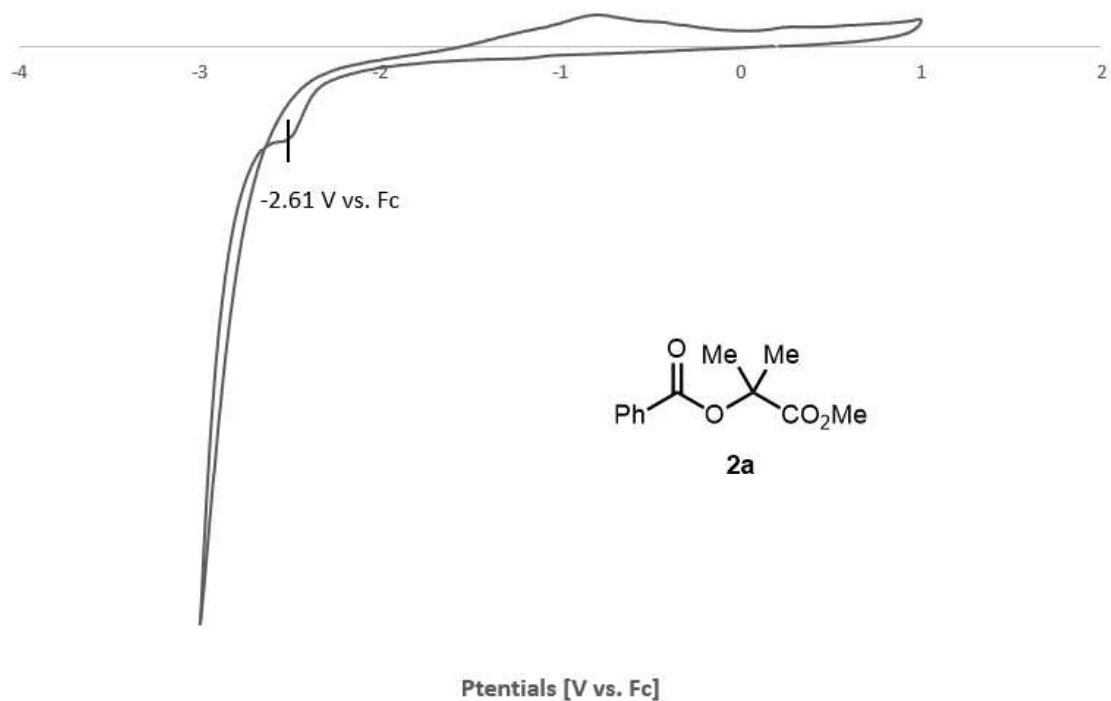
Fig. 1

Fig. 1 の結果から光を照射している際にのみ反応が進行していることがわかった。すなわち本反応はラジカル連鎖機構でなく、光励起による一電子移動機構であることが伺える。

本反応では Scheme 32 に示すよう、光照射によって励起された光触媒がエステルを一電子還元することで、エステルがアニオンラジカル種となったのちに、炭素-酸素結合がメソリティックに開裂し、第三級アルキルラジカルが生じる機構を想定している。



そこで光触媒がエステルを還元し得るかを確認するための実験を行った。まず **Fig. 2** にサイクリックボルタンメトリーの結果を示す。



**Fig. 2**

電解質としてテトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェートを 0.1 M, エステルを 1.0 mM となるようアセトニトリル溶液を調整し, 窒素雰囲気酸化実験を行った。得られた結果から, エステルの還元電位は -2.61 V (vs. Fc) と非常に高い電位を有していることがわかった。

次に光触媒の励起時の電位を求めるため、まずサイクリックボルタンメトリーを測定した (Fig. 3).

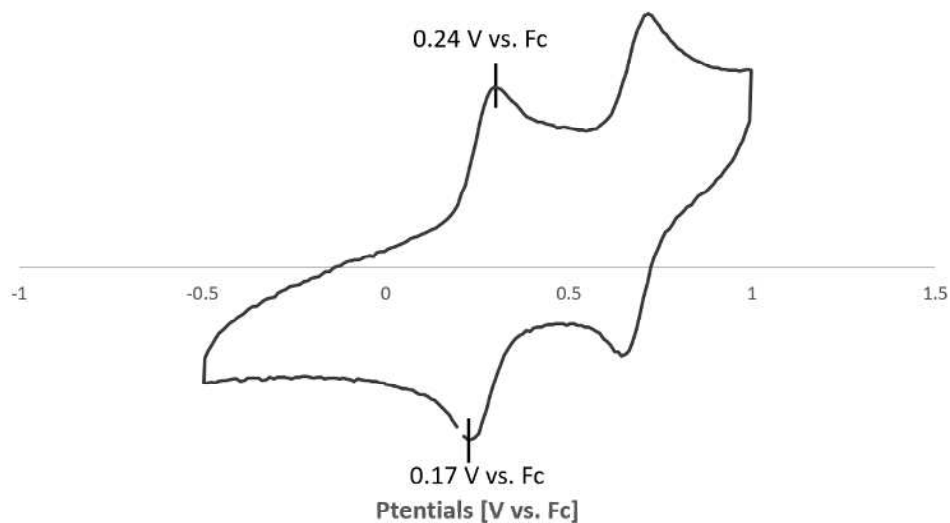


Fig. 3

得られたピークから本光触媒の酸化還元電位は 0.205 V (vs. Fc)であることがわかった。次に BNPB の吸収スペクトルおよび蛍光スペクトルを Fig. 4 に示した。

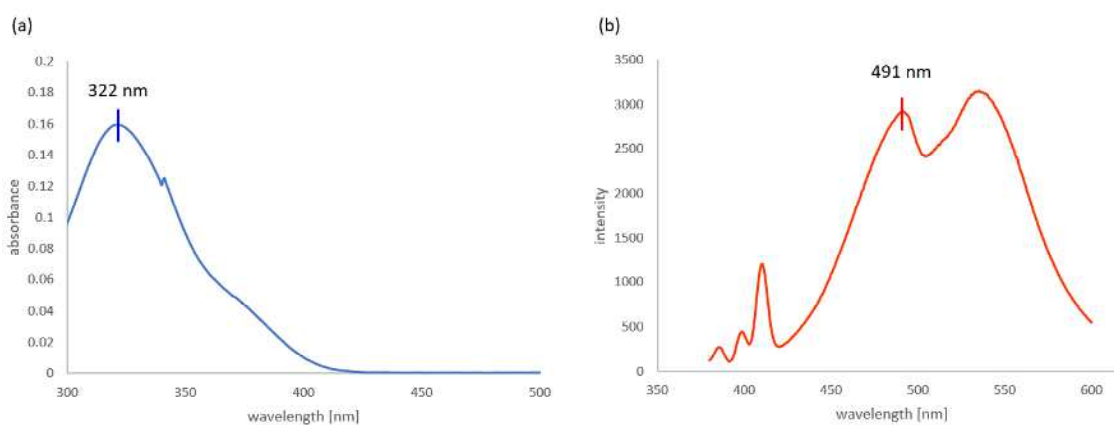


Fig. 4

本光触媒の吸収波長と励起波長を測定することにより、吸収波長と発光波長の交点となる波長、および最大発光波長を測定したところ、それぞれ 400 nm, 491nm であることがわかった。得られた値を Rehm–Weller equation<sup>[35]</sup>を用いて励起時の還元電位を算出したところ、-2.32 V から -2.89 V (vs. Fc)の間にあることがわかった。エステルの還元電位が -2.61 V (vs. Fc) であることから、本光触媒によって一電子還元可能であることが予想される。

次に実験的に BNPB とエステル間で電子移動が起こり得るかを、消光実験により確認した (Fig. 5).

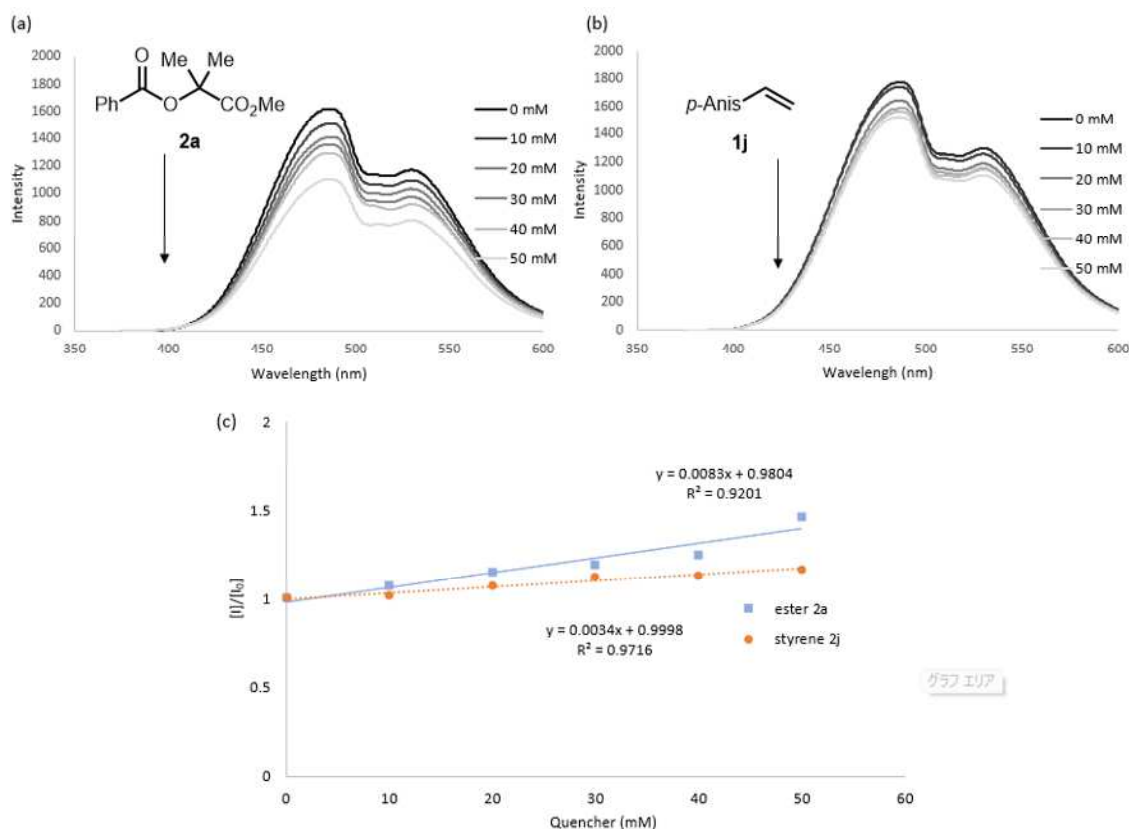
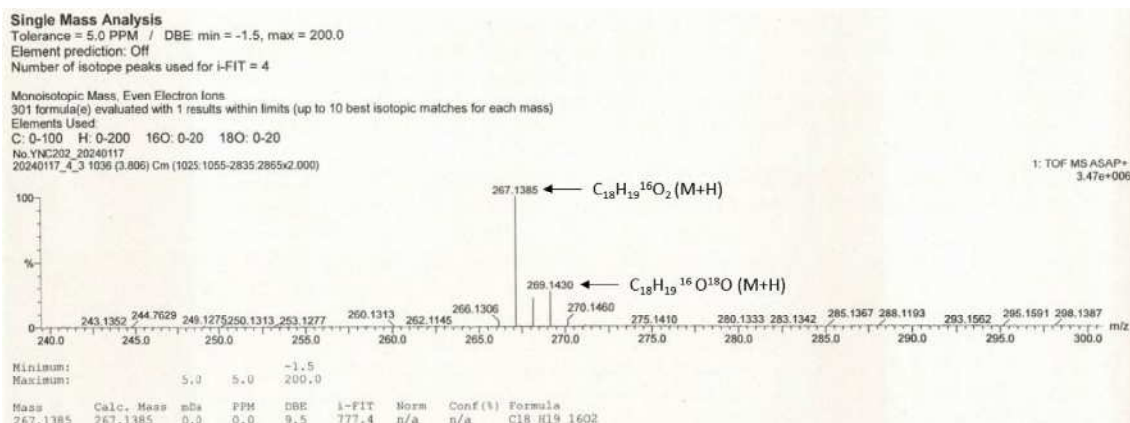
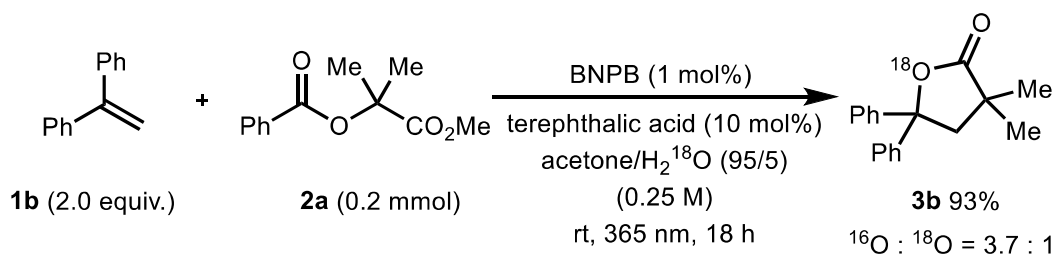


Fig. 5

消光実験を行ったところ、エステル(a)と 4-メトキシスチレン(b)の両方において消光が確認された。Stern-Volmer plot から見てもわかるとおり、傾きの大きさからもエステルの方がより効率的に BNPB を消光していることが伺える。これらの背景から BNPB はエステルをより効率的に一電子還元を起こす一方で、スチレン誘導体に対して一電子移動は起こしうるものの、アニオンラジカルに由来する化合物、例えば 4-Ethylanisole などが得られていないことから、速やかに光触媒への逆電子移動 (BET) が進行していることが考えられる。基質検討においても C(sp<sup>2</sup>)-Br 結合(E<sub>red</sub> = -1.76 V vs. SCE)や C(sp<sup>2</sup>)-Cl 結合(E<sub>red</sub> = -2.09 V vs. SCE)を有する基質が適用可能であった。BNPB は-2.32 V から-2.89 V (vs. Fc)と高い還元電位を有していることから炭素-ハロゲン結合を有する基質を還元し得る。一方、アリールラジカルに由来する還元体などが確認されなかったことから、スチレン誘導体と同様に一電子還元は可能であるが、速やかに逆電子位移動が起こっていることが推測される。

次にラクトン化の機構について確認するため、 $^{18}\text{O}$  標識実験を行った(**Fig. 6**).



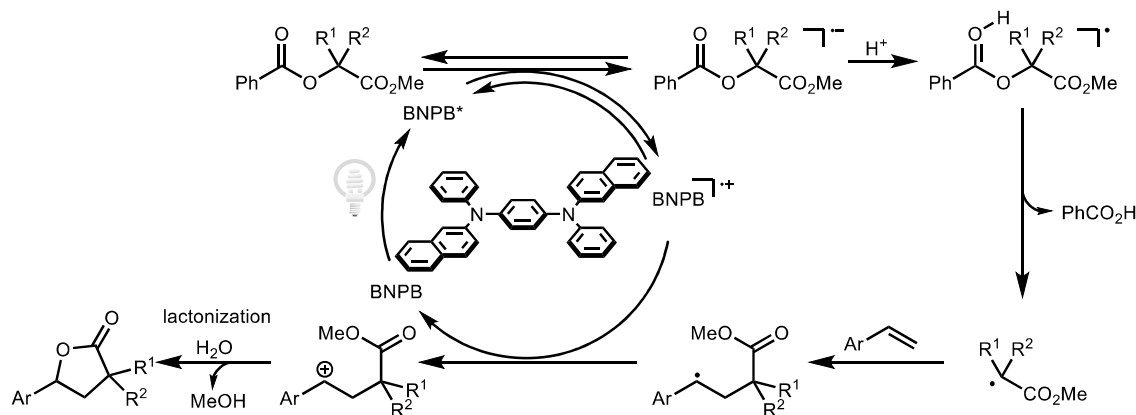
**Fig. 6**

$^{18}\text{O}$  ラベリングされた水を用いて反応を行ったところ、ラクトン内に  $^{18}\text{O}$  が導入されたことを確認した。本結果からラクトンの形成時には添加している水が関与していることが考えられる。一方、 $^{18}\text{O}$  の比率があまり高くないことから、エステル上の酸素原子がラクトンの形成に寄与していることも否定できない。



## 第6節 推定反応機構

以上の結果から推定反応機構を **Scheme 33** にまとめる。



**Scheme 33**

励起された光触媒がエステルを一電子還元することで、対応するラジカルイオン対を形成する。この段階は可逆的であることが予想されるが、生じたエステルのアニオンラジカルに対してプロトンが付加することで、不可逆的な $\beta$ 開裂によりカルボン酸と第三級アルキルラジカルが生成する。この機構は Reiser<sup>[25]</sup>らによって量子化学計算を用いて説明されており、エステルが一電子還元されると、電子はベンゾエート上の芳香環に局在化する。一方、プロトン化により中性なラジカルとなると芳香環に局在化していた電子は炭素-酸素結合の反結合性軌道を占有することで、炭素-酸素結合が開裂する。不可逆的に生じた第三級アルキルラジカルはスチレン誘導体の $\beta$ 位に対して付加する。生じたベンジルラジカルはBNPBのカチオンラジカル種によって一電子酸化されることでカチオン種を形成するとともに触媒サイクルが完了する。カチオンに対して水またはエステル上の酸素原子が反応することで、ラクトンが得られる機構を推定している。

## 第7節 小括

本反応では安定なエステルをラジカル前駆体とし、高い還元電位を有する有機光触媒による一電子還元によりエステル上の炭素—酸素結合が切断され、第三級アルキルラジカルが生成し、ラクトンが合成可能なことを見出した。第三級アルキルラジカル前駆体は一電子酸化あるいは一電子還元によって第三級アルキルラジカルが生成しやすいように設計されていることから前駆体の安定性や保存性に懸念があった。一方、安定なエステルは高い還元電位を有するため、アルキルラジカルを生成するためには強力な還元剤を必要とすることから、その多くが還元反応に利用されるなど反応制御が困難であった。本研究では有機分子を光触媒とし、エステルをラジカル前駆体として利用することができ、さらには炭素—炭素結合形成などの反応制御を行うことが可能である。機構解明実験ではサイクリックボルタンメトリーや消光実験により、励起した光触媒がエステルを一電子還元していることを確認した。

本研究は安定性の高いエステルを第三級アルキルラジカル前駆体として利用可能であるため、保存性の良い新しい試薬として利用可能である。また有機光触媒によって反応制御を行うことが可能であるため、ラクトン化以外の多彩な反応の開発が期待される。

## 第 8 節 実験項

### 1. General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica Flash® P60 (SiliCycle, 40-63  $\mu\text{m}$ ) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm),  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were obtained using a JEOL 500 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard  $\delta = 7.26$ ) in  $\text{CDCl}_3$ , unless otherwise noted. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.16$ ), unless otherwise noted. High resolution mass analyses (HRMS) were obtained using an ACQUITY UPLC/TOF-MS for ESI. Infrared spectra were recorded on Agilent Technologies Cary 630 FTIR. Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich, and Wako and directly used without further purification. UV-visible absorption spectra were recorded on a JASCO V-750 spectrometer. Fluorescence spectra were recorded on a JASCO FP-8250 fluorescence spectrometer.

### The light source and the material of the irradiation vessel

Hepatochem EvoluChem™ PhotoRedOx Device, equipped with EvoluChem™ LED 18W light. A cardboard cover was placed over the reactor during reactions. Capable of carrying out up to 8 reactions at one time (4 mL vials).

LED light manufacture: EvoluChem™

Model: EvoluChem LED 18W, P205-18-1 365 nm

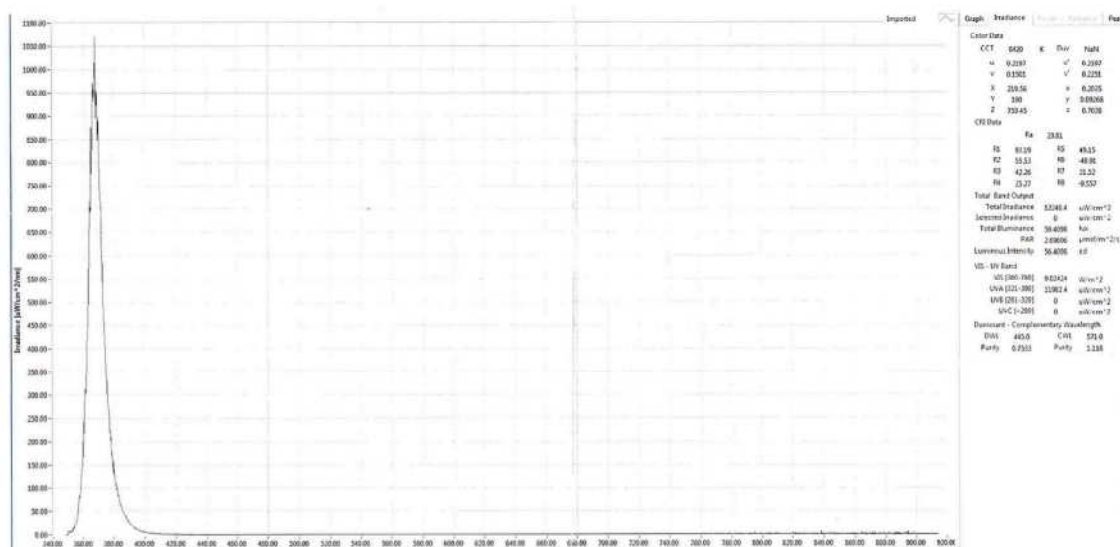
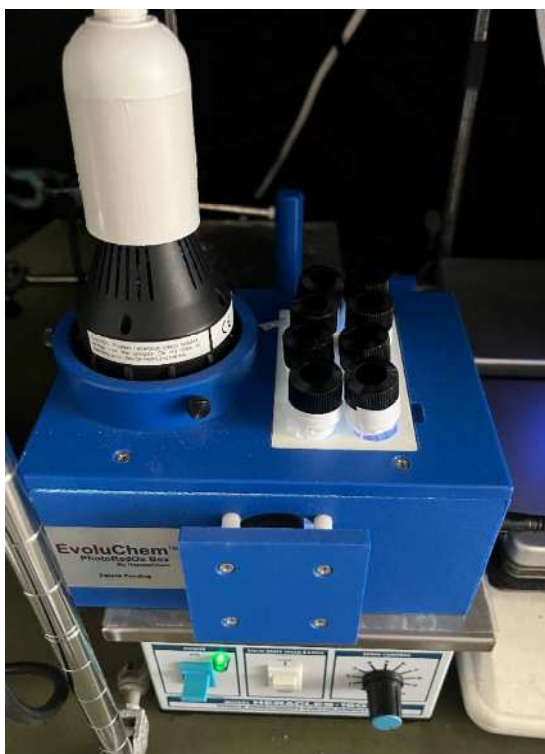


Figure S1. Spectral distribution and intensity

Material of the irradiation vessel: borosilicate reaction vial

Not use any filters



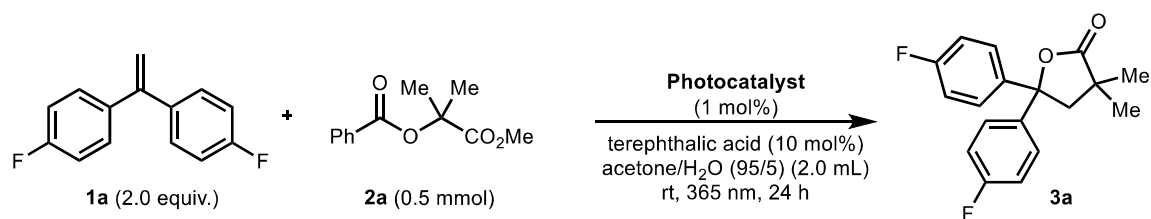
**Figure S2.** Photoredox reaction set-up.

### **General procedure for the synthesis of 3**

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding ester **2** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), BNPB(N,N'-Di(2-naphthyl)-N,N'-diphenyl-1,4-phenylenediamine) (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%) and terephthalic acid (8.3 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol%). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), Styrene **1** (1.0 mmol, 2.0 equiv.), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and dried acetone (1.9 mL) were added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 24 h. After this time, the reaction mixture was dried over MgSO<sub>4</sub> and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. After the mixture was concentrated by evaporation, the residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3**.

## 2. Optimization and Comparison of Reaction Conditions

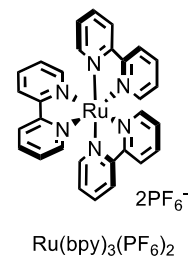
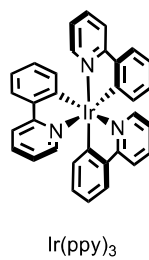
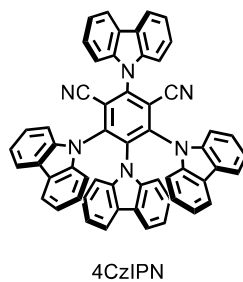
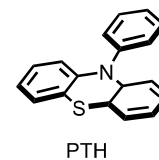
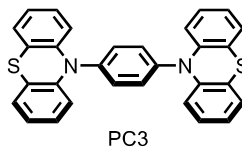
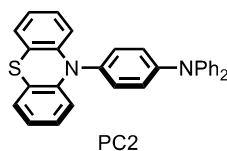
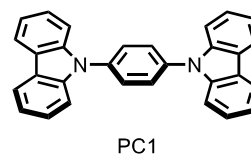
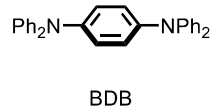
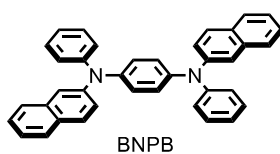
Table S1. Optimization of photocatalyst



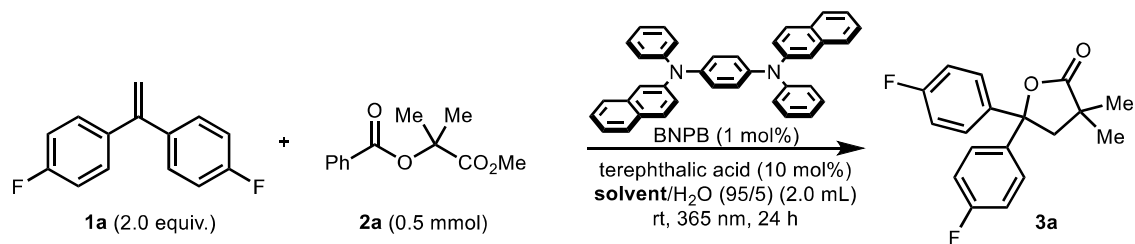
photocatalyst	NMR-yield (%) <sup>a</sup>
BNPB	>99, 86 <sup>b</sup>
BDB	61
PC1	0
PC2	49
PC3	40
PTH	33
4CzIPN <sup>c</sup>	0
Ir(ppy) <sub>3</sub> <sup>c</sup>	0
Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> <sup>c</sup>	0

<sup>a</sup>NMR yields were determined using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

<sup>b</sup>isolated yield. <sup>c</sup>Irradiation of 18W 450 nm LED



**Table S2. Optimization of solvent**

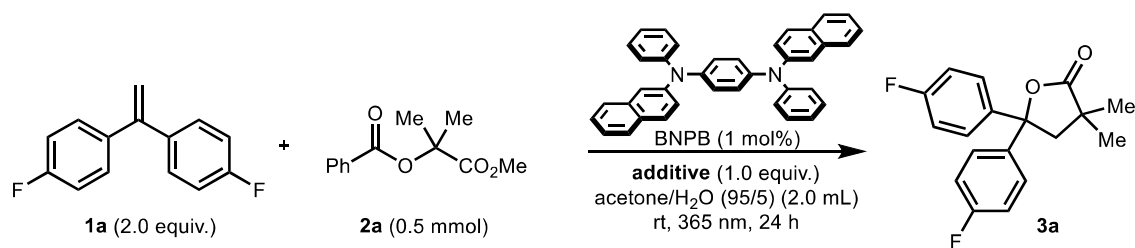


solvent	NMR-yield (%) <sup>a</sup>
acetone	>99, 86 <sup>b</sup>
MeCN (18 h)	87
1,4-dioxane	0
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
toluene	0
DMF	0

<sup>a</sup>NMR yields were determined using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

<sup>b</sup>isolated yield

**Table S3. Optimization of additive (stoichiometric amount)**

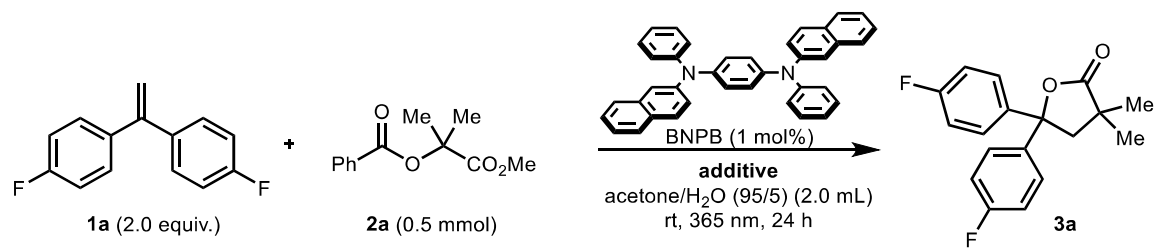


additive	NMR-yield (%) <sup>a</sup>
none	49
acetic acid	39
PTSA•H <sub>2</sub> O	58
glycine	>99, 88 <sup>b</sup>
benzoic acid	42
terephthalic acid	>99, 86 <sup>b</sup>
1,3,5-benzenetricarboxylic acid	43
Zn(OTf) <sub>2</sub>	>99, 83 <sup>b</sup>
ZnBr <sub>2</sub>	76, 97
AgOTf	0
AlCl <sub>3</sub>	68

<sup>a</sup>NMR yields were determined using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

<sup>b</sup>isolated yield

**Table S4. Optimization of additive (catalytic amount)**



additive	NMR-yield (%) <sup>a</sup>
glycine (50 mol%)	42
glycine (10 mol%)	9
terephthalic acid (50 mol%)	>99, 87 <sup>b</sup>
terephthalic acid (10 mol%)	>99, 86 <sup>b</sup>
ZnBr <sub>2</sub> (50 mol%)	92, 86 <sup>b</sup>
ZnBr <sub>2</sub> (10 mol%)	>99, 87 <sup>b</sup>
Zn(OTf) <sub>2</sub> (50 mol%)	>99, 92 <sup>b</sup>
Zn(OTf) <sub>2</sub> (10 mol%)	>99, 88 <sup>b</sup>

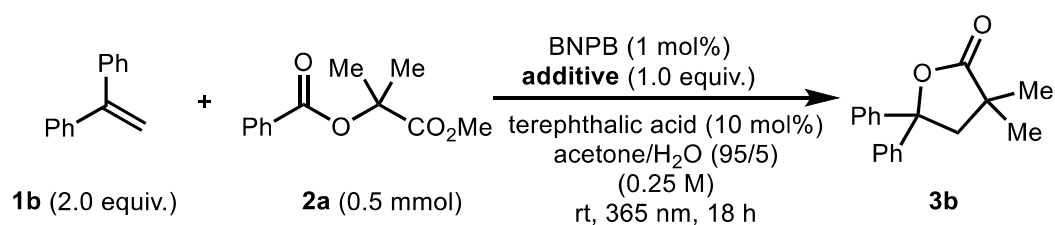
<sup>a</sup>NMR yields were determined using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

<sup>b</sup>isolated yield

### 3. Mechanistic Studies

#### #1: Radical inhibitor test

Following the general procedure for esterification, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu$ L, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL), acetone (1.9 mL) and 1,4-dinitrobenzene (84.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) as single electron transfer inhibitor or TEMPO (78.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) or BHT (110.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) as radical inhibitor. The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with 365nm LED (18 W). After this time, the reaction mixture was dried over MgSO<sub>4</sub> and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



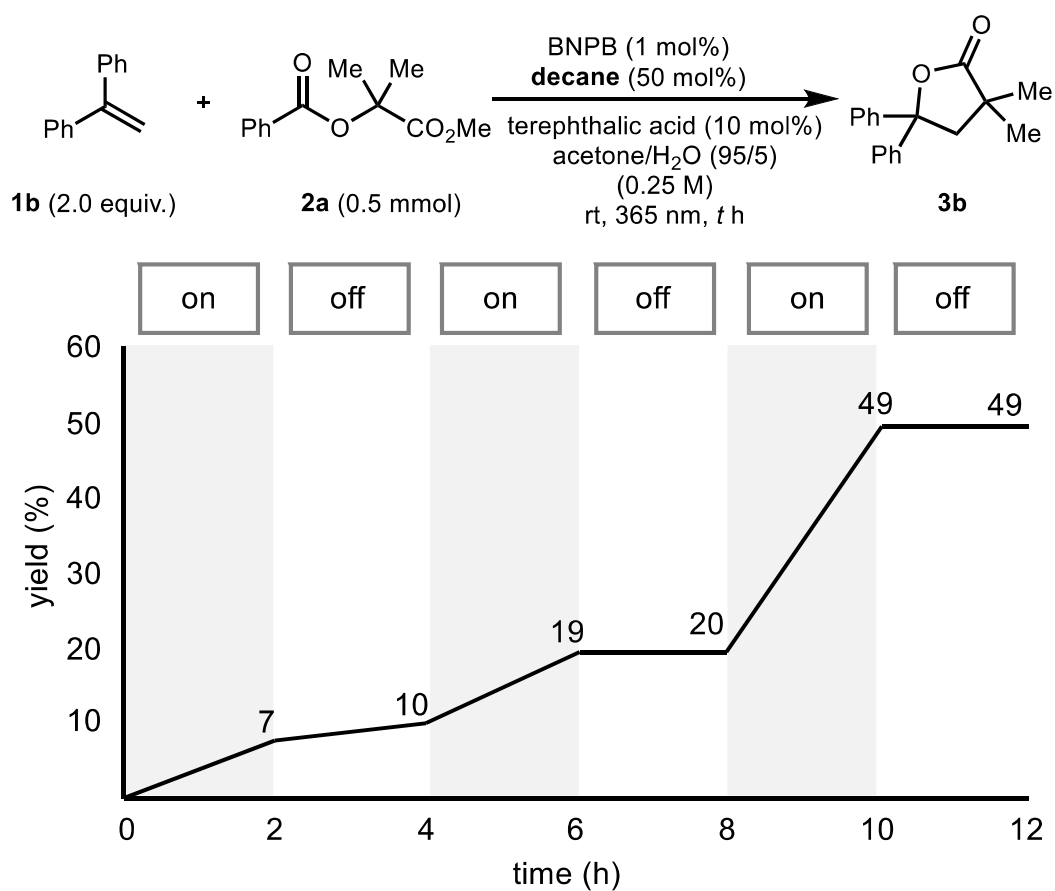
additive	yield
none	96% <sup>NMR</sup> , 91%
TEMPO	0%
BHT	84% <sup>NMR</sup>
1,4-dinitrobenzene	0%

**Figure S1.** Radical inhibitor test



## #2: Light switched on-off experiment

Following the general procedure for esterification, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu$ L, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL), acetone (1.9 mL) and decane (35.6 mg, 50 mol%) as an internal standard. The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with 365nm LED (18 W). The product yields were determined by GC-MS analysis using decane as an internal standard.

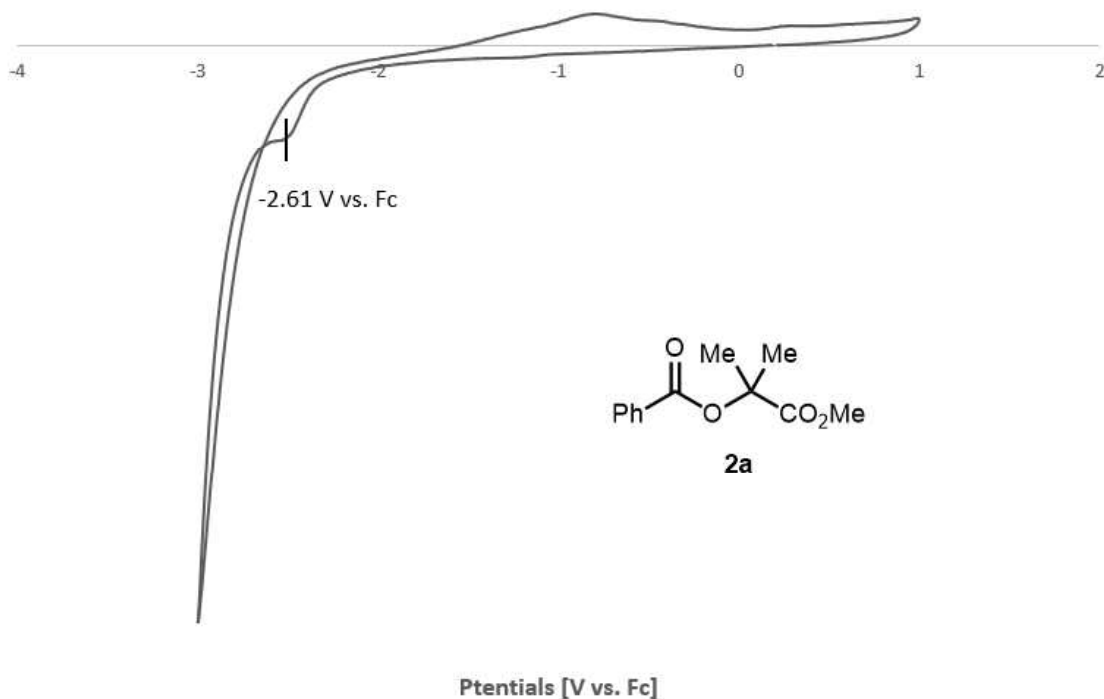


**Figure S2.** The time profile of light switched on-off experiment

### #3: Photophysical and Electrochemical Measurements

#### Cyclic Voltammograms for Alkyl Benzoates

Cyclic voltammetry was performed using Hokutodenkou HZ-5000 analyzer under N<sub>2</sub> at room temperature. The measurement was performed in acetonitrile ([compound] = 1.0 mM, [(NBu<sub>4</sub>)PF<sub>6</sub>] = 0.10 M) with platinum disk (working electrode), wire electrode (counter electrode), and a Ag/AgNO<sub>3</sub> reference electrode. The scan rate was 100 mV/s. Ferrocene (Fc) was used as a reference.

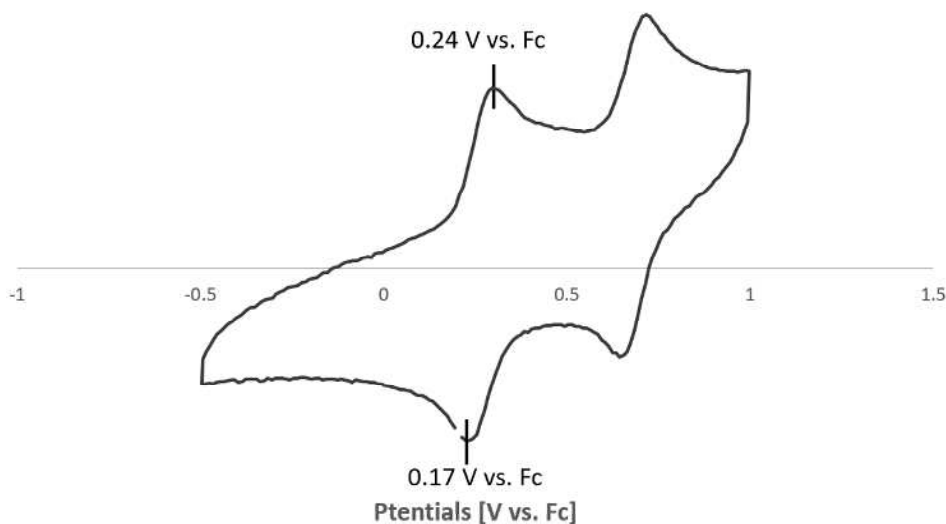


**Figure S3.** Cyclic Voltammograms for Alkyl Benzoates

The reduction potential of ester 2a:  $E_{OX} = -2.61$  V vs. Fc

### Electrochemical properties of BNPB

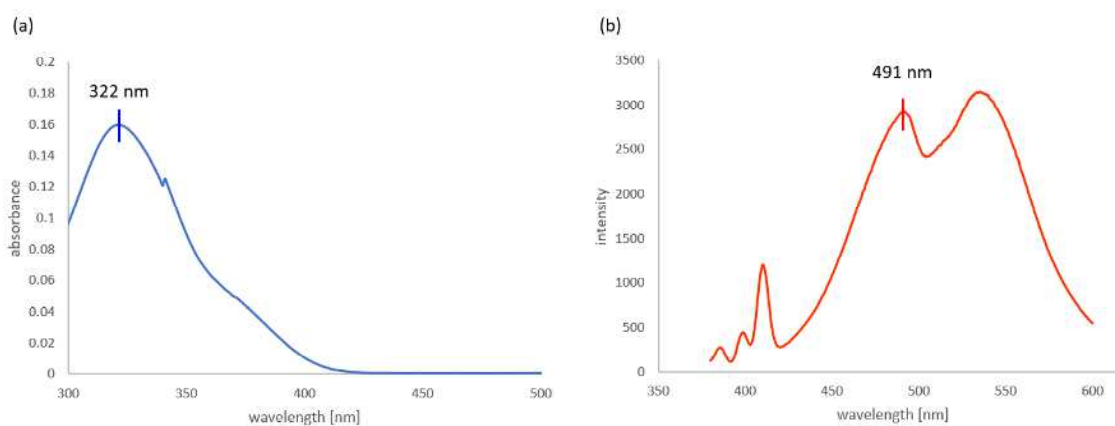
The measurements of cyclic voltammetry (CV) of 1,4-bis(diphenylamino)benzene (BDB) were performed in acetonitrile ([BNPB] = 1.0 mM, [(NBu<sub>4</sub>)PF<sub>6</sub>] = 0.10 M) with platinum disk (working electrode), wire electrodes (counter electrode) and a Ag/AgNO<sub>3</sub> reference electrode. The scan rates were 100 mV/s. Ferrocene (Fc) was used as a reference. BNPB; E<sub>1/2ox</sub> = +0.21 V vs. Fc



**Figure S4.** Cyclic Voltammogram for BNPB.

### Photochemical properties

The measurement of UV-vis spectra of BDB was performed in acetonitrile ([BNPB] = 1.0 × 10<sup>-5</sup> M) under air at room temperature. The emission measurement (λ<sub>ex</sub>: 365 nm) of BNPB was performed in acetonitrile ([BNPB] = 1.0 × 10<sup>-6</sup> M) under N<sub>2</sub> at room temperature.



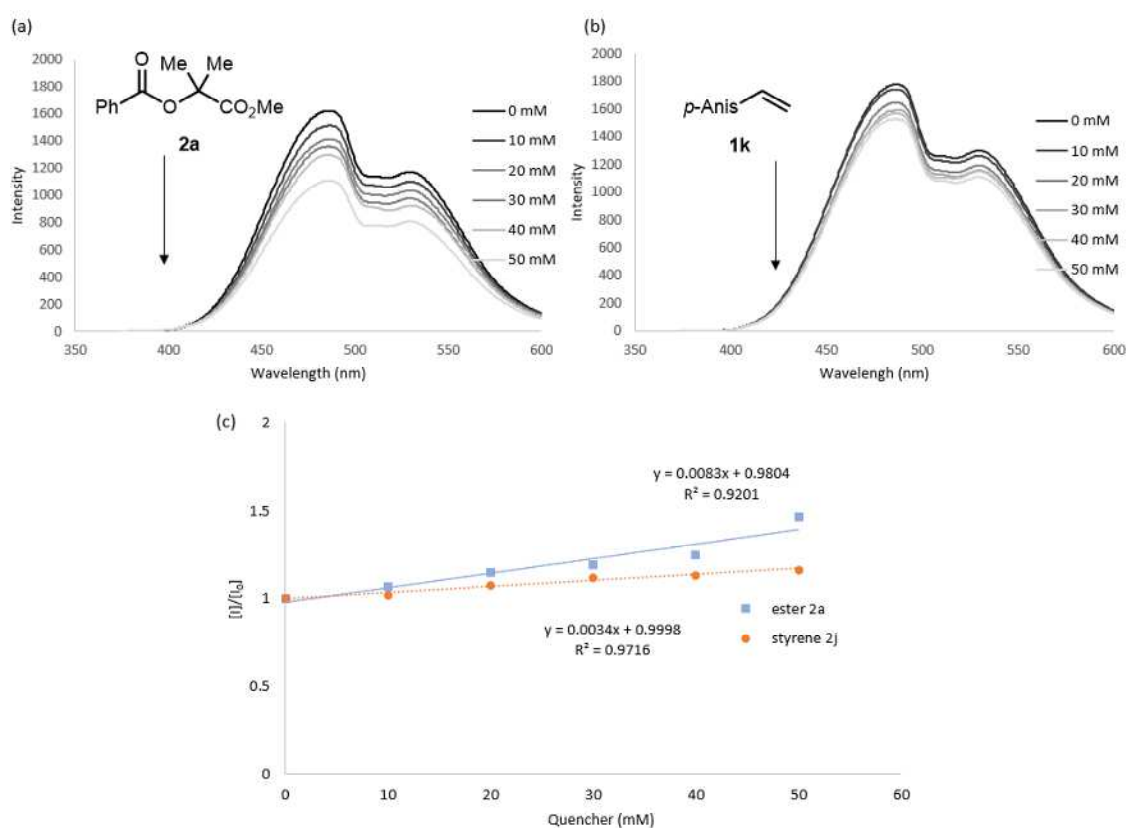
**Figure S5.** (a) UV-Vis Spectrum of BNPB. (b) Emission Spectrum for BNPB.

The reducing power of BNPB in the excited state was estimated from the equation below.

$$E_{ox}^* = E_{1/2ox} - E_{0,0} \quad (E_{0,0} \doteq hc/\lambda_{em}) = -2.89 \text{ V vs. Fc}$$

#### #4: Luminescence quenching experiment

All BNPB solutions were excited at 365.0 nm and the emission intensity at 486.5 nm was observed. In a typical experiment, the acetone solution of BNPB was added the appropriate amount of quencher in a 1.0 cm quartz cuvette. After preparing the solution, the emission spectra of the samples were collected. Stern–Volmer quenching experiments of **1k** and **2a** were performed by using BNPB in acetone. The emission intensity of BNPB, which was excited at 365.0 nm, was weakened more efficiently in the presence of ester **2a** than in the presence of styrene **1k**, suggesting that a SET process was efficiently occurred between BNPB and ester **2a**.



**Figure S6.** Luminescence spectral changes of BNPB ( $5.0 \times 10^{-6}$  M,  $\lambda_{\text{ex}} = 365$  nm) upon the addition of (a) **1k** (b) **2a** as quencher in degassed acetone, and (c) Stern-Volmer plot.

### #5: <sup>18</sup>O-Isotopic labeling experiment

Following the general procedure above, using ester **2a** (44.4 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (70 μL, 0.4 mmol, 2.0 equiv.), BNBPB (1.0 mg, 2.0 μmol, 1.0 mol%), terephthalic acid (3.3 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub><sup>18</sup>O (40 μL) and acetone (0.76 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3b** (49.8 mg, 93%).

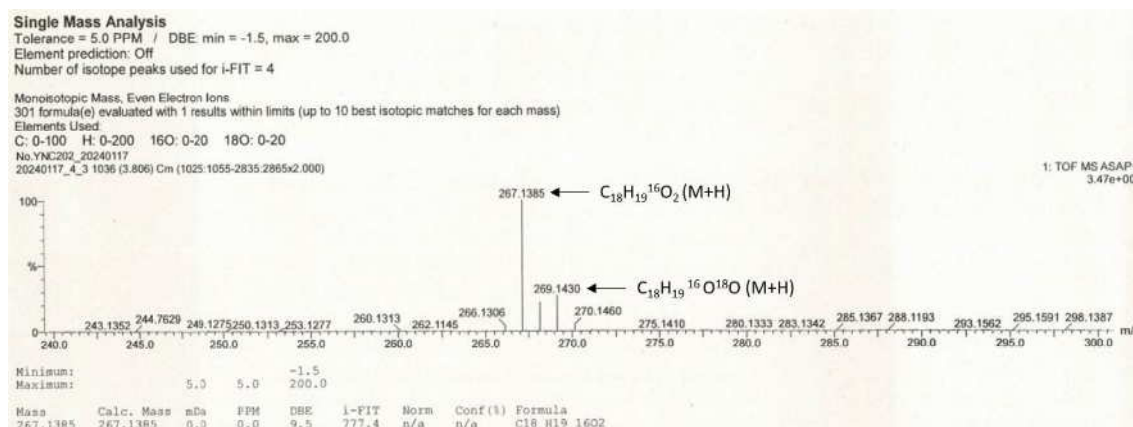
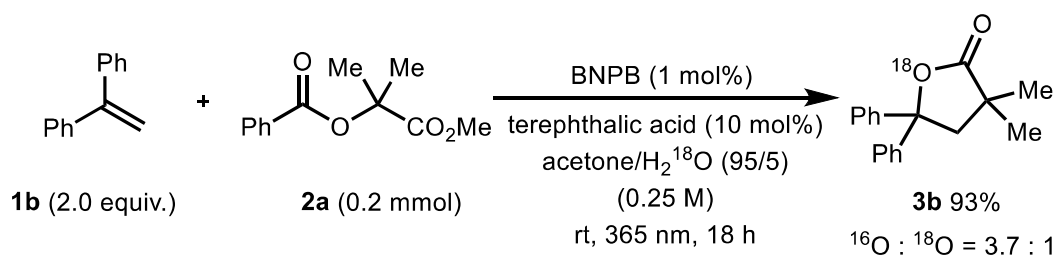
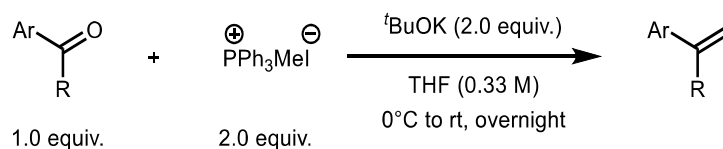


Figure S7. ACQUITY UPLC/TOF-MS for ESI for the <sup>18</sup>O-Isotopic labeled **3b** as H<sup>+</sup> adducts.

## 4. General procedure

### General procedure for the synthesis of **1**

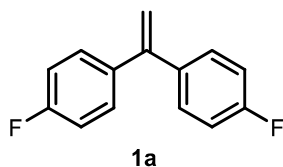
Styrene derivatives (**1**) were synthesized by Wittig reactions.



An oven-dried 200 mL round-bottom flask equipped with magnetic stir bar was charged with methyltriphenylphosphonium iodide (2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (2.0 equiv.). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, ketone (1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature. After this time, the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography, eluting hexane-EtOAc to afford the product **1**.

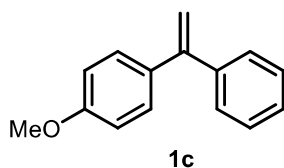
*Commercially available materials: **1b**, **1k***

1,1-bis(4-fluorophenyl)ethene (**1a**)<sup>1</sup>



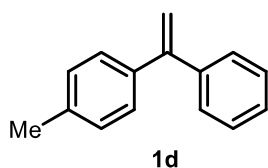
Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (16.1692 g, 40 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (4.4884 g, 40 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (60 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4,4'-difluorobenzophenone (4364.0 mg, 20 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1,1-Bis(4-fluorophenyl)ethene **1a** (3416.5 mg, 79%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.39 (s, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.27-7.31 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 114.3, 115.2 (d, *J* = 21.4 Hz), 129.9 (d, *J* = 8.0 Hz), 137.5, 148.2, 162.7 (d, *J* = 247 Hz). <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: -114.3.

1-methoxy-4-(1-phenylethenyl)benzene (**1c**)<sup>2</sup>



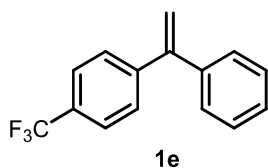
Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (8084.6 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (2244.2 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (30 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-methoxybenzophenone (2122.5 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1-Methoxy-4-(1-phenylethenyl)benzene **1c** (1907.9 mg, 91%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.82 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.4, 113.1, 113.7, 127.8, 128.3, 128.5, 129.5, 134.1, 142.0, 149.7, 159.5.

#### 1-methyl-4-(1-phenylethenyl)benzene (**1d**)<sup>2</sup>



Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-methylbenzophenone (981.3 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1-Methyl-4-(1-phenylethenyl)benzene **1d** (744.0 mg, 77%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.3, 113.8, 127.8, 128.3, 128.3, 128.4, 129.0, 137.7, 138.7, 141.8, 150.0.

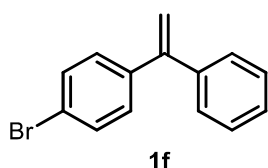
#### 1-(1-phenylvinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (**1e**)<sup>3</sup>



Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (8084.6 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (2244.2 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas

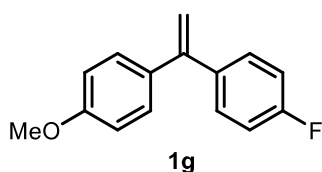
(purity 99.95%), THF (30 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-methylbenzophenone (2502.2 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1-(1-phenylvinyl)-4-(trifluoromethyl)benzene **1e** (1106.9 mg, 45%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.52 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (m, *J* = 8.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 116.1, 124 (q, *J* = 272 Hz), 125 (q, *J* = 3.7 Hz), 128.3, 128.3, 128.5, 128.7, 130.0 (q, *J* = 32 Hz), 140.8, 145.3, 149.1. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: -62.4.

#### 1-bromo-4-(1-phenylvinyl)benzene (**1f**)<sup>1</sup>



Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-bromobenzophenone (1305.6 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1-bromo-4-(1-phenylvinyl)benzene **1f** (801.6 mg, 62%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.45 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 114.9, 121.9, 128.1, 128.3, 128.4, 130.0, 131.4, 140.5, 141.0, 149.1.

#### 1-fluoro-4-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)benzene (**1g**)<sup>4</sup>

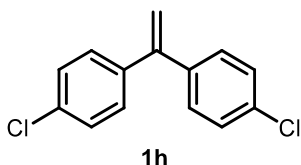


Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (8084.6 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (2244.2 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (30 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-Fluoro-4'-methoxybenzophenone (2300.7 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1-fluoro-4-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl)benzene **1g** (2191.8 mg, 96%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.83 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* =



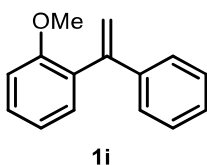
5.5 and 8.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.4, 113.0, 113.7, 115.1 (d,  $J = 21.3$  Hz), 129.5, 130.0 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 133.9, 138 (d,  $J = 3.1$  Hz), 148.7, 159.6, 162 (d,  $J = 247$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -114.8.

1,1-bis(4-chlorophenyl)ethene (**1h**)<sup>1</sup>



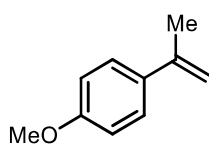
Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and  $t\text{BuOK}$  (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 1 h. After stirring, 4,4'-Dichlorobenzophenone (1255.6 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1,1-bis(4-chlorophenyl)ethene **1h** (651.7 mg, 52%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.45 (s, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H), 7.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 115.3, 128.6, 129.6, 134.0, 139.6, 148.1.

1-methoxy-2-(1-phenylvinyl)benzene (**1i**)<sup>5</sup>



Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (8084.6 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) and  $t\text{BuOK}$  (2244.2 mg, 20 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (30 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 1 h. After stirring, 2-methoxybenzophenone (2122.5 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1-methoxy-2-(1-phenylvinyl)benzene **1i** (2068.4 mg, 99%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.64 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.7, 111.3, 115.5, 120.7, 126.5, 127.4, 128.1, 129.1, 131.2, 131.4, 141.2, 147.1, 157.2.

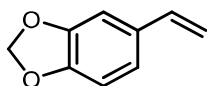
1-isopropenyl-4-methoxybenzene (**1j**)<sup>6</sup>



**1j**

Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-methoxybenzophenone (750.9 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1-isopropenyl-4-methoxybenzene **1j** (737.0 mg, 99%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.13 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.0, 55.4, 110.8, 113.7, 126.7, 133.9, 142.7, 159.2.

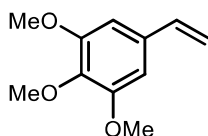
5-vinylbenzo[*d*][1,3]dioxole (**1k**)<sup>7</sup>



**1k**

Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, piperonal (750.7 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 5-vinylbenzo[*d*][1,3]dioxole **1k** (834.5 mg, 113%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.63 (dd, *J* = 10.9 and 17.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 101.2, 105.5, 108.3, 112.1, 121.4, 132.2, 136.5, 147.5, 148.1.

3,4,5-trimethoxystyrene (**1m**)<sup>8</sup>

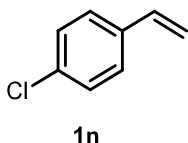


**1m**

Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde

(981.0 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 3,4,5-trimethoxystyrene **1m** (977.5 mg, 101%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 5.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.60-6.66 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 56.1, 61.0, 103.2, 113.4, 133.4, 136.8, 137.9, 153.3.

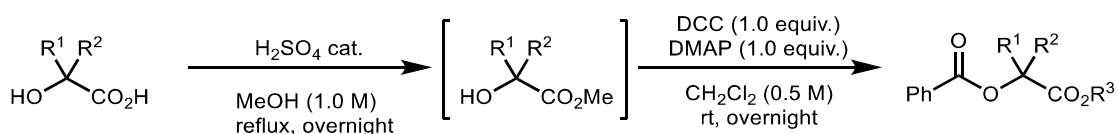
4-chlorostyrene (**1n**)<sup>9</sup>



Following the general procedure above, methyltriphenylphosphonium iodide (4042.3 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) and <sup>t</sup>BuOK (1122.1 mg, 10 mmol, 2.0 equiv.) were added. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), THF (15 mL) was added into the vial by syringe under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was vigorously stirred at 0°C for 1 h. After stirring, 4-chlorobenzaldehyde (702.9 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 4-chlorostyrene **1n** (342.2 mg, 49%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.28 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 11.0 and 17.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 114.6, 127.6, 128.8, 113.5, 135.8, 136.1.

### General procedure for the synthesis of **2**

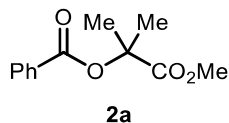
Ester derivatives (**2**) were synthesized by condensation.



A 50 mL round-bottom flask equipped with magnetic stir bar was charged with Glycolic Acid derivatives (1.0 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 drops) and methanol were added. The reaction mixture was vigorously stirred at 80°C for overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated by rotary evaporation. the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated.

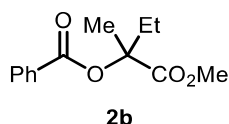
A 50 mL vial equipped with magnetic stir bar was charged with benzoic acid (1.0 equiv.), corresponding alcohol (1.0 equiv.), DCC (N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide) (1.0 equiv.), DMAP (4-Dimethylaminopyridine) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added. The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for overnight. After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the corresponding ester **2**.

1-methoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl benzoate (**2a**)<sup>10</sup>



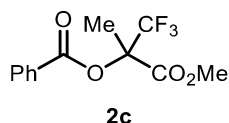
Following the general procedure above, benzoic acid (2442.2 mg, 20 mmol, 1.0 equiv.), alcohol (2.3 mL, 20 mmol, 1.0 equiv.), DCC (4126.6 mg, 20 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (2443.4 mg, 20 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1-methoxy-2-methyl-1-oxopropan-2-yl benzoate **2a** (4090.4 mg, 92%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 24.8, 52.5, 78.7, 128.4, 129.8, 130.1, 133.2, 165.5, 173.2.

1-methoxy-2-methyl-1-oxobutan-2-yl benzoate (**2b**)



Following the general procedure above, 2-Hydroxy-2-methylbutyric Acid (236.2 mg, 20 mmol, 1.0 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.1 mL) and methanol (40 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred at 80°C for overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated by rotary evaporation. the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated, yielded the corresponding alcohol. Then, benzoic acid (854.8 mg, 7 mmol, 1.0 equiv.), alcohol (925.1 mg, 7 mmol, 1.0 equiv.), DCC (1444.3 mg, 7 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (855.2 mg, 7 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature, yielded the 1-methoxy-2-methyl-1-oxobutan-2-yl benzoate **2b** (1308.6 mg, 79%); IR (neat) ν 2948, 1716, 1451, 1277, 1107 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.97 (dq, *J* = 7.5 and 14.0 Hz, 1H), 2.10 (dq, *J* = 7.5 and 14.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.9, 21.0, 31.5, 52.4, 81.6, 128.5, 129.8, 130.2, 133.2, 165.5, 172.9.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 237.1127; found 237.1127.

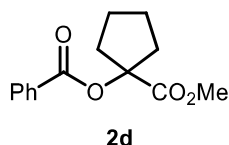
1,1,1-trifluoro-3-methoxy-2-methyl-3-oxopropan-2-yl benzoate (**2c**)



Following the general procedure above, 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid (1580.8

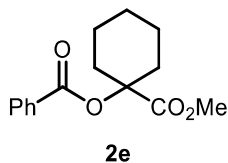
mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 drops) and methanol (20 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred at 80°C for overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated by rotary evaporation. the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated, yielded the corresponding alcohol. Then, benzoic acid (1221.2 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), DCC (2063.3 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (1221.7 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1,1,1-trifluoro-3-methoxy-2-methyl-3-oxopropan-2-yl benzoate **2c** (1618.8 mg, 59%); IR (neat)  $\nu$  2958, 2118, 1759, 1731, 1451, 1265, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 16.8, 53.7, 80 (q, *J* = 30.4 Hz), 123 (q, *J* = 284 Hz), 128.7, 128.7, 130.2, 134.1, 164.3, 165.7. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -78.3.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 277.0688; found 277.0689.

#### 1-(methoxycarbonyl)cyclopentyl benzoate (**2d**)



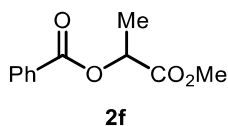
Following the general procedure above, 1-Hydroxycyclopentanecarboxylic acid (1301.4 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.1 mL) and methanol (20 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred at 80°C for overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated by rotary evaporation. the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated, yielded the corresponding alcohol. Then, benzoic acid (610.6 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), alcohol (720.9 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), DCC (1031.7 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (610.9 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1-(methoxycarbonyl)cyclopentyl benzoate **2d** (434.8 mg, 35%); IR (neat)  $\nu$  2953, 2875, 1742, 1715, 1450, 1284, 1167, 1107, 1069, 709 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-1.88 (m, 4H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24.9, 37.3, 52.6, 88.2, 128.5, 129.9, 130.1, 133.3, 166.0, 173.0.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 249.1127; found 249.1129.

#### 1-(methoxycarbonyl)cyclohexyl benzoate (**2e**)



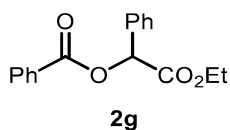
Following the general procedure above, 1-Hydroxycyclohexanecarboxylic acid (2883.4 mg, 20 mmol, 1.0 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.2 mL) and methanol (20 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred at 80°C for overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated by rotary evaporation. the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated, yielded the corresponding alcohol. Then, benzoic acid (610.6 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), alcohol (791.0 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), DCC (1031.7 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (610.9 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1-(methoxycarbonyl)cyclohexyl benzoate **2e** (738.6 mg, 56%); IR (neat)  $\nu$  2941, 2857, 1743, 1710, 1450, 1235, 1068 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31-1.41 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 5H), 1.88 (dt, *J* = 4.2 and 12.3 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.6, 25.2, 32.4, 52.5, 80.4, 128.5, 129.9, 130.3, 133.3, 165.3, 173.4.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 263.1283; found 263.1286.

1-(methoxycarbonyl)cyclohexyl benzoate (**2f**)<sup>11</sup>



Following the general procedure above, lactic acid (900.8 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 drops) and methanol (20 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred at 80°C for overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated by rotary evaporation. the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated, yielded the corresponding alcohol. Then, benzoic acid (1221.2 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), DCC (2063.3 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (1221.7 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 1-methoxy-1-oxopropan-2-yl benzoate **2f** (868.1 mg, 42%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17.2, 52.5, 69.1, 128.5, 129.5, 129.9, 133.4, 166.0, 171.4.

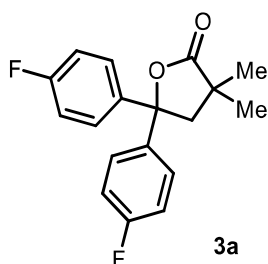
2-ethoxy-2-oxo-1-phenylethyl benzoate (**2g**)<sup>12</sup>



Following the general procedure above, benzoic acid (610.6 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), alcohol (610.6 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), DCC (1031.7 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (610.9 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) were added. The reaction mixture was vigorously stirred overnight at reflux temperature, yielded the 2-ethoxy-2-oxo-1-phenylethyl benzoate **2g** (1195.4 mg, 84%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.15-4.29 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 3H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.1, 61.9, 75.1, 127.8, 128.6, 129.0, 129.4, 129.4, 130.1, 133.6, 134.2, 166.0, 168.9.

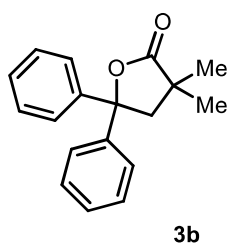
### General procedure for the synthesis of 3

5,5-bis(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3a**)



Following the general procedure above, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1a** (216.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3a** (129.5 mg, 86%); IR (neat) ν 2979, 2933, 1779, 1599, 1505, 1223, 1152, 1046 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (s, 6H), 2.87 (s, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.37-7.41 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.8, 40.7, 50.1, 85.4, 115.6 (d, *J* = 21.6 Hz), 126.9 (d, *J* = 8.2 Hz), 140.5 (d, *J* = 3.2 Hz), 162.0 (d, *J* = 247 Hz), 181.0. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: -114.3.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 303.1197; found 303.1198.

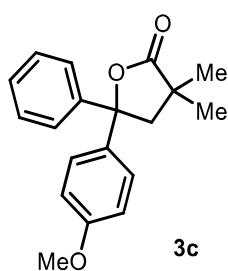
3,3-dimethyl-5,5-diphenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3b**)<sup>13</sup>



Following the general procedure above, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175

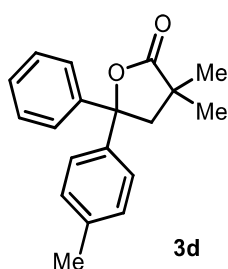
$\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3b** (121.0 mg, 91%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (s, 6H), 2.93 (s, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.9, 40.7, 50.0, 86.3, 125.1, 127.7, 128.7, 144.8, 181.4.

#### 5-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-phenyldihydrofuran-2(3H)-one (**3c**)



Following the general procedure above, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1c** (210.3 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3c** (122.4 mg, 83%); IR (neat)  $\nu$  2969, 1762, 1510, 1234, 1151, 1032  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.9, 40.8, 50.0, 55.3, 86.2, 113.9, 125.0, 126.5, 127.6, 128.7, 136.8, 145.1, 159.0, 181.5; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 297.1491; found 297.1492.

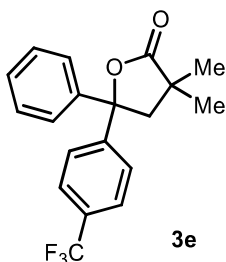
#### 3,3-dimethyl-5-phenyl-5-(p-tolyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**3d**)<sup>14</sup>



Following the general procedure above, using ester **2a** (111.3 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1d** (194.3 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3c** (131.6 mg, 94%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.80-2.87 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.1, 25.9, 40.7, 50.0, 86.3, 125.0, 125.1, 127.6, 128.7, 129.4, 137.4, 141.8, 145.0, 181.5.

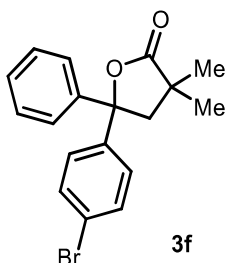


3,3-dimethyl-5-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**3e**)



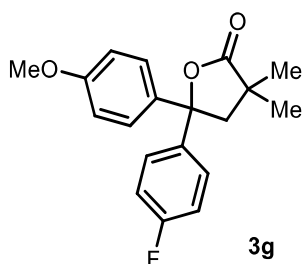
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.3 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1e** (248.3 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3e** (137.2 mg, 82%); IR (neat)  $\nu$  2975, 1773, 1617, 1323, 1234, 1110, 1068 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.87 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.00 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.59 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.7, 25.9, 40.6, 49.8, 85.7, 124 (d,  $J$  = 212 Hz), 125.0, 125.4, 125.8 (d,  $J$  = 3.7 Hz), 128.1, 128.9, 130 (q,  $J$  = 32.6 Hz), 143.9, 148.9, 180.9. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -62.5.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 335.1259; found 335.1261.

5-(4-bromophenyl)-3,3-dimethyl-5-phenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3f**)



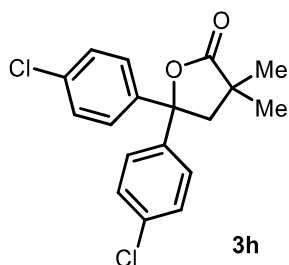
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1f** (259.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 24 h, yielded the product **3f** (133.7 mg, 77%); IR (neat)  $\nu$  2972, 2935, 2872, 1768, 1487, 1447, 1233, 1150 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.85 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 2.92 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 7.25 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 4H), 7.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.8, 25.9, 40.7, 49.8, 85.7, 121.8, 125.0, 126.9, 127.9, 128.8, 131.8, 144.0, 144.2, 181.0; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 345.0490; found 345.0492.

5-(4-fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3g**)



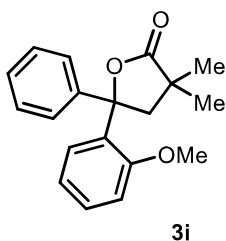
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1g** (228.3 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3g** (113.8 mg, 72%); IR (neat)  $\nu$  2974, 1764, 1609, 1506, 1224, 1153, 1048 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 2.81 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 2.90 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.86 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 5.2 and 8.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.8, 26.0, 40.8, 50.1, 55.4, 85.8, 114.0, 115.5 (d,  $J$  = 21.5 Hz), 126.5, 126.9 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 136.5, 141.0 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 159.1, 162.0 (d,  $J$  = 247 Hz), 181.3. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -114.8.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 315.1396; found 315.1398.

5,5-bis(4-chlorophenyl)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3H)-one (**3h**)



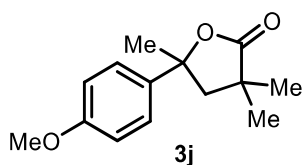
Following the general procedure above, using ester **2a** (110.8 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1h** (249.1 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3h** (150.9 mg, 90%); IR (neat)  $\nu$  2974, 1768, 1488, 1230, 1152, 1091 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.15 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 4H), 7.36 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.9, 40.7, 49.9, 85.2, 126.5, 129.1, 133.9, 143.0, 180.8; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 335.0606; found 335.0606.

5-(2-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-phenyldihydrofuran-2(3H)-one (**3i**)



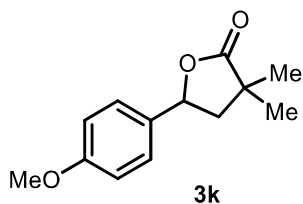
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1i** (210.3 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3i** (84.8 mg, 57%); IR (neat)  $\nu$  2971, 1765, 1487, 1457, 1283, 1239, 1149  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.99 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.7, 26.2, 40.4, 47.8, 55.4, 85.7, 111.8, 120.8, 126.4, 126.4, 127.6, 128.1, 129.4, 133.0, 143.3, 155.8, 181.9; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 294.1491; found 297.1491.

5-(4-methoxyphenyl)-3,3,5-trimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3j**)<sup>15</sup>



Following the general procedure above, using ester **2a** (111.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1j** (148.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3j** (95.6 mg, 82%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.31 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.53 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.0, 26.8, 32.3, 41.0, 50.7, 55.4, 83.5, 114.0, 125.3, 138.1, 158.8, 182.0.

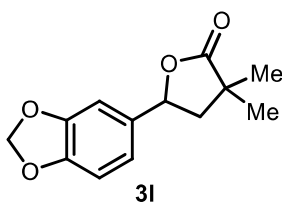
5-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3k**)<sup>16</sup>



Following the general procedure above, using ester **2a** (111.3 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1k** (134.2

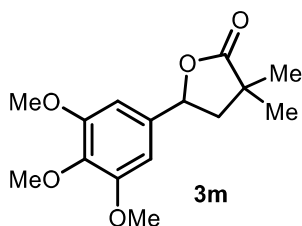
$\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3k** (68.6 mg, 62%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.08 (dd,  $J = 10.1$  and 12.8 Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 6.1$  and 12.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.40 (dd,  $J = 6.3$  and 10.1 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.2, 25.0, 41.0, 46.0, 55.4, 77.8, 114.2, 127.1, 131.2, 159.8, 181.9.

5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3l**)<sup>17</sup>



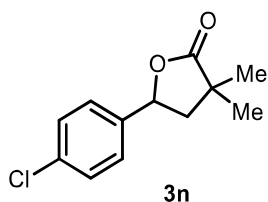
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.3 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1l** (148.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3l** (80.0 mg, 68%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.04 (dd,  $J = 6.7$  and 12.8 Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 6.2$  and 12.9 Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 6.1$  and 10.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.77-6.85 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.2, 25.0, 40.9, 46.1, 77.7, 101.4, 106.1, 108.4, 119.3, 133.2, 147.8, 148.1, 181.7.

3,3-dimethyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**3m**)<sup>17</sup>



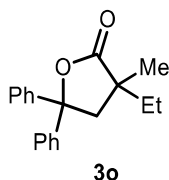
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1m** (194.2 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3m** (115.5 mg, 82%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.06 (dd,  $J = 10.1$  and 12.9 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J = 6.2$  and 12.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 5.40 (dd,  $J = 6.2$  and 10.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.2, 25.0, 40.9, 46.2, 56.2, 60.9, 77.7, 102.1, 135.2, 137.7, 153.6, 181.7.

5-(4-chlorophenyl)-3,3-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3n**)<sup>16</sup>



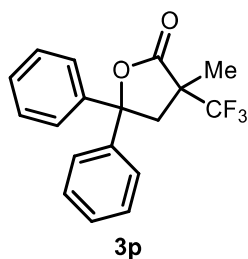
Following the general procedure above, using ester **2a** (111.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1n** (138.6 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) at room temperature under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3n** (54.5 mg, 48%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.02 (dd,  $J = 10.1$  and 12.9 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J = 6.2$  and 12.9 Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J = 6.2$  and 9.7 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24.3, 25.0, 40.9, 46.1, 77.0, 126.8, 129.1, 134.3, 138.1, 181.6.

#### 3-ethyl-3-methyl-5,5-diphenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3o**)



Following the general procedure above, using ester **2b** (118.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3o** (120.3 mg, 86%); IR (neat)  $\nu$  2968, 1763, 1449, 1217, 1085 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 2.83 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.43 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.7, 23.0, 30.9, 44.6, 46.9, 86.3, 125.0, 125.1, 127.6, 127.6, 128.6, 128.7, 144.8, 145.0, 181.0; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 281.1542; found 281.1544.

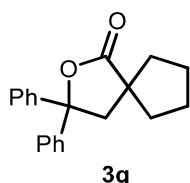
#### 3-methyl-5,5-diphenyl-3-(trifluoromethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**3p**)



Following the general procedure above, using ester **2c** (138.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175

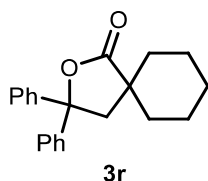
$\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3p** (120.5 mg, 75%); IR (neat)  $\nu$  1777, 1451, 1292, 1167, 1150, 1081, 1044, 993  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (s, 3H), 3.10 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 7.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.0, 43.7, 50.2 (q,  $J = 28.6$  Hz), 86.9, 125.2 (d,  $J = 4.6$  Hz), 125.4 (d,  $J = 281.1$  Hz), 128.3 (d,  $J = 12.6$  Hz), 128.9 (d,  $J = 31.4$  Hz), 143.3 (d,  $J = 73.8$  Hz), 172.0.  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -75.0.; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 321.1102; found 321.1103.

### 3,3-diphenyl-2-oxaspiro[4.4]nonan-1-one (**3q**)<sup>18</sup>



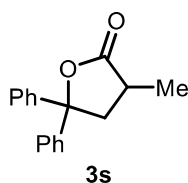
Following the general procedure above, using ester **2d** (123.9 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3q** (124.6 mg, 85%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.44 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.7, 38.3, 50.2, 86.8, 125.2, 127.7, 128.7, 144.6, 182.1.

### 3,3-diphenyl-2-oxaspiro[4.5]decan-1-one (**3r**)<sup>18</sup>



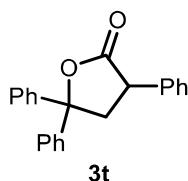
Following the general procedure above, using ester **2d** (123.9 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3r** (129.6 mg, 85%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23-1.37 (m, 5H), 1.58-1.69 (m, 5H), 2.95 (s, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.1, 25.2, 33.7, 45.3, 46.2, 86.7, 125.1, 127.6, 128.7, 145.0, 180.9.

### 3-methyl-5,5-diphenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3s**)<sup>13</sup>



Following the general procedure above, using ester **2f** (103.9 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3s** (101.3 mg, 80%); IR (neat)  $\nu$  2994, 2954, 1753, 1718, 1451, 1266, 1209, 1108  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.47 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.23 (dd,  $J = 7.8$  and 12.5 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.7, 35.3, 44.0, 87.4, 125.4, 125.4, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 142.8, 144.0, 178.8; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 253.1229; found 253.1229.

#### 3,5,5-triphenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**3t**)<sup>13</sup>

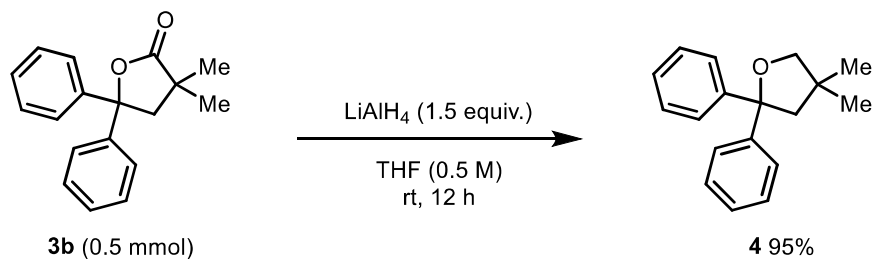


Following the general procedure above, using ester **2g** (142.4 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), **1b** (175  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), BNPB (2.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), terephthalic acid (8.3 mg, 0.05 mmol, 10 mol%),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) and acetone (1.9 mL) under irradiation of 18W 365 nm LED at room temperature for 18 h, yielded the product **3t** (67.8 mg, 43%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.99 (t,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 7.9$  and 12.7 Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 8.0$  and 12.9 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.33-7.37 (m, 5H), 7.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 44.7, 46.6, 87.3, 125.4, 125.5, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0, 129.0, 136.0, 142.3, 143.7, 176.2.

## Synthetic applications

### Reduction of ester

4,4-dimethyl-2,2-diphenyltetrahydrofuran (**4**)<sup>20</sup>



An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with lactone **3b** (0.5 mmol, 133.2 mg, 1.0 equiv.), lithium aluminum hydride (0.75 mmol, 28.5 mg, 1.5 equiv.) and THF (1 mL). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 12 h. After this time, the reaction mixture was carefully quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  at 0 °C and extracted with AcOEt. The combined organic layers were filtered through  $\text{MgSO}_4$ , and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the THF derivative **4** (120.1 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.69 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.5, 36.7, 50.7, 71.6, 77.8, 126.1, 126.8, 128.2, 148.2.

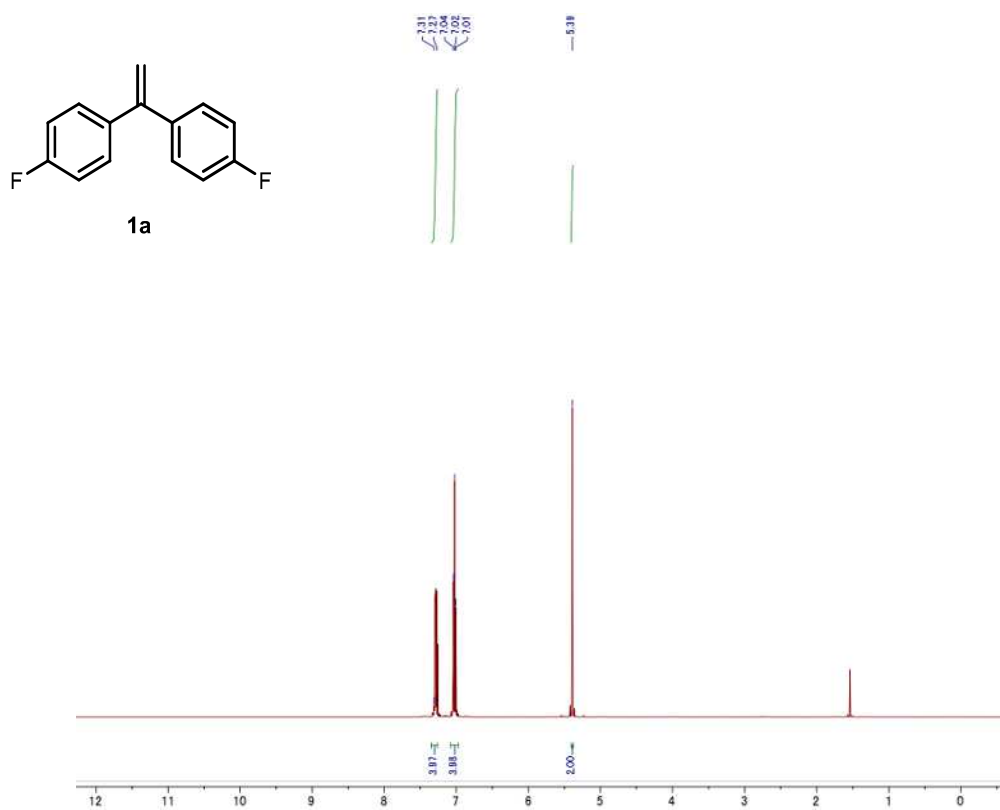


References for supporting information

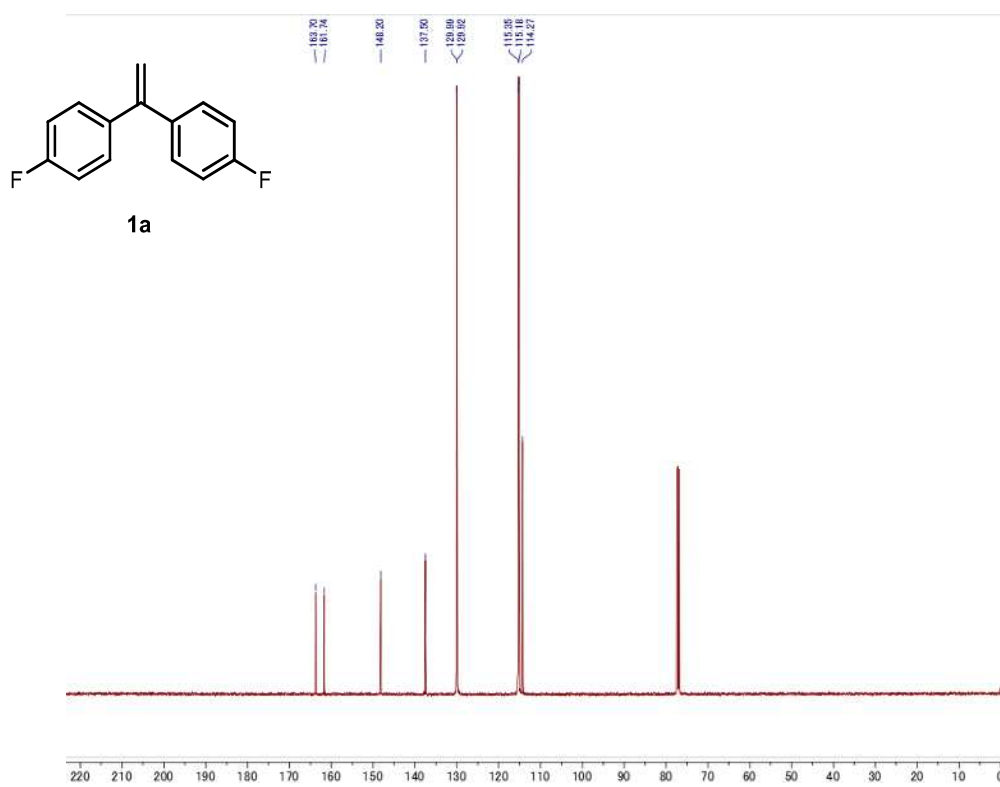
- (1) Namai, H.; Ikeda, H.; Kato, N.; Mizuno, K. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 4436–4442.
- (2) Xing, D.; Guan, B.; Cai, G.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 693–696.
- (3) Choi, D. S.; Kim, J. H.; Shin, U. S.; Deshmukha, R. R.; Song, C. E. *Chem. Commun.*, **2007**, 3482-3484.
- (4) Sabarre, A.; Love, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3941–3944.
- (5) Hamze, A.; Veau, D.; Provot, A.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1337-1340.
- (6) Eamon Comer, Michael G. Organ, and Stephen J. Hynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16087-16092.
- (7) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-327.
- (8) Simoni, D.; Grisolia, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Baruchello, R.; Rossi, M.; Romagnoli, R.; Invidiata, F. P.; Grimaudo, S.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Gebbia, N.; Crosta, O. L.; Abbadessa, O. V.; Di Cristina, A.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723-736.
- (9) Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1987-1990.
- (10) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Marrero, R.; Juve Jr., H. D.; Kim, C. W. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4940-4944.
- (11) Schultz, A. G.; Berger, M. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 585-586.
- (12) Sharma, A, K.; Kumar, P.; Vishwakarma, R. K.; Singh, K. N. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 688-691.
- (13) Wei, X.-J.; Yang, D.-T.; Wang, L.; Song, T.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6054-6057.
- (14) Roberts, R. M.; Al-Naiemi, R.; Chayasirisophon, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3398-3340.
- (15) Hoque, E.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202312331.
- (16) Iwasaki, M.; Miki, N.; Ikemoto, Y.; Ura, Y.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3848-3852.
- (17) Hirata, G.; Shimada, T.; Nishikata, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8952-8956.
- (18) Popandova-Yambolieva, K.; Ivanov, C. *Monatsh. Chem.* **1979**, *110*, 1467-1470.
- (19) Okabe, M.; Tada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 1498-1503.

第9節  $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMR, スペクトル

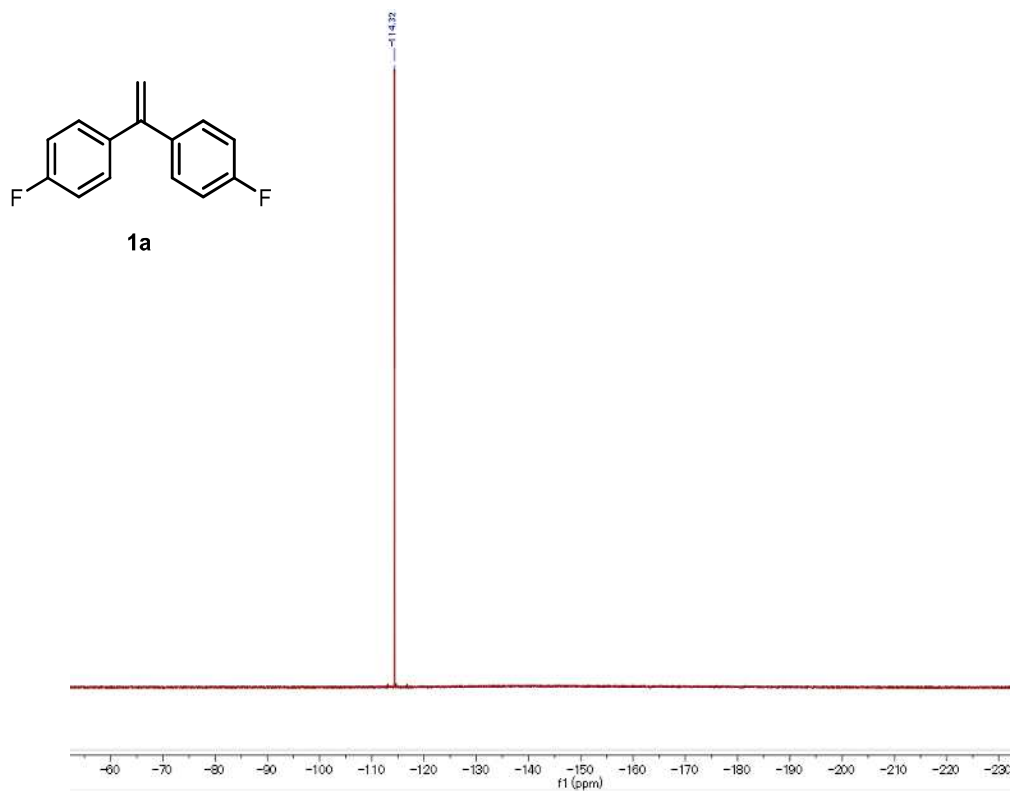
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



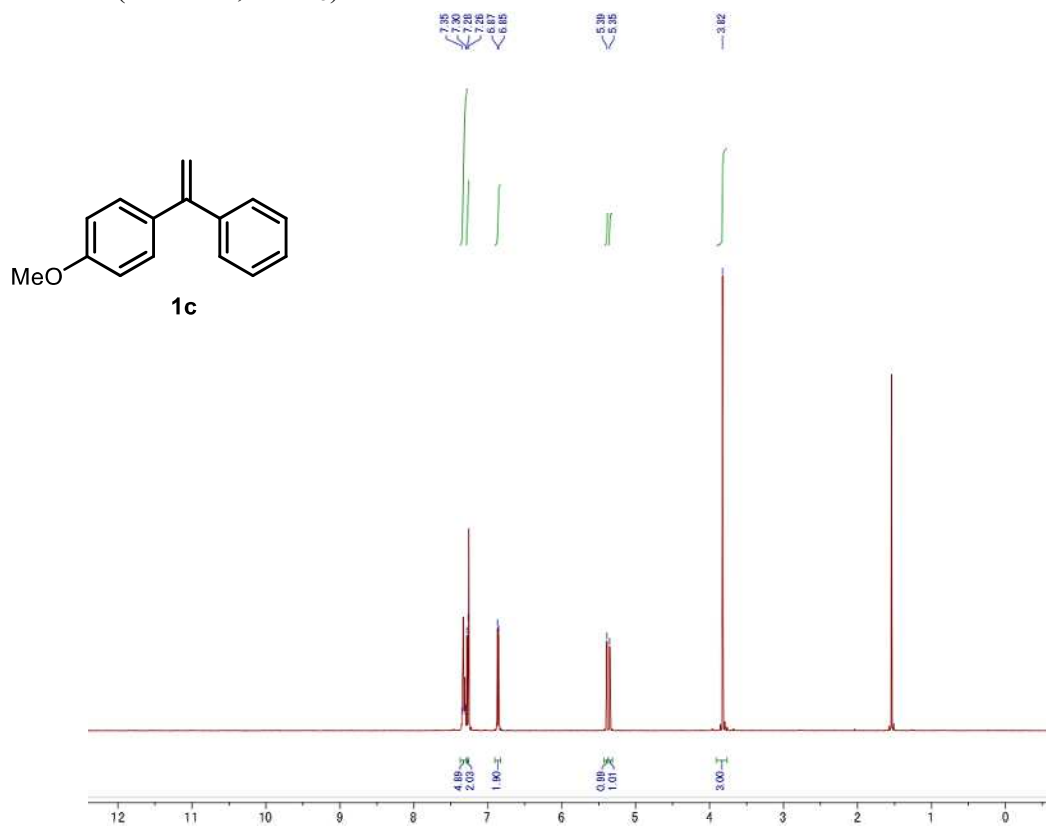
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



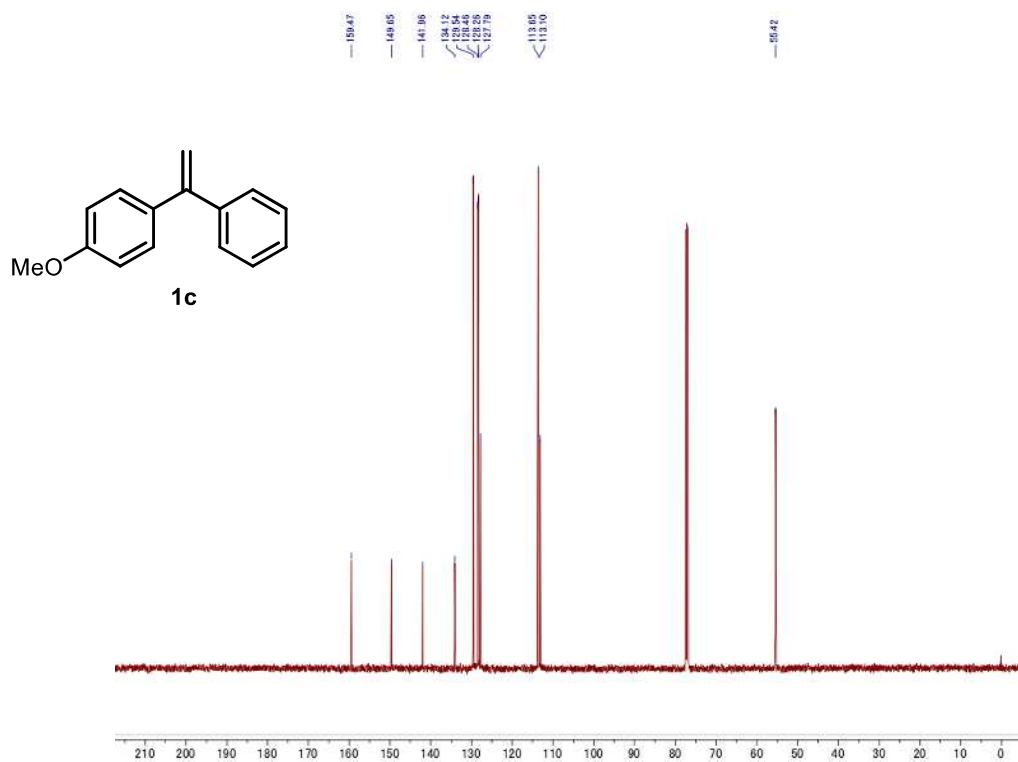
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



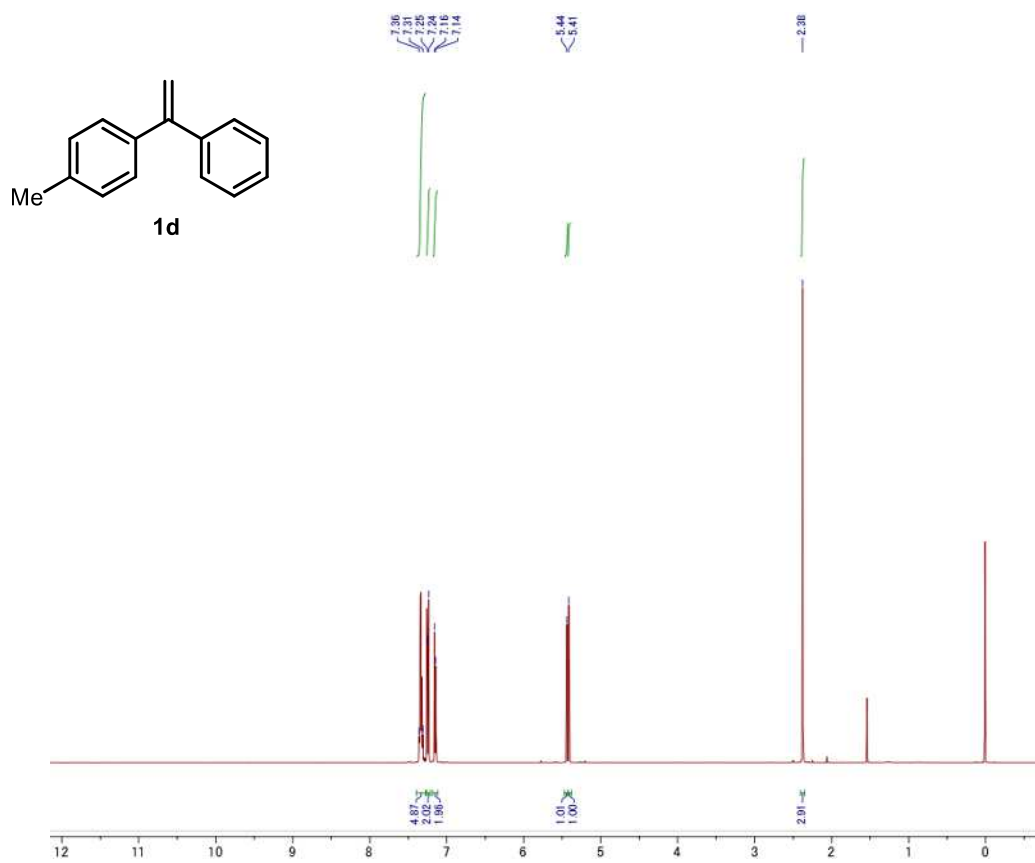
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



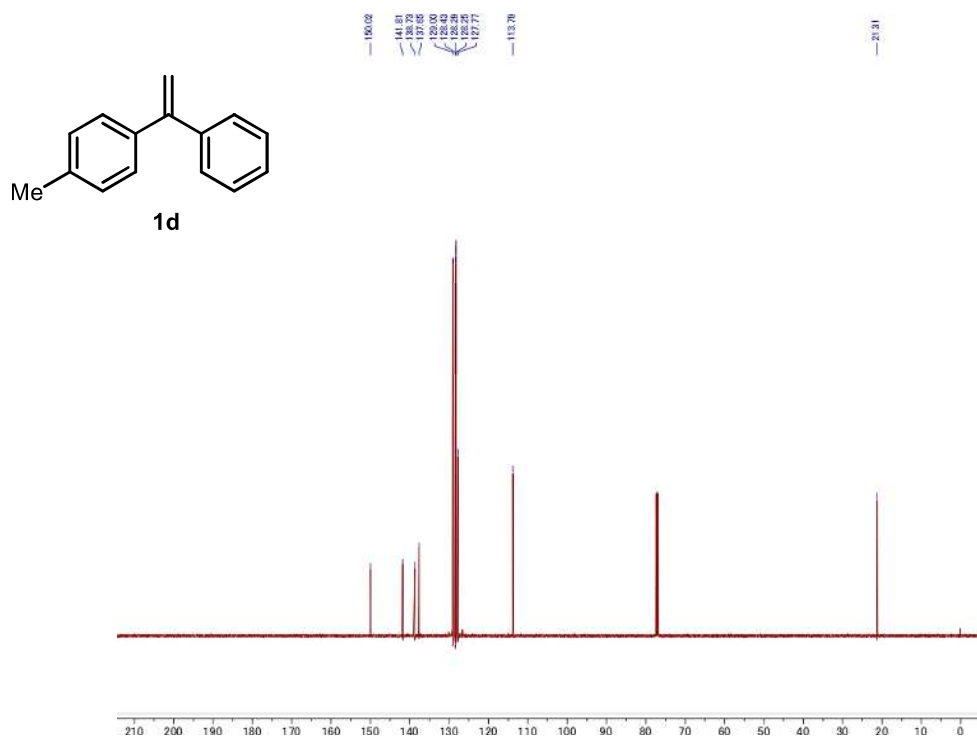
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



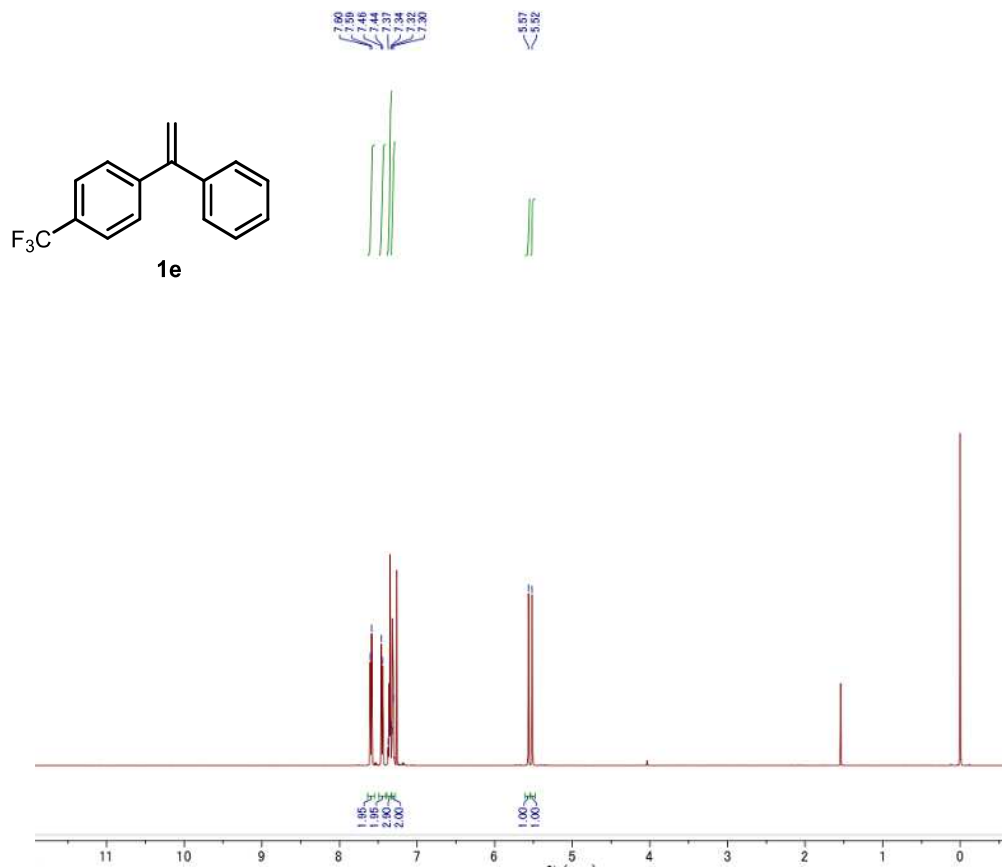
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



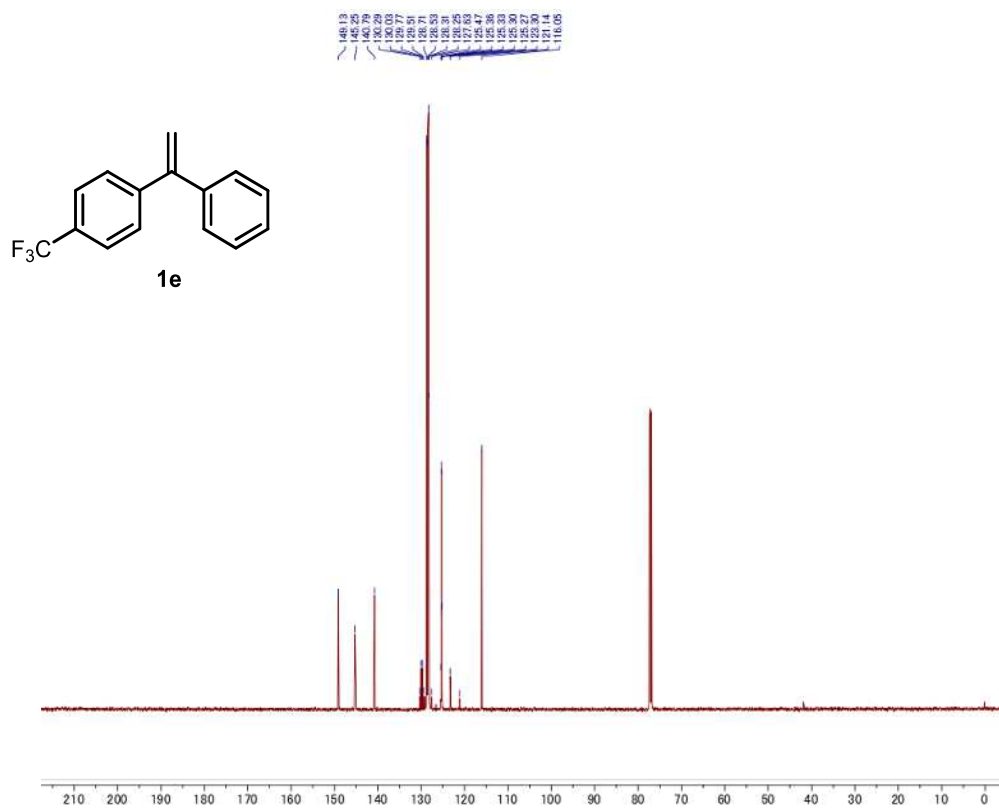
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



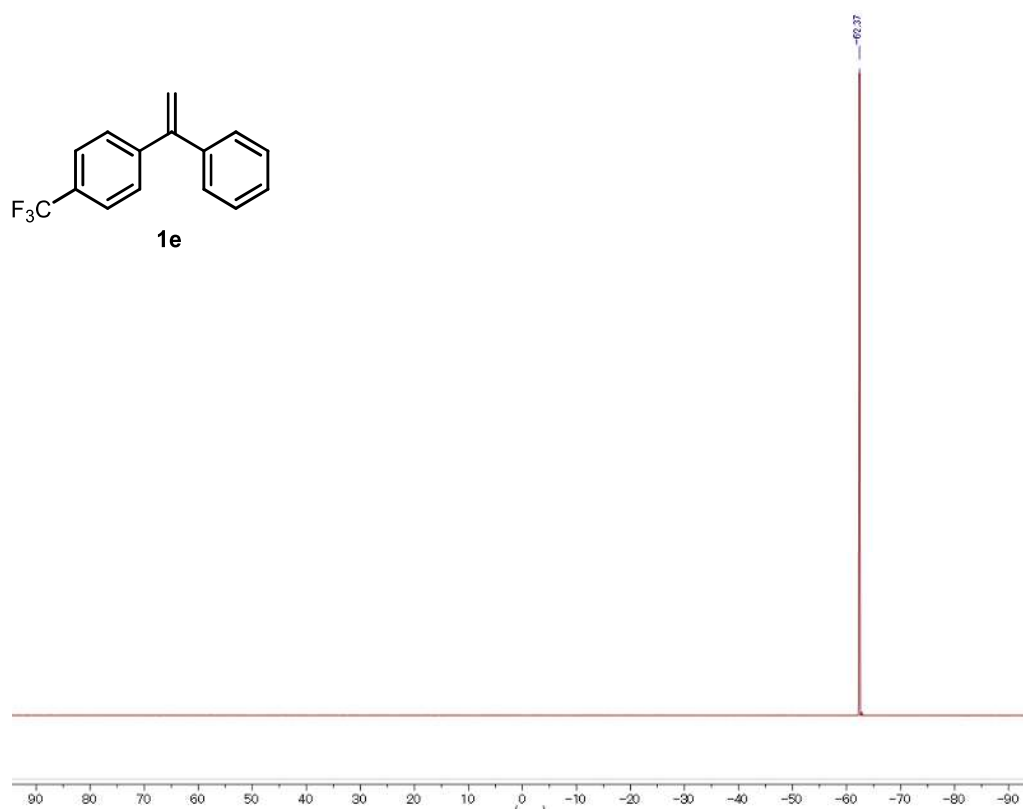
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



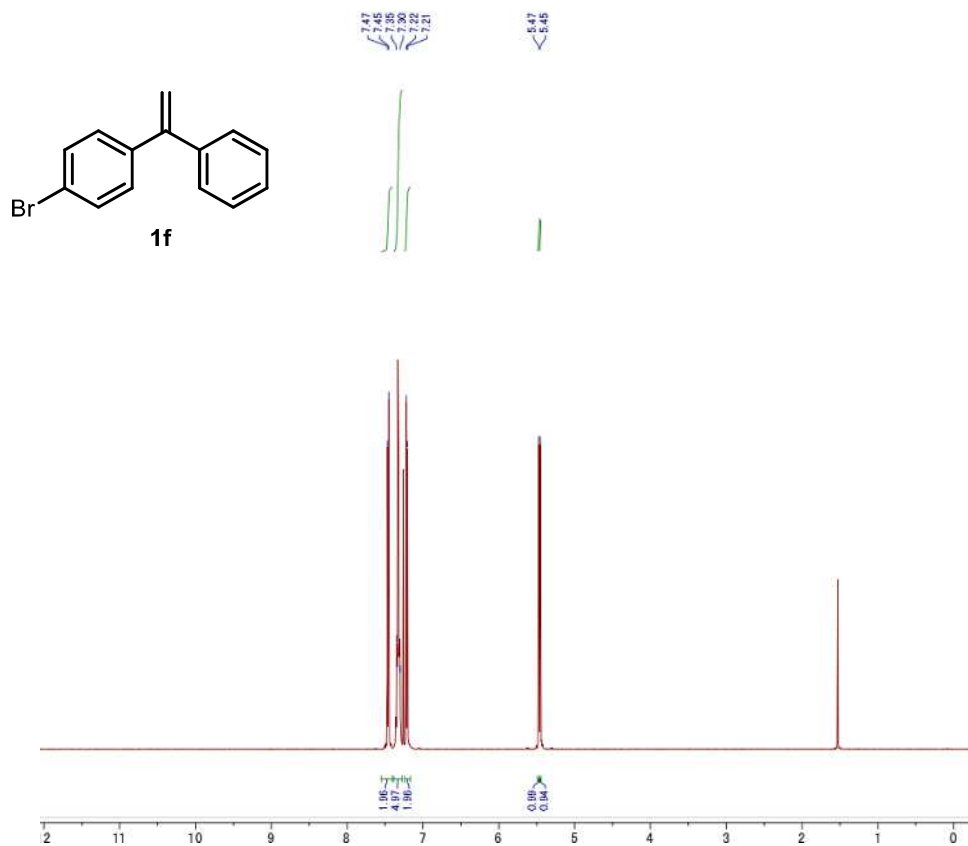
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



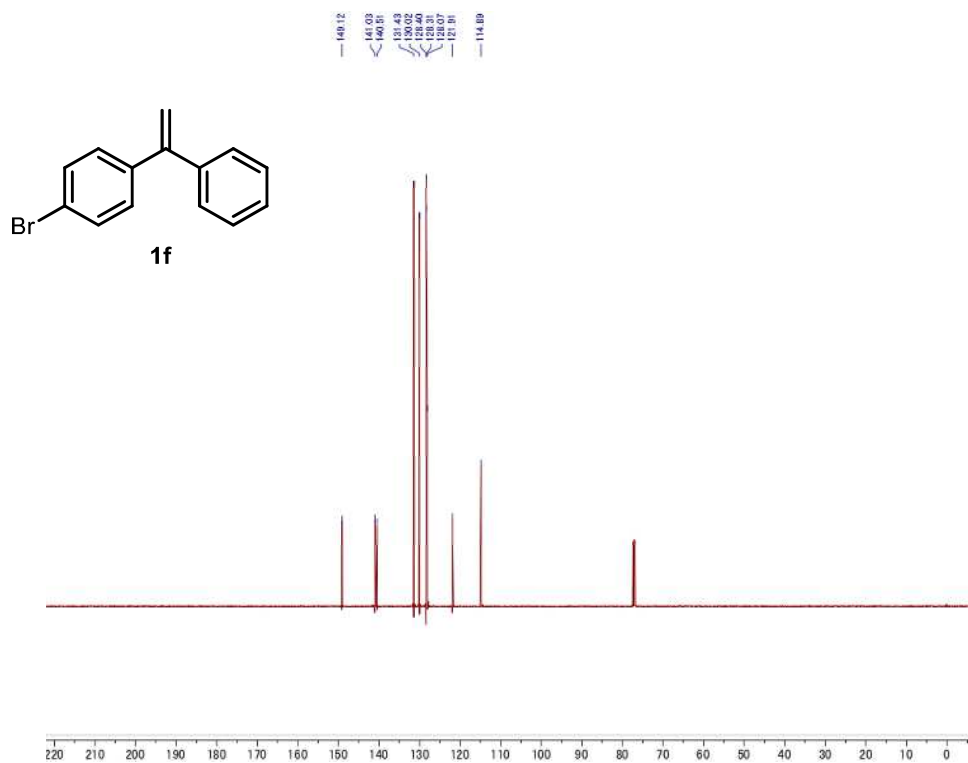
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



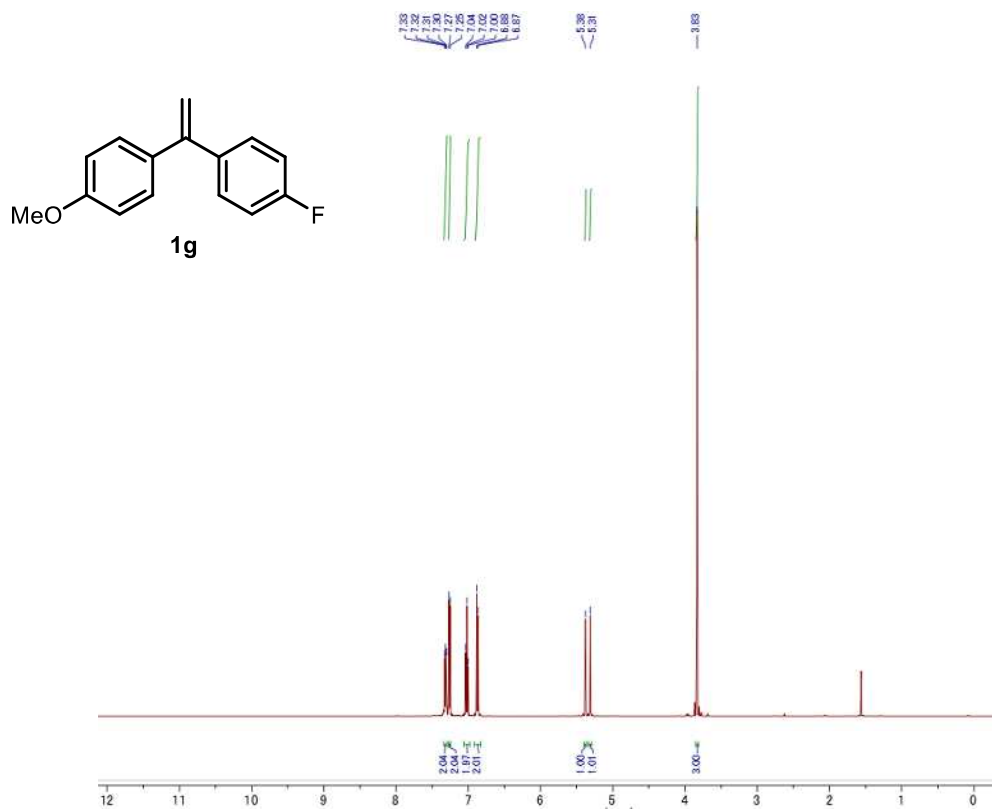
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



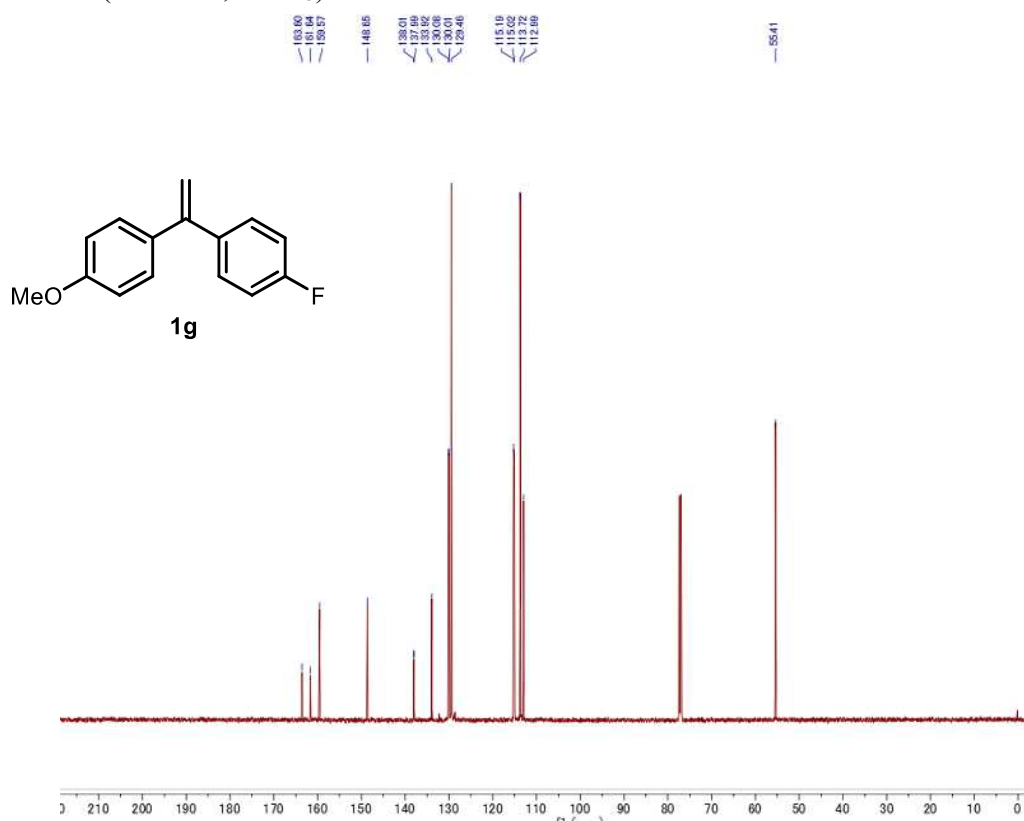
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

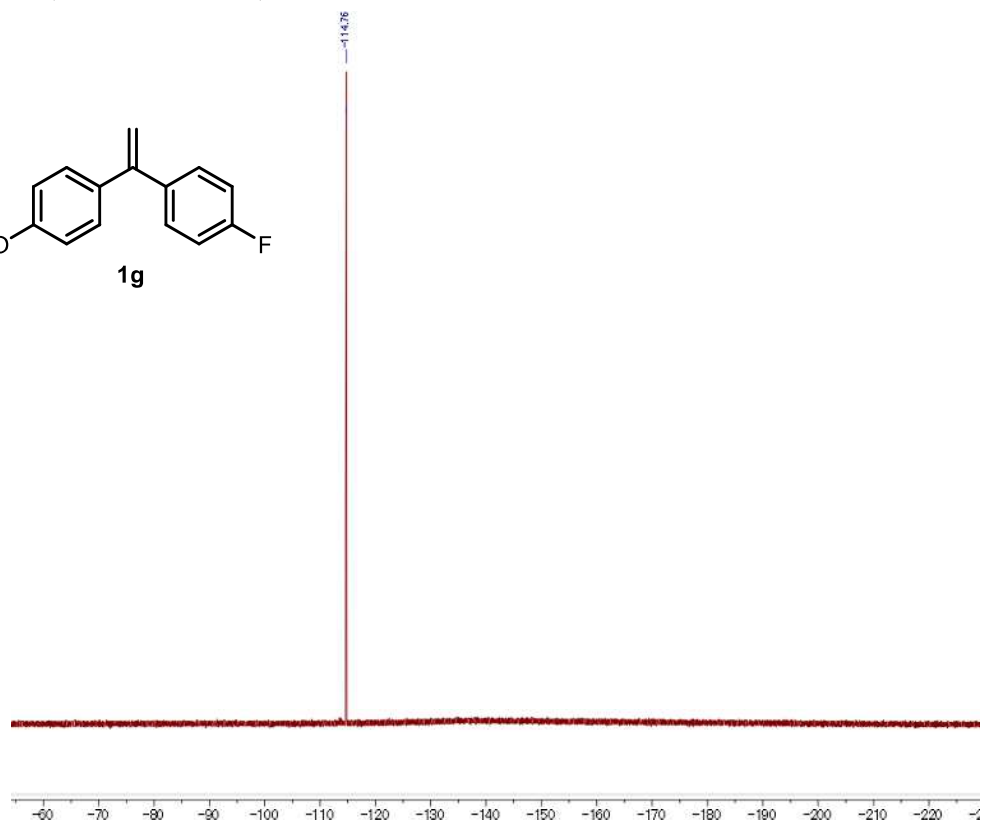
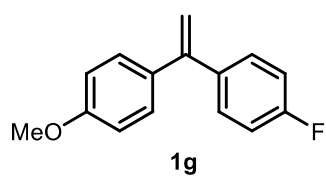


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

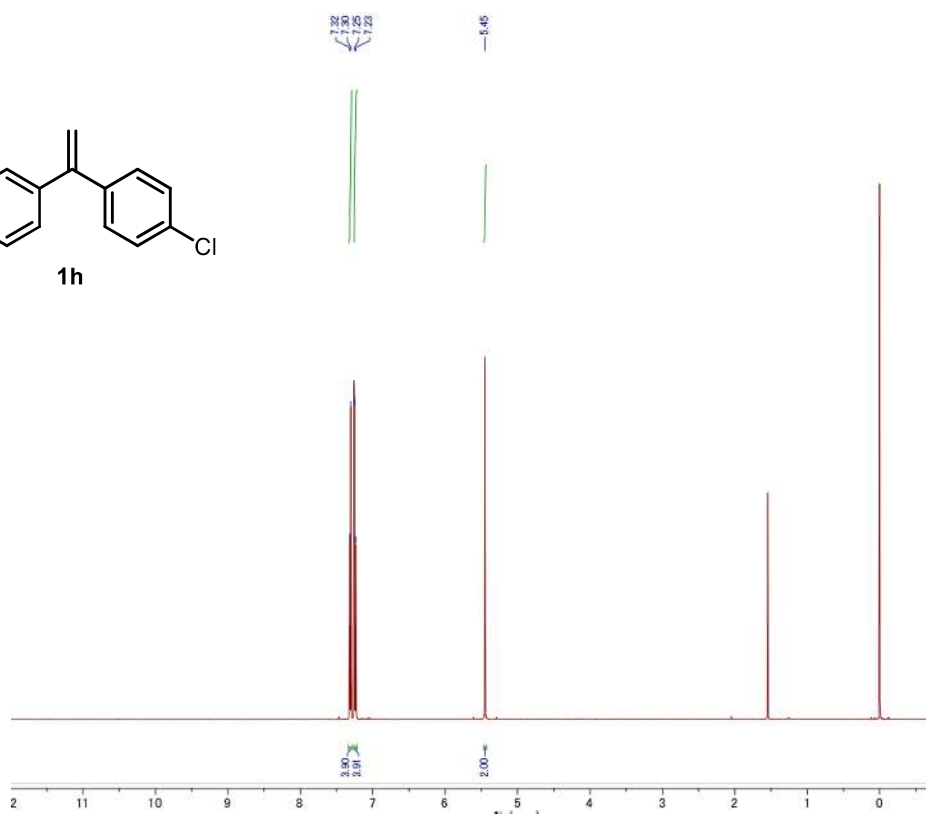
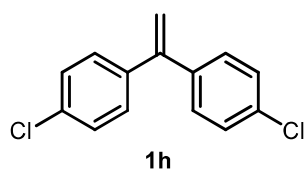




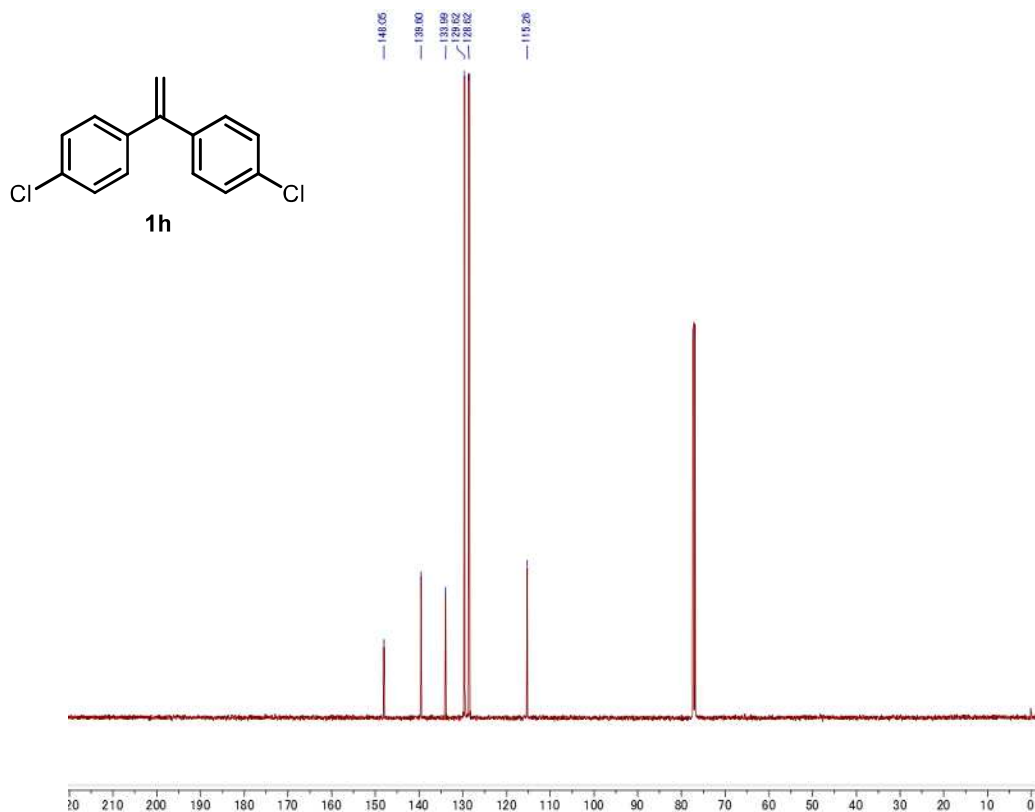
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



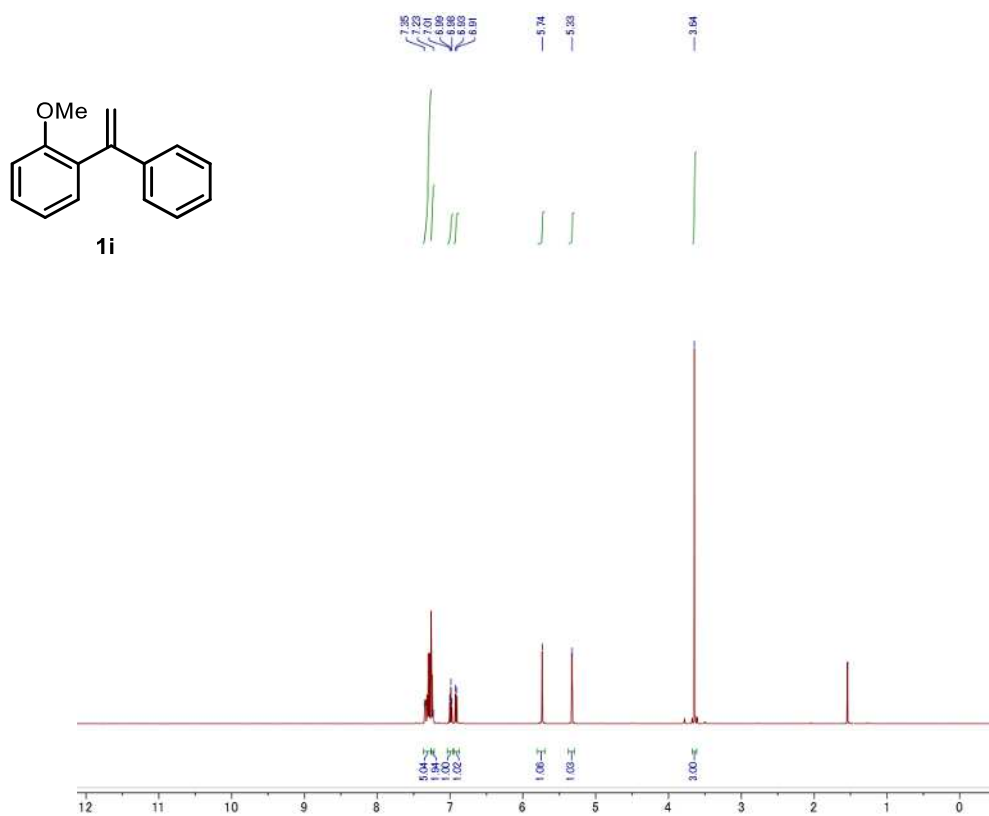
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



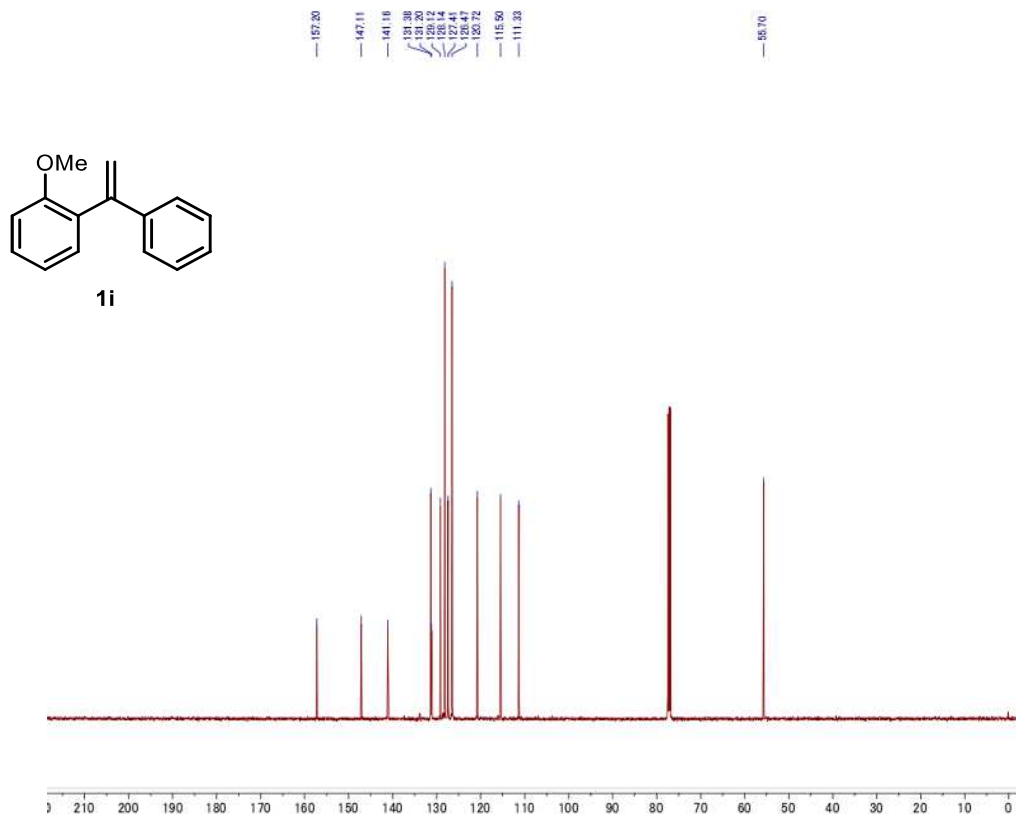
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



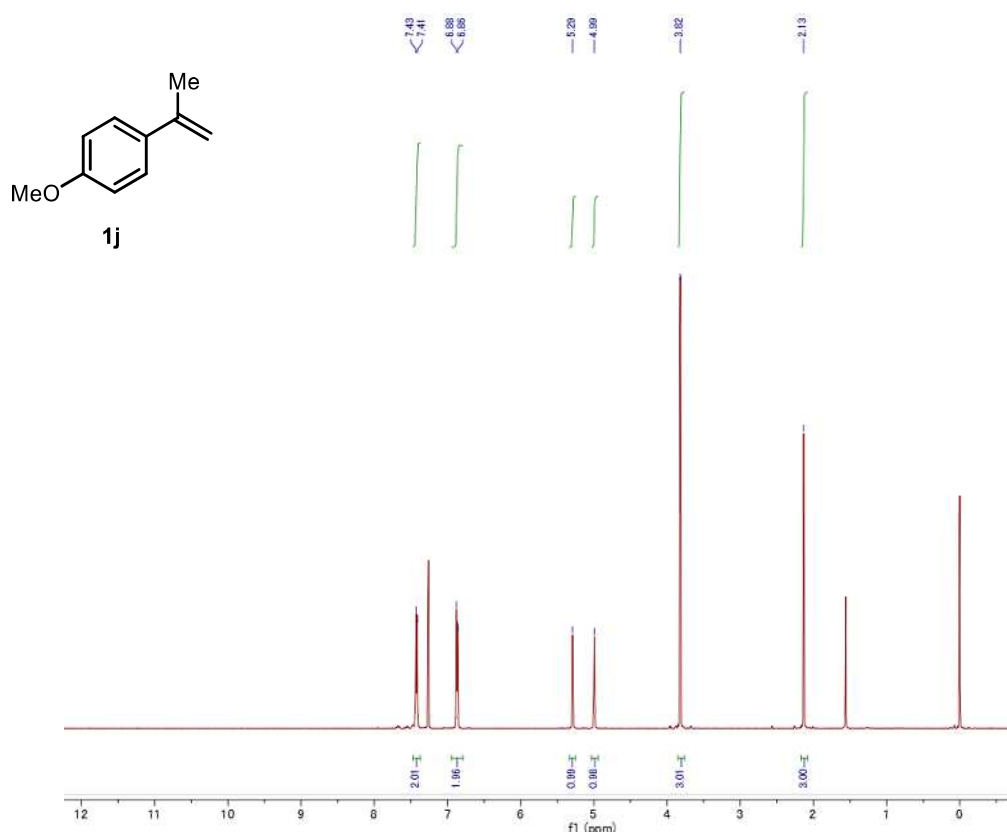
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



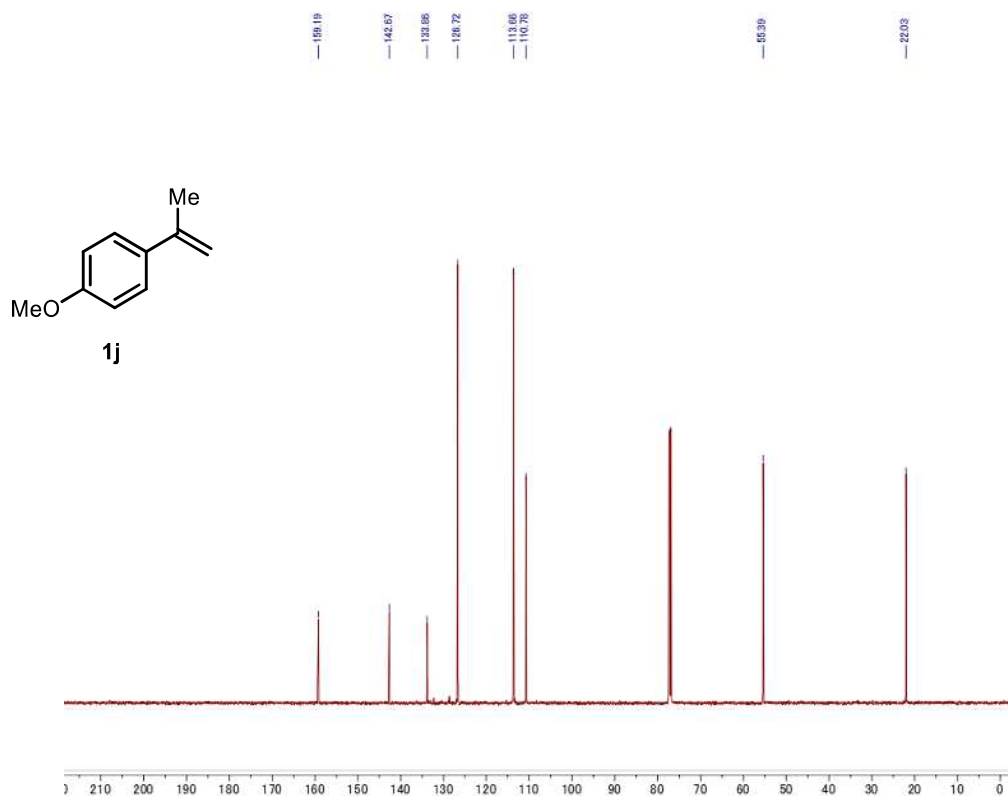
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



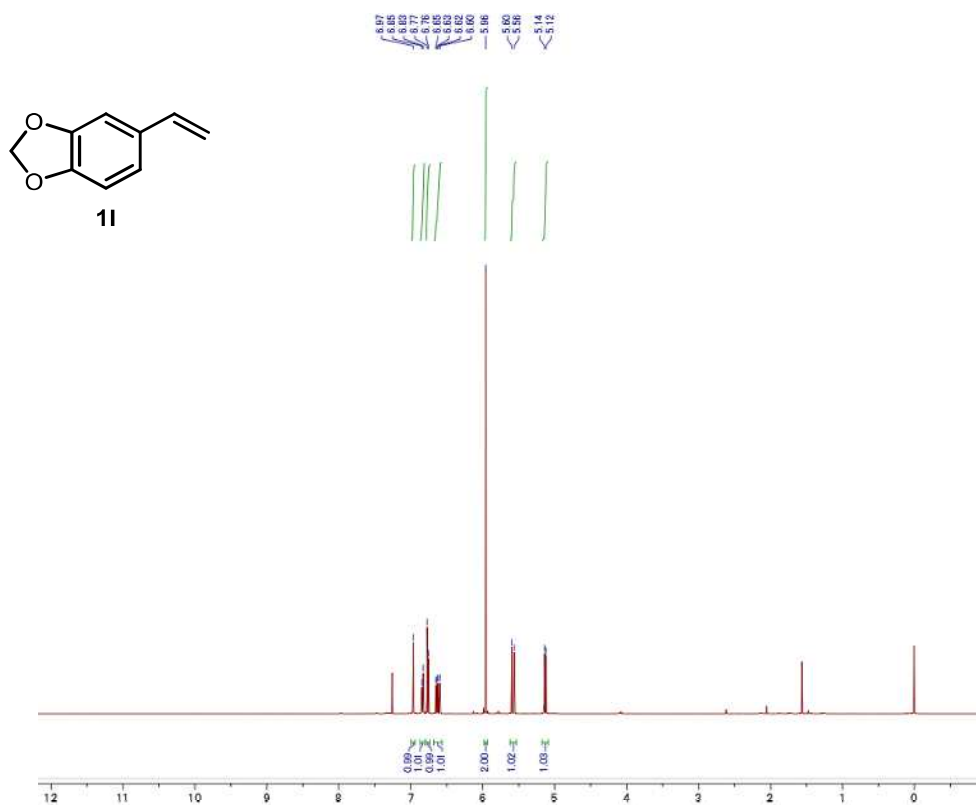
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



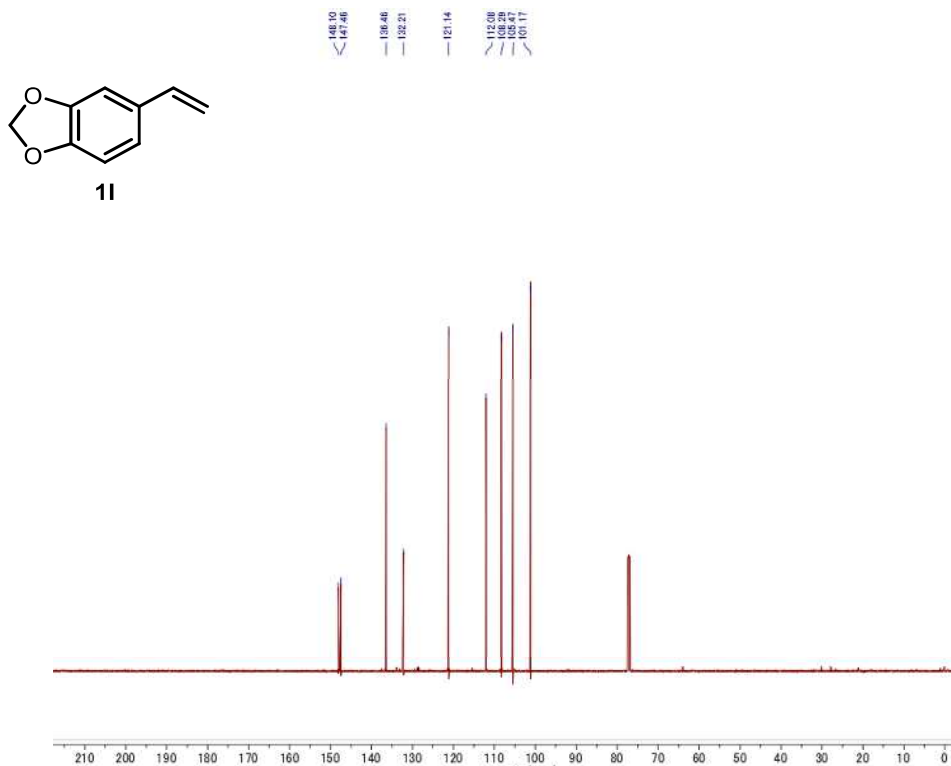
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



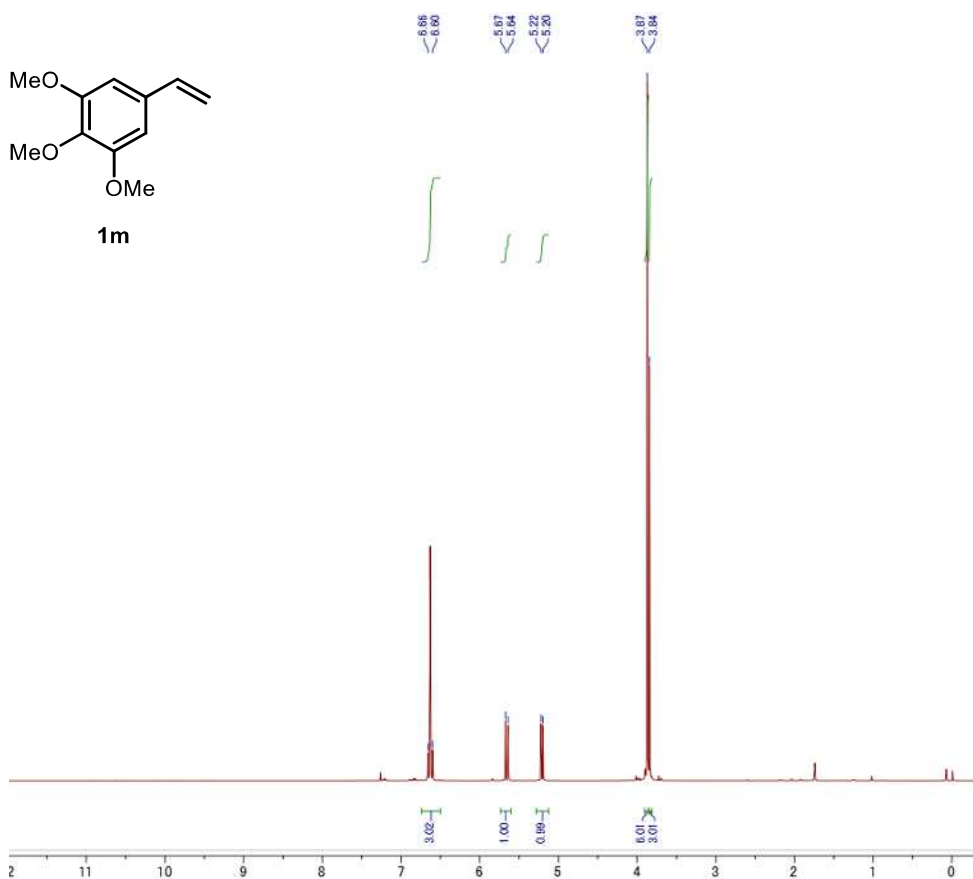
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



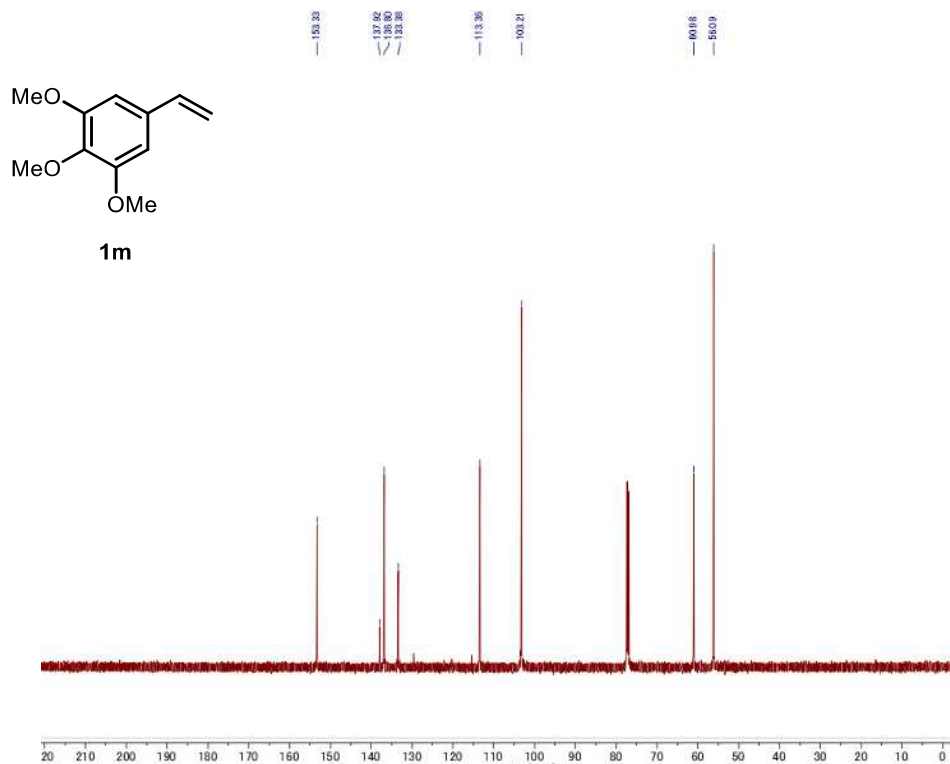
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



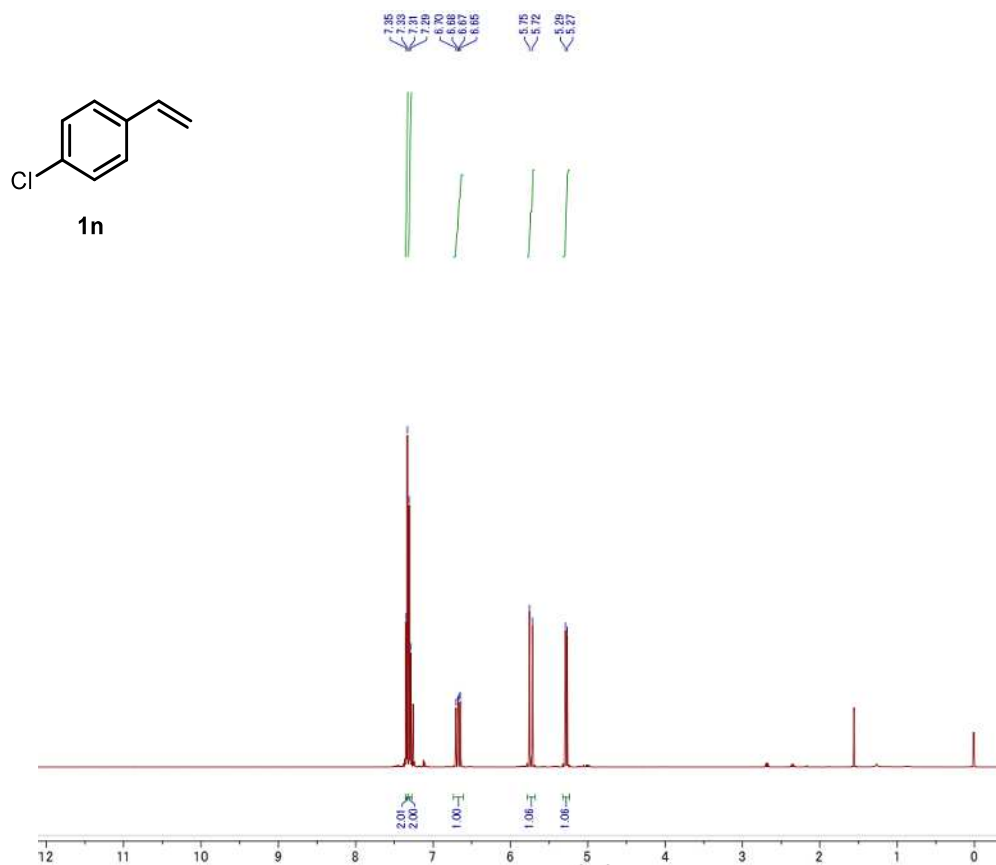
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



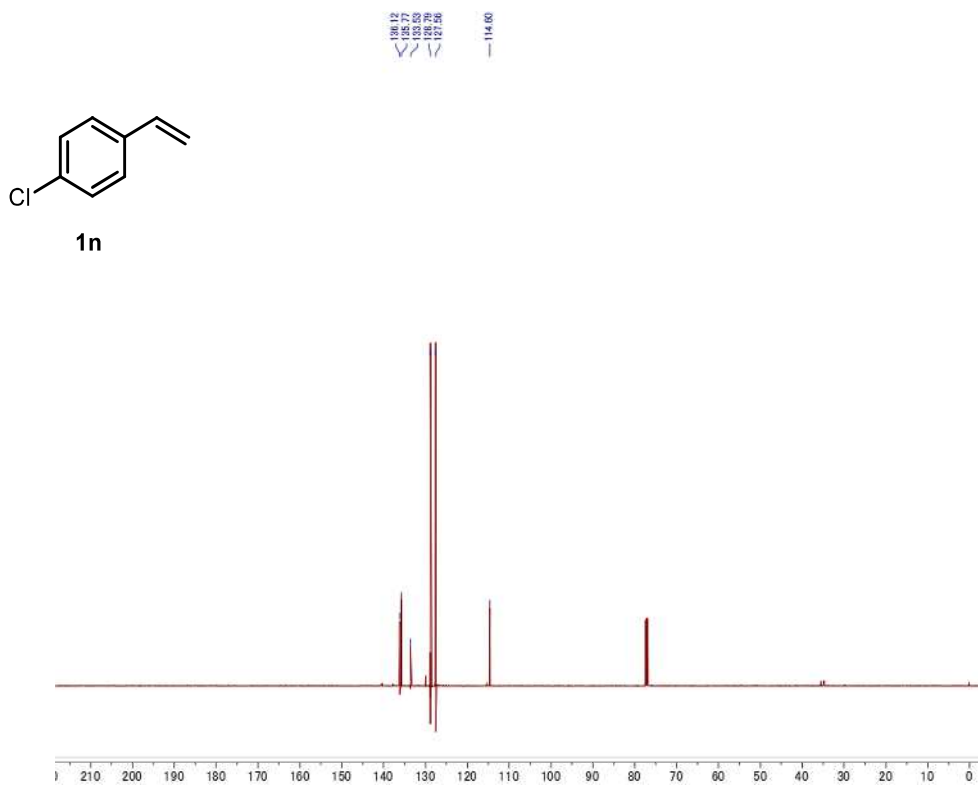
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



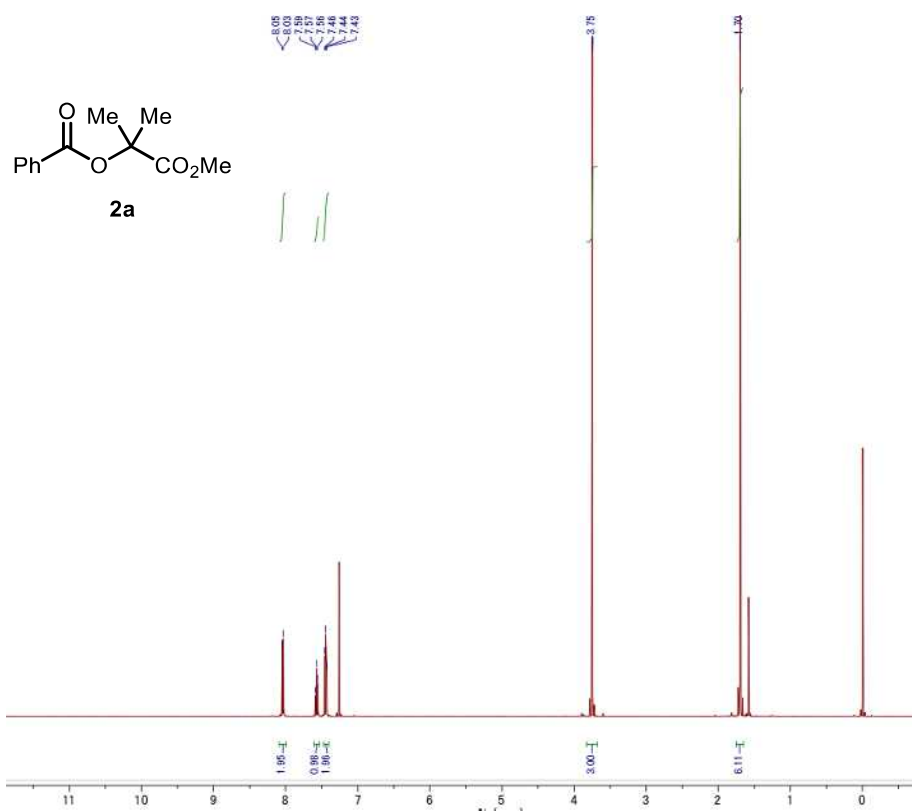
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



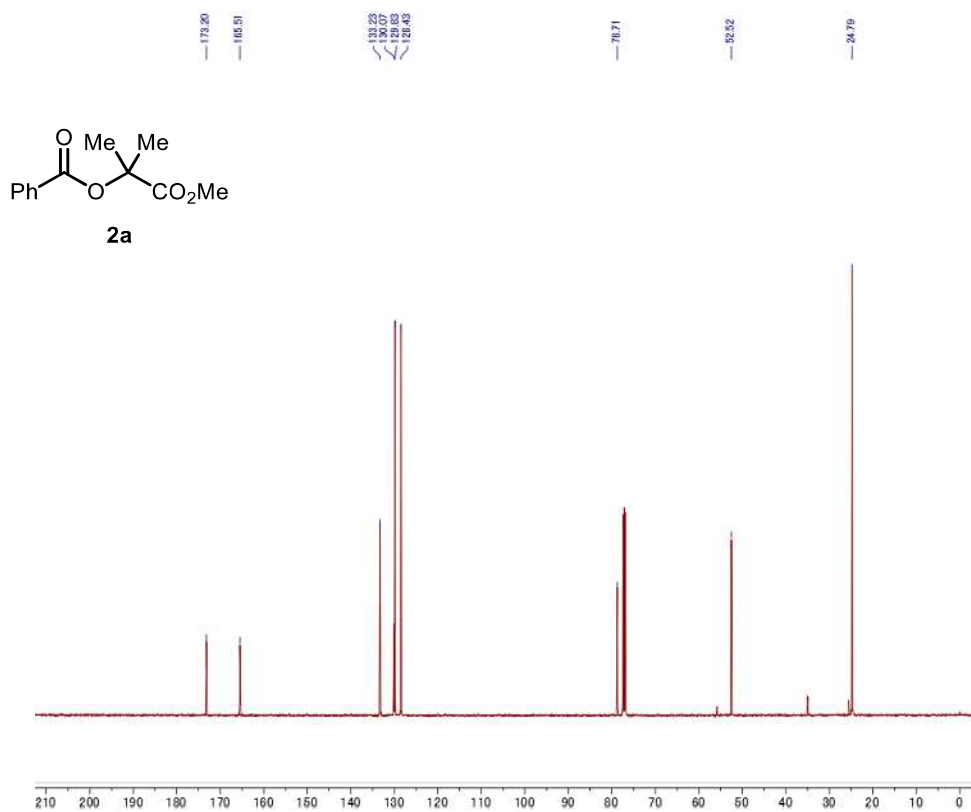
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



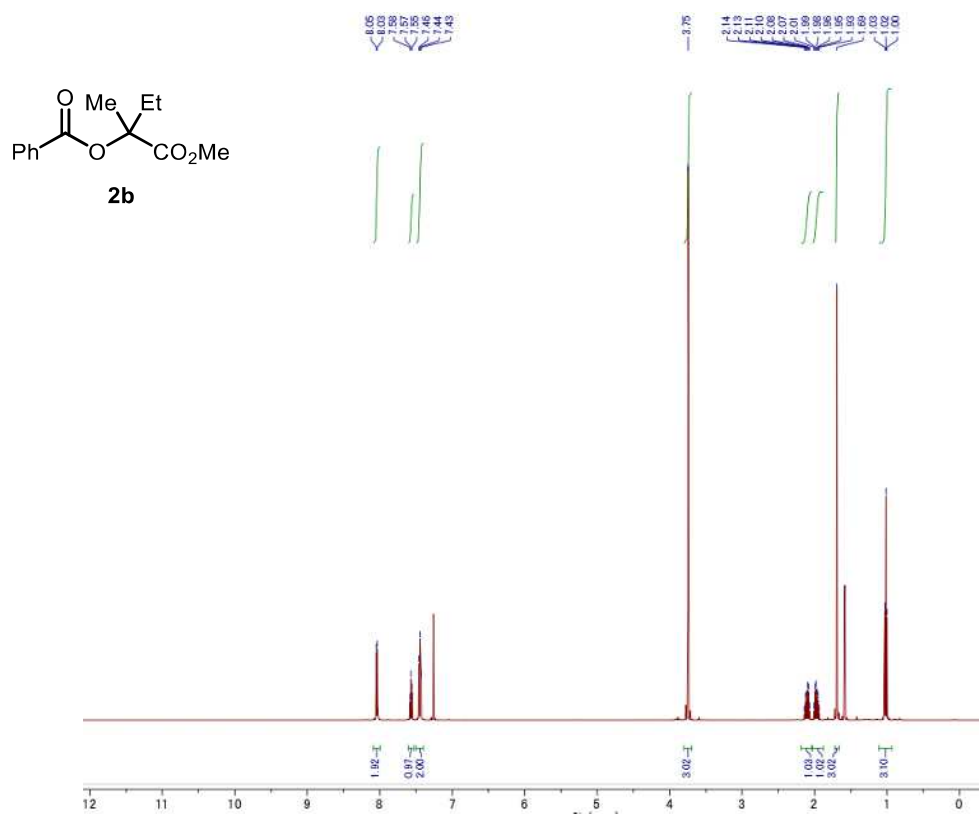
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

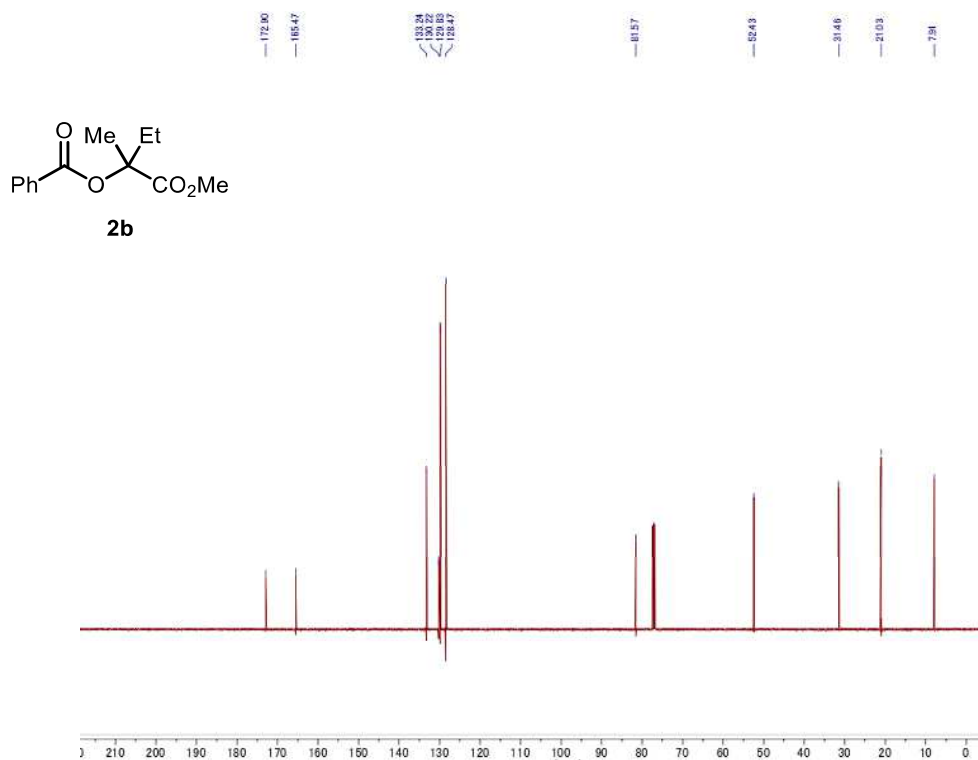


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

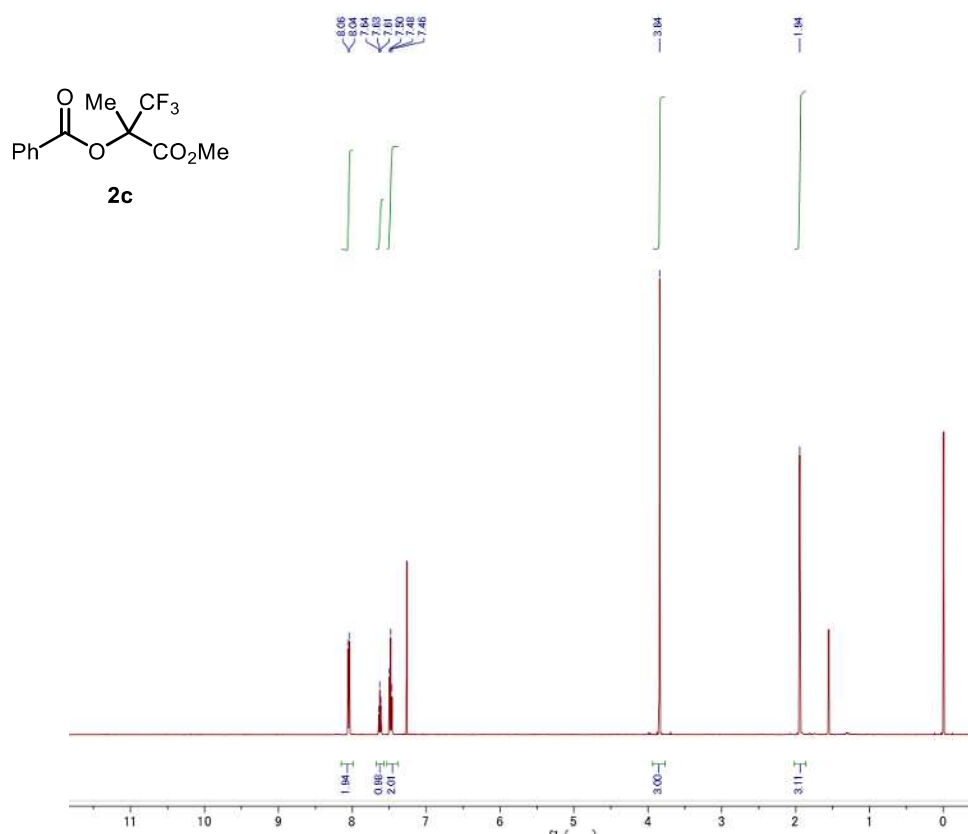




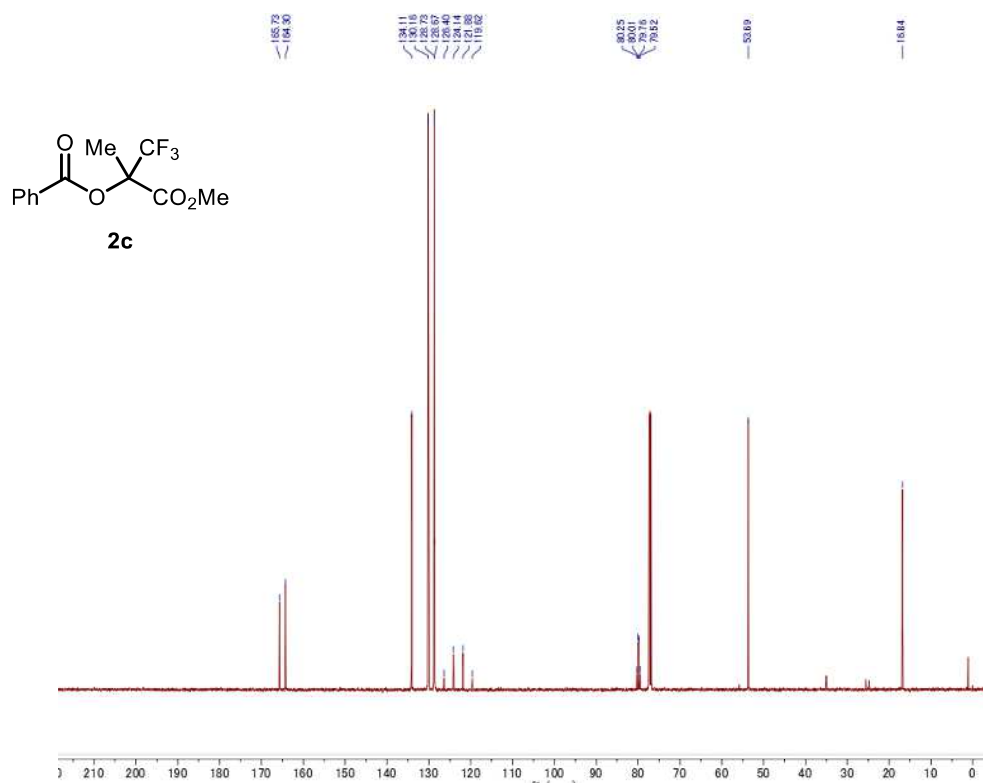
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



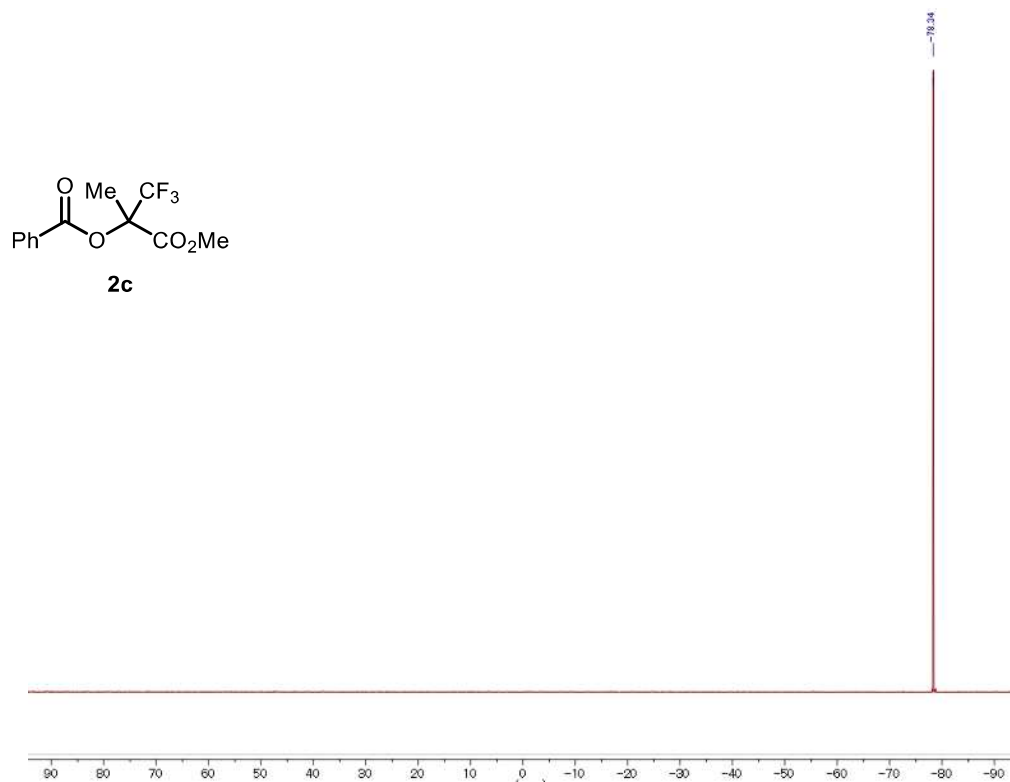
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



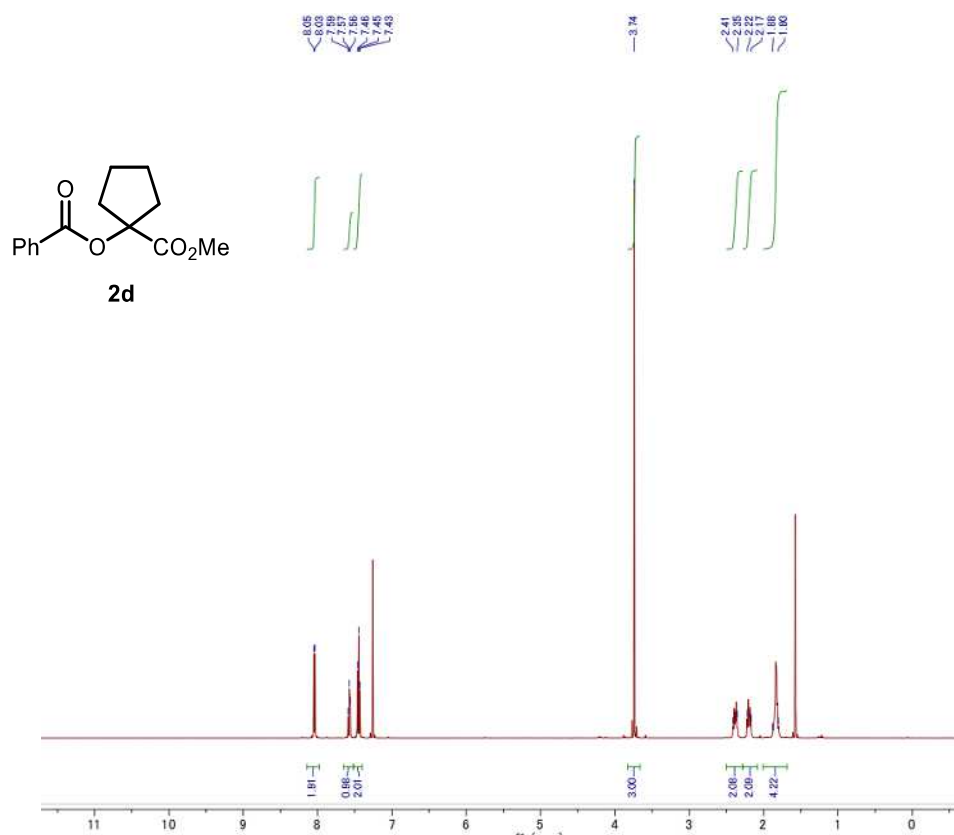
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



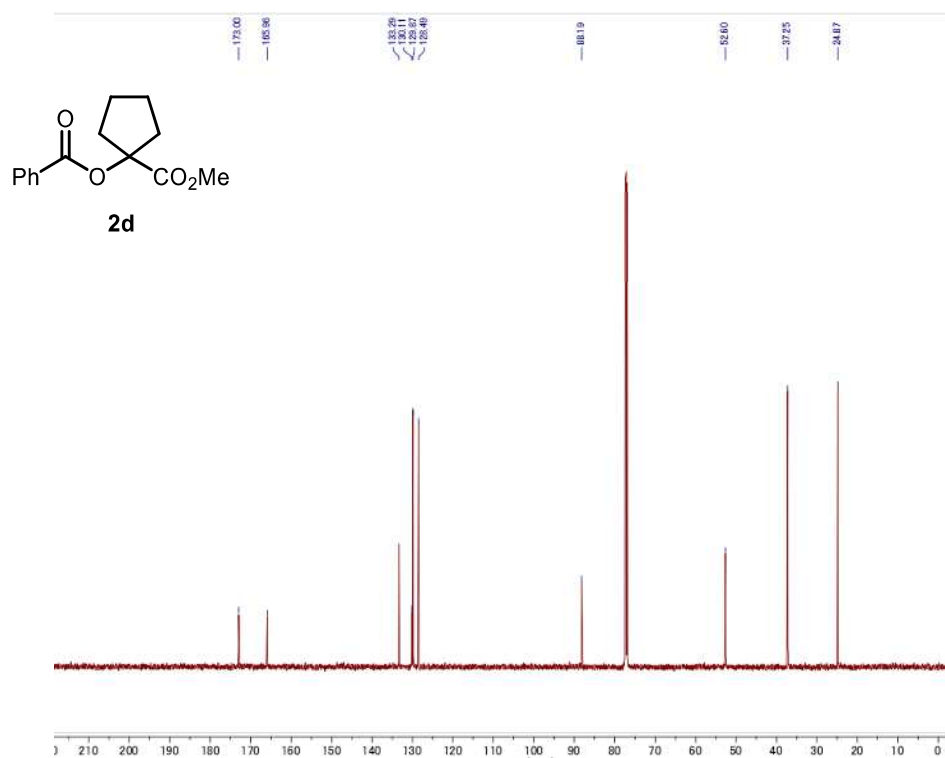
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



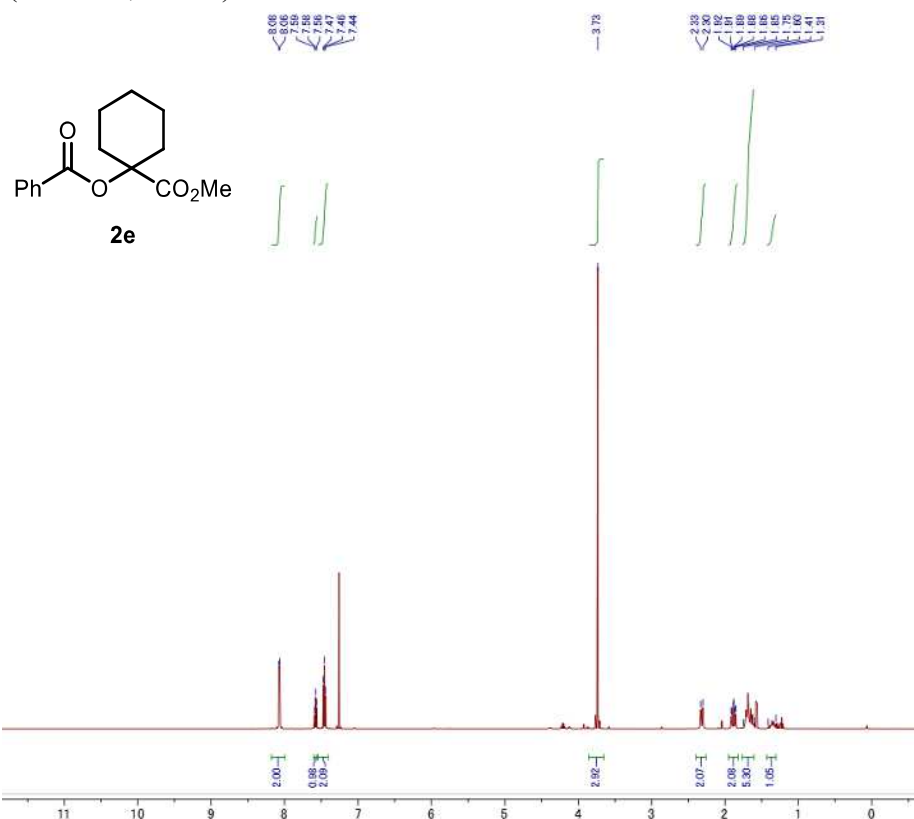
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



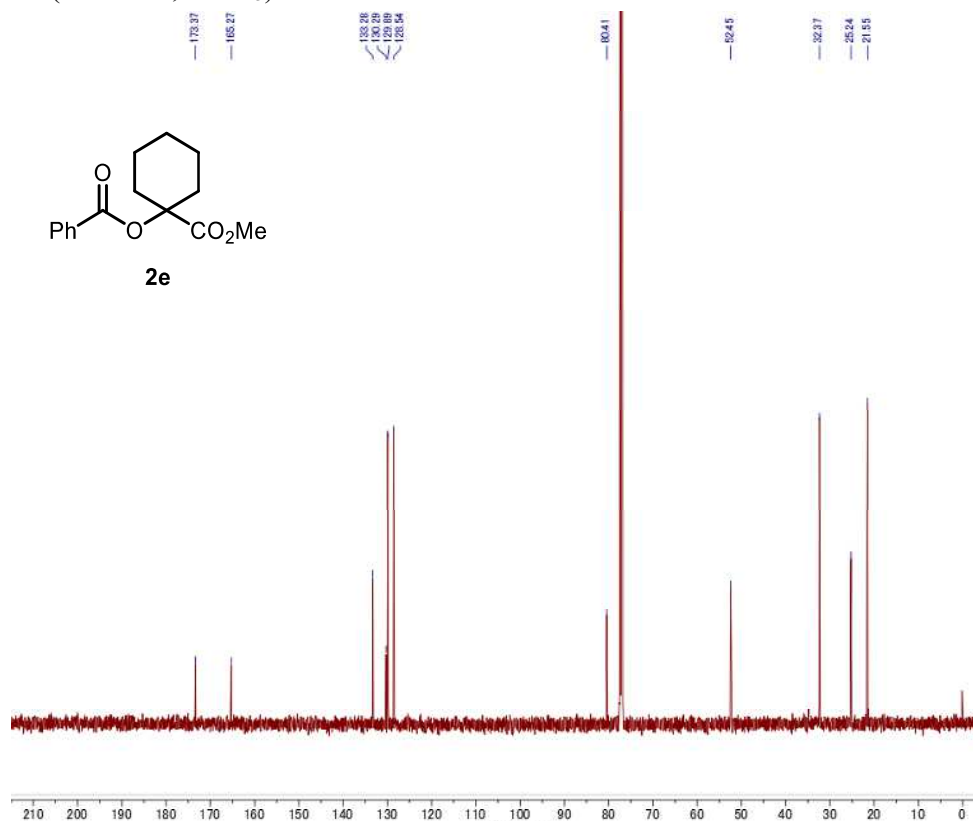
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



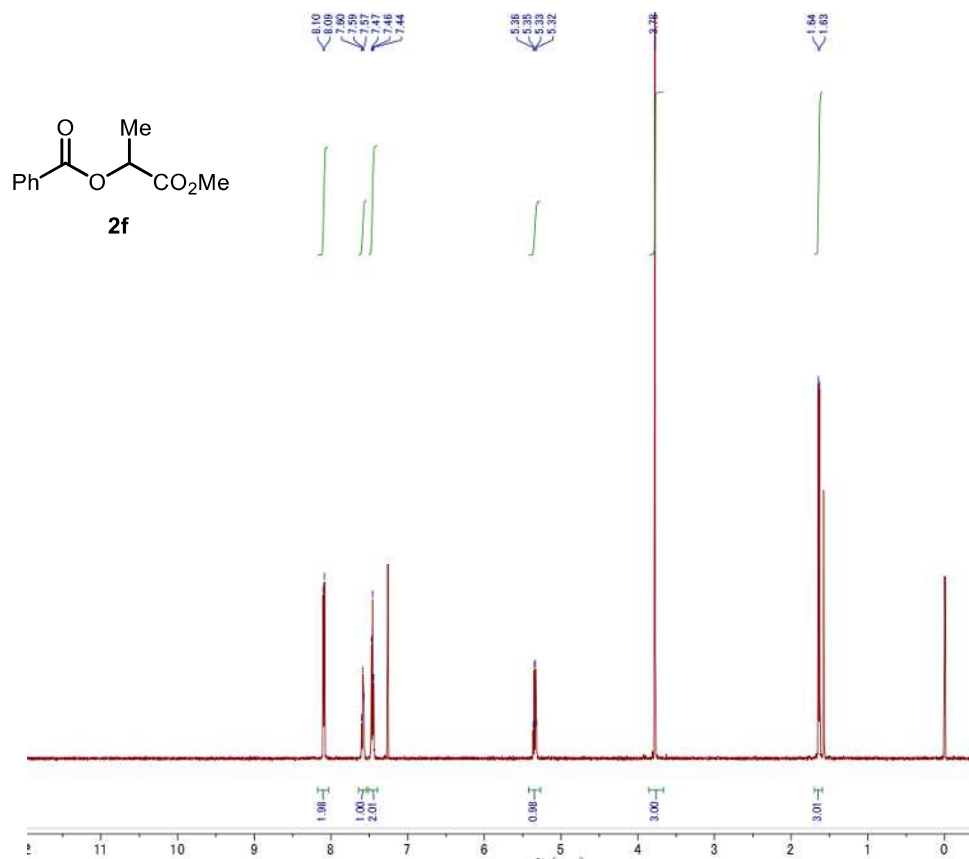
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



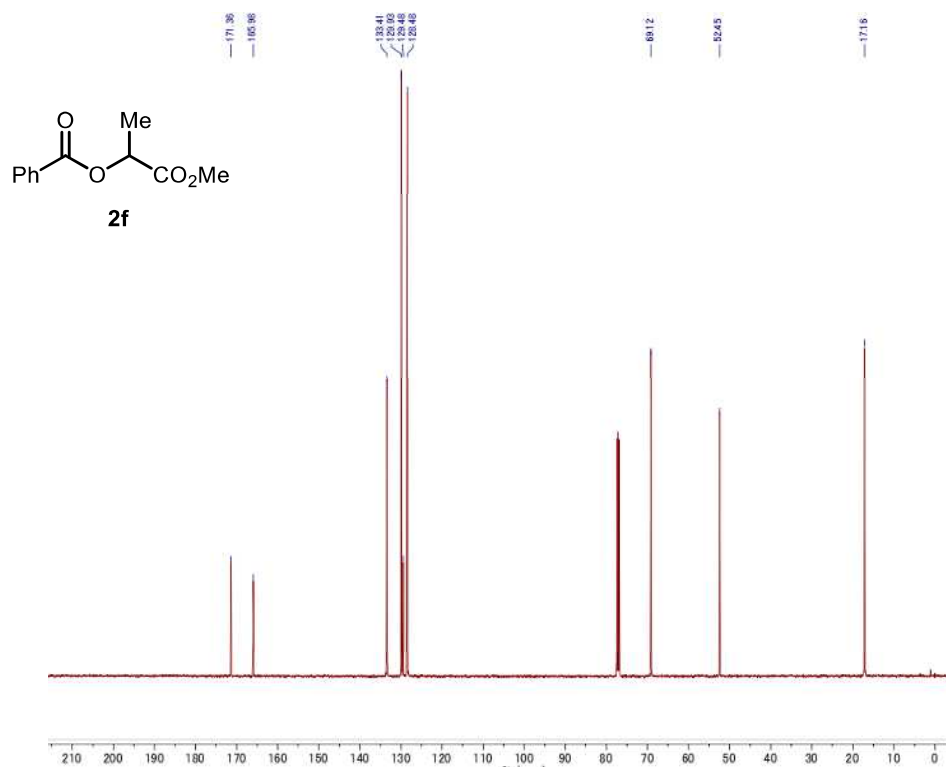
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



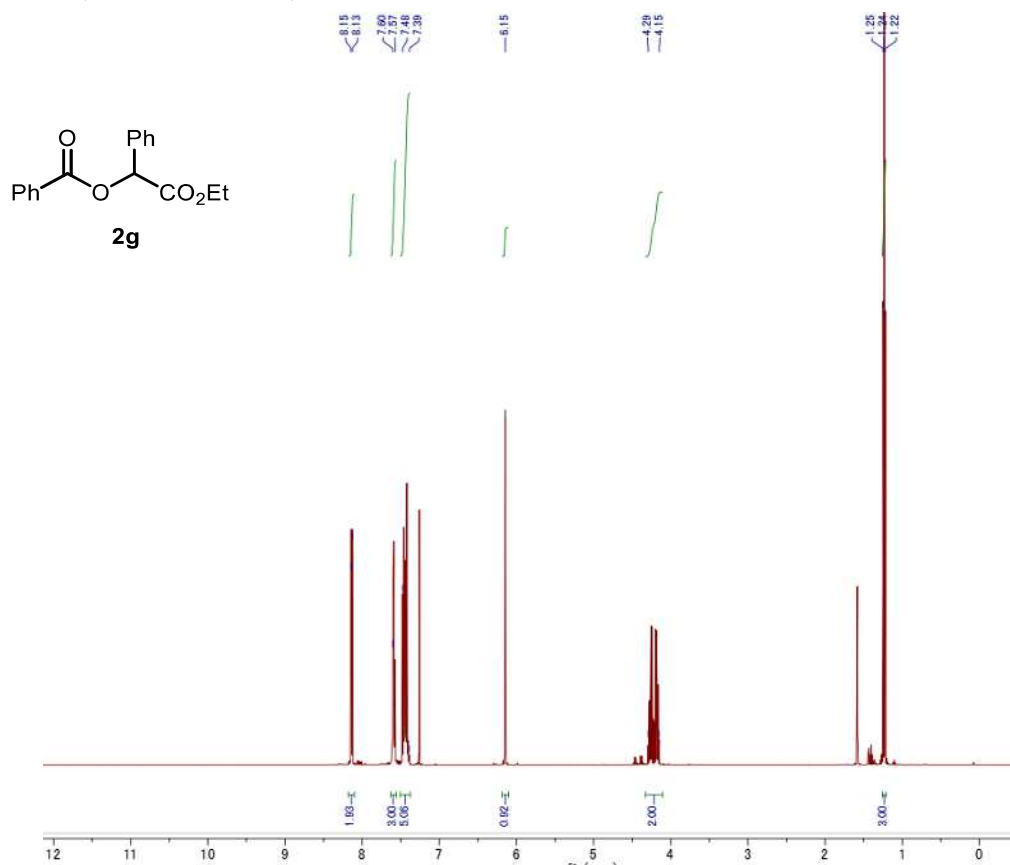
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



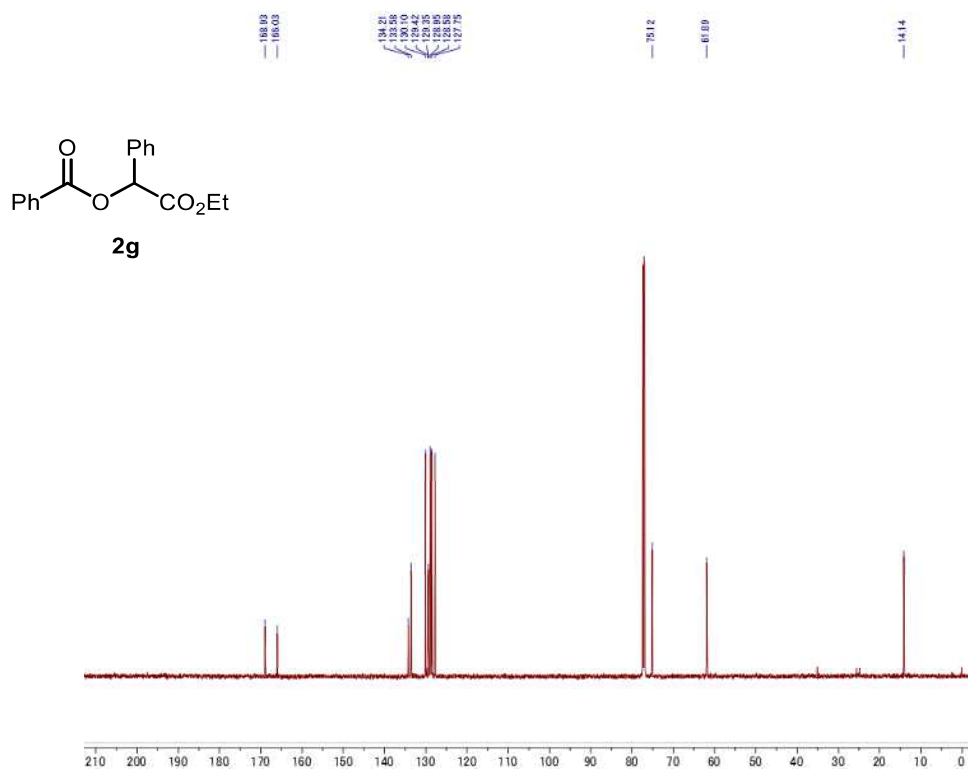
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



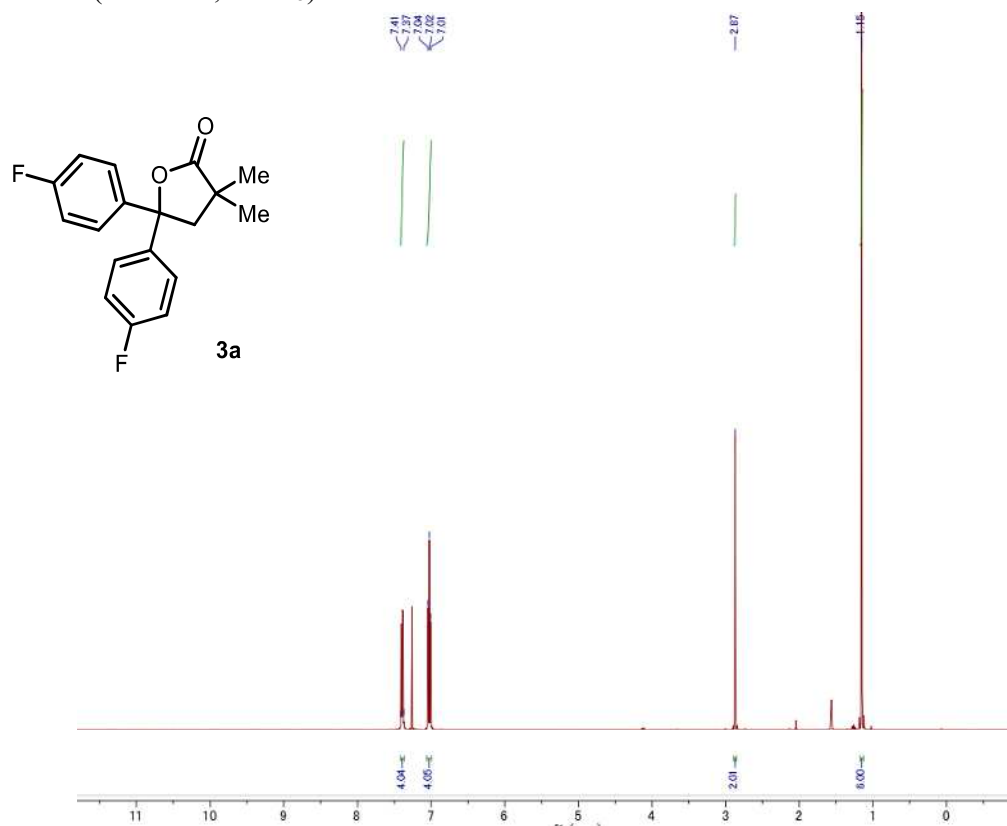
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



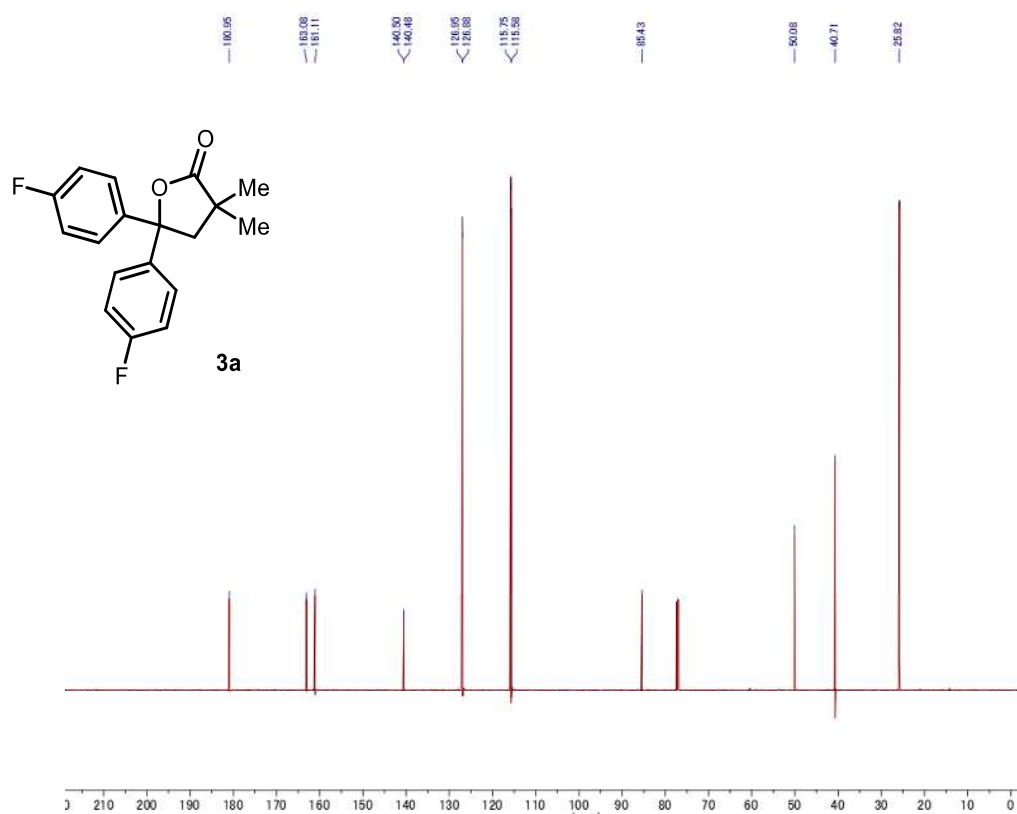
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



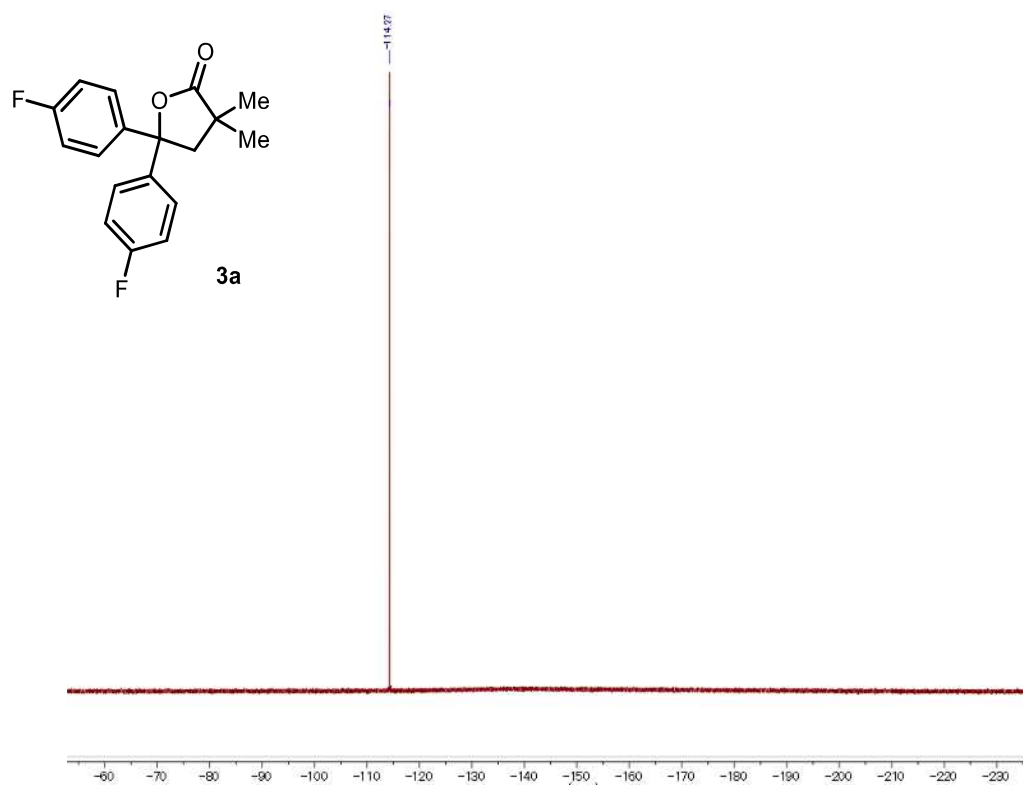
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



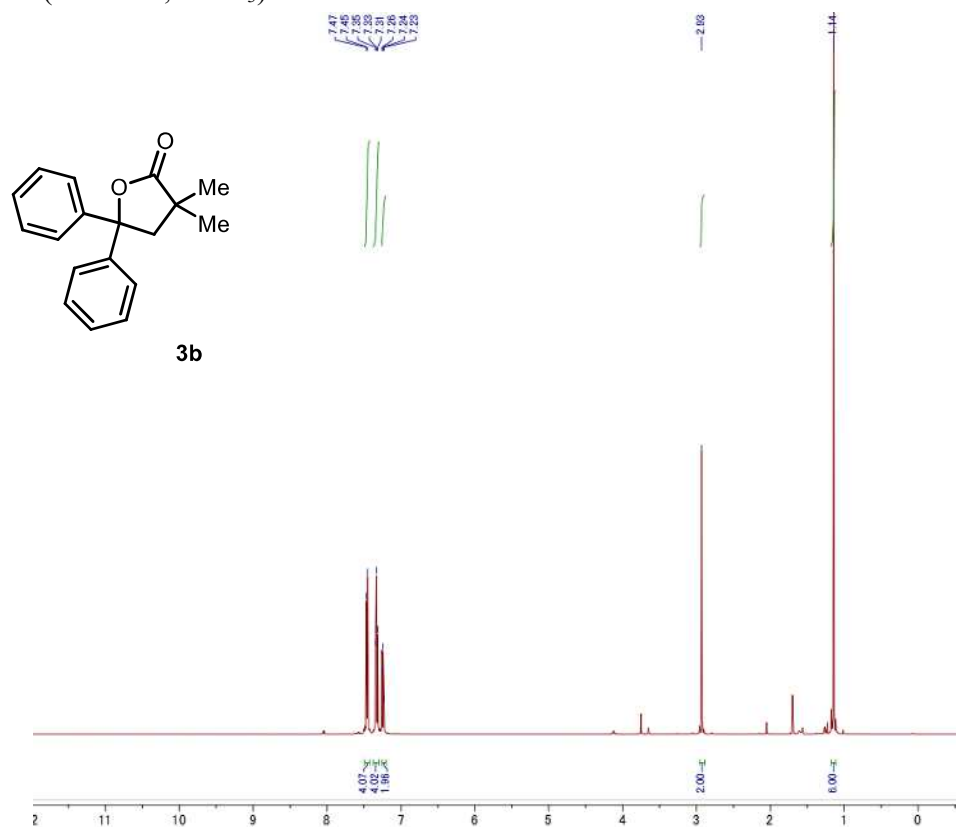
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

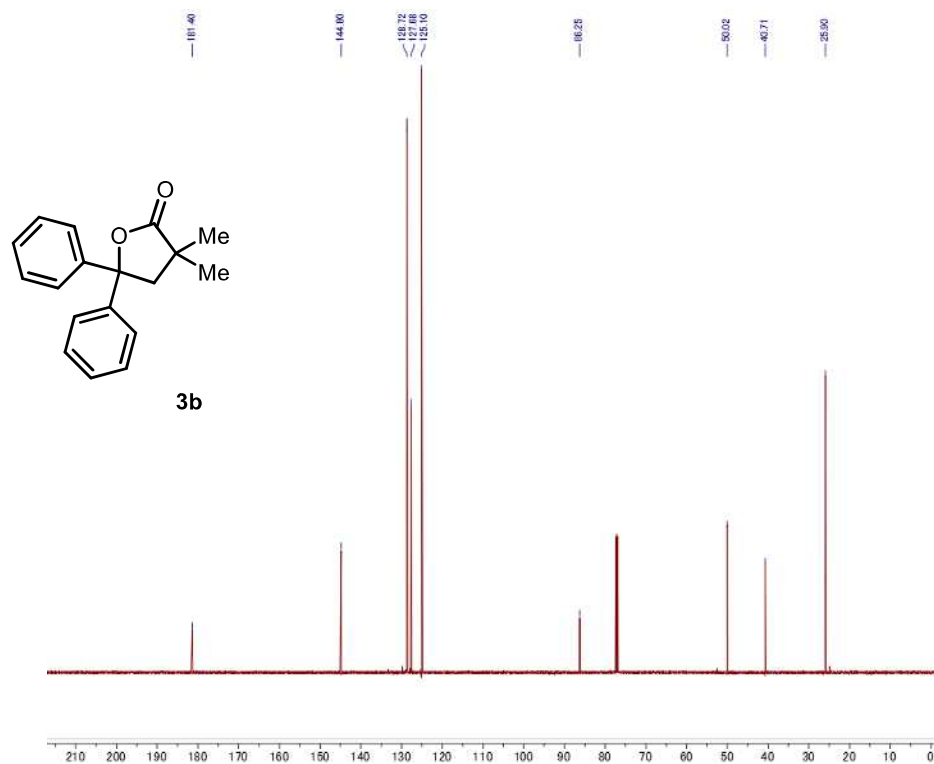


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

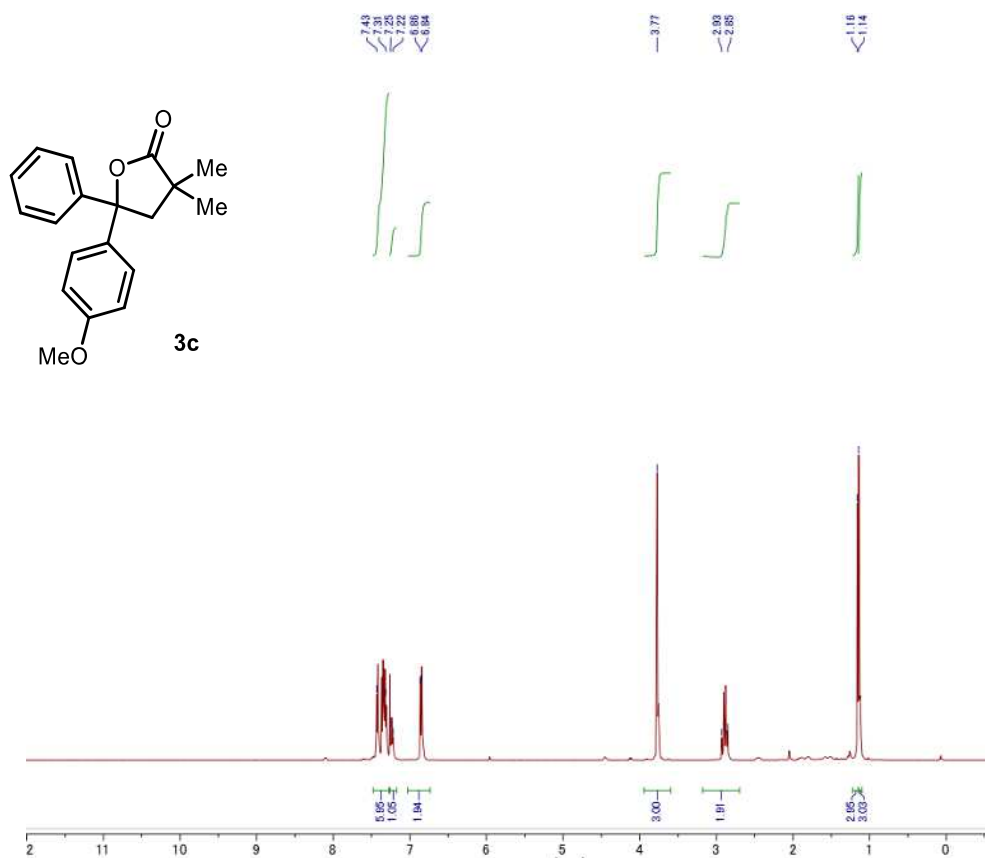




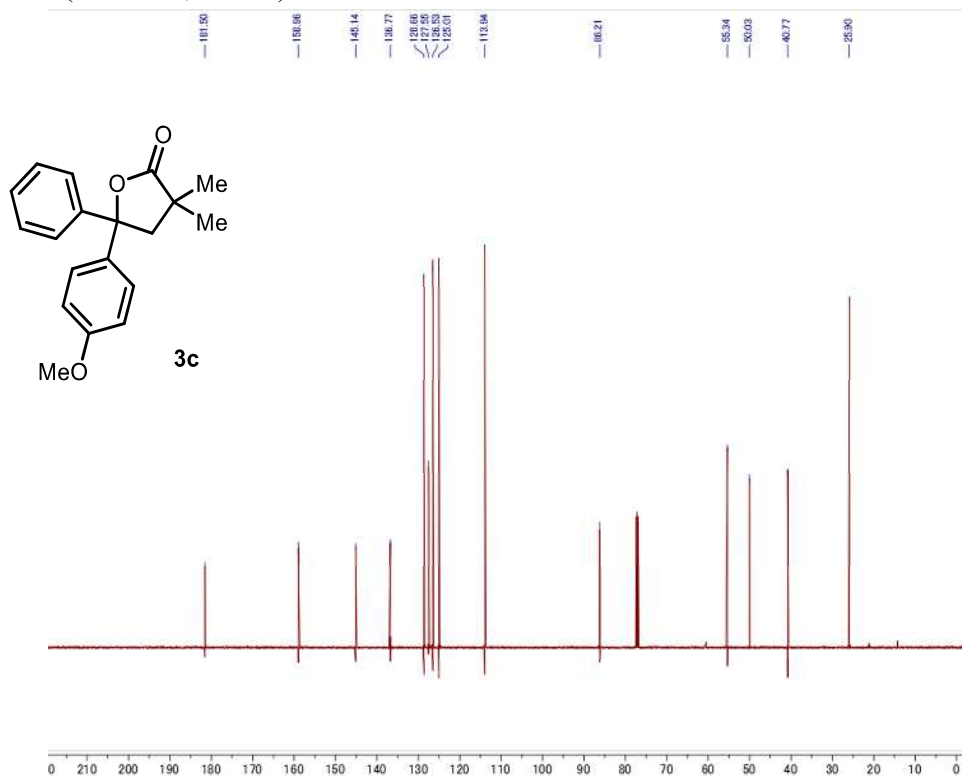
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



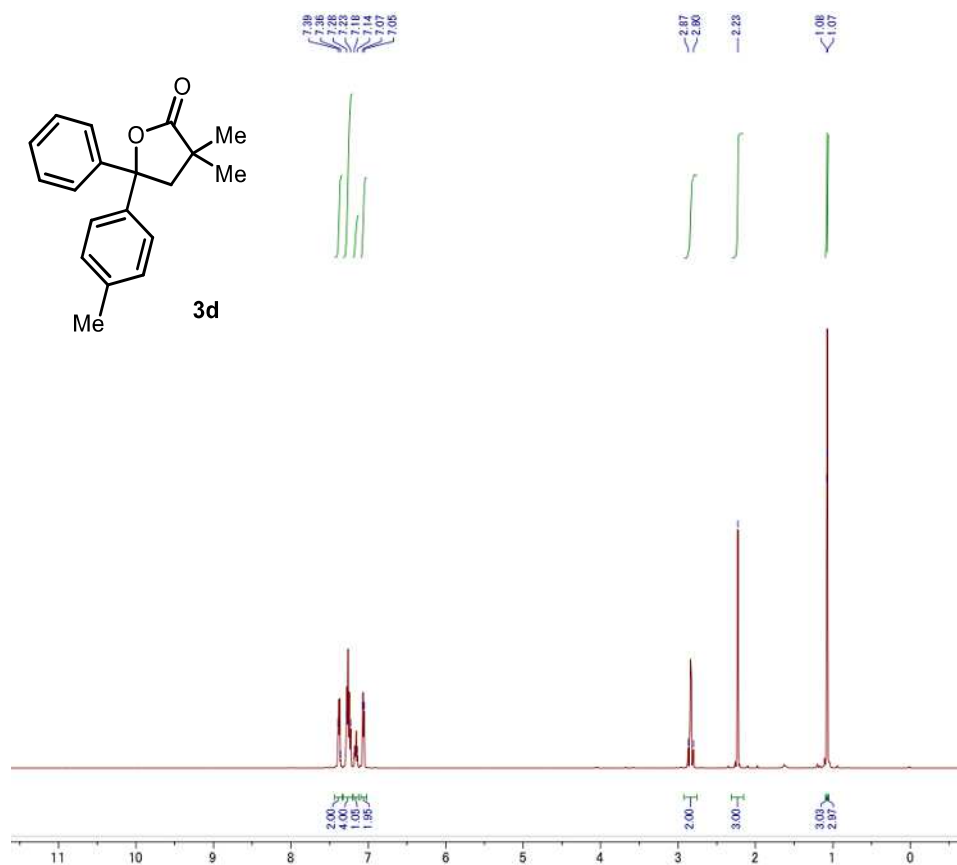
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



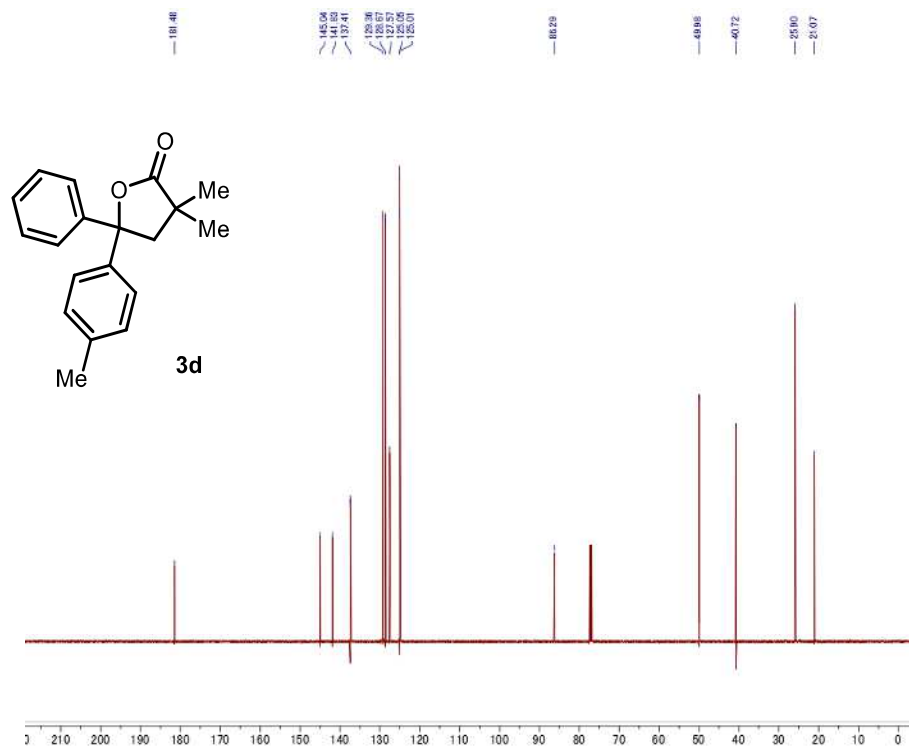
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



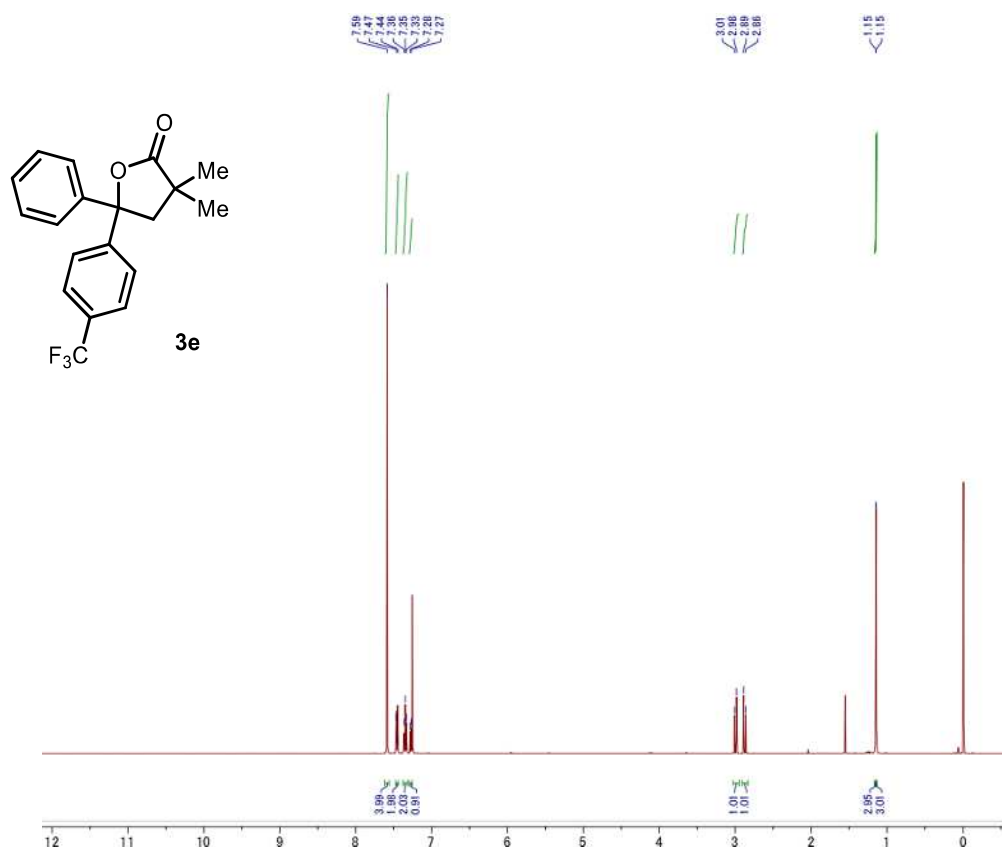
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



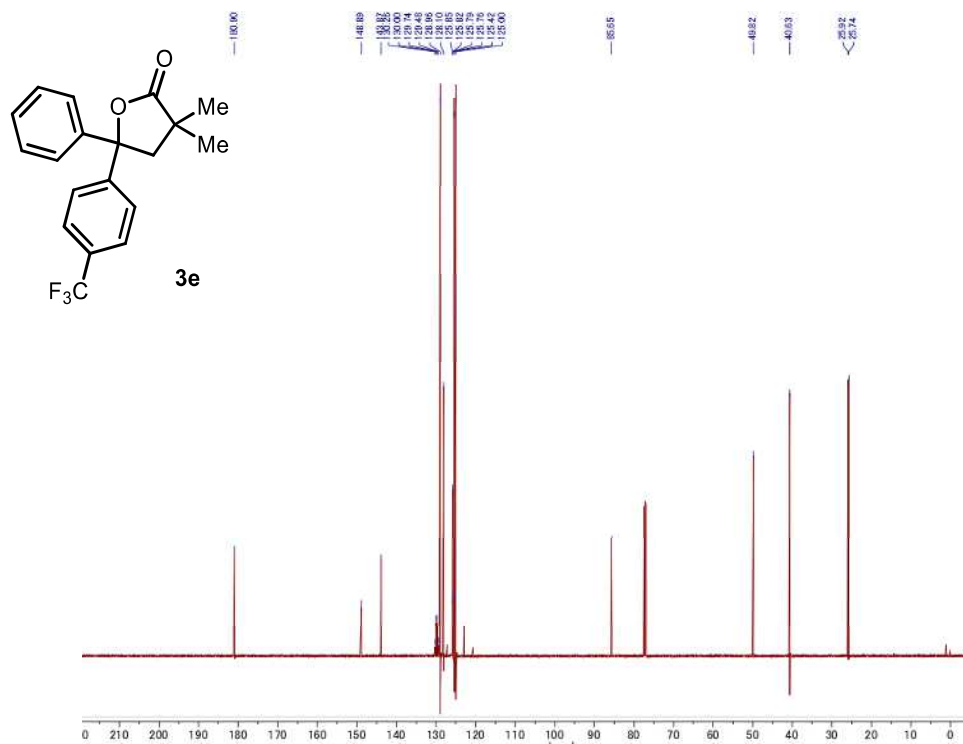
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



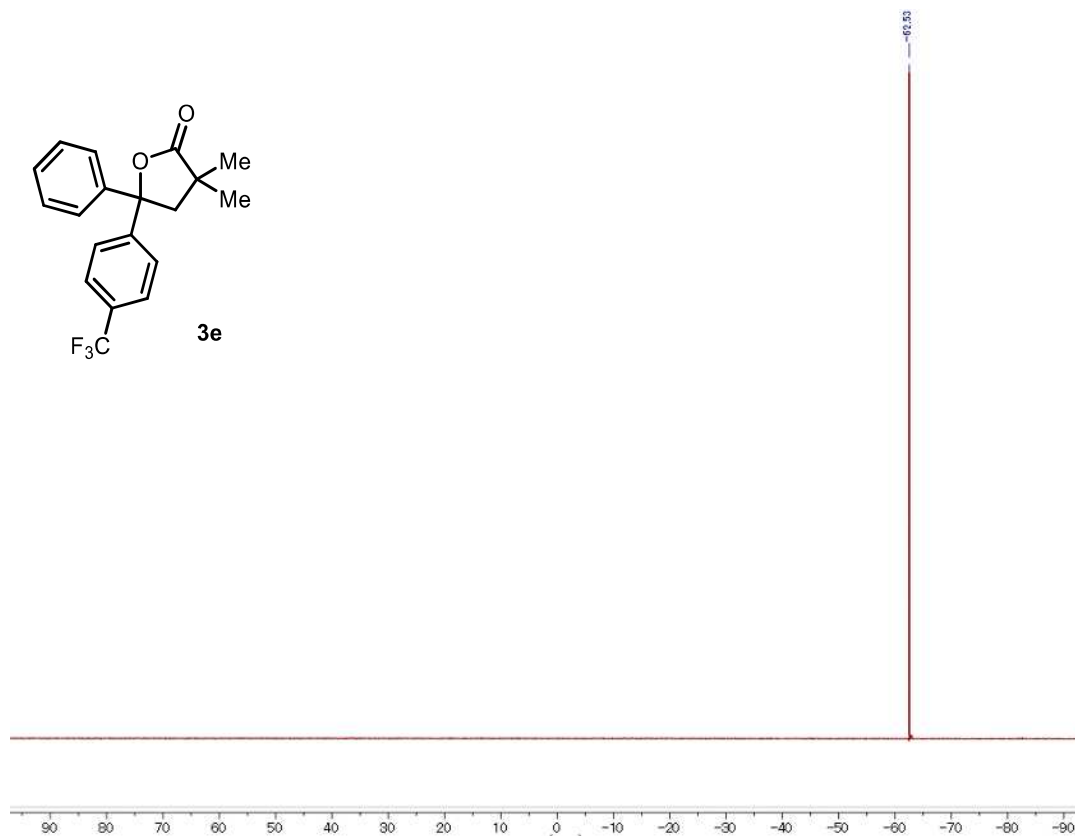
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



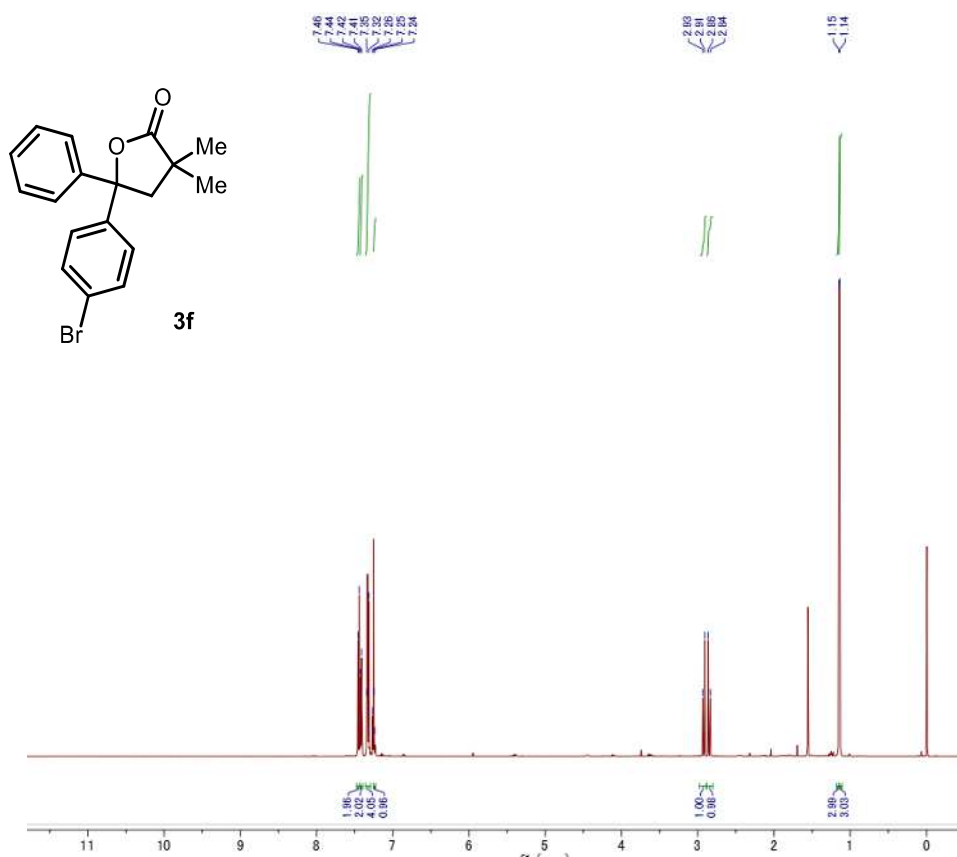
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



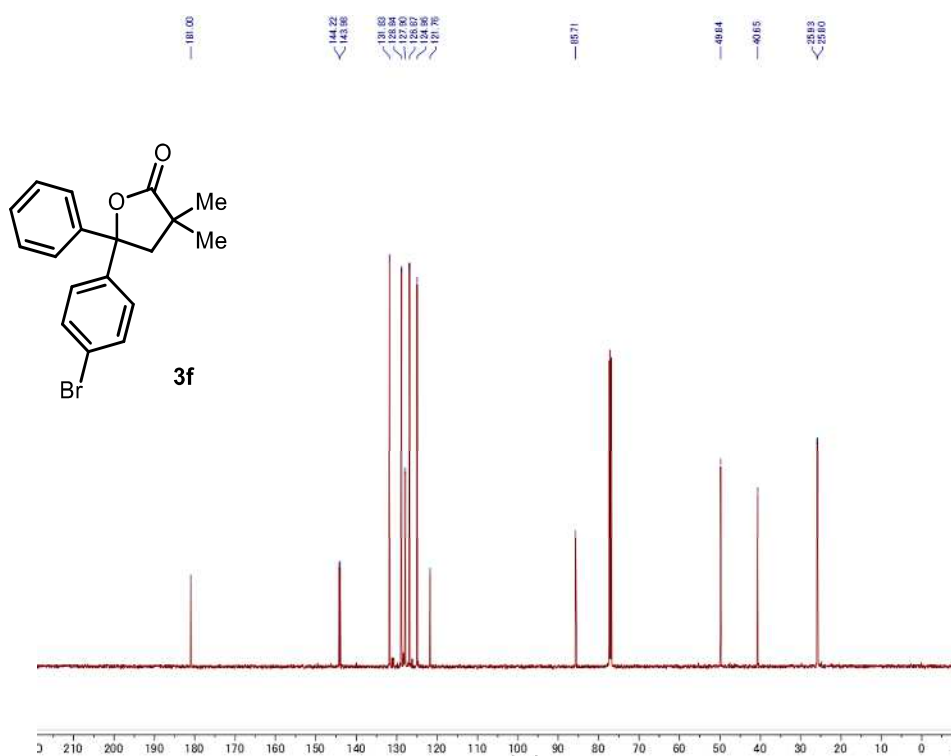
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



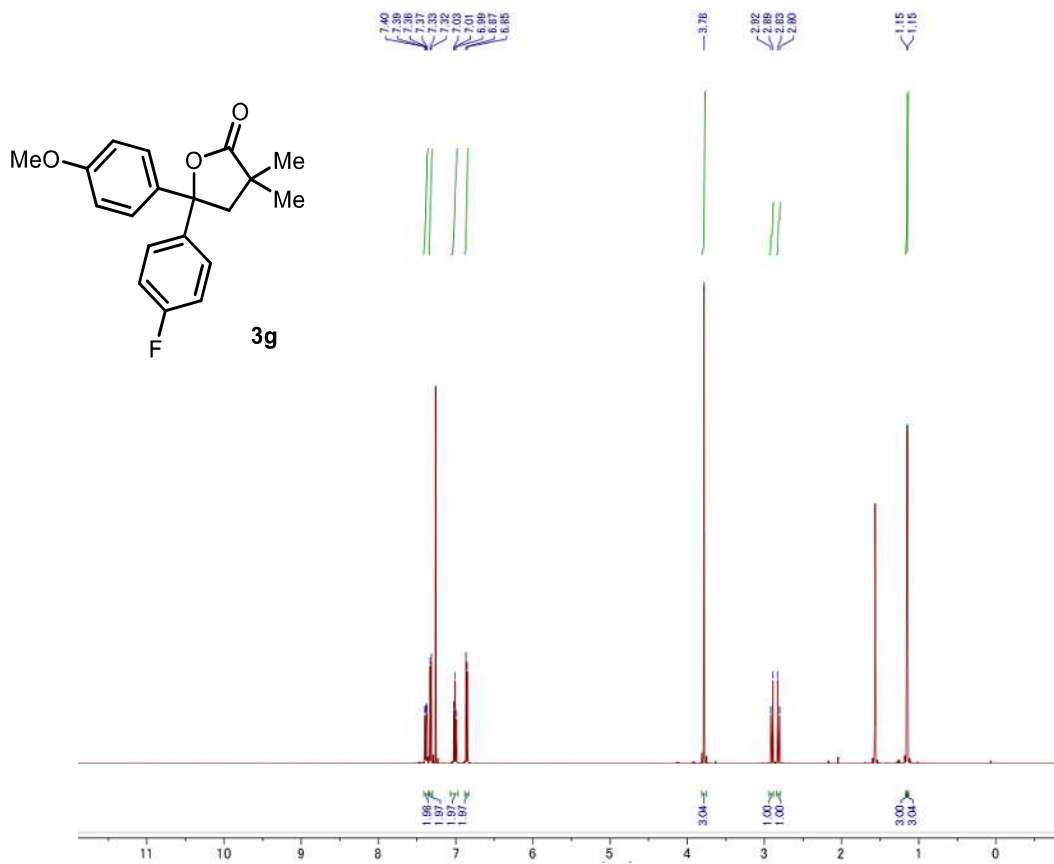
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



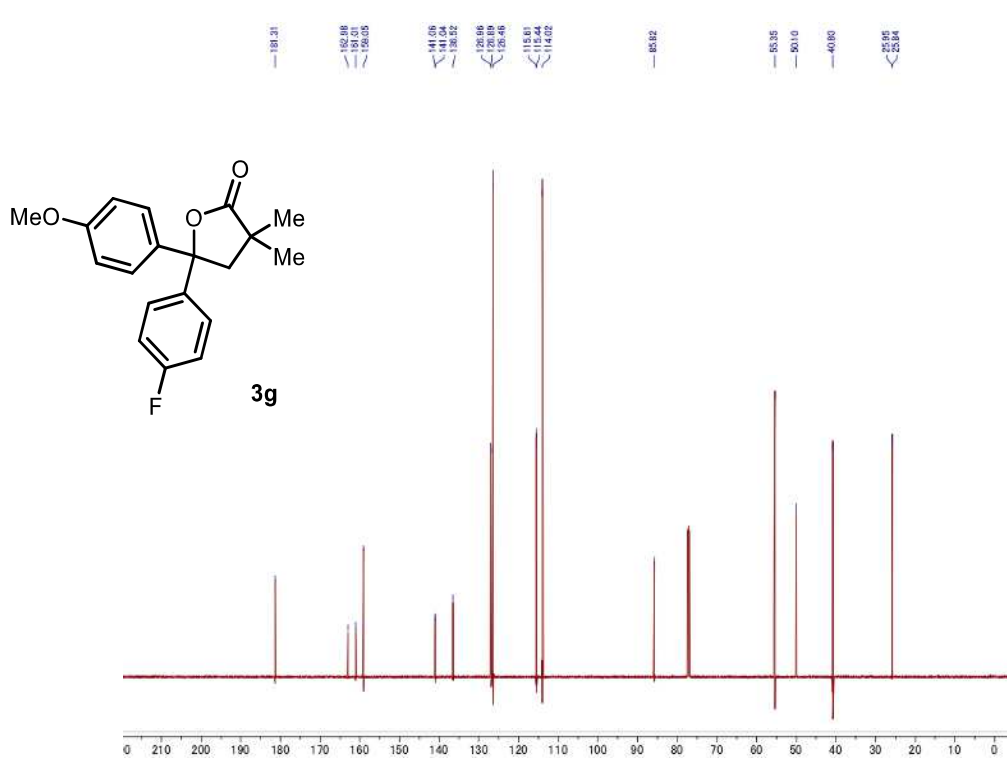
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



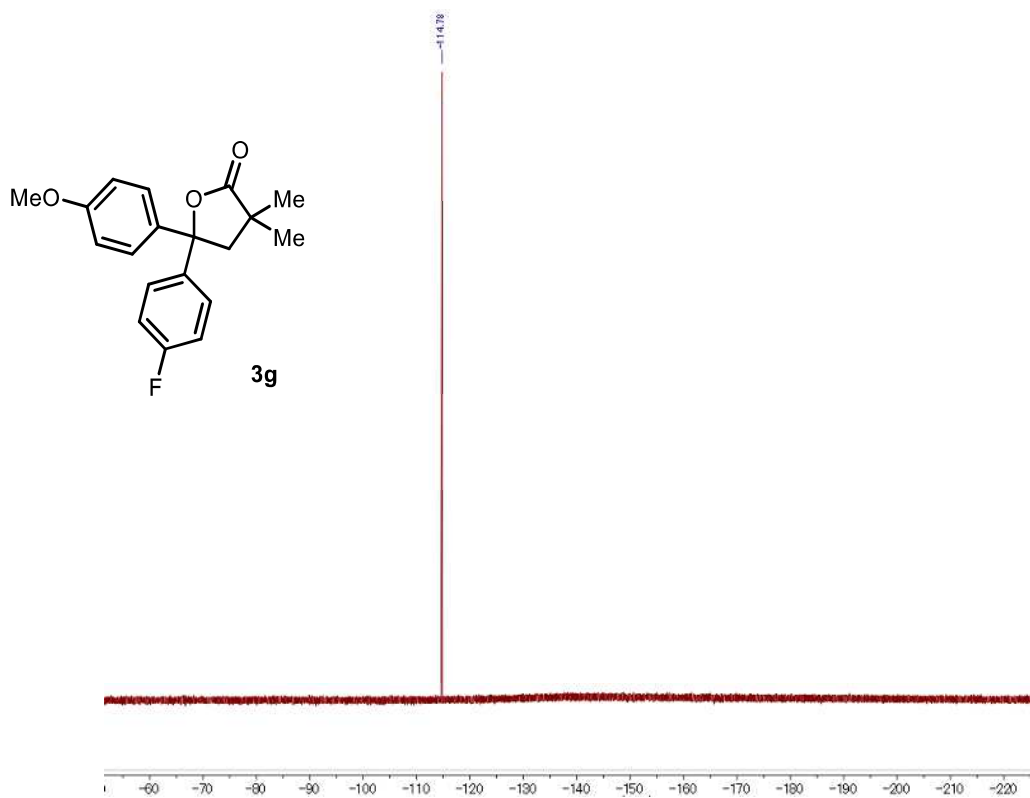
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



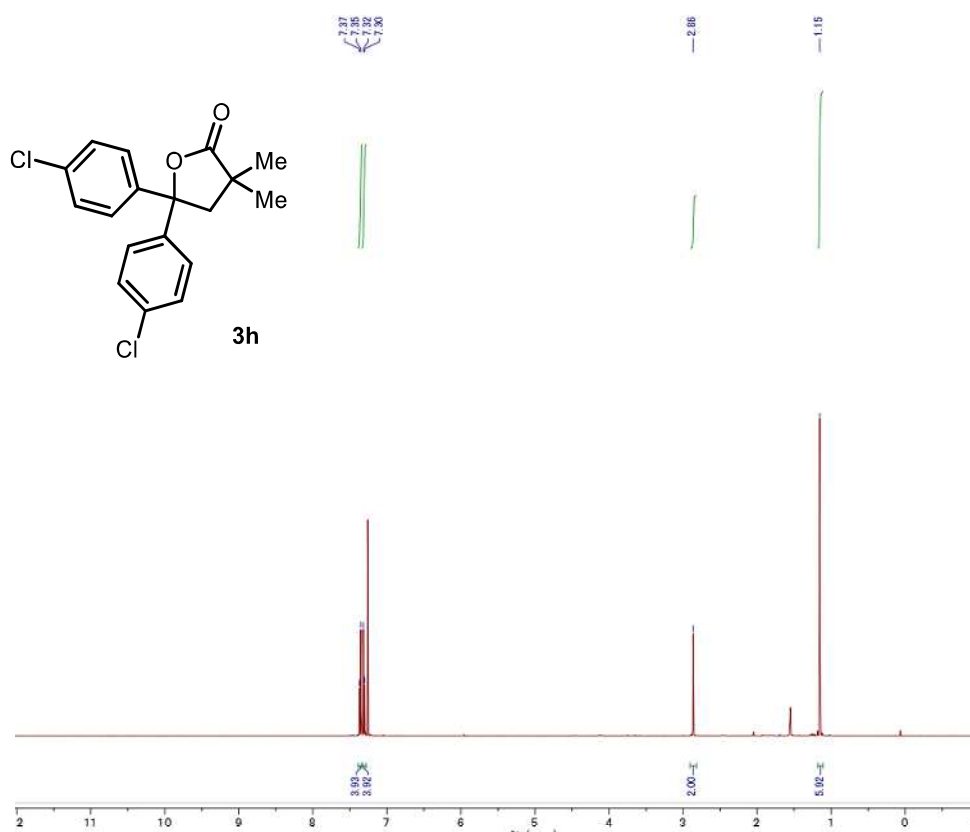
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



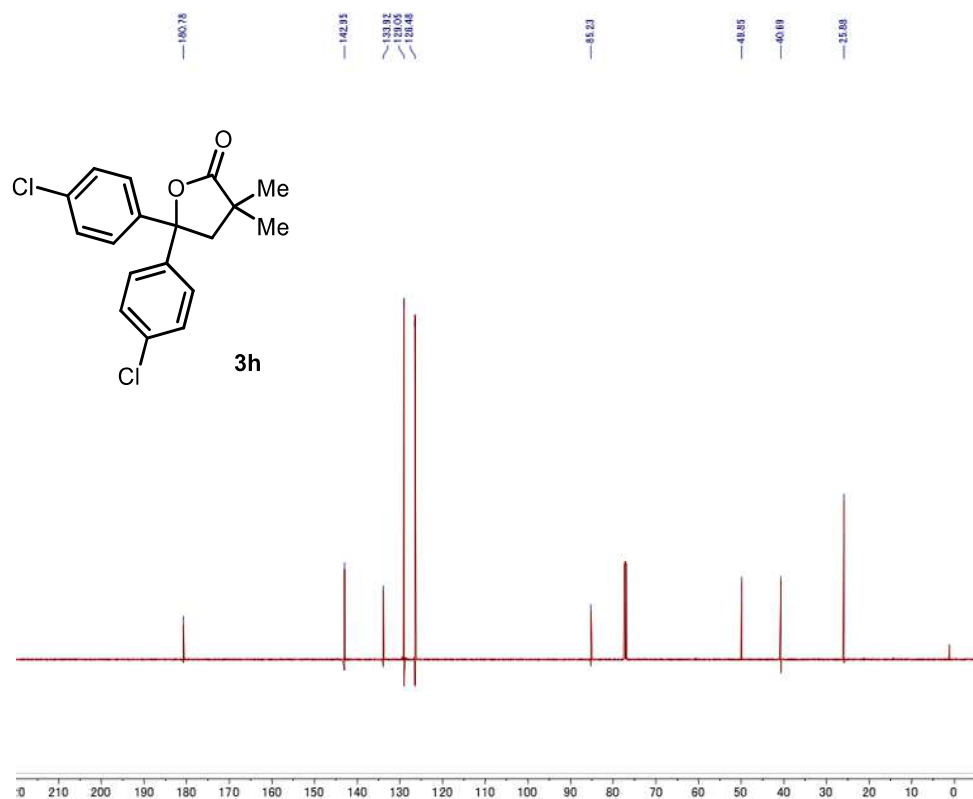
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



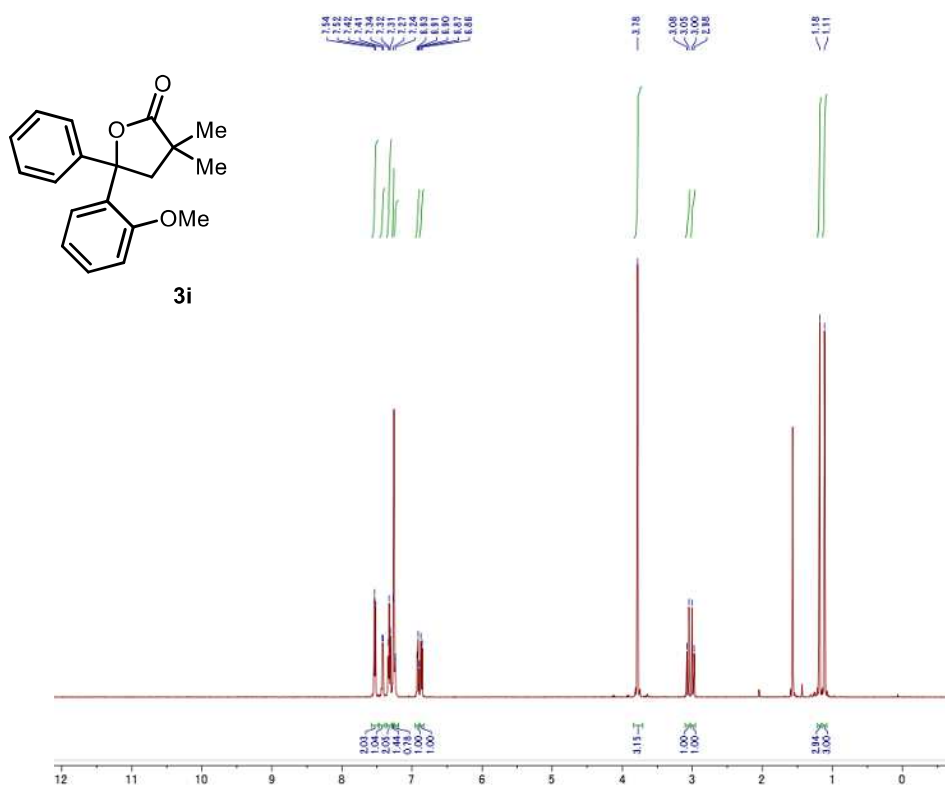
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

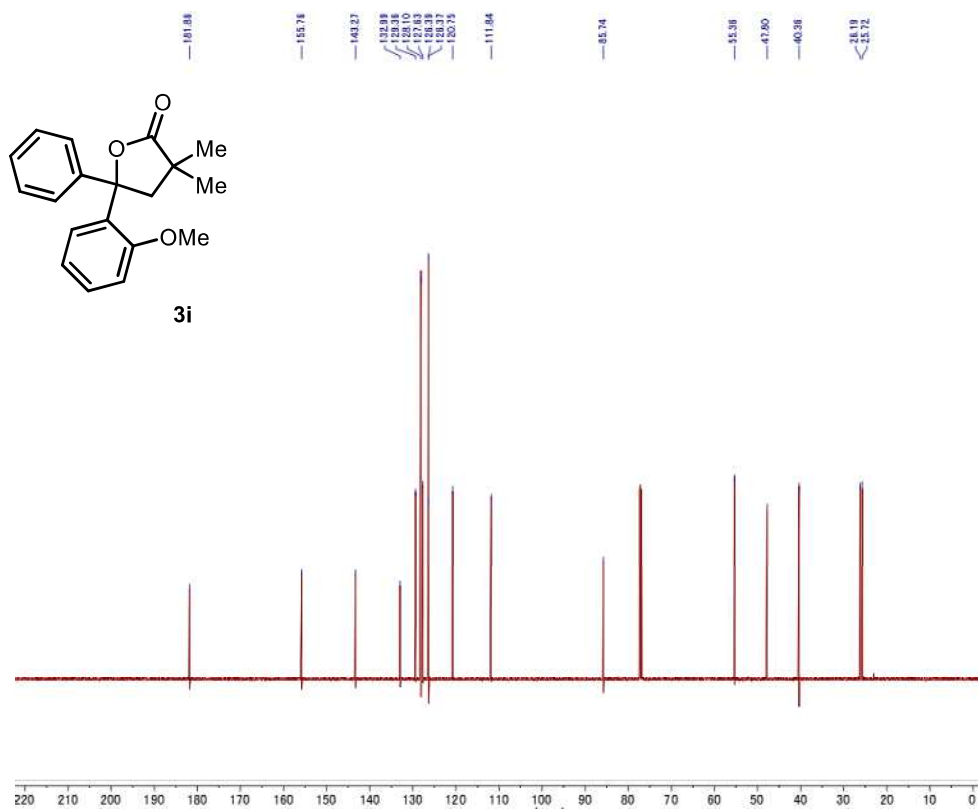


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

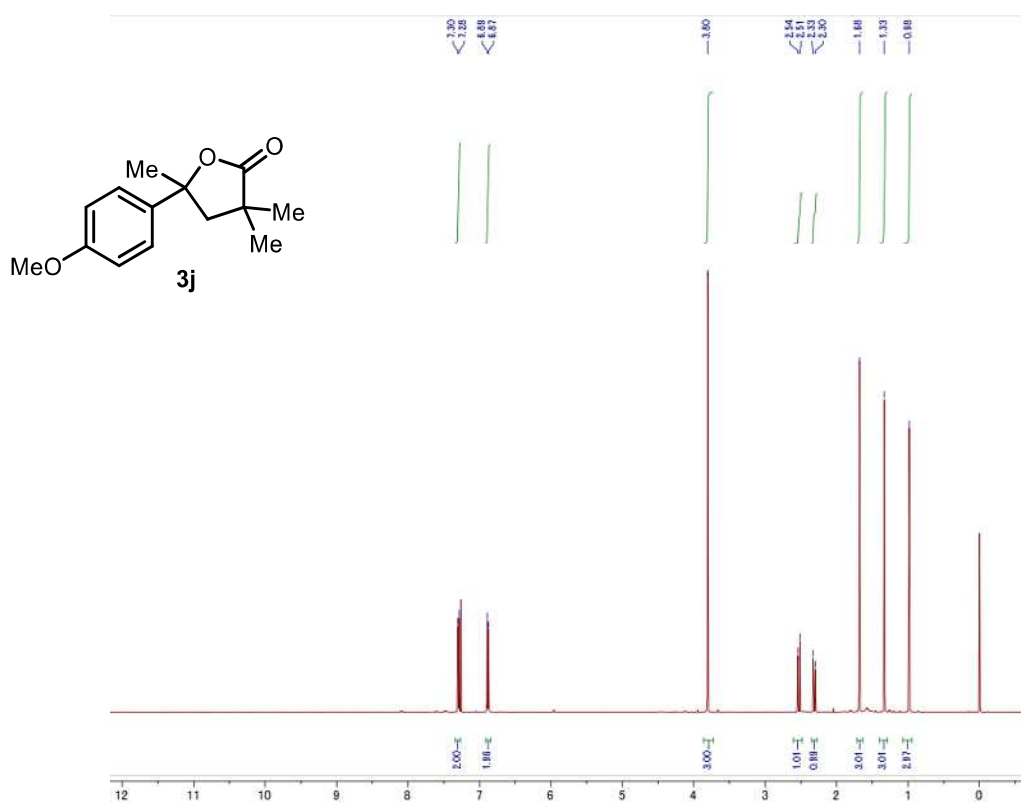




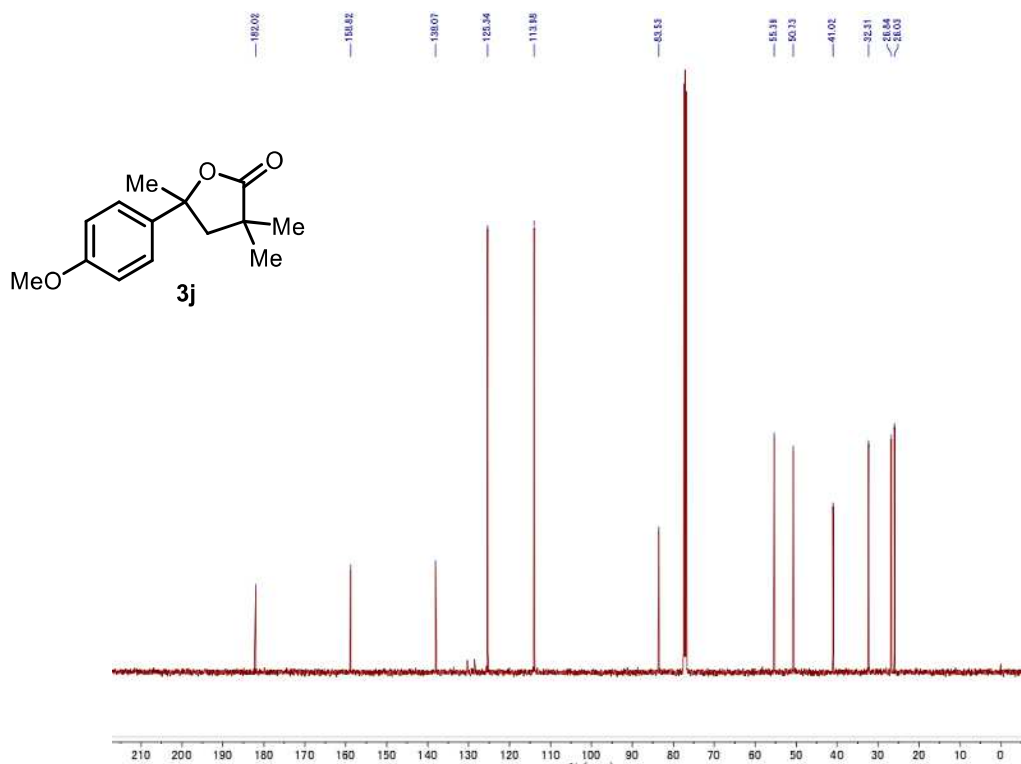
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



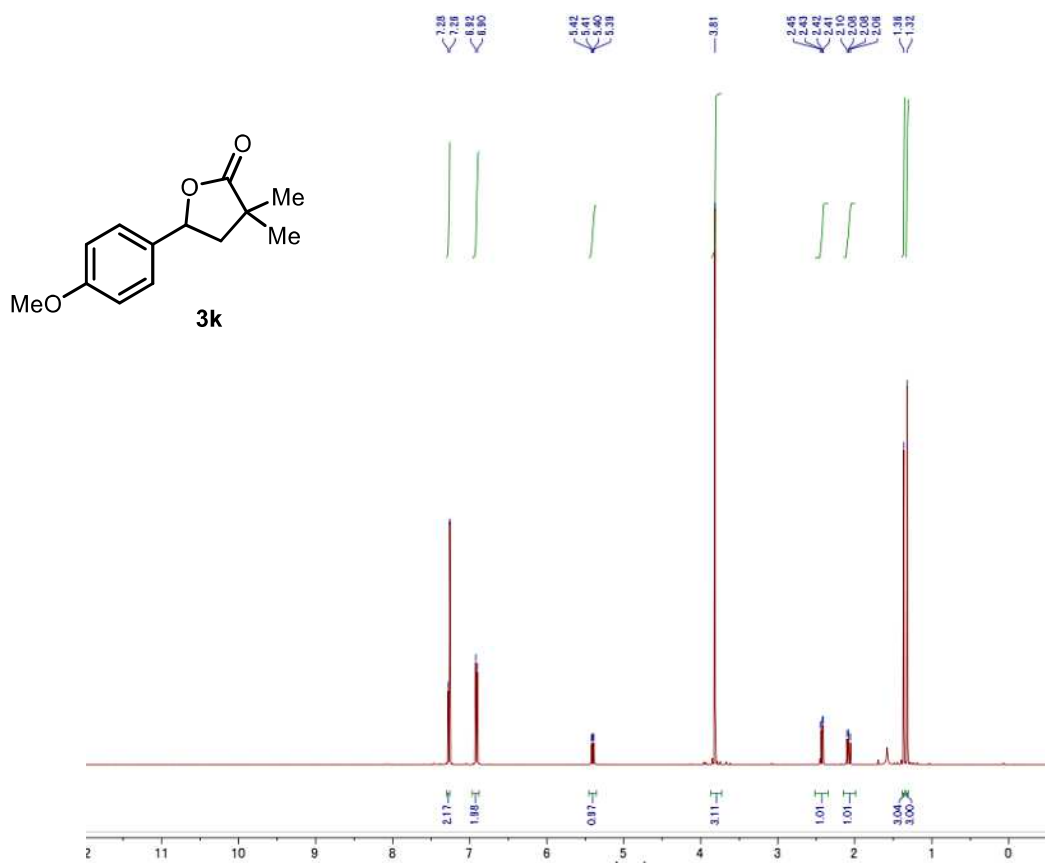
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



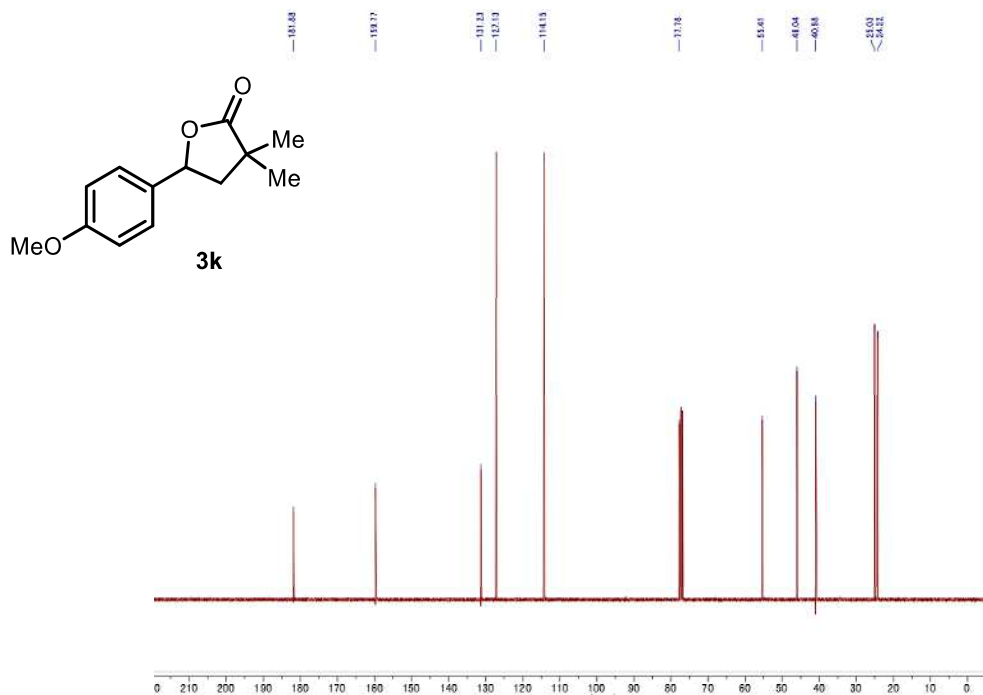
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



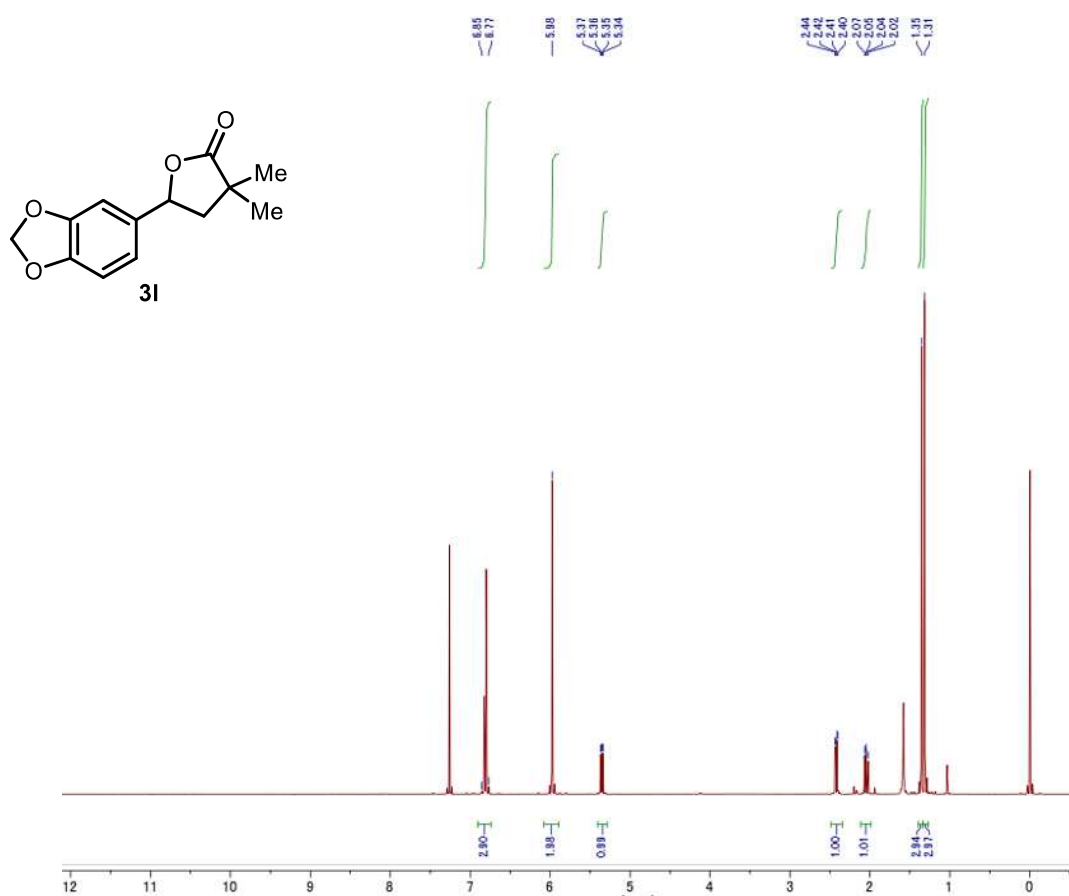
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



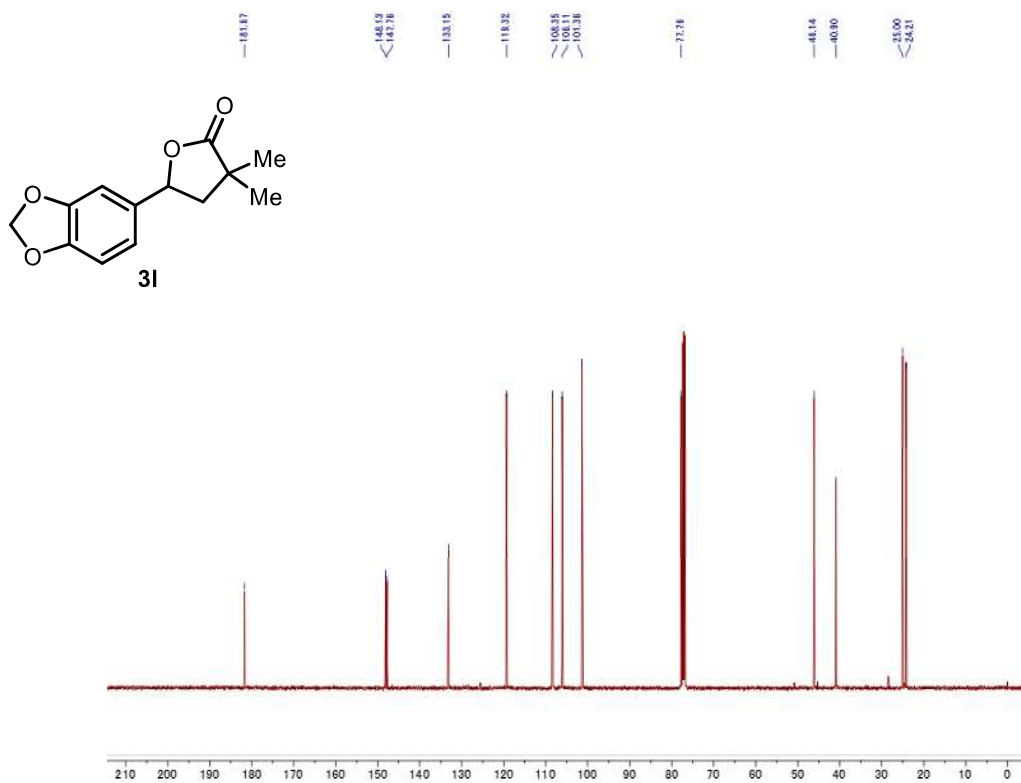
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



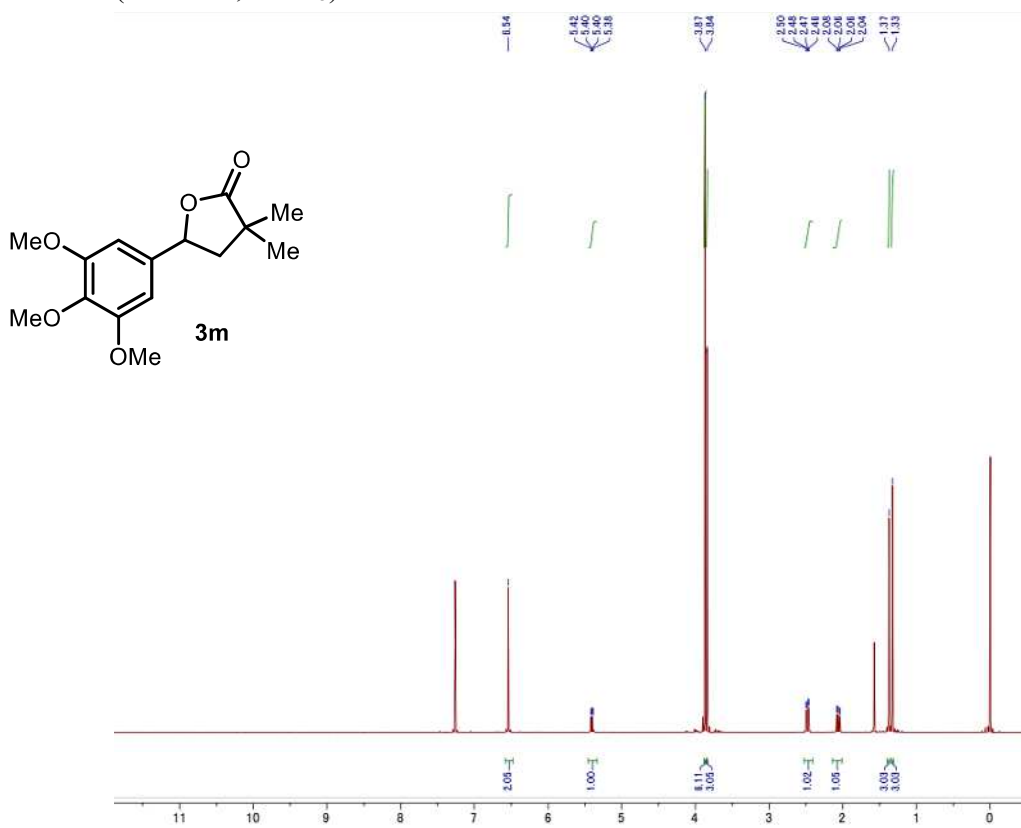
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



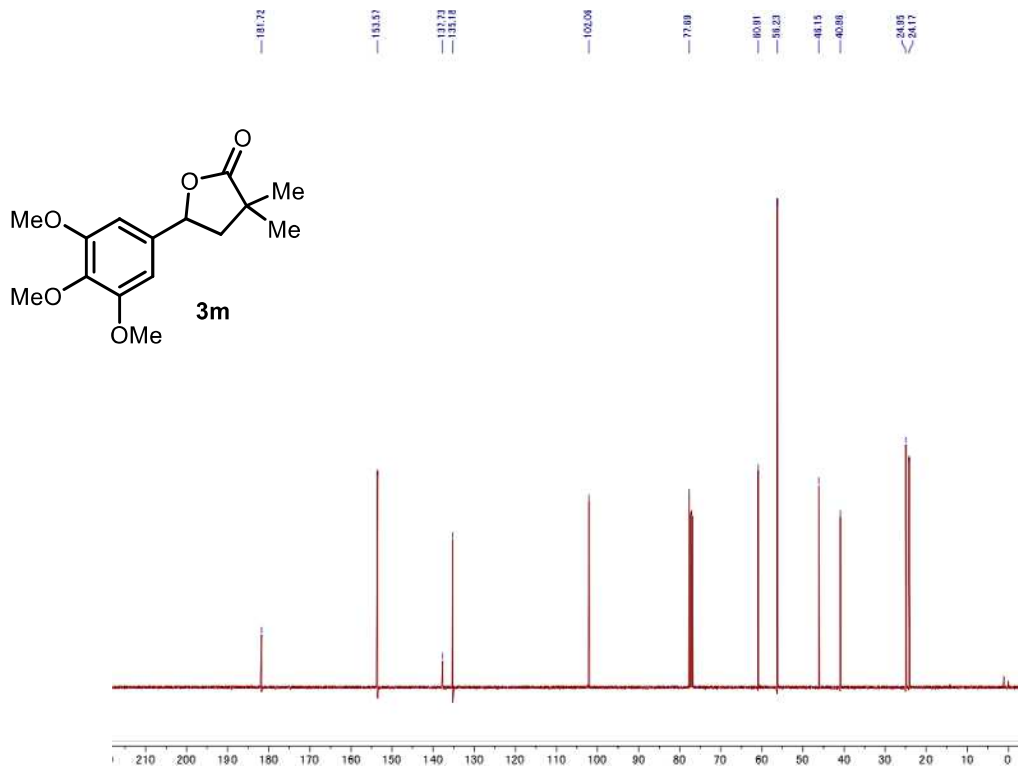
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



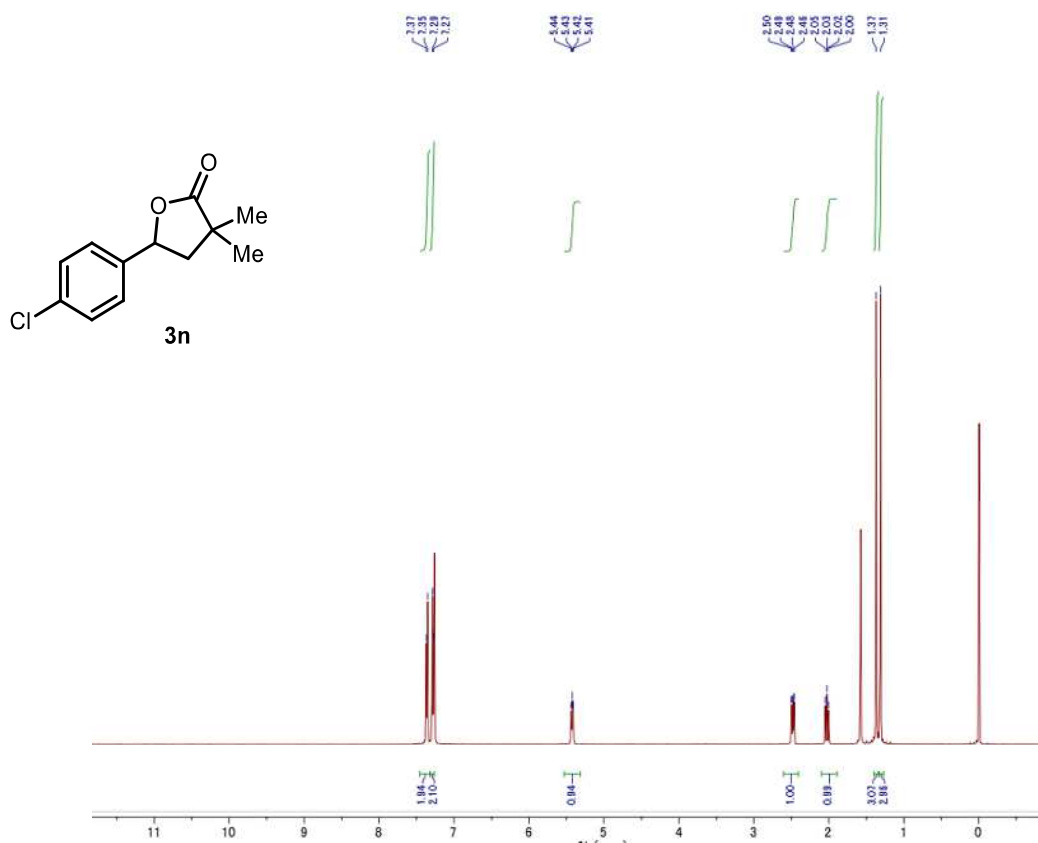
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



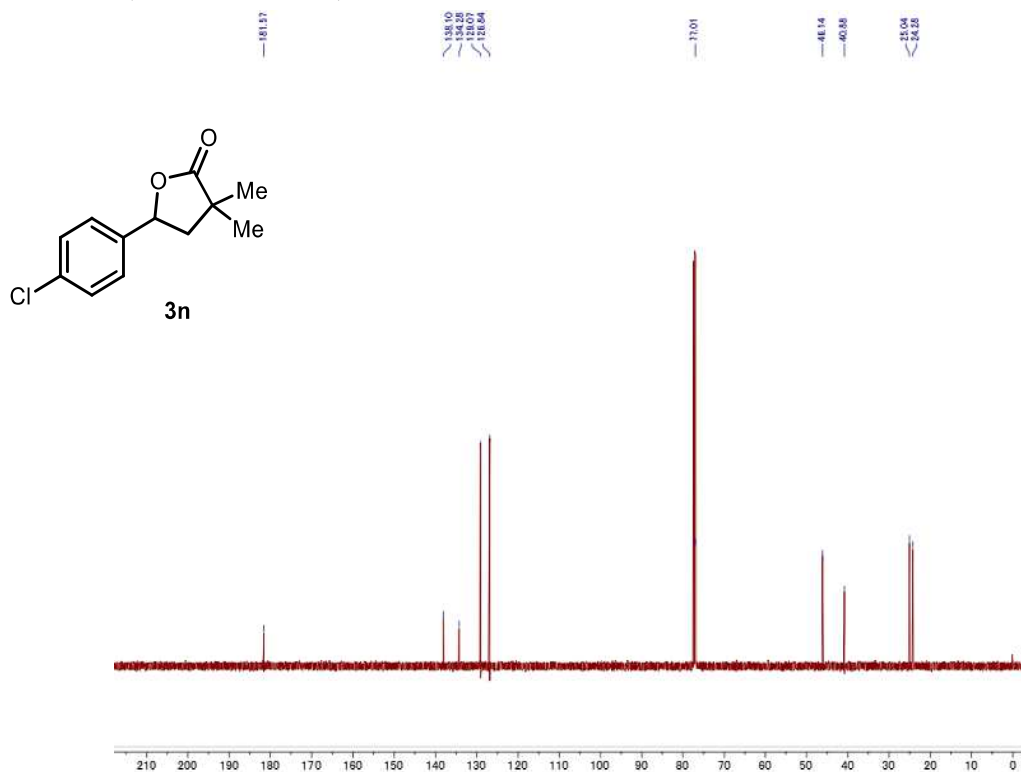
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



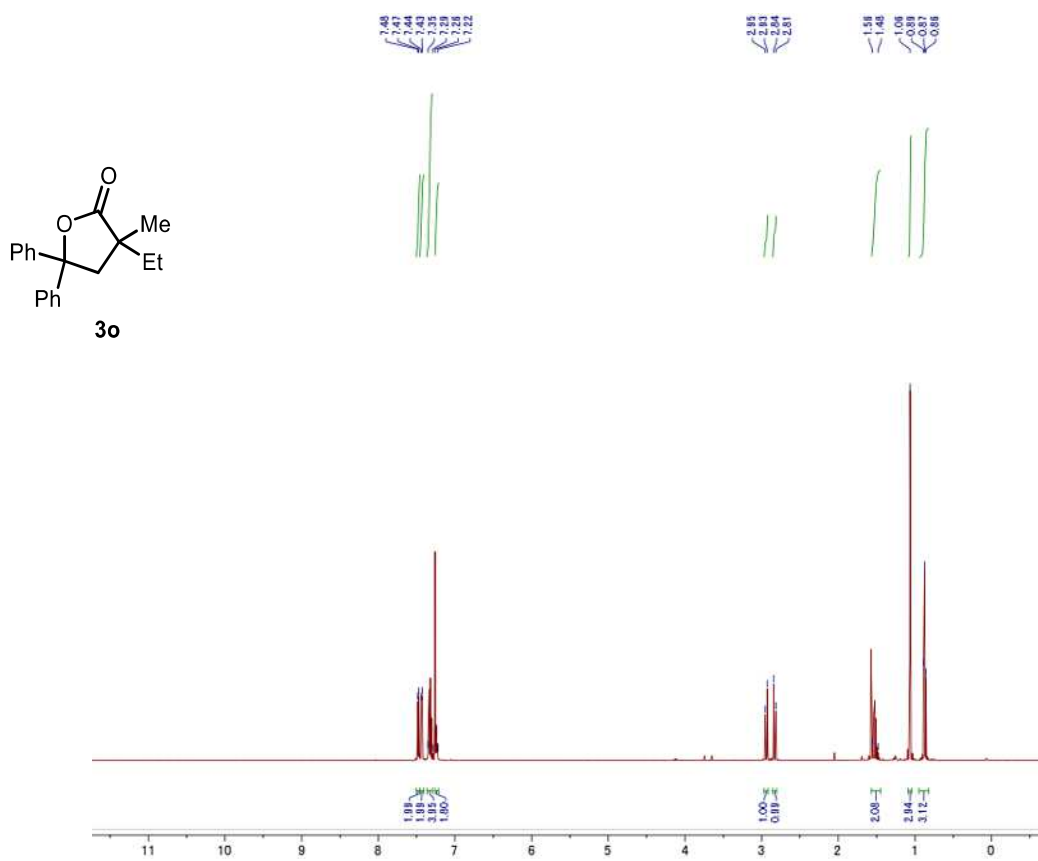
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



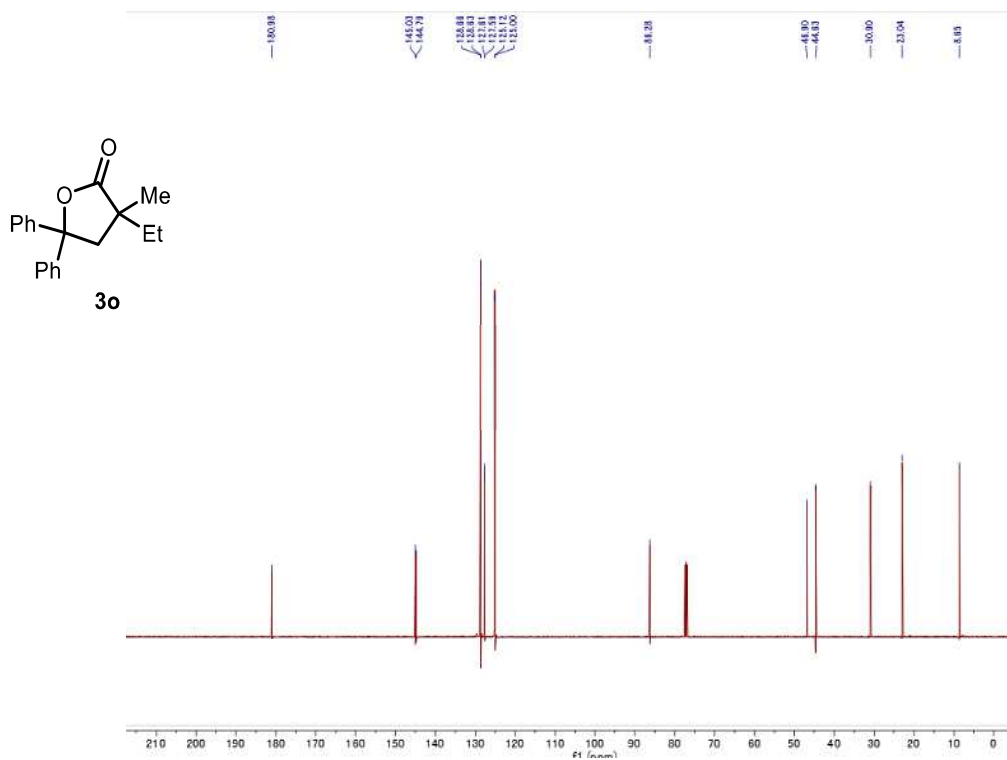
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



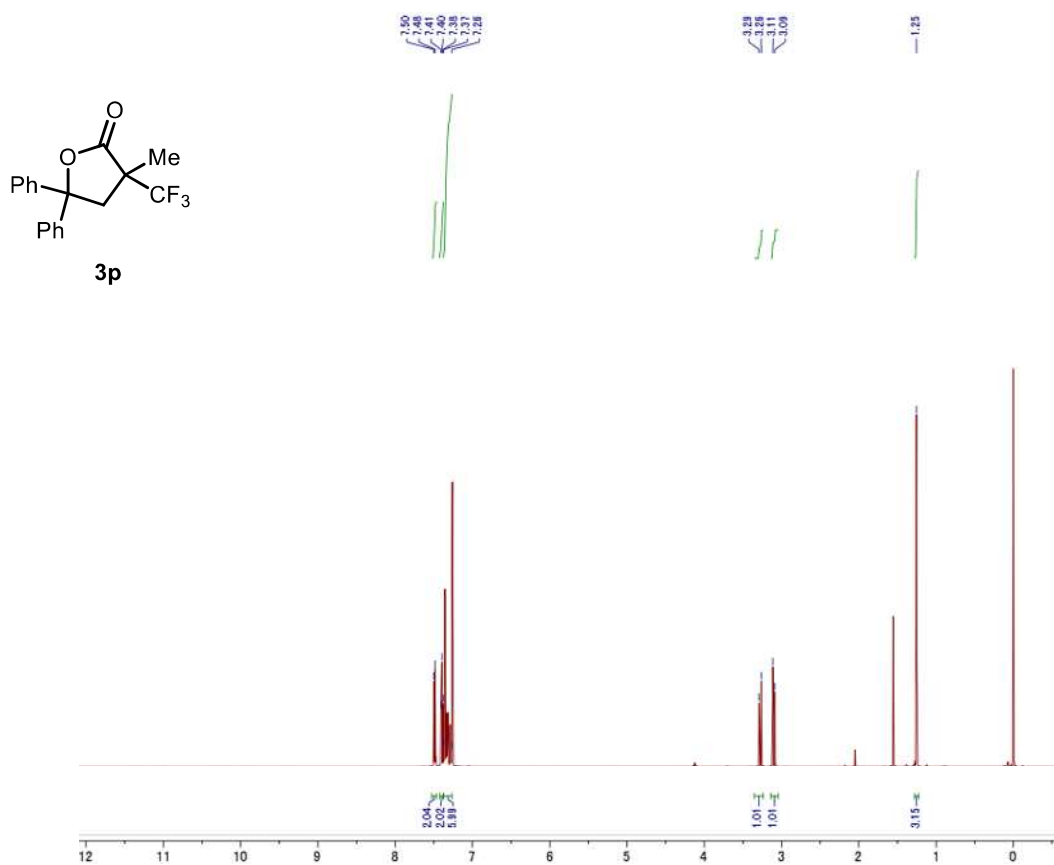
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



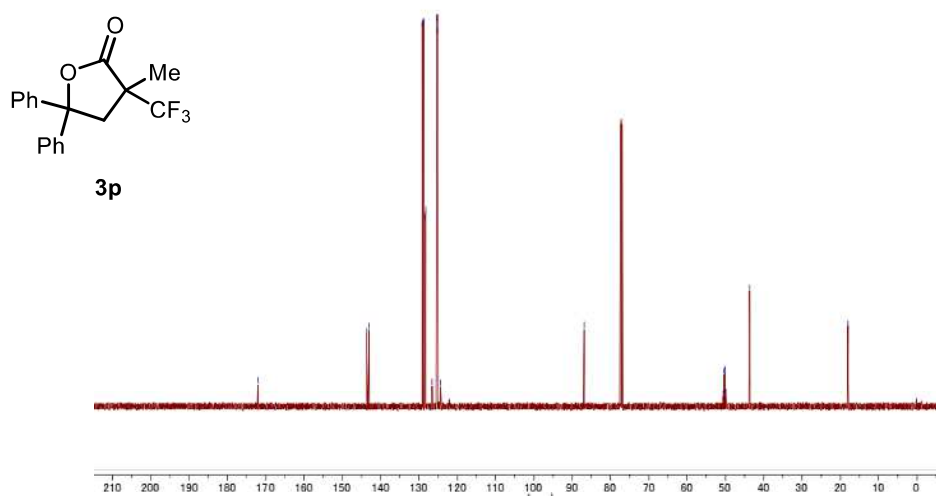
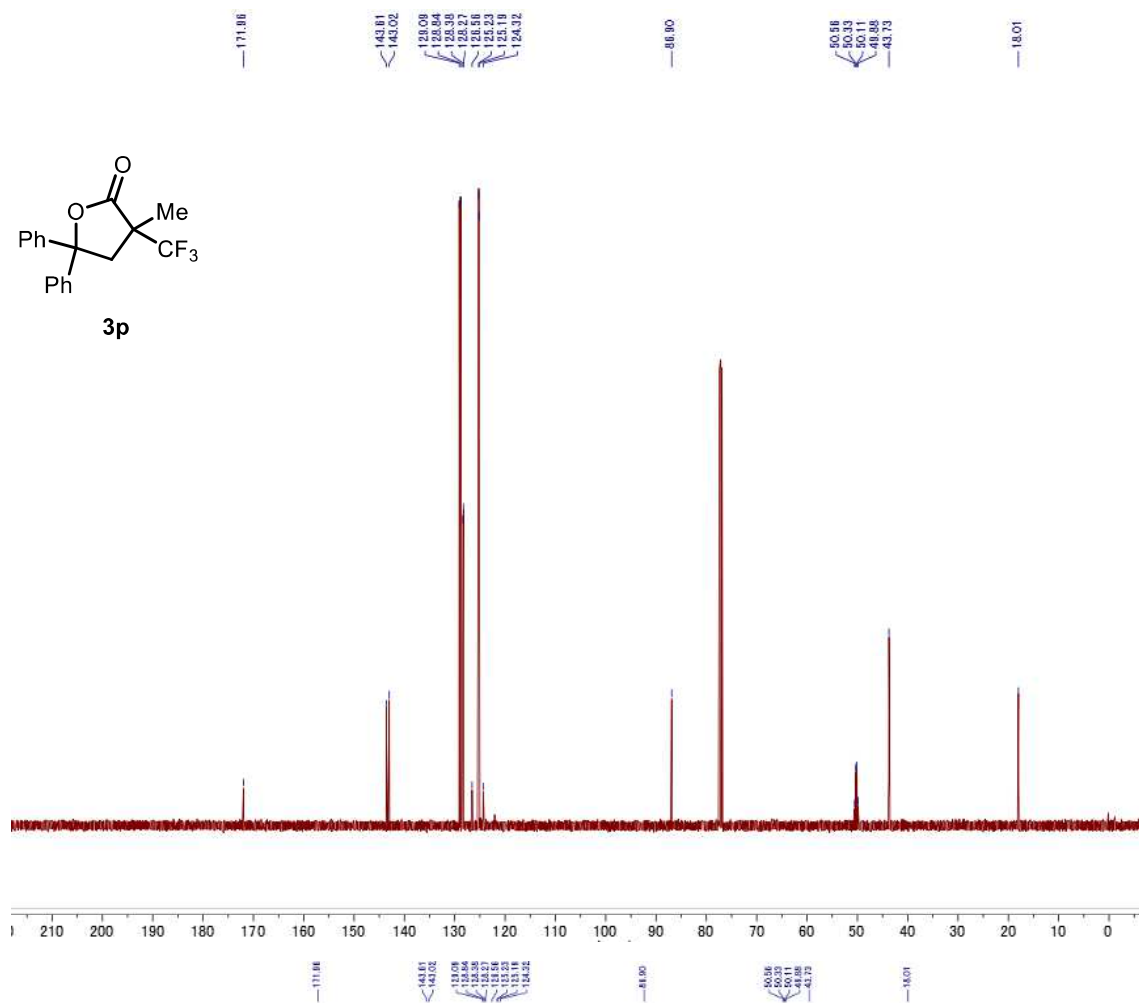
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

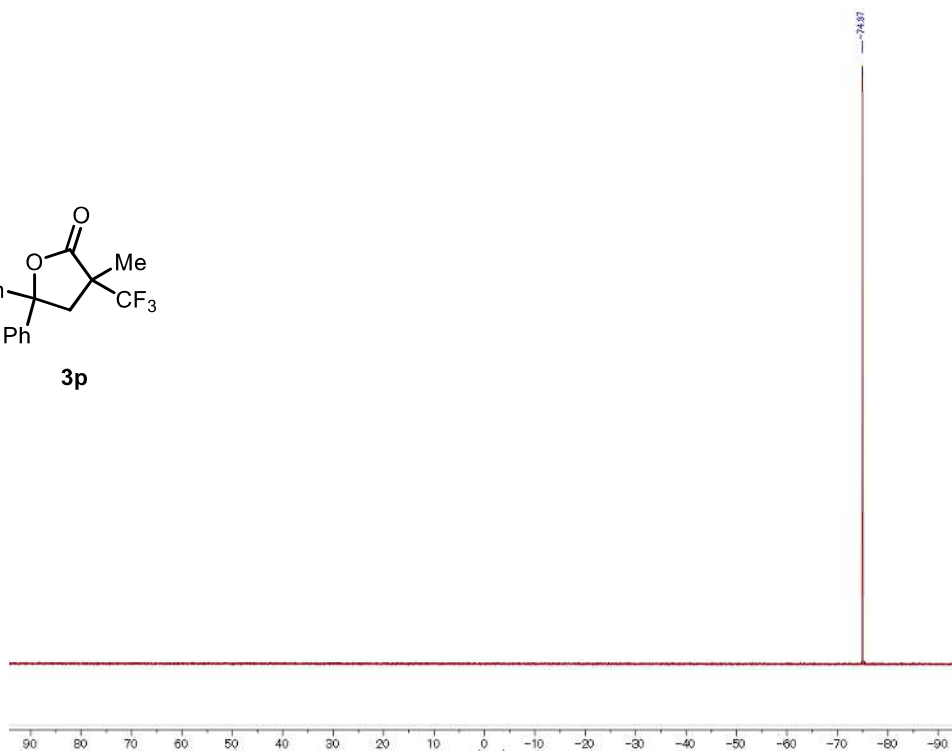
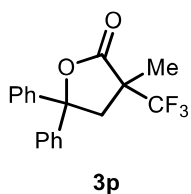


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

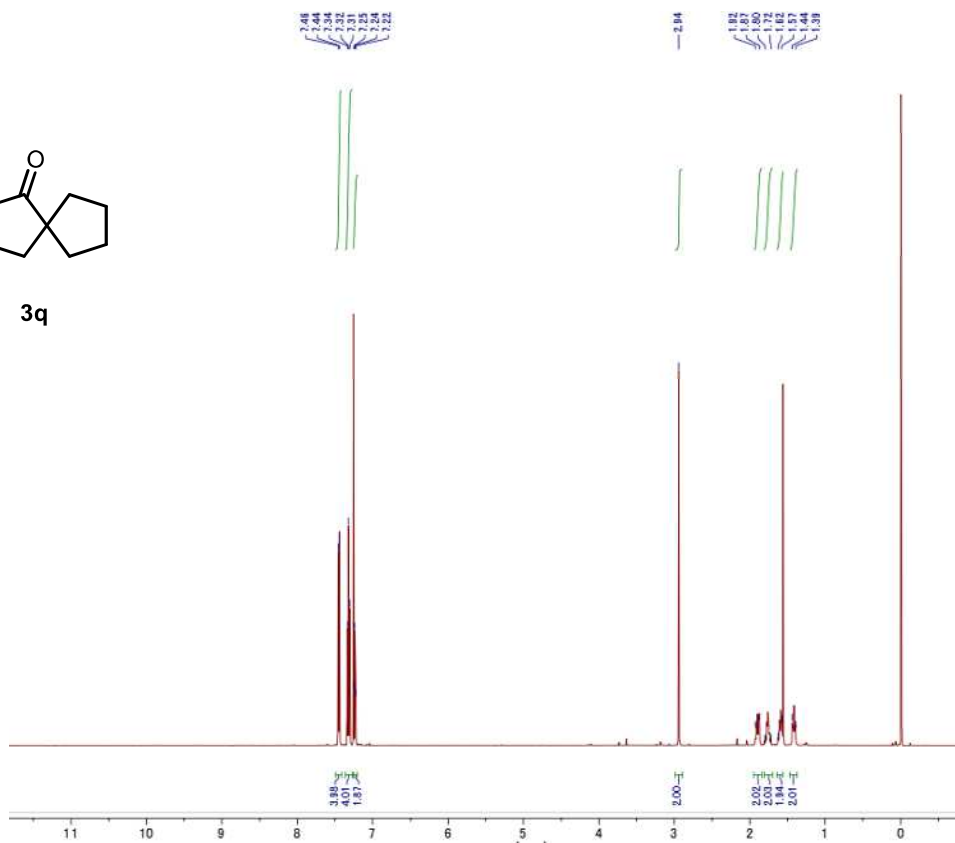
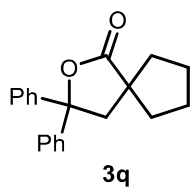




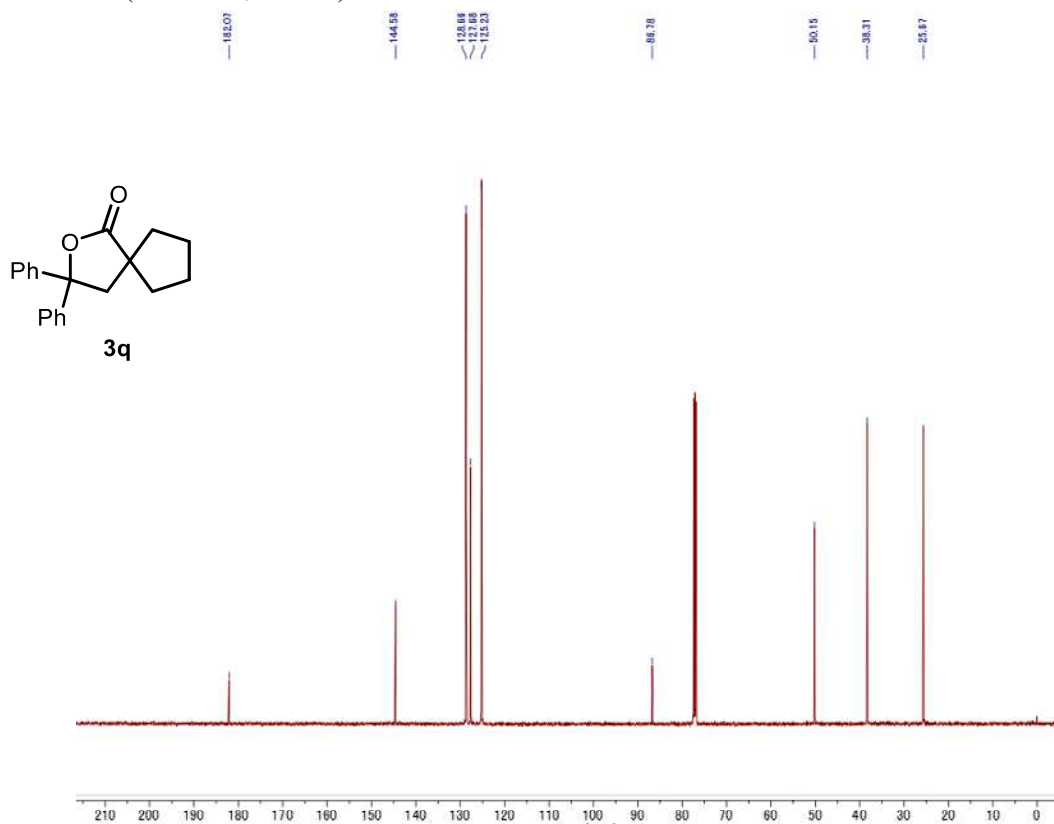
$^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



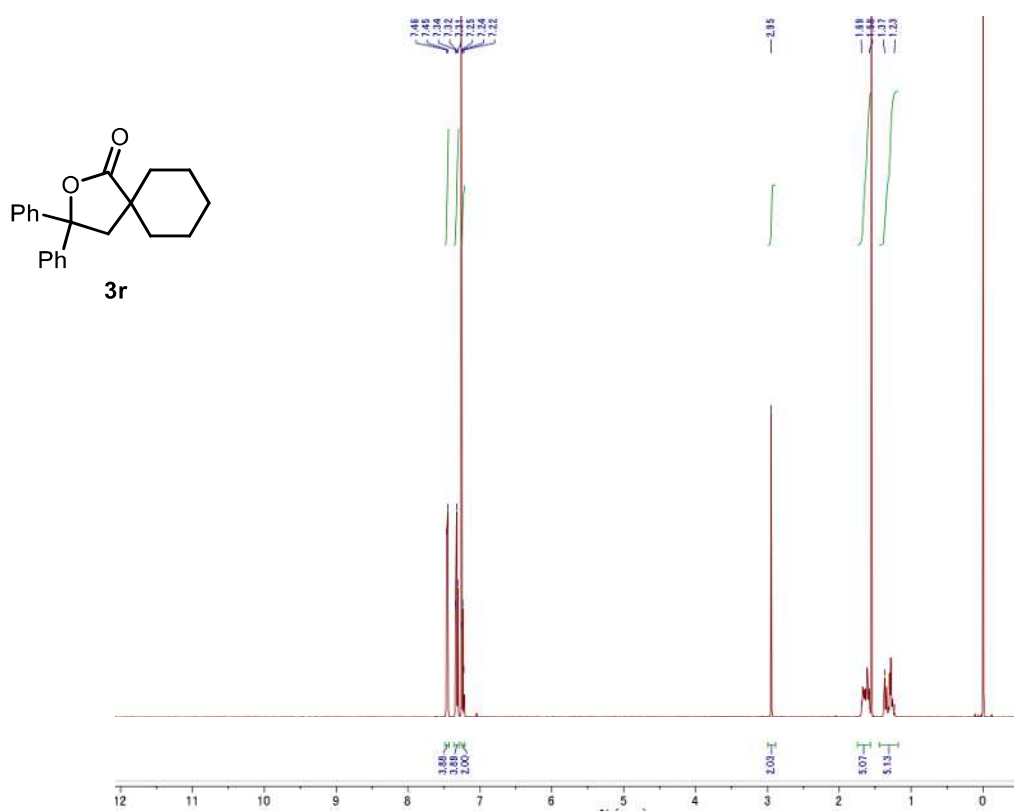
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



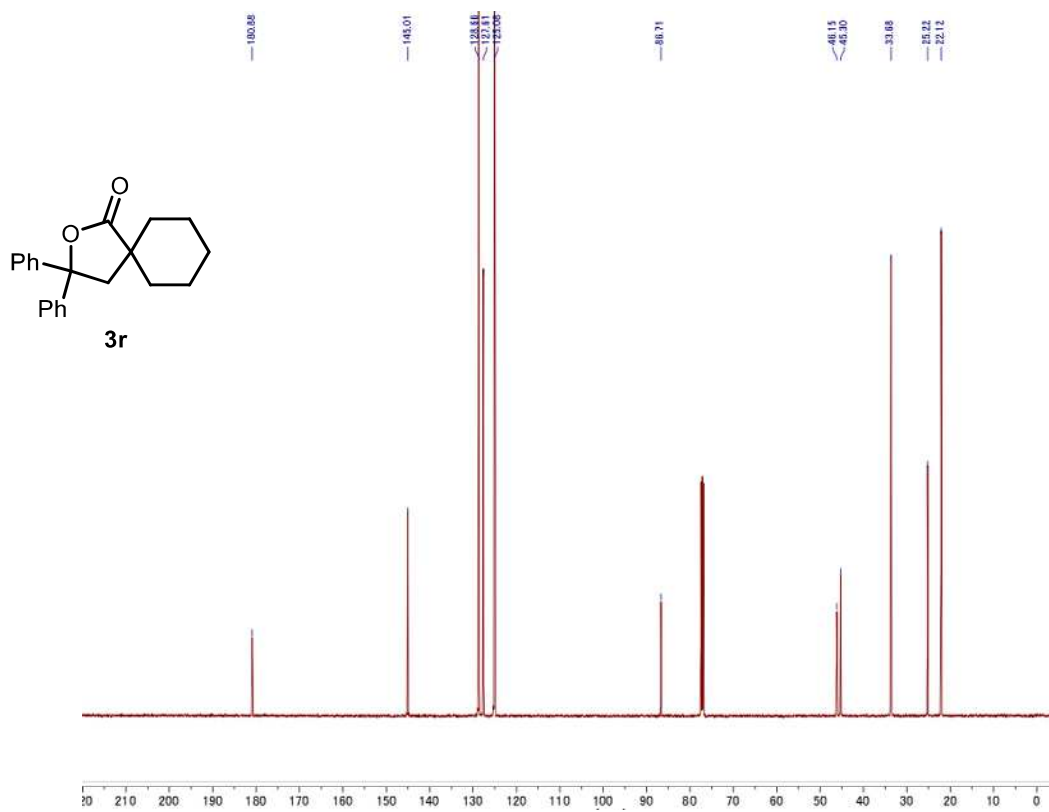
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



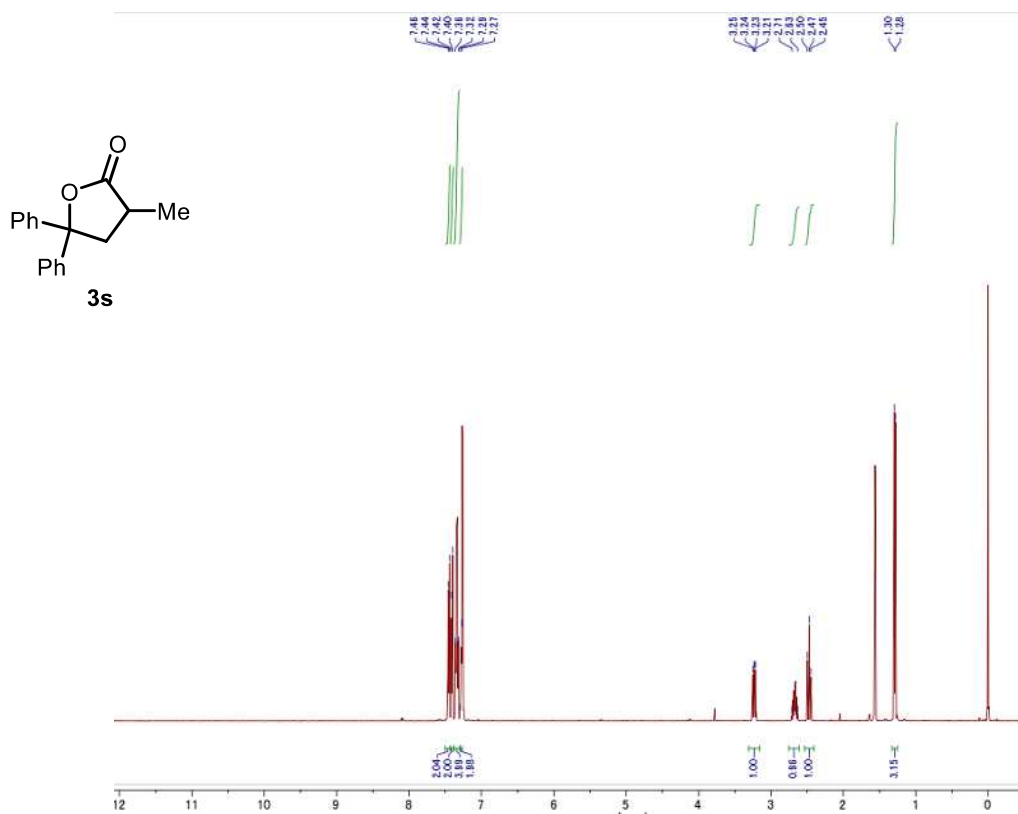
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



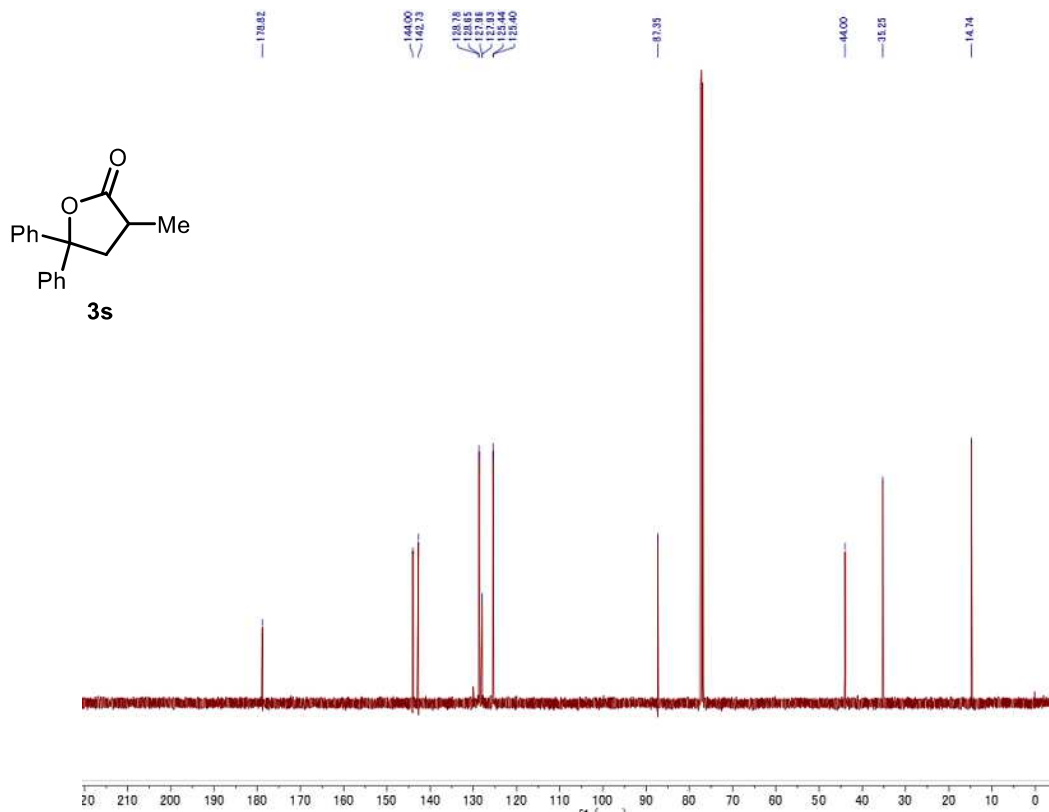
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



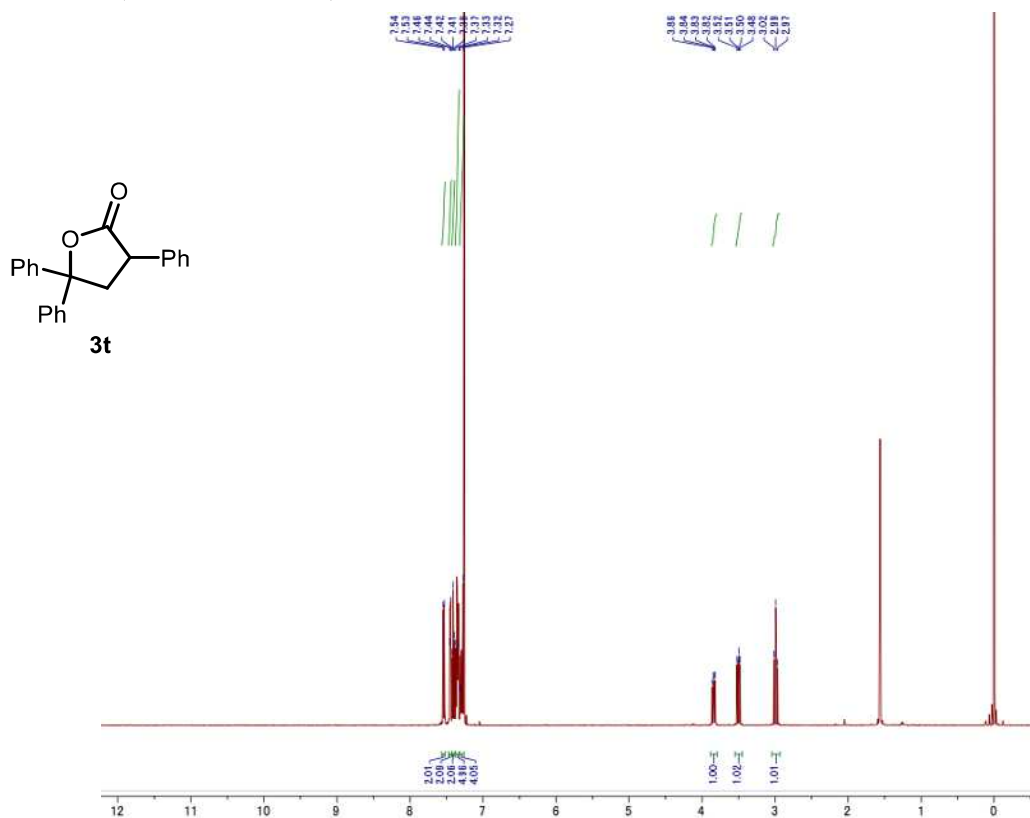
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



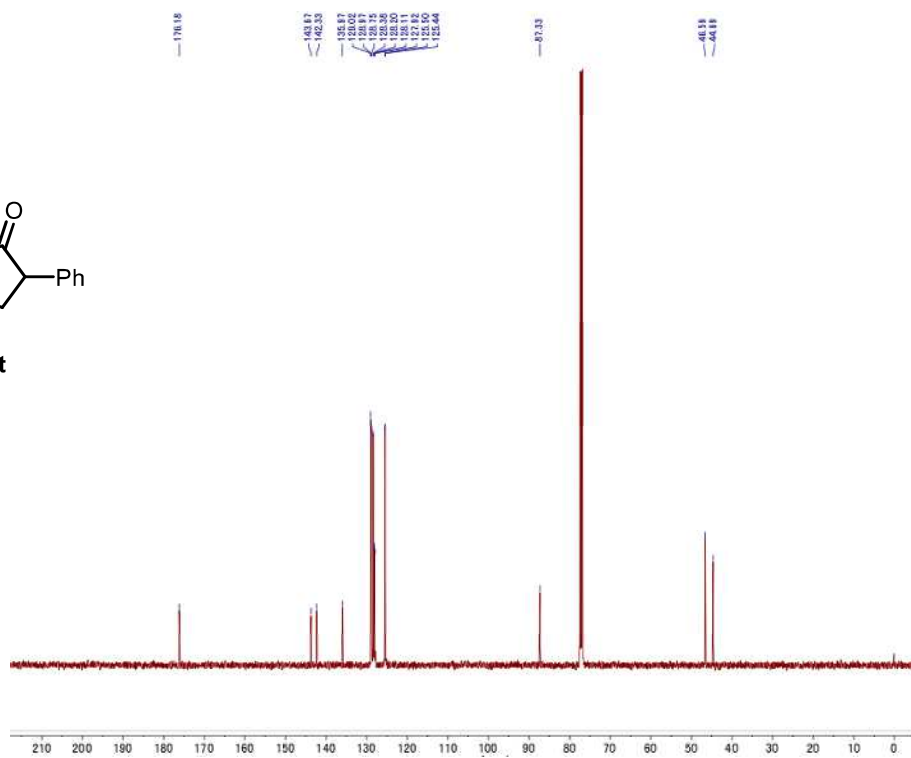
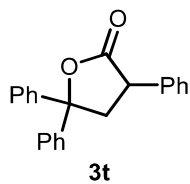
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



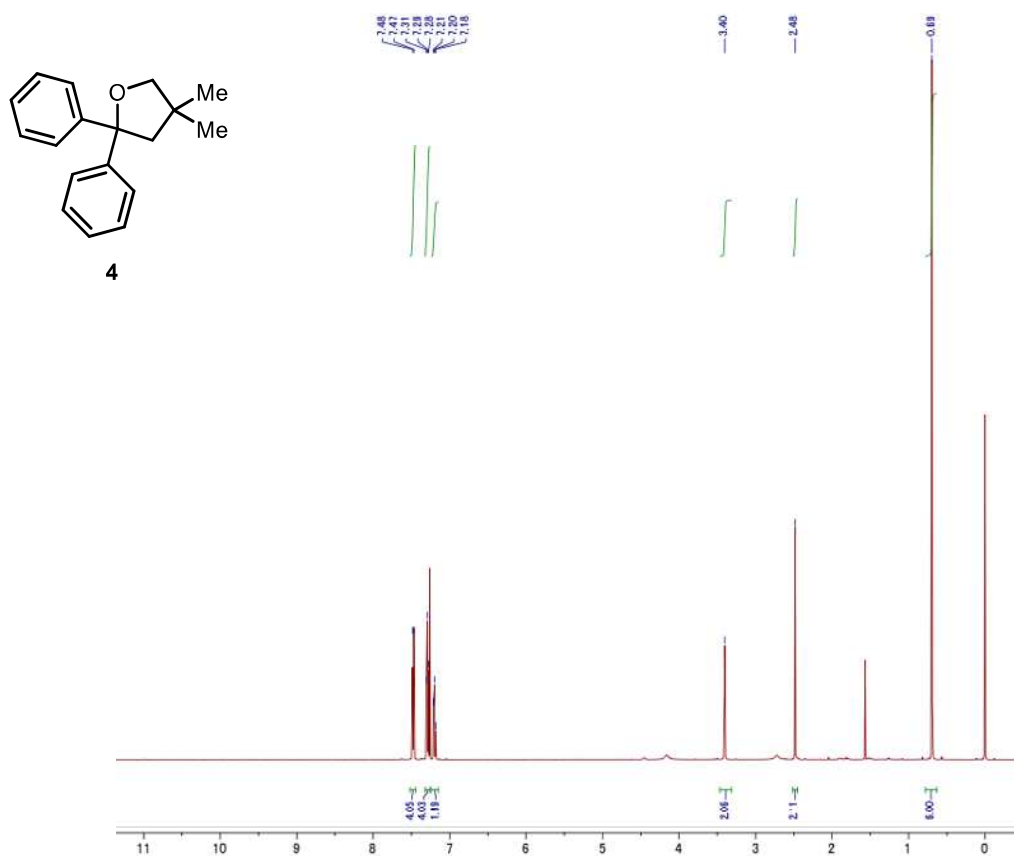
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



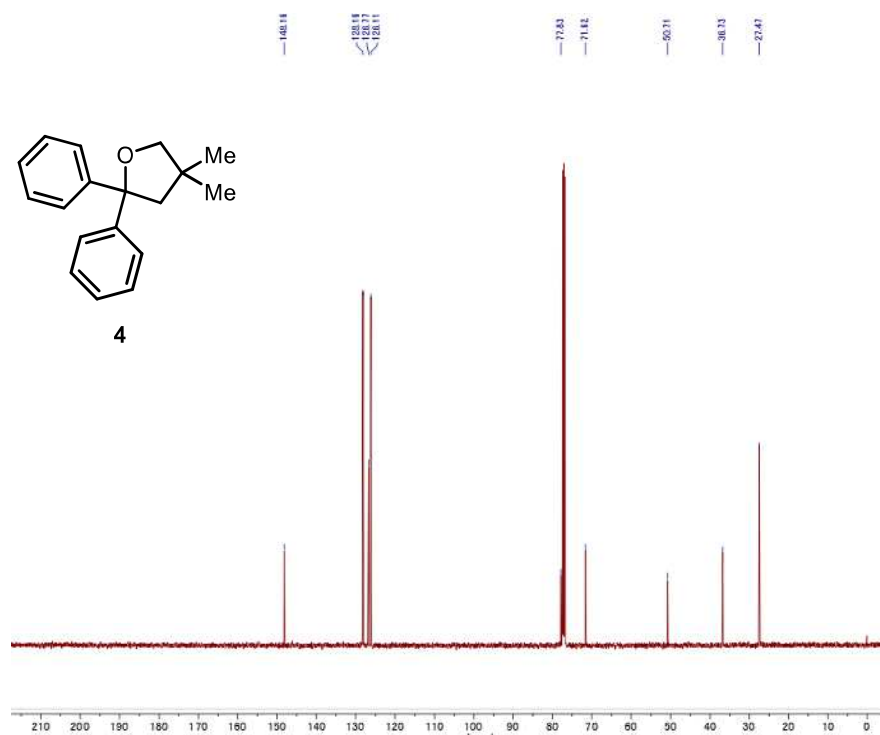
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



## 第 1 0 節 参考文献

- [1] Shieh, P.; Hill, M. R.; Zhang, W.; Kristufek, S. L.; Johnson, J. A. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 7059–7121.
- [2] Dong, Z.; MacMillan, D. W. C. *Nature*. **2021**, *598*, 451-458.
- [3] (a) Majid, M. H.; Atefe, B.; Zeinab, F. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 787–823. (b) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609-2645.
- [4] (a) Suga, T.; Shimazu, S.; Ukaji, Y. *Org. Lett.* **2018**, *17*, 5389-5392. (b) Xie, H.; Guo, J.; Wang, Y.-Q.; Wang, K.; Guo, P.; Su, P.-F.; Wang, X.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16787-16794.
- [5] Stache, E. E.; Ertel, A. B.; Rovis, T.; Doyle, A. G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11134-11139.
- [6] Li, W.-D.; Wu, Y.; Li, S.-J.; Jiang, Y.-Q.; Li, Y.-L.; Lan, Y.; Xia, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8551-8559.
- [7] (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. (b) Barton, D. H. R.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1718-1723. (c) Rasmussen, J. R.; Slinger, C. J.; Kordish, R. J.; Newman-Evans, D. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4843-4846. (d) Robins, M. J.; Wilson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 932-933. (e) Dolan, S. C.; MacMillan, J. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1588-1589. (f) Barton, D. H. R.; Blundell, P.; Dorchak, J.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8969-8984. (g) Oba, M.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10193-10200.
- [8] Wang, J.; Hong, B.; Hu, D.; Kadonaga, Y.; Tang, R.; Lei, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2238-2243.
- [9] Luo, M.; Wu, S.; Kalkeri, R.; Ptak, R. G.; Zhou, T.; Mellaert, L. V.; Wang, C.; Dumbre, S. G.; Block, T.; Groaz, E.; Jonghe, S. D.; Li, Y.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13851–13860.
- [10] Barton, D. H. R.; Serebryakov, E. P. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 309.
- [11] Barton, D. H. R.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 757-760.
- [12] Togo, H.; Matsubayashi, S.; Yamazaki, O.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2816-2819.
- [13] Lackner, G. L.; Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342-15345.
- [14] Nawrat, C. C.; Jamison, C. R.; Slutskyy, Y.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270-11273.
- [15] Gao, M.; Sun, D.; Gong, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1645-1648.
- [16] Dong, Z.; MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2021**, *598*, 451-458.
- [17] Khoo, L. E.; Lee, H. H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *41*, 4351-4354.
- [18] Kusuda, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2945-2948.
- [19] Enholm, E. J.; Jiang, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 313-316.
- [20] Lam, K.; Marko, I. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2773-2776.
- [21] Saito, I.; Ikehira, H.; Kasatani, R.; Watanabe, M.; Matsuura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*,

3115-3117.

- [22] (a) Huang, Z.; Schneider, K. C.; Benner, S. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3869-3882. (b) Park, M.; Rizzo, C. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6092-6093. (c) Wang, Z.; Rizzo, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8177-8180. (d) Wang, Z.; Prudhomme, D. R.; Buck, J. R.; Park, M.; Rizzo, C. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5969-5985. (e) Bordoni, A.; M. de Lederkremer, R.; Marino, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1703-1710. (f) Shen, B.; Jamison, T. F. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 157-164. (g) Bordoni, A.; M. de Lederkremer, R.; Marino, C. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1788-1795.
- [23] Prudhomme, D. R.; Wang, Z.; Rizzo, C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8257-8260.
- [24] Soltani, Y.; Dasgupta, A.; Gazis, T. A.; Ould, D. M. C.; Richards, E.; Slater, B.; Stefkova, K.; Vladimirov, V. Y.; Wilkins, L. C.; Willcox, D.; Melen, R. L. *Cell Reports Physical Science* **2020**, *1*, 100016.
- [25] Rackl, D.; Kais, V.; Kreitmeier, P.; Reiser, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2157-2165.
- [26] Kolusu, S. R. N.; Nappi, M. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 6982-6989.
- [27] Williams, O. P.; Chmiel, A. F.; Mikhael, M.; Bates, D. M.; Yeung, C. S.; Wickens, Z. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300178.
- [28] Jacobsen, E.; Roberts, J. L.; Sawyer, D. T. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1968**, *16*, 351-360.
- [29] Masnovi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9081-9089.
- [30] Noto, N.; Tanaka, Y.; Koike, T.; Akita, M. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9408-9419.
- [31] Noto, N.; Koike, T.; Akita, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4382-4387.
- [32] Koike, T.; Okuyama, R.; Kato, T.; Abe, M.; Akita, M. *ChemCatChem*, **2023**, *15*, e202201311.
- [33] (a) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372-16375. (b) Nishikata, T.; Nakamura, K.; Itonaga, K.; Ishikawa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5816-5819. (c) Nishikata, T.; Nakamura, K.; Inoue, Y.; Ishikawa, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10154-10157. (d) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Ishikawa, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12843-12846. (e) Ishikawa, S.; Noda, Y.; Wada, M.; Nishikata, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7555-7563. (f) Nishikata, T.; Ishida, S.; Fujimoto, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10008-10012. (g) Yamane, Y.; Miyazaki, K.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7418-7425. (h) Nakamura, K.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1049-1052. (i) Takeuchi, K.; Ishida, S.; Nishikata, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 644-645. (j) Wada, M.; Noda, Y.; Nishikata, T. *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 978-981. (k) Noda, Y.; Nishikata, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5017-5019. (l) Murata, Y.; Nishikata, T. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6354. (m) Nakamura, K.; Hara, R.; Sunada, Y.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6791-6795. (n) Yoshinaga, K.; Naoya, T.; Murata, Y.; Noda, Y.; Nishikata, T. *ACS Omega* **2018**, *3*, 9020-9026. (o) Yamane, Y.; Yoshinaga, K.; Sumimoto, M.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1757-1762. (p) Tsuchiya, N.; Nishikata, T. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 718-721. (q) Murata, Y.; Shimada, T.; Nishikata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1419-1429. (r) Hirata, G.; Yamane, Y.; Tsubaki, N.; Hara, R.; Nishikata, T.



*Beilstein. J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 502-508. (s) Hirata, G.; Shimada, T. Nishikata, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8952–8956. (t) Kurose, A.; Ishida, Y.; Hirata, G.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 10620-10625. (u) Nakashima, Y.; Matsumoto, J.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11526-11531. (v) Matsumoto, J.; Nakashima, Y.; Nishikata, T. *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 278-280. (w) Matsuda, K.; Tanaka, C.; Sato, D.; Nishikata, T. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2840-2845.

[34] (a) Warren, J. J.; Tronic, T. A.; Mayer, J. M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6961-7001. (b) Agarwal, R. G.; Coste, S. C.; Groff, B. D.; Heuer, A. M.; Noh, H.; Parada, G. A.; Wise, C. F.; Nichols, E. M.; Warren, J. J.; Mayer, J. M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1–49.

[35] Rehm, D.; Weller, A. *Israel J. of Chem.* **1970**, *8*, 259-271.

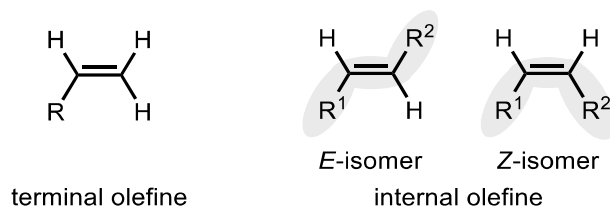
## 第2章

*E/Z* 混合内部オレフィンに対する

立体選択的置換反応の開発

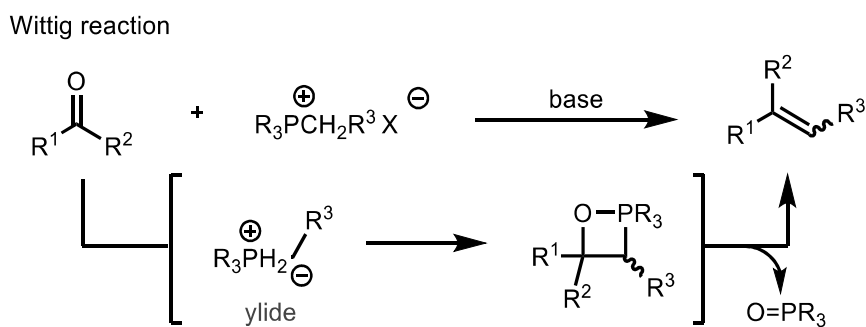
## 第1節 緒言

炭素(sp<sup>2</sup>)—炭素(sp<sup>2</sup>)二重結合（オレフィン）は多くの有機分子に遍在する最も基本的な不飽和構造の一つであり，多彩に分子変換可能な合成化学上重要な官能基である．オレフィンは大きく末端オレフィンと内部オレフィンに分類することができ，二重結合の片側に置換基を有するものを末端オレフィン，二重結合の両側に置換基を有するものを内部オレフィンと呼ぶ．内部オレフィンには二重結合の両側に置換基を有しているためその立体配置によって異性体が存在し，二重結合に対して反対の位置に置換基を有する分子を *E* 体（トランス体），同じ側に置換基を有する分子を *Z* 体（シス体）と呼ぶ（**Fig 1**）．置換オレフィンの合成においては，*E* 体および *Z* 体の両方の異性体が生じる可能性があるため立体を制御した分子変換は重要な研究課題である<sup>[1]-[4]</sup>．



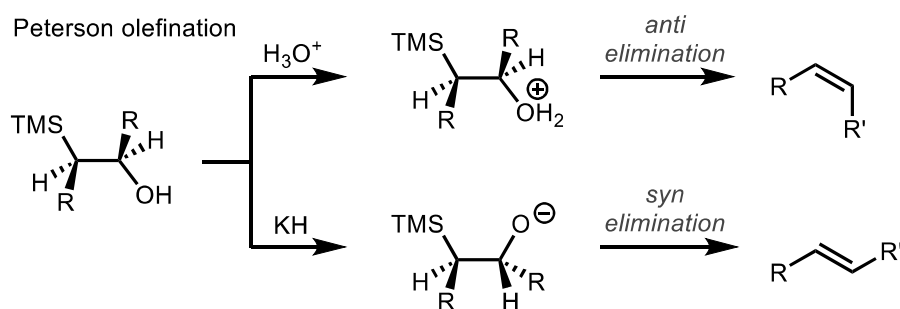
**Fig 1** オレフィンとその立体化学

オレフィンの古典的な合成法として Wittig 反応<sup>[5]</sup>や Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応<sup>[6]</sup>などのカルボニル基をリンイリドによりオレフィン化させる手法が広く知られている（**Scheme 1**）．本手法はリンイリドの安定性により立体選択性が逆転し，リン上の電子吸引性基によりカルボアニオンを安定化させたイリドを安定イリド，単離不可能なイリドを不安定イリドと呼ぶ．安定イリドを用いた場合には *E* 体のオレフィンが生成する一方で，不安定イリドを用いた場合には *Z* 体のオレフィンが生成する．HWE 反応では一般的に *E* 体のオレフィンが優先して生成される一方で，Still-Gennari 法<sup>[7]</sup>や安藤法<sup>[8]</sup>では *Z* 体のオレフィンが優先して生成する．



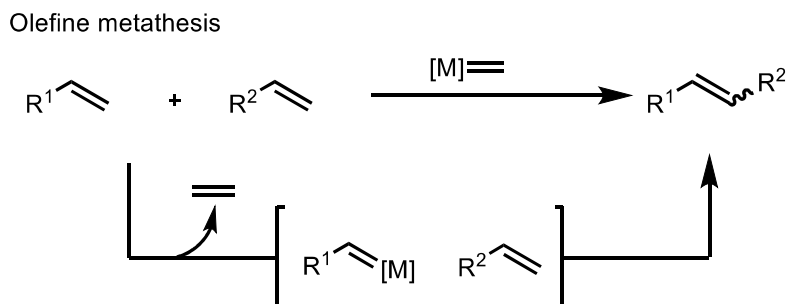
**Scheme 1**

Peterson オレフィン化<sup>[9]</sup>ではアルデヒドやケトンに対して  $\alpha$ -シリルカルボアニオンを付加させ、得られた中間体を酸または塩基で処理するとシラノールが脱離し、オレフィンを与える(**Scheme 2**)。シラノールの脱離は立体特異的であり、酸性条件ではプロトン化を經由してシラノールがアンチ脱離し *Z* 体のオレフィンを与える。一方、塩基性条件ではアルコールのシリル基への分子内攻撃によりシン脱離し、*E* 体のオレフィンを与える。本手法はシリルカルボアニオンの反応性の高さや、揮発性の副生成物が除きやすい点が利点である。



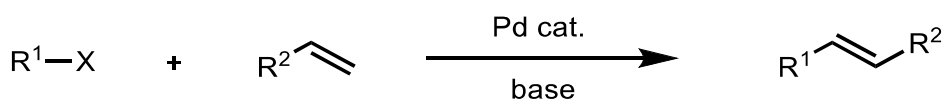
カルボニルに対するオレフィン化により内部オレフィンを合成可能な反応はリチオスルホンを用いた Julia-Lythgoe オレフィン化<sup>[10]</sup>や低原子価チタンによりアルデヒドまたはケトンカップリングさせる McMurry カップリング<sup>[11]</sup>、チオアセタールと 2 価のチタノセンを用いた武田オレフィン化<sup>[12]</sup>、*gem*-ジハロアルカンとチタンを用いた高井—Lombardo 反応<sup>[13]</sup>など多くの方法が精力的に研究されているが、100%の選択性でオレフィンの立体化学を制御することは極めて困難である。

その他のオレフィン合成としてオレフィンメタセシスが挙げられる(**Scheme 3**)<sup>[14]</sup>。本手法は金属アルキリデン錯体触媒存在下、2 種のオレフィンの結合の組み換えが起こり、新たなオレフィンが生成する反応である。



メタセシス反応では金属触媒上の配位子によって選択性を制御可能<sup>[14d, 14e]</sup>であるが、100%の選択性で対応するオレフィンを合成することは極めて困難である。

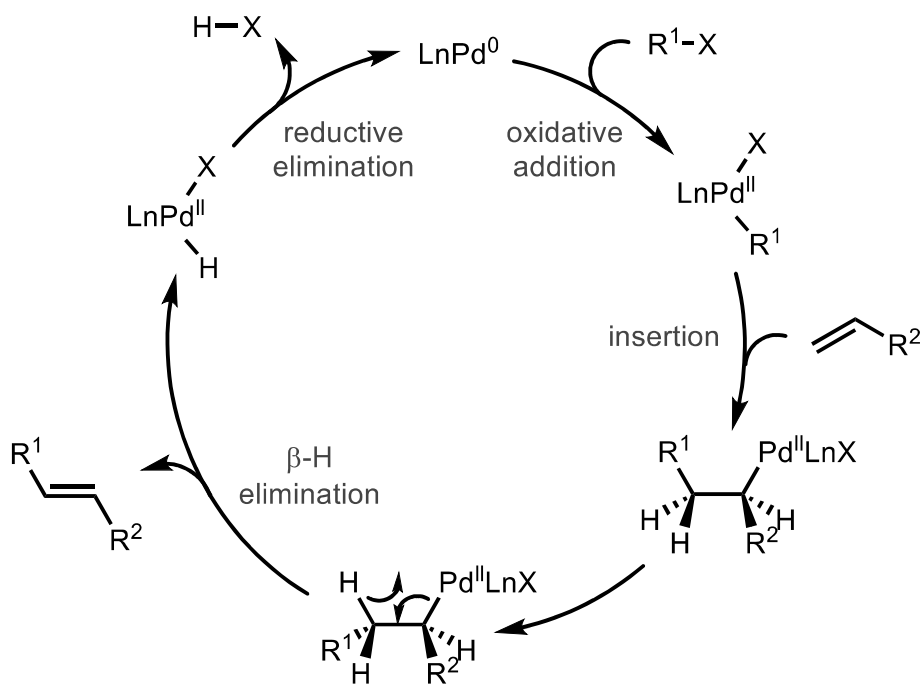
オレフィンの置換反応では溝呂木—Heck 反応が挙げられる(Scheme 4)<sup>[15]</sup>。溝呂木—Heck 反応は炭素—炭素結合形成反応の最も重要な手法の一つであり、Pd 触媒存在下多彩な置換オレフィンを合成可能である。さらに本手法は高い選択性で *E* 体のオレフィンを与える。



X = (pseudo) halogene

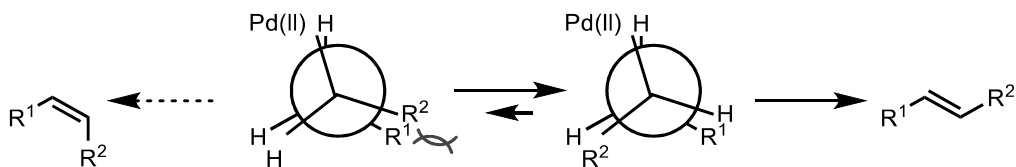
Scheme 4

溝呂木—Heck 反応機構を Scheme 5 に示す。



Scheme 5

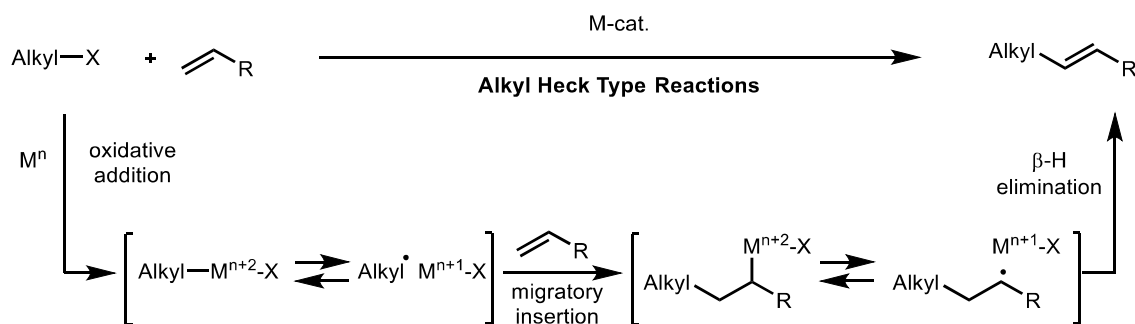
0 価の Pd 触媒が C(sp<sup>2</sup>)-X 結合への酸化的付加の後、オレフィンへの挿入が起こる。その後、β 水素脱離を経て置換オレフィンが形成されるとともに 2 価の Pd が生じる。生じた 2 価 Pd は還元的脱離により、活性種である 0 価 Pd を再生することで触媒サイクルが完結する。本手法による立体選択性はオレフィン挿入後の β 水素脱離の形式に依存する(Scheme 6)。



Scheme 6

$\beta$ 水素脱離はPdとHがsynの配置となった際にのみ起こり、末端オレフィンとの反応においてはScheme 6に示すように遷移状態としては2つの立体配座を取りうる。 $\beta$ 水素脱離の際の遷移状態が左の立体配座であればZ体を、右の立体配座であればE体のオレフィンを生成する。左の立体配座であれば置換基R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が立体障害のため反発することから、立体配座は右の状態が安定となる。この立体配座が遷移状態となり $\beta$ 水素脱離が起こることによってE体の生成物を選択的に与えることが可能となる。

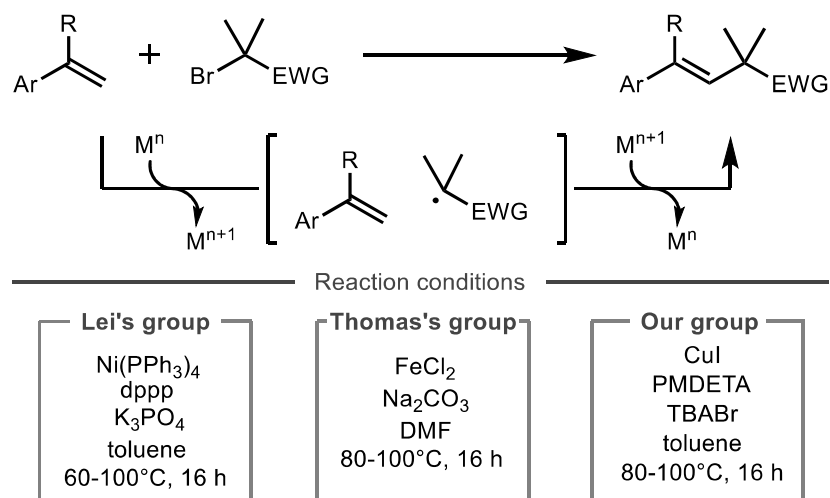
溝呂木–Heck反応はアリールハロゲン化物やアルケニルハロゲン化物といったC(sp<sup>2</sup>)-X結合を有する化合物を用いた反応を一般的に指すが、アルキルハロゲン化物のようなC(sp<sup>3</sup>)-X結合を有する化合物を用いた溝呂木–Heck型反応も報告されている(Scheme 7)<sup>[16]</sup>。



Scheme 7

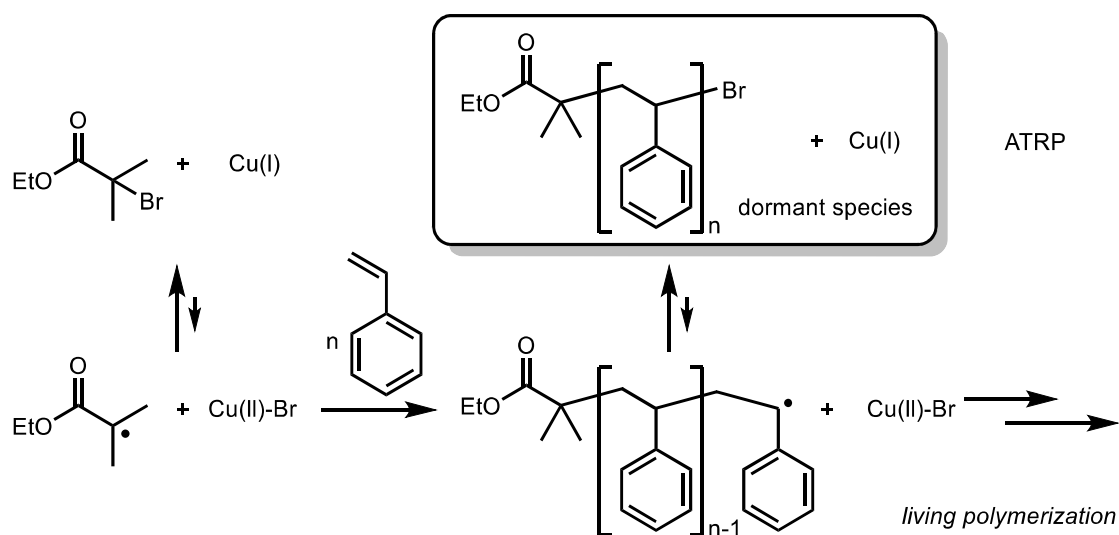
一般にアルキル Heck 反応はハロゲン化アリールとアルケン間の古典的なヘック反応と同じメカニズムを特徴とする。しかし、アリールハロゲン化物のヘック反応とは対照的にアルキルハロゲン化物の Heck 型反応はラジカル中間体を経由することが多い。ラジカルトランプ実験<sup>[17]</sup>やラジカルクロック実験<sup>[18]</sup>、ESR 研究などのメカニズム研究によりアルキル Heck 型反応におけるラジカル種の存在が証明されている。

アルキルハロゲン化物を用いた Heck 型反応は芳香族ハロゲン化物を用いた溝呂木–Heck 反応と比較すると研究は進んでいないが、近年では立体的に嵩高い第三級アルキルハロゲン化物を求電子剤として利用したアルキル Heck 型反応も開発されている(Scheme 8)<sup>[19]</sup>。



**Scheme 8**

立体的に嵩高い分子の変換反応は立体的に嵩の小さい分子と比較するとその立体障害のため困難である。第三級アルキルハロゲン化物に対する変換反応であれば遷移金属触媒の酸化的付加は立体的に困難であり、酸化的付加が進行した場合においても金属のβ位に豊富なヒドリド源が存在するため、β水素脱離による副生成物の生成により目的生成物が効率的に得られない。そこで立体的に嵩高い分子の変換反応としてその嵩高さを利用したラジカル反応が利用されている。ラジカル種は立体的に嵩高いほど安定であることが知られており、例えば Matyjaszewski らと澤本らは原子移動ラジカル重合反応(ATRP)をそれぞれ 1995 年に報告している(Scheme 9)<sup>[20]</sup>。

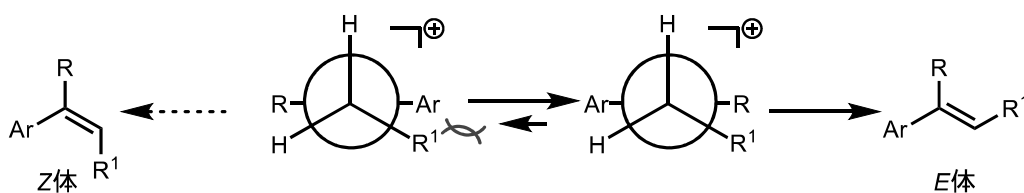


**Scheme 9**

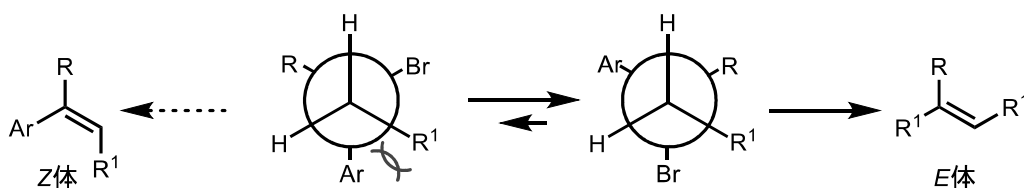
ATRPは金属触媒が $\alpha$ 臭素カルボニル化合物を一電子還元することで、第三級アルキルラジカルが発生する。生じたラジカル種はスチレンと反応することで、重合反応が進行する。原子移動ラジカル重合反応の所以はドーマント種に着目すると臭素原子がベンジル位へと形式的に移動しているためである。

Lei, Thomas, 我々のグループはそれぞれNi触媒, Fe触媒, Cu触媒による一電子還元を利用したラジカル反応により置換オレフィンの合成に成功しているが, 本手法では100%の選択性でE体のオレフィンを合成することが可能である<sup>[19]</sup>。反応機構は以下である。金属触媒がアルキル臭素化物を一電子還元した後に生じたアルキルラジカルがスチレン誘導体の $\beta$ 位にラジカル付加する。ベンジル位に生じたラジカルは一電子酸化されカチオンを経由した後にE1タイプの脱離反応を受けるか, ATRA(Atom Transfer Radical Addition)体が得られた後にE2脱離により生成物を与える機構が考えられている(Scheme 10)。末端オレフィンに対する置換反応では脱プロトン化が可能な水素原子が2つ存在し, 立体障害を避けるような立体配座をとった後に脱プロトン化が進行するため, 安定なE体の化合物が選択的に得られる。

E1 type reaction (cation intermediate)



E2 type reaction (ATRA)

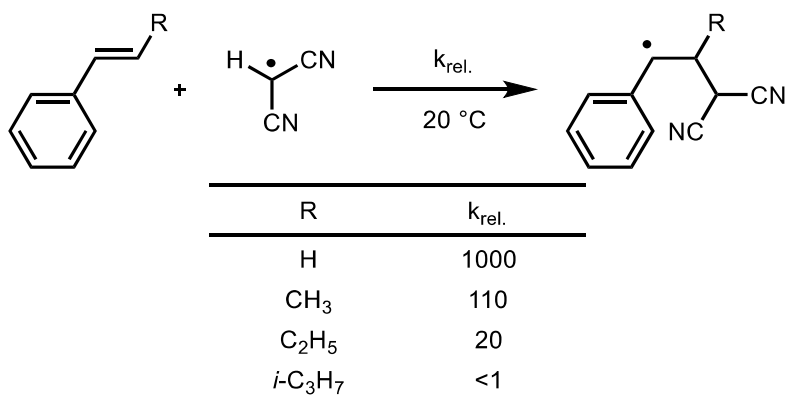


Scheme 10

一方, 内部オレフィンの場合では同様の反応機構を想定した際に脱離可能な水素原子が1つしかないため, 立体選択的に置換化合物を得ることが困難であると考えられる。



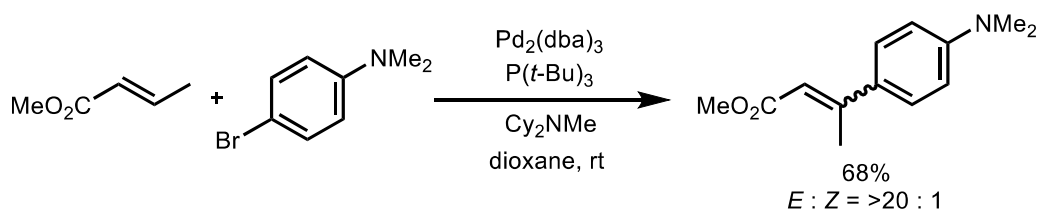
内部オレフィンと末端オレフィンと比較すると著しく反応性が低いことが知られている (Scheme 11)<sup>[21]</sup>.



Scheme 11

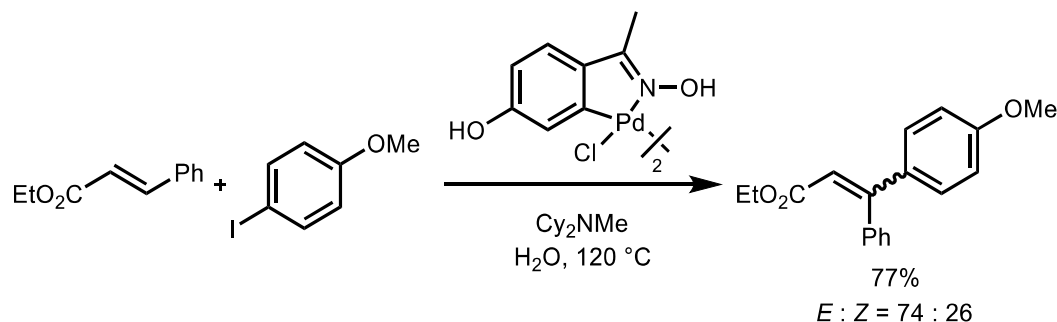
末端オレフィンと比較すると、 $\beta$ メチルスチレンでは10倍ほど、 $\beta$ イソプロピルスチレンでは1000倍以上反応速度が遅く、 $\beta$ 位が官能基化されたスチレン誘導体は著しく反応性が低いことが見受けられる。

内部オレフィンの反応性は低く、官能基化が難しいものの遷移金属触媒を用いた末端オレフィンとアリールハロゲン化物のクロスカップリング同様、内部オレフィンを用いた Mizoroki-Heck 反応もいくつか開発されている。Fuらは $\beta$ メチルアクリル酸エステルに対して芳香族臭素化物をPd触媒存在下反応させると、置換反応が進行し、20:1以上の立体選択性で生成物が得られることを報告している (Scheme 12)<sup>[22]</sup>.

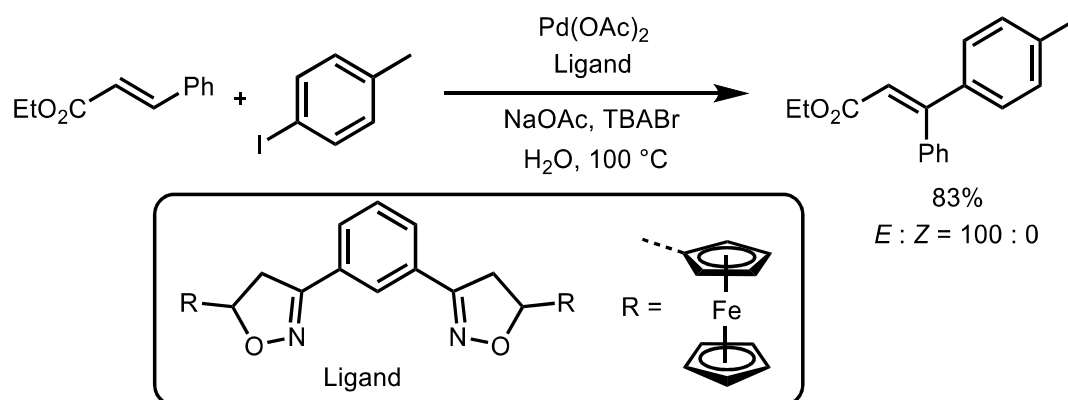


Scheme 12

また, Nájera らも同様に  $\beta$  フェニルアクリル酸エステルに対して溝呂木-Heck 反応を達成しており,  $E:Z=74:26$  の選択性で生成物を与えることを報告している(Scheme 13)<sup>[23]</sup>.

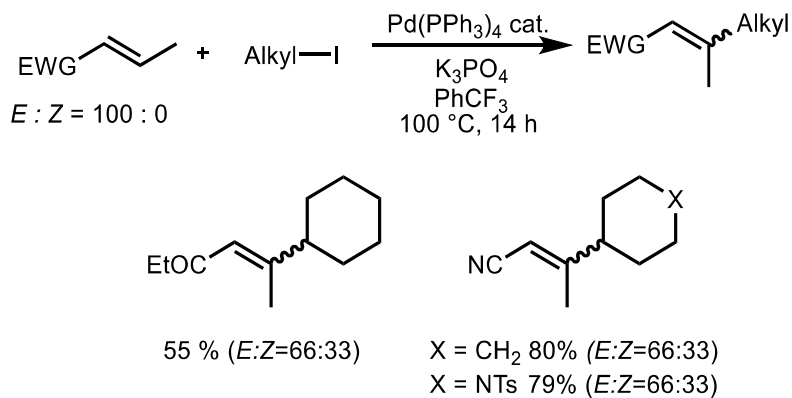


Shang らも同様の反応を報告し本反応においては 100%の立体選択性で生成物が得られる(Scheme 14)<sup>[24]</sup>.



内部オレフィンの反応性が低いいためか, 内部オレフィンに対する官能基化反応の報告例は数少ない. そのうえ末端オレフィンに対するアリール化と比較すると Scheme 12, 13 に示すように立体選択性が著しく低下する. 内部オレフィンに対するアリール化の例を見てもそのほとんどが  $E/Z$  混ざりで得られている<sup>[25]</sup>. Shang らの例のようにごく一部  $E$  選択的にアリール化を達成している反応も報告されているが, 内部オレフィンに対する官能基化における立体選択的合成は報告例の少なから課題が残されている.

一方、内部オレフィンに対するアルキル化反応はこれまで示してきた反応と比較すると難易度が高く、触媒素反応上の問題点（酸化的付加の難しさやβ水素脱離の懸念）や内部オレフィンの反応性の低さが懸念される。内部オレフィンに対するアルキル化に関する先行研究は著しく報告例が少ない。2014年 Alexanian らは **Scheme 15** に示すように内部オレフィンに対するアルキル化反応に成功している<sup>[26]</sup>。



**Scheme 15**

しかしながら、Alexanian らによるアルキル化反応の立体選択性は著しく低い。

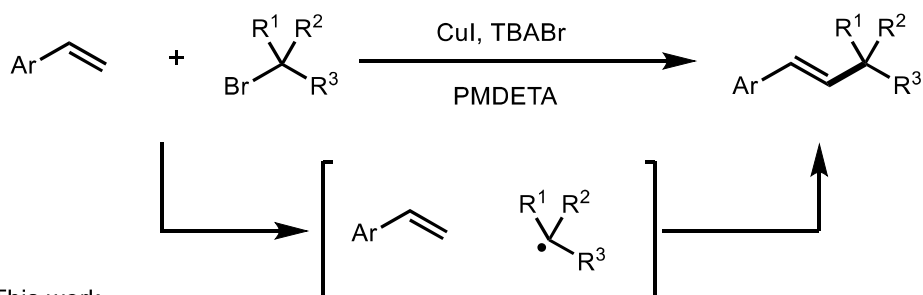
以上の背景をまとめると、立体制御を伴う内部オレフィンに対する官能基化反応はこれまで報告例が非常に少ない。その中でもアルキル化反応を達成したうえで立体を制御することは非常に難易度が高く、この分野は重要な研究課題の一つであるということが考えられる。

## 第2節 作業仮説

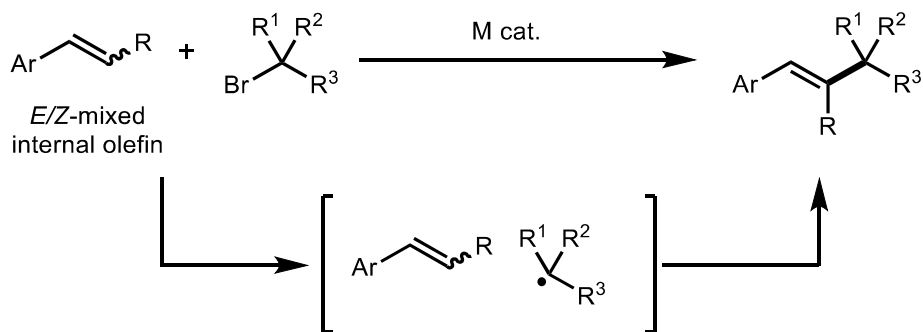
本研究では第1節で述べたように内部オレフィンに対する立体選択的官能基反応，特にアルキル化が難しいという背景からこれらの達成を目的とした。中でも我々の研究対象でもある第三級アルキルハロゲン化物を用いて立体的に嵩高いアルキル基を反応性の低い内部オレフィンに対してラジカル的に導入し，立体選択的アルキル化反応の開発を試みた。先述のとおり我々は銅触媒，添加剤，配位子兼塩基の存在下，末端オレフィンを有するスチレン誘導体のβ位に対して第三級アルキル基をラジカル的に導入し，*E*選択的アルキル化反応を達成している<sup>[19c]</sup>。

同様に遷移金属触媒存在下，第三級アルキルハロゲン化物を用いれば高活性なアルキルラジカル種を生成し，反応性の低い内部オレフィンに対して炭素-炭素結合形成を行うとともに，第三級アルキル基の立体的な嵩高さにより高い立体選択性を発現できるのではないかと期待して本研究を行った(Scheme 16)。

Previous work



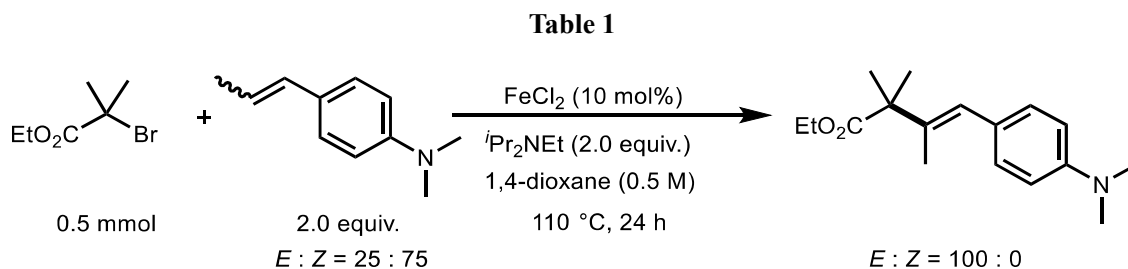
This work



Scheme 16

### 第3節 反応条件の最適化

条件検討をまとめたものを **Table 1** に示す。



Entry	deviation from standard conditions	yield <sup>a</sup>
1	none	82%(81%) <sup>b</sup>
2	PMDETA <sup>c</sup>	80%(79%) <sup>b</sup>
3	bpy <sup>c</sup>	73%
4	PPh <sub>3</sub> <sup>c</sup>	73%
5	toluene	75%
6	DMF	36%
7	Et <sub>3</sub> N	68%
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	n.d.
9	FeBr <sub>2</sub>	74%(74%) <sup>c</sup>
10	FeCl <sub>3</sub>	79%(77%) <sup>c</sup>
11	Fe(OAc) <sub>2</sub>	59%
12	80 °C	57%

<sup>a</sup>Yields were determined by GC-MS using decane as internal standard.

<sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>10 mol% add.

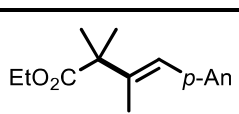
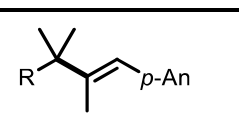
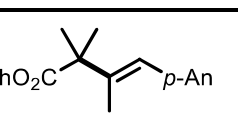
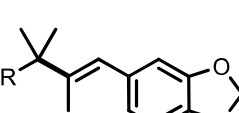
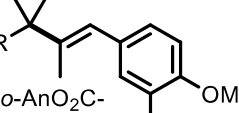
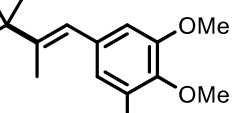
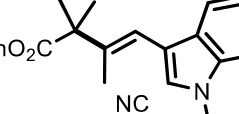
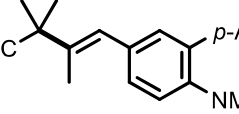
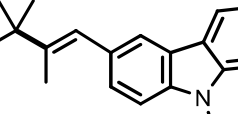
第三級アルキルハロゲン化物として Ethyl 2-bromoisobutyrate を用い、内部オレフィンとしては p 位にジメチルアミノ基を有するスチレン誘導体 (E : Z = 25 : 75) を用いた。

Entry 1 では金属触媒として FeCl<sub>2</sub> 10 mol%, *i*Pr<sub>2</sub>NEt 2 等量, 1,4-dioxane 1 mL を加え, 110 °C で 24 時間加熱, 攪拌すると目的とする生成物を GC 収率 82%, 単離収率 81% で得た。驚くべきことに原料の内部オレフィンは立体が E : Z = 25 : 75 のスチレン誘導体を用いているが, 目的生成物は 100% の立体選択性で E 体のみを得ることができた。Entry 2-4 では鉄触媒に対する配位子を添加し, ラジカル発生速度をコントロールすることを試みた。アミン系配位子, ピリジン系配位子, リン系配位子を添加してみたものの Entry 1 と比較する収率が低下した。Entry 5-6 では溶媒の検討を行ったが, 1,4-dioxane を用いた際に最高収率となるということが分かった。Entry 7-8 は *i*Pr<sub>2</sub>NEt を変更した際の検討, Entry 9-11 は塩化鉄 (II) を変更した際の検討を行ったが, 本反応における最適な塩基は *i*Pr<sub>2</sub>NEt であり金属触媒としては塩化鉄 (II) であるということが分かった。最後に温度を 80 °C まで下げたところ大幅に収率が低下したことから, 鉄触媒を用いて α プロモカルボニル化合物からラジカル種を発生させるためには, 熱エネルギーが重要であると考えられる。種々の条件検討より Entry 1 を本反応における最適条件とした。

#### 第4節 基質許容性の確認

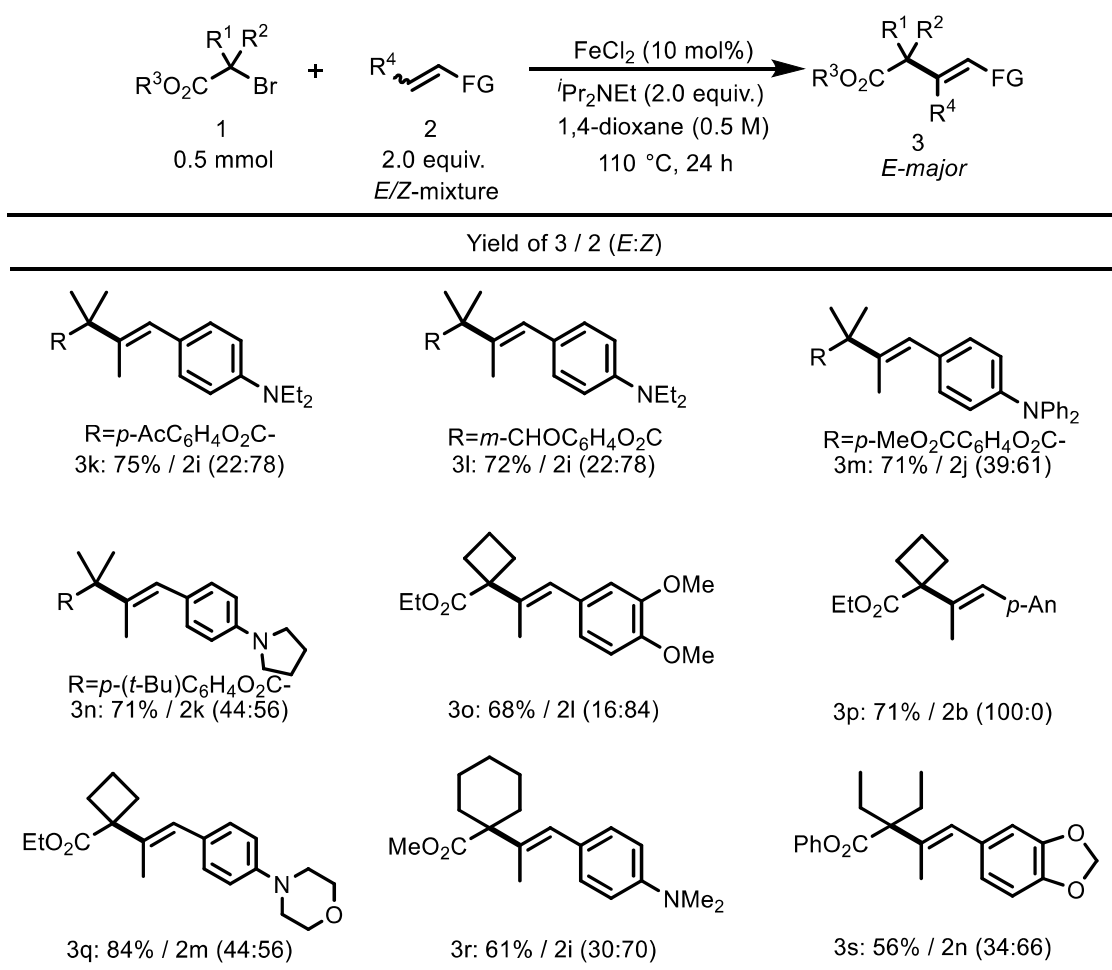
得られた最適条件を用いて次に基質許容範囲について調べた。その結果について **Table 2-Table 5** にまとめる。なお原料の  $\alpha$  ブロモカルボニル化合物を **1**、内部オレフィンをも **2**、生成物を **3** と番号付けをし、**Table** 中の **3** の右隣の値を収率、**2** の右隣の比率を原料の内部オレフィンの *E/Z* 比とした。

**Table 2**

$  \begin{array}{c}  \text{R}^1 \text{R}^2 \\    \quad   \\  \text{R}^3\text{O}_2\text{C}-\text{C}-\text{Br} \\  \mathbf{1} \\  0.5 \text{ mmol}  \end{array}  +  \begin{array}{c}  \text{R}^4 \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{C}=\text{C} \\  \text{FG} \\  \mathbf{2} \\  2.0 \text{ equiv.} \\  E/Z\text{-mixture}  \end{array}  \xrightarrow[\text{1,4-dioxane (0.5 M)}]{\text{FeCl}_2 (10 \text{ mol}\%), \text{ } i\text{Pr}_2\text{NEt (2.0 equiv.)}}  \begin{array}{c}  \text{R}^1 \text{R}^2 \\    \quad   \\  \text{R}^3\text{O}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{FG} \\    \\  \text{R}^4 \\  \mathbf{3} \\  E\text{-major}  \end{array}  $		
Yield of <b>3</b> / <b>2</b> ( <i>E:Z</i> )		
 <b>3b</b> : 50% / <b>2b</b> (100:0)	 R= <i>p</i> -AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C- <b>3c</b> : 61% / <b>2b</b> (100:0)	 <b>3d</b> : 67% / <b>2b</b> (100:0)
 R= <i>p</i> -( <i>t</i> -Bu)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> C- <b>3e</b> : 72 % / <b>2c</b> (38:62)	 R= <i>o</i> -AnO <sub>2</sub> C- <b>3f</b> : 71% / <b>2d</b> (14:86)	 R= <i>p</i> -AnO <sub>2</sub> C- <b>3g</b> : 52 % / <b>2e</b> (38:62)
 <b>3h</b> : 83% / <b>2f</b> (13:87)	 <b>3i</b> : 76% / <b>2g</b> (30:70)	 <b>3j</b> : 75% / <b>2h</b> (30:70)

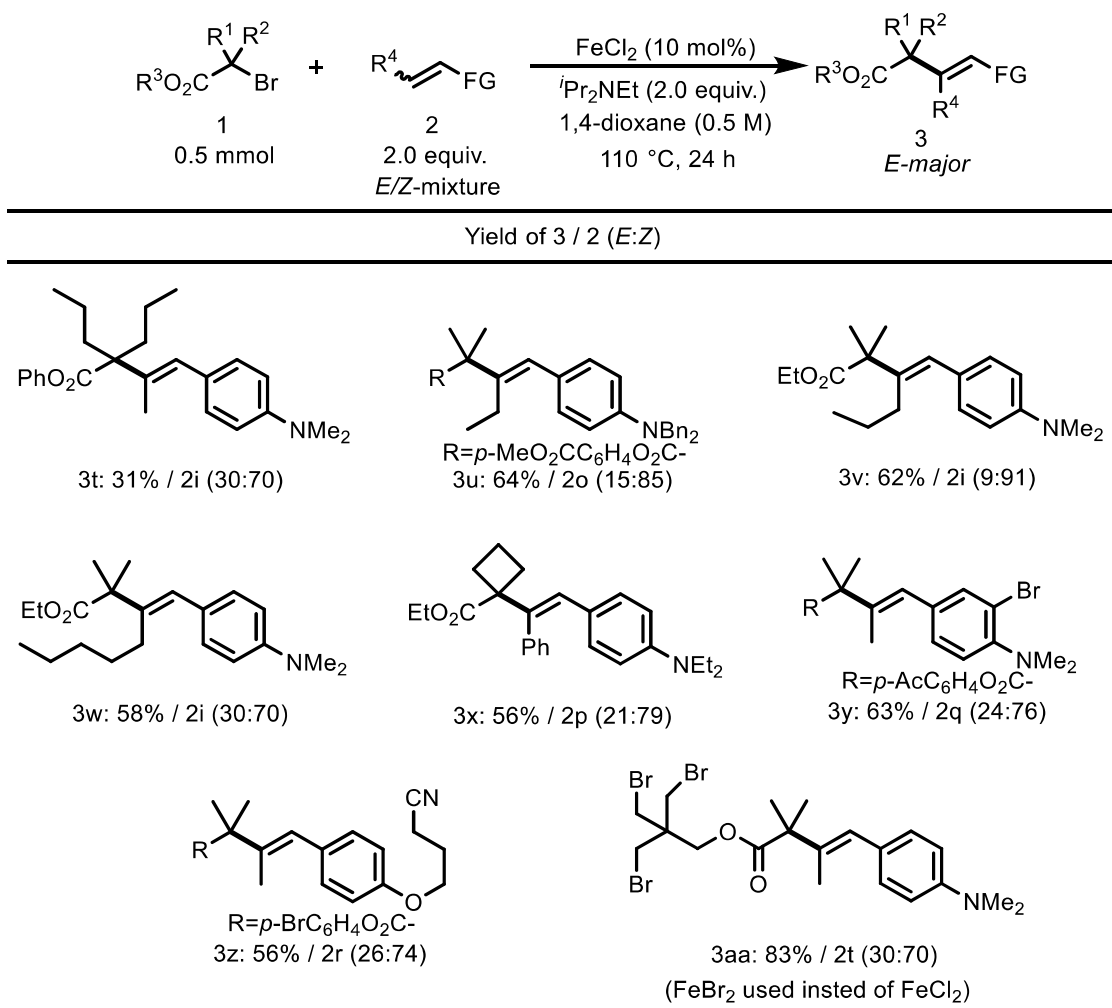
**2b** のように 100%*E* 体の内部オレフィンを用いたところ中程度の収率で目的生成物を得ることができた(**3b-3d**)。対照的に **2c-2e** のように *E* 体と *Z* 体が混合したスチレン誘導体を用いた場合には、中程度から良好な収率で目的生成物を得ることができた(**3e-3g**)。医薬品などに含まれるインドール骨格を有する内部オレフィン(**2f**)や *p*-位にジメチルアミノ基、*m*-位に *p*-アニル基を有する基質(**2g**)、電子材料などに含まれるカルバゾール骨格を有する内部オレフィン(**2h**)を用いた場合には、その電子供与性のため目的生成物 **3h-3j** をそれぞれ高収率で得ることができた。

Table 3



p 位に窒素原子を有する内部オレフィン(**2i-2k**)を用いて、様々な  $\alpha$  ブロモエステルを検討したところどれも良好な収率で目的生成物(**3k-3n**)を得ることができた。四員環や六員環を有する  $\alpha$  ブロモエステルを用いた場合、中程度から高い収率で目的生成物を得ることができた(**3o-3r**)。また立体的に嵩高いエチル基を有する  $\alpha$  ブロモエステルを用いた場合も問題なく中程度の目的生成物を得ることができた(**3s**)。

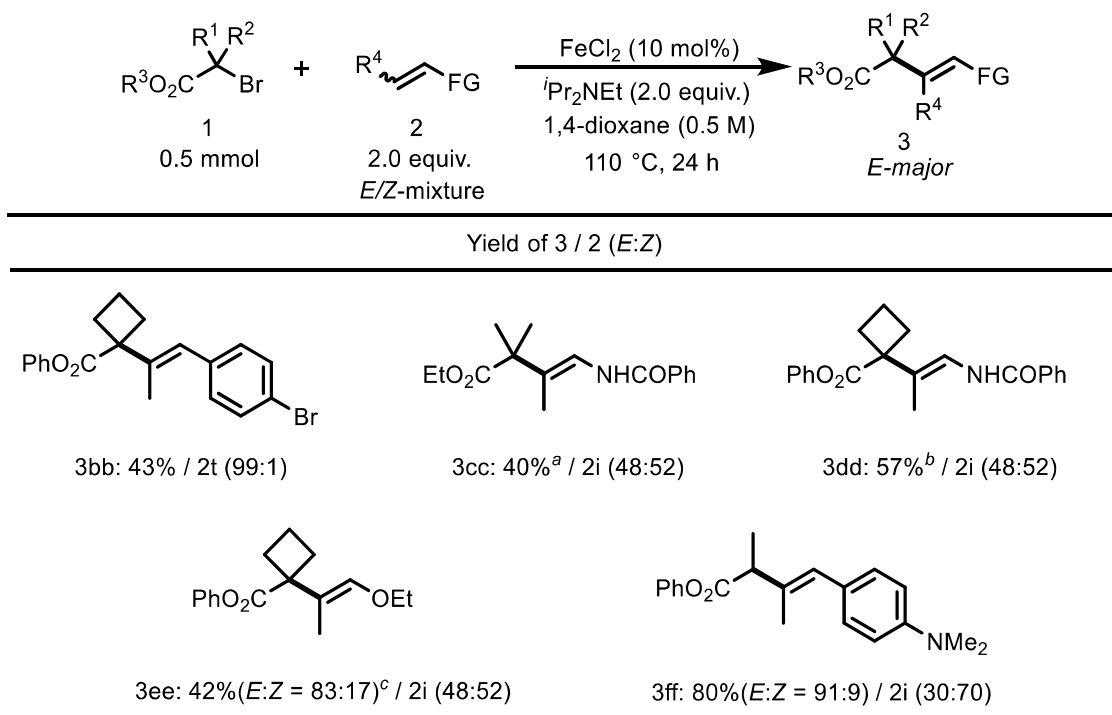
Table 4



またプロピル基を有する嵩高い $\alpha$ ブロモエステルを用いた場合 31%と低収率に留まり、本反応は立体障害の影響を受けやすいということが考えられる(3t)。次にスチレン誘導体の $\beta$ 位を嵩高くすることでスチレン誘導体における立体障害の影響について調べた。 $\beta$ -エチルスチレン(2o)や $\beta$ -プロピルスチレン(2i)、 $\beta$ -ペンチルスチレンや $\beta$ -フェニルスチレン誘導体を用いた場合、立体障害の影響を受けるものの中程度の収率で目的生成物を得ることができ、大幅な収率の減少は見られなかった。3yや3zのようにm位に臭素原子を有するスチレン誘導体やシアノ基を有する基質を用いた場合、官能基を損なうことなく合成可能であり、さらなる変換が可能である。3aaのようにC-Br結合を複数有する分子もBr部分を損なわずに合成可能であり、本基質もさらなる変換が可能である。この基質に関しては標準条件であるFeCl<sub>2</sub>を用いた場合、臭素部分が一部塩素原子にハロゲン交換した化合物が検出されたため、FeCl<sub>2</sub>の代わりにFeBr<sub>2</sub>を用いた。



**Table 5**



<sup>a</sup>3.0 equiv. of **1** and 1.0 equiv. of **2u**.

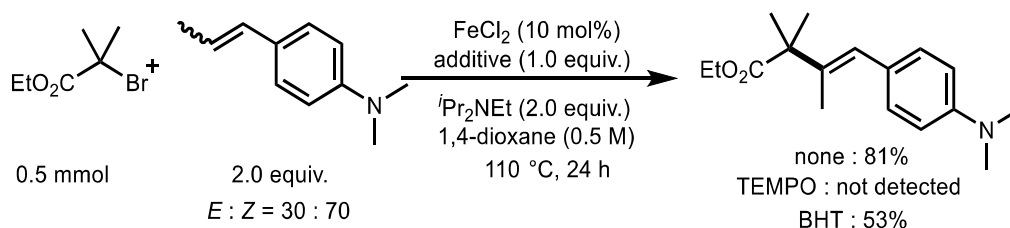
<sup>b</sup>2.0 equiv. of **1** and 1.0 equiv. of **2u**.

<sup>c</sup>3.0 equiv. of **2v** and 1.0 equiv. of **1**.

C(sp<sup>2</sup>)-Br のような電子不足なスチレン誘導體やエナミドを用いた場合、収率は中程度となるものの立体選択的に置換オレフィンを得た (**3bb-3dd**). ビニルエーテルや2級のエステルを用いた場合には立体反発の効果が小さくなるためか、Z体が10%程度生成した(**3ee**, **3ff**).

## 第5節 機構説明実験

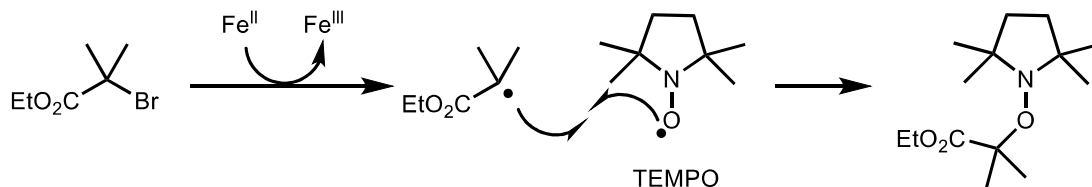
本反応の幅広い基質許容性が確認されたため、次にどのように反応が進行しているのかについて機構説明実験を行った。最適化された本反応条件に対してラジカル補足剤として TEMPO と BHT をそれぞれ 1 等量添加した(Scheme 17).



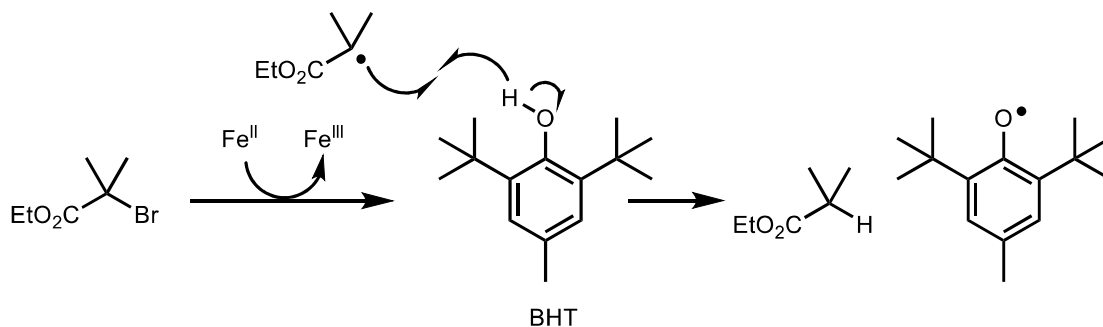
Scheme 17

ラジカル補足剤を添加しない場合においては 81%の収率で目的生成物を得ることができる本反応であるが、TEMPO を添加した場合には目的生成物を得ることはできず、BHT を添加した場合目的生成物が 53%と収率が大きく低下した。ラジカル補足実験における機構は以下の通りである(Scheme 18).

TEMPO



BHT

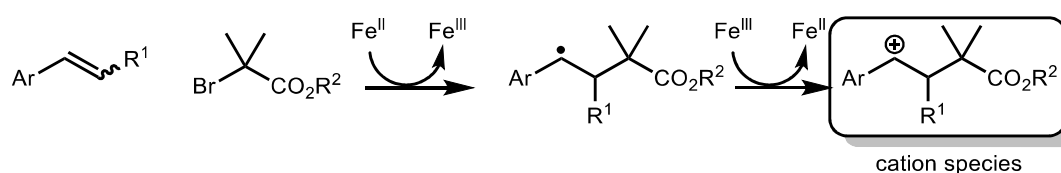


Scheme 18

TEMPO を用いた場合、鉄触媒が Ethyl 2-bromoisobutyrate を一電子還元しアルキルラジカル種が生じる。TEMPO は安定ラジカルであるため、ラジカルーラジカルカップリングにより第三級アルキルラジカルが補足される。また TEMPO は酸化剤として働くため、鉄触媒

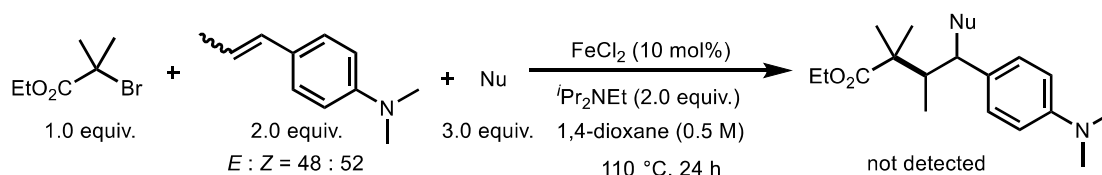
を酸化し、反応を阻害していることも考えられる。BHTを用いた場合も同様に鉄触媒が Ethyl 2-bromoisobutyrate を一電子還元しアルキルラジカル種が生じる。このアルキルラジカルが BHT の水素原子を引き抜くことでラジカルが補足される。いずれの条件においてもラジカル補足体を同定することはできていないが、大幅な収率の低下からもラジカル種が補足され Heck 型カップリング体が得られないということが考えられる。

本反応が非常に高い立体特異性で進行するため、本反応の中間体としてカチオン種を経由しているのではないかと考えた(Scheme 19)。



Scheme 19

このカチオン中間体の存在を証明するため様々な求核剤を添加しカチオン中間体のトラップを試みた(Scheme 20)。アルコールやアミン、求核部位を有するヘテロ環など様々な求核剤を添加したが、カチオン中間体をトラップした化合物は検出されなかった。これはカチオンが生じた後に速やかに二重結合が形成されるためカチオン種を求核剤でトラップできなかったと考えられる。



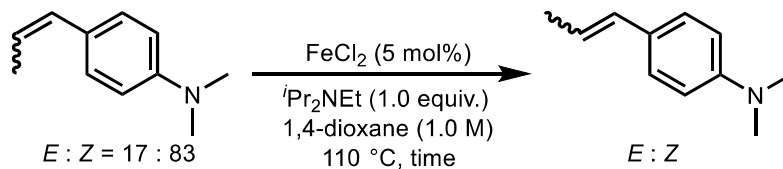
Nu: <sup>n</sup>BuOH, aniline, indole, N,N-dimethylaniline

Scheme 20

次に我々は本反応においてスチレン誘導体の E/Z 比がどのような値であっても立体特異的に進行しているという結果から、原料である内部オレフィンが熱により異性化を起し、どちらか一方の立体化学を経由した後に、第三級アルキルラジカルと反応することで立体特異的に反応が進行しているのではないかと考察した。そこで E:Z = 17:83 のスチレン誘導体を用いて本反応条件に伏し、経時変化を観測した(Table 6)。各時間においても、大幅な E/Z 比の変化は見られなかったため、本反応条件において原料であるスチレン誘導体は熱により異性化することで立体特異的に反応が進行しているのではないということが分か

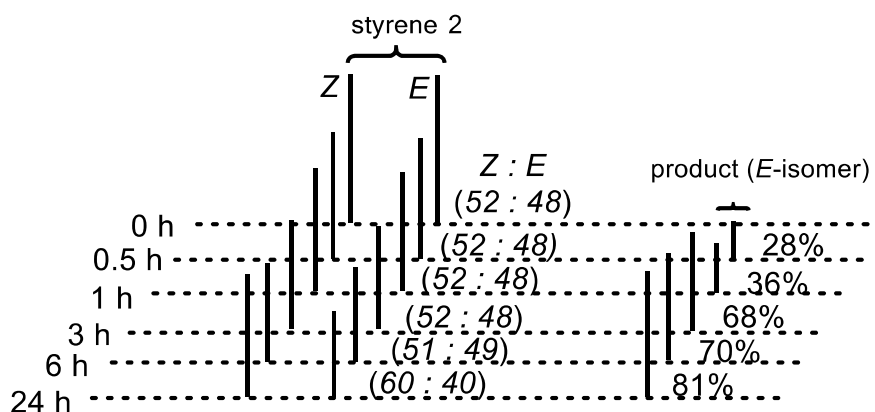
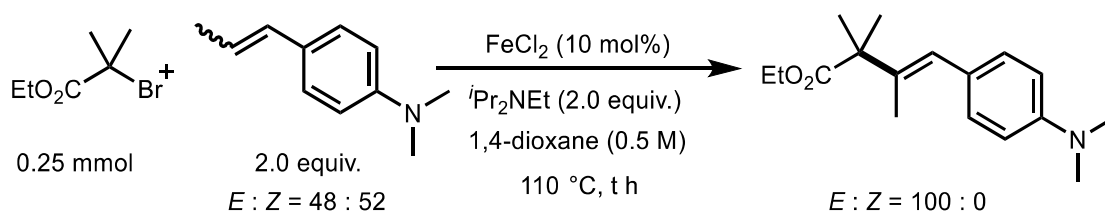
った。

Table 6



time (h)	yield	ratio (E : Z)
0 h	-	17 : 83
1 h	95%	20 : 80
3 h	95%	21 : 79
6 h	95%	22 : 78
12 h	91%	22 : 78
24 h	91%	23 : 77

各時間帯においてもスチレン誘導体の比率が大幅に変化することなく、原料が熱により異性化しないという結果が得られたため、*E/Z* 比が 50 : 50 に近いものを調製し、*E* 体と *Z* 体の反応性の差について調べた(Scheme 21)。

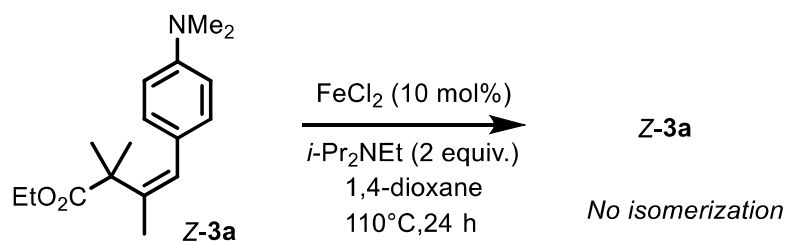


Scheme 21

本実験はガスクロマトグラフを用いて反応性の差について時間ごとに追跡を行った。どの時間帯においても *E/Z* 比の大幅な変化は見られなかったため、*E* 体と *Z* 体の反応性は同程度であるということが考えられる。また本実験においても原料の大幅な異性化は確認され

なかった。

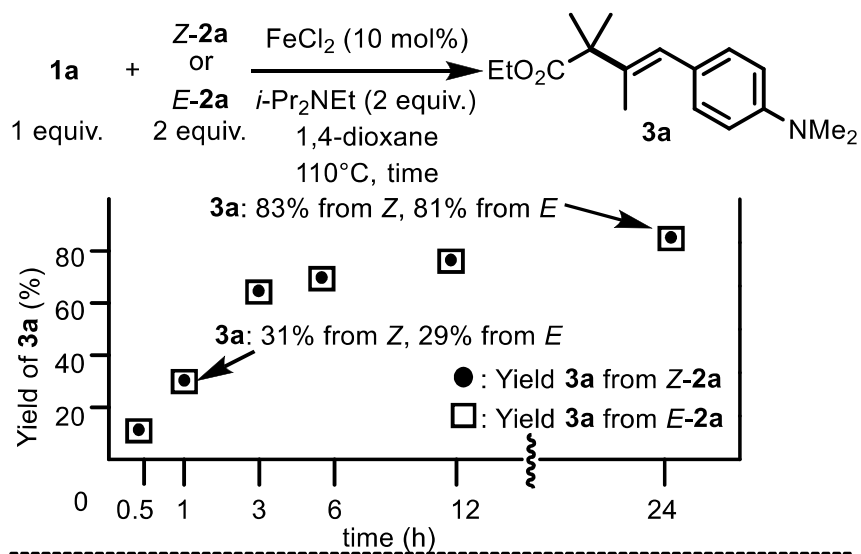
また Z 体の生成物を本反応条件に伏し，異性化反応が起こるか確認を行った(Scheme 22).



**Scheme 22**

本結果から Z 体が生成して，E 体へと異性化するメカニズムは否定され，反応中に立体選択的に E 体の生成物を与えることが分かった。

次に 100%*E* 体および 100% *Z* 体の原料を調製し、それぞれ経時変化の確認を行った (Scheme 23).

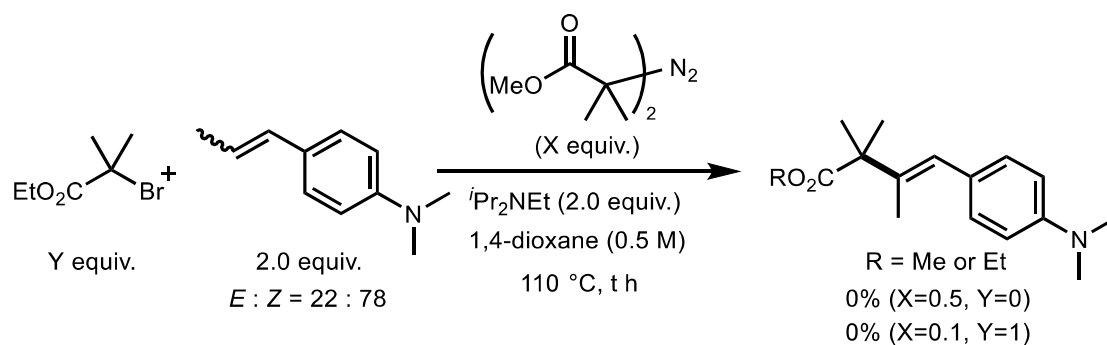


from E-2a					from Z-2a				
time	GC-yield				time	GC-yield			
	exp 1	exp 2	exp 3	average		exp 1	exp 2	exp 3	average
0.5 h	7%	12%	19%	12%	0.5 h	16%	5%	19%	13%
1 h	27%	29%	30%	29%	1 h	31%	25%	36%	31%
3 h	61%	67%	68%	65%	3 h	65%	68%	68%	67%
6 h	73%	75%	75%	75%	6 h	71%	71%	70%	71%
12 h	80%	-	-	80%	12 h	77%	77%	78%	77%
24 h	82%	84%	81%	82%	24 h	91%	77%	81%	82%

Scheme 23

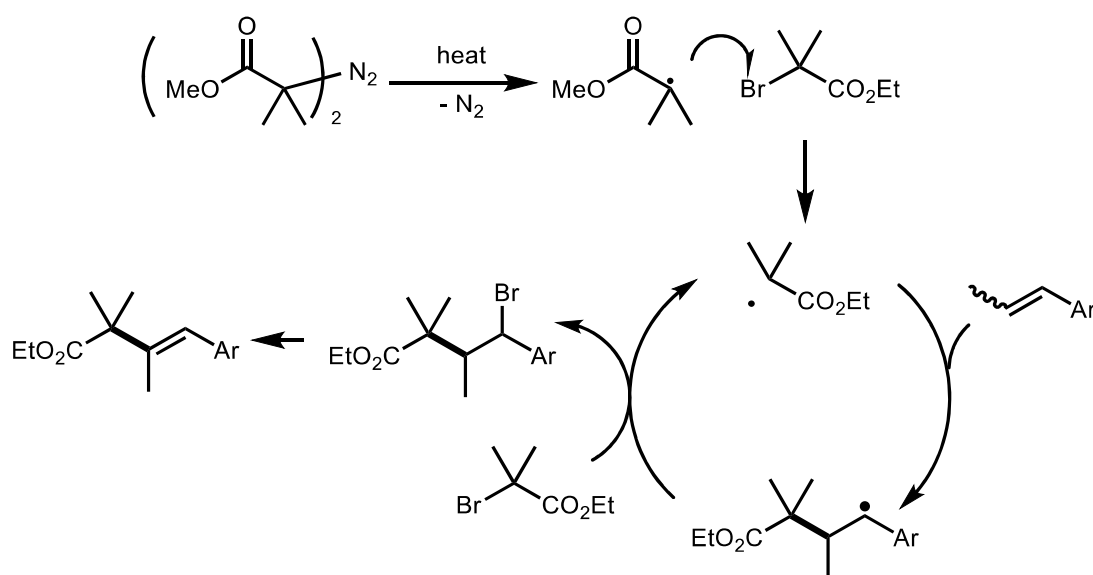
*E* 体と *Z* 体では反応速度にほとんど差がなく、立体選択性に原料の立体化学は依存しない。同じ反応性で *E* 体の Heck 型カップリング体を与えることがわかった。

本反応において塩化鉄が触媒的に回っているか、すなわちラジカル連鎖反応で進行している機構を考慮した。鉄触媒を条件から取り除き、アゾ化合物 (Dimethyl 2,2'-Azobis(2-methylpropionate)) を用いて実験を行った(Scheme 24)。



Scheme 24

アゾ化合物は加熱条件下、ホモリティックにラジカル開裂することが知られている。この反応の推定機構を Scheme 25 に示す。

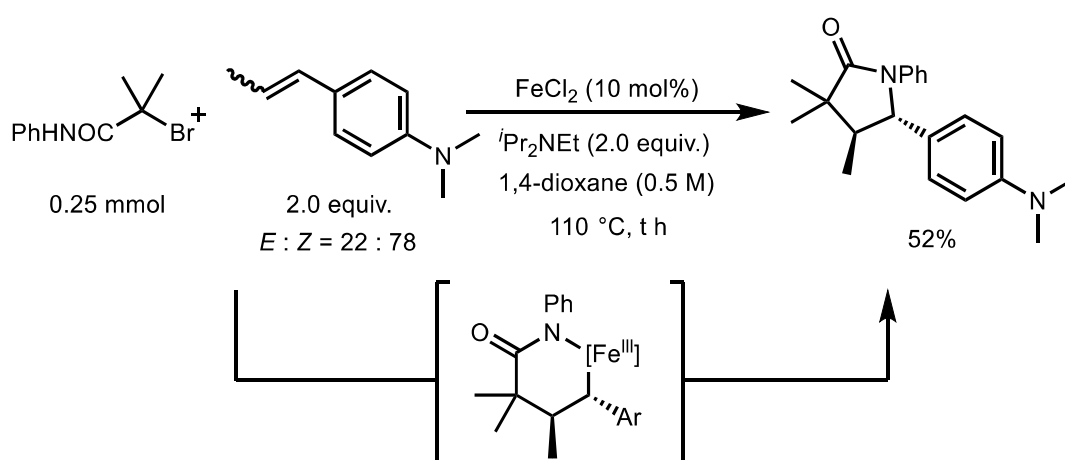


Scheme 25

アゾ化合物が熱によりホモリティックに開裂すると第三級アルキルラジカル種を生じる。このラジカル種が $\alpha$ ブロモエステルの臭素原子を引き抜くことで、第三級アルキルラジカル種が生じる。このラジカル種がスチレン誘導体に付加し、ベンジルラジカル中間体を得られる。このベンジルラジカル中間体が $\alpha$ ブロモエステルから臭素原子を引き抜くことで第三級アルキルラジカル種が再生するとともに、ATRA体を得られ $\beta$ 脱離により目的生成

物が得られる。このメカニズムで反応が進行した場合、本反応において塩化鉄が触媒的に関与する必要がないということが考えられる。しかしながら、この反応条件では目的生成物が全く得られなかったため、本反応は塩化鉄が触媒的に回っているということを間接的に示唆することができた。

基質検討で示したように本反応の $\alpha$ -ブロモカルボニル化合物としてはエステルのみを使用している。本反応条件に $\alpha$ -ブロモアミドを伏したところ **Scheme 26** に示すようなラクタム化が進行した。



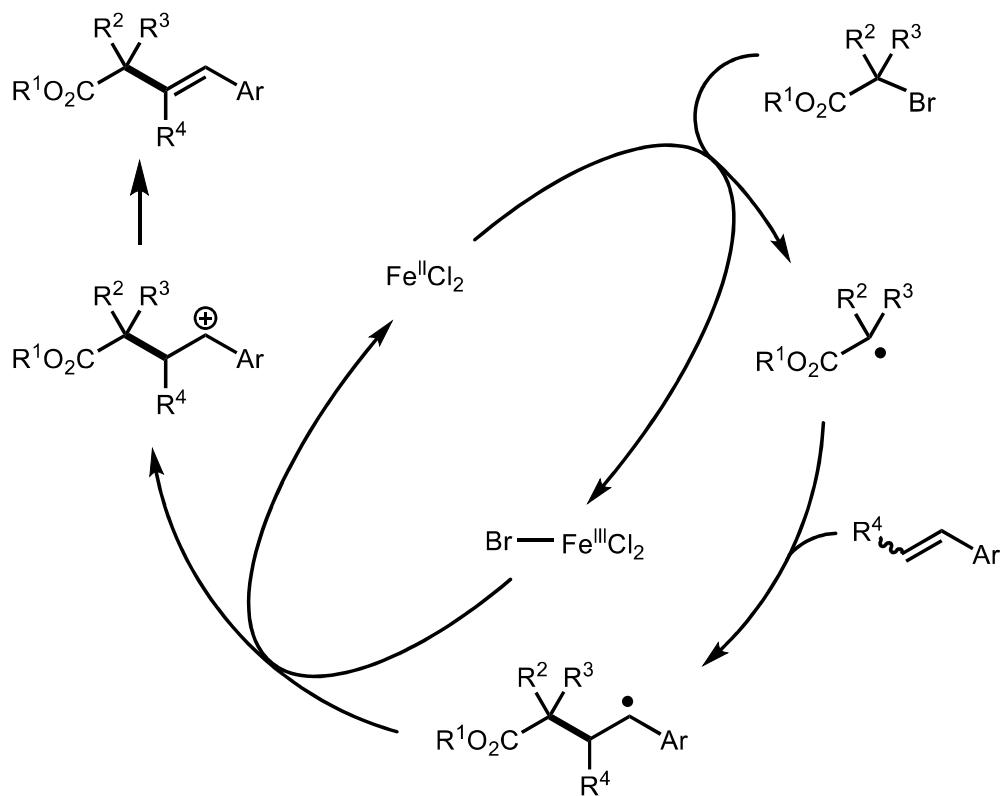
$\alpha$  ブロモエステルを用いた場合、二重結合を形成するのではなく環化反応が進行した。この環化にはN巻きとO巻きの2通りが考えられるが、 $^{13}\text{C}$  NMR からN巻きであることが分かった。

さらに興味深いことに生成物の立体化学は100%トランス体のみであるということが明らかになった。これらの結果から第三級アルキルラジカル種がスチレン誘導体の $\beta$ 位に付加した際に生じるラジカル中間体に鉄触媒が関与しているのではないかということが示唆される。これにより鉄触媒による立体選択的な置換反応は $\beta$ 水素脱離を経由して進行している可能性も考えられる。



第6節 推定反応機構

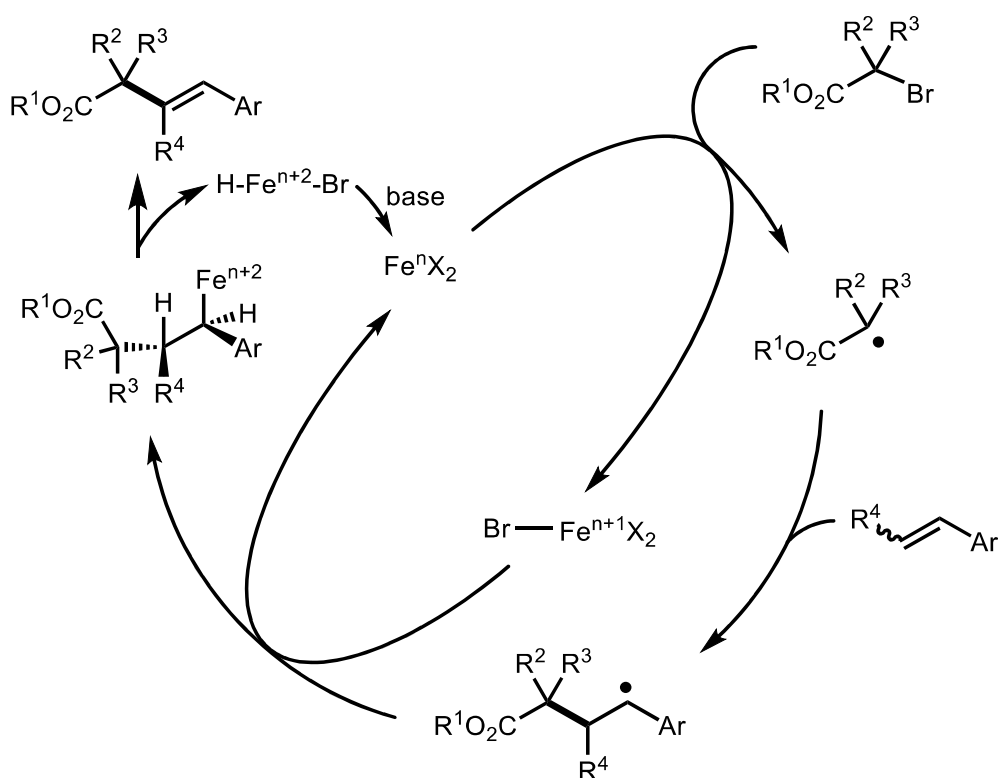
Scheme 27 にカチオン種を経由する推定反応機構を示す。



Scheme 27

2価の塩化鉄が $\alpha$ ブromoカルボニル化合物を一電子還元し、アルキルラジカル種が生じる。生じたアルキルラジカル種はスチレン誘導体の $\beta$ 位に付加し対応するラジカル中間体が生じる。このラジカル中間体は3価の鉄触媒によって酸化されカチオン中間体を経由し、鉄触媒は2価へと戻ることにより触媒サイクルとして回る。カチオン中間体はプロトンの脱離により立体選択的な目的生成物を得ることができると考えられる。

また、もう一つのメカニズムとして鉄触媒によるβ水素脱離を経由する機構を **Scheme 28** に示す。



**Scheme 28**

生じた第三級アルキルラジカルがスチレン誘導体のβ位に付加した後にベンジルラジカルが鉄触媒によって補足される。Arと第三級アルキル基の立体障害を避けてベンジルラジカルを補足するため、E体を選択的に与える。最後に延期によってHBrが還元的脱離を引き起こすことで、触媒サイクルが完了する。

## 第7節 小括

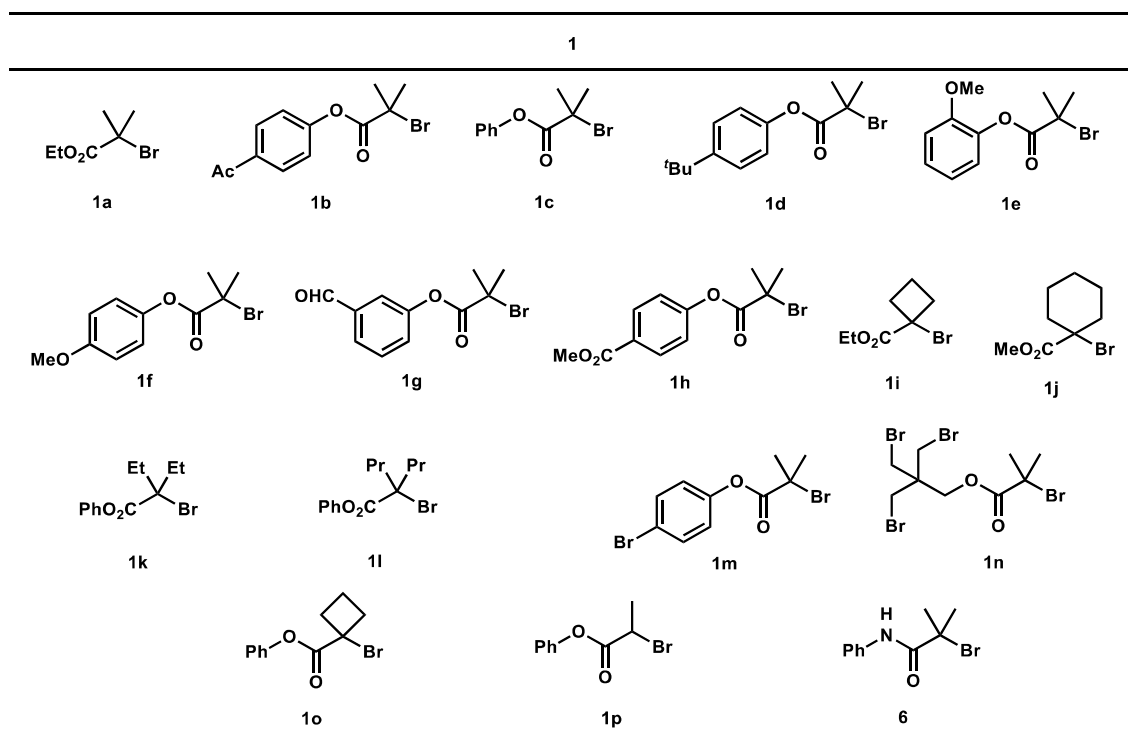
以上、本研究では反応性の低い内部オレフィンに対する立体選択的第三級アルキル化反応の開発に成功した。これまでの反応開発では比較的反応性の高い末端オレフィンを用いたものが多く、反応性の低さのためか内部オレフィンに対する官能基化の報告例は非常に少ない。そのうえ内部オレフィンに対する官能基化において立体選択的に進行しているものはほとんどなく、非常に難しい課題であったということが考えられる。私は反応性の高い第三級アルキルラジカルを用いれば、反応性の低い内部オレフィンに対してアルキル化可能ではないかと考え、そのうえで反応中間体であるカチオン種および第三級アルキル基の立体的な嵩高さに着目することで立体選択性を発現できるのではないかと考察し、本研究に取り組んだ。その結果、遷移金属触媒の中でも非常に安価な鉄を触媒とすることで立体的に嵩高い第三級アルキル基を、反応性の低い内部オレフィンに対して反応させることに成功し、さらに非常に高い立体選択性でアルキル化することに成功した。本反応はこれまでの手法では困難であった *E/Z* 混合内部オレフィンに対するアルキル化に成功したという点および非常に高い立体選択性を発現できるという点から、これまでに出来なかった内部オレフィンに対する立体選択的アルキル化および精密合成を必要とする場での活躍が期待される。

## 第 8 節 実験項

### General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica *Flash*® P60 (SiliCycle, 40-63  $\mu\text{m}$ ) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm),  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were obtained using a JEOL 400 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard  $\delta = 7.26$ ) in  $\text{CDCl}_3$ , unless otherwise noted. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.16$ ), unless otherwise noted. High resolution mass analyses were obtained using a ACQUITY UPLC/ TOF-MS for ESI. Anhydrous toluene and dichloromethane were purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich and Wako and directly used from the bottles. Copper iodide (first grade; Lot. No. H28682K) was purchased from Kishida chemicals Co., Ltd.

### 1. General procedure



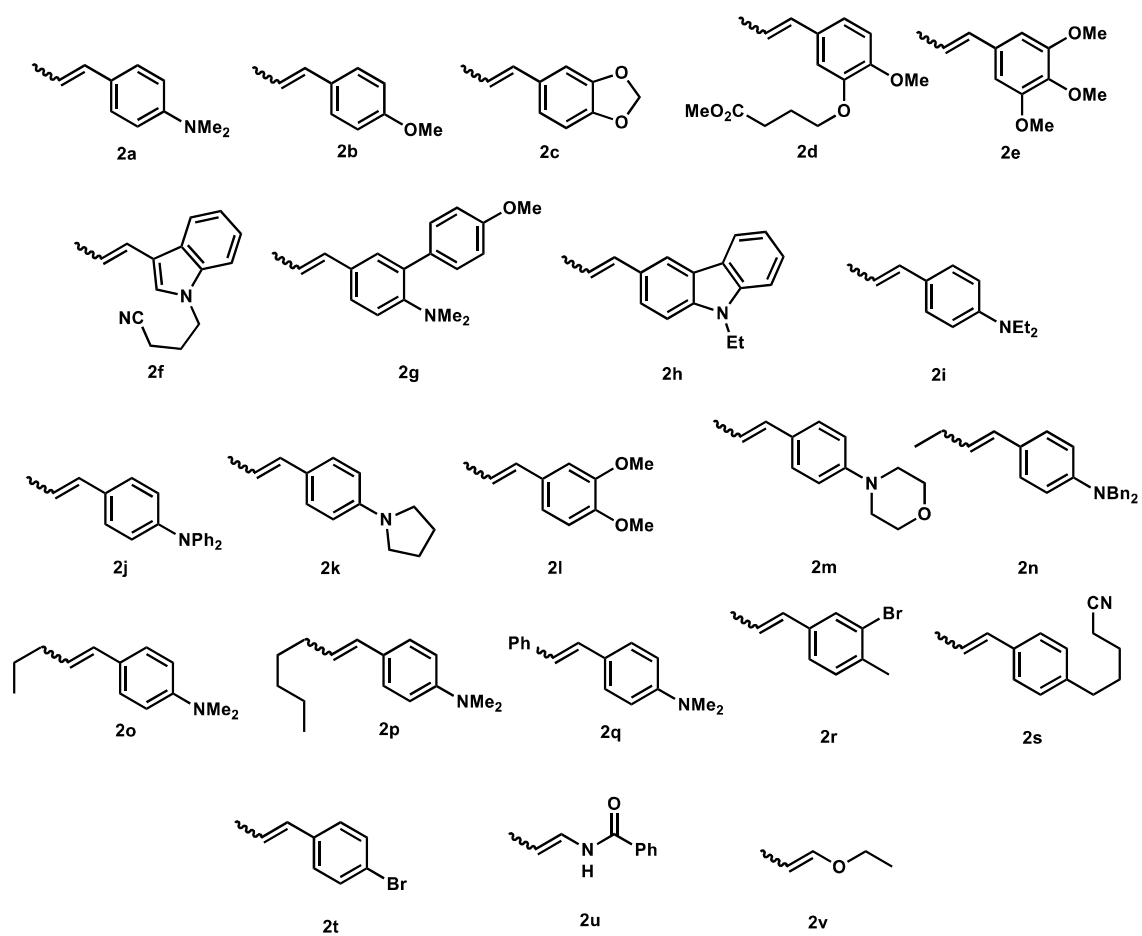
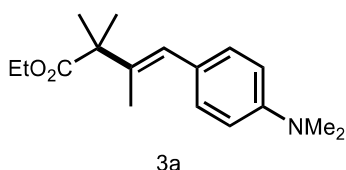


Figure 1. Starting materials.

### General procedure for the synthesis of **3**.

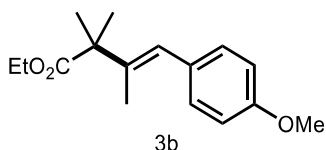
Substrate **1** (0.50 mmol), substrate **2** (1.00 mmol, 2.0 equiv) and FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3**.

Ethyl (*E*)-4-(4-(dimethylamino)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3a**)



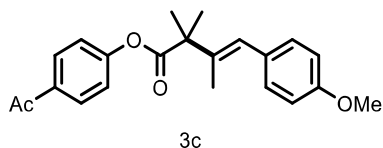
Following the general procedure above, using **1a** (97.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.16 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 30 : 70), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3a** (111.5 mg, 81%); IR (neat)  $\nu$  2975, 2799, 1722, 1607, 1517 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.83 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.3, 15.8, 24.8, 40.7, 49.1, 60.6, 112.3, 123.8, 126.8, 130.1, 137.9, 149.0, 177.2; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 276.1964; found 276.1964

Ethyl (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3b**)



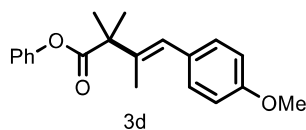
Following the general procedure above, using **1a** (97.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.15 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 100 : 0), FeCl<sub>2</sub> (6.4 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3b** (65.4 mg, 50%); IR (neat)  $\nu$  2976, 1722, 1606, 1508, 1244 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.3, 15.7, 24.8, 49.1, 55.3, 60.7, 113.55, 123.5, 130.3, 130.8, 139.5, 158.0, 177.0; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 263.1647; found 263.1648

4-acetylphenyl (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3c**)



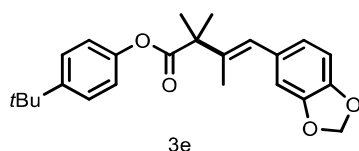
Following the general procedure above, using **1b** 142.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.15 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 100 : 0), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3c** (107.7 mg, 61%); IR (neat)  $\nu$  2975, 2935, 1750, 1682, 1508, 1246, 1199 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.8, 24.7, 26.7, 49.5, 55.3, 113.6, 121.7, 124.6, 130.0, 130.3, 130.4, 134.7, 138.3, 154.9, 158.2, 175.1, 197.0; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 353.1753; found 353.1755

Phenyl (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3d**)



Following the general procedure above, using **1c** (21.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.15 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 100 : 0), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3d** (103.7 mg, 67%); IR (neat)  $\nu$  2975, 2935, 1746, 1508, 1192, 1092 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.8, 24.7, 49.4, 55.3, 113.6, 121.5, 124.3, 125.7, 129.4, 130.3, 130.6, 138.7, 151.2, 158.1, 175.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 311.1647; found 311.1647

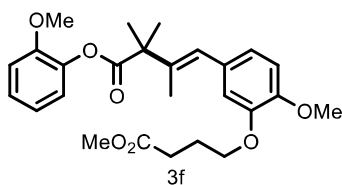
4-(*tert*-butyl)phenyl (*E*)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3e**)



Following the general procedure above, using **1d** (149.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2c** (161.3 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 38 : 62), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3e** (150.7 mg,

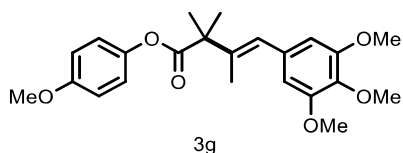
72%); IR (neat)  $\nu$  2959, 2874, 1748, 1485, 1427, 1208, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (s, 9H), 1.53 (s, 6H), 1.93 (s, 3H), 5.96 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.73 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.8, 24.7, 31.5, 34.5, 49.4, 100.9, 108.1, 109.5, 120.7, 122.8, 124.5, 126.3, 132.2, 139.5, 146.1, 147.5, 148.6, 148.8, 175.6; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 381.2066; found 381.2069

2-methoxyphenyl (*E*)-4-(4-methoxy-3-(4-methoxy-4-oxobutoxy)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3f**)



Following the general procedure above, using **1e** (136.7 mg, 0.50 mmol), styrene **2d** (278.4 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 14 : 86$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110  $^\circ\text{C}$ , yielded the product **3f** (104.7 mg, 52%); IR (neat)  $\nu$  2948, 1733, 1499, 1236, 1092, 1024  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.16 (quint,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 3H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.9, 24.7, 24.9, 30.6, 49.5, 51.6, 55.8, 56.0, 68.0, 111.5, 112.5, 114.8, 120.8, 122.1, 122.7, 124.3, 126.8, 131.2, 139.4, 140.2, 147.8, 148.1, 151.4, 173.7, 175.0; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 457.2226; found 457.2226

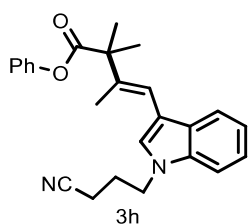
4-methoxyphenyl (*E*)-2,2,3-trimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)but-3-enoate (**3g**)



Following the general procedure above, using **1f** (136.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2e** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 38 : 62$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110  $^\circ\text{C}$ , yielded the product **3g** (150.7 mg, 52%); IR (neat)  $\nu$  2935, 1745, 1503, 1190, 1119, 1092  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.48 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.88 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.9, 24.7, 49.3, 55.6, 56.1, 60.9, 106.3, 114.4, 122.1, 124.8, 133.7, 136.7, 140.1, 144.5, 152.9, 157.2, 175.7; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 401.1964; found 401.1965

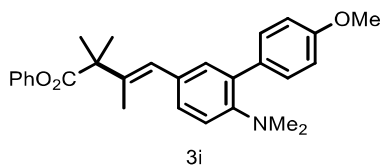
Phenyl (*E*)-4-(1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3h**)





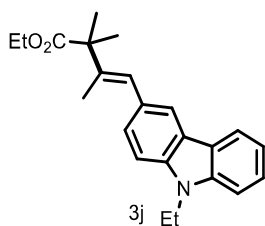
Following the general procedure above, using **1c** (121.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2f** (224.3 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 13 : 87), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3h** (159.9 mg, 83%); IR (neat)  $\nu$  2973, 2935, 1742, 1466, 1192, 1092 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 4H), 4.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.5, 17.3, 24.8, 25.9, 44.3, 49.6, 109.0, 113.3, 114.7, 118.8, 119.3, 119.8, 121.4, 122.5, 125.7, 126.0, 128.4, 129.3, 135.4, 137.1, 151.1, 178.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 387.2073; found 387.2073

Phenyl (*E*)-4-(6-(dimethylamino)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3i**)



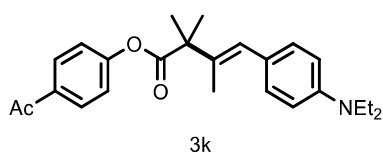
Following the general procedure above, using **1c** (121.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2g** (267.4 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 30 : 70), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3i** (164.4 mg, 76%); IR (neat)  $\nu$  2935, 2830, 1746, 1491, 1240, 1092 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 18.8, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 16.0, 24.7, 43.3, 49.4, 55.2, 113.7, 117.2, 121.5, 124.4, 125.7, 128.3, 129.4, 129.7, 131.1, 132.6, 133.3, 134.2, 138.5, 149.7, 151.1, 158.4, 175.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 430.2382; found 430.2385

Ethyl (*E*)-4-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3j**)



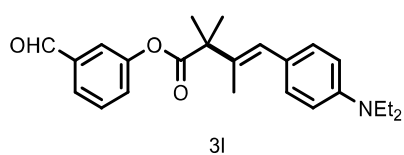
Following the general procedure above, using **1a** (97.2 mg, 0.50 mmol), styrene **2h** (235.3 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 30 : 70), FeCl<sub>2</sub> (6.5 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3j** (130.4 mg, 75 %); IR (neat)  $\nu$  2973, 1720, 1469, 1229, 1139, 1102 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) 7.37-7.48 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.9, 14.3, 15.8, 24.9, 37.6, 49.1, 60.7, 108.0, 108.6, 118.8, 120.4, 120.9, 122.8, 123.0, 124.8, 125.7, 127.3, 129.1, 138.6, 139.1, 14.3, 177.1; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 350.2120; found 350.2119

4-acetylphenyl (*E*)-4-(4-(ethyl(methyl)amino)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3k**)



Following the general procedure above, using **1b** (142.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2i** (189.3 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 22 : 78), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3k** (137.1 mg, 75 %); IR (neat)  $\nu$  2969, 1750, 1682, 1598, 1516, 1089 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.6, 16.0, 24.7, 26.7, 44.4, 49.6, 111.3, 121.7, 124.9, 129.9, 130.3, 134.6, 135.7, 146.3, 155.0, 175.4, 197.0; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 394.2382; found 394.2383

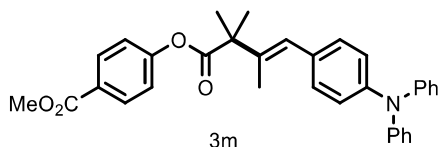
4-formylphenyl (*E*)-4-(4-(diethylamino)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3l**)



Following the general procedure above, using **1g** (134.3 mg, 0.50 mmol), styrene **2i** (189.1 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 22 : 78), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3l** (130.9 mg, 72%); IR (neat)  $\nu$  2972, 2918, 1744, 1516, 1131, 1088 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17 (t, *J* = 4.7Hz, 6H), 1.56 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 3.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 6.45(s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 1H), 10.0 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.7, 16.1, 24.8, 44.4, 49.6, 111.4, 122.3, 124.9, 127.2, 127.8, 130.1, 130.3, 135.7, 137.7,

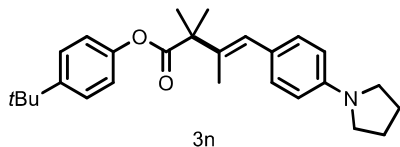
146.3, 151.8, 175.7, 191.4; HRMS (EI-MS) calcd. for  $C_{24}H_{30}NO_3$  ( $M+H^+$ ): 380.2226; found 380.2226

Methyl (*E*)-4-((4-(4-(diphenylamino)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoyl)oxy)benzoate (**3m**)



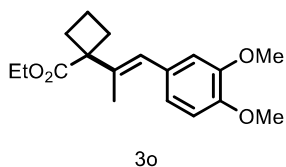
Following the general procedure above, using **1h** (150.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2j** (285.5 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv *E* : *Z* = 39 : 61),  $FeCl_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $iPr_2NEt$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3m** (179.5 mg, 71%); IR (neat)  $\nu$  2983, 1753, 1716, 1273, 1084  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.56 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 7.26-7.00 (m, 18H), 8.06 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 16.1, 24.7, 49.6, 52.2, 121.5, 122.8, 123.4, 124.3, 124.5, 127.6, 129.2, 130.0, 131.1, 132.0, 138.7, 146.2, 147.6, 154.8, 166.3, 175.0; HRMS (EI-MS) calcd. for  $C_{33}H_{32}NO_4$  ( $M+H^+$ ): 506.2331; found 506.2331

4-(*tert*-butyl)phenyl (*E*)-2,2,3-trimethyl-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)but-3-enoate (**3n**)



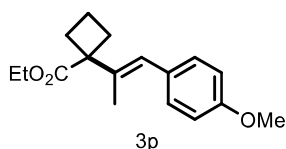
Following the general procedure above, using **1d** (155.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2k** (188.0 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 44 : 56),  $FeCl_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $iPr_2NEt$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3n** (148.3 mg, 71 %); IR (neat)  $\nu$  2962, 2867, 1746, 1517, 1086  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.30 (s, 9H), 1.54 (s, 6H), 1.97 (d,  $J$  = 1.29 Hz, 3H), 1.99-2.02 (m, 4H), 3.29-3.31 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 15.9, 24.8, 25.5, 31.5, 34.5, 47.6, 49.4, 111.3, 120.8, 124.7, 125.2, 126.3, 130.2, 136.4, 146.4, 148.4, 148.8, 176.0; HRMS (EI-MS) calcd. for  $C_{27}H_{36}NO_2$  ( $M+H^+$ ): 406.2746; found 406.2749

Ethyl (*E*)-1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-1-en-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate (**3o**)



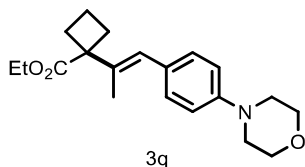
Following the general procedure above, using **1i** (103.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2l** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 16 : 84), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3o** (102.8 mg, 68 %); IR (neat)  $\nu$  2942, 1717, 1510, 1237, 1195, 1118, 1024 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.80-1.81 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.2, 14.5, 15.9, 30.6, 55.6, 55.90, 55.96, 60.8, 110.8, 112.3, 121.3, 125.0, 130.9, 137.8, 147.5, 148.4, 175.9; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 305.1753; found 305.1753

Ethyl (*E*)-1-(1-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate (**3p**)



Following the general procedure above, using **1i** (103.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.15 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 100 : 0), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3p** (97.2 mg, 71%); IR (neat)  $\nu$  2979, 2945, 1718, 1508, 1245 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.79-1.80 (m, 1H), 1.91- 2.01 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.3, 14.5, 16.0, 30.7, 55.3, 55.6, 60.8, 113.6, 124.8, 130.1, 130.6, 137.5, 158.1, 176.0; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 275.1647; found 275.1647

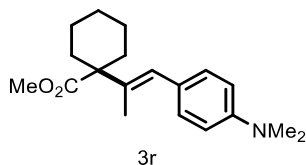
Ethyl (*E*)-1-(1-(4-morpholinophenyl)prop-1-en-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate (**3q**)



Following the general procedure above, using **1i** (103.6 mg, 0.50 mmol), styrene **2m** (0.19 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 21 : 79), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3q** (138.7 mg, 84%); IR (neat)  $\nu$  2971, 1749, 1718, 1516, 1274, 1085 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz,

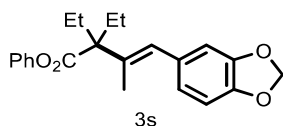
3H), 1.80 (s, 3H), 1.80-1.81 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.16 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.87 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.3, 14.6, 16.0, 30.7, 49.3, 55.7, 60.8, 67.0, 115.2, 124.9, 129.8, 129.9, 137.2, 149.6, 176.0; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 330.2069; found 330.2069

Methyl (*E*)-1-(1-(4-(dimethylamino)phenyl)prop-1-en-2-yl)cyclohexane-1-carboxylate (**3r**)



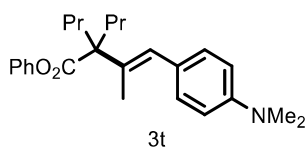
Following the general procedure above, using **1j** (110.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 30 : 70$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at  $110^\circ\text{C}$ , yielded the product **3r** (92.5 mg, 61%); IR (neat)  $\nu$  2926, 2854, 1713, 1189, 1127  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.29 (m, 1H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 3H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.0, 23.6, 25.9, 33.2, 40.6, 51.8, 53.4, 112.1, 125.4, 126.7, 130.0, 137.1, 149.0, 175.9; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 302.2120; found 302.2122

Namephenyl (*E*)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2,2-diethyl-3-methylbut-3-enoate (**3s**)



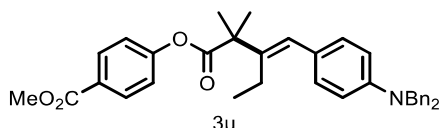
Following the general procedure above, using **1k** (135.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2c** (162.5 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 34 : 66$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at  $110^\circ\text{C}$ , yielded the product **3s** (58.2 mg, 33%); IR (neat)  $\nu$  2967, 2877, 1743, 1487, 1187  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 1.88 (s, 3H), 2.07-1.90 (m, 4H), 5.96 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.5, 16.3, 24.0, 57.1, 101.0, 108.1, 109.5, 121.6, 122.7, 125.8, 126.6, 129.5, 132.3, 136.9, 146.0, 147.4, 151.1, 174.7; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 353.1753; found 353.1754

Phenyl (*E*)-2-(1-(4-(dimethylamino)phenyl)prop-1-en-2-yl)-2-propylpentanoate (**3t**)



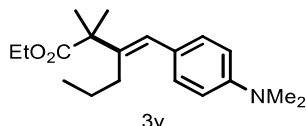
Following the general procedure above, using **1l** (149.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 30 : 70), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3t** (58.5 mg, 31%); IR (neat)  $\nu$  2956, 2871, 1713, 1741, 1518, 1185 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.85-1.99 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 6.41 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.9, 16.3, 17.6, 34.5, 40.7, 56.6, 112.2, 121.7, 125.7, 126.3, 126.6, 129.4, 130.1, 135.1, 149.1, 151.2, 175.1; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 380.2590; found 380.2591

Methyl (*E*)-4-((3-(4-(dibenzylamino)benzylidene)-2,2-dimethylpentanoyl)oxy)benzoate (**3u**)



Following the general procedure above, using **1h** (150.7 mg, 0.50 mmol), styrene **2n** (327.5 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 15 : 85), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3u** (182.4 mg, 64%); IR (neat)  $\nu$  2971, 1718, 1274, 1085 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.55 (s, 6H), 2.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.67 (s, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 4H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.5, 22.6, 25.4, 49.5, 52.2, 54.2, 112.3, 121.5, 125.6, 126.2, 126.7, 127.0, 127.5, 128.7, 129.9, 131.2, 138.5, 142.3, 147.8, 155.0, 166.4, 175.5; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 548.2801; found 548.2801

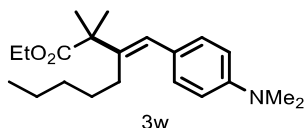
Ethyl (*E*)-3-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2,2-dimethylhexanoate (**3v**)



Following the general procedure above, using **1a** (97.2 mg, 0.50 mmol), styrene **2o** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 9 : 91), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3v** (86.4 mg, 57%); IR (neat)  $\nu$  2958, 1723, 1517, 1139, 1027 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.38-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 2.20-2.23 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 4.12 (q, *J* =

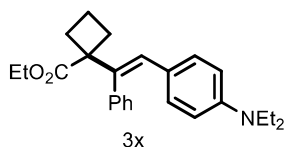
7.1 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2, 14.7, 22.6, 25.4, 32.1, 40.7, 49.1, 60.6, 112.4, 124.8, 126.7, 129.6, 142.4, 149.0, 177.4; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 304.2277; found 304.2278

Ethyl (*E*)-3-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2,2-dimethyloctanoate (**3w**)



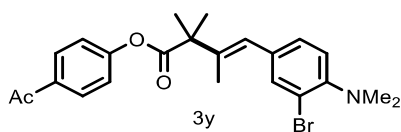
Following the general procedure above, using **1a** (97.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2p** (0.23 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 17 : 83$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3w** (95.6 mg, 57%); IR (neat)  $\nu$  2930, 1723, 1517, 1139, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.22-1.27 (m, 4H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.20, 14.25, 22.4, 25.5, 28.9, 29.9, 32.5, 40.7, 49.1, 60.5, 112.4, 124.7, 126.7, 129.6, 142.5, 149.0, 177.4; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 332.2590; found 332.2589

Ethyl (*E*)-1-(2-(4-(diethylamino)phenyl)-1-phenylvinyl)cyclobutane-1-carboxylate (**3x**)



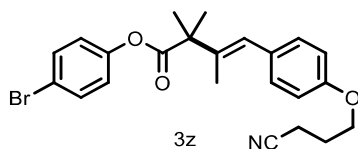
Following the general procedure above, using **1i** (103.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2q** (0.24 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 44 : 56$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3x** (105.6 mg, 56%); IR (neat)  $\nu$  2965, 1720, 1515, 1190 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.75-1.96 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.46-2.52 (m, 2H), 3.27 (q,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 4.14 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.39 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.7, 14.2, 16.1, 31.7, 44.2, 55.3, 60.8, 110.5, 124.0, 126.9, 127.5, 128.5, 129.4, 130.5, 138.6, 139.8, 146.5, 176.2; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 378.2433; found 378.2433

4-acetylphenyl (*E*)-4-(3-bromo-4-(dimethylamino)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3y**)



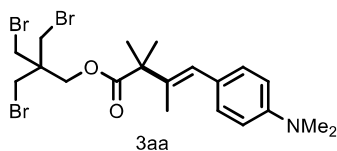
Following the general procedure above, using **1b** (142.3 mg, 0.50 mmol), styrene **2r** (240.2 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 24 : 76), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3y** (140.8 mg, 63%); IR (neat)  $\nu$  2940, 2780, 1750, 1682, 1088 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 6.43 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.9, 24.6, 26.6, 44.2, 49.5, 118.6, 119.9, 121.6, 123.4, 128.8, 129.9, 133.7, 134.4, 134.7, 139.9, 150.2, 154.8, 174.8, 196.9; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Br (M+H<sup>+</sup>): 444.1174; found 444.1177

4-bromophenyl (*E*)-4-(4-(3-cyanopropoxy)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3z**)



Following the general procedure above, using **1m** (161.3 mg, 0.50 mmol), styrene **2s** (0.14 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 26 : 74), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3z** (112.5 mg, 56%); IR (neat)  $\nu$  2974, 2235, 1748, 1482, 1195, 1091, 1064 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (s, 6H), 1.93 (s, 3H), 2.15 (quint, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.2, 15.7, 24.7, 25.5, 49.4, 65.3, 114.2, 118.8, 119.3, 123.3, 124.3, 130.4, 131.0, 132.4, 138.7, 150.1, 156.9, 175.2; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Br (M+H<sup>+</sup>): 442.1018; found 442.1018

3-Bromo-2,2-bis(bromomethyl)propyl (*E*)-4-(4-(dimethylamino)phenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3aa**)

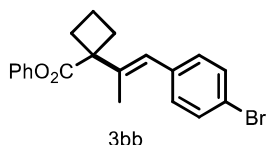


Following the general procedure above, using **1n** (229.9 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 30 : 70), FeBr<sub>2</sub> (10.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3aa** (216.0 mg,



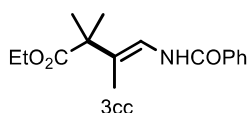
80%); IR (neat)  $\nu$  2971, 1733, 1607, 1517, 1135, 1100  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 4.14 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.71-6.72 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.9, 24.6, 33.9, 40.6, 43.1, 49.3, 63.7, 112.2, 124.5, 126.1, 130.0, 137.2, 149.1, 176.0; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Br}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 551.9748; found 551.9749

Phenyl (*E*)-1-(1-(4-bromophenyl)prop-1-en-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate



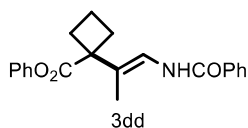
Following the general procedure above, using **1o** (127.2 mg, 0.50 mmol), styrene **2t** (197.9 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 94 : 6$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110  $^\circ\text{C}$ , yielded the product **3bb** (61.8 mg, 33%); IR (neat)  $\nu$  2982, 2945, 1740, 1485, 1180, 108  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.86-1.94 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.43-2.49 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.7, 15.1, 20.6, 29.7, 31.3, 52.6, 54.8, 119.4, 120.4, 124.2, 124.8, 125.6, 128.5, 129.7, 129.9, 130.3, 135.7, 138.4, 150.2, 173.3; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Br}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 371.0647; found 371.0647

Ethyl (*E*)-4-benzamido-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**3cc**)



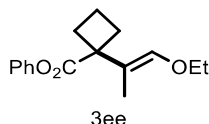
Following the general procedure above, using **1a** (0.22 mL, 1.50 mmol, 3.0 equiv), enamide **2u** (80.6 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv,  $E : Z = 82 : 18$ ),  $\text{FeCl}_2$  (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110  $^\circ\text{C}$ , yielded the product **3cc** (55.4 mg, 40%); IR (neat)  $\nu$  3240, 2977, 2930, 1725, 1613, 1517, 1250, 1127  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.80 (d,  $J = 7.09$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.1, 14.3, 24.5, 47.3, 60.9, 118.0, 121.9, 127.0, 128.9, 132.0, 134.2, 164.4, 176.5; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 276.1600; found 276.1600

phenyl (*E*)-1-(1-benzamidoprop-1-en-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate (**3dd**)



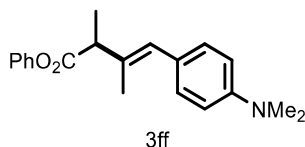
Following the general procedure above, using **1o** (255.1 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv), enamide **2u** (80.6 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv, *E* : *Z* = 82 : 18), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3dd** (95.2 mg, 57%); IR (neat)  $\nu$  3252, 2941, 1739, 1635, 1482, 1182 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.89-1.97 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.1, 16.2, 30.2, 53.3, 119.0, 119.6, 121.4, 125.8, 127.1, 128.9, 129.4, 132.1, 134.0, 151.1, 164.5, 174.3; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 336.1600; found 336.1601

Phenyl (*E*)-1-(1-ethoxyprop-1-en-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate (**3ee**)



Following the general procedure above, using **1o** (127.9 mg, 0.50 mmol), vinyl ether **2v** (0.17 mL, 1.00 mmol, 3.0 equiv, *E* : *Z* = 18 : 82), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3ee** (*E* : *Z* = 83 : 17) (54.8 mg, 42%); IR (neat)  $\nu$  2978, 2944, 2873, 1742, 1491, 1096 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 2H), 3.84 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.2, 15.4, 16.6, 17.4, 25.4, 30.2, 38.2, 51.7, 67.8, 114.1, 121.5, 125.6, 129.4, 143.2, 151.3, 175.0; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 261.1491; found 261.1493

Phenyl (*E*)-4-(4-(dimethylamino)phenyl)-2,3-dimethylbut-3-enoate (**3ff**)



Following the general procedure above, using **1p** (114.8 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 20 : 80), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3ff** (*E* : *Z* = 91 : 9) (123.9 mg, 80%); IR (neat)  $\nu$  2985, 2973, 1704, 1606, 1517, 1322, 1135, 1073, 801 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.88, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 40.6, 49.3, 112.2, 121.6, 125.7, 127.8, 129.4, 129.9, 149.2, 151.0, 173.3; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO (M+H<sup>+</sup>): 310.1807; found 310.1807

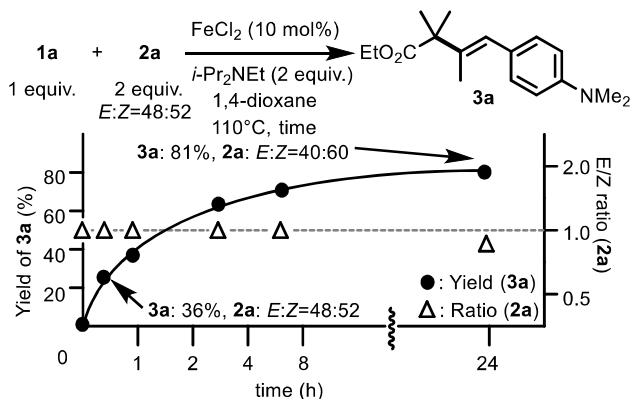
## Control experiments

### #1: *E-Z* isomerization test for **2a**



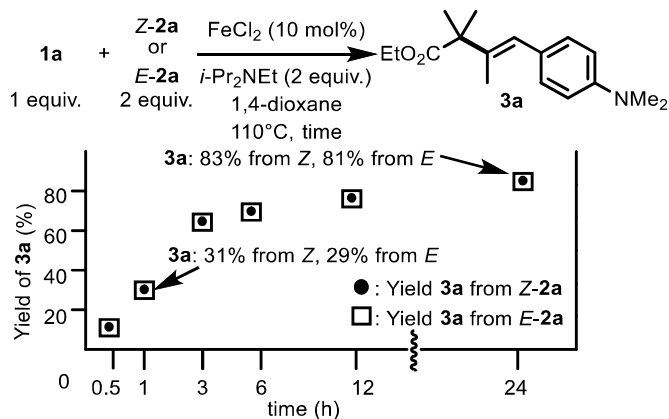
Substrate **2a** (32.3 mg, 0.2 mmol) and FeCl<sub>2</sub> (1.3 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (0.2 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.03 mL, 0.2 mmol, 1.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 1-24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **2a**. *E/Z* ratios were determined by NMR spectroscopic analysis of the isolated products.

### #2: *E-Z* isomerization test for **2a** during the reaction



Substrate **1a** (58.5 mg, 0.30 mmol), substrate **2a** (0.10 mL, 0.60 mmol, 2.0 equiv, *E:Z* = 48 : 52) and FeCl<sub>2</sub> (3.8 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (0.6 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.10 mL, 0.60 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 0.5-24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel. Yields and *E/Z* ratios were determined by GC of the crude reaction mixture.

### #3: Reactivities of *Z*- and *E*-**2b**



from <i>E</i> - <b>2a</b>					from <i>Z</i> - <b>2a</b>				
time	GC-yield				time	GC-yield			
	exp 1	exp 2	exp 3	average		exp 1	exp 2	exp 3	average
0.5 h	7%	12%	19%	12%	0.5 h	16%	5%	19%	13%
1 h	27%	29%	30%	29%	1 h	31%	25%	36%	31%
3 h	61%	67%	68%	65%	3 h	65%	68%	68%	67%
6 h	73%	75%	75%	75%	6 h	71%	71%	70%	71%
12 h	80%	-	-	80%	12 h	77%	77%	78%	77%
24 h	82%	84%	81%	82%	24 h	91%	77%	81%	82%

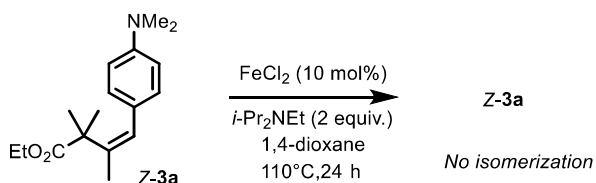
#### from *E*-**2a**

Substrate **1a** (97.5 mg, 0.50 mmol), substrate **2a** (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 100 : 0), decane (213.4 mg, 1.5 mmol) and FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.10 mL, 0.60 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 0.5-24 h at 110 °C. After each reaction time, the yields were determined by GLC analysis.

#### from *Z*-**2a**

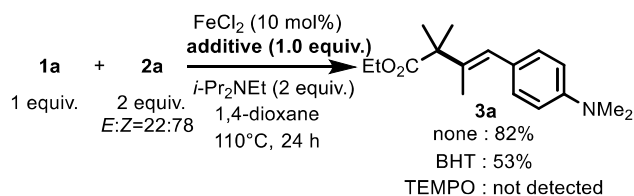
Substrate **1a** (97.5 mg, 0.50 mmol), substrate **2a** (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 0 : 100), decane (213.4 mg, 1.5 mmol) and FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.10 mL, 0.60 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 0.5-24 h at 110 °C. After each reaction time, the yields were determined by GLC analysis.

#### #4: Isomerization test



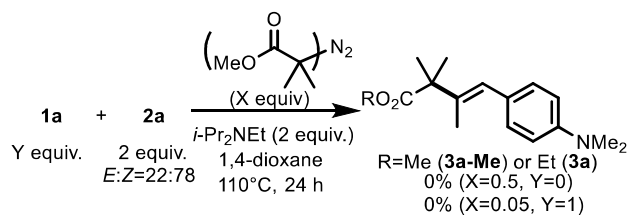
Substrate Z-31 (68.6 mg, 0.25 mmol), and FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (0.5 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.09 mL, 0.50 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel. Yields and *E/Z* ratios were determined by GC of the crude reaction mixture.

#### #5: Radical inhibitor test



Substrate **1a** (0.50 mmol), substrate **2a** (1.00 mmol, 2.0 equiv), radical inhibitor (TEMPO : 78.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv, BHT : 110.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3a**.

#### #6: Radical chain mechanism test

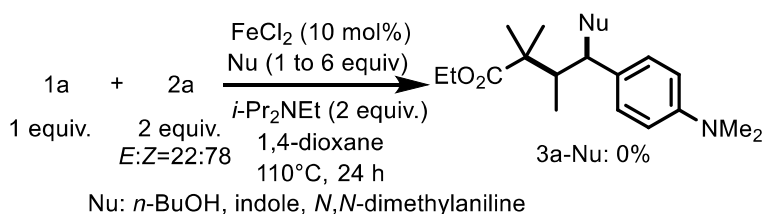


Substrate **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol) and Dimethyl 2,2'-Azobis(2-methylpropionate) (57.8 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a

screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. But desired product **3a-Me** was not obtained.

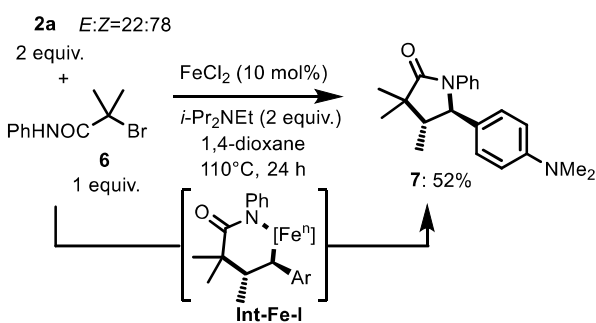
Substrate **1a** (97.7 mg, 0.50 mmol), substrate **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) and Dimethyl 2,2'-Azobis(2-methylpropionate) (6.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. But desired product **3a-Me** or **3a** was not obtained.

#### #7: Cation trap test



Substrate **1** (0.50 mmol), substrate **2** (1.00 mmol, 2.0 equiv), Nu (*n*-BuOH : 0.27 mL, 3.00 mmol, 6 equiv, Diphenylamine : 253.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv, indole : 0.19 mL, 1.5 mmol, 3.0 equiv, *N,N*-dimethylaniline : 0.19 mL, 1.5 mmol, 3.0 equiv) and FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel. But desired product **3a-Nu** was not obtained.

#### #8: Cyclization test



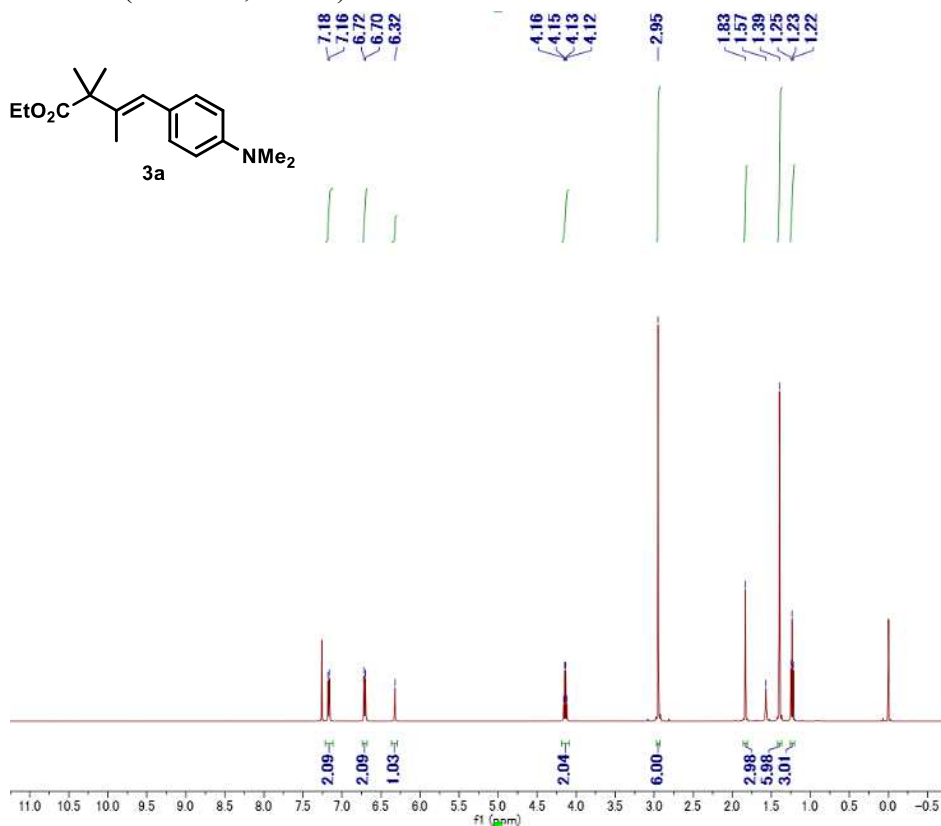
*Trans*-5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one (**7**)

Following the general procedure above, using **6** (121. mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), FeCl<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **7** (83.9 mg, 52%); IR (neat)  $\nu$  2972, 2872, 2804, 1691, 1367, 1221 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 4.53 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.3, 18.9, 23.9, 40.5, 44.0, 49.2, 67.3, 112.4, 123.4, 124.7, 126.7, 128.1, 128.3, 138.2, 150.0, 179.9; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 323.2123; found 323.2123

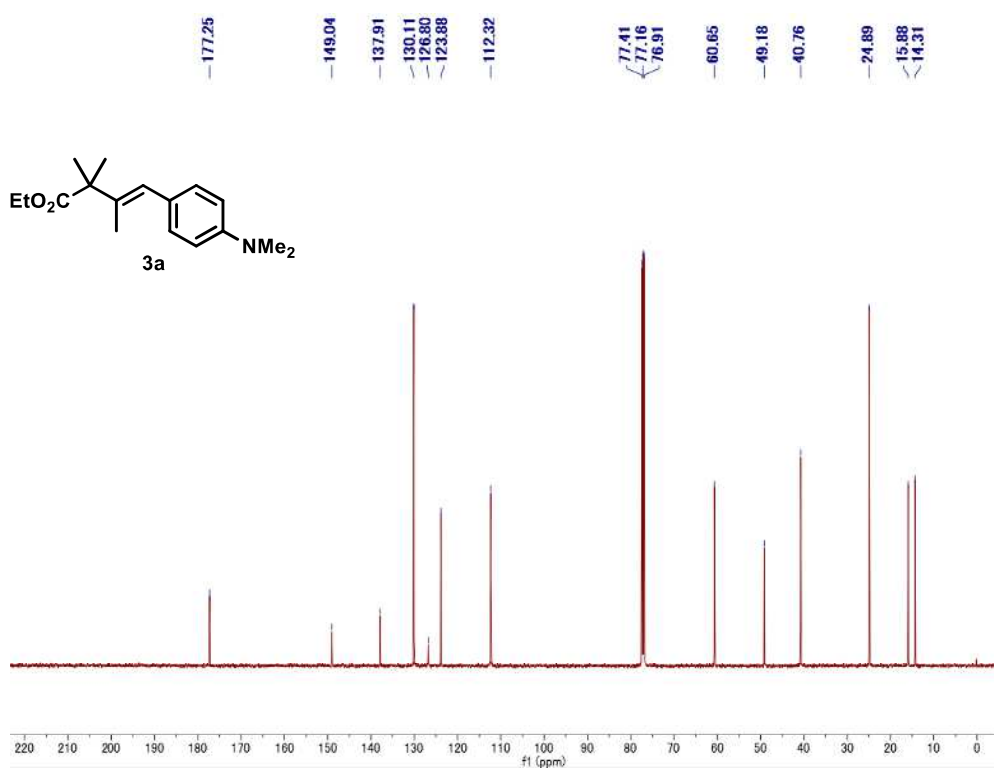


第9節  $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMR, NOESY スペクトル

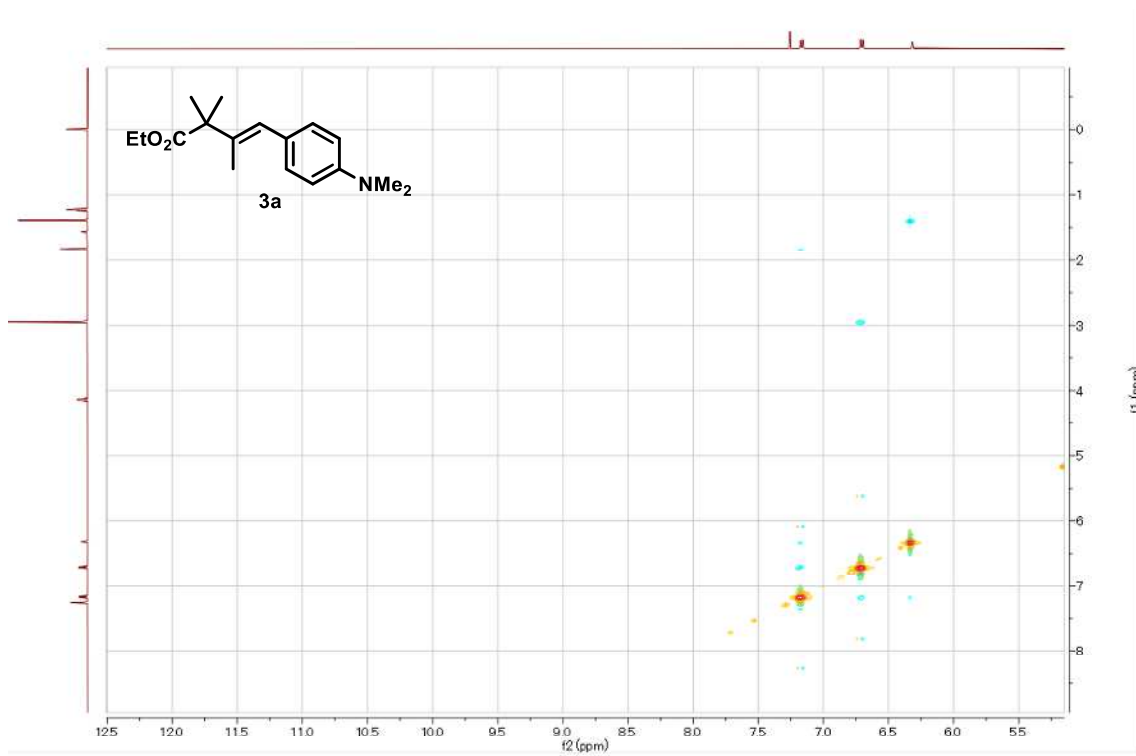
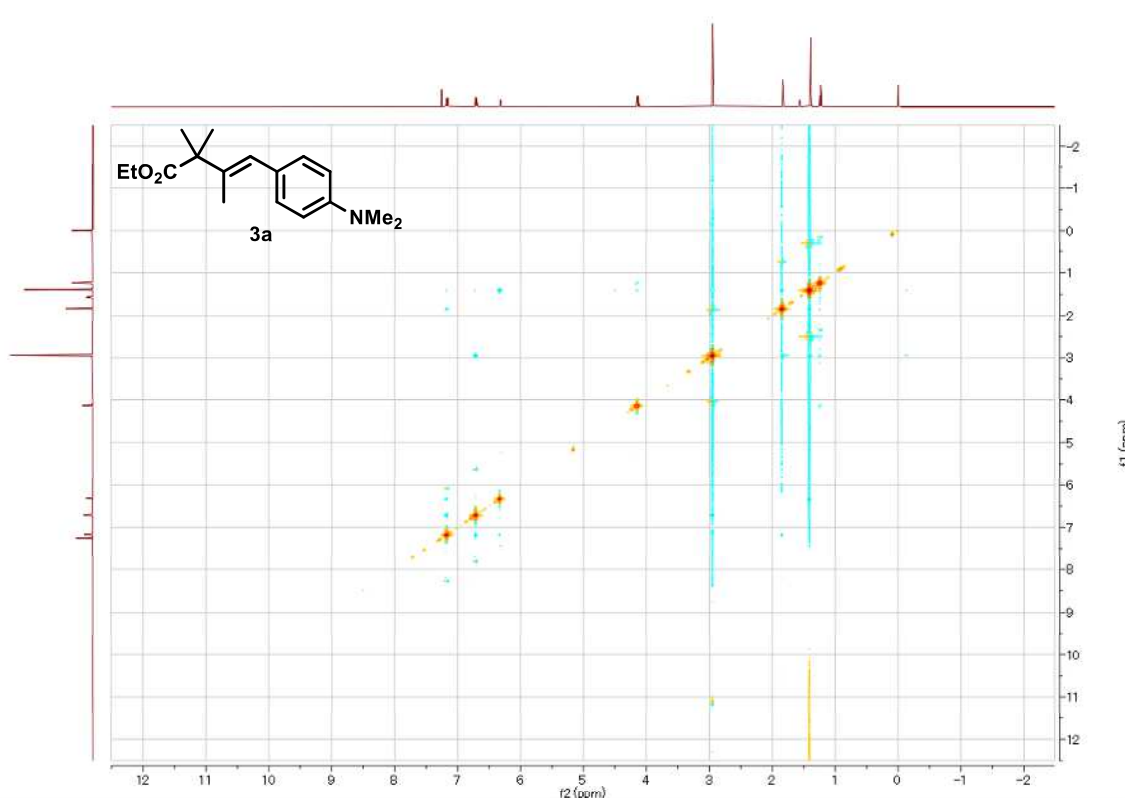
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



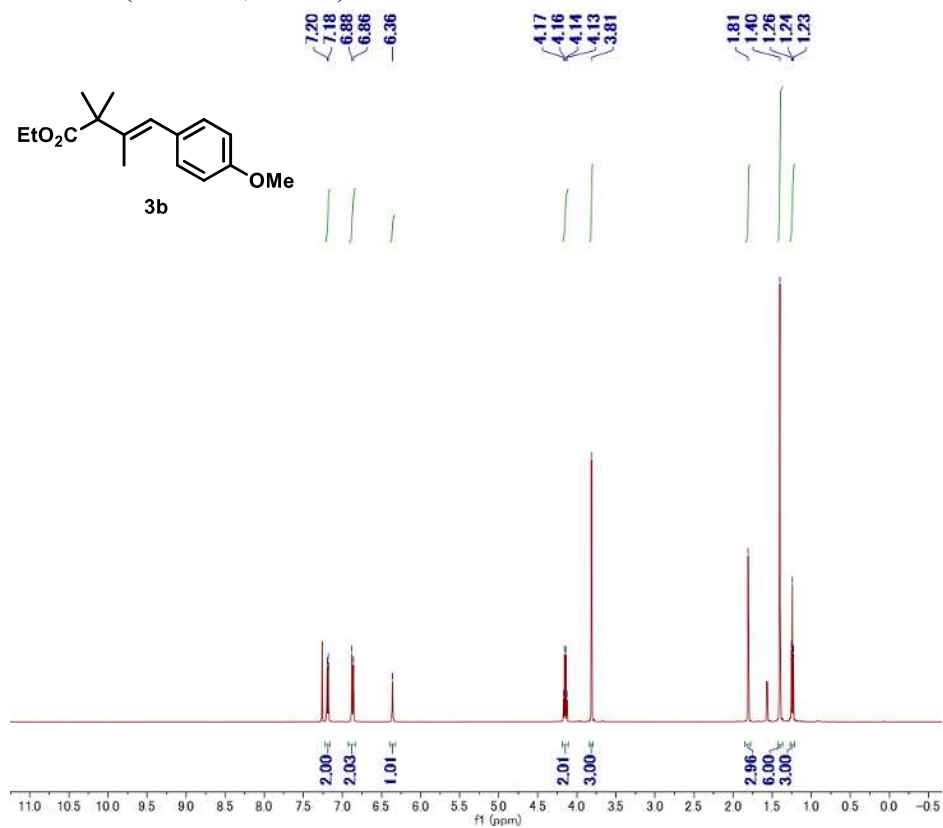
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



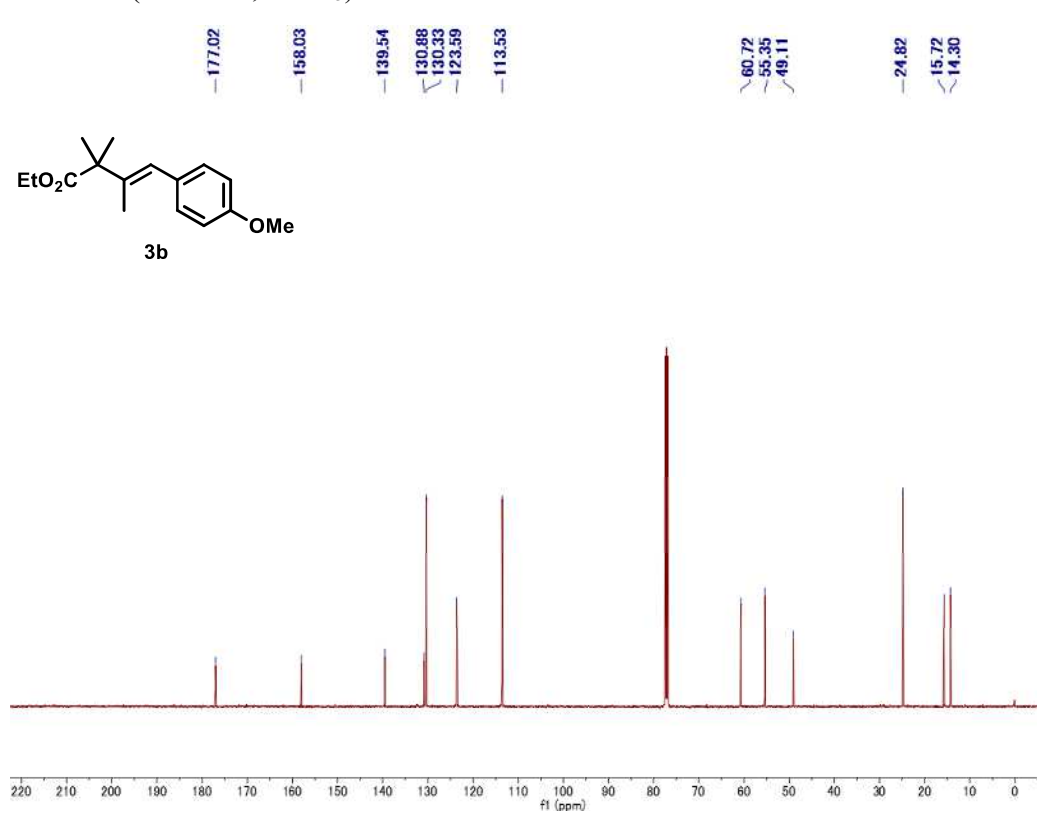
NOESY



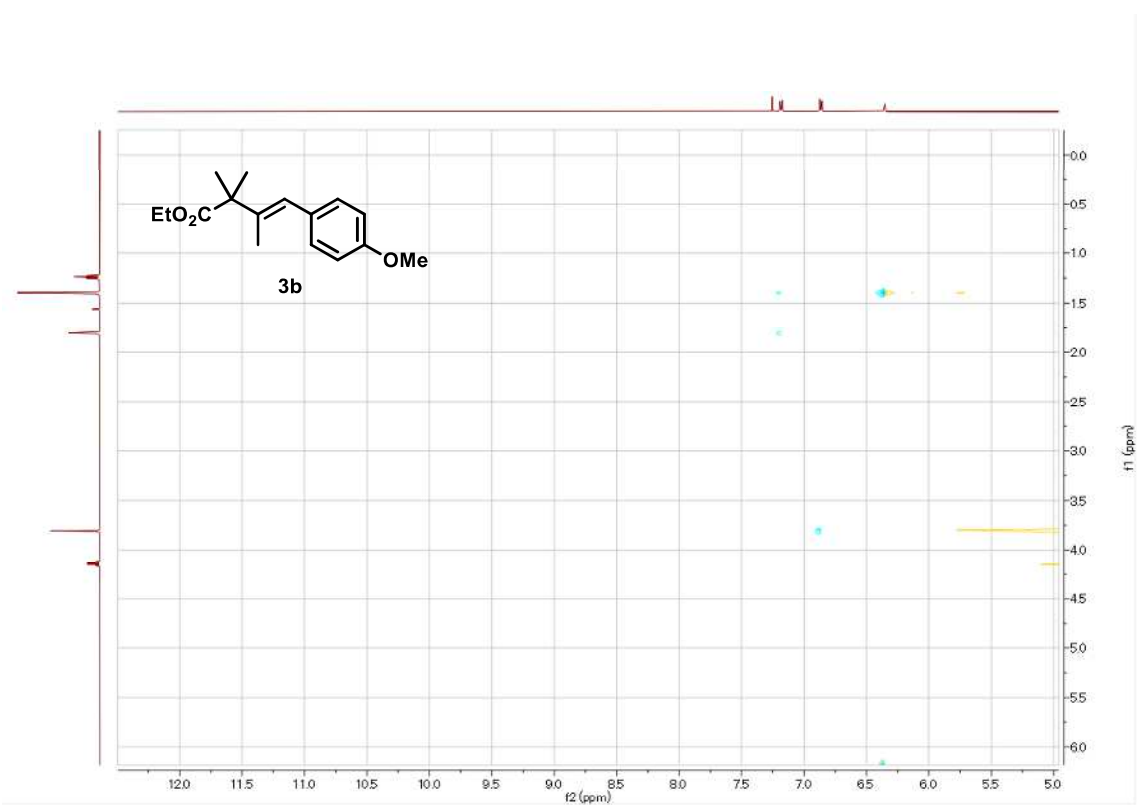
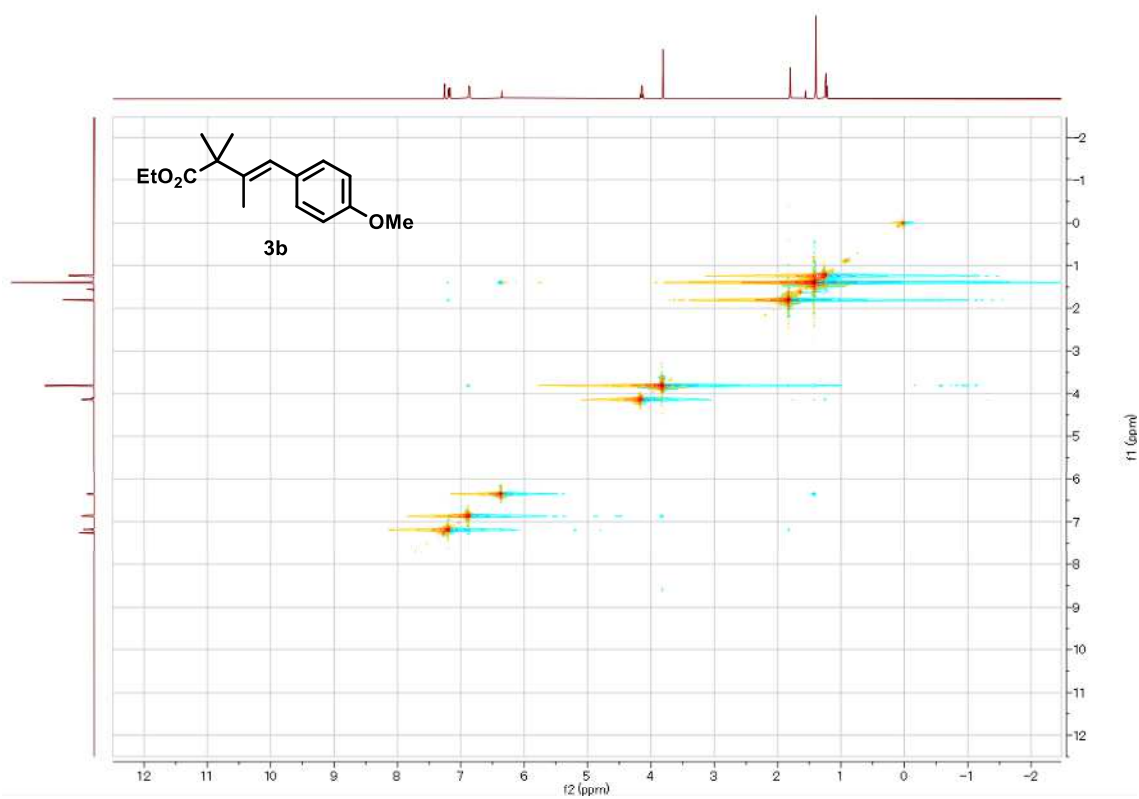
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



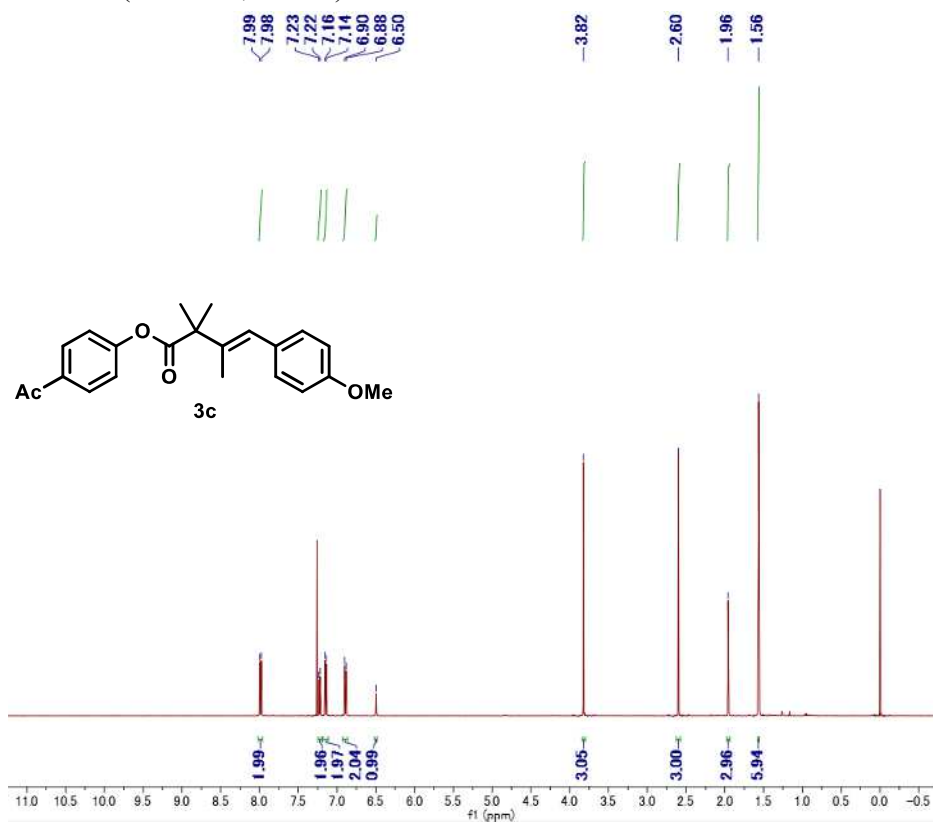
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



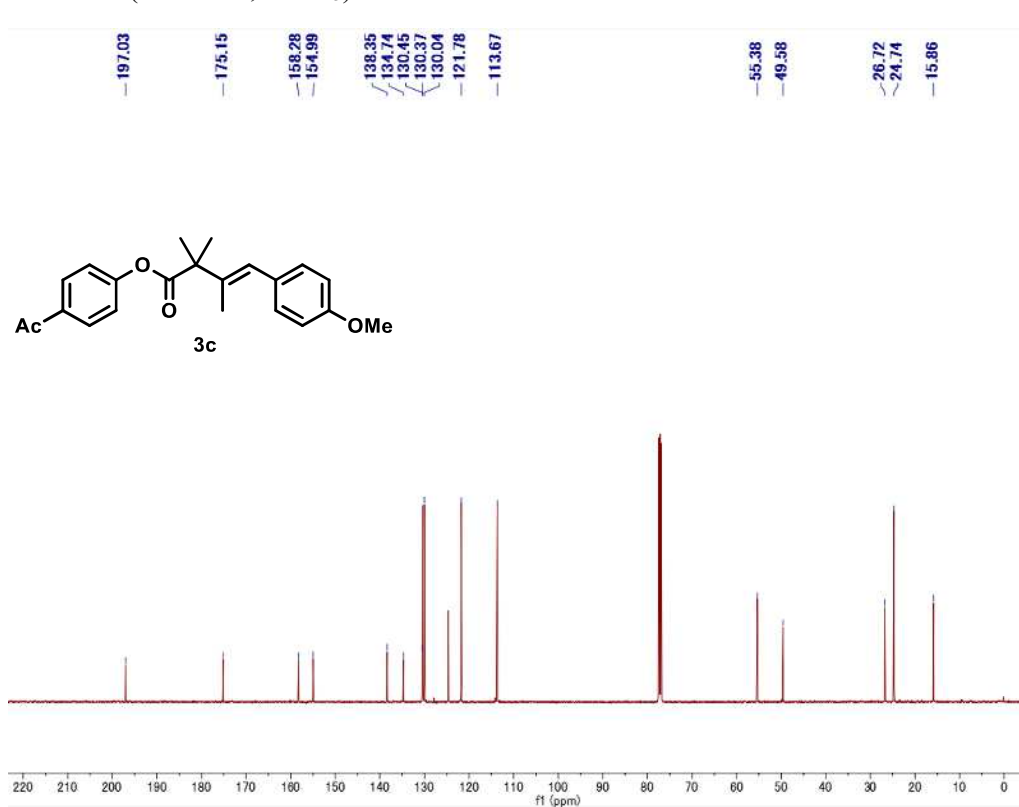
NOESY



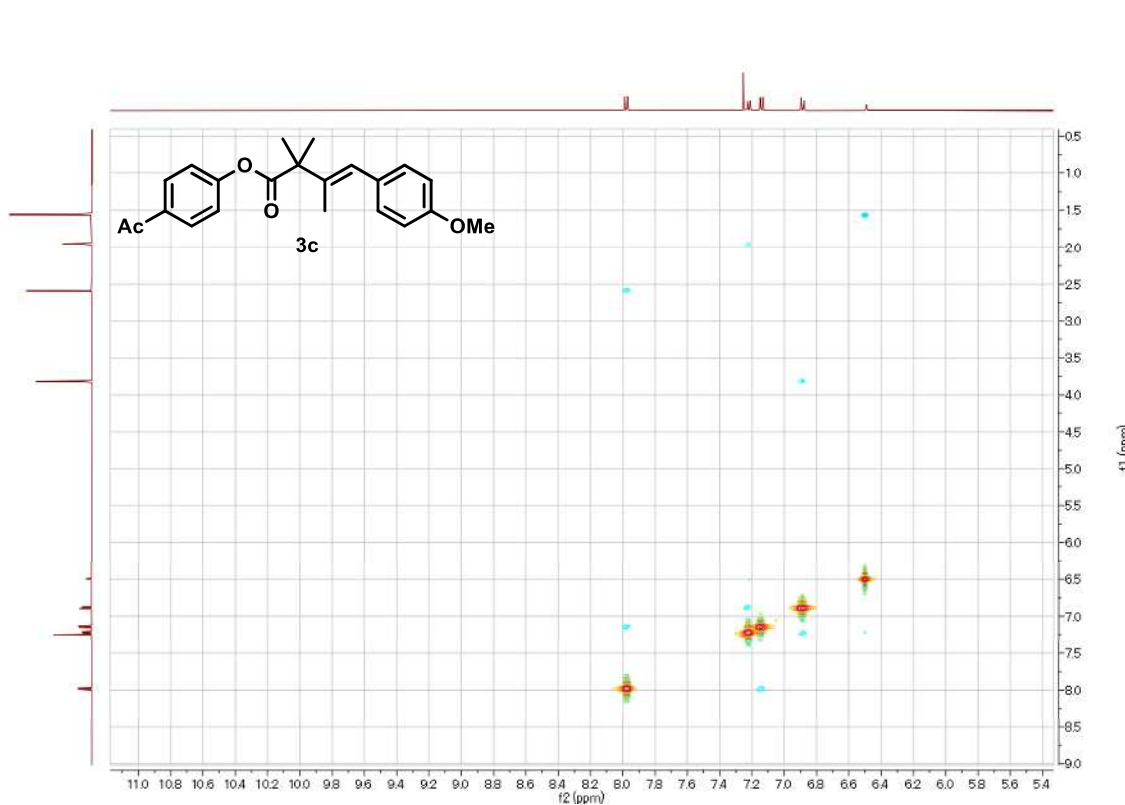
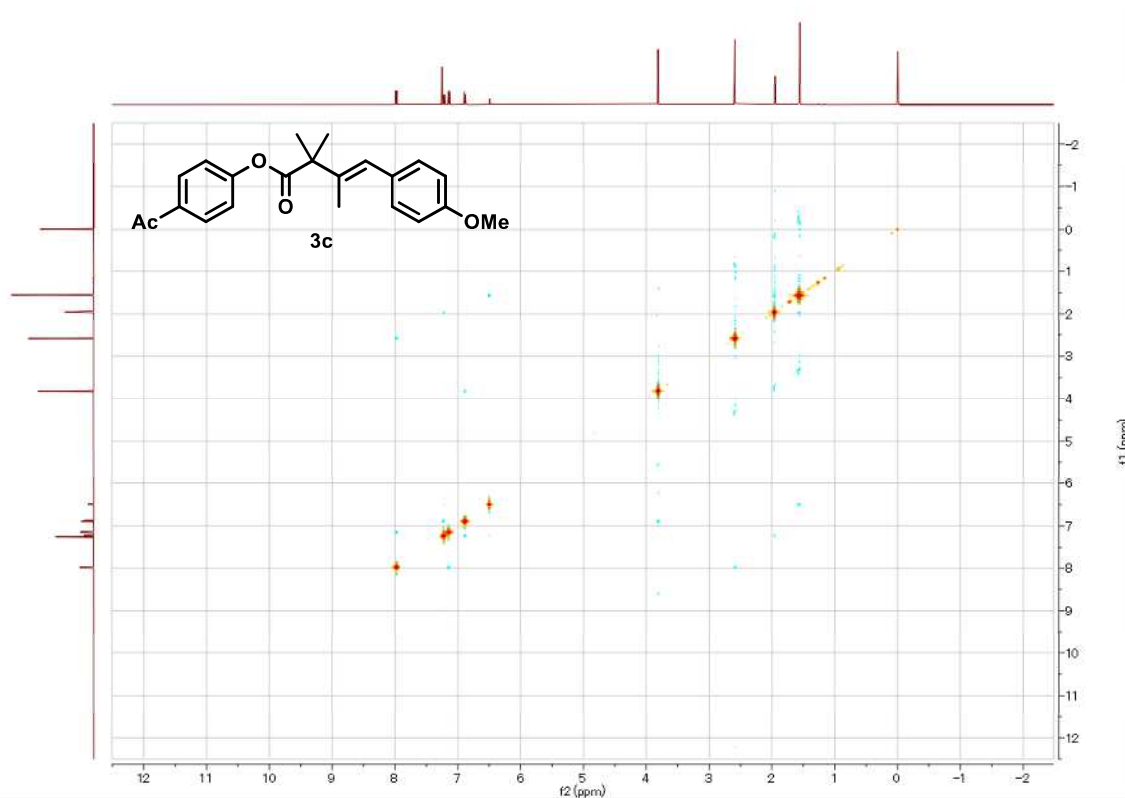
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



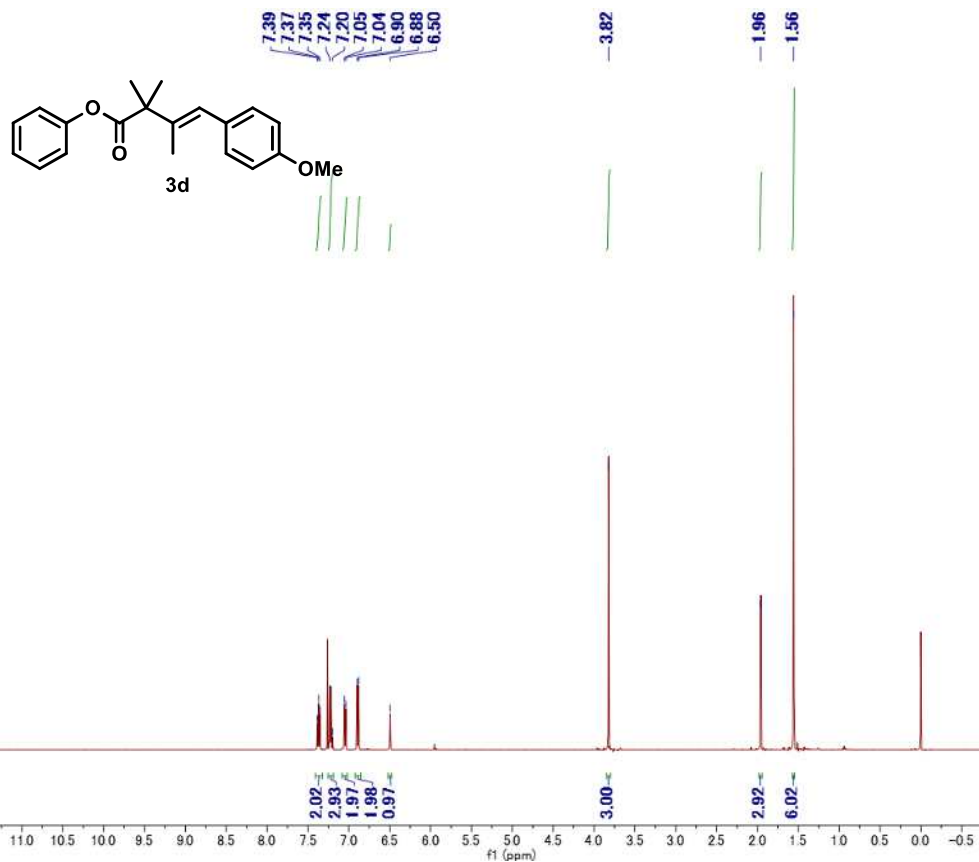
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



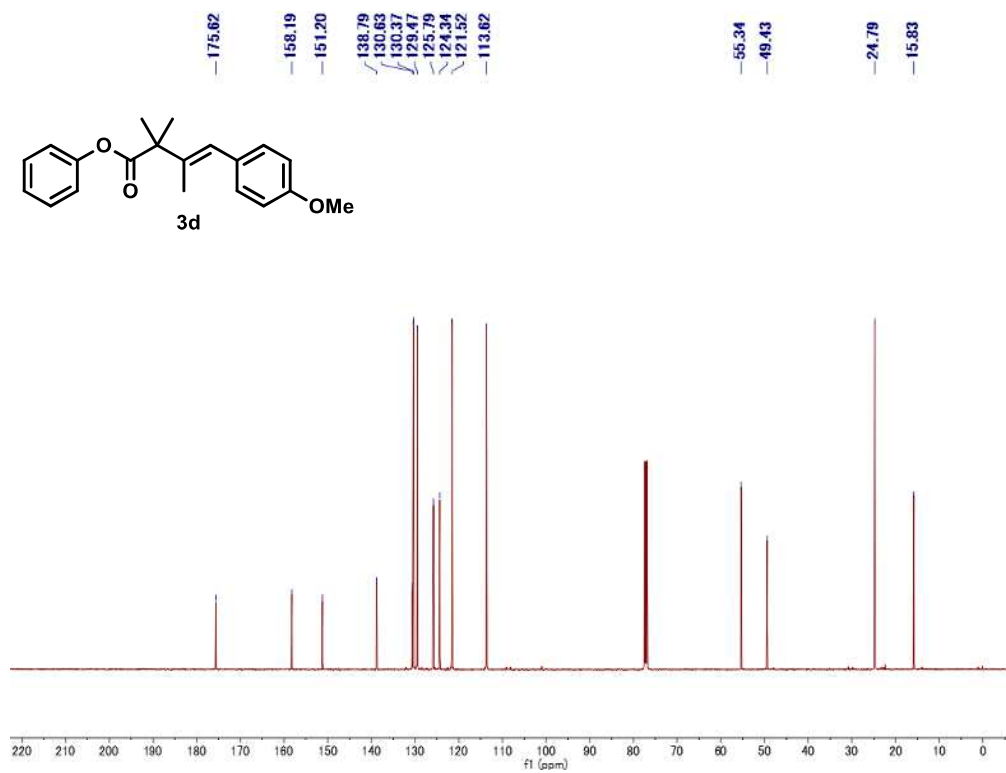
NOESY



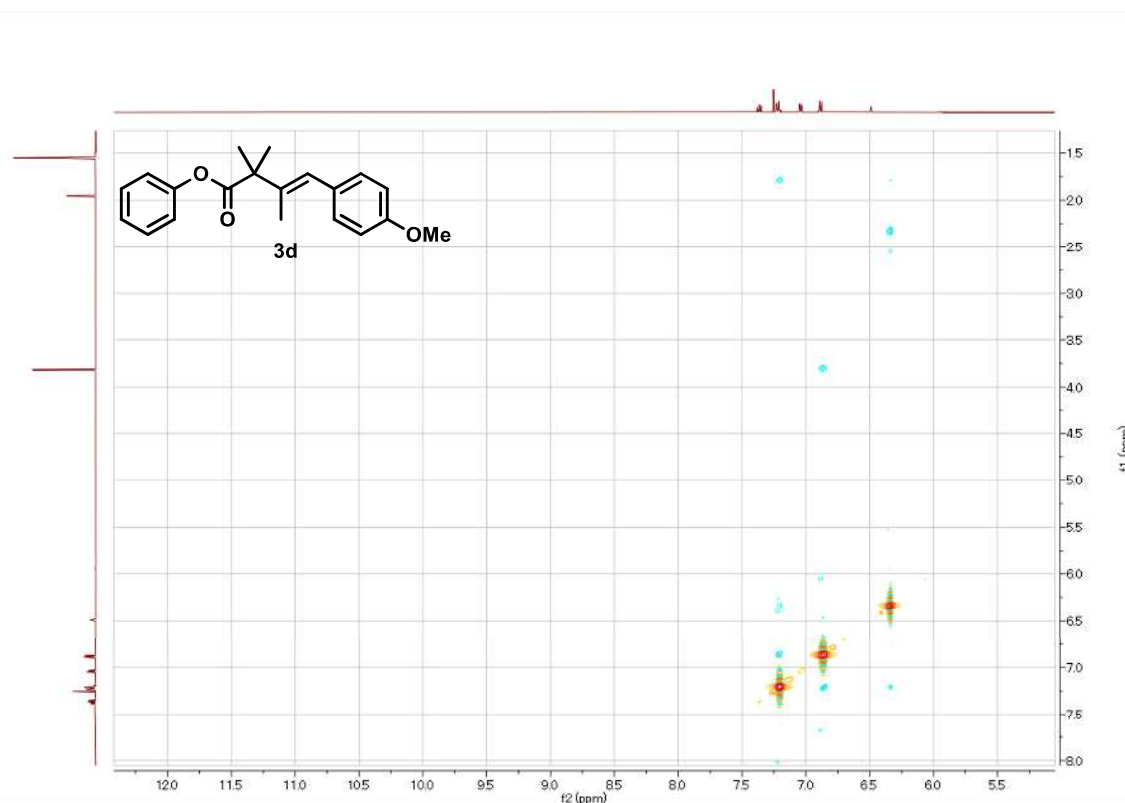
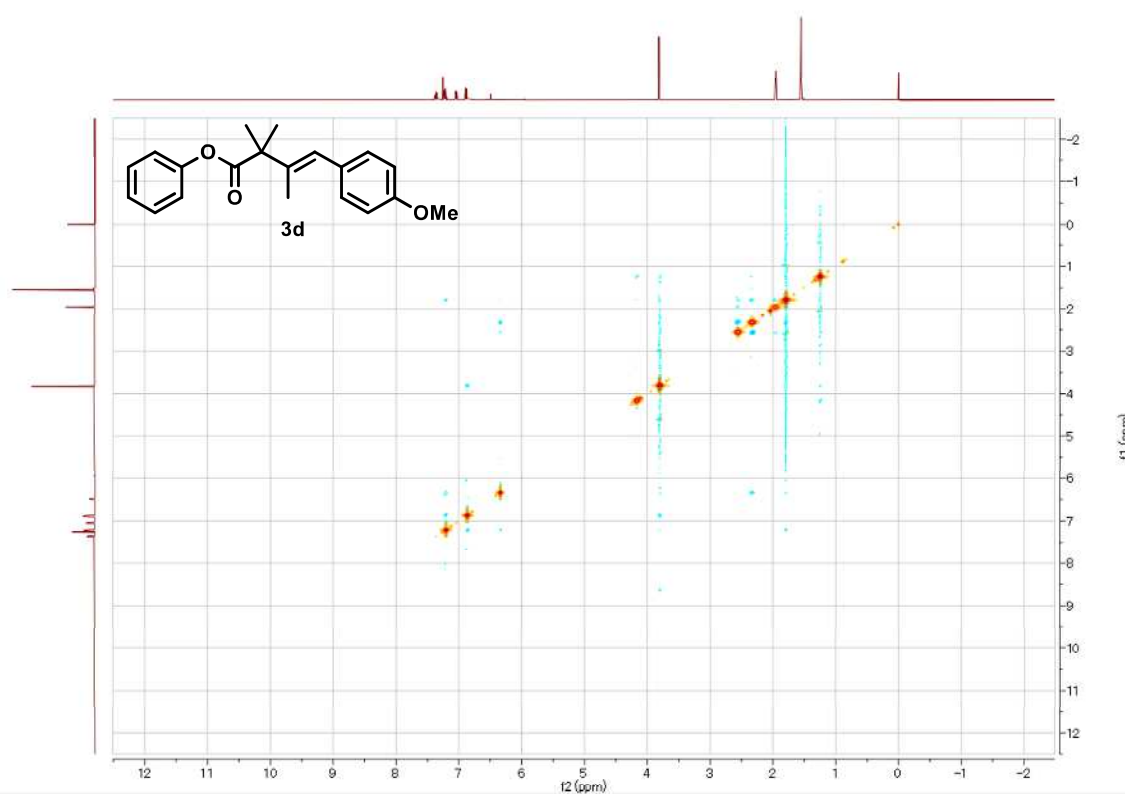
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

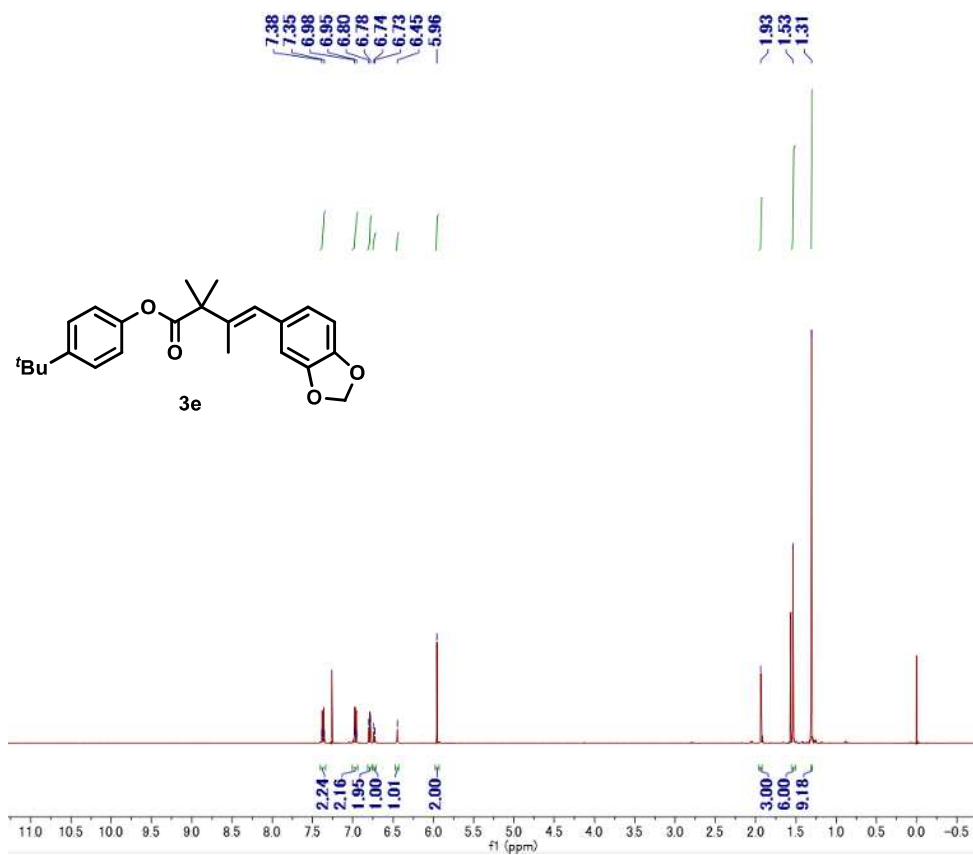


NOESY

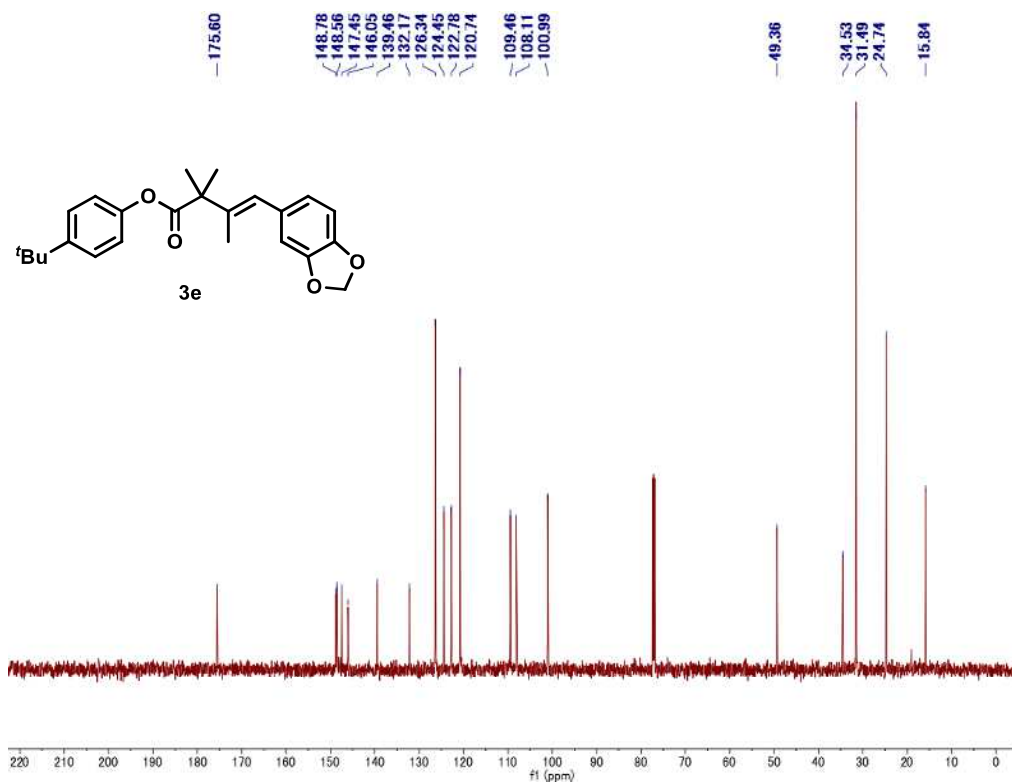




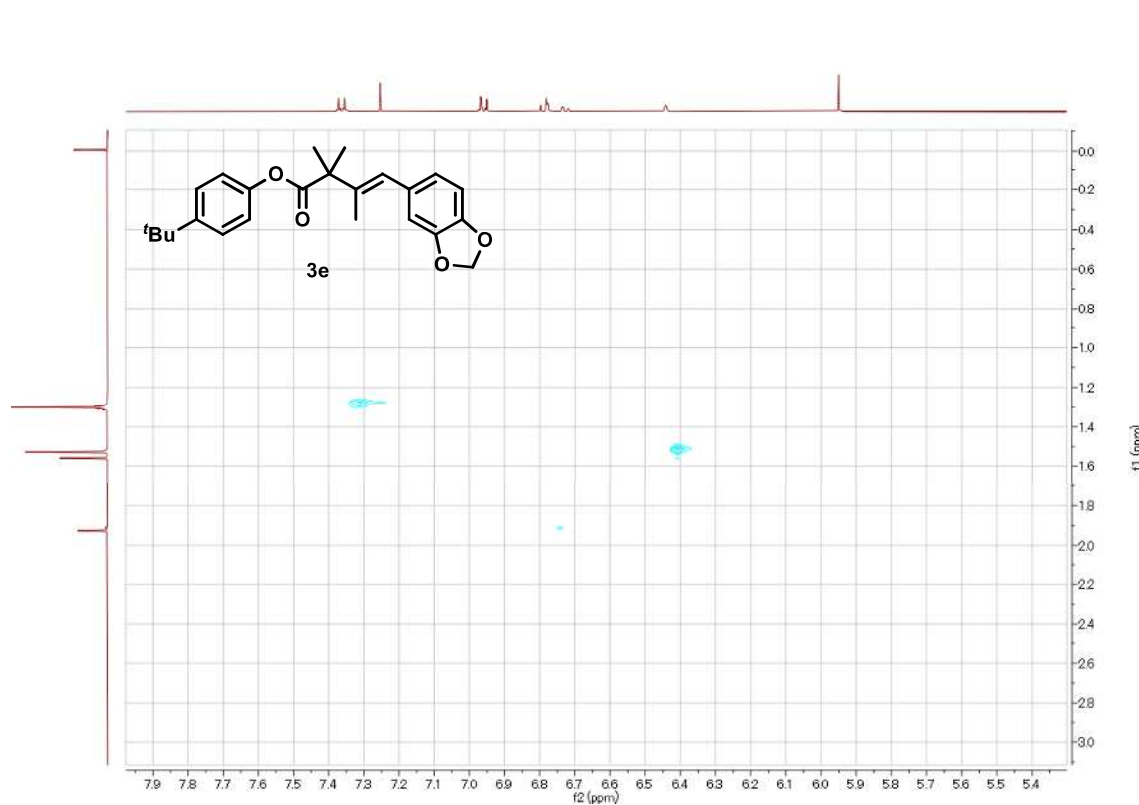
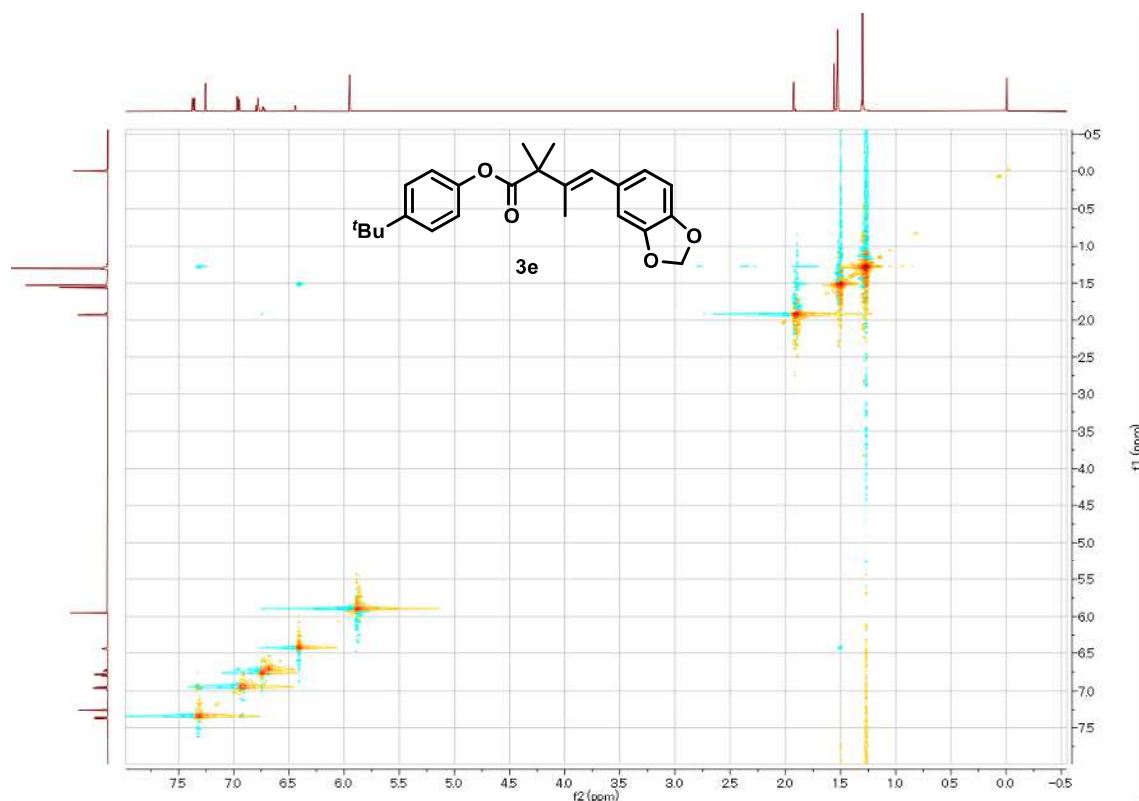
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



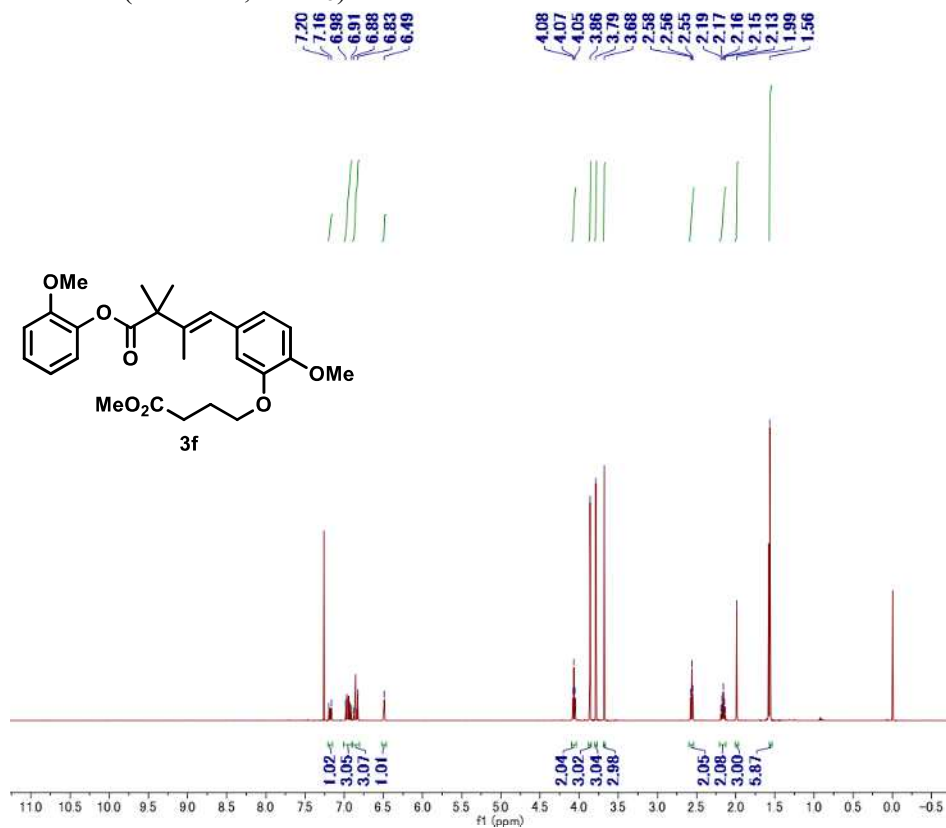
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



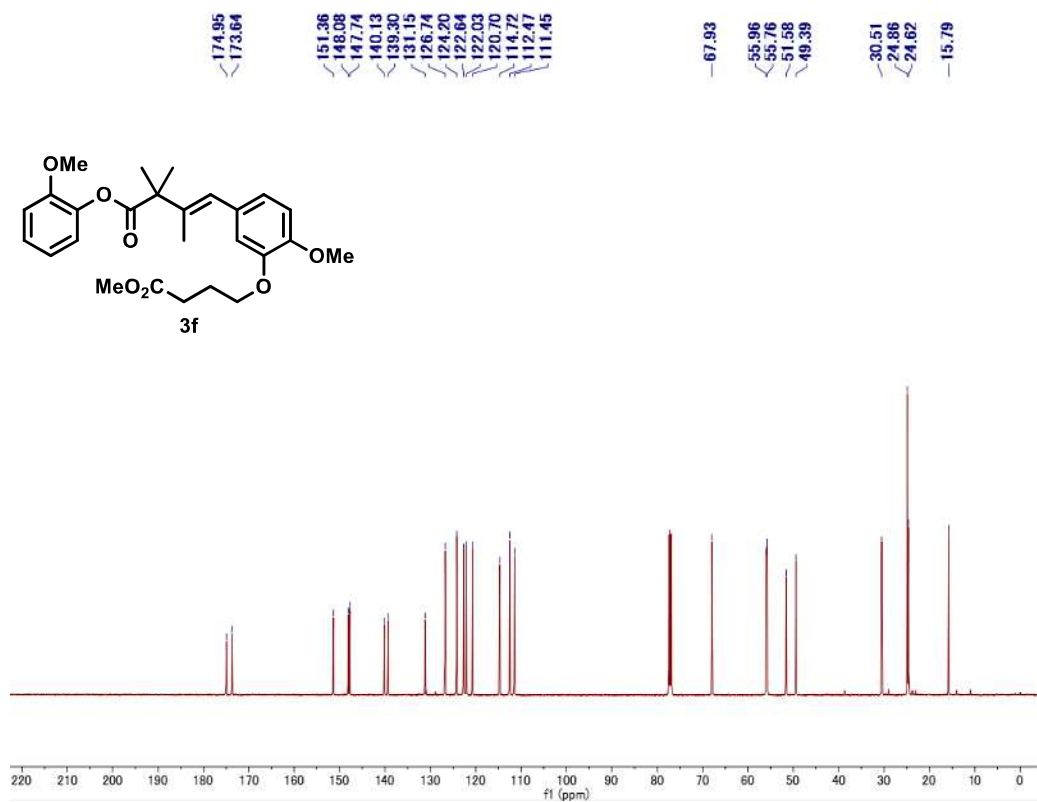
NOESY



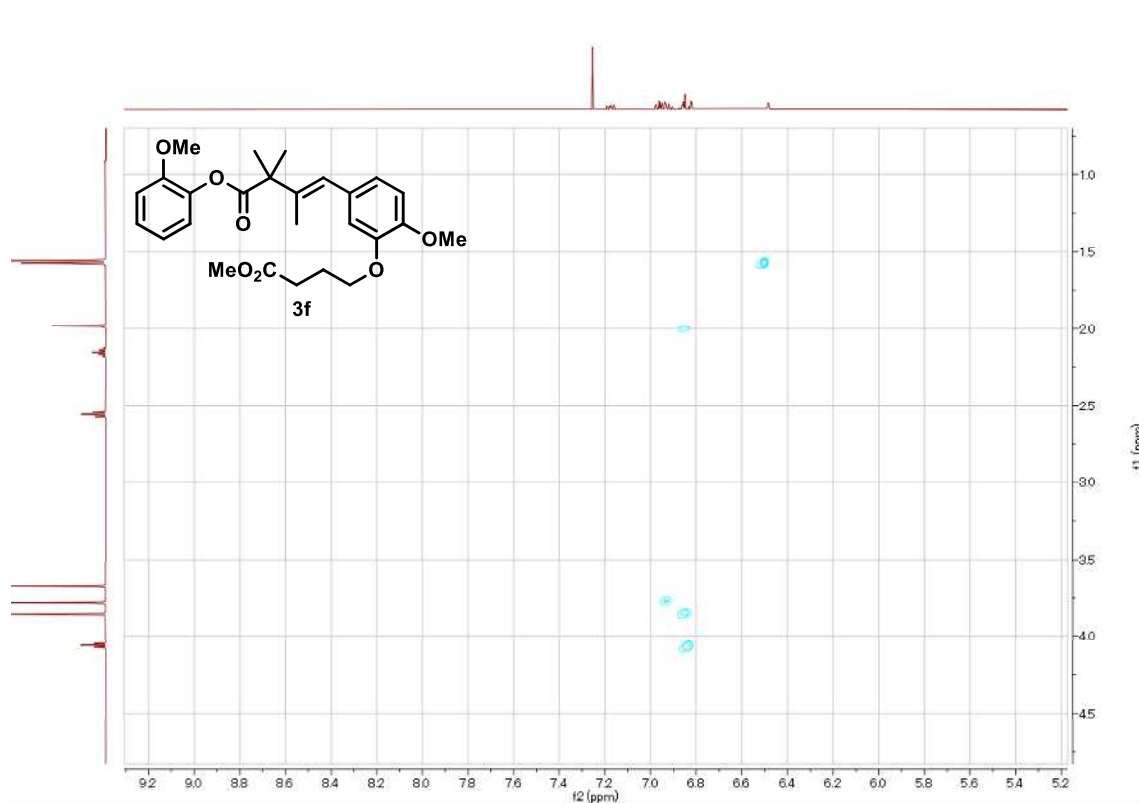
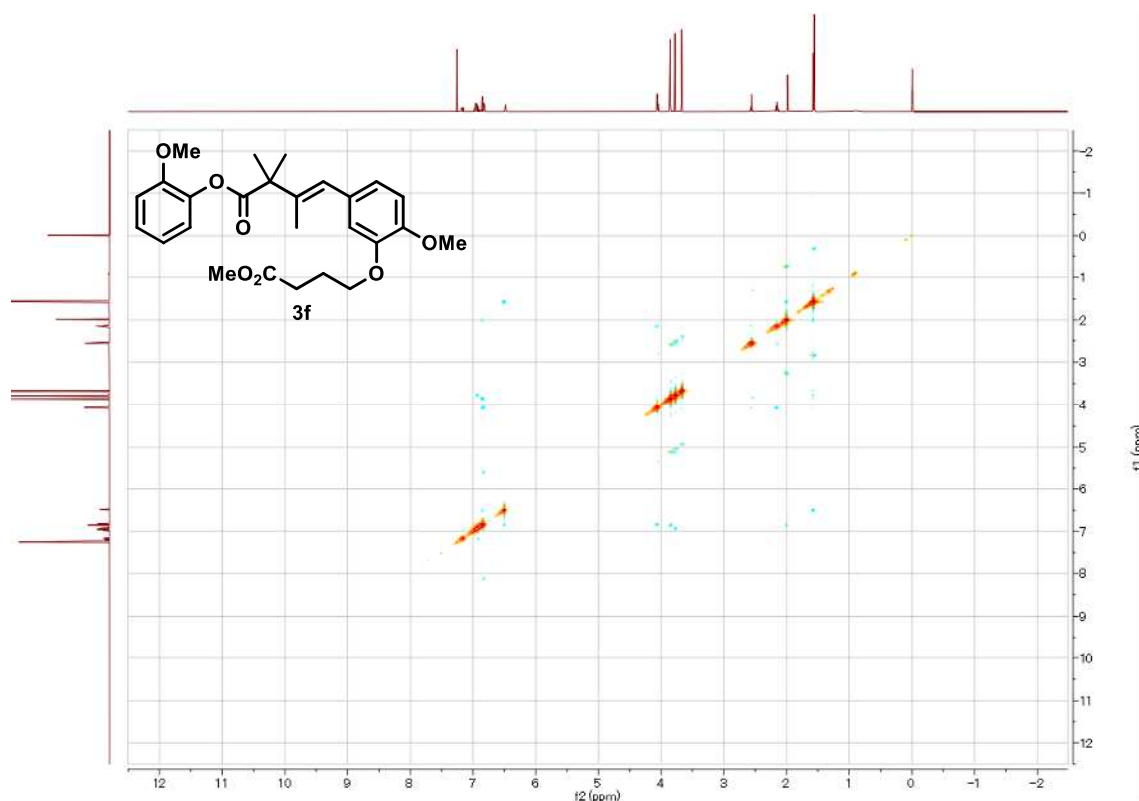
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



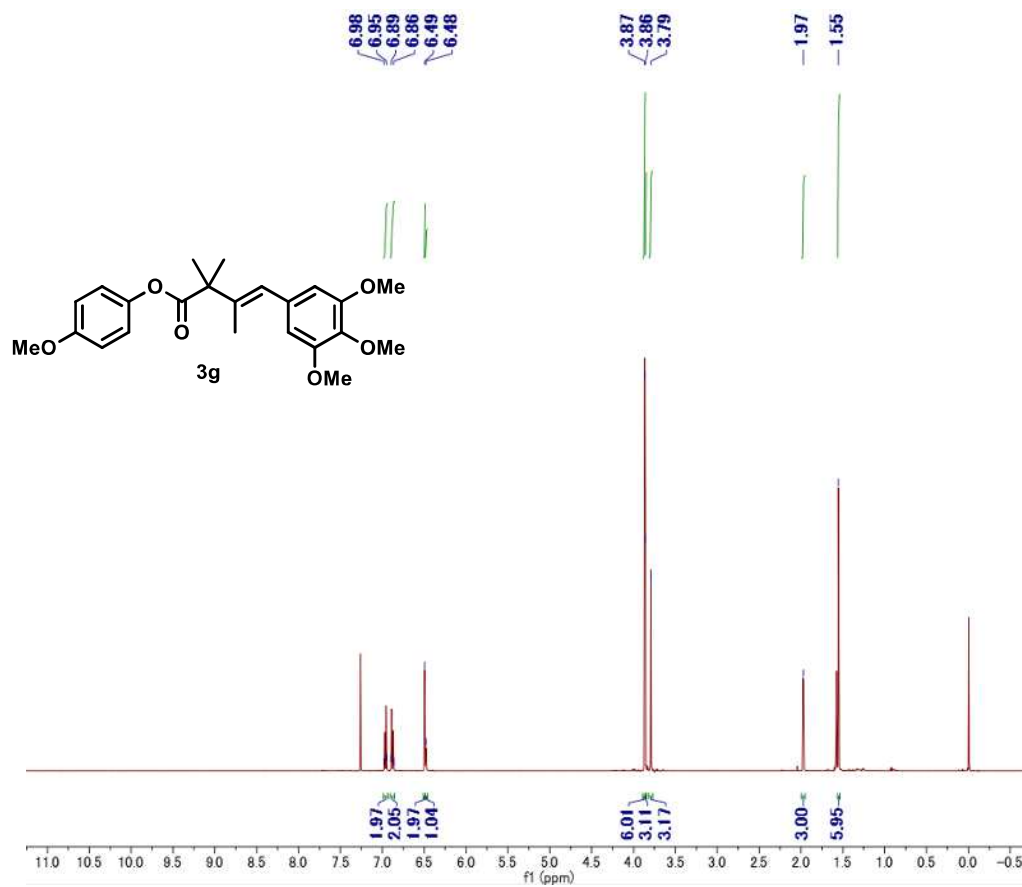
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



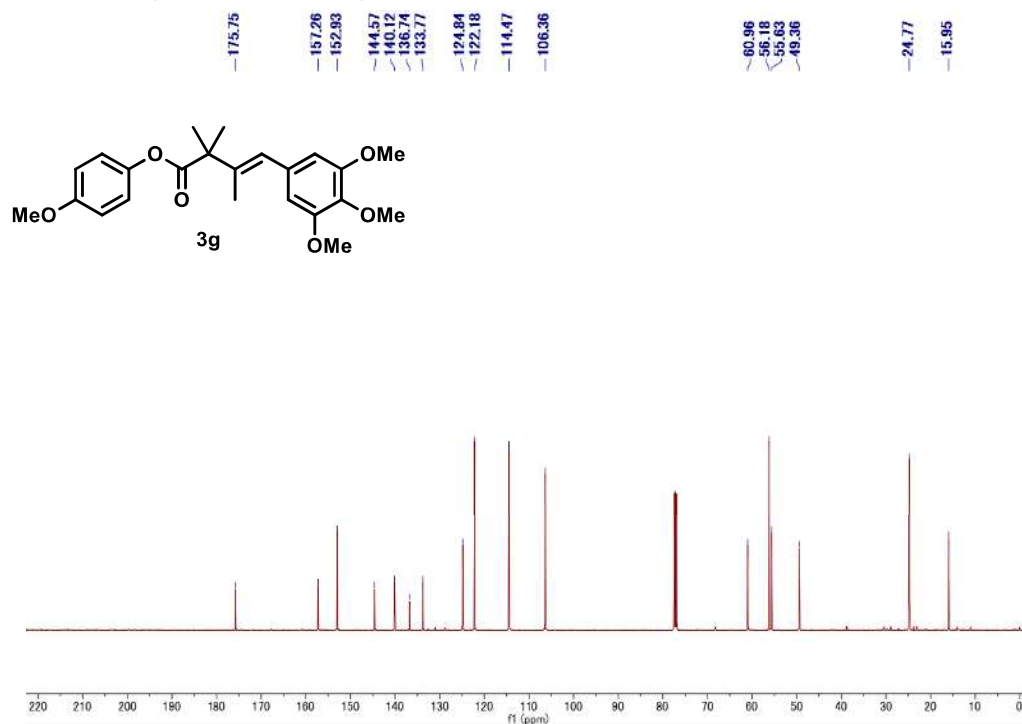
NOESY



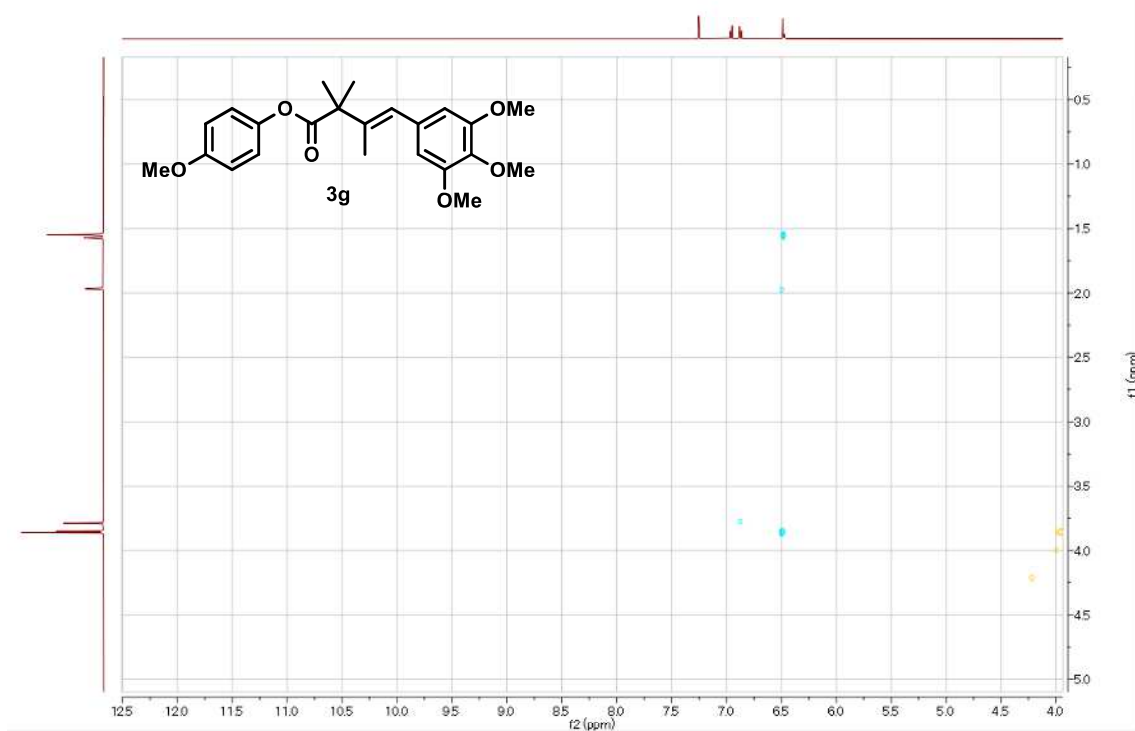
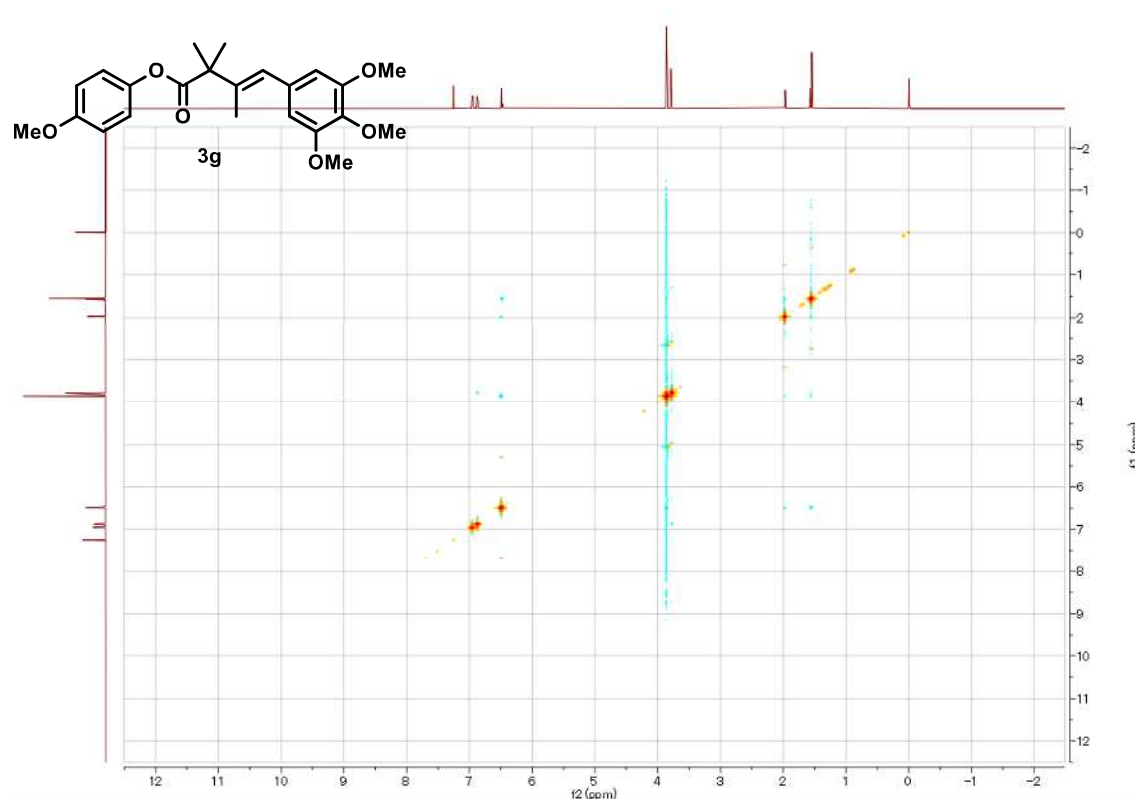
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



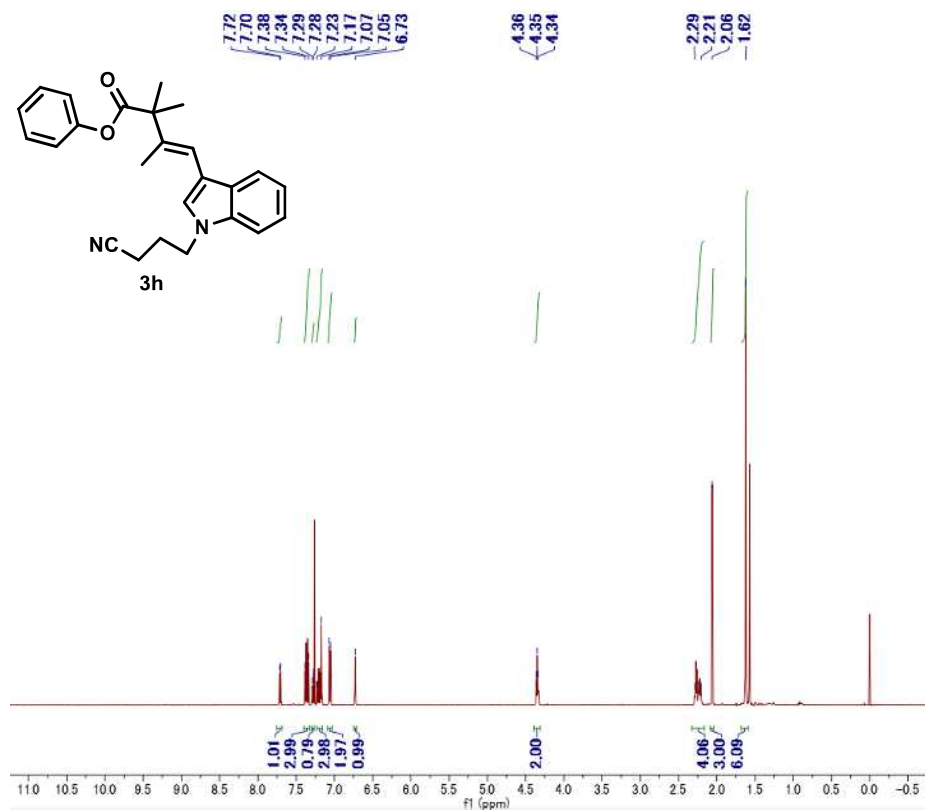
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



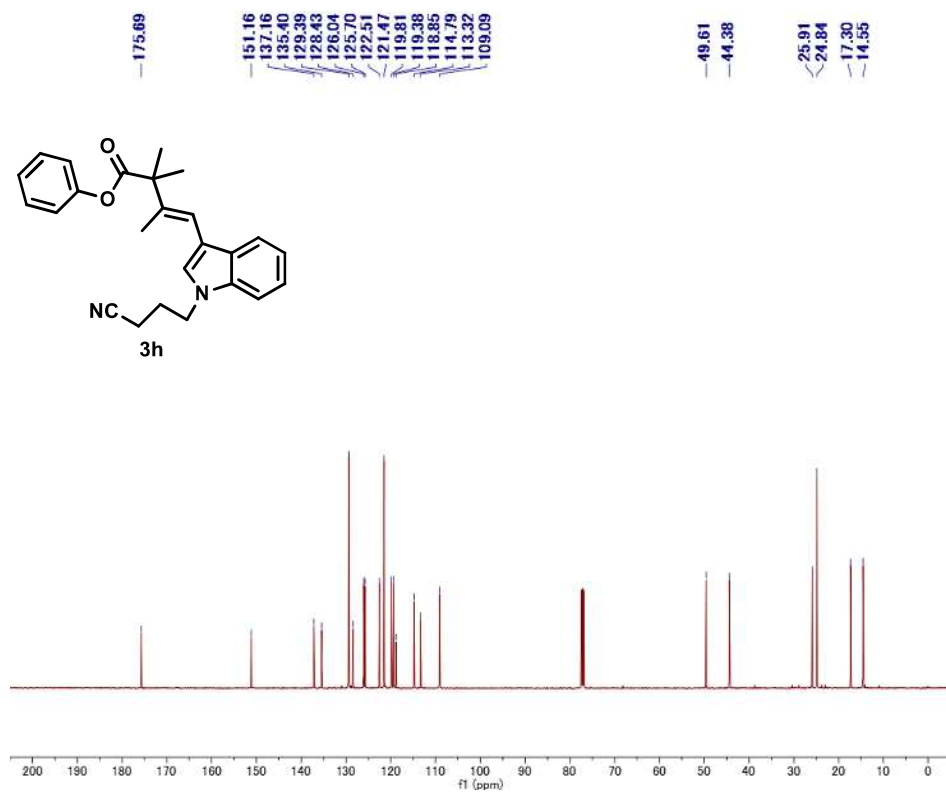
NOESY



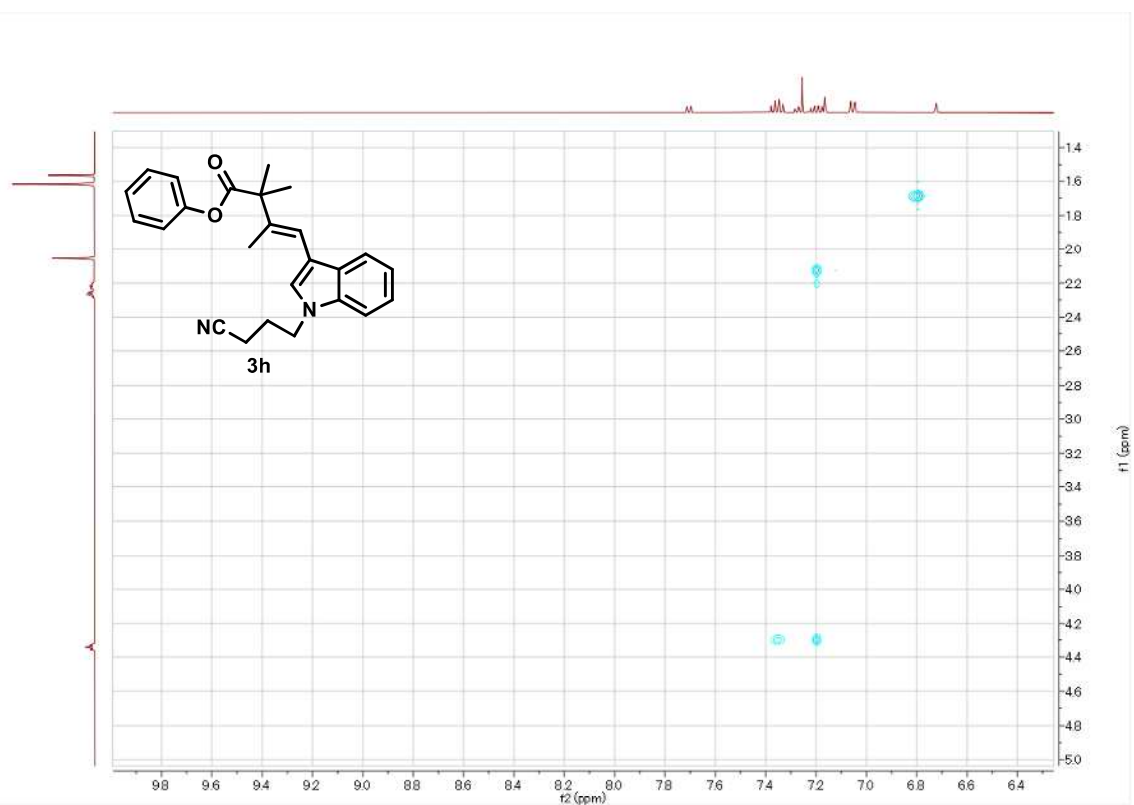
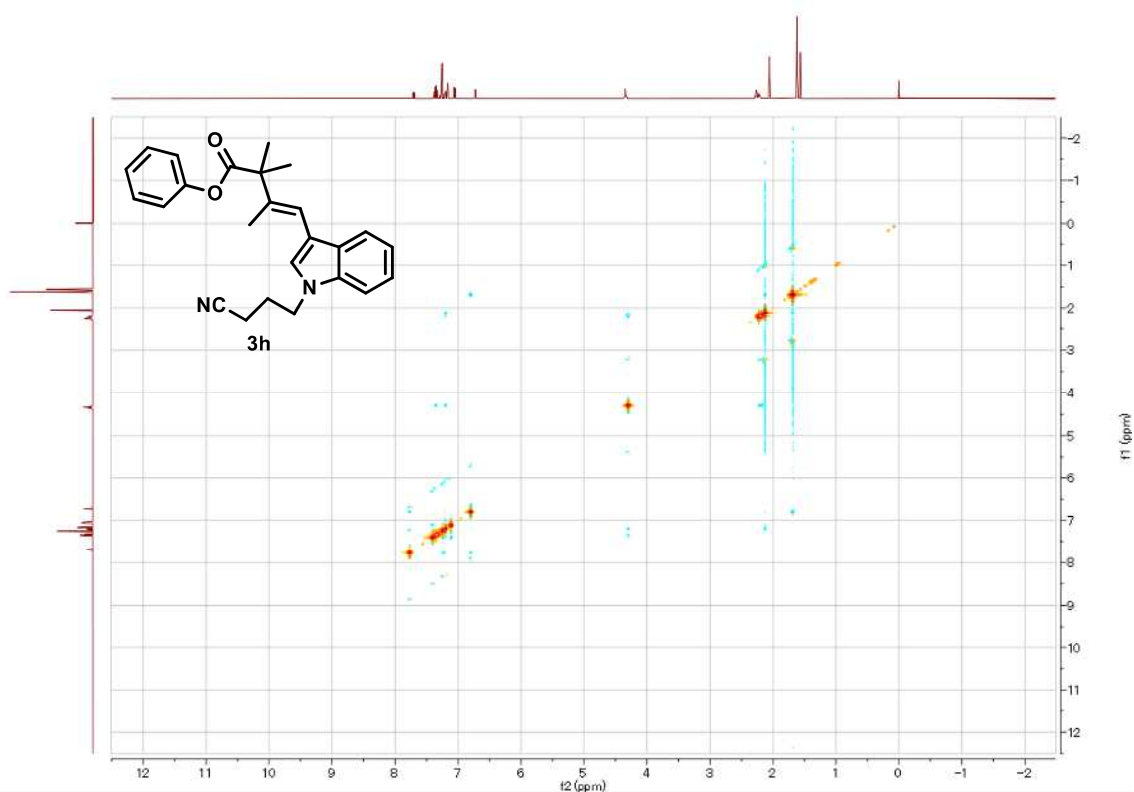
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

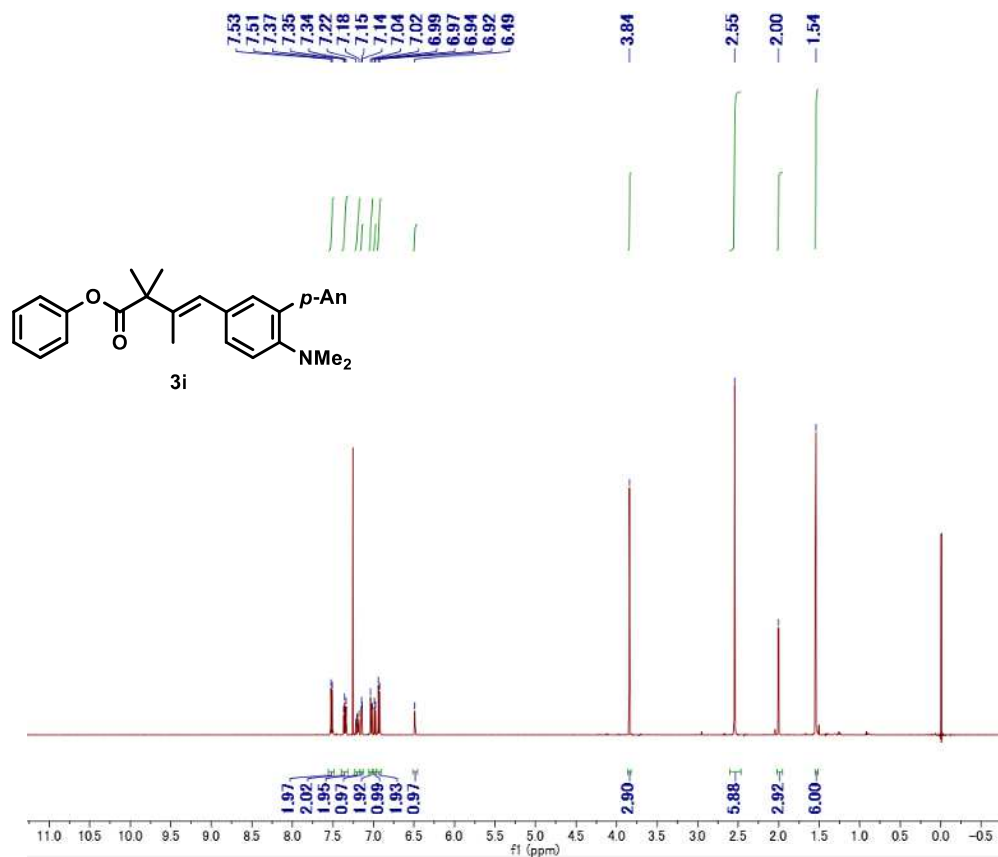


NOESY

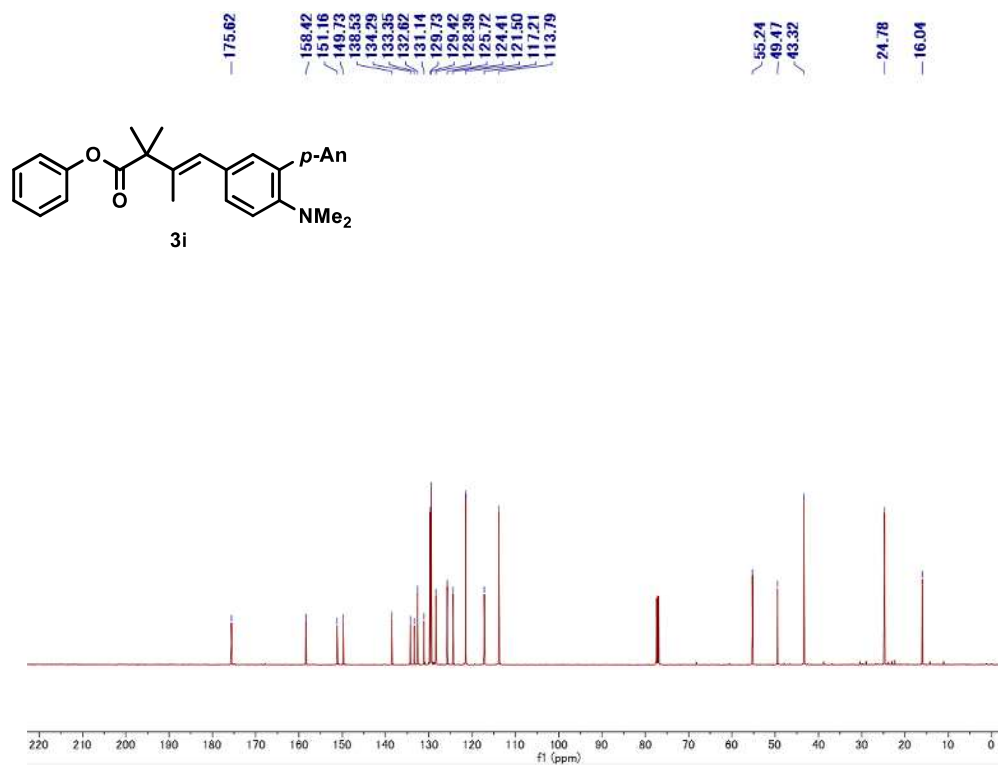




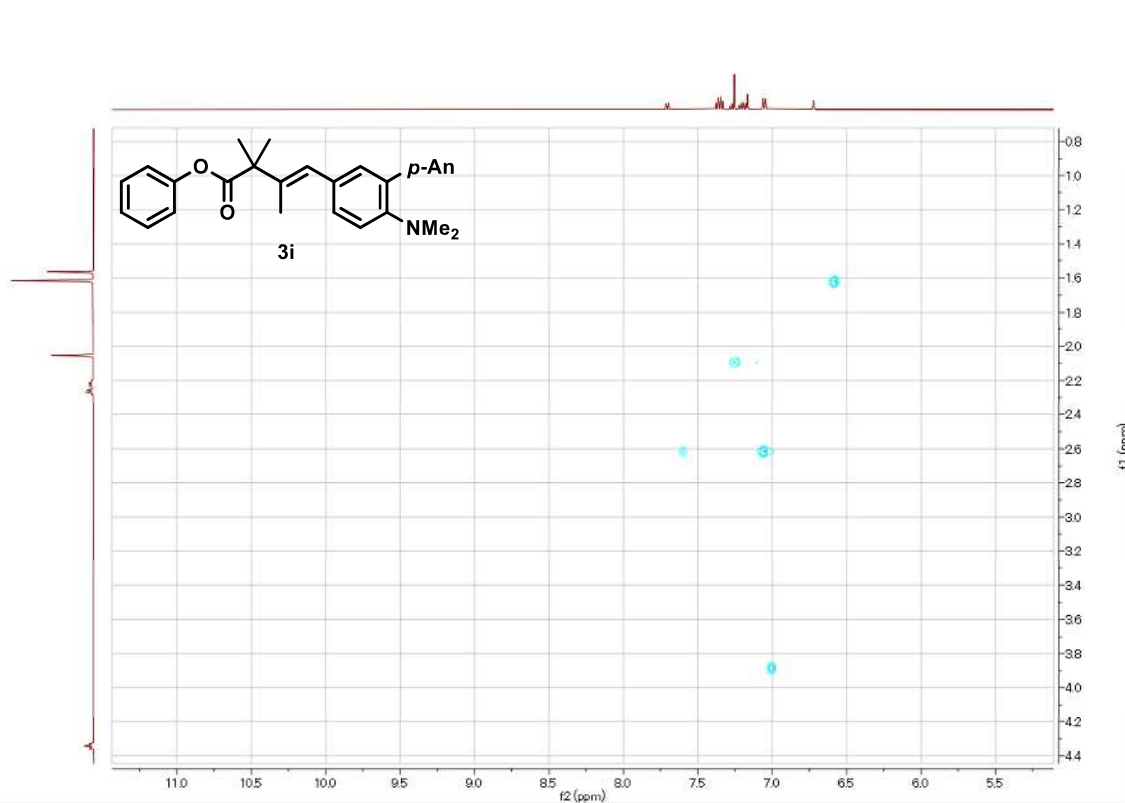
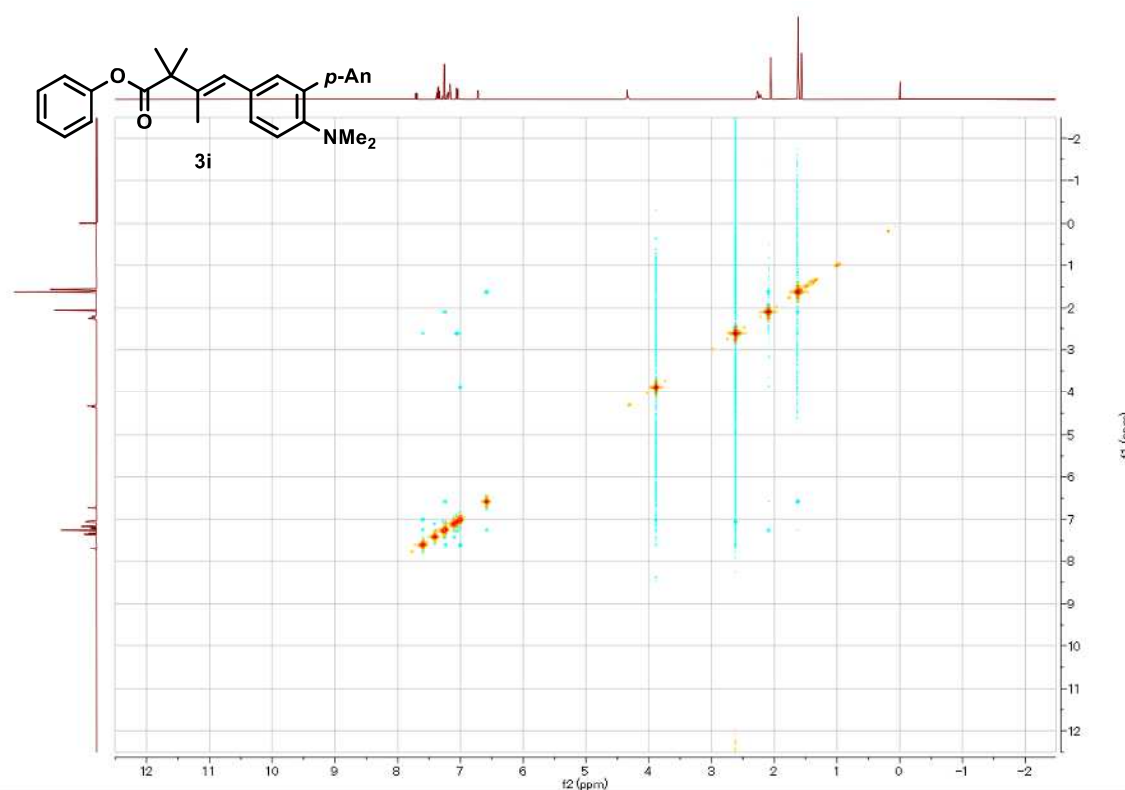
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



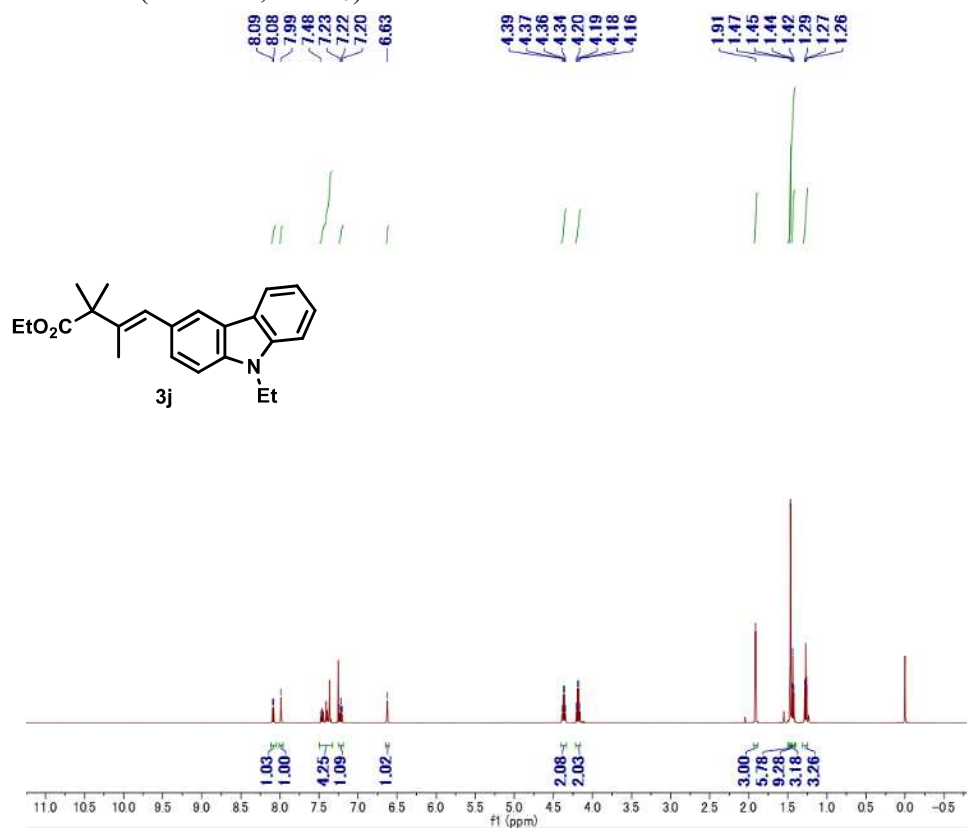
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



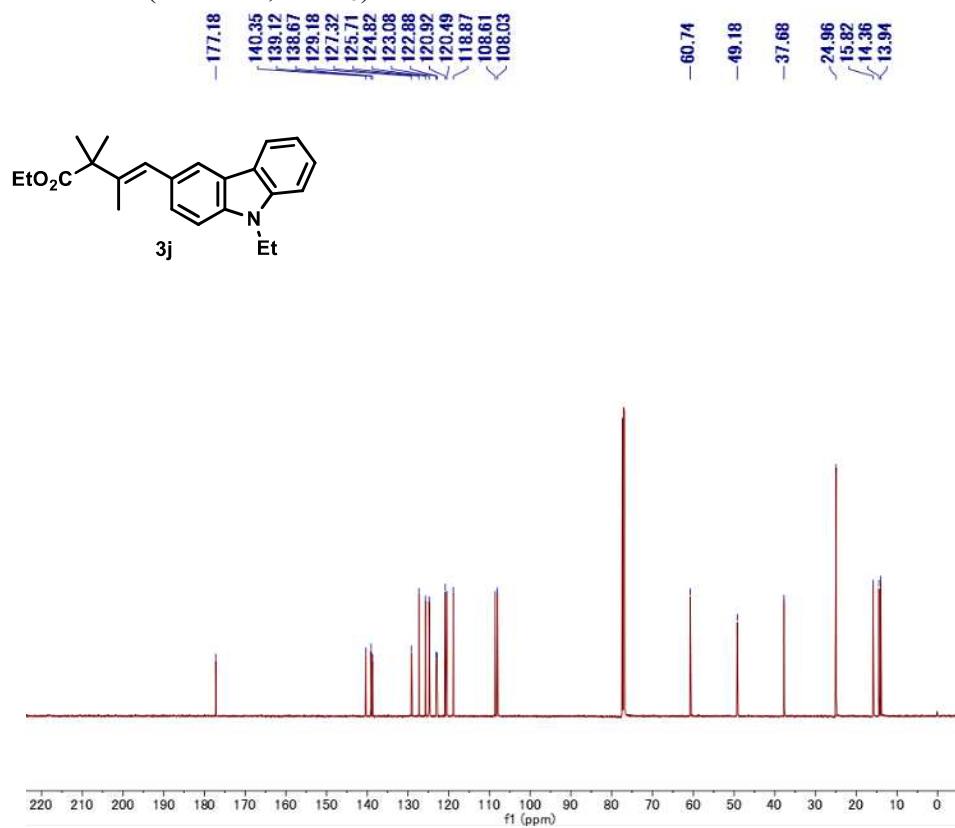
NOESY



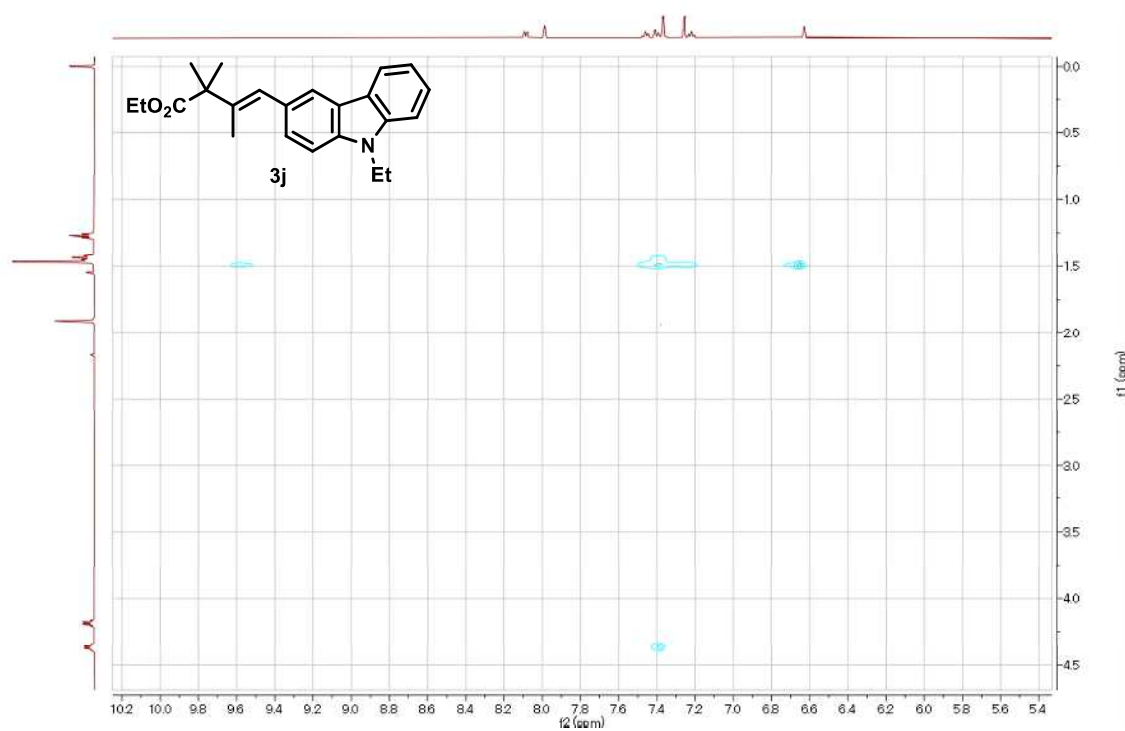
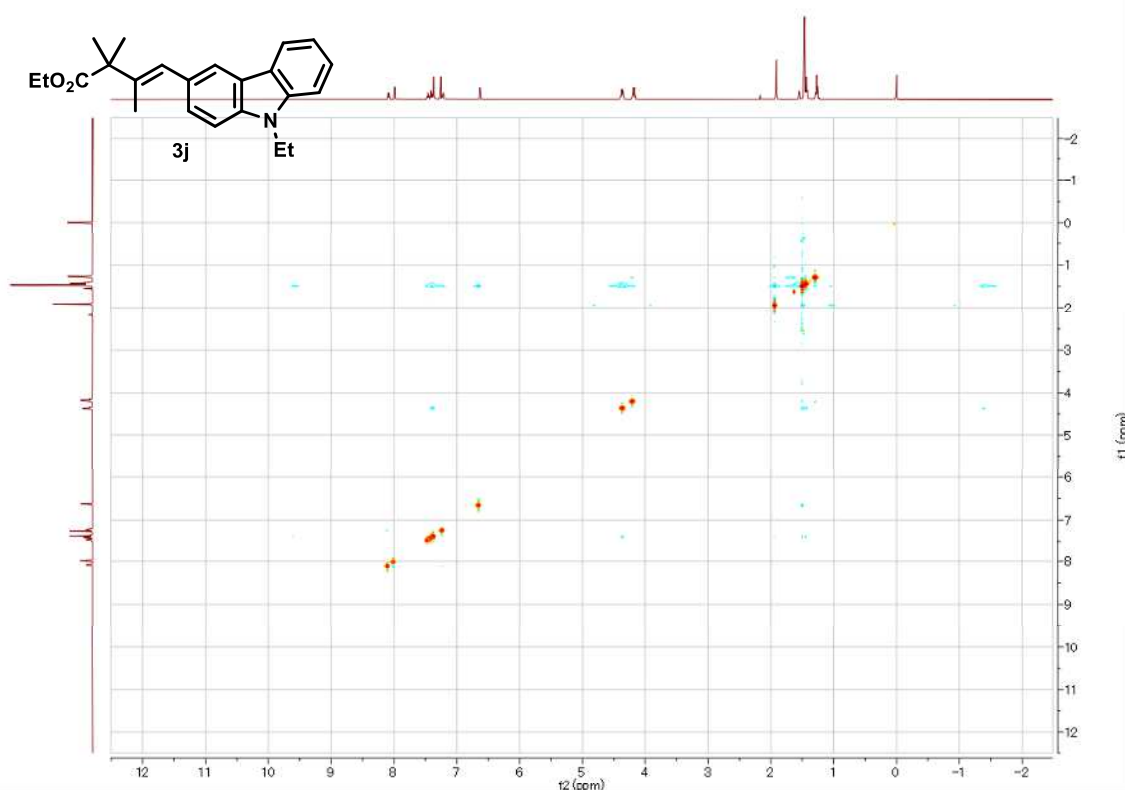
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



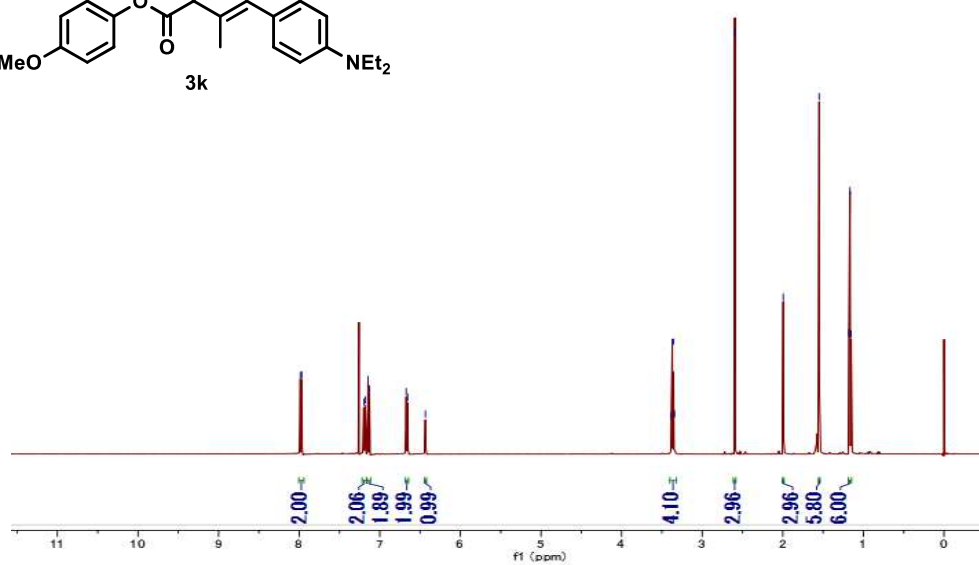
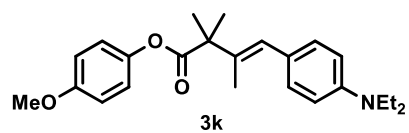
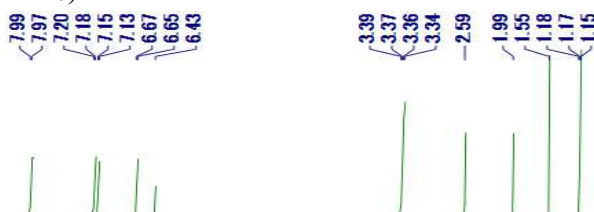
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



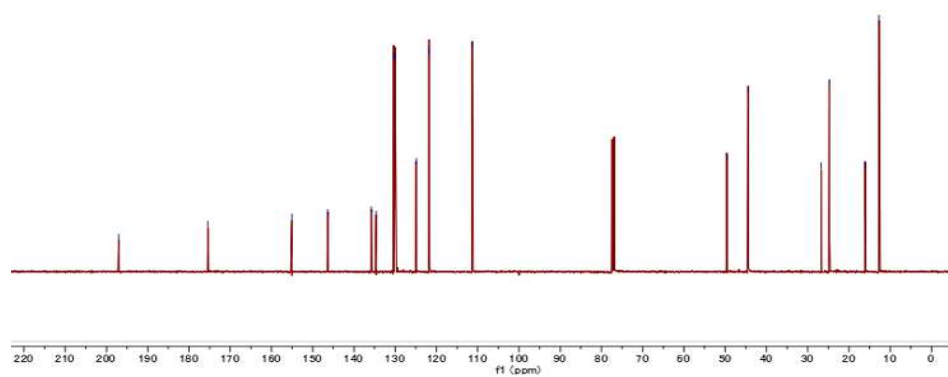
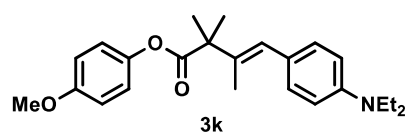
NOESY



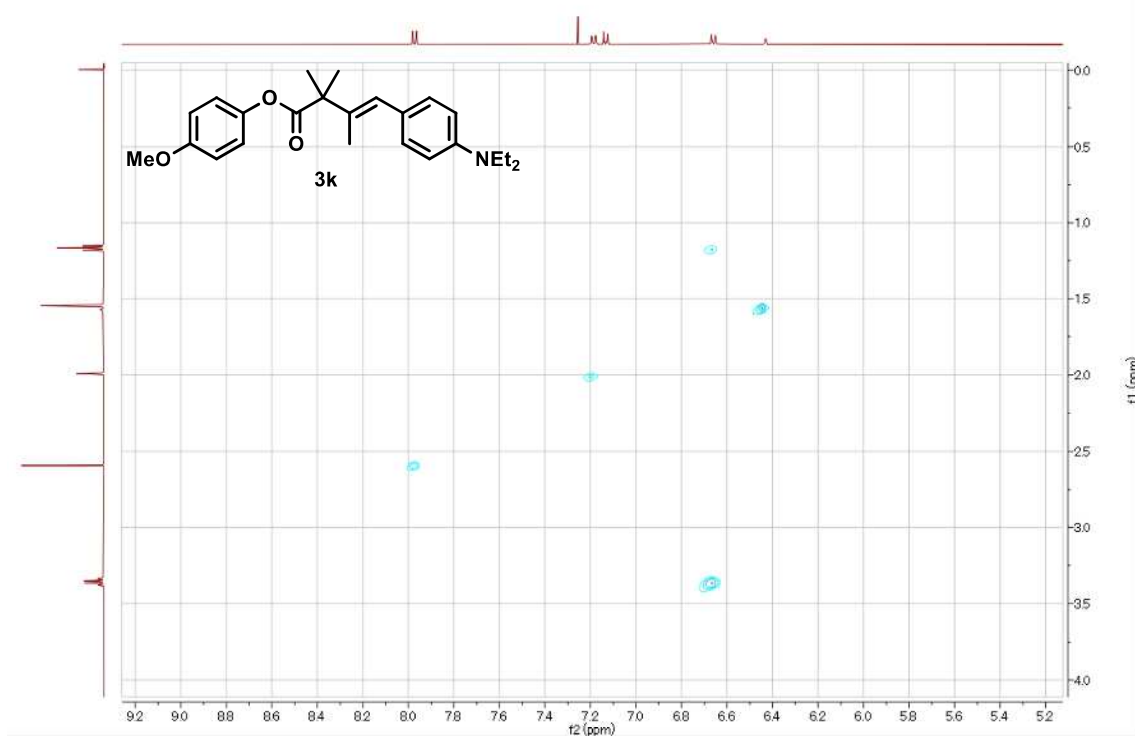
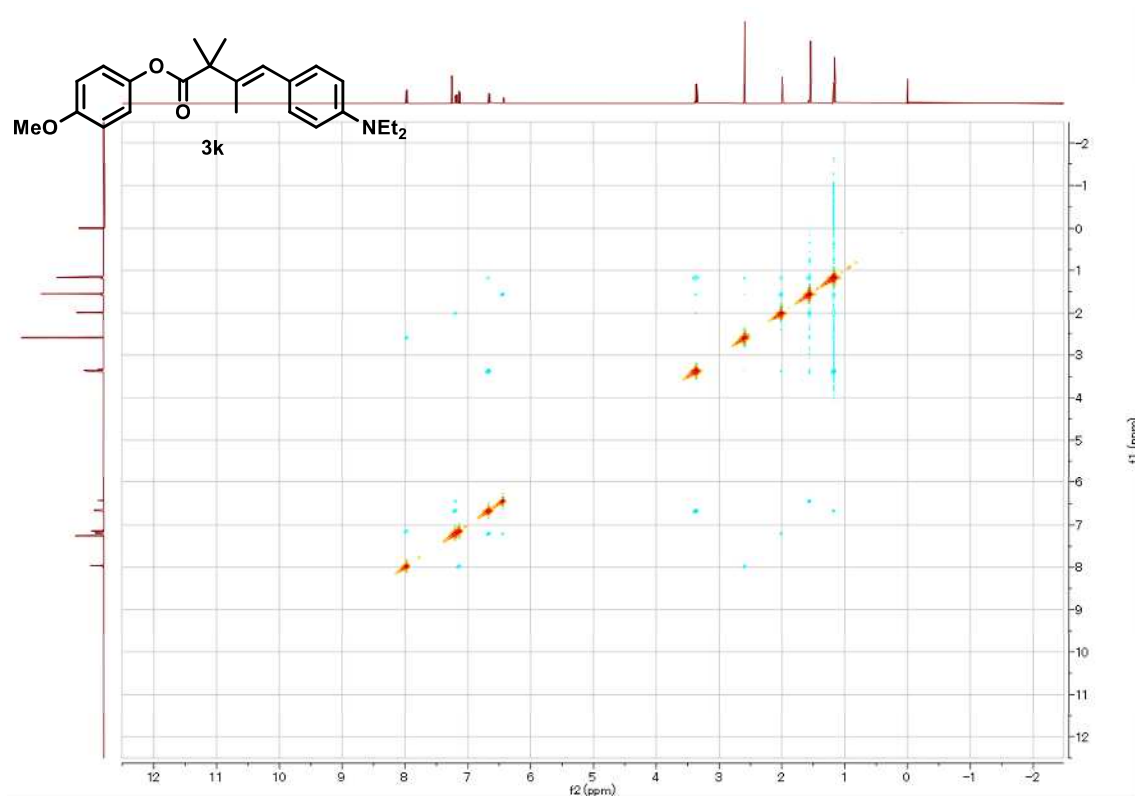
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



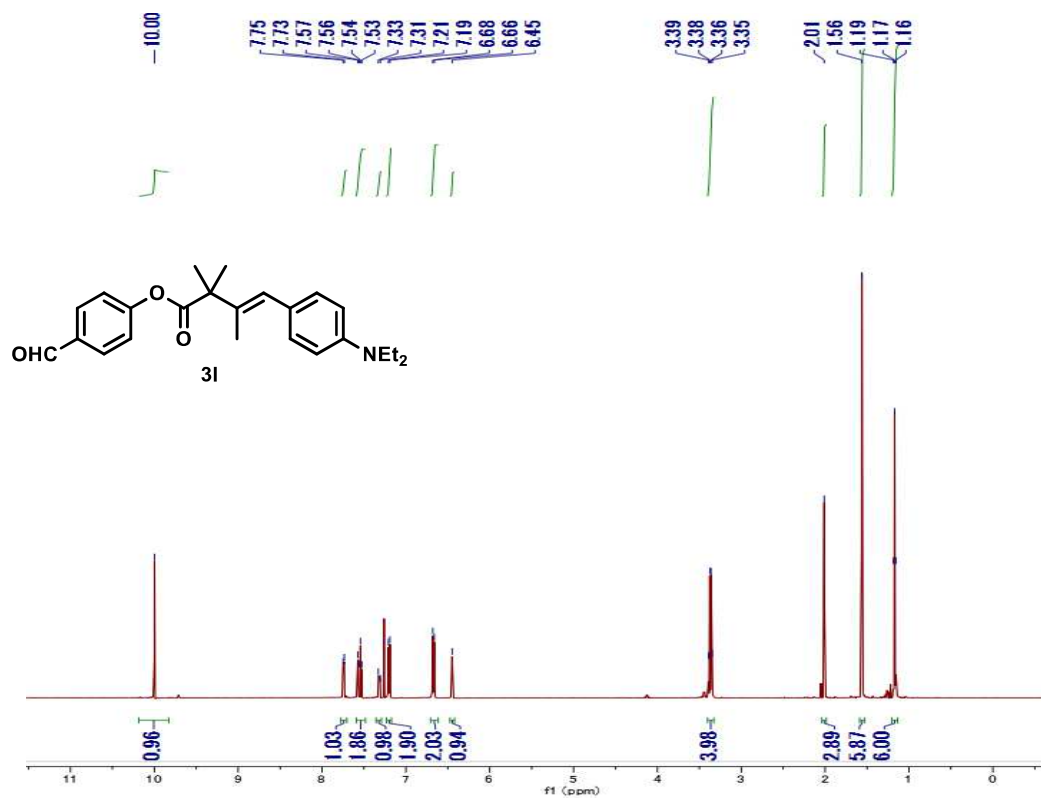
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



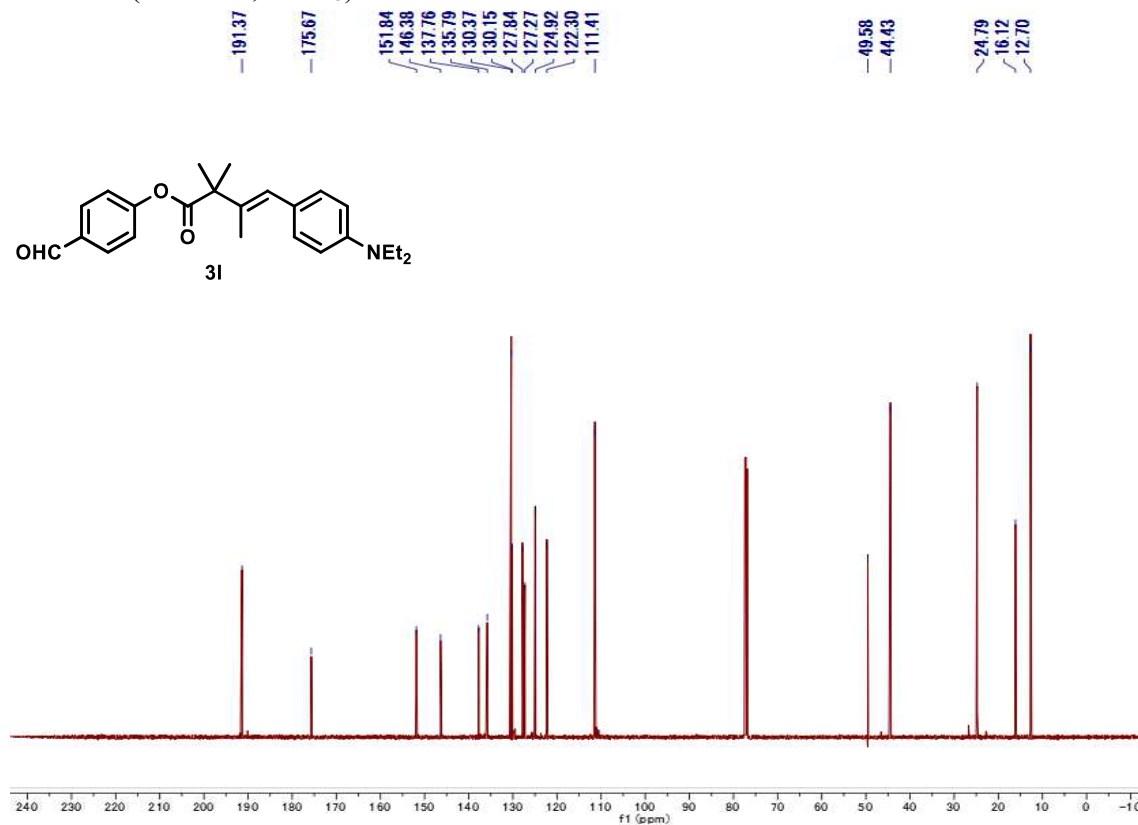
NOESY



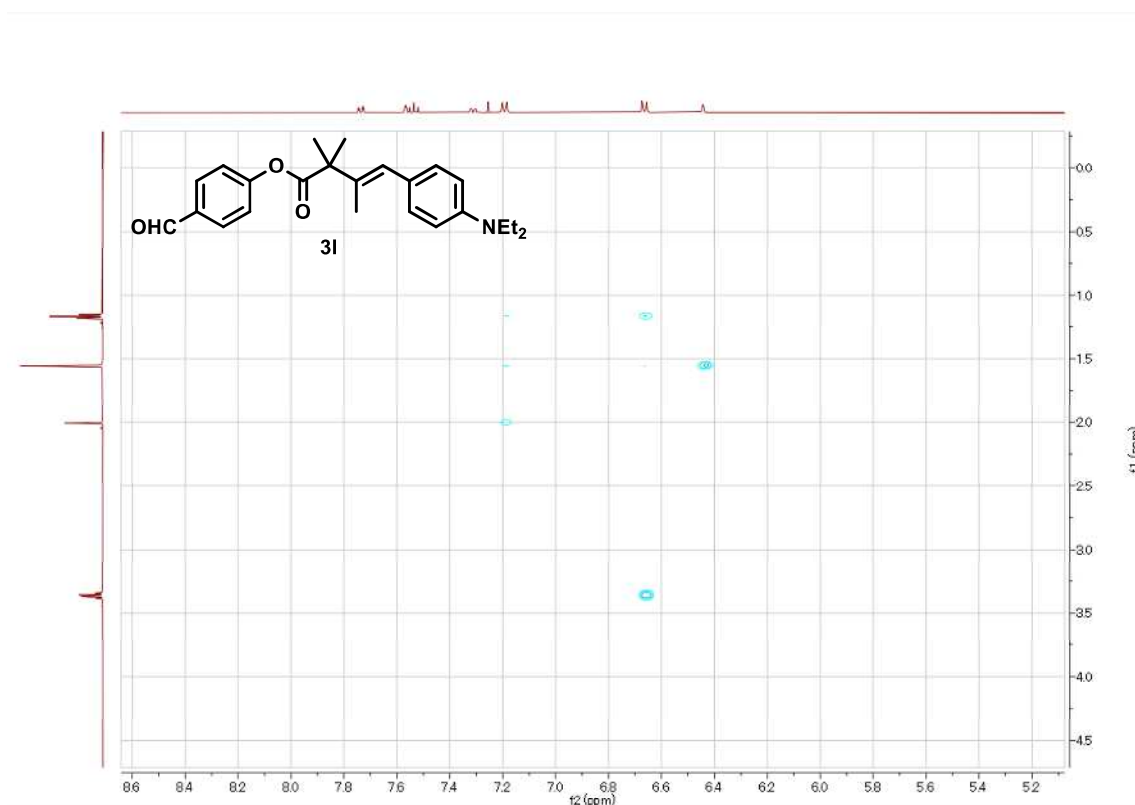
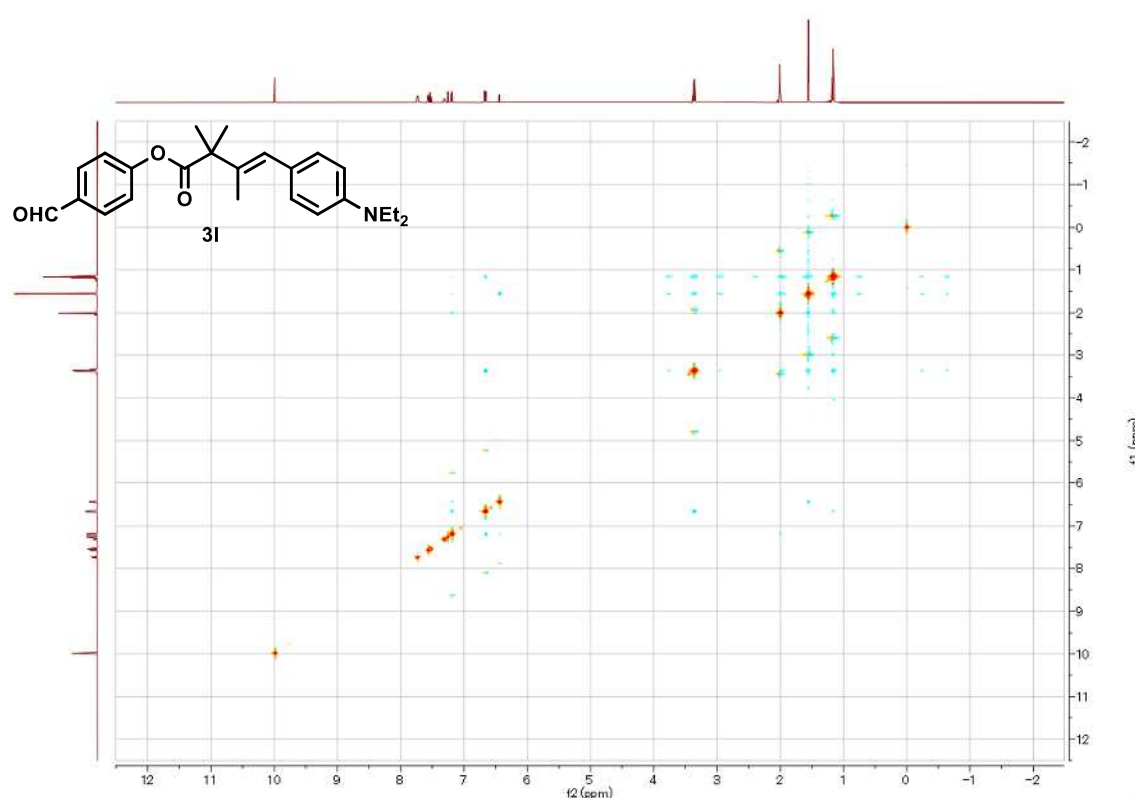
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

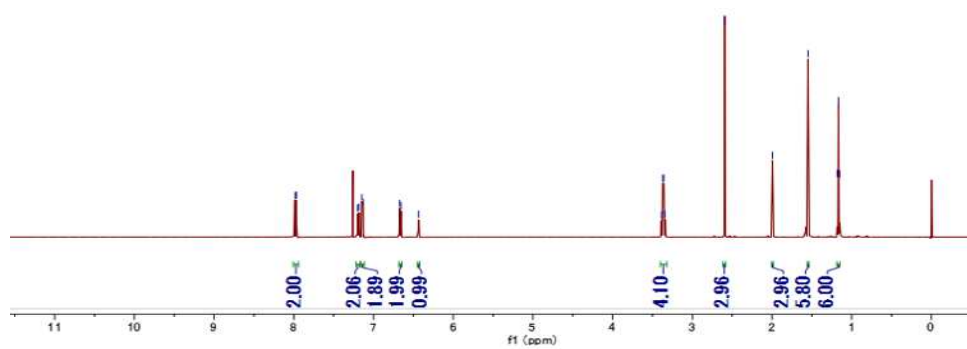
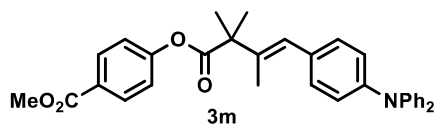


NOESY

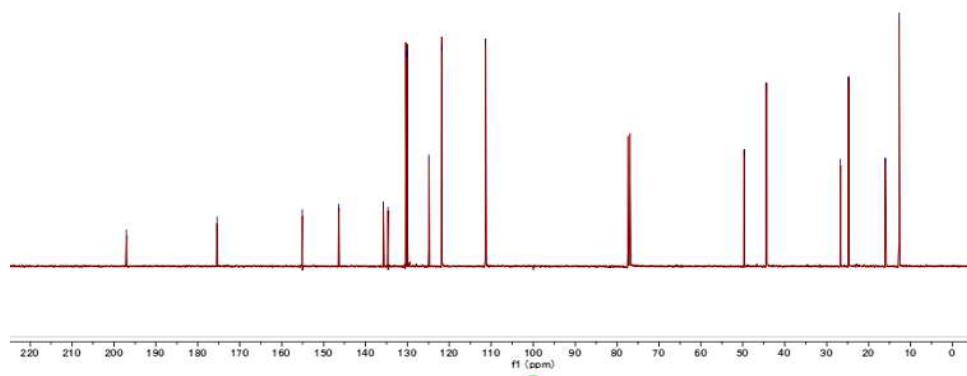
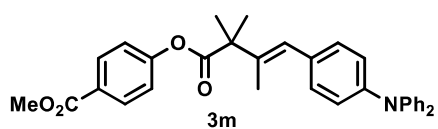




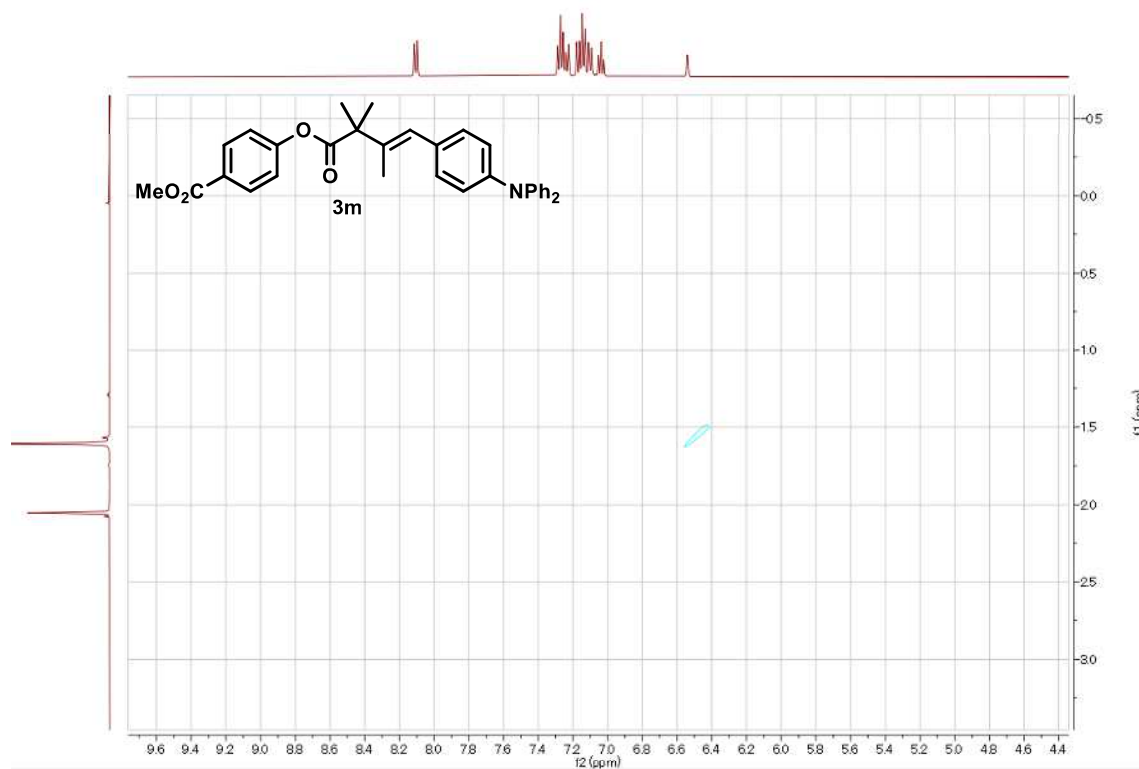
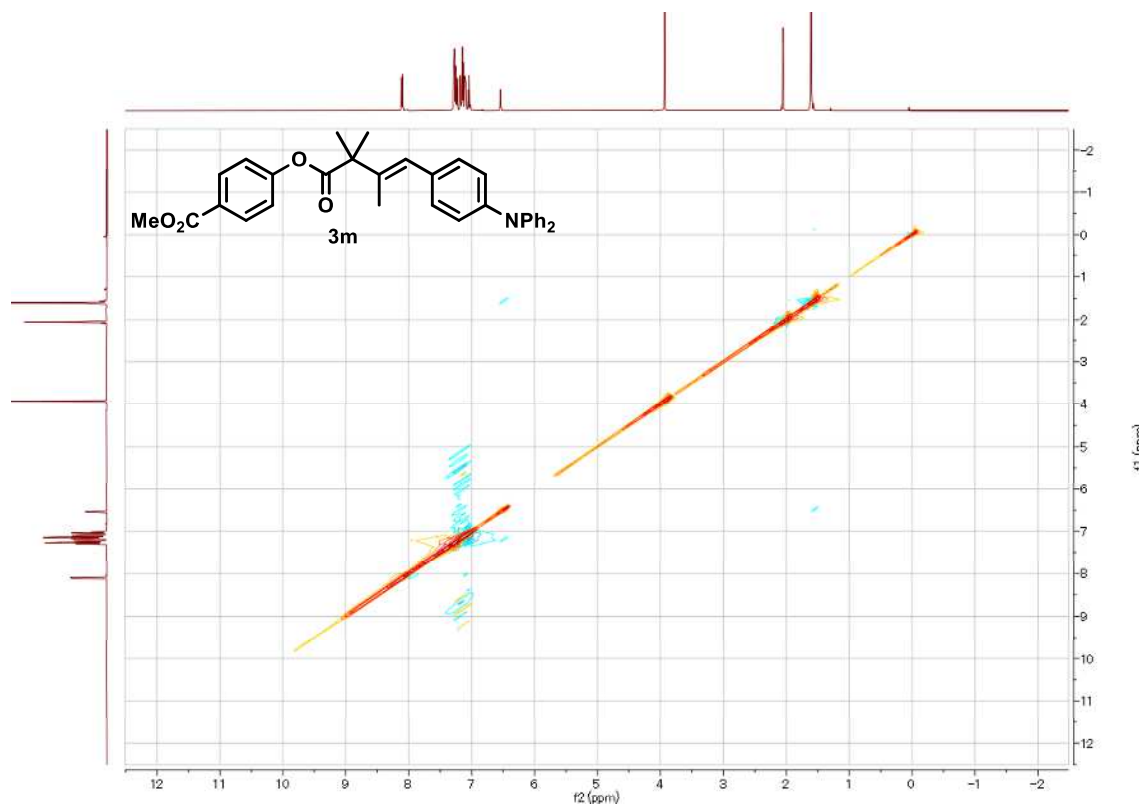
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



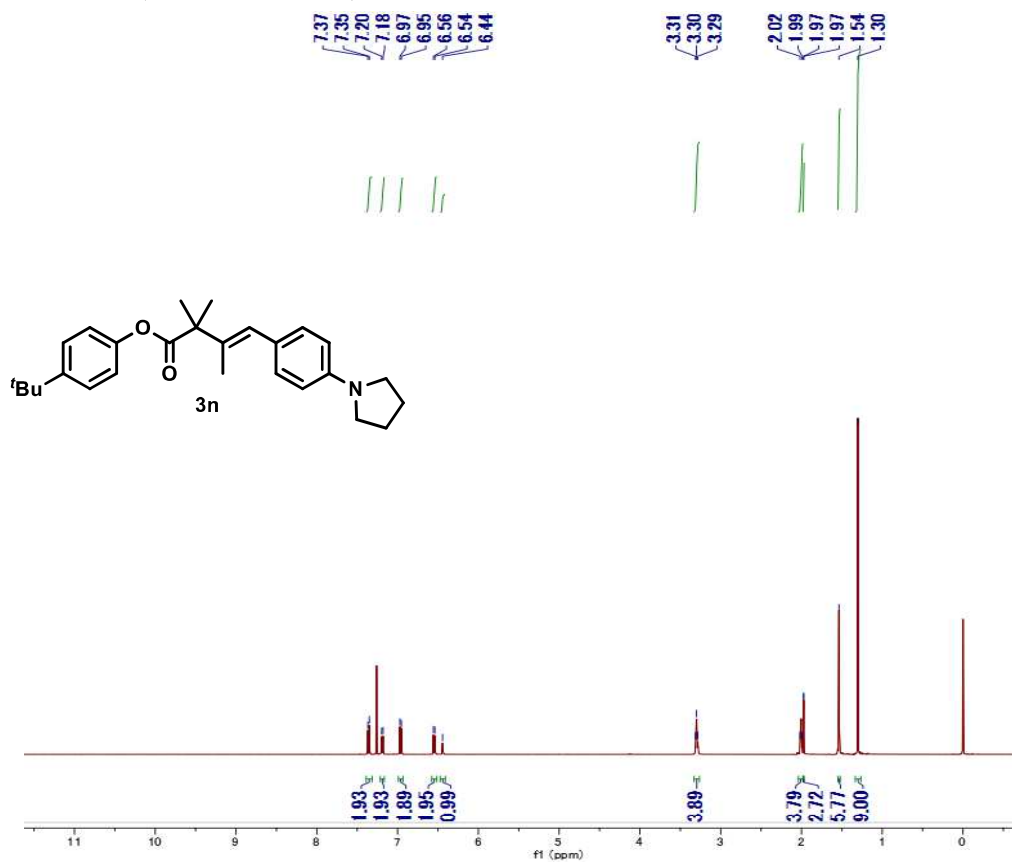
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



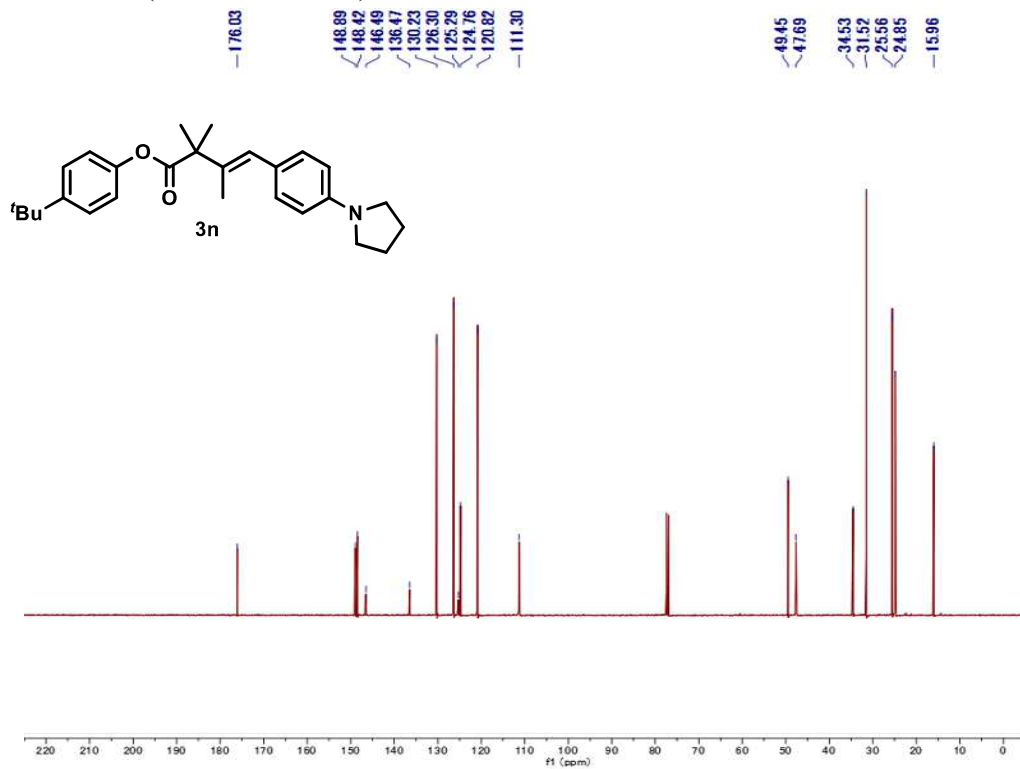
NOESY



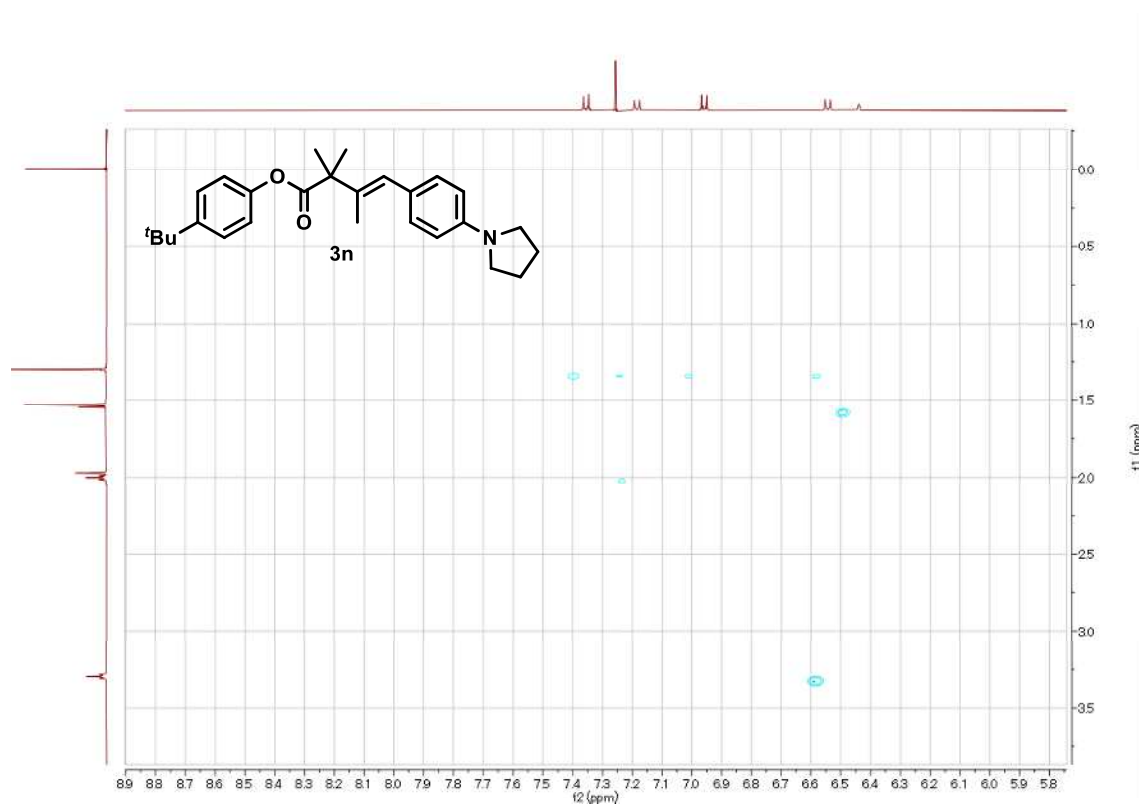
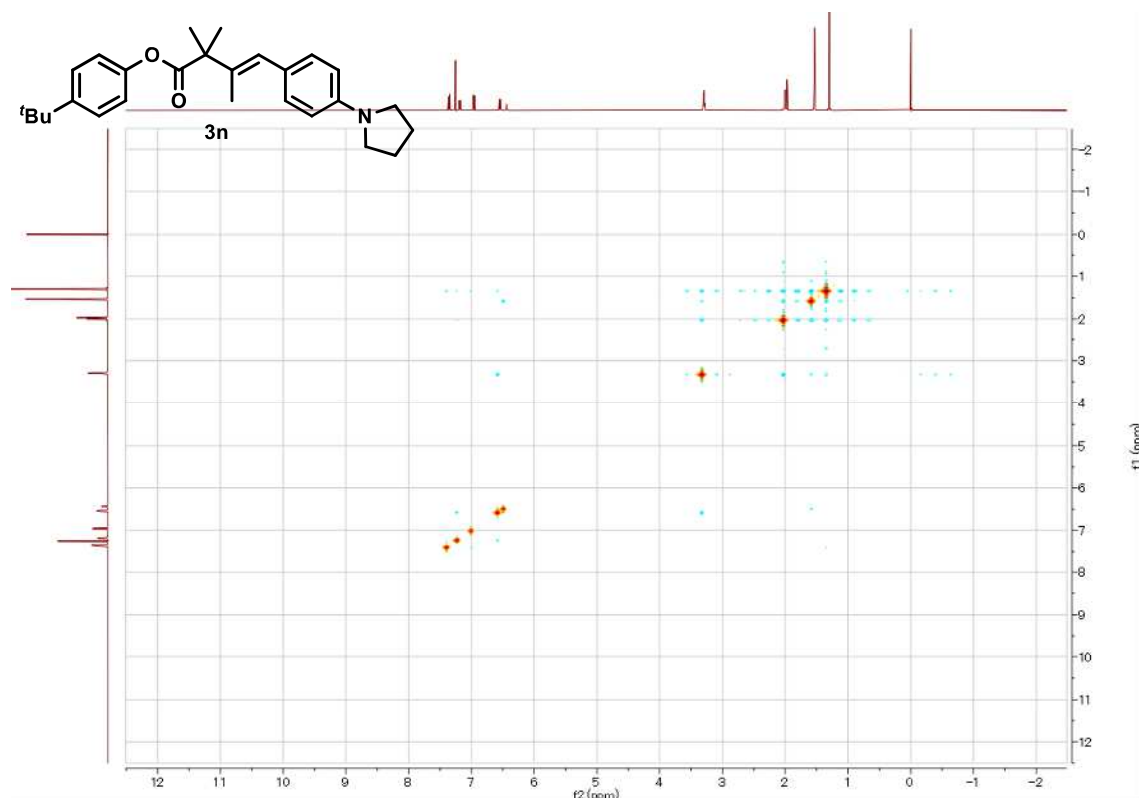
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



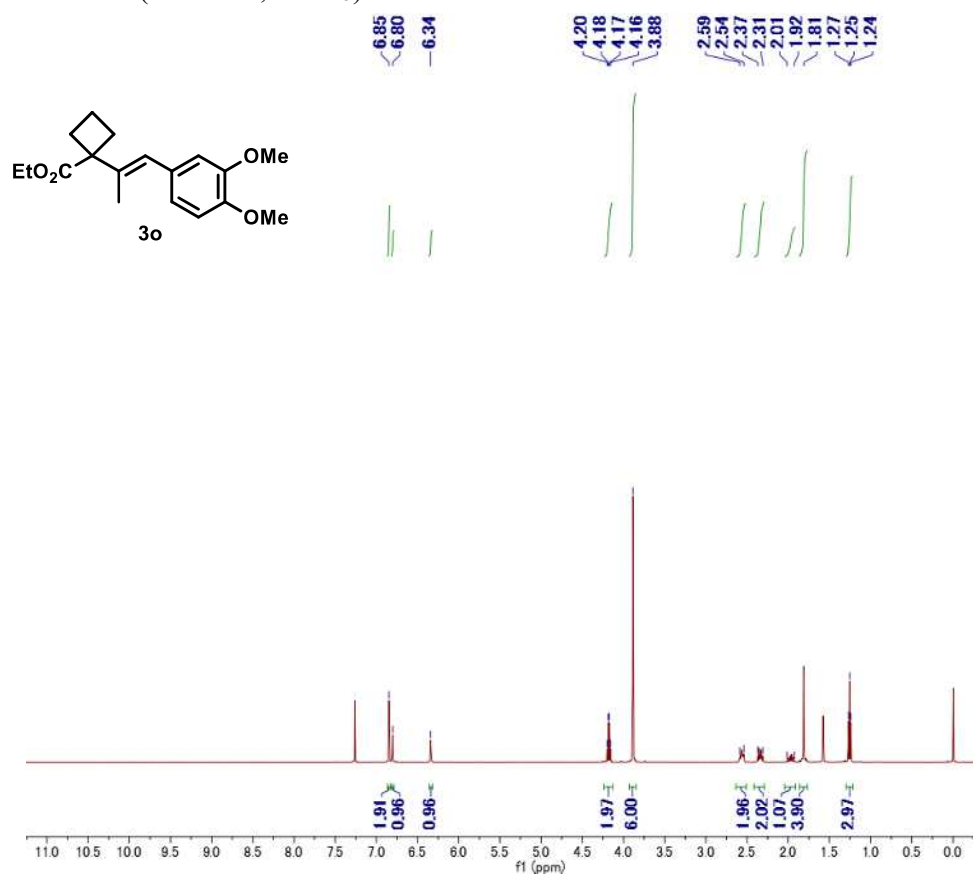
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



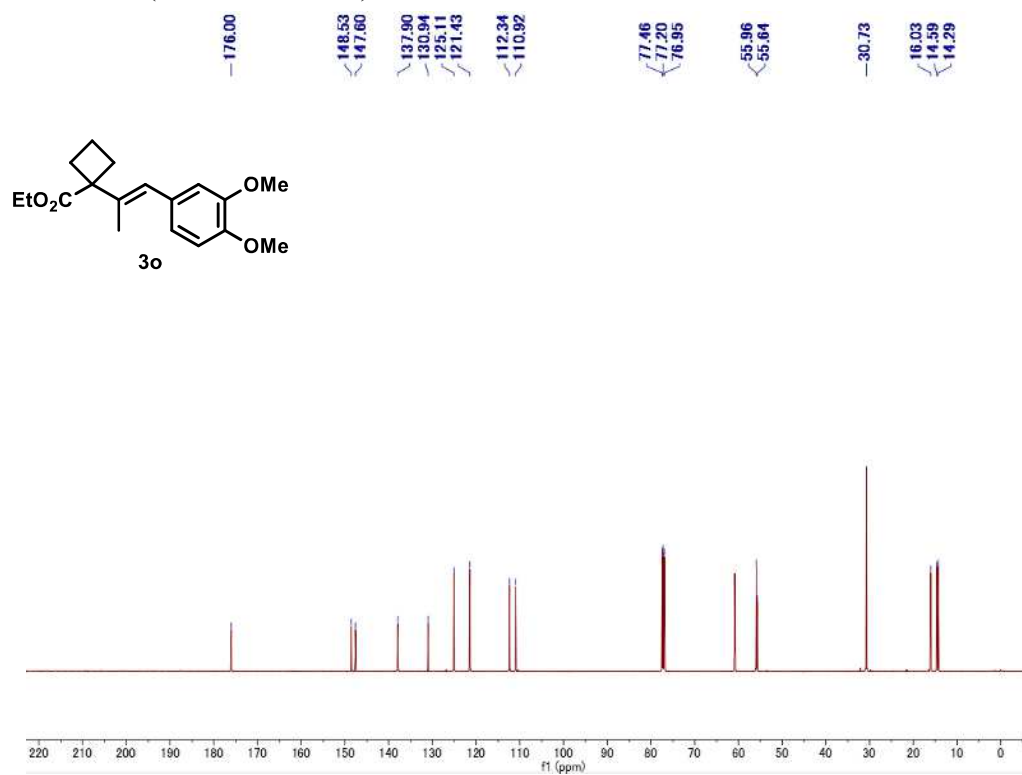
NOESY



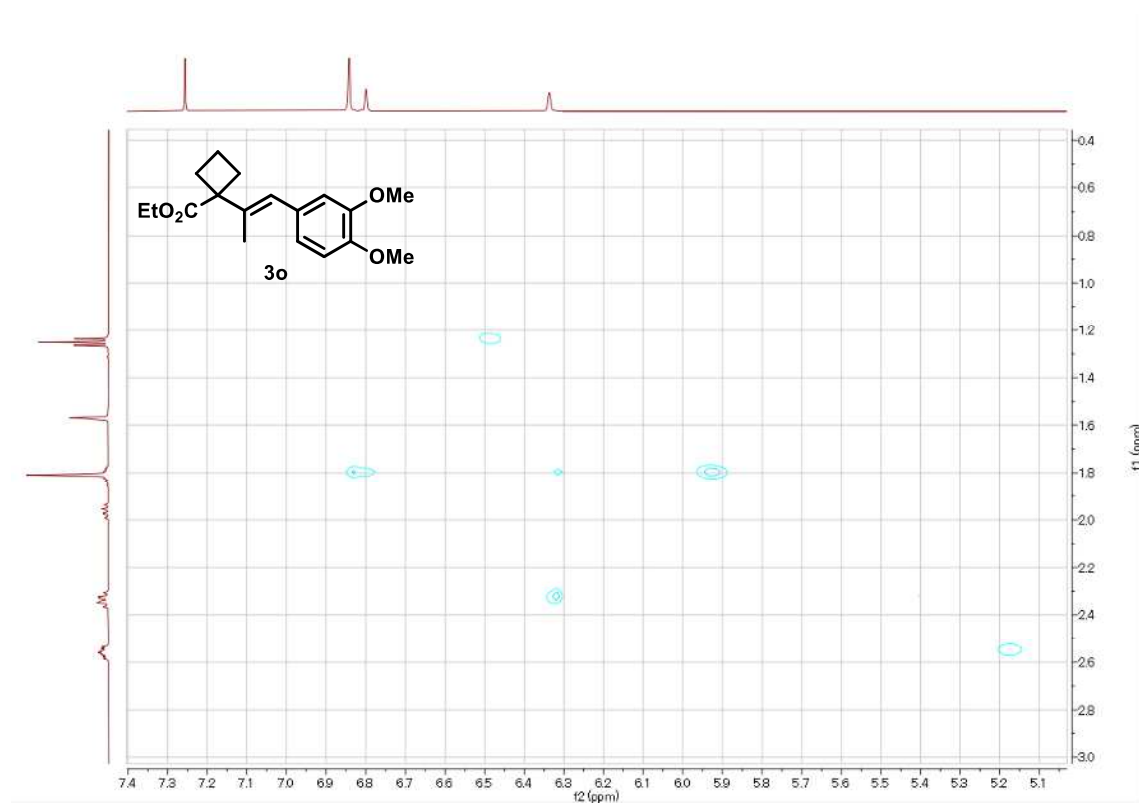
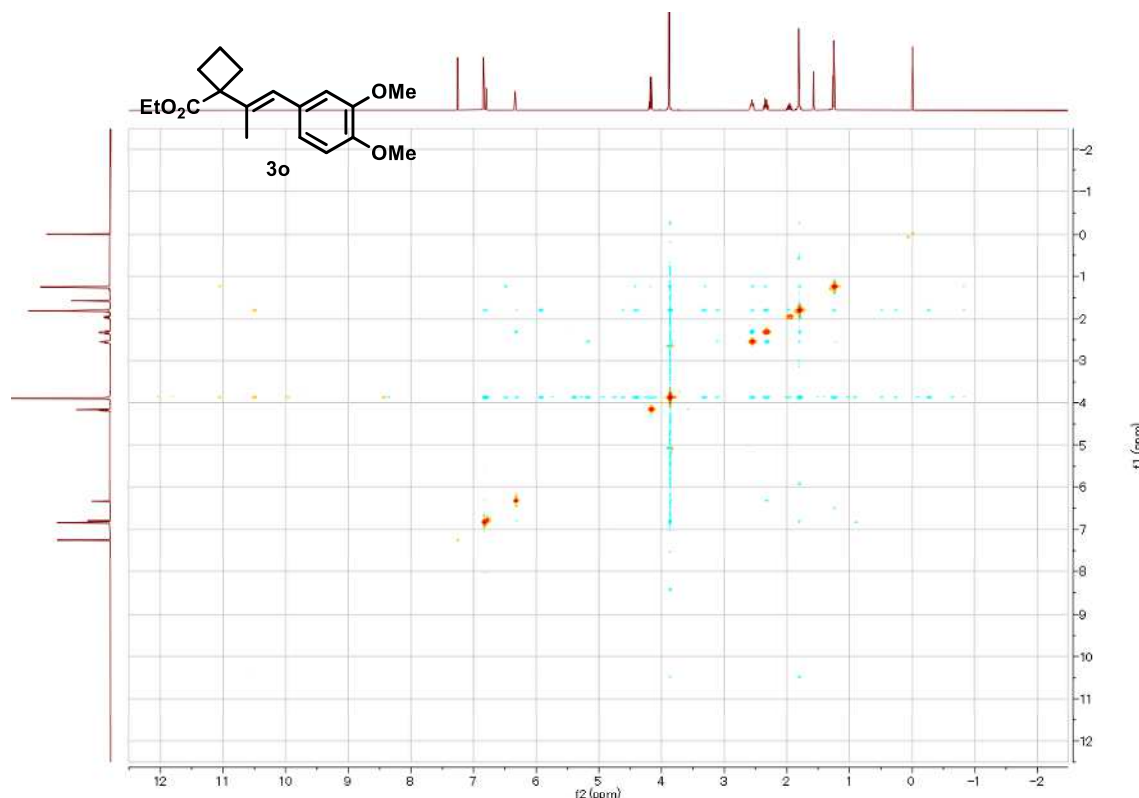
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



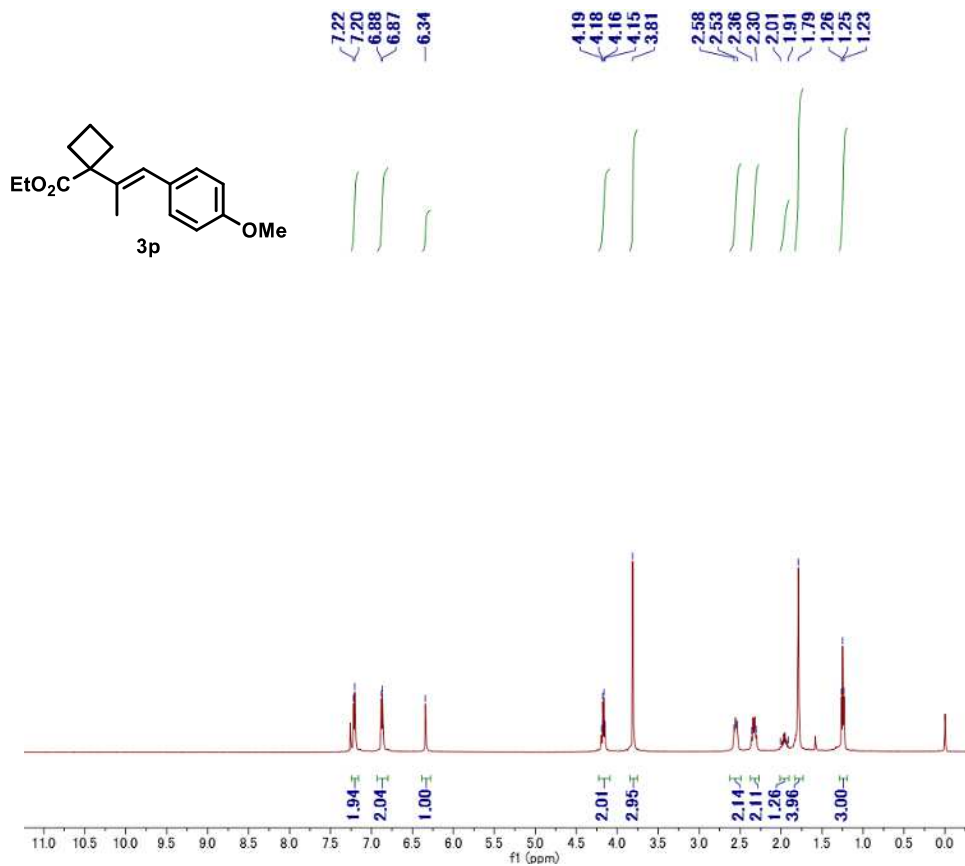
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



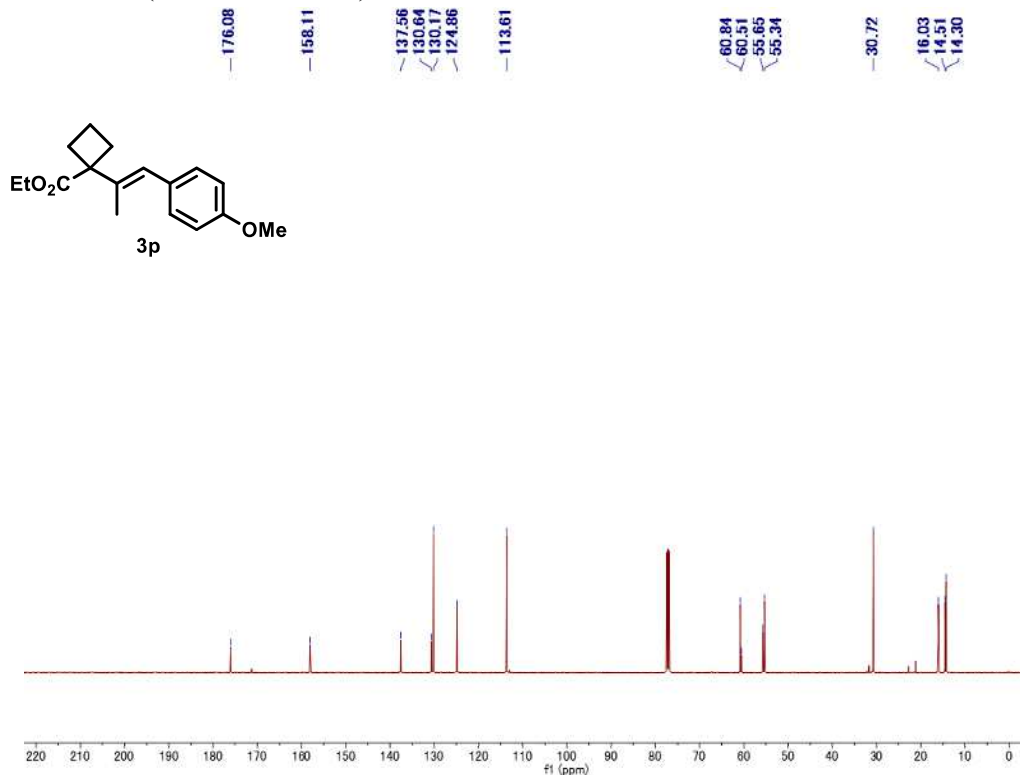
NOESY



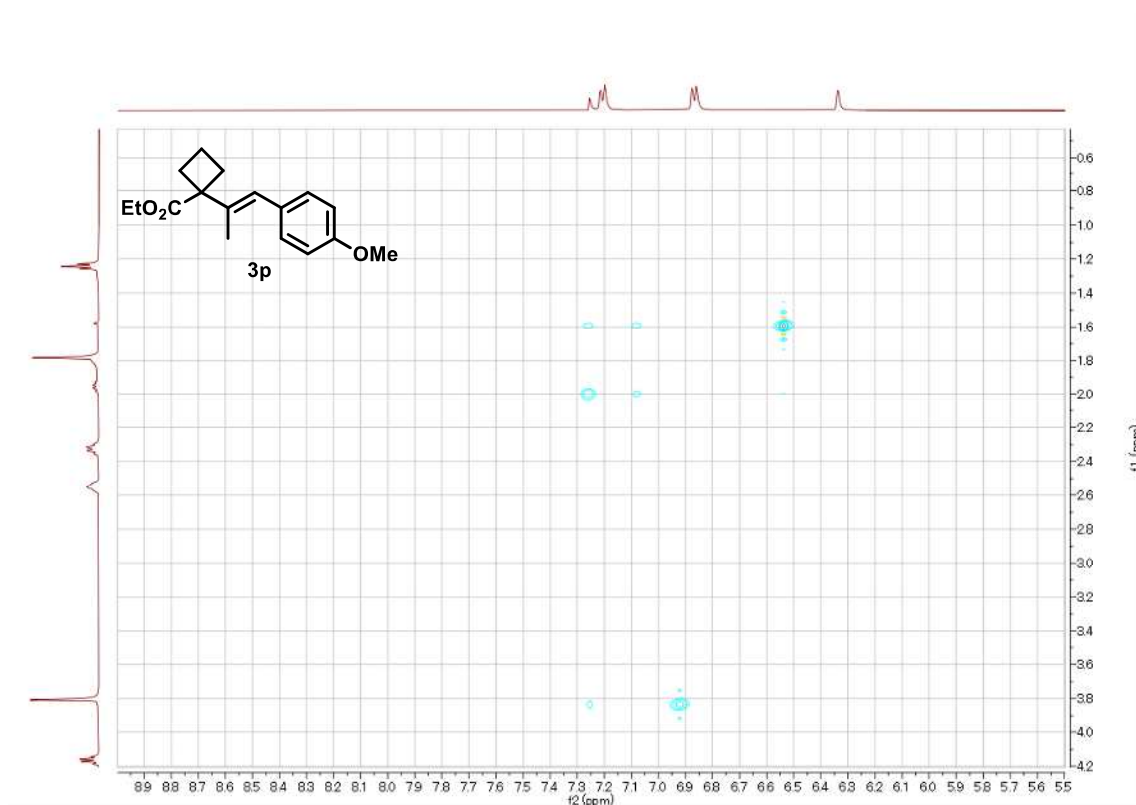
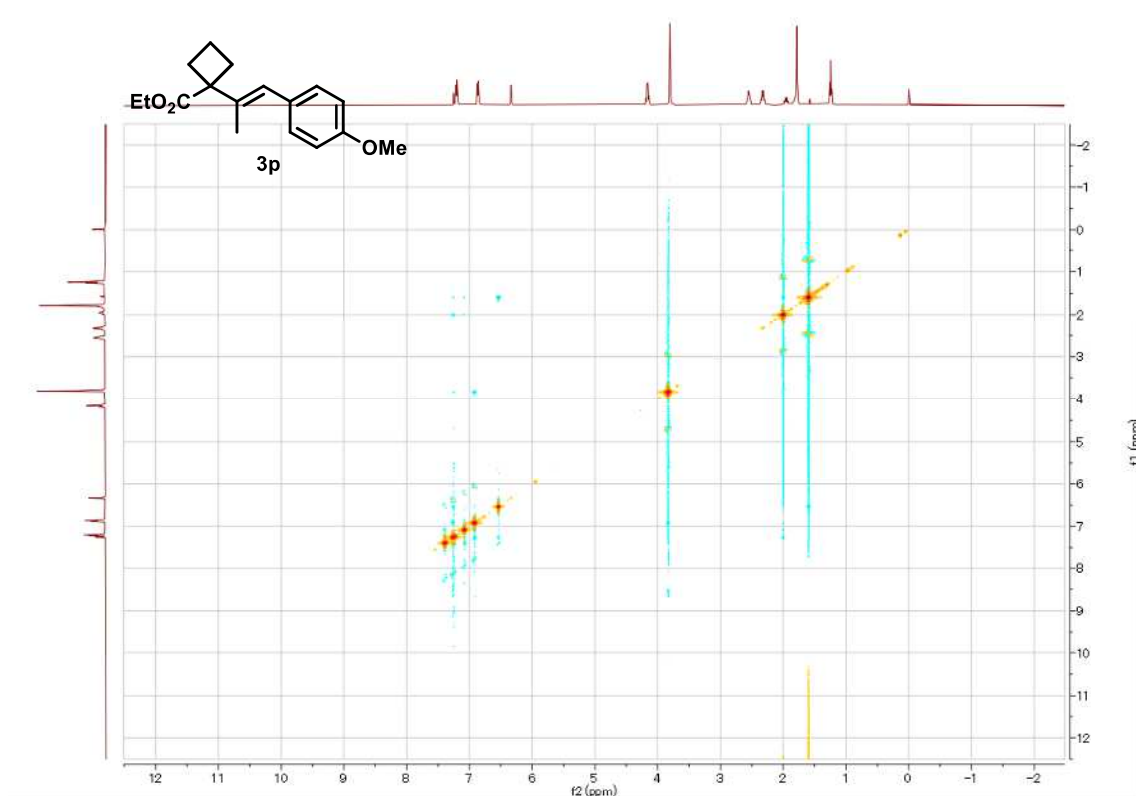
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

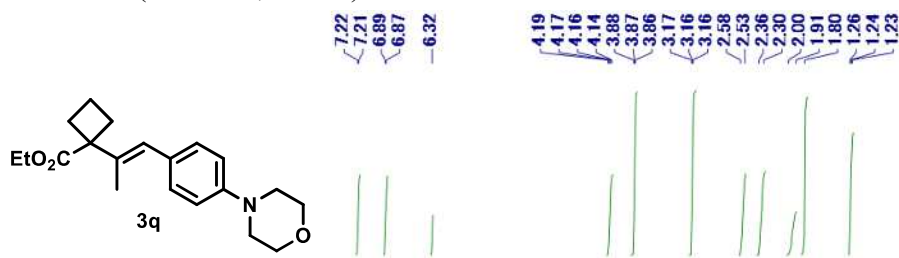


NOESY

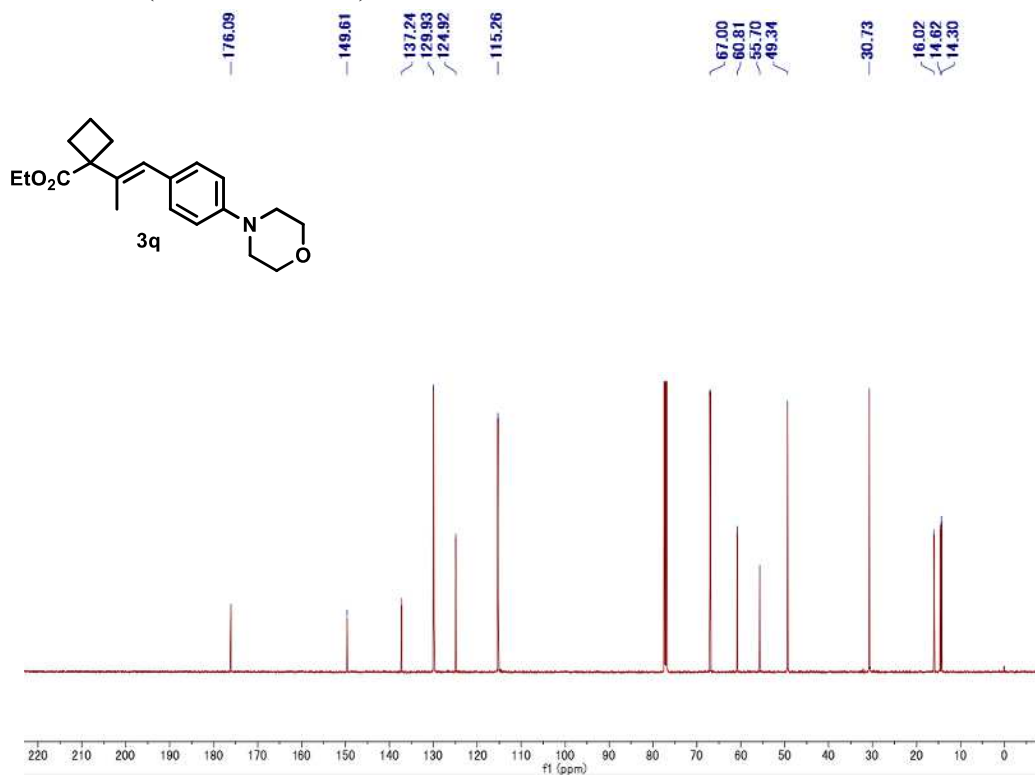




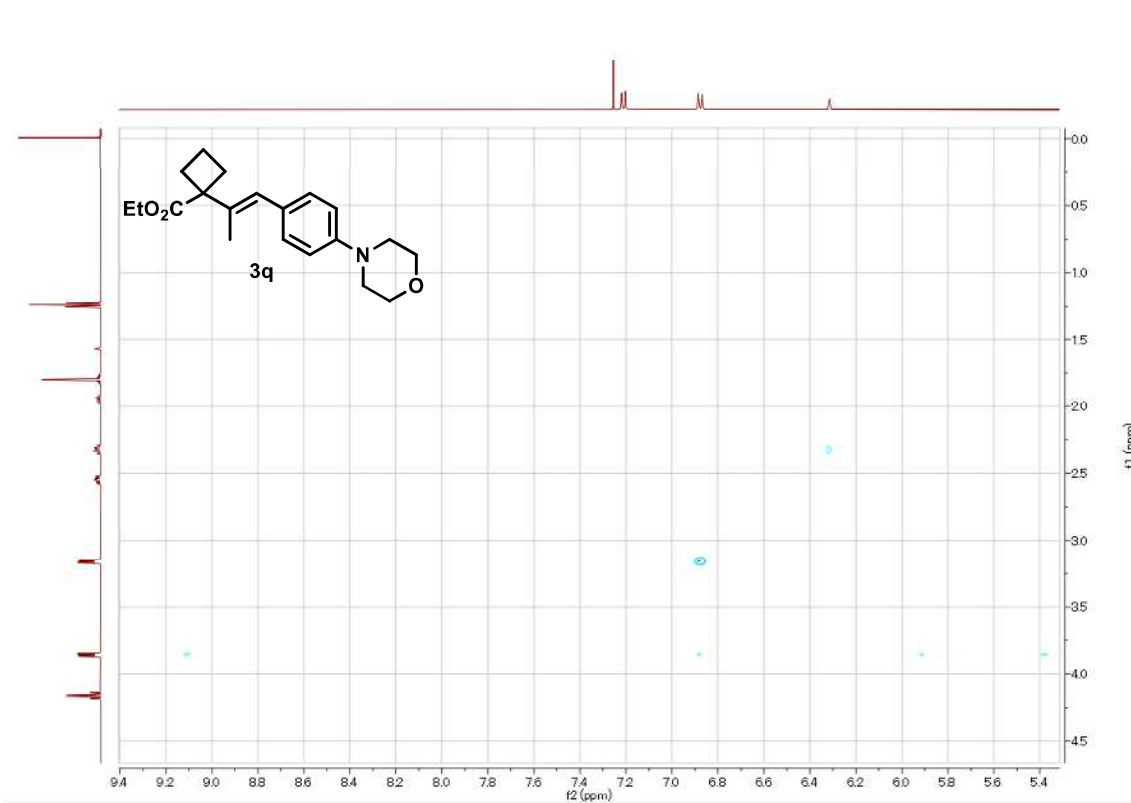
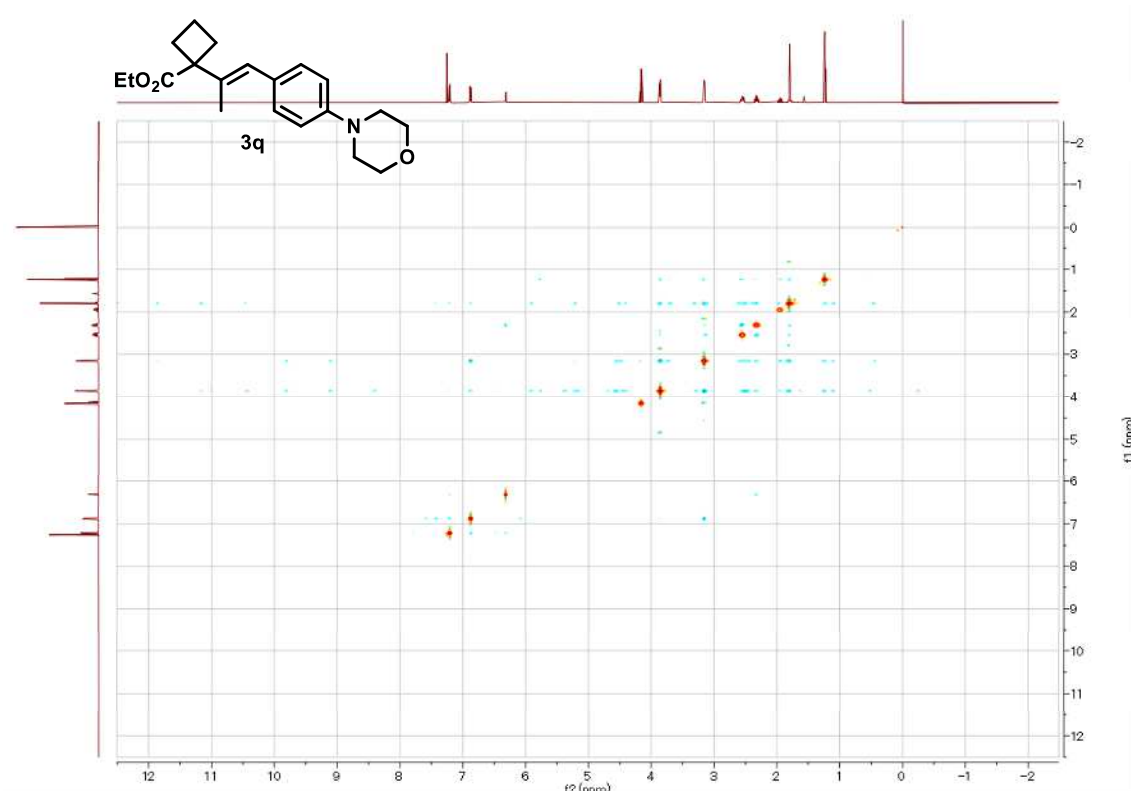
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



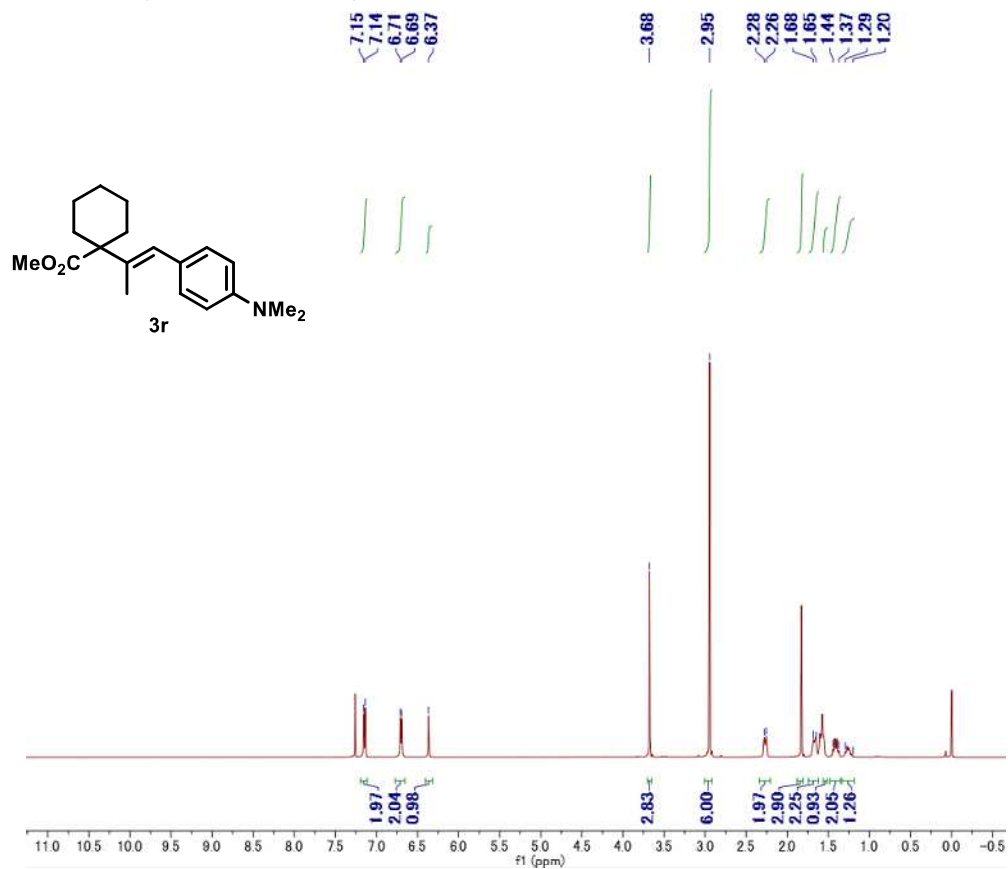
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



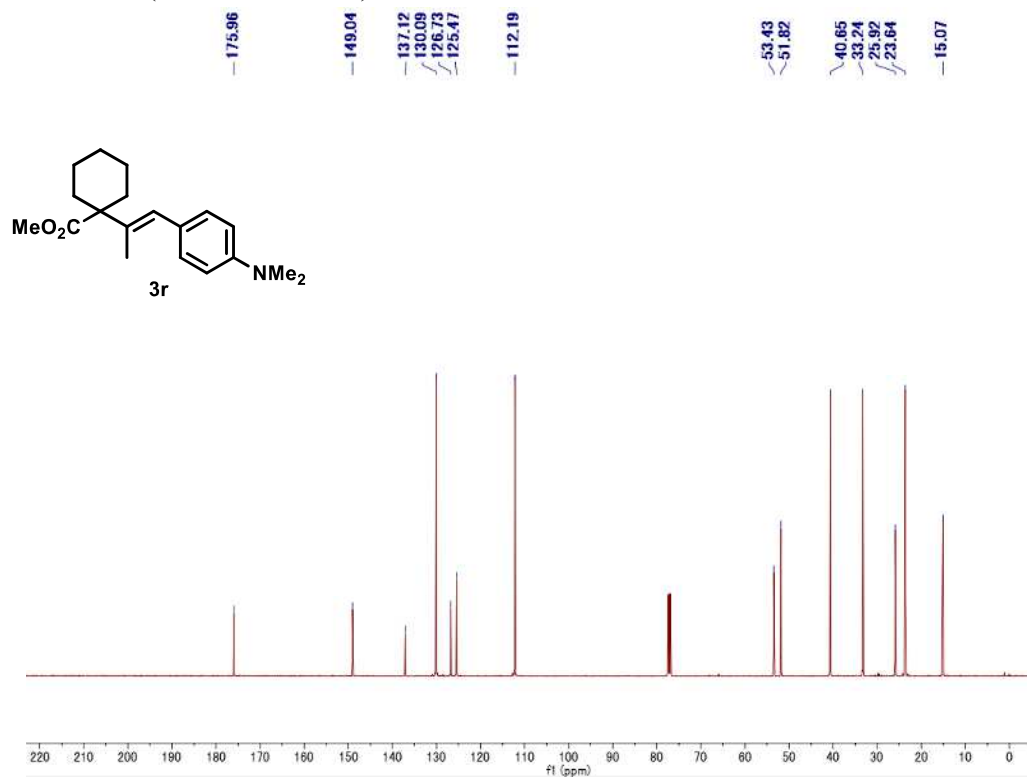
NOESY



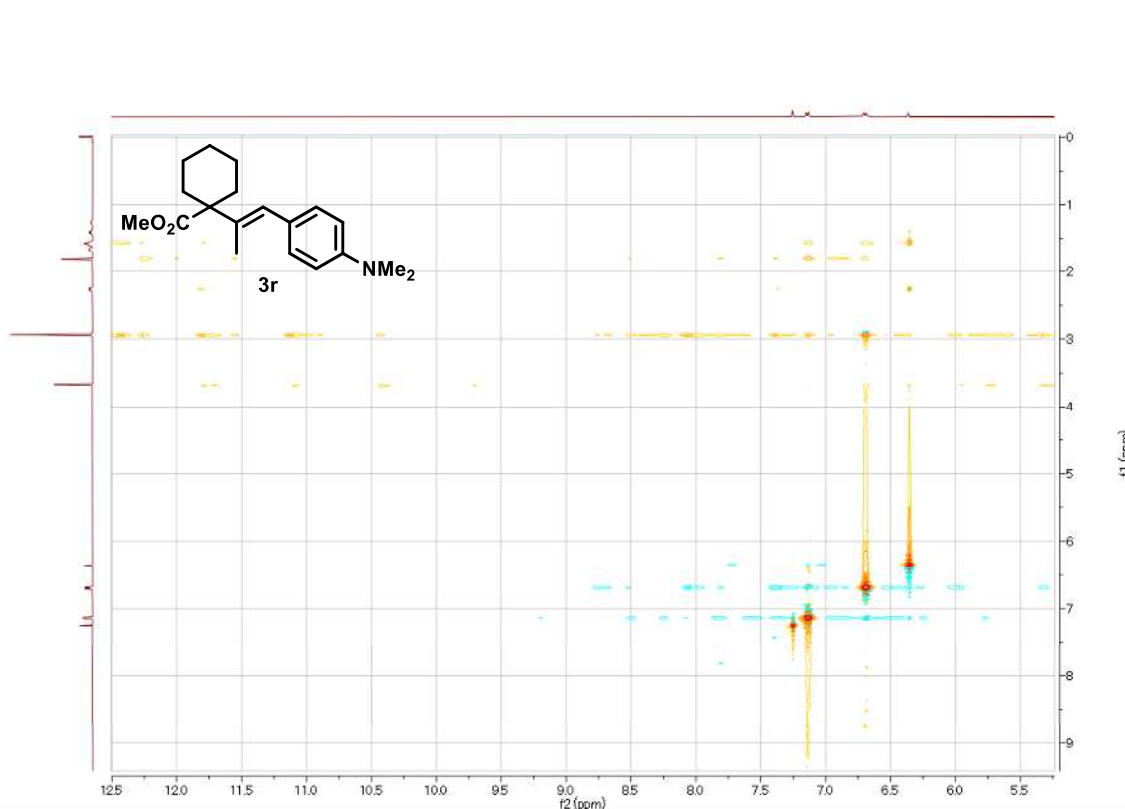
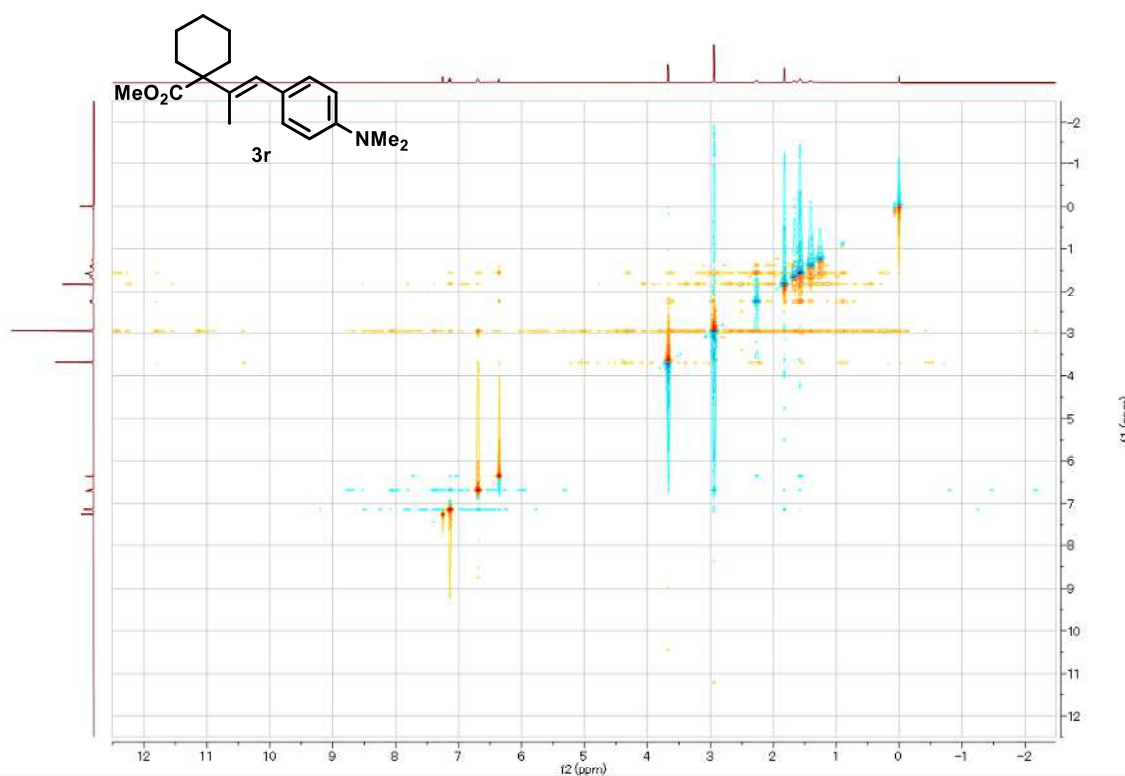
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



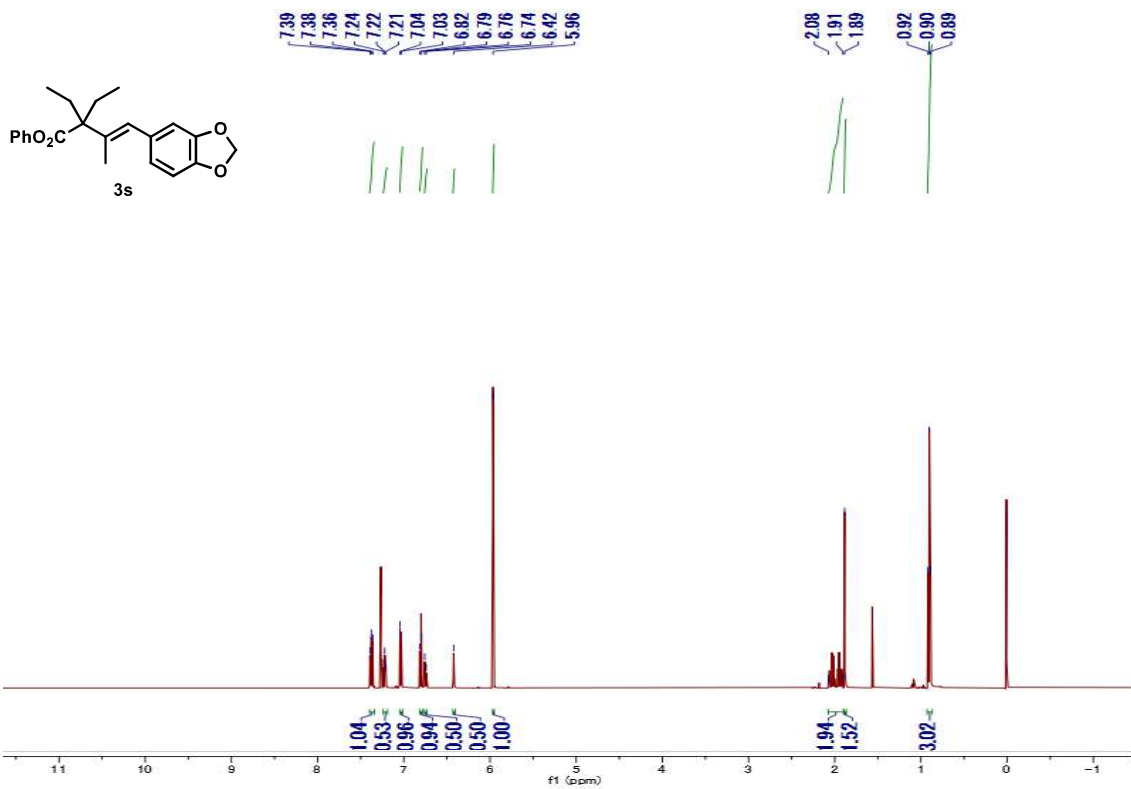
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



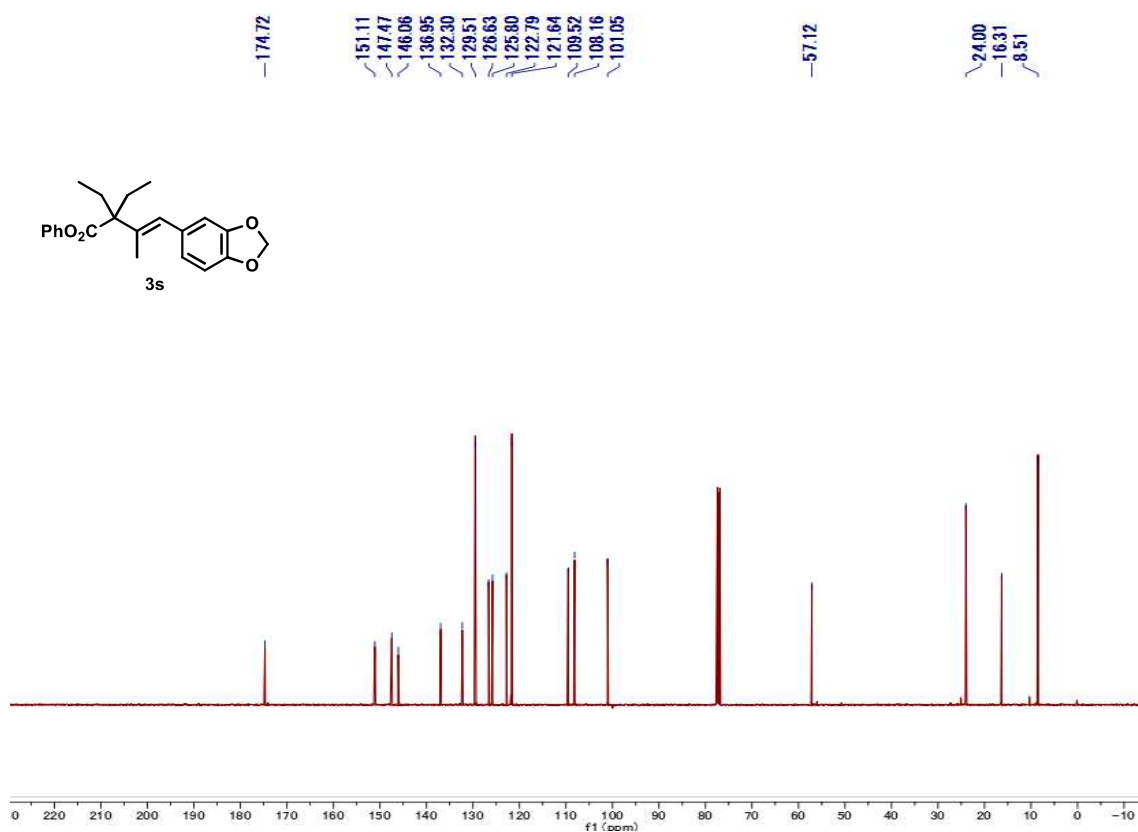
NOESY



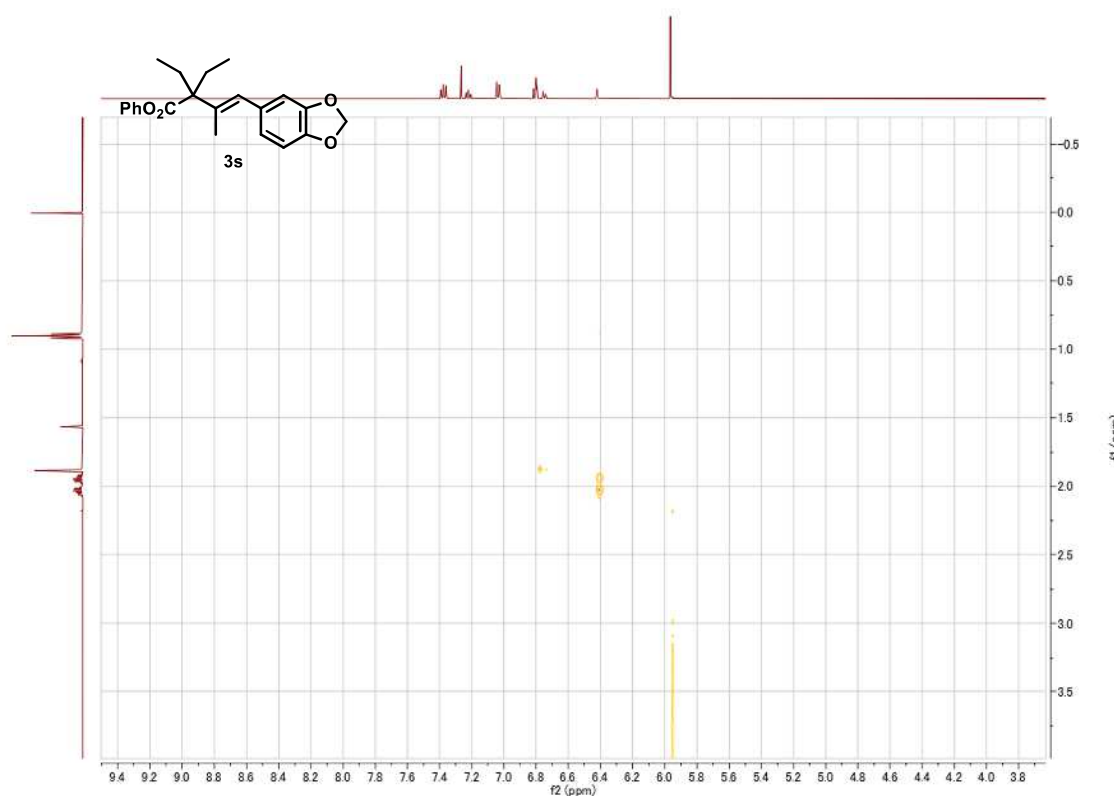
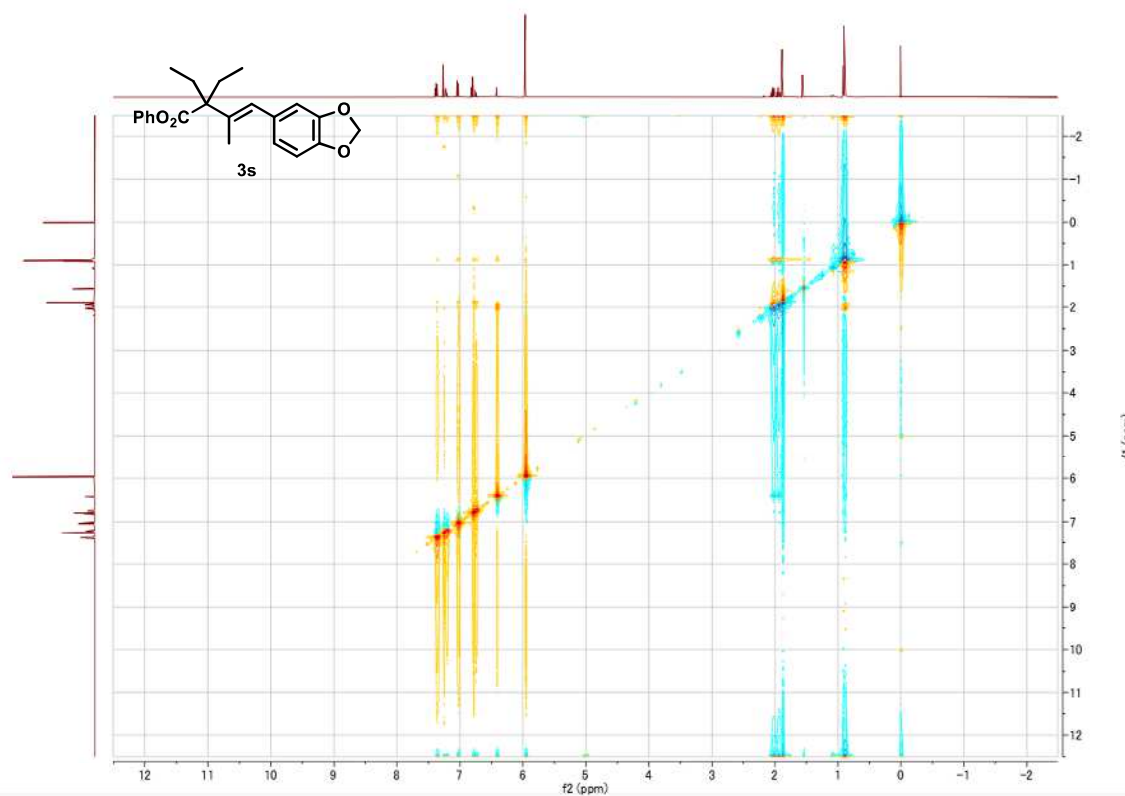
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



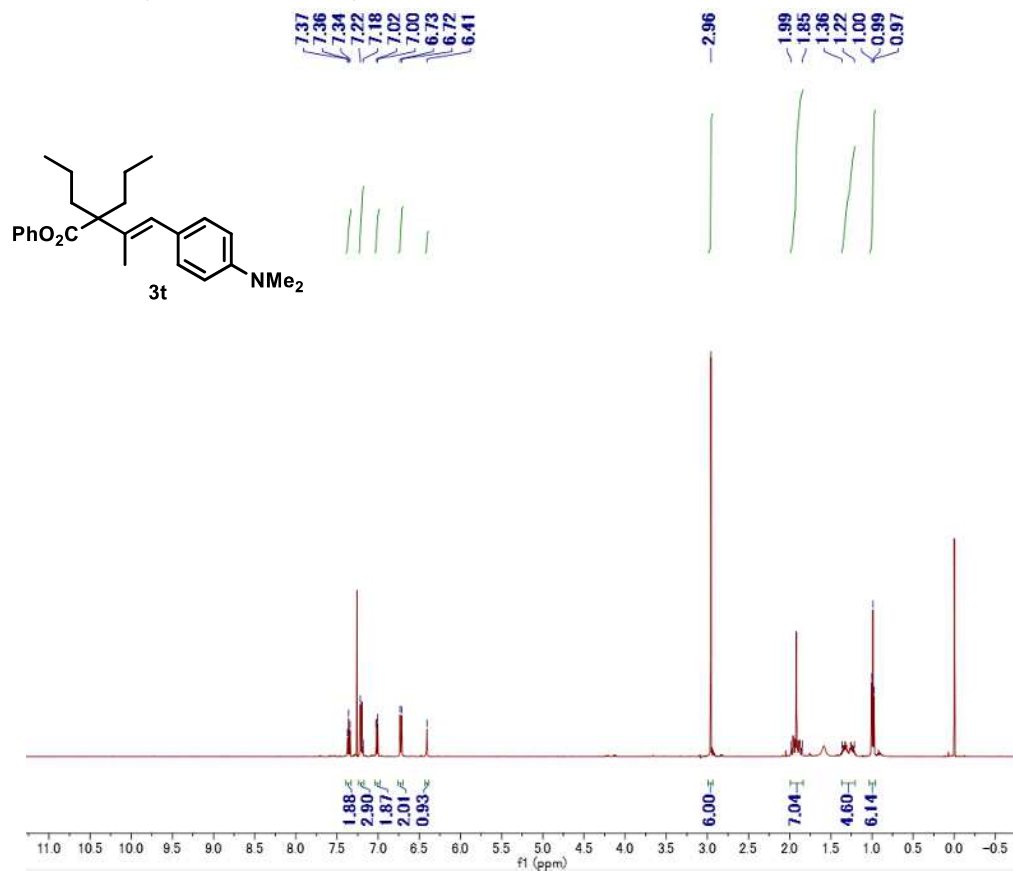
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



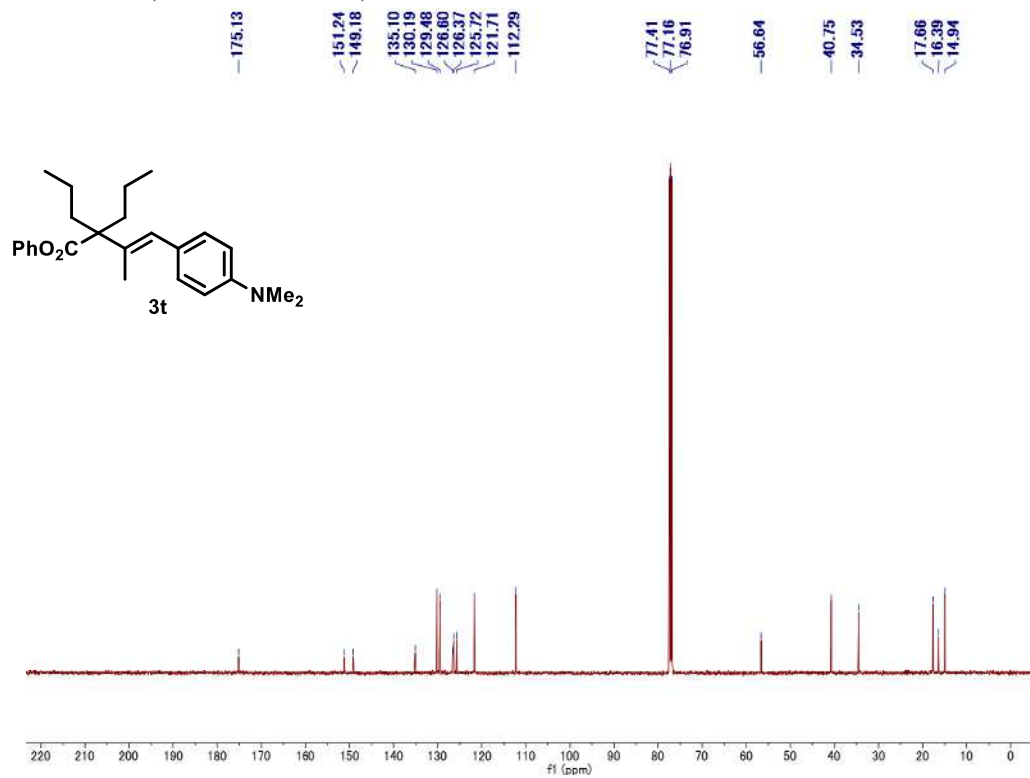
# NOESY



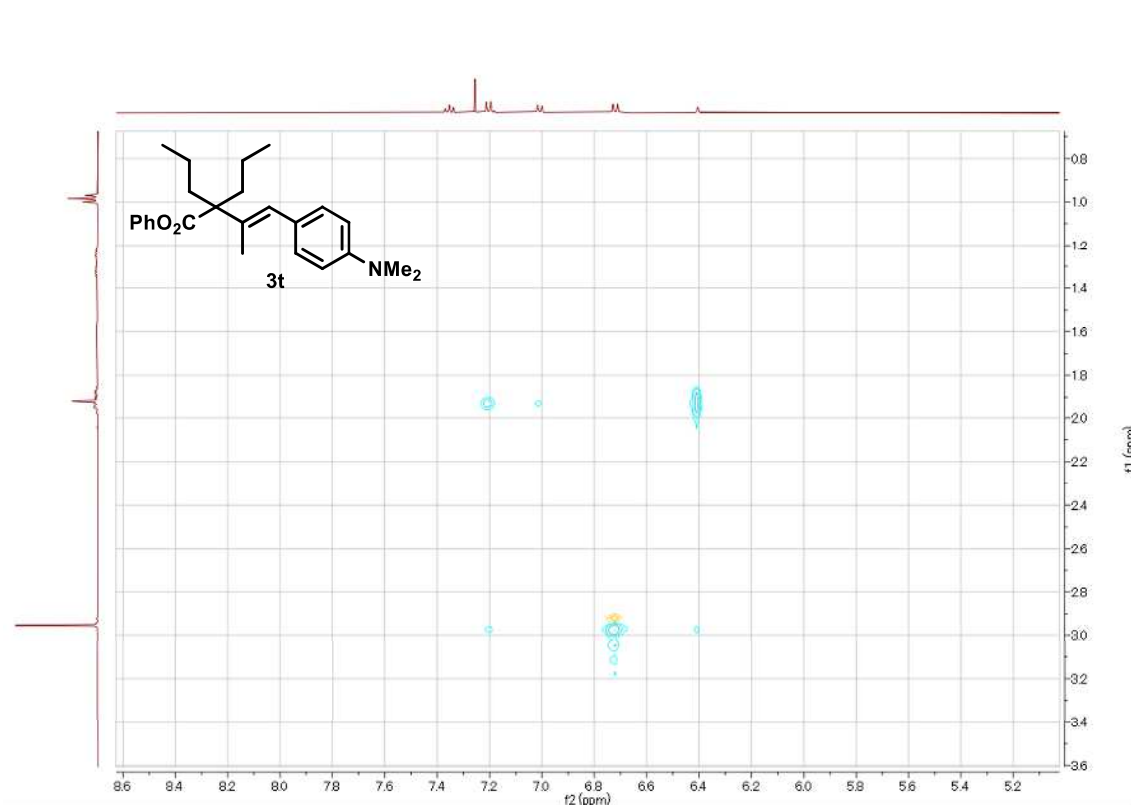
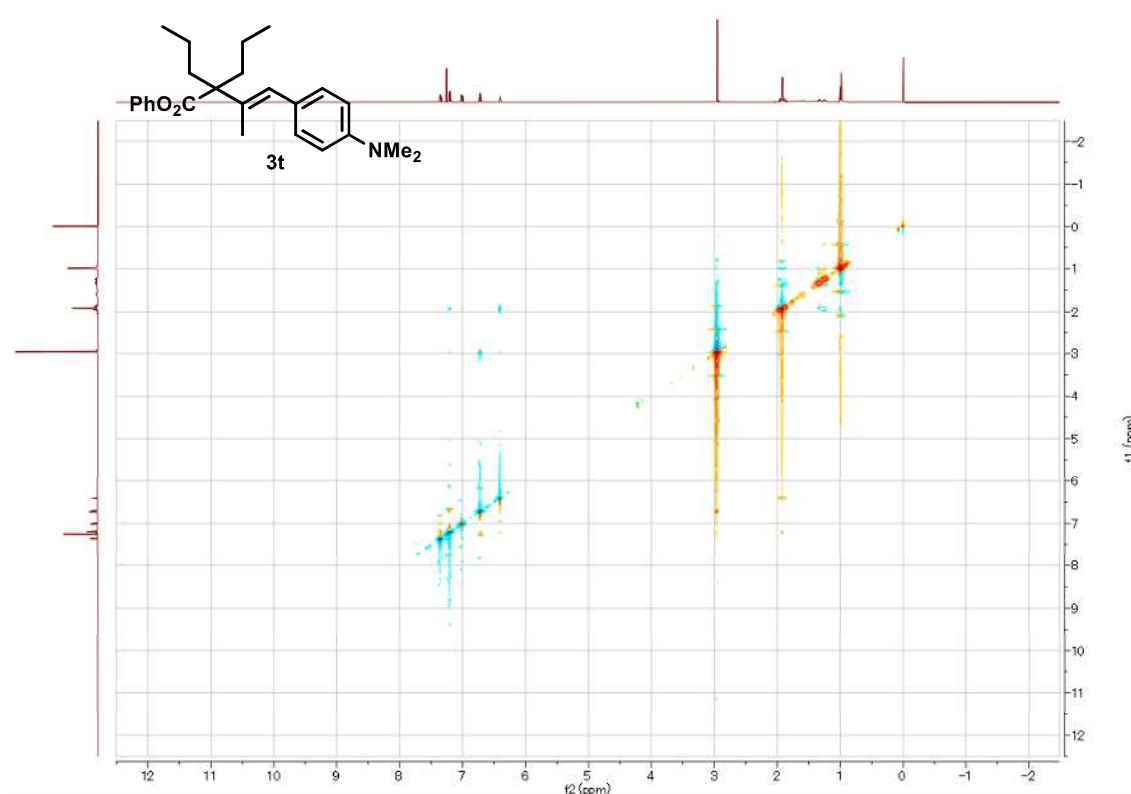
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

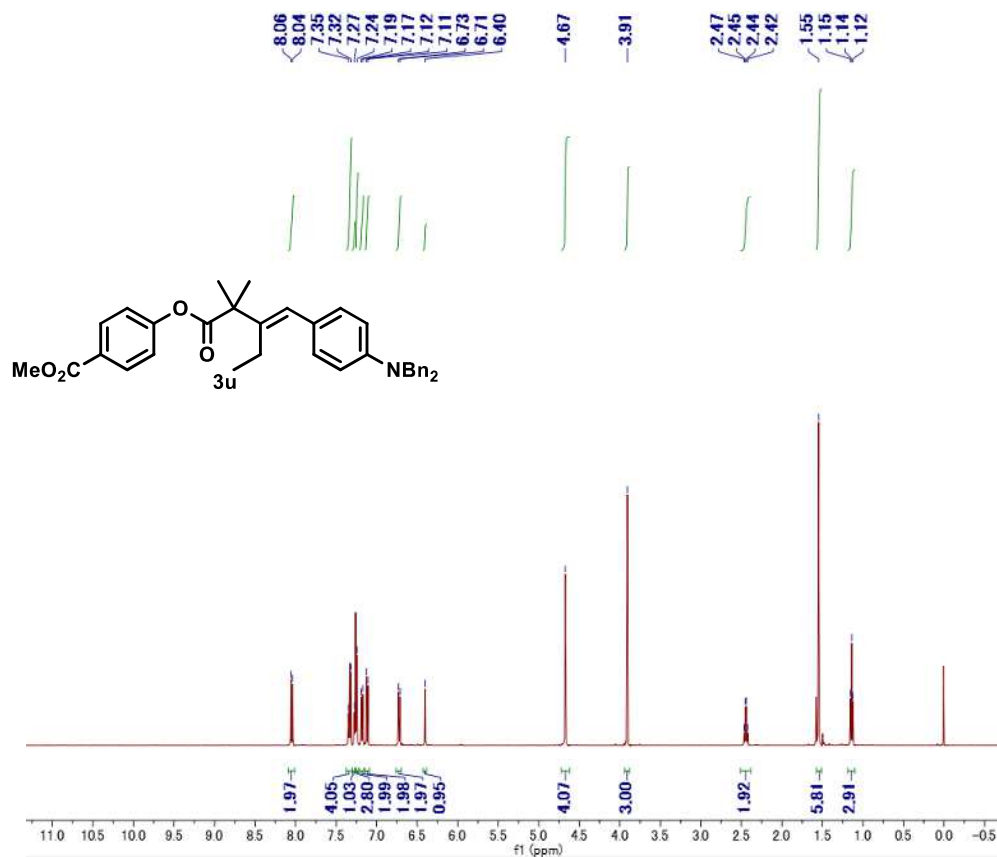


NOESY

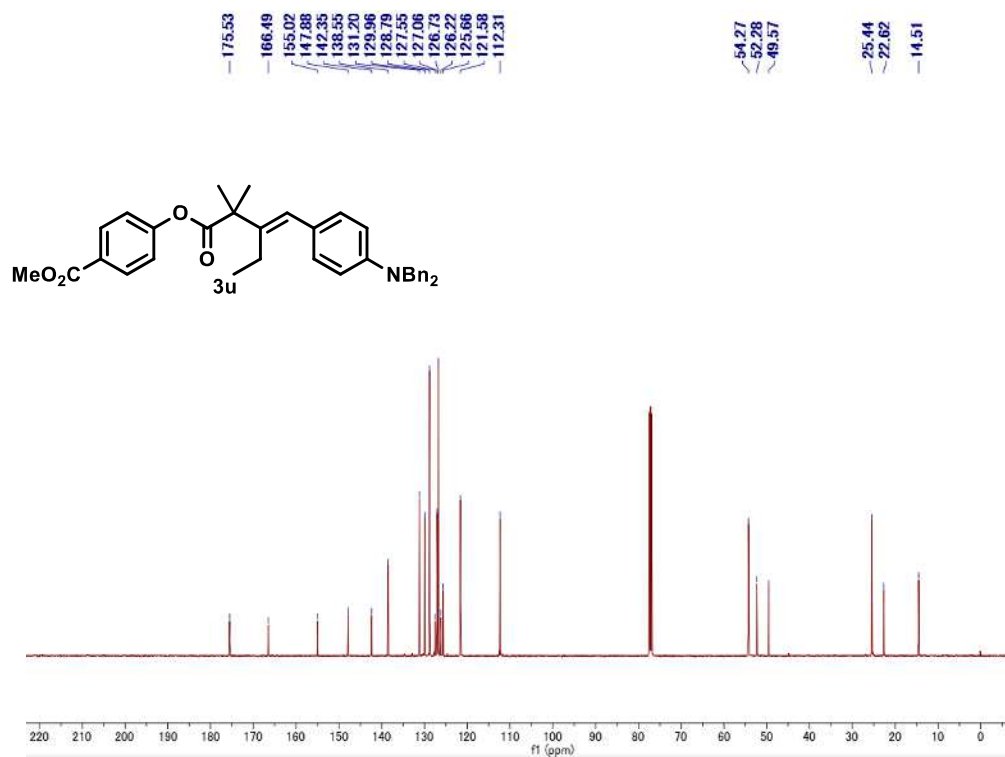




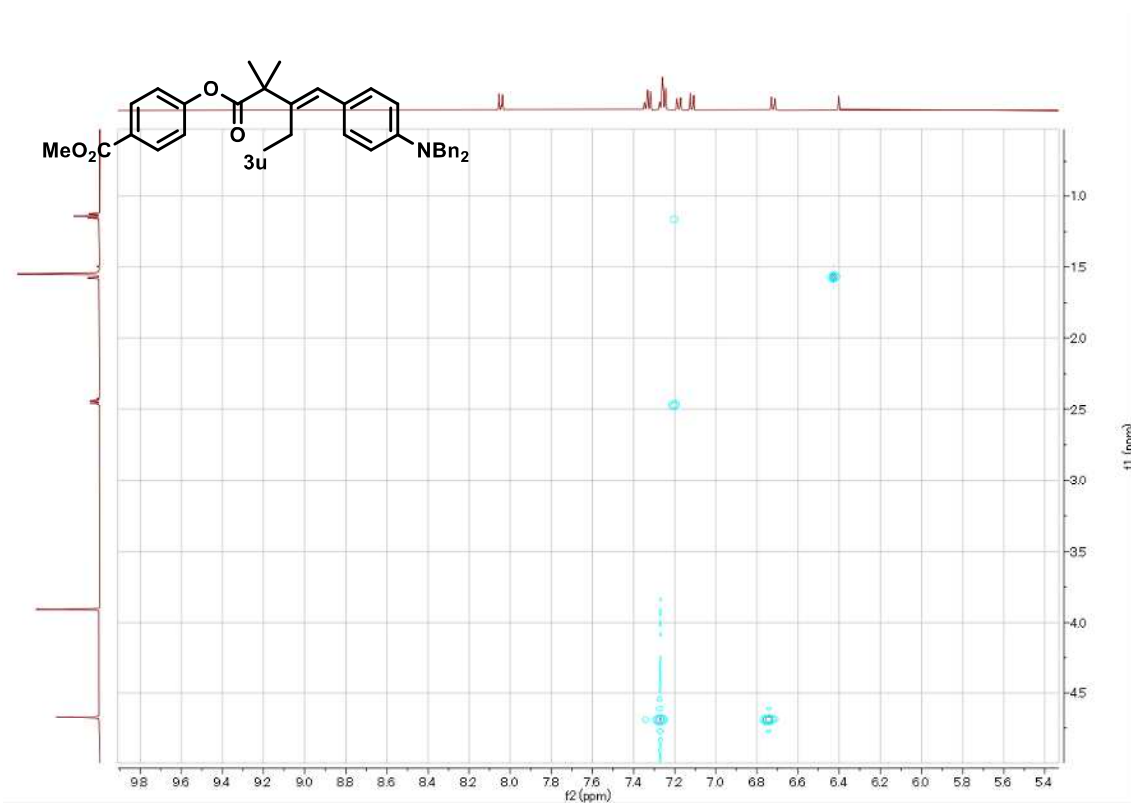
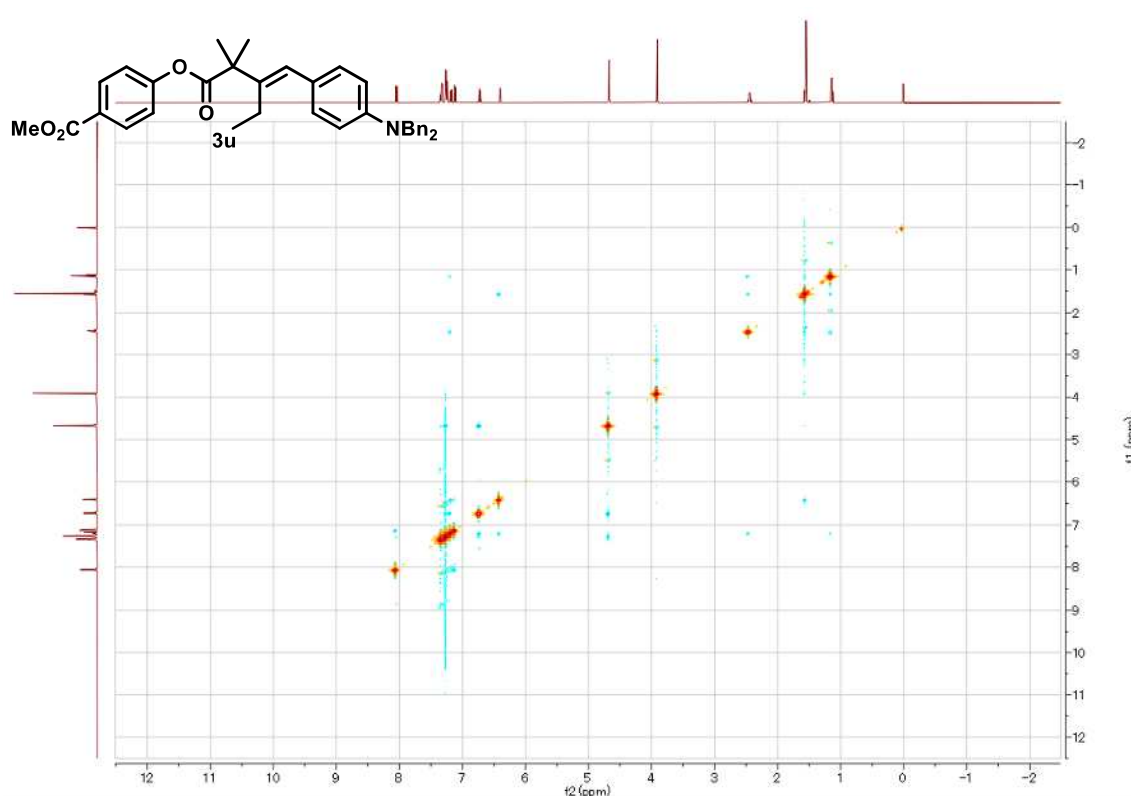
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



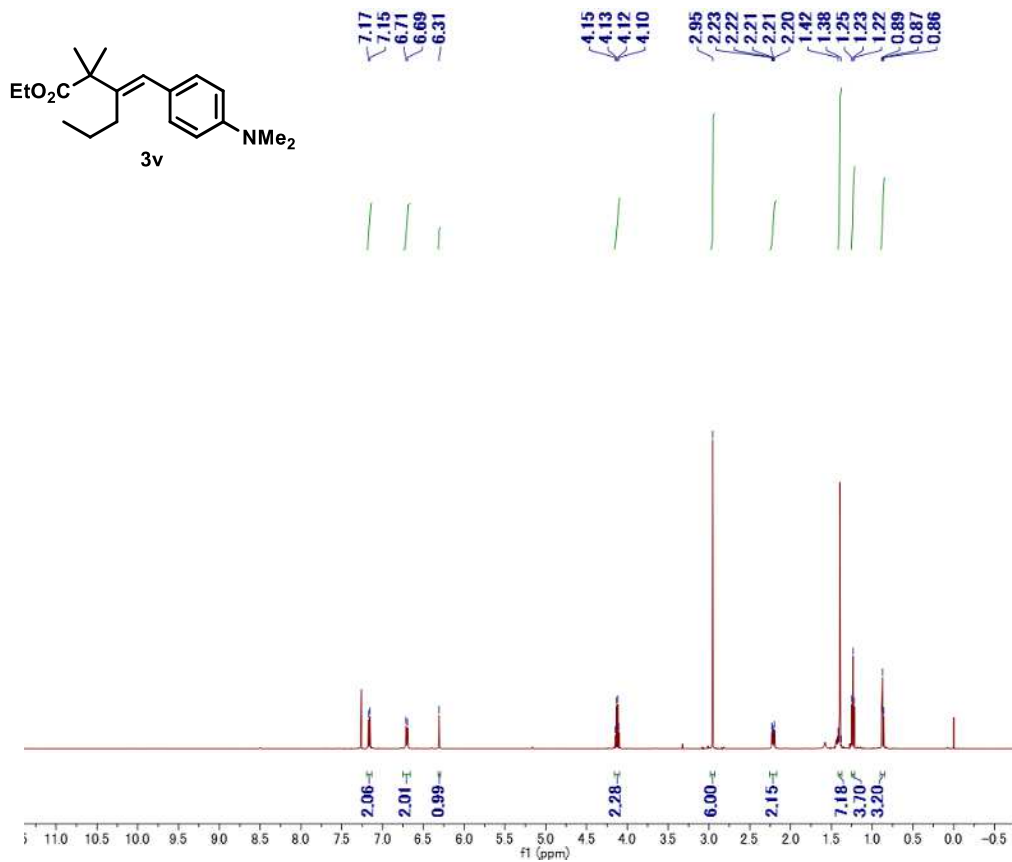
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



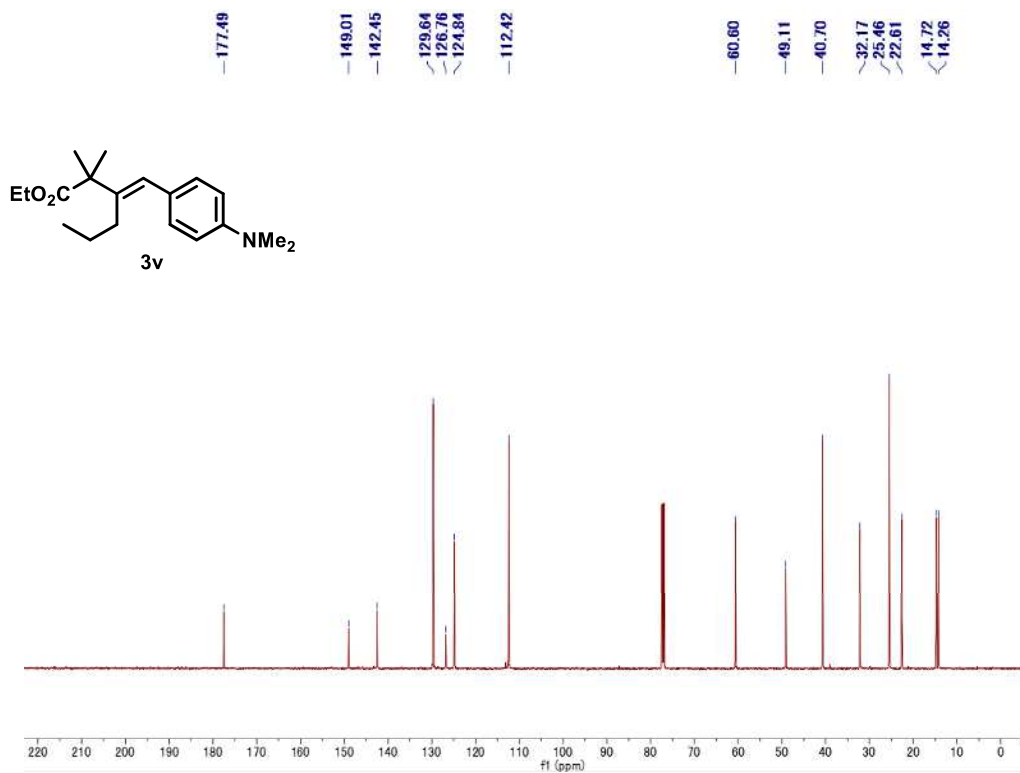
NOESY



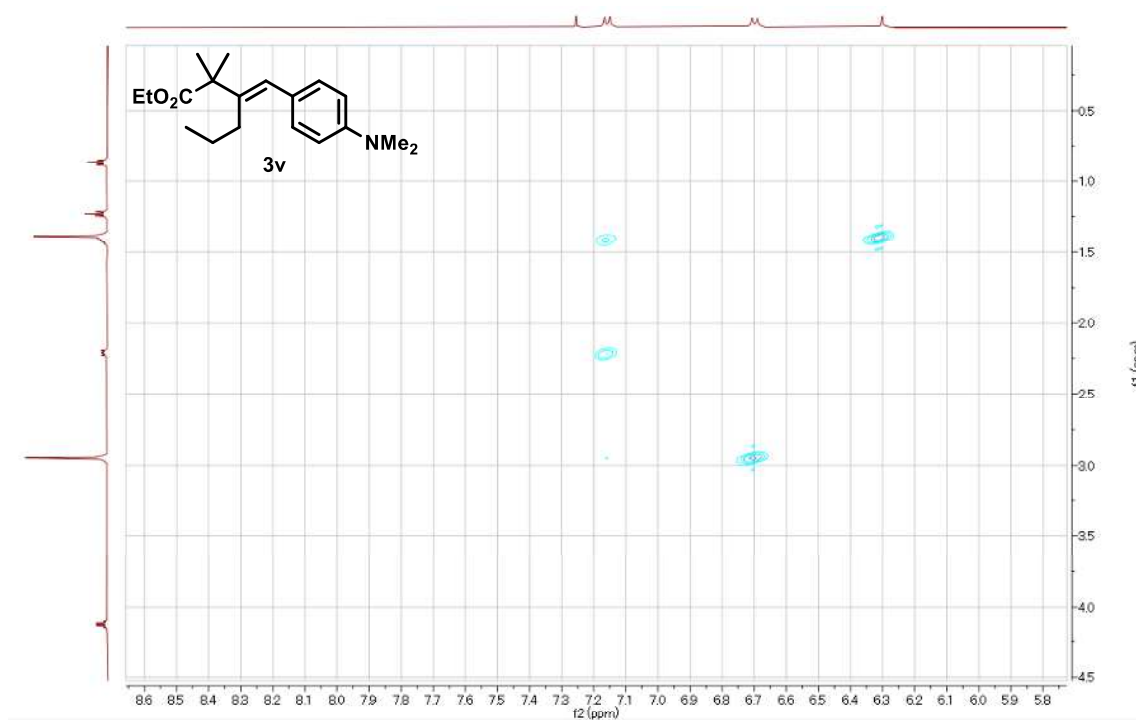
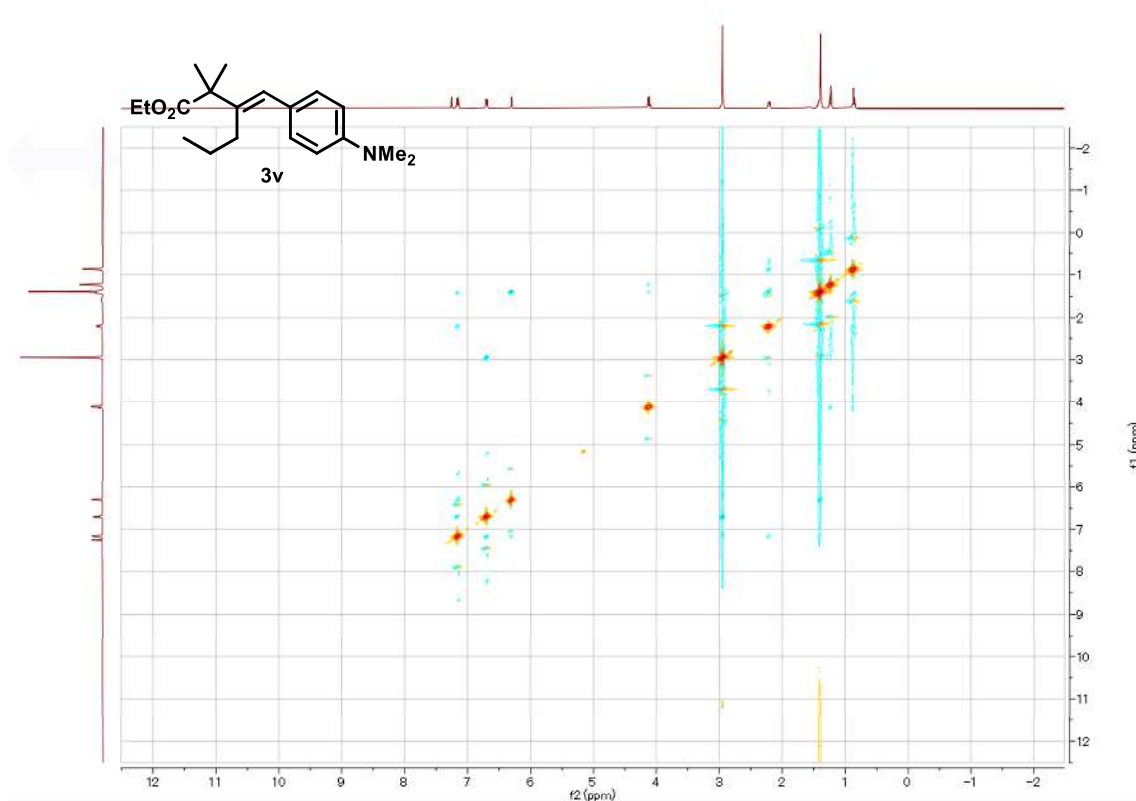
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



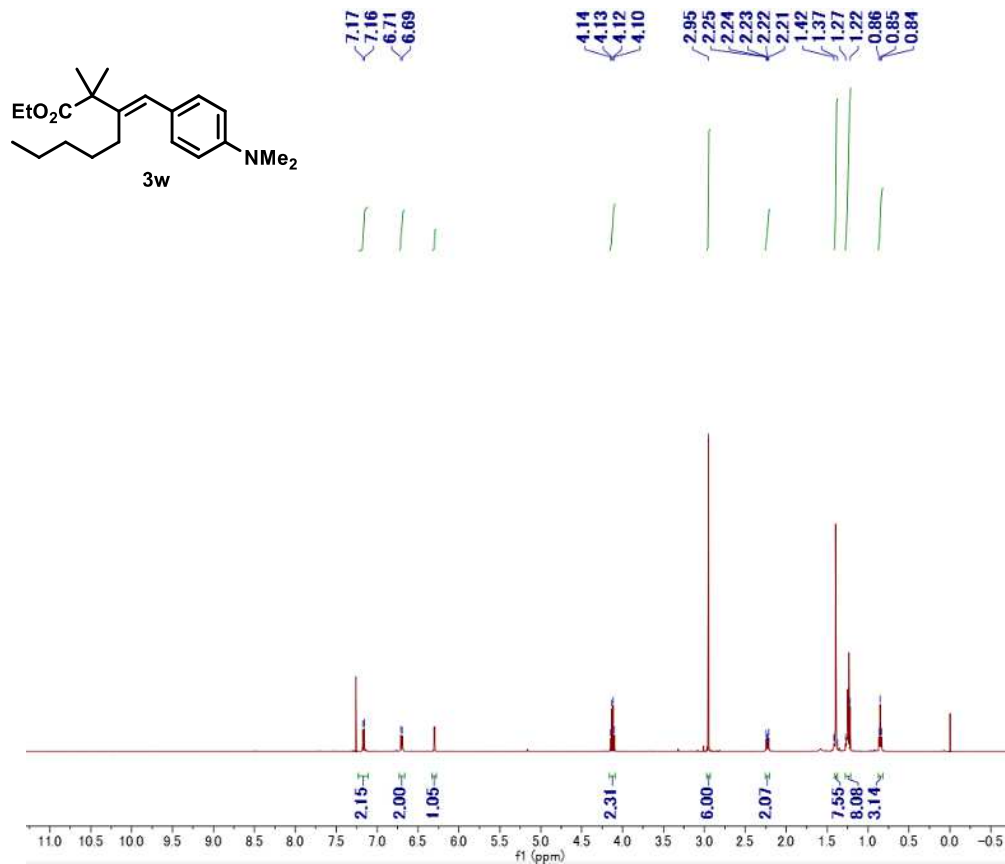
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



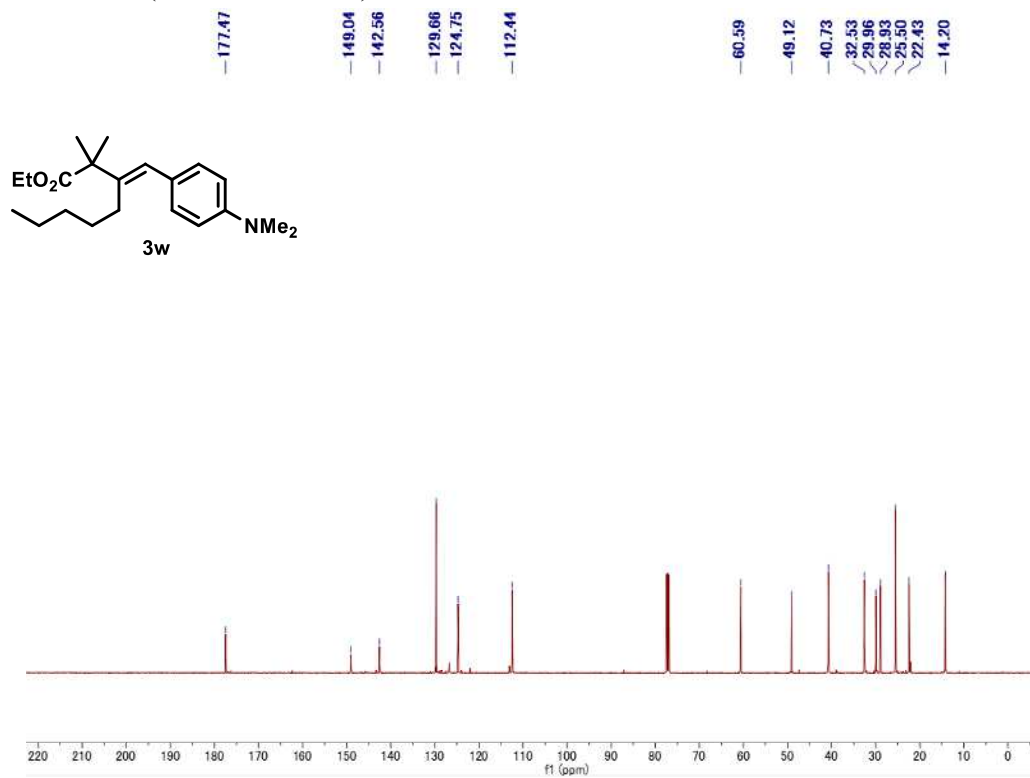
NOESY



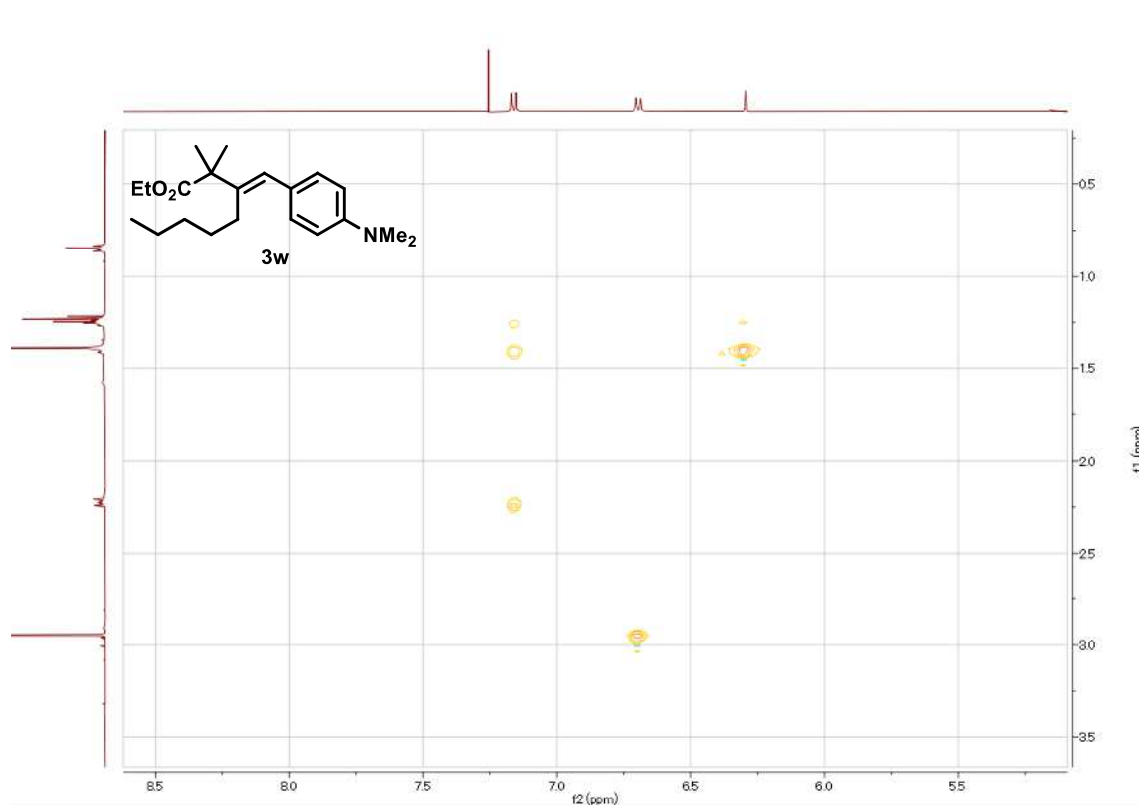
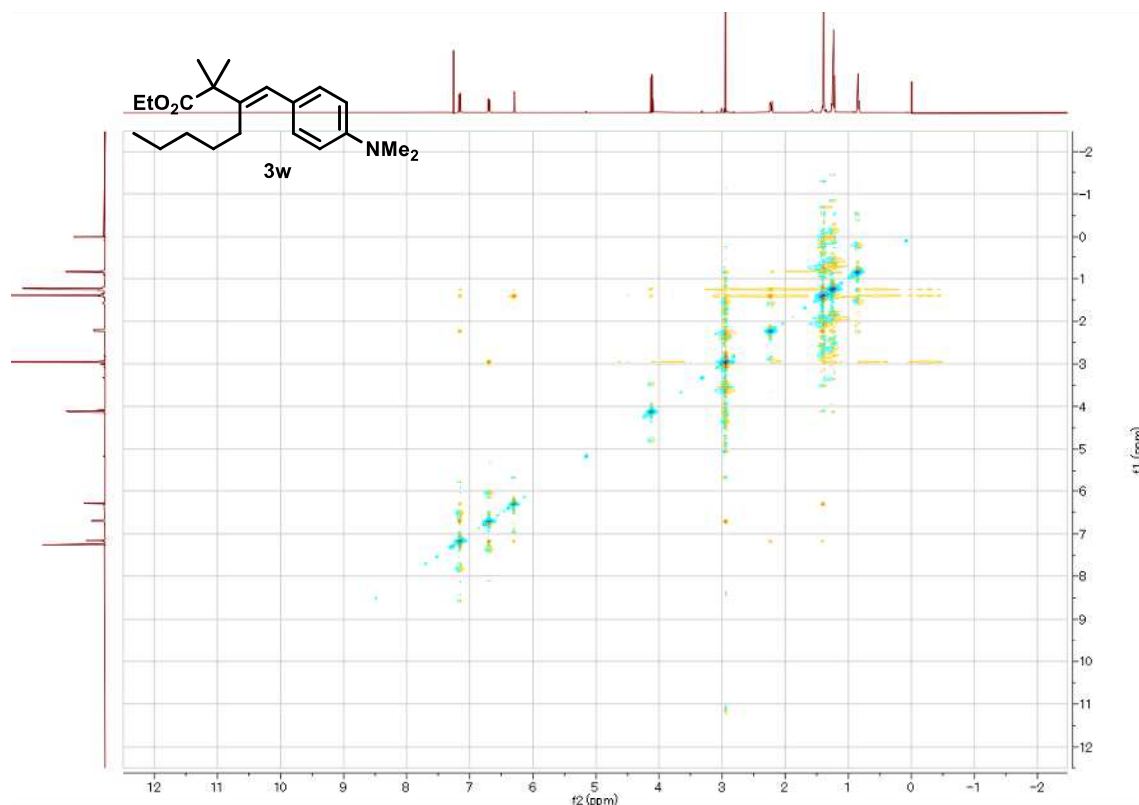
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



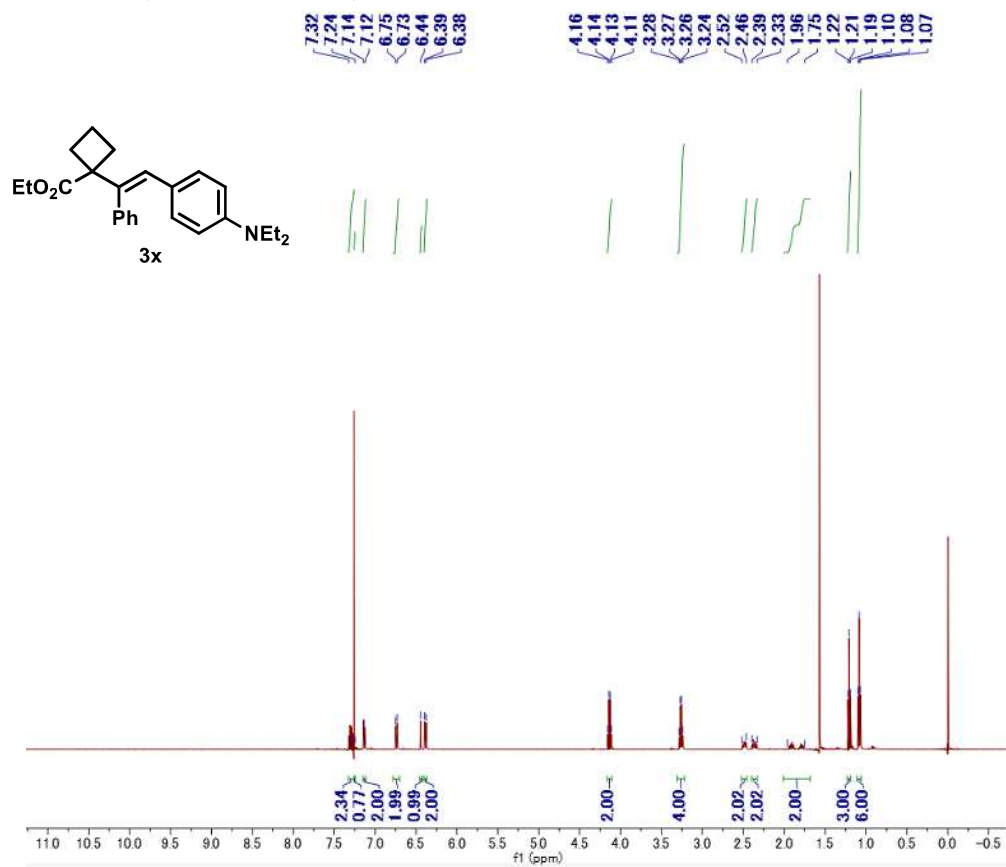
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



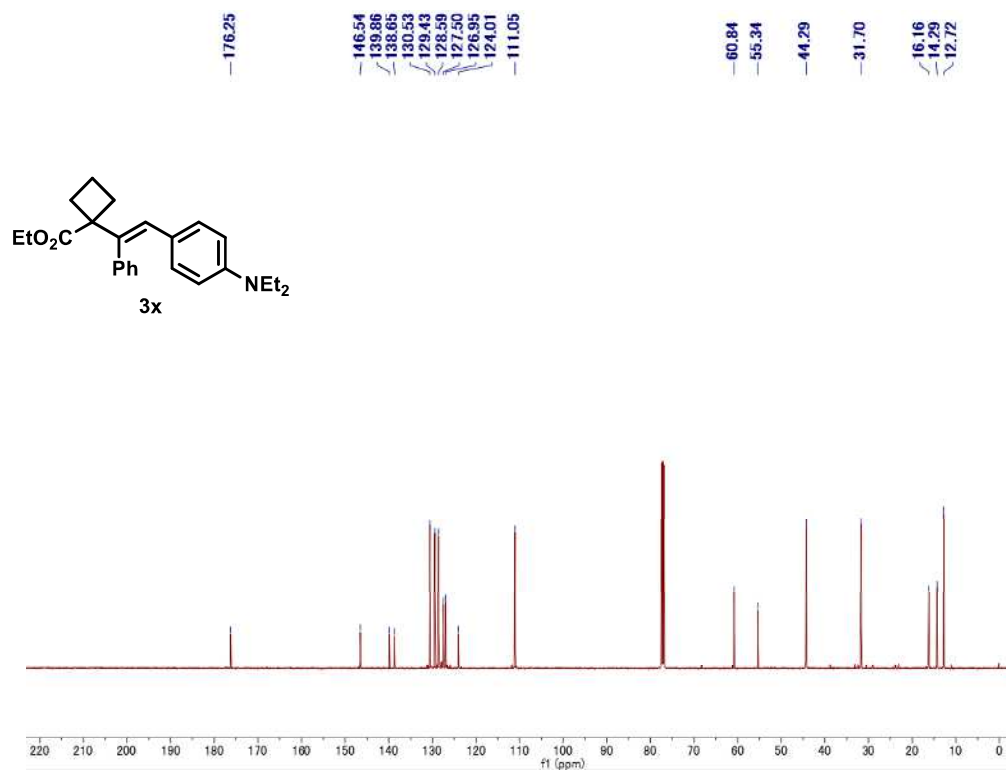
NOESY



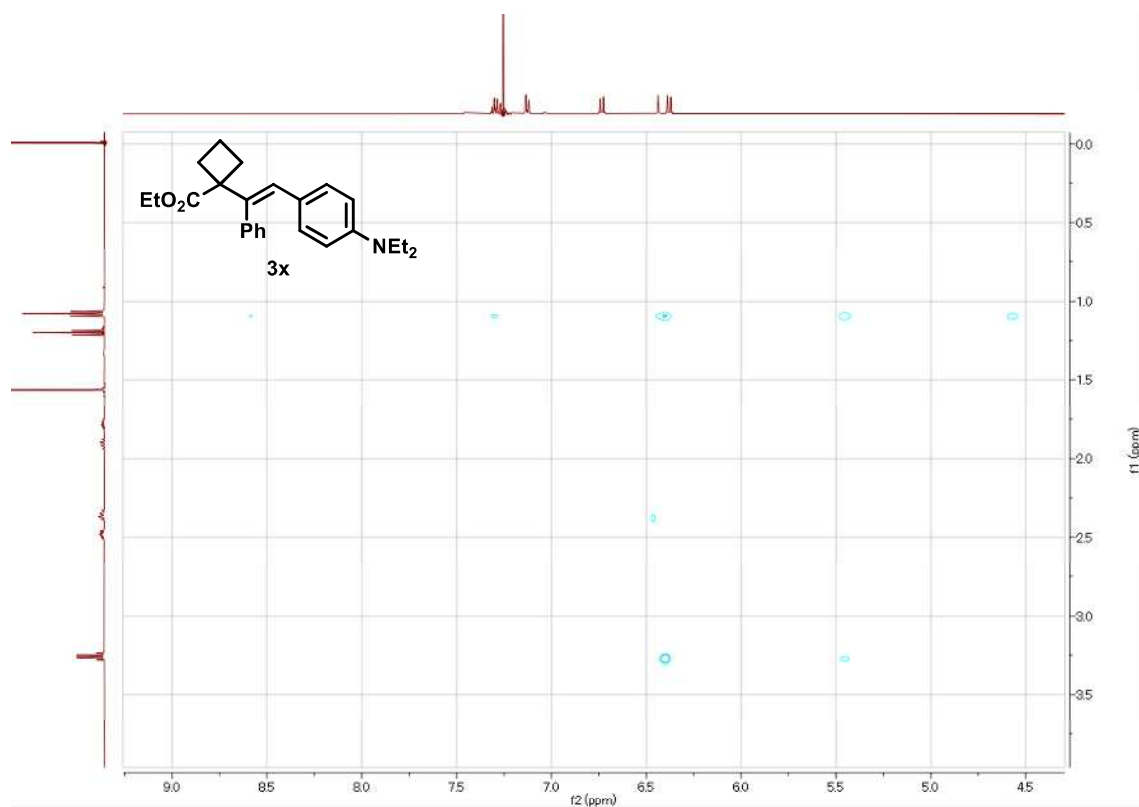
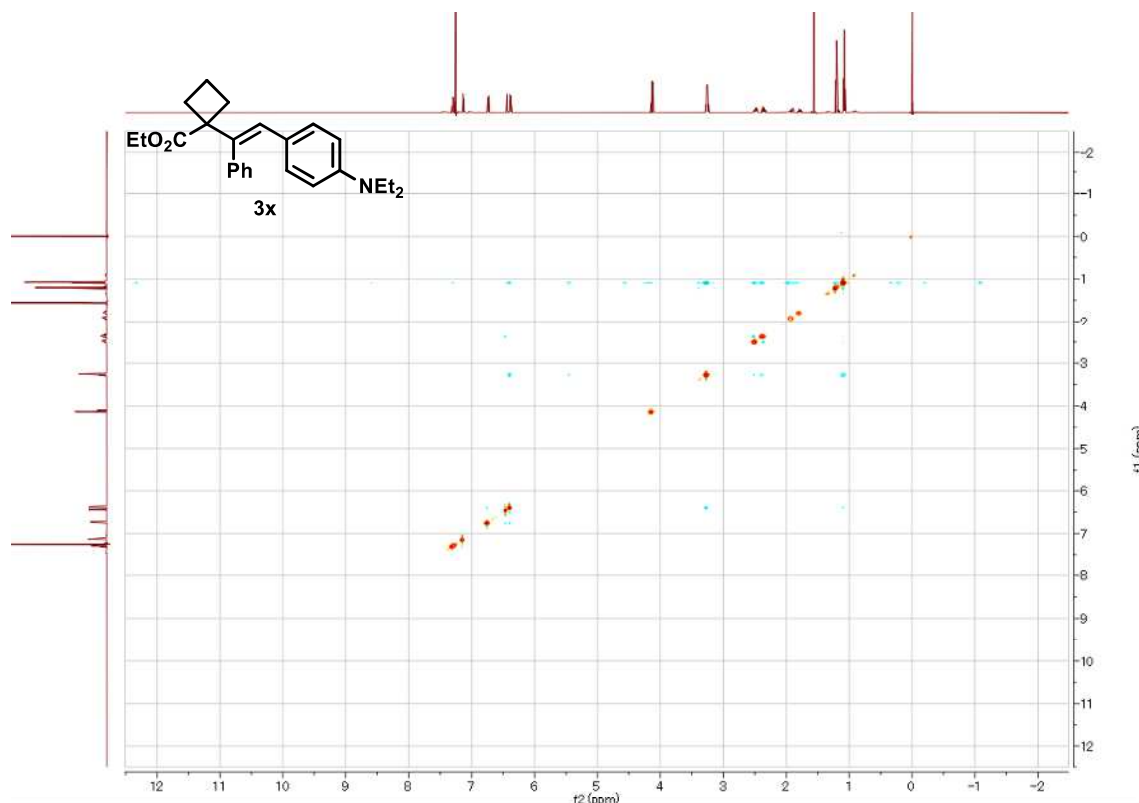
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

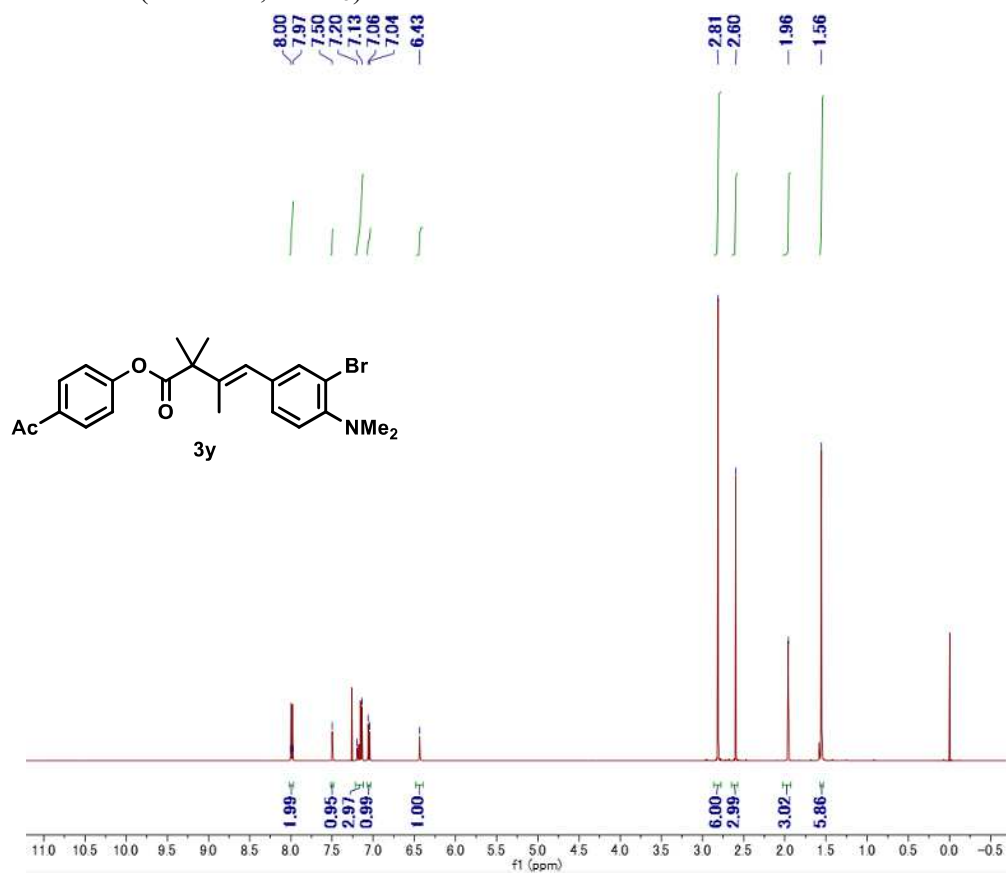


NOESY

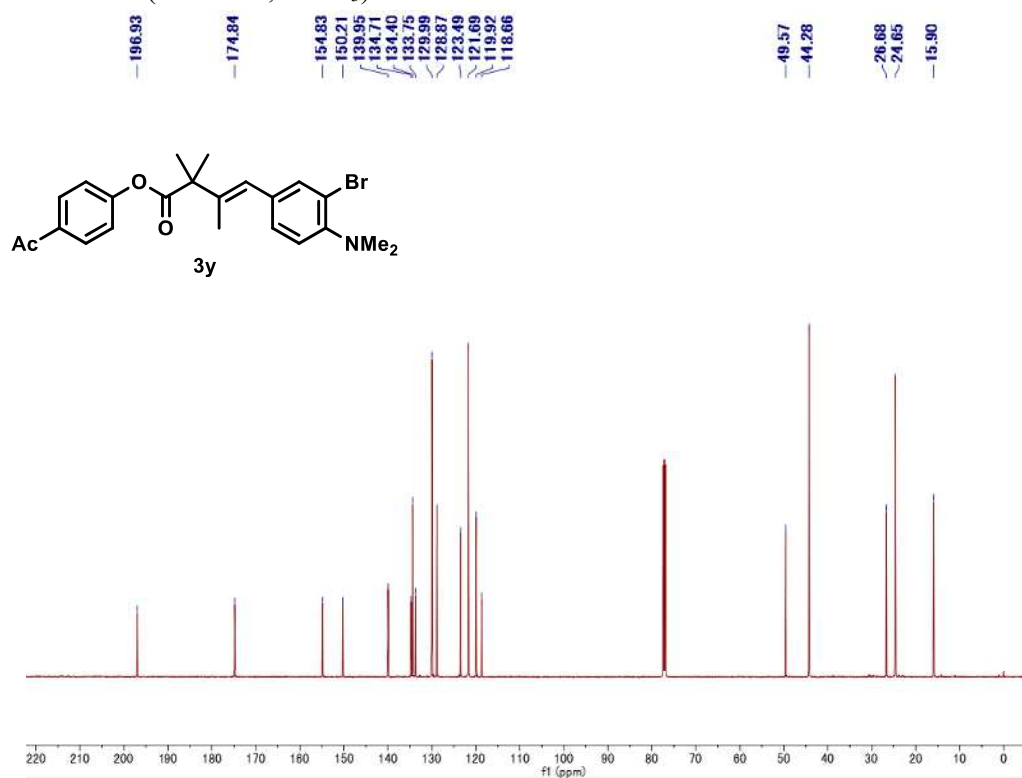




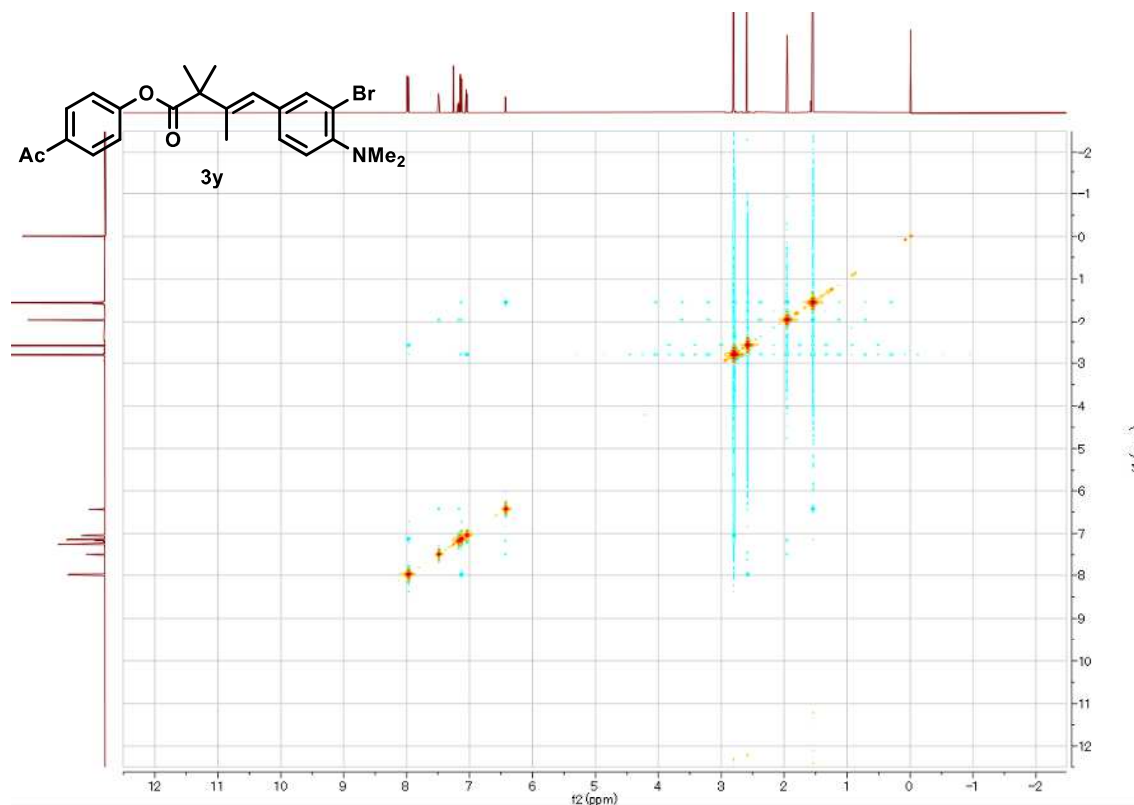
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



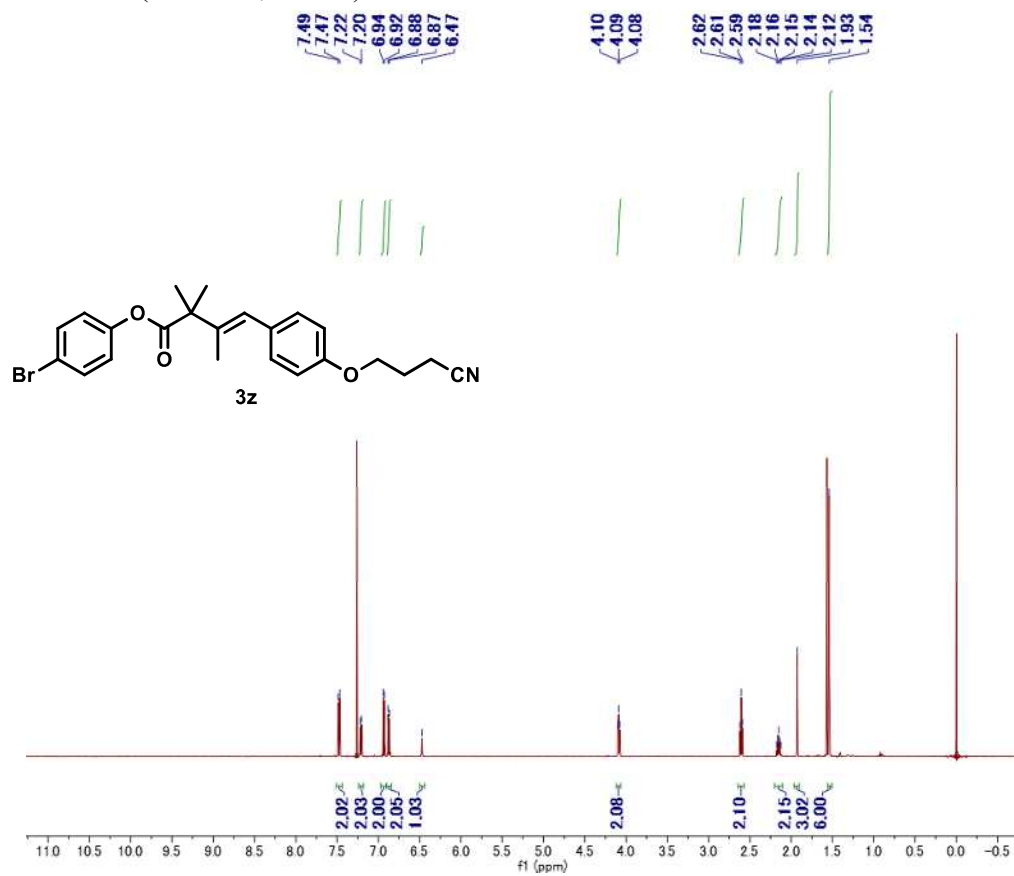
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



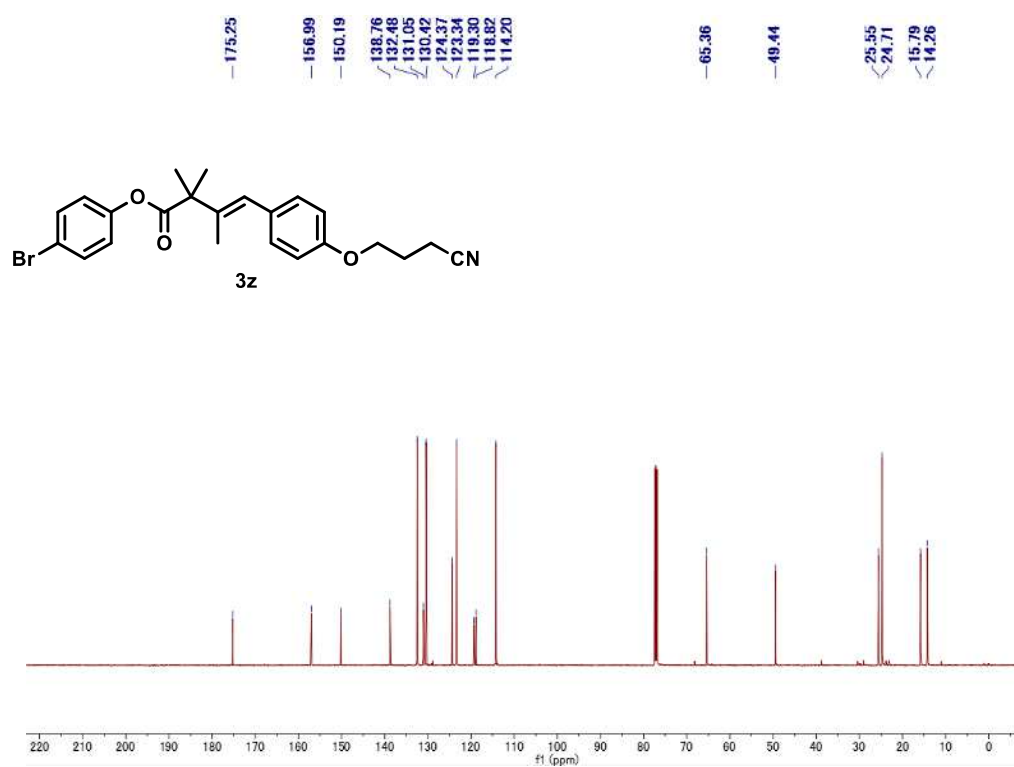
# NOESY



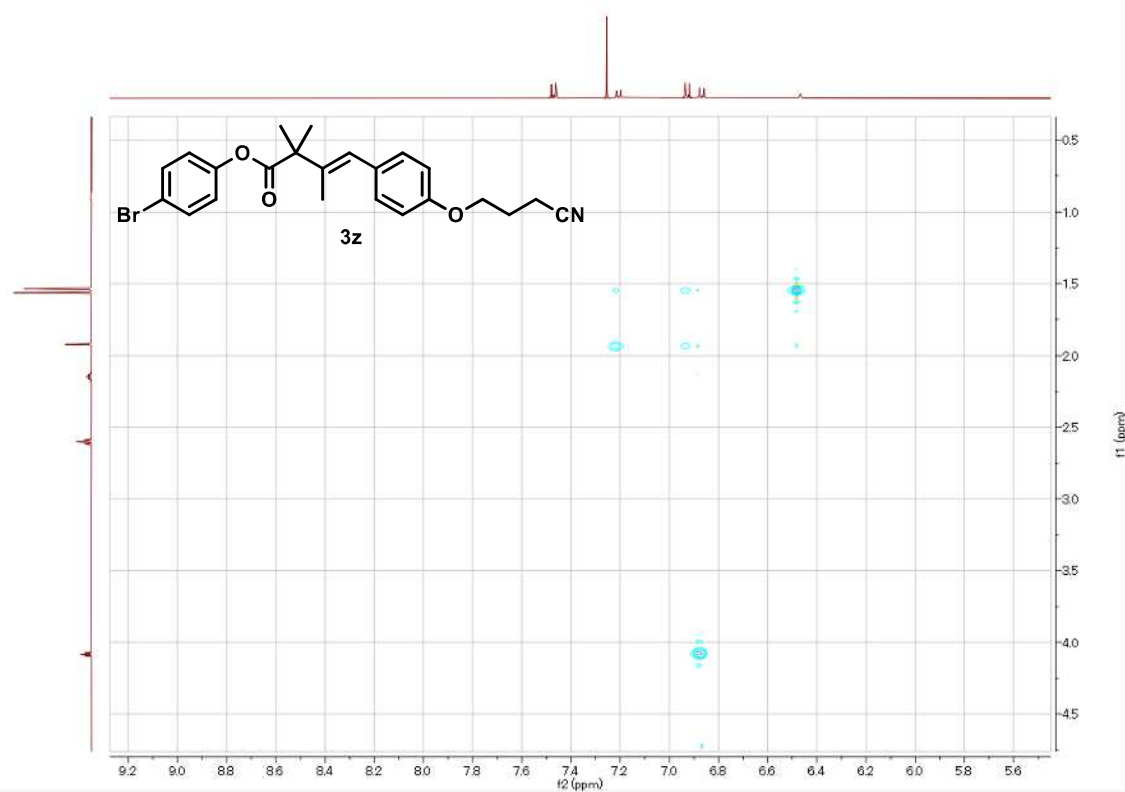
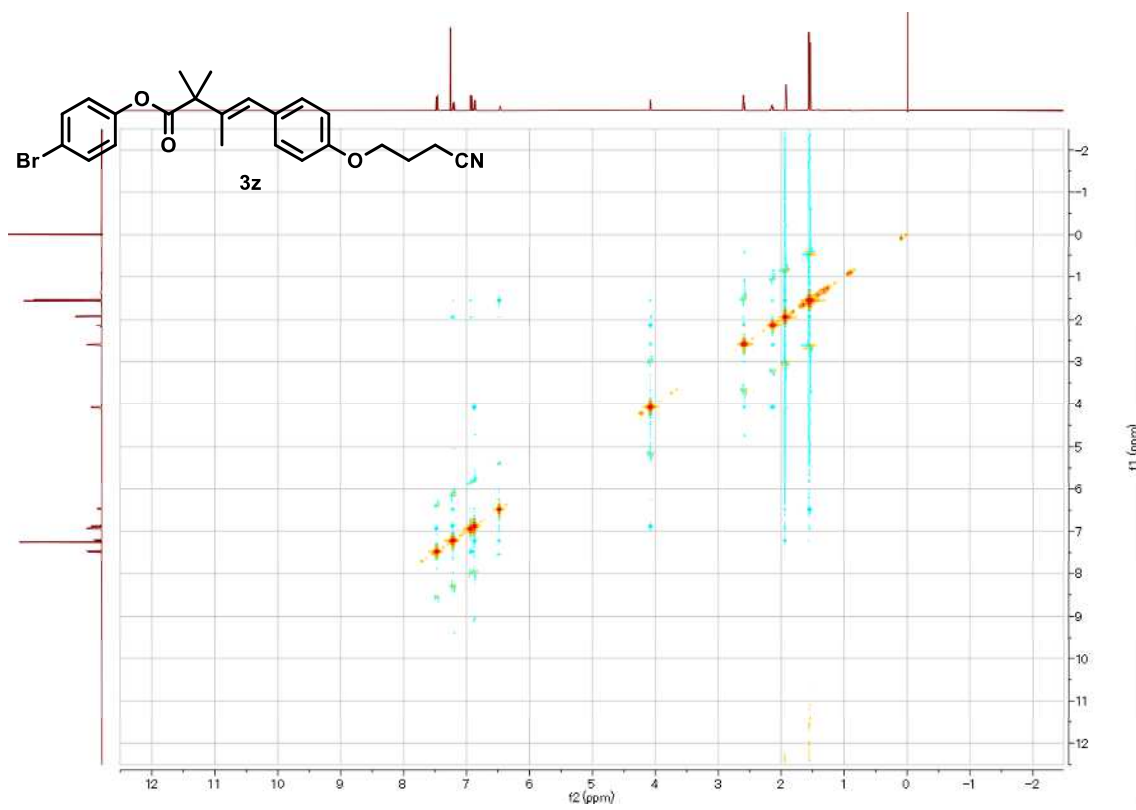
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



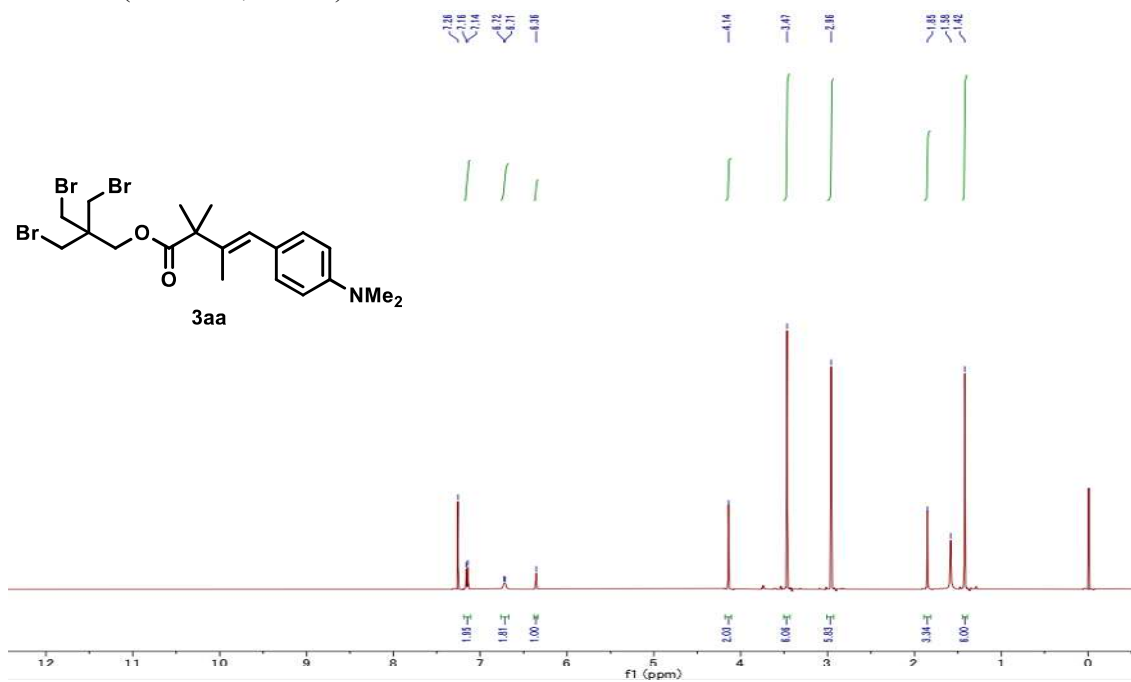
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



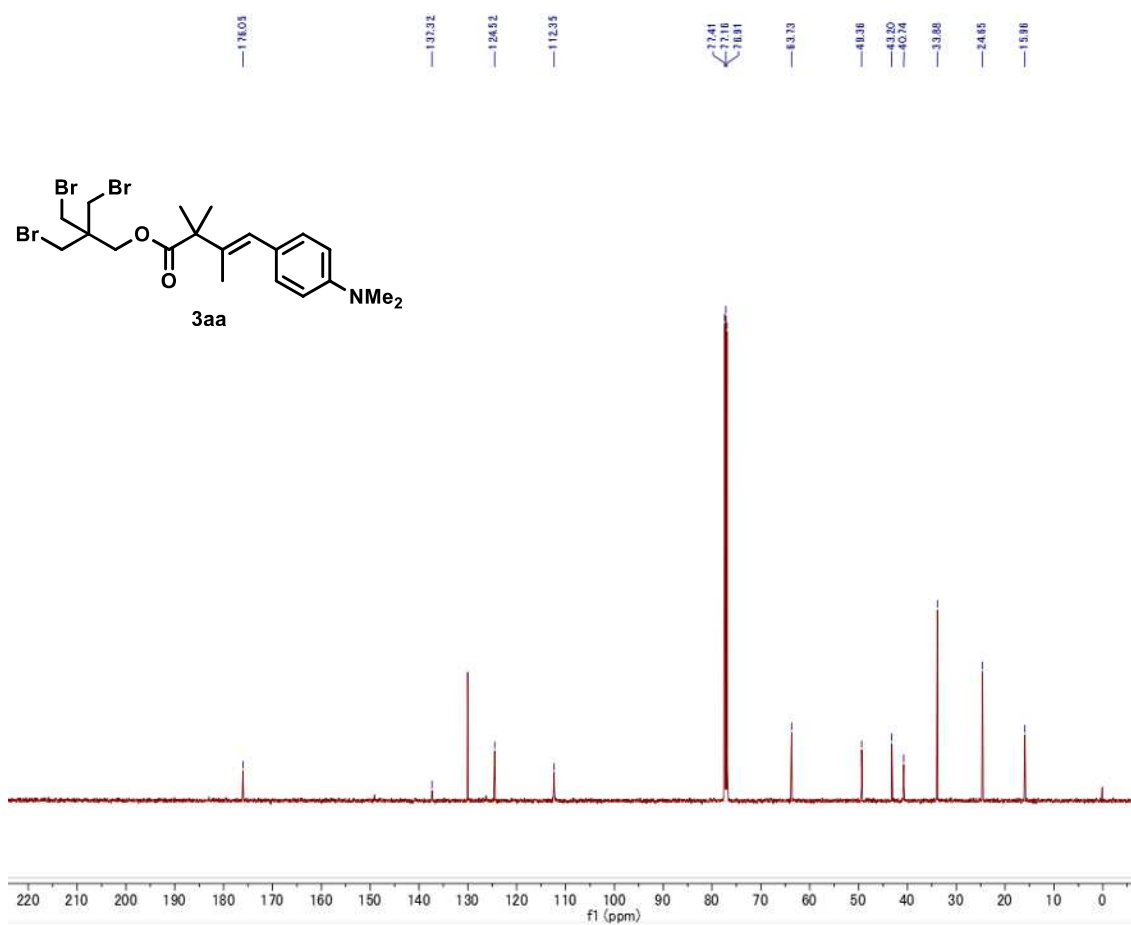
NOESY



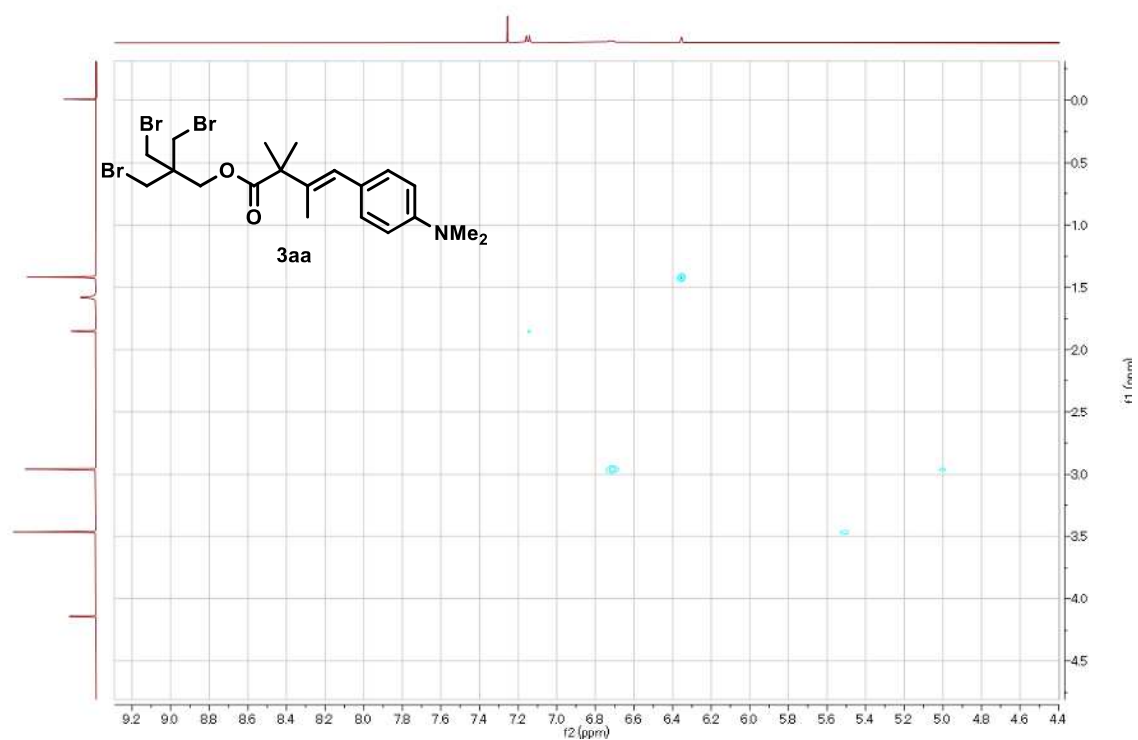
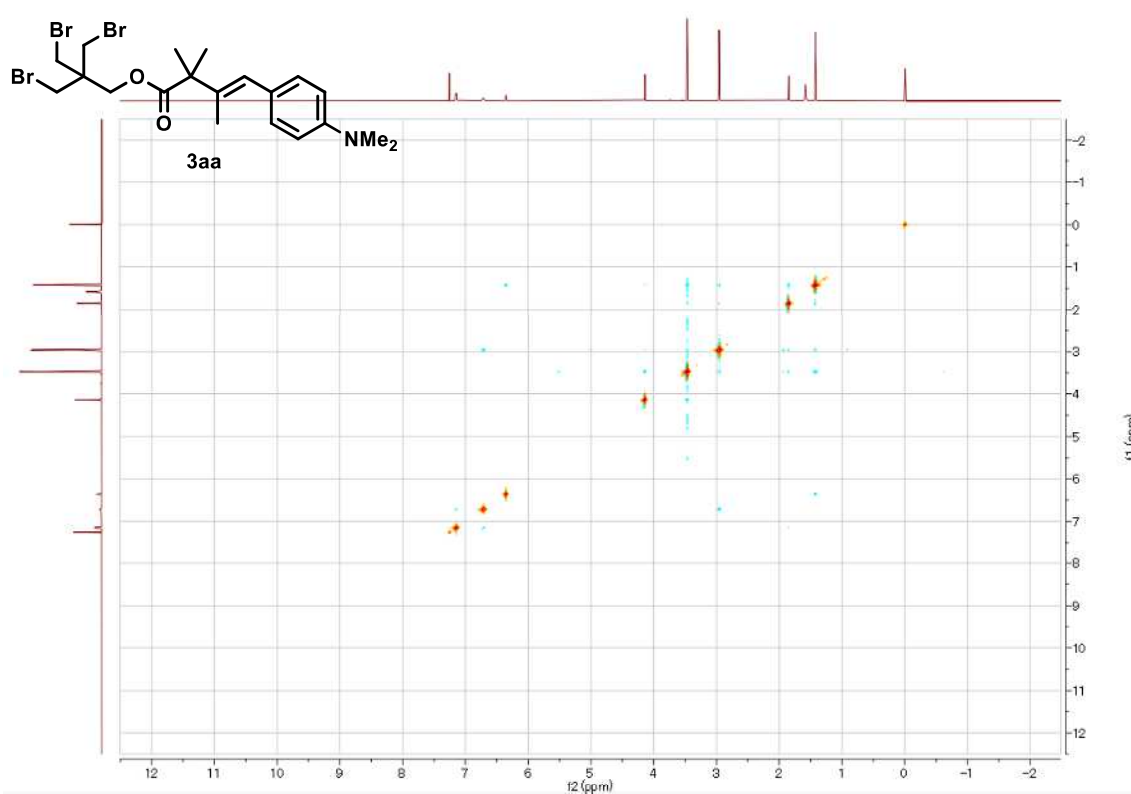
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



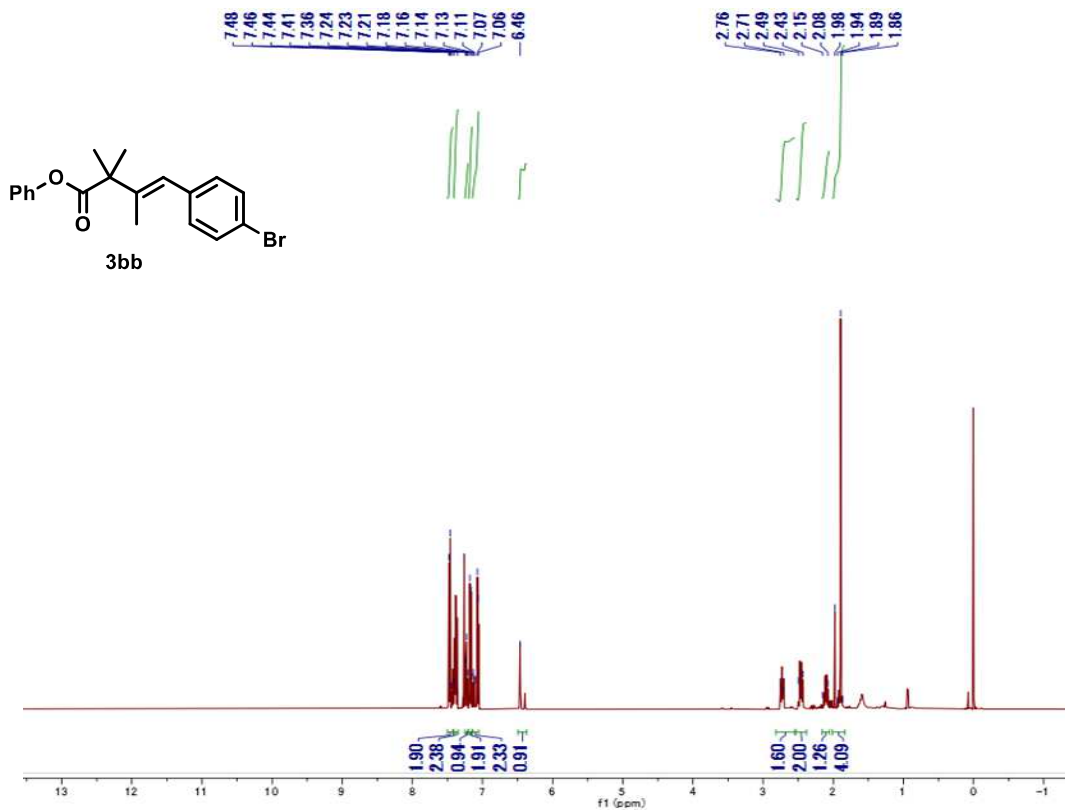
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



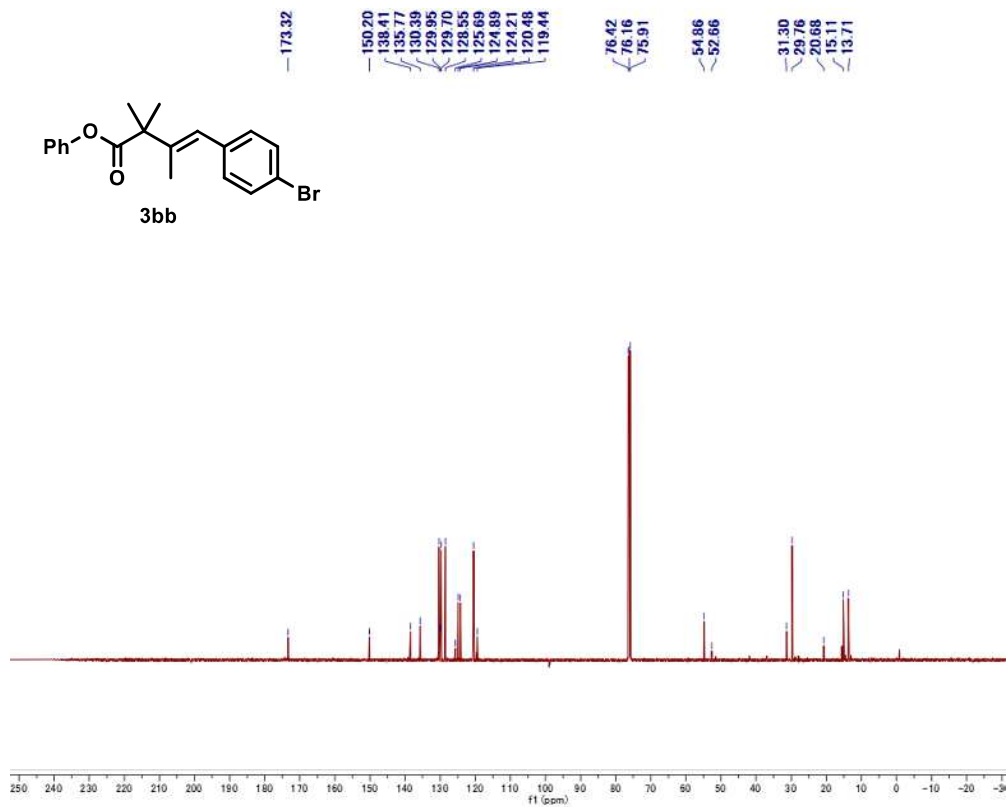
NOESY



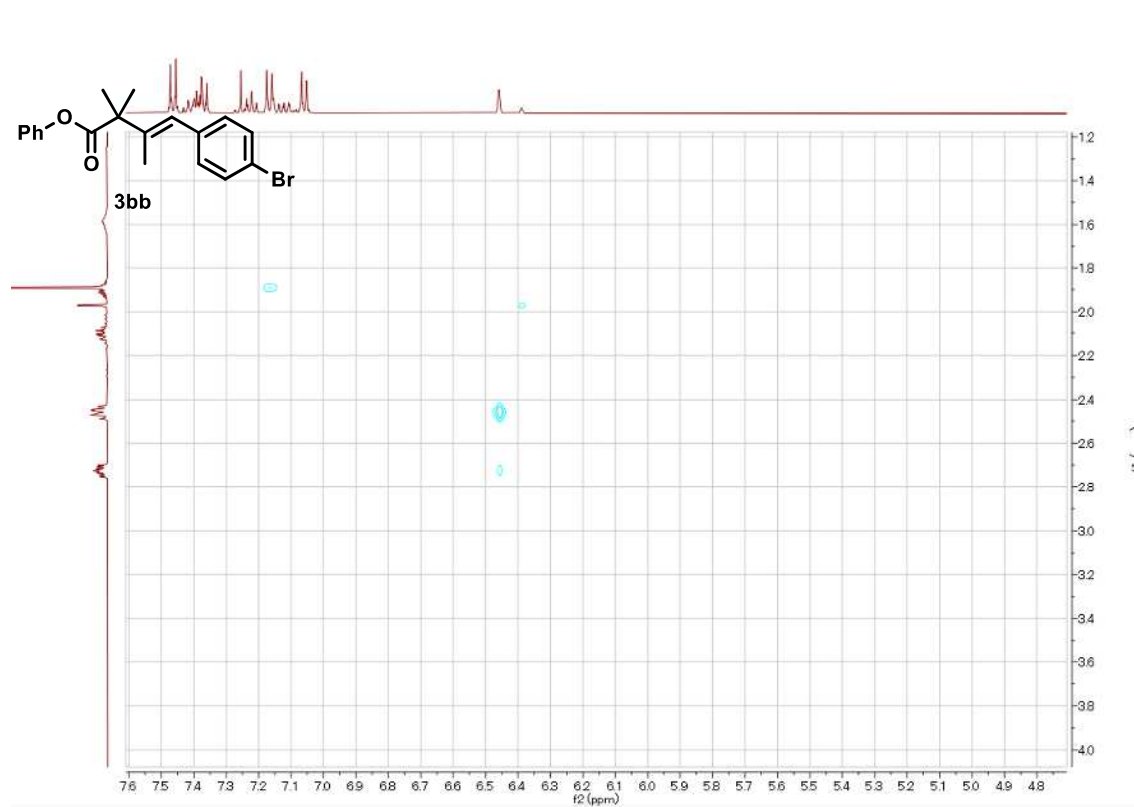
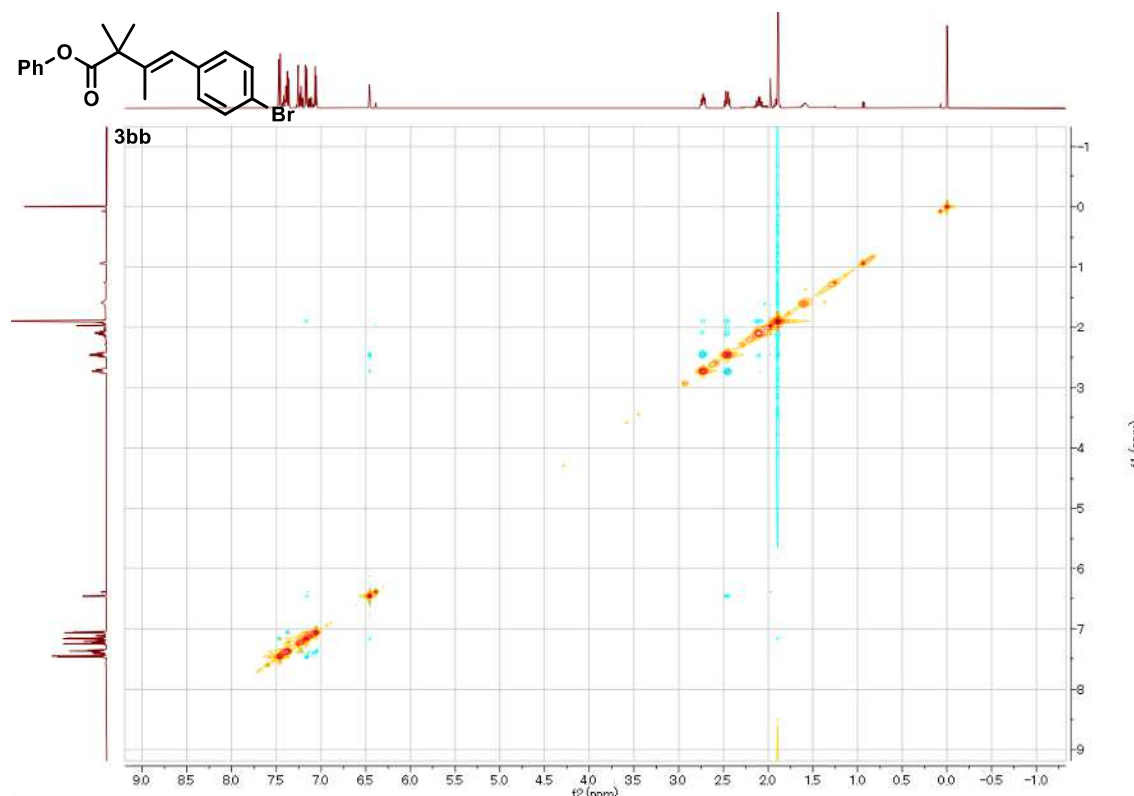
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

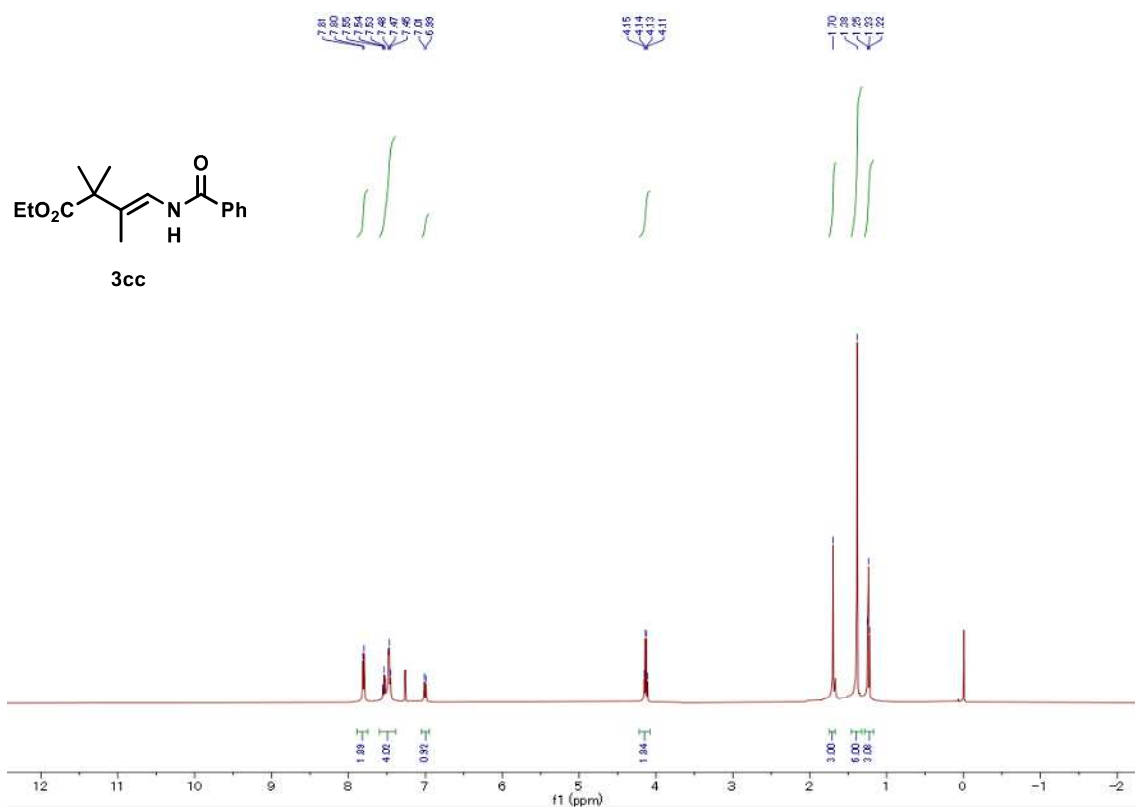


NOESY

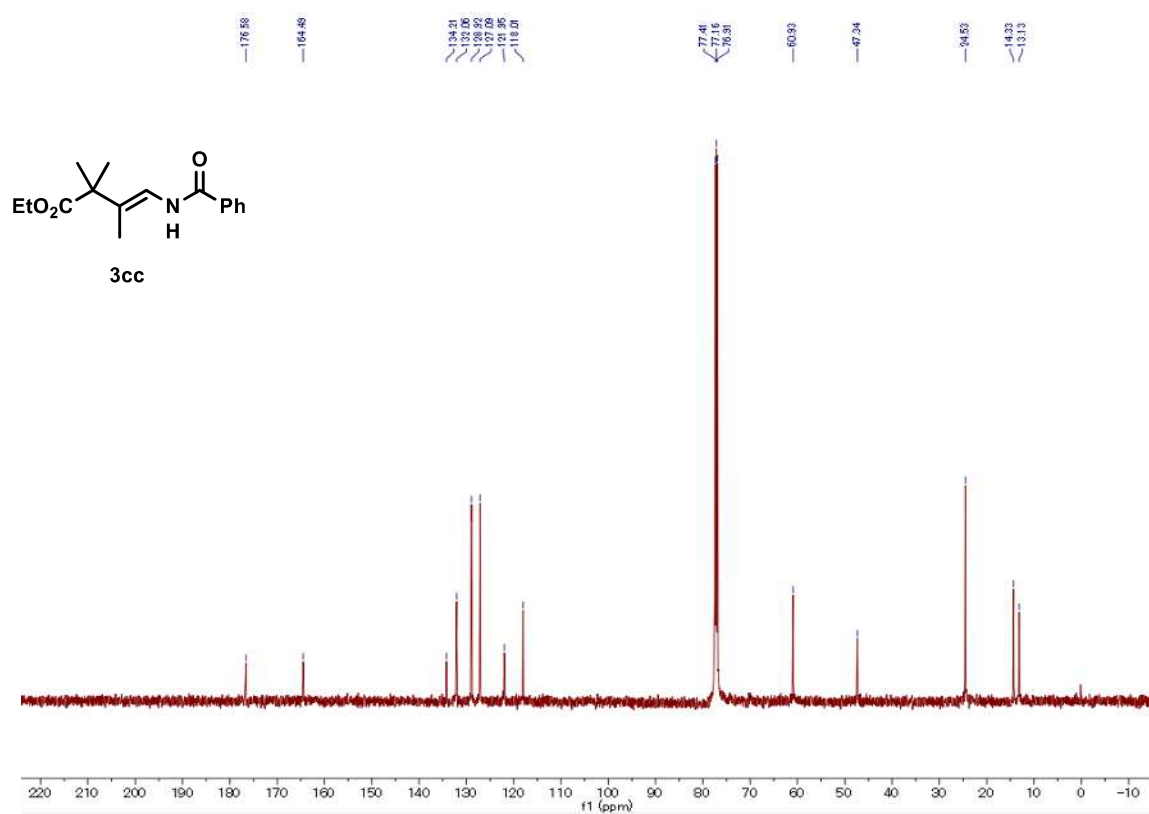




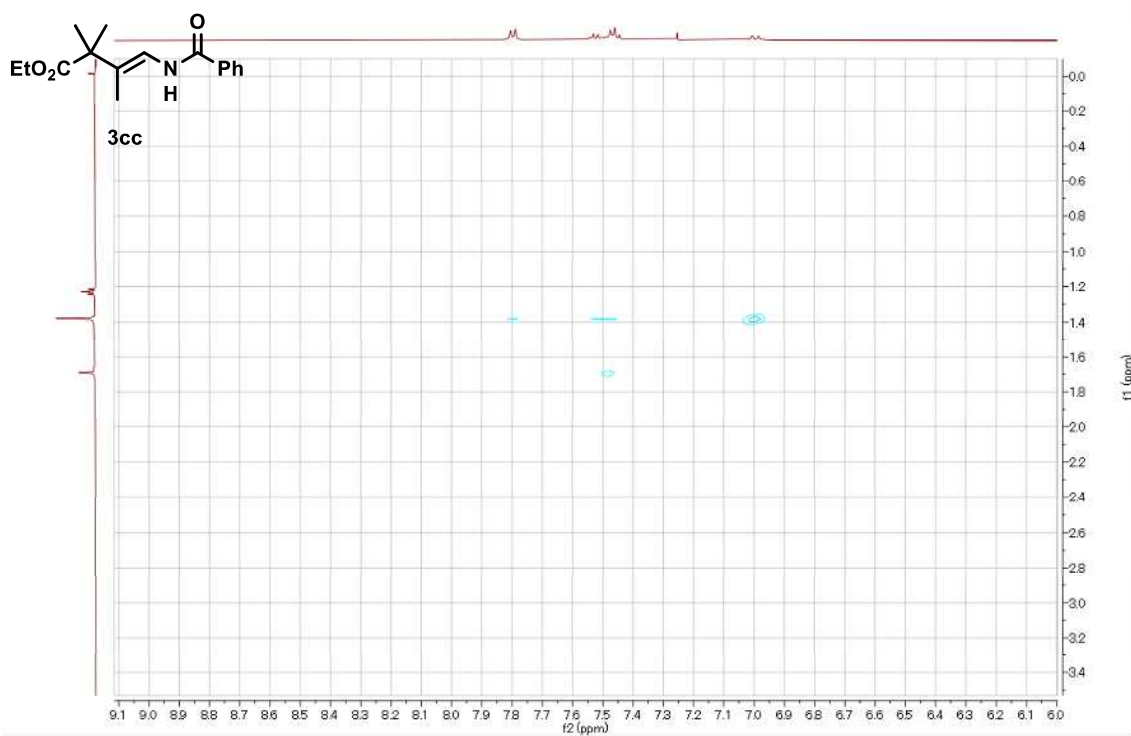
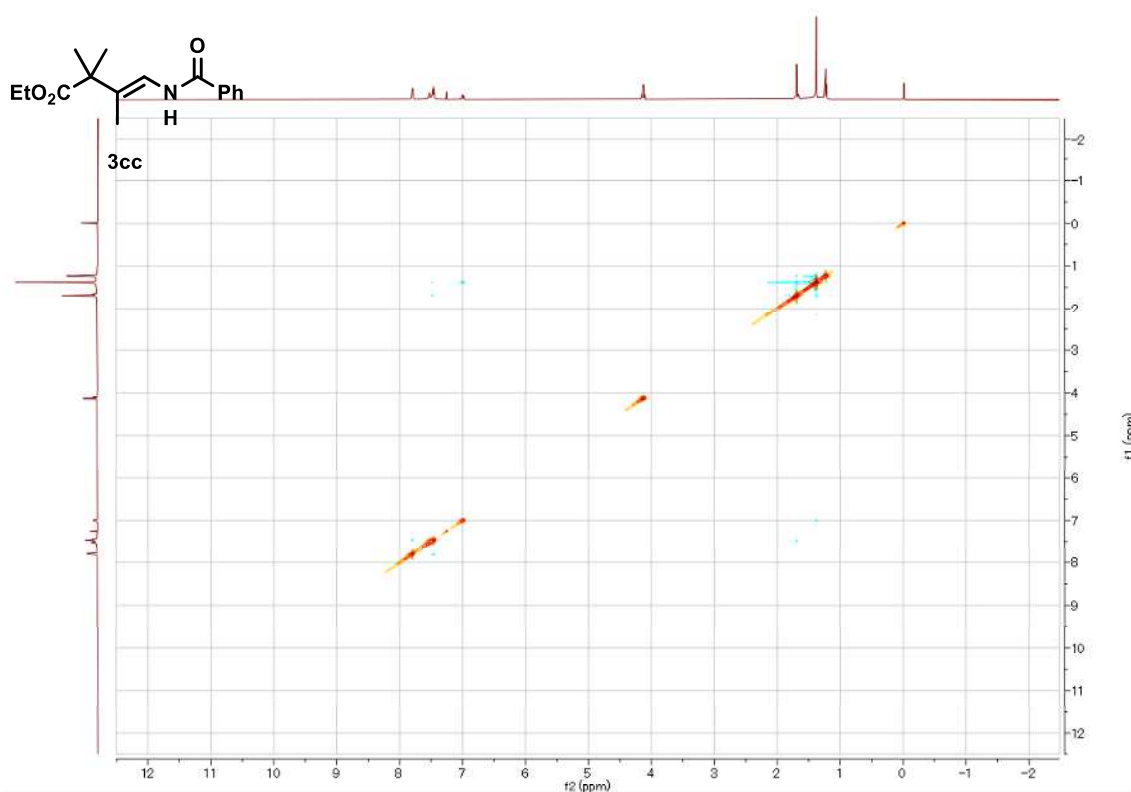
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



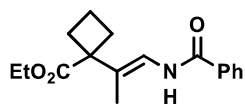
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



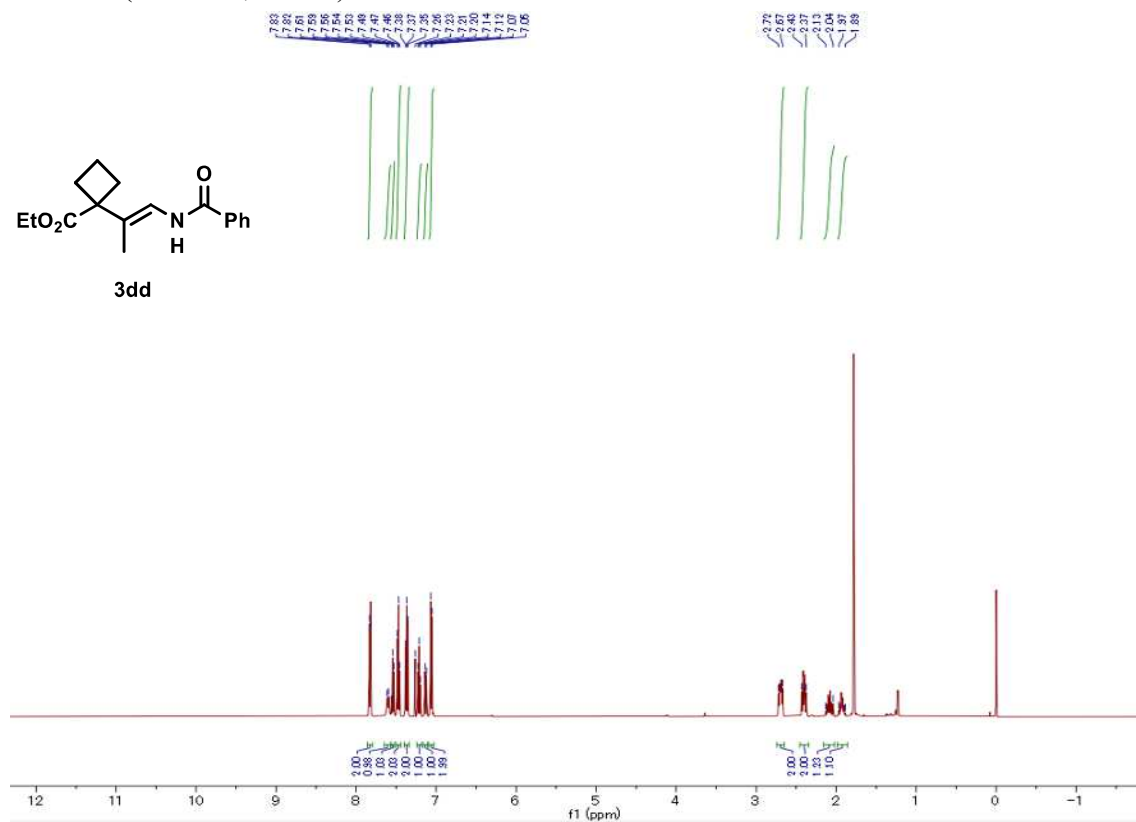
NOESY



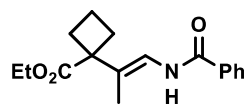
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



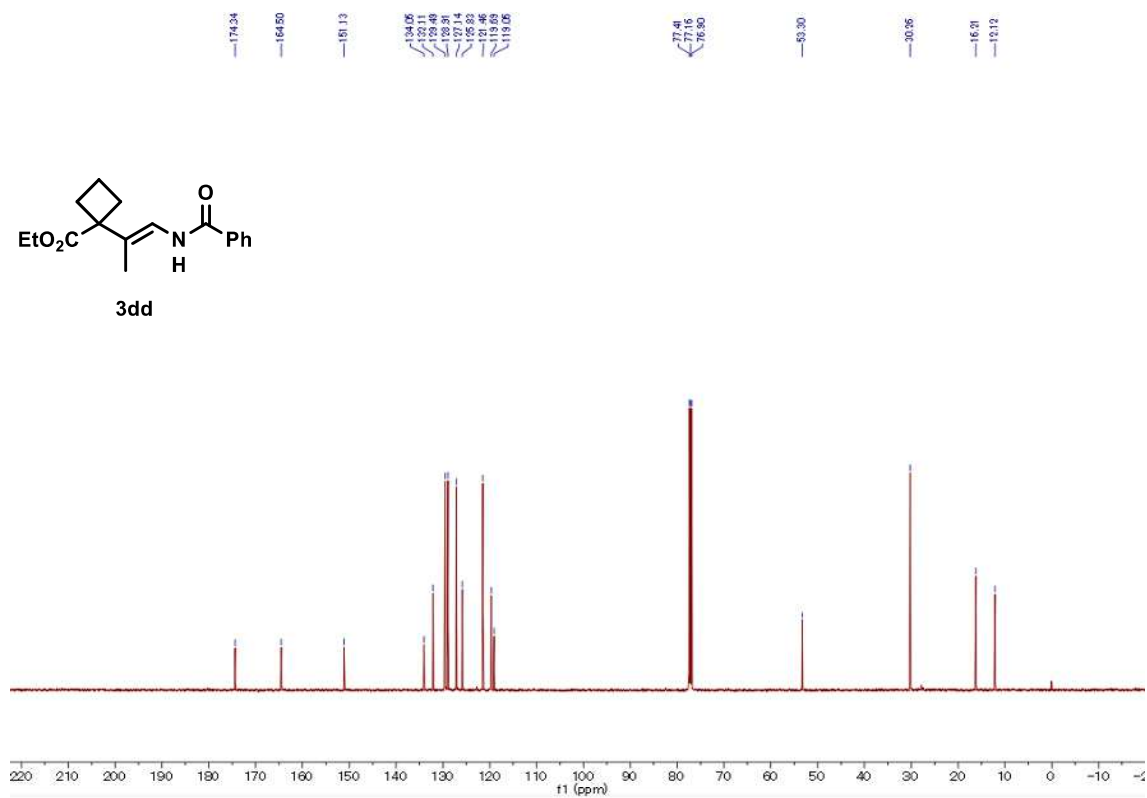
3dd



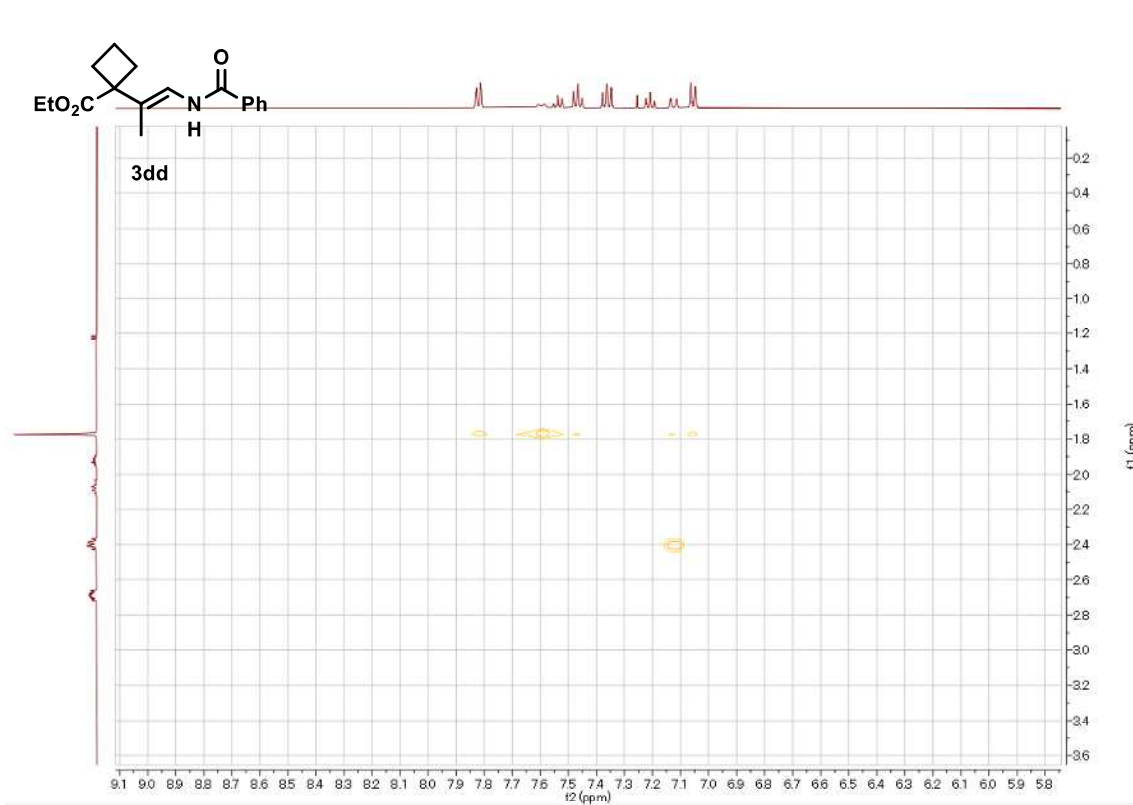
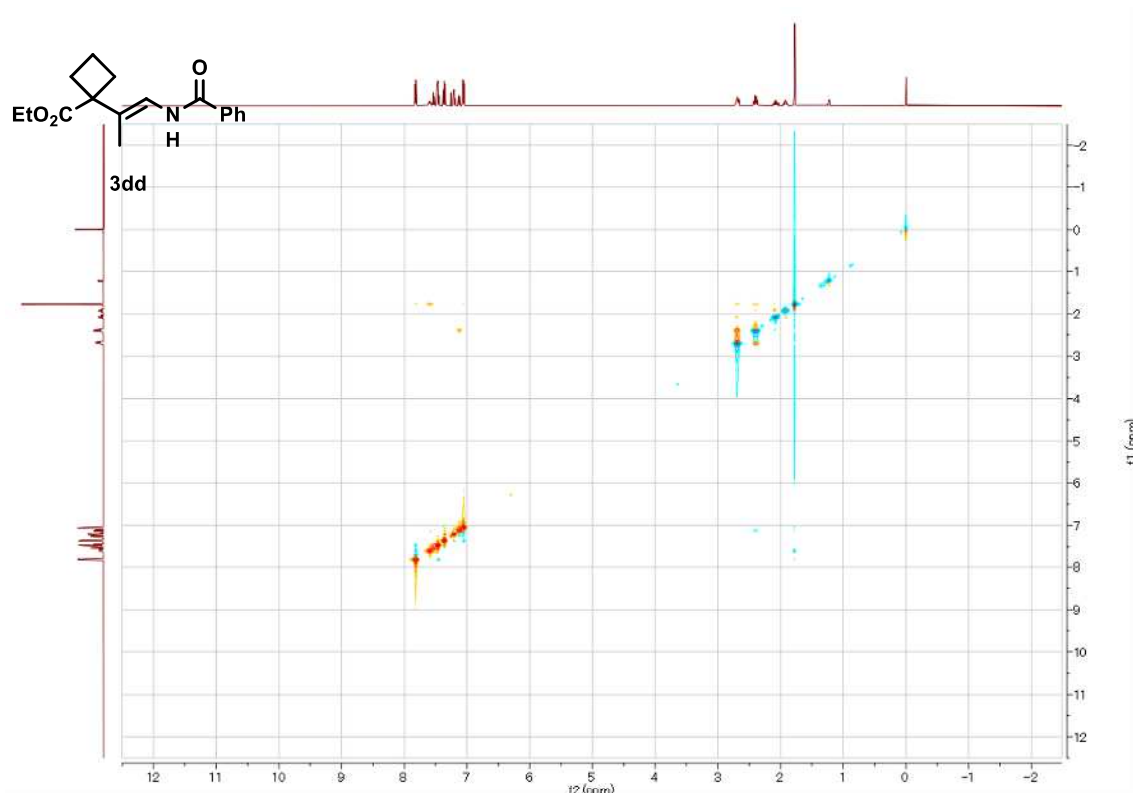
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



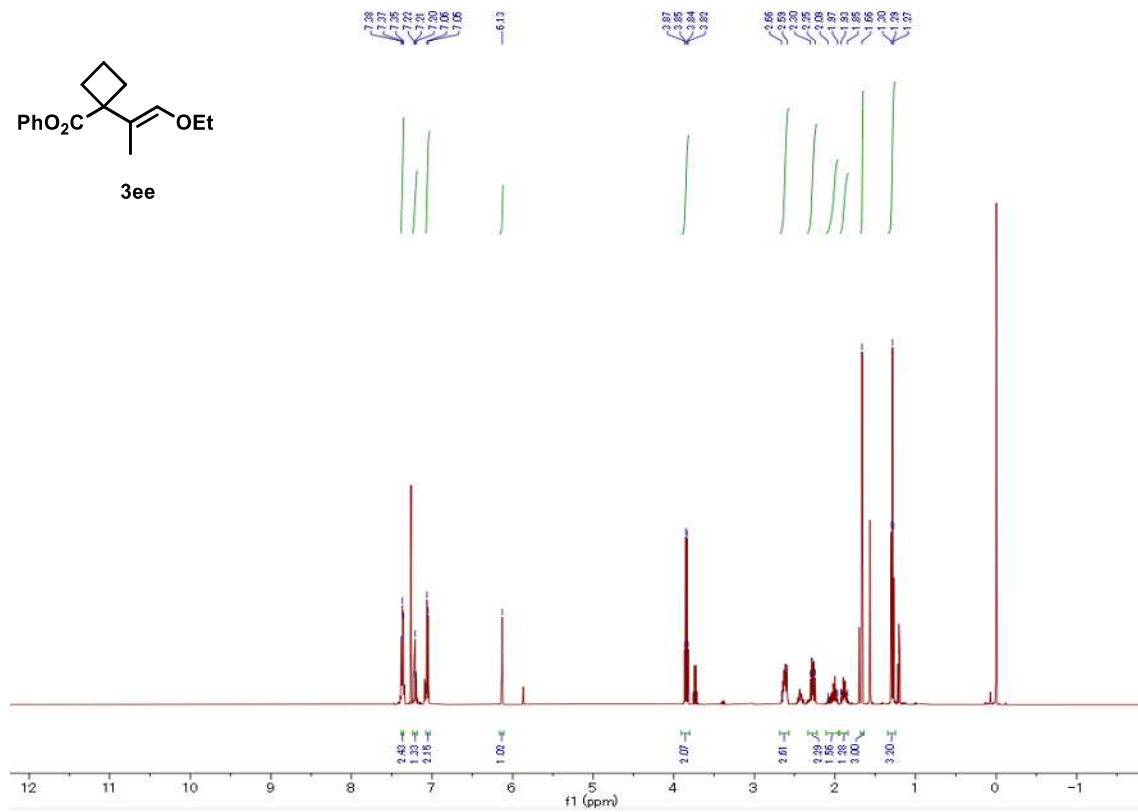
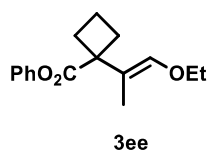
3dd



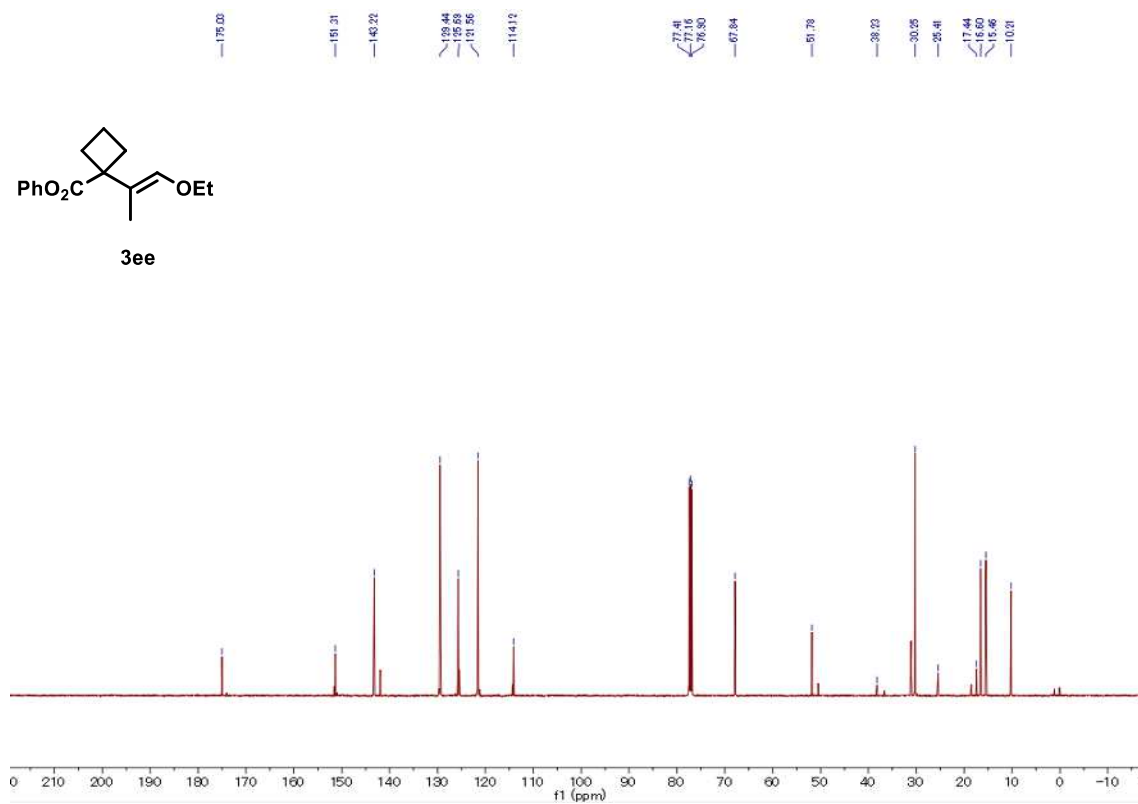
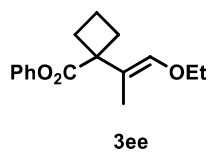
NOESY



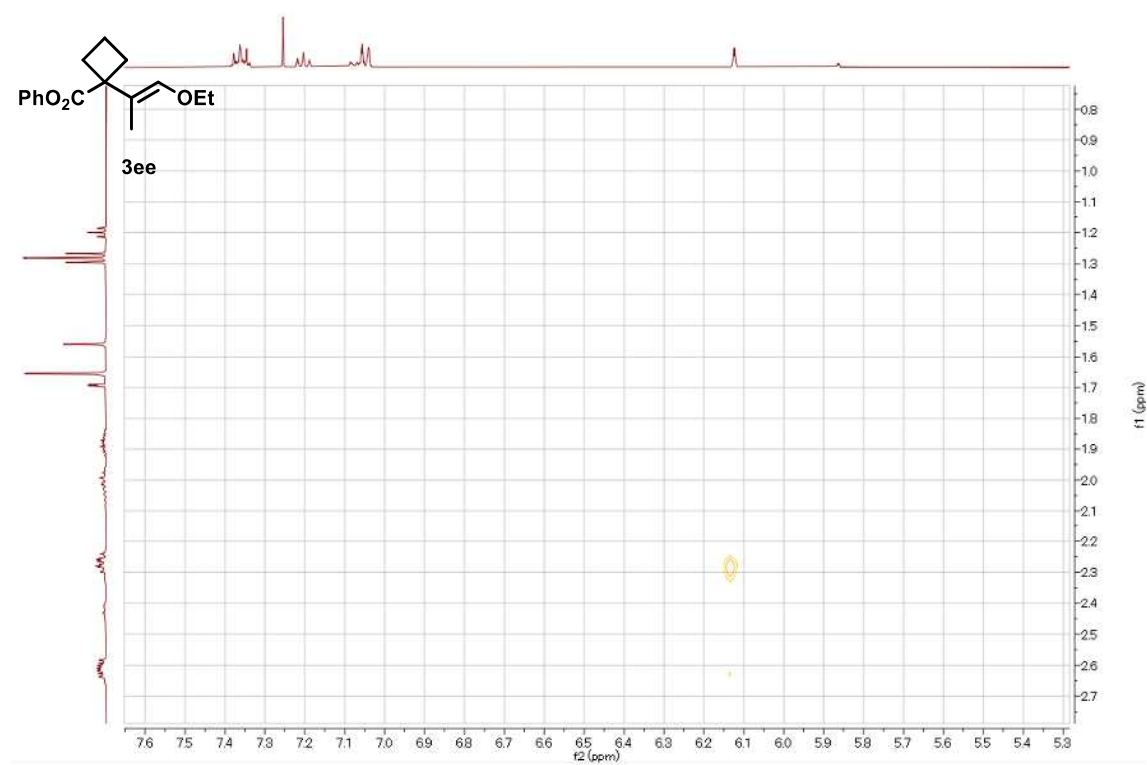
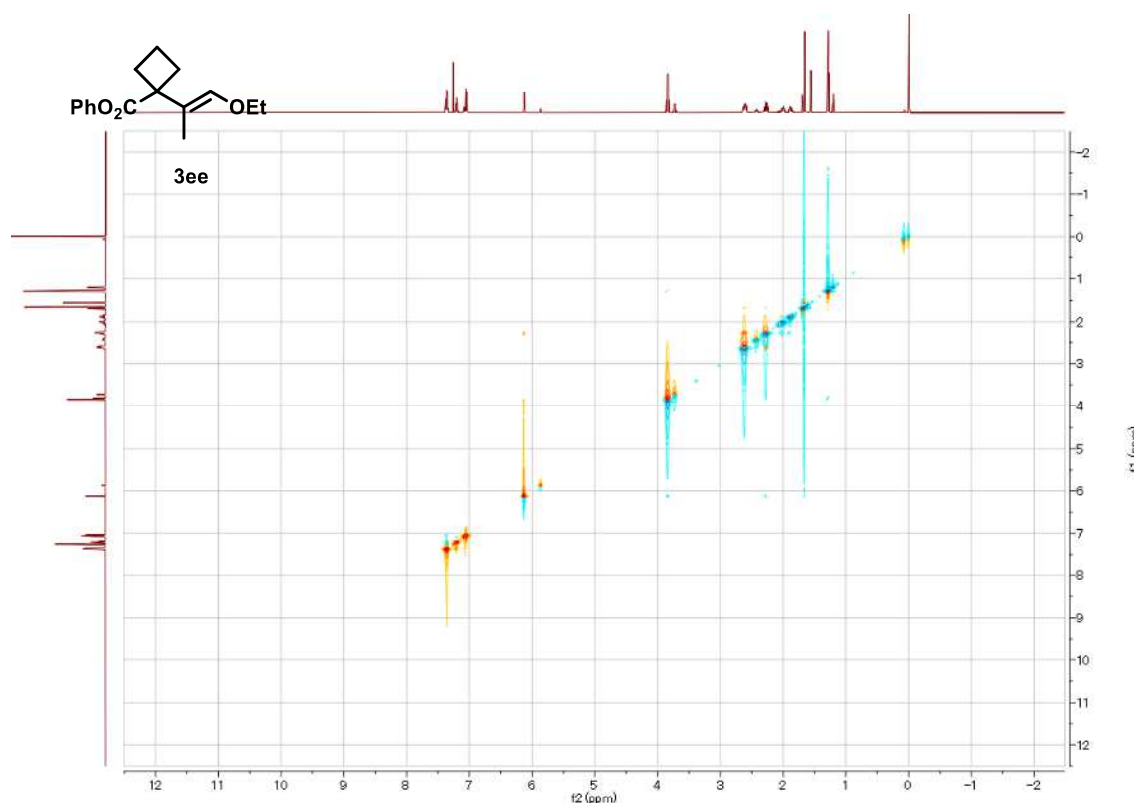
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



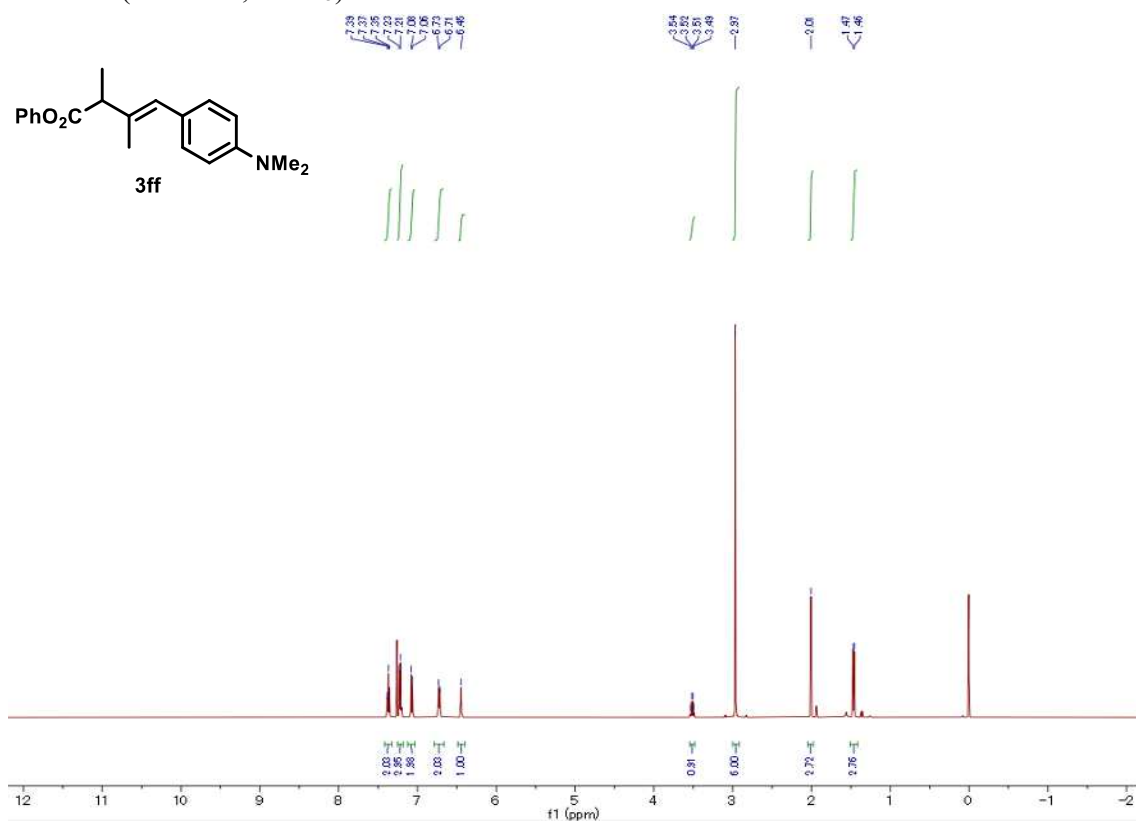
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



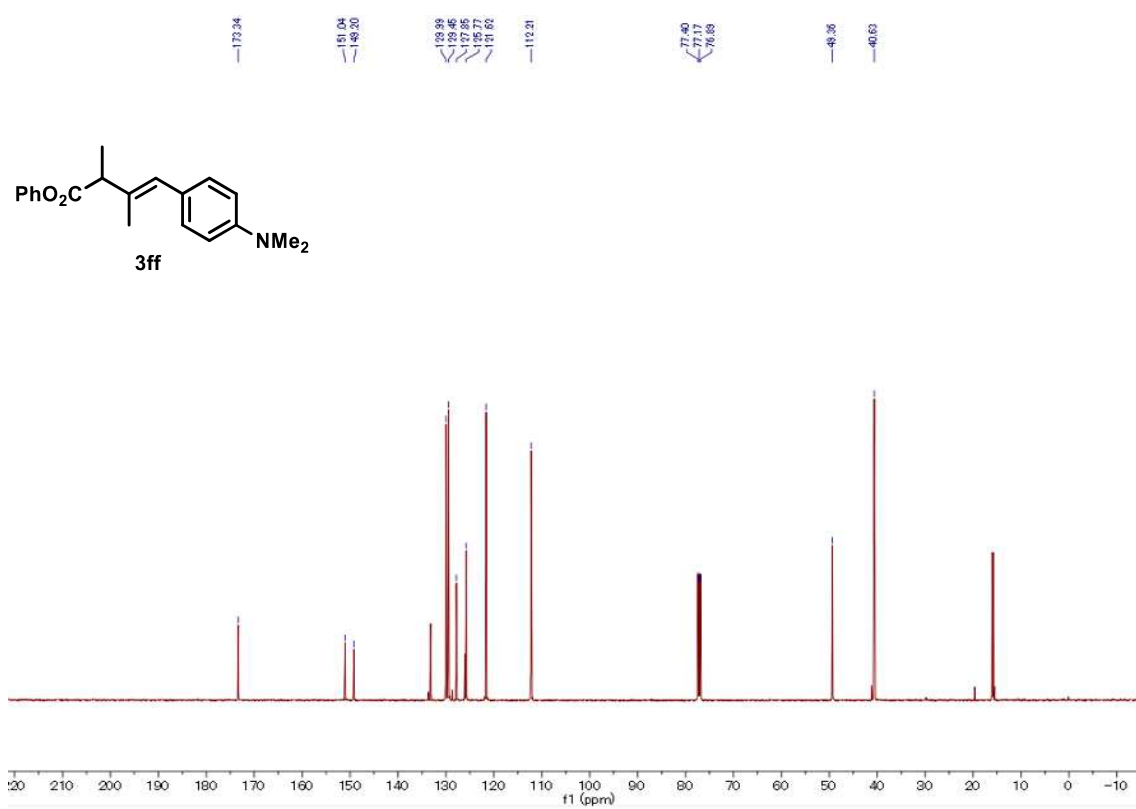
NOESY



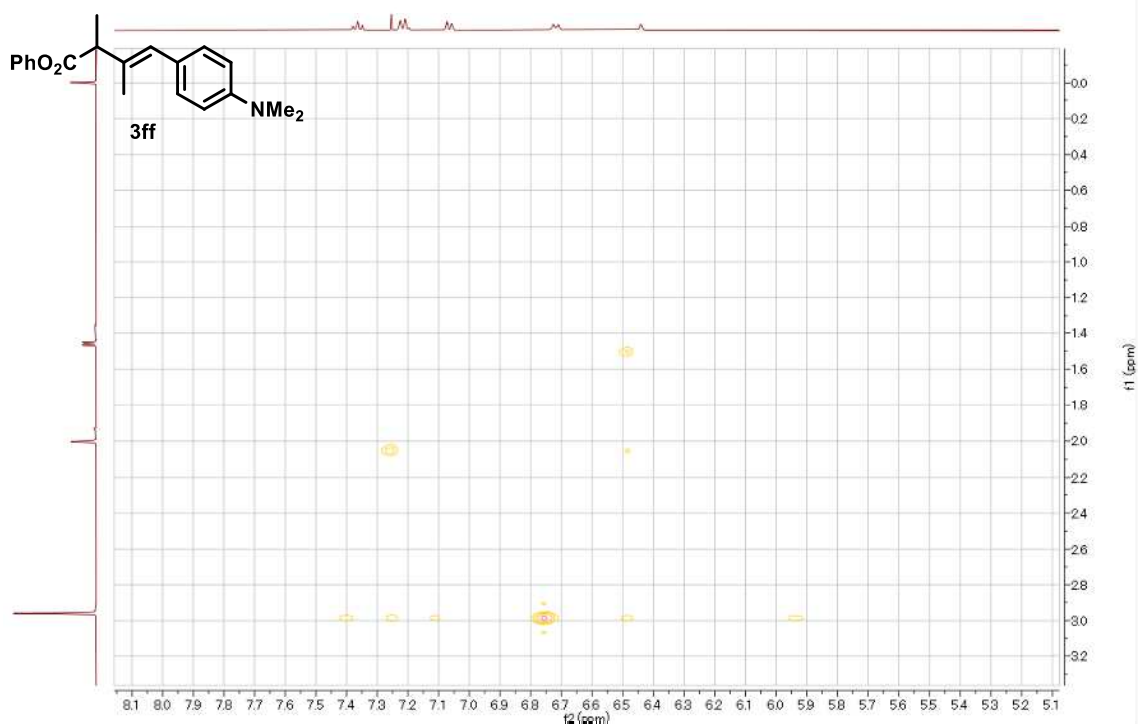
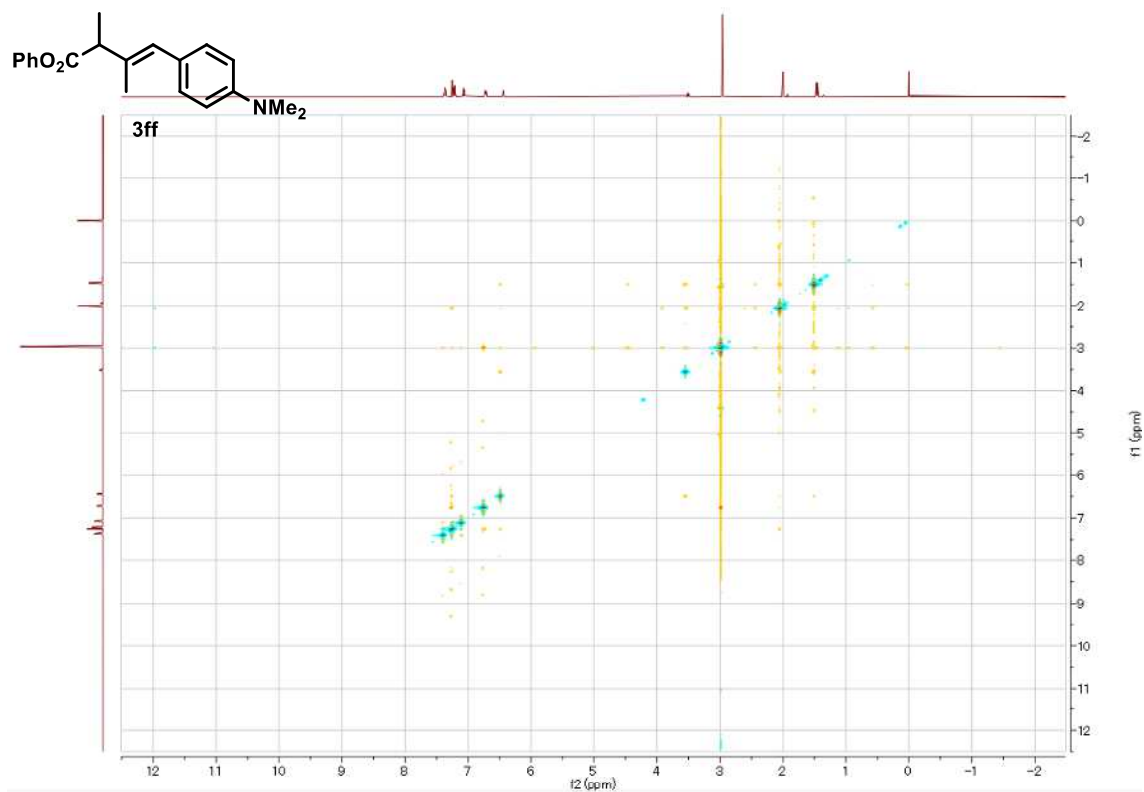
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

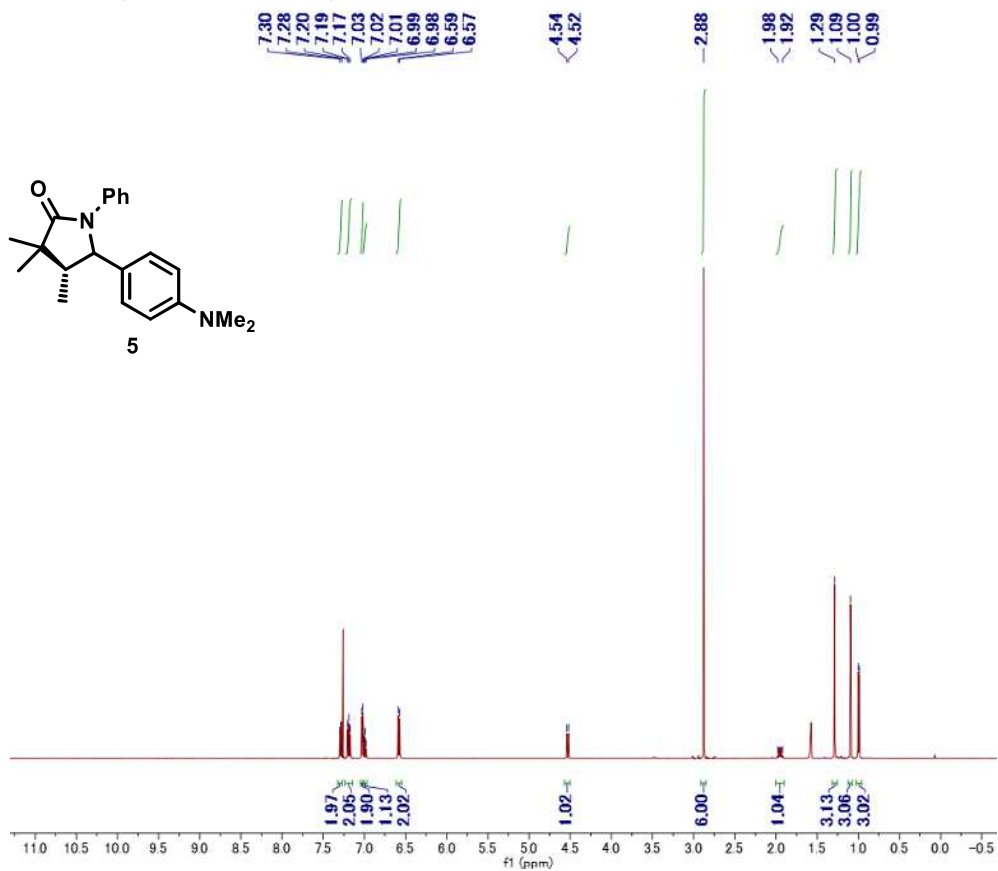


NOESY

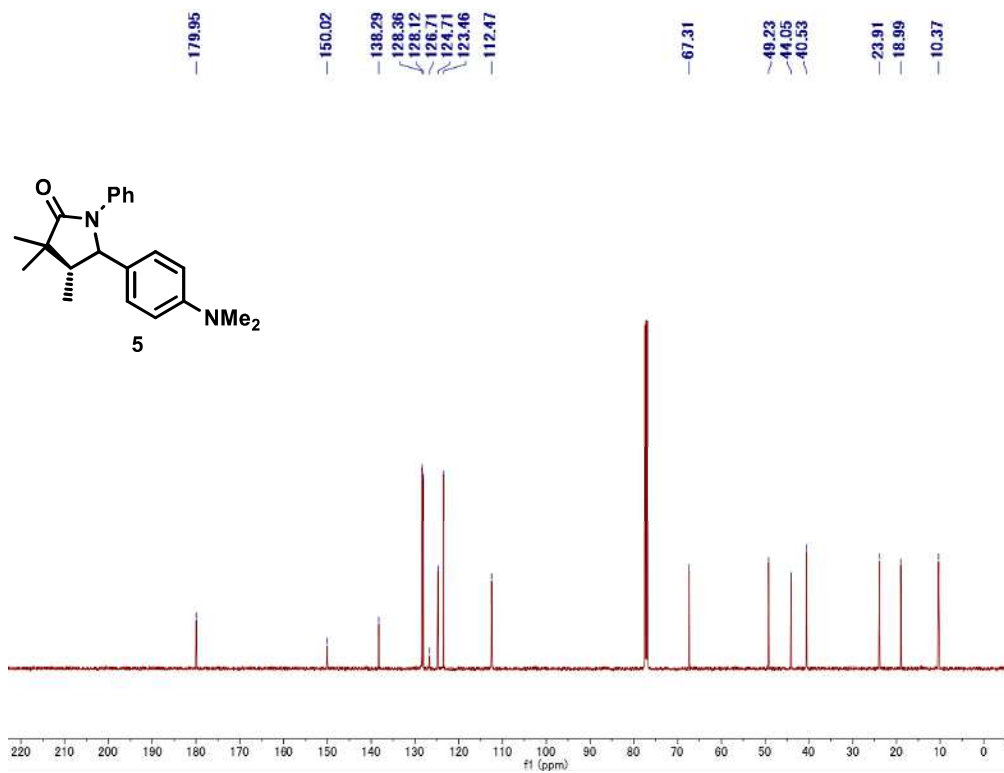




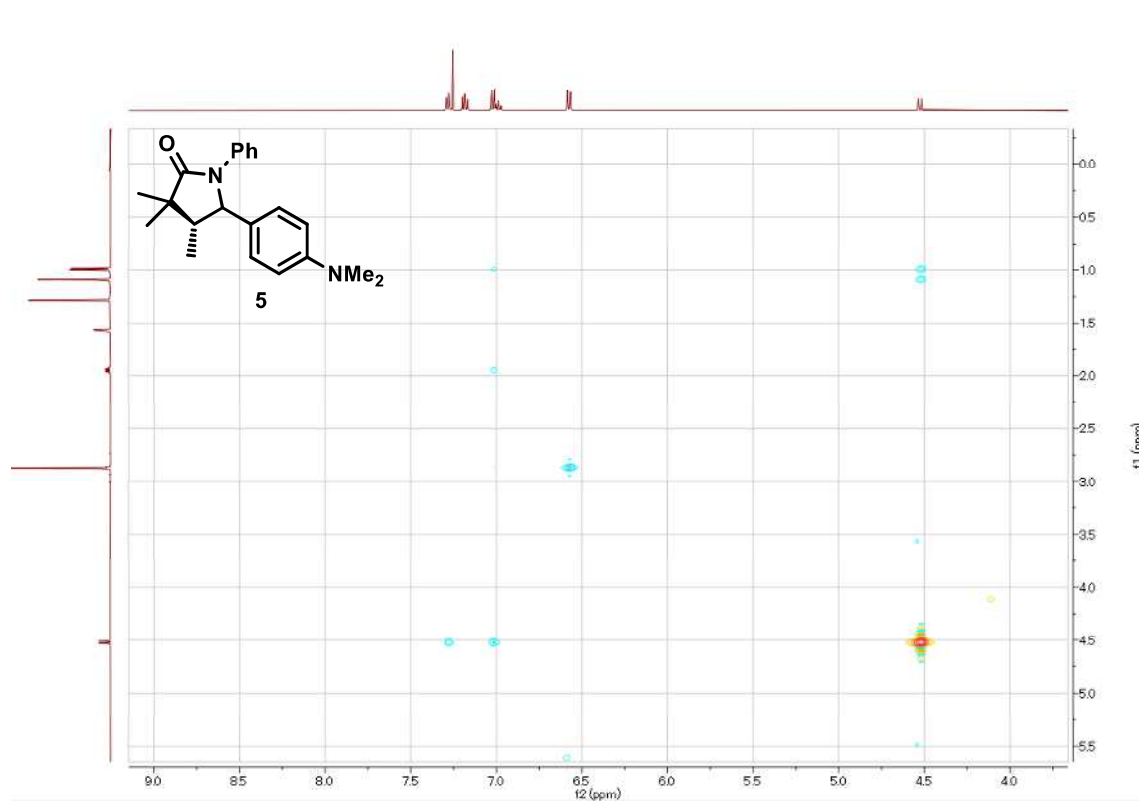
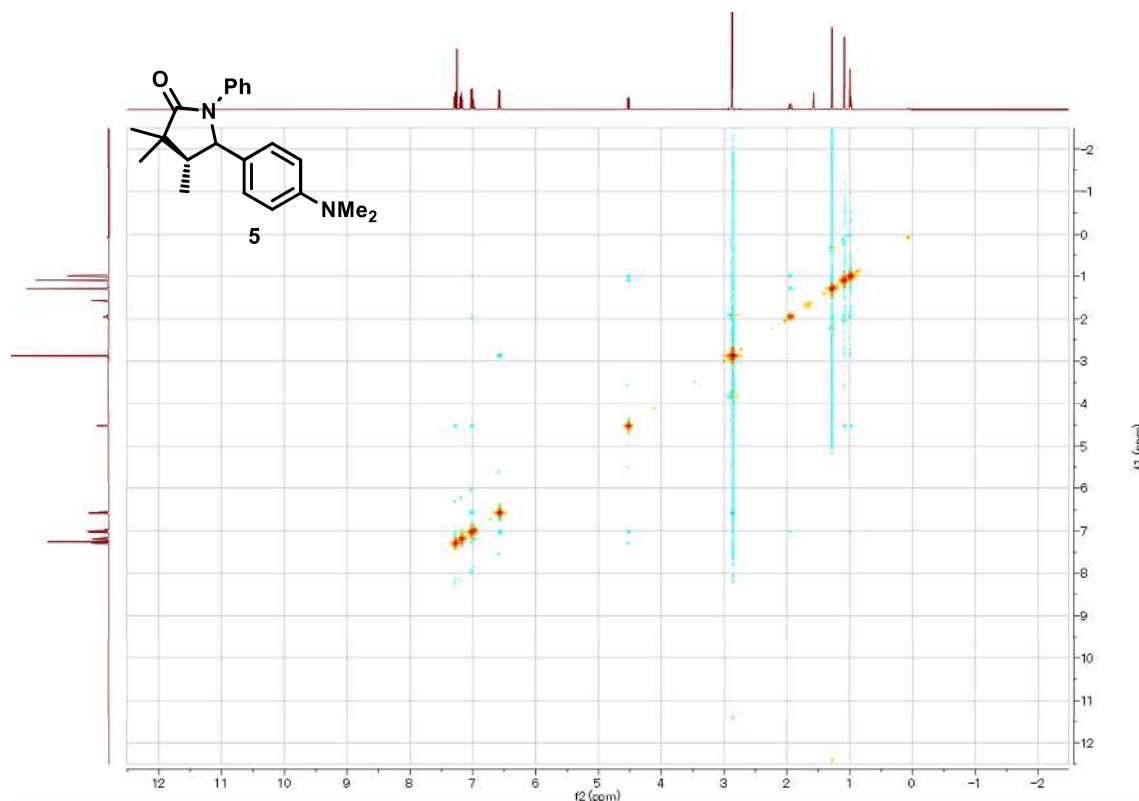
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



NOESY



## 第 1 0 節 参考文献

- [1] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [2] Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145-180.
- [3] Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- [4] Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [5] (a) Wittig, G.; Scholkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330. (b) Wittig, G.; Scholkopf, U. *Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666.
- [6] (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* **1958**, *91*, 61-63. (b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505. (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738. (d) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99.
- [7] Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- [8] (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815-6821.
- [9] Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- [10] (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4833-4836. (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1045-1050.
- [11] (a) McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709. (b) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
- [12] Horikawa, Y.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1127-1128.
- [13] (a) Takai, K.; Hotta, Y.; Ohshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417-2420. (b) Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293-4296.
- [14] (a) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327-3329. (b) Calderon, N. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127-132. (c) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787.
- [15] (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- [16] Kurandina, D.; Chuentragool, P.; Gevorgyan, V. *Synthesis*, **2019**, *51*, 985-1005.
- [17] (a) Phapale, V. B.; Buñuel, E.; García-Iglesias, M.; Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790-8795. (b) Schley, N. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588-16593.
- [18] (a) Newcomb, M.; Toy, P. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 449-455. (b) Baldwin, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197-1212.
- [19] (a) Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638-3641. (b) Zhu, K.; Dunne, J.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2353-2356. (c) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372-16375.

- [20] (a) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721-1723. (b) Wang, J.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615.
- [21] Zipse, H.; He, J.; Houk, N. K.; Giese, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4324-4325.
- [22] Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000.
- [23] Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360-4369
- [24] Yu, S.; Zhang, Z.; Yu, Z.; Shang, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 657-660.
- [25] Nakashima, Y.; Hirata, G.; Sheppard, T. D.; Nishikata, T. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 480-491.
- [26] McMahon, C. M.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5974-5977.

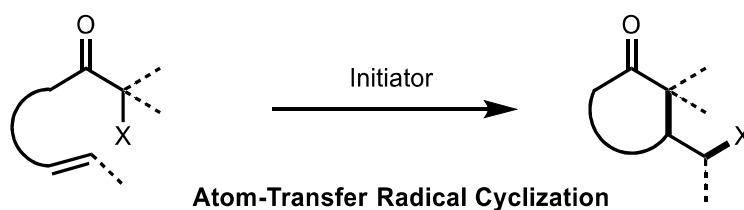
## 第3章

銅または鉄触媒による

原子移動型ラジカル環化反応の開発

## 第1節 緒言

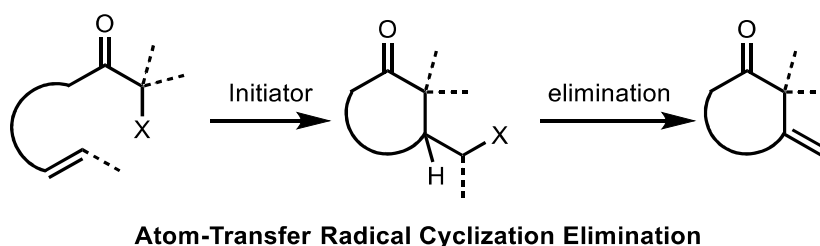
原子移動ラジカル環化(ATRC: Atom-Transfer Radical Cyclization)反応は開始剤によりアルキルハロゲン部位からラジカルを生成させ、分子内のオレフィン部位に炭素-炭素結合を形成するとともに、結合形成により生じたアルキルラジカルはハロゲンとの結合により炭素-ハロゲン結合を可能とする。ワンポットで炭素-炭素結合および炭素-ハロゲン結合を同時に形成し、更なる官能基変換へつながる化合物を合成可能な反応であるため、古くから盛んに研究が行われている(Scheme 1)。



Scheme 1

開始剤としては有機スズ、過酸化物、遷移金属触媒、光酸化還元触媒などが使用されている<sup>[1]</sup>。ATRCはKharaschタイプの原子移動ラジカル付加(ATRA: Atom-Transfer Radical Addition)反応を改良したものである<sup>[2]</sup>。ATRCは有機合成において有用な方法論であり、天然物や生理活性物質の合成中間体として使用できる様々な環状ハロゲン化物を生成することができる<sup>[3]</sup>。

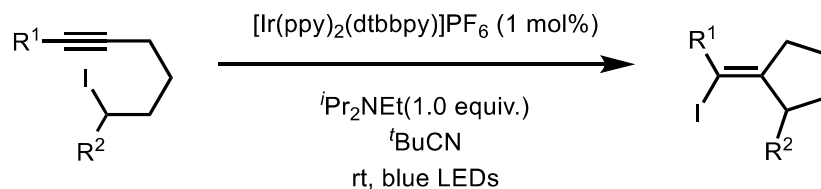
原子移動ラジカル付加反応に続き、HXの脱離反応を行い、環状オレフィンを生成する反応は原子移動ラジカル脱離(ATRCE: Atom-Transfer Radical Cyclization Elimination)反応と呼ばれる(Scheme 2)。



Scheme 2

ATRCE反応はATRC反応の副反応として認識されることが多く、ATRC反応と比べると報告例は少ない。関連する分子間反応としてはラジカル型のHeck反応<sup>[4]</sup>または原子移動ラジカル置換反応(ATRS: Atom-Transfer Radical Substitution)<sup>[5]</sup>として知られている。

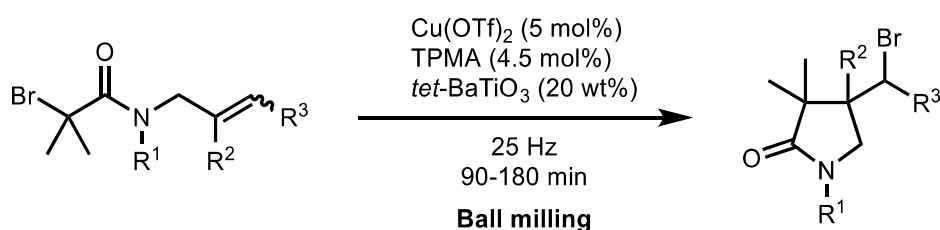
ATRC 反応は数多くの報告例があるが、近年報告された ATRC 反応について説明する。Juliá-Hernández および Martin らは可視光レドックス触媒を用いた ATRC 反応を報告している (Scheme 3)<sup>[6]</sup>。



**Scheme 3**

本反応は Ir 錯体がアルキル用化物を一電子還元することでアルキルラジカルが生じ、アルキンまたはアルケンに分子内 5-exo 環化を起こす。その後生じたアルキルラジカルは Ir 触媒により酸化されカチオン種となった後にヨウ素アニオンと反応することで対応する原子移動ラジカル環化生成物を与える。

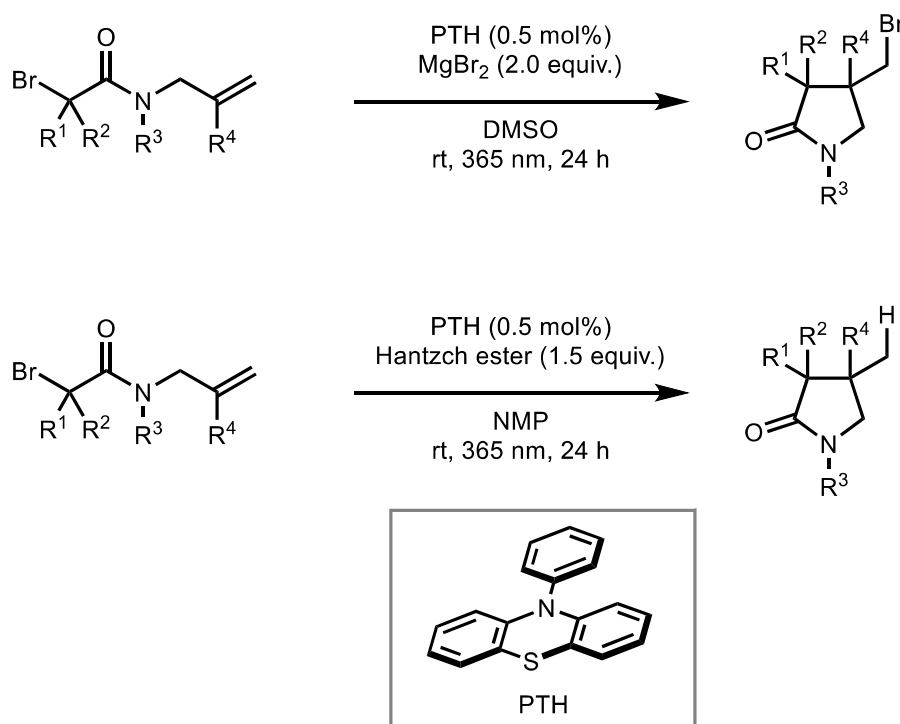
また Hernandez および Bolm らはボールミルを用いた ATRC 反応を達成している (Scheme 4)<sup>[7]</sup>。



**Scheme 4**

ボールミル特有のピエゾ電気を用いることで、無溶媒条件下ラジカル的な環化反応が可能である。

最近我々は光触媒存在下， $\alpha$  ブロモカルボニル化合物を用いて反応条件を変更することで，ATRC 反応および還元的 ATRC 反応の作り分けに成功している(Scheme 5)<sup>[8]</sup>。



Scheme 5

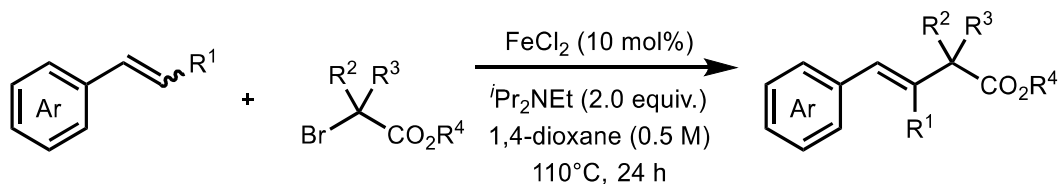
臭化マグネシウムをルイス酸とし，PTH(10-phenylphenothiazine)により $\alpha$  ブロモアミド一電子還元することで第三級アルキルラジカル種を発生させ，5-exo 環化により ATRC 体が得られる。一方で，Hantzsch エステルを 1.5 等量添加すると 5-exo 環化により生じたアルキルラジカルが水素引き抜きにより還元体が得られる。

$\alpha$  ブロモカルボニル化合物は一電子還元により生じる $\alpha$  ラジカルが安定でありラジカル反応の制御が容易であることから ATRC 反応は大きく進展しているが<sup>[9]</sup>， $\alpha$  ブロモカルボニル化合物の ATRC と ATRCE の反応制御に関する研究は未だ報告されていない<sup>[10]</sup>。そこで我々は遷移金属触媒による ATRC 体と ATRCE 体の反応制御に関する研究に着手した。



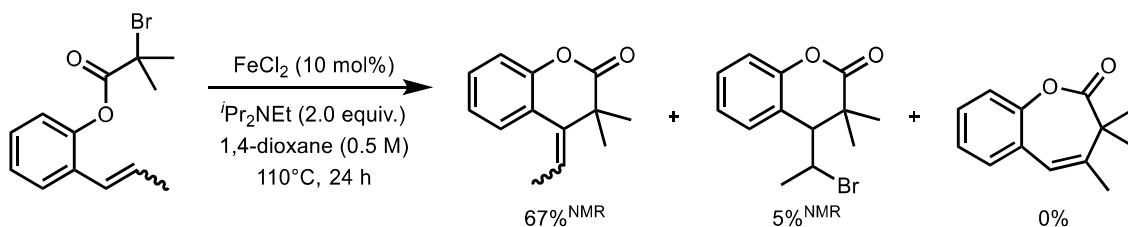
## 第2節 作業仮説

我々は *E/Z* 混合内部オレフィンに対して  $\alpha$  ブロモエステルを鉄触媒存在下加熱攪拌することで、分子間で立体収束的に第三級アルキル基を導入することに成功した (Scheme 6 および第2章)<sup>[11]</sup>.



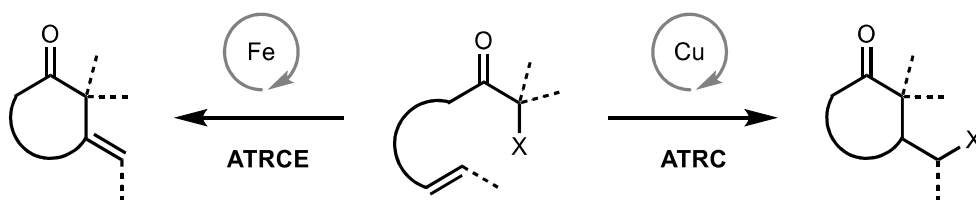
Scheme 6

そこで本反応が分子内反応に適用できるか検討を行った (Scheme 7).



Scheme 7

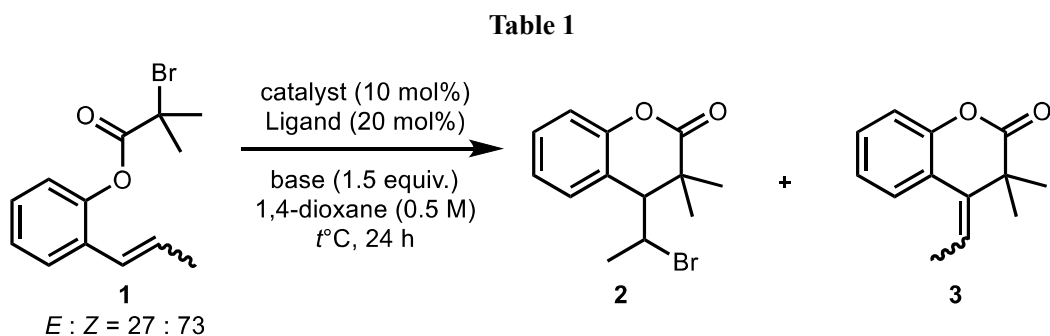
その結果 6-exo 環化が優先的に進行し、ATRCE 体が 67%、ATRC 体が 5% の NMR 収率で得られたが 7-endo 環化体は得られなかった。一般的に分子間でのスチレンとラジカル種の反応ではラジカル種はスチレンの  $\beta$  位に付加するため、仮に ATRC 体が生成しても直ちに H-Br が脱離し ATRC 体は得られず置換体のみが得られるが、本分子内環化反応では環員数的に有利なスチレンの  $\alpha$  位にラジカル付加が起こることで、生成した ATRC 体が比較的安定であり ATRC 体が単離可能であったと考えられる。この結果から反応条件を検討することで未だに達成されていない同一化合物から ATRC 体と ATRCE 体を作り分けることができるのではないかと考え本研究に取り組んだ (Scheme 8).



Scheme 8

### 第3節 反応条件の最適化

所望とする反応を達成すべく反応条件の最適化を行った。その結 ATRC 体と ATRCE 体を作り分けることが可能であることがわかった。まず ATRC 体の条件検討を **Table 1** に示す。

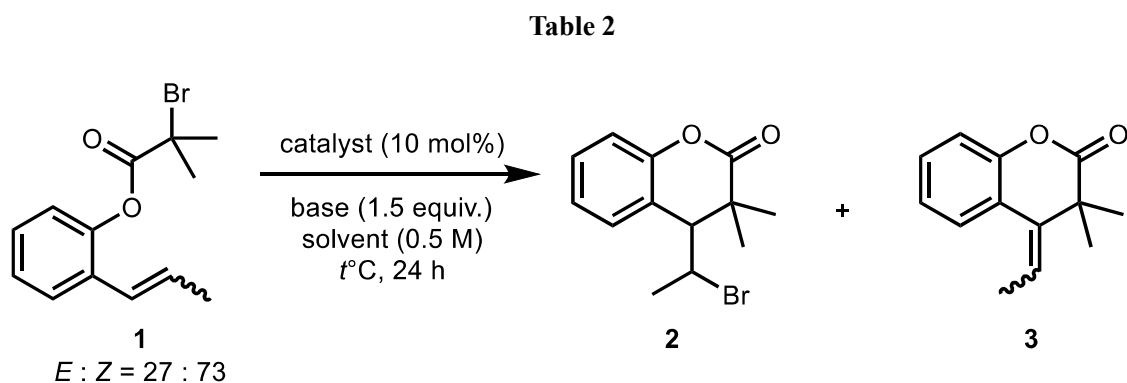


Entry	catalyst	t°C	base	Ligand	NMR yield 2 (%) (d.r.)	NMR yield 3 (%) (E:Z)
1	FeCl <sub>2</sub>	110	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	-	5 (100:0)	67 (86:14)
2	FeCl <sub>2</sub>	90	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	-	35 (75:25)	15 (83:17)
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	90	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	PMDETA	34 (87:13)	39 (90:10)
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	PMDETA	72 (69:31)	n.d.
5	Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	-	PMDETA	64 (71:39)	n.d.
6	Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	Et <sub>3</sub> N	PMDETA	72 (74:26)	trace
7	Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	NaHCO <sub>3</sub>	PMDETA	74 (62:38)	n.d.
8 <sup>a</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	75	NaHCO <sub>3</sub>	PMDETA	80, 70 <sup>a</sup> (62:38)	n.d.

<sup>a</sup>0.5 equiv. base was used. <sup>b</sup>isolated yield

以前に見出した内部オレフィンに対する  $\alpha$ -ブロモエステルとの分子間置換反応条件下<sup>[11]</sup>で反応を行ったところ 5%の ATRC 体と 67%の ATRCE 体が NMR 収率で得られた(Entry 1). そこでハロゲンの脱離を抑制するため反応温度を 90°Cに下げ反応を行ったところ, ATRC 体と ATRCE は合わせて 50%程生成しているものの, 原料が残存していることを NMR にて確認した(Entry 2). 90°Cの温度条件では鉄触媒とアルキルハロゲン化合物との間の電子移動によるラジカル生成が効率的に行われないことが原因だと考え, 室温でも容易に  $\alpha$ ブロモエステルからラジカルを生成することが知られている銅触媒に触媒を変更し, さらに 75°Cまで反応温度を下げたところ ATRCE 体は得られず, ATRC 体のみが選択的に 72%の NMR 収率で得られた(Entry 3). 次に塩基のブランク実験を含め様々な塩基の検討を行ったところ 0.5 当量の炭酸水素ナトリウムを用いた際に 80%の NMR 収率および 70%の単離収率で ATRC 体を得られたため Entry 8 の条件を ATRC 体の最適条件とした。

次に ATRCE 体の条件検討を **Table 2** に示す。



Entry	catalyst	$t^\circ\text{C}$	base	solvent	NMR yield 2 (%) (d.r.)	NMR yield 3 (%) (E:Z)
1	FeCl <sub>2</sub>	110	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	1,4-dioxane	5 (100:0)	67 (86:14)
9	FeCl <sub>2</sub>	110	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	DME	3 (100:0)	83 (80:20)
10	FeCl <sub>2</sub>	110	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	toluene	2 (100:0)	82 (85:15)
11	FeCl <sub>2</sub>	135	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	DME	trace	91, 90 <sup>a</sup> (83:17)
12	FeBr <sub>2</sub>	135	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	DME	n.d.	82 (83:17)
13	FeCl <sub>3</sub>	135	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	DME	n.d.	93, 90 <sup>a</sup> (82:18)

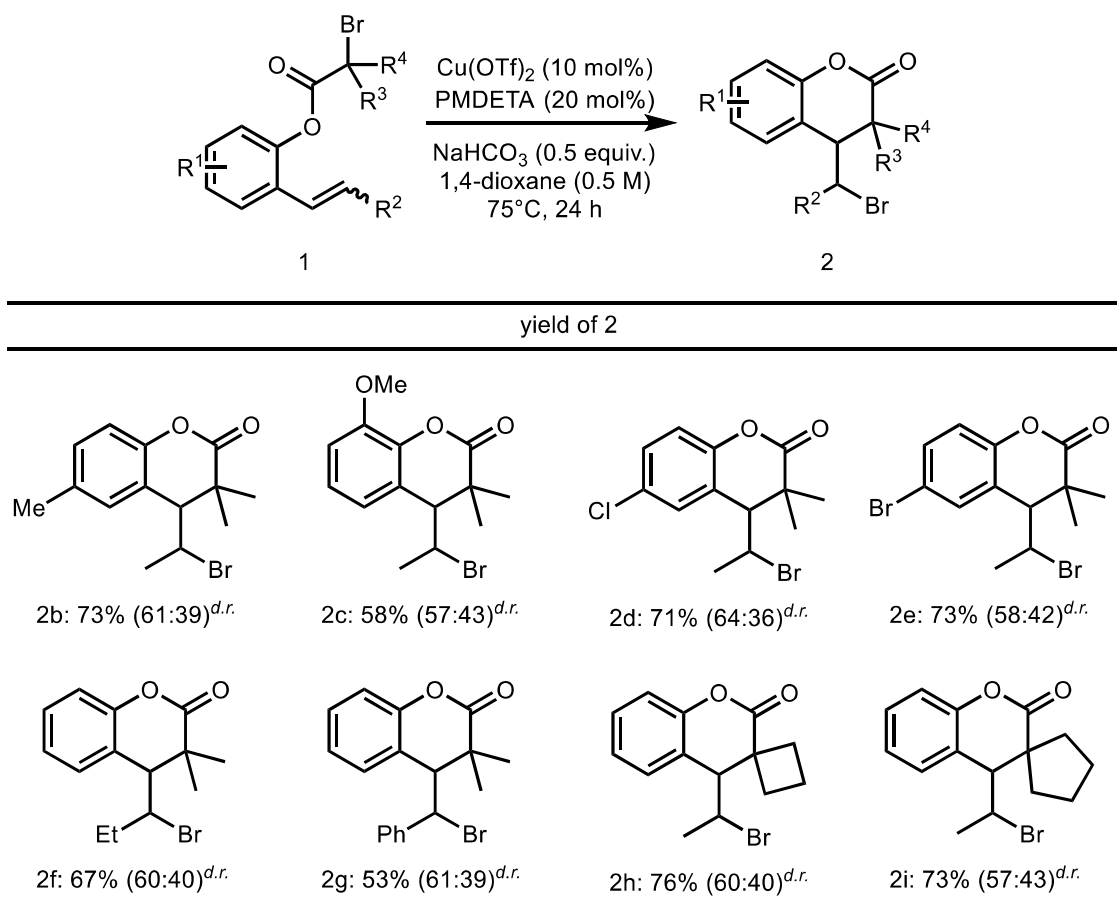
<sup>a</sup>isolated yield

二価の塩化鉄の反応条件下では 67%の ATRCE 体が NMR 収率で得られた(Entry 1)。そこで反応溶媒の検討を行ったところ DME を溶媒として用いた際に 83%の NMR 収率で ATRCE 体が得られたが(Entry 9)、ATRC 体が残存していることを確認した。ハロゲン脱離を促進させるため 135°Cまで反応温度を上昇させ、検討を行ったところ 90%の単離収率で ATRCE 体が得られた(Entry 11)。さらに鉄触媒の検討を行ったところ三価の塩化鉄が最適であることが分かり、Entry 13 の条件を ATRCE 体の最適条件とした。

#### 第4節 基質許容性の確認

得られた最適条件をもとに基質許容範囲について調べた。ATRC体の基質検討の結果をTable 3にまとめる。生成物の単離収率とジアステレオマー比率を記載した。

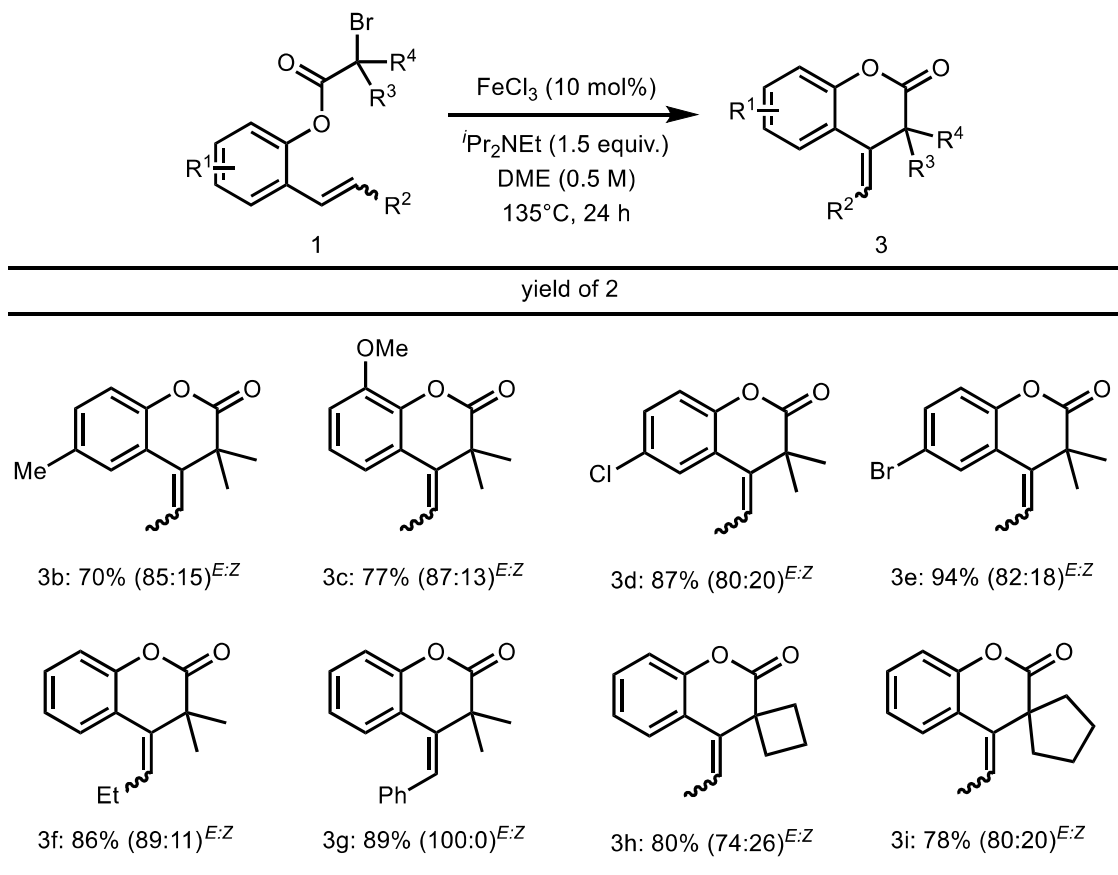
Table 3



芳香環上の電子密度に着目し、電氣的に中性な基質、電子豊富な基質、電子不足な基質を用いて検討を行ったところ、電氣的に中性および電子不足な基質(**2b**, **2d**, **2e**)では良好な収率で生成物が得られたものの、電子豊富な基質(**2c**)では若干の収率の低下がみられた。本反応は  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$  結合も適応可能であり、ハロゲンを損なうことなく環化反応を行うことが可能である(**2d**, **2e**)。スチレンの  $\beta$  位の立体障害が大きくなるにつれて収率が低下する結果となった(**2f**, **2g**)。またアルキルハロゲン部位の立体に関わらず **2h**, **2i** のようなスピロ環状の生成物が良好な収率で得られた。

続いて ATRCE 体の基質検討の結果を **Table 4** にまとめる。生成物の単離収率と *E/Z* 比率を記載した。

**Table 4**

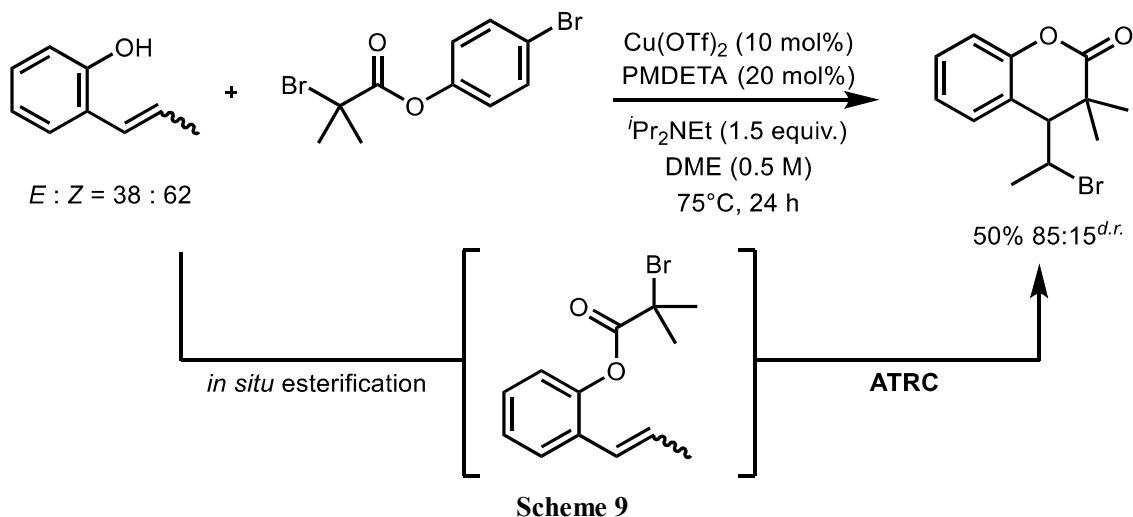


芳香環上の電子密度に着目し、電気的に中性な基質、電子豊富な基質、電子不足な基質の検討を行ったところ、芳香環上の電子密度に関わらず良好な収率で置換生成物が選択的に得られた(**3b-3e**)。またスチレンのβ位の立体障害や置換基  $R^3$ ,  $R^4$  の立体に関わらず良好な収率で生成物が得られた(**3f-3i**)。

今回使用した基質は ATRC 体の基質検討で用いたもの(**Table 3**)と同一であり、反応条件を変更することにより ATRC 体と ATRCE 体を作り分けることができた。

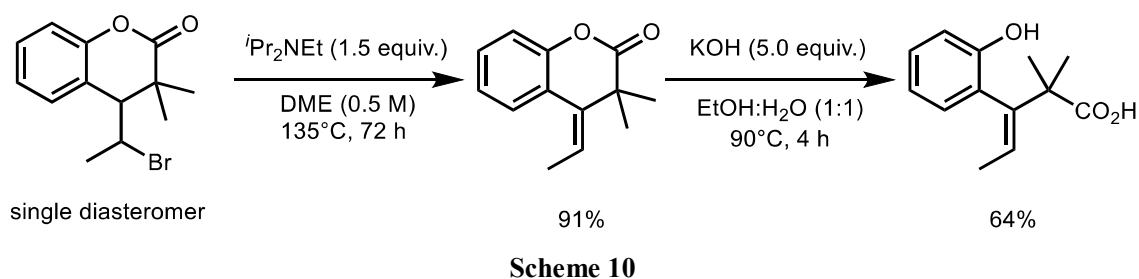
## 第5節 アプリケーション

続いて本反応のアプリケーションを行った。まず本反応は分子内反応であるが、本反応を分子間反応に適用できないかと考え検討を行った(Scheme 9)。



本反応ではオルト位にヒドロキシ基を有するスチレンと  $\alpha$  ブロモエステルを反応系中でエステル交換させ、続くラジカル環化によりワンポットでの ATRC 体の合成に成功した。本反応では多段階合成が必要な原料を事前に調製不要であるため、合成化学的に有利な反応である。

次に立体選択的な見かけの  $\alpha$  アルキル置換オレフィンの合成を試みた(Scheme 10)。

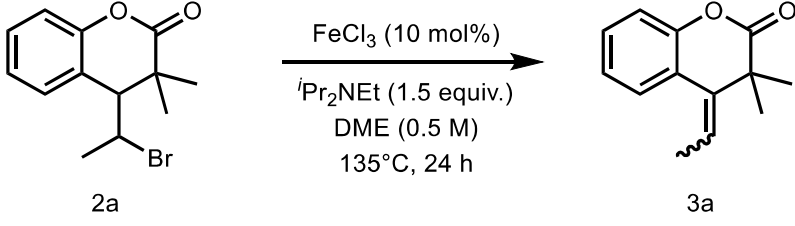


単離した単一のジアステレオマーを有する ATRC 体を塩基存在下 72 時間反応させることで立体選択的なオレフィンが得られた。その後、加水分解を経てスチレンの  $\alpha$  位にアルキル基を導入した立体選択的なオレフィンの合成を達成した。一般的に分子間でスチレンの  $\alpha$  位にアルキル基を導入することは極めて困難であるが、本反応では多段階ではあるものの分子内反応を介して立体選択的に  $\alpha$  アルキル置換された化合物の合成を達成した。

## 第6節 機構説明実験

本反応では ATRC 体が生成した後 H-Br が脱離することで ATRCE 体が生成する機構を推定しており、H-Br が脱離する際にどの反応剤が関与しているのか調べるためにブランク実験を行なった (Table 5).

**Table 5**



2a  $\xrightarrow[\text{DME (0.5 M), 135^\circ\text{C, 24 h}}]{\text{FeCl}_3 (10 \text{ mol\%}), \text{ } i\text{Pr}_2\text{NEt (1.5 equiv.)}}$  3a

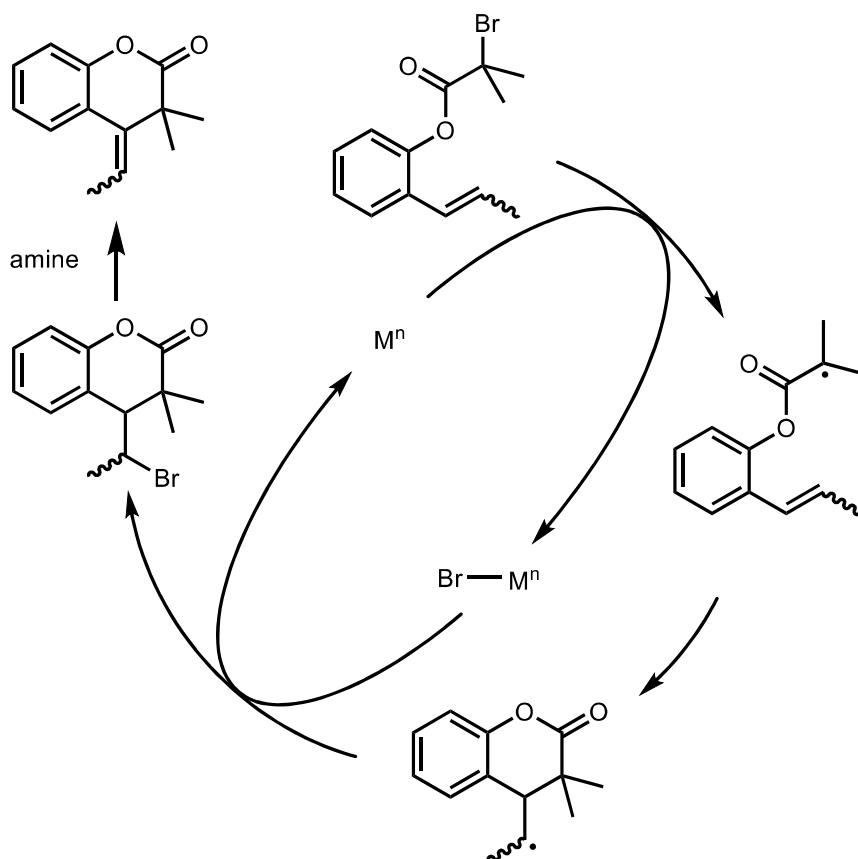
modified condition	NMR yield (3a)	NMR yield (2a)
none	100%	0%
w/o FeCl <sub>3</sub>	86%	5%
w/o <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	59%	0%

鉄触媒非存在下では少量ではあるが反応後に原料が確認されたため鉄触媒がルイス酸としてハロゲンの脱離を促進している可能性が示唆された。またアミン非存在下では生成物の収率が大幅に低下したにも関わらず原料が残存しなかった。これは速やかなハロゲン脱離が起こらず、原料が分解したことが原因だと考えられる。これらの結果から ATRCE 体は ATRC 体からの熱によるハロゲンの脱離により生成していることがわかった。

## 第7節 推定反応機構

本反応の推定反応機構を **Scheme 11** に示す.

まず  $\alpha$  ブロモエステルと銅触媒あるいは鉄触媒が一電子還元を起こすことで活性な第三級アルキルラジカル種が生成し, 生成したラジカル種が六員環遷移状態を経由してアルケンの  $\alpha$  位に付加することで新たなラジカル中間体が生成する. ここで先ほど酸化された金属触媒とラジカル中間体が一電子酸化を起こすことで ATRC 体が生成する. 銅触媒を用いた温和な反応条件下では ATRC 体からさらに反応が進行することはないが, 鉄触媒を用いた高温条件下ではアミンにより HBr の脱離が進行し, ATRCE 体が得られると考えられる.



**Scheme 11**



## 第8節 小括

以上、我々は分子内にハロゲンを有するアルケンから反応条件を変更することで ATRC 体と ATRCE 体を作り分けることに成功した。原子移動ラジカル付加反応は数多くの報告例が存在する一方で、ATRC 体と ATRCE 体を基質依存無く、反応条件のみで作分けける反応はこれまでにほとんど報告例がない。本反応は分子内反応ではあるものの、アルキルラジカルとオレフィンが六員環の遷移状態により近接することで、通常分子間反応では起こらないスチレン  $\alpha$  位へのラジカル付加が起こることを見出した。またアプリケーションでは本反応を活用することにより  $\alpha$  位に第三級アルキル置換された化合物を得ることができた。本反応は ATRC 体と ATRCE 体とを反応条件のスイッチングにより精密に作り分け可能であるため、精密合成の場面での応用に期待される。

## 第 9 節 実験項

### 1. General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica Flash® P60 (SiliCycle, 40–63  $\mu\text{m}$ ) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm),  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were obtained using a JEOL 500 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard  $\delta = 7.26$ ) in  $\text{CDCl}_3$ , unless otherwise noted. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.16$ ), unless otherwise noted. E/Z ratios were determined by NOESY analysis. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/TOF-MS for EI. Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Sigma and Wako and used after distillation or from the bottles (solid). Iron chloride was purchased from Sigma Co., Ltd.

### 2. General procedure

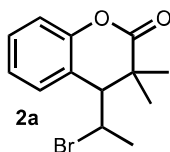
#### General procedure for the synthesis of 2.

Substrate 1 (0.30 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv) and  $\text{NaHCO}_3$  (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (0.6 mL) and N,N,N',N'',N'''-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 75°C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product 2.

#### General procedure for the synthesis of 3.

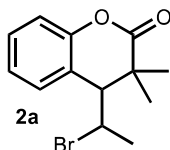
Substrate 1 (0.30 mmol) and  $\text{FeCl}_3$  (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 135°C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product 3.

4-(1-bromoethyl)-3,3,6-trimethylchroman-2-one (**2a**) (major)



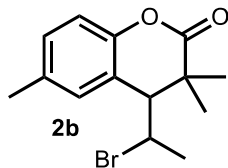
Following the general procedure above, using **1a** (85.2 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 25 : 75), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.20 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2a** (36.5 mg, 43%); IR (neat)  $\nu$  2977, 1751, 1494, 1394, 1321, 1211, 1102 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.71 (dq, *J* = 3.2 and 6.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.0 and 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 1.2 and 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 1.6 and 7.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.6 and 7.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.9, 21.9, 27.2, 40.5, 49.2, 54.5, 116.3, 120.2, 124.1, 129.6, 132.0, 151.7, 173.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 283.0034; found 283.0036

4-(1-bromoethyl)-3,3,6-trimethylchroman-2-one (**2a**) (minor)



Following the general procedure above, using **1a** (85.2 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 25 : 75), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2a** (22.6 mg, 27%); IR (neat)  $\nu$  2993, 1742, 1446, 1221, 1178 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.51 (dq, *J* = 2.4 and 6.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.5, 25.0, 27.0, 40.9, 49.2, 54.8, 117.1, 119.7, 123.7, 129.6, 130.8, 151.9, 173.4;

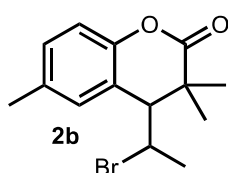
4-(1-bromoethyl)-3,3,6-trimethylchroman-2-one (**2b**) (major)



Following the general procedure above, using **1b** (89.0 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 30 : 70), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06

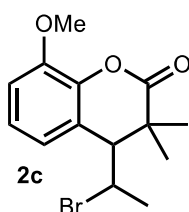
mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2b** (39.7 mg, 45%); IR (neat)  $\nu$  2977, 1751, 1494, 1394, 1321, 1211, 1102 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.69 (dq, *J* = 3.1 and 6.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 20.0, 21.0, 22.0, 27.2, 40.5, 49.3, 54.6, 116.0, 120.0, 130.1, 132.3, 133.7, 149.6, 173.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 297.0490; found 297.0490

4-(1-bromoethyl)-3,3,6-trimethylchroman-2-one (**2b**) (minor)



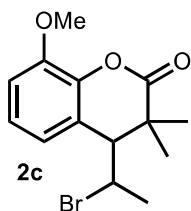
Following the general procedure above, using **1b** (89.0 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 30 : 70), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2b** (25.6 mg, 30%); IR (neat)  $\nu$  2979, 2914, 1740, 1495, 1251, 1212 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.50 (dq, *J* = 2.5 and 6.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.1 and 8.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.0, 21.5, 25.0, 27.0, 40.9, 49.2, 54.9, 116.8, 119.4, 130.1, 131.2, 133.2, 149.8, 173.6;

4-(1-bromoethyl)-8-methoxy-3,3-dimethylchroman-2-one (**2c**) (major)



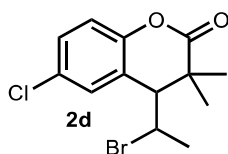
Following the general procedure above, using **1c** (94.3 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 34 : 66), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2c** (28.5 mg, 30%); IR (neat)  $\nu$  2919, 1760, 1587, 1480, 1269 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.71 (dq, *J* = 3.3 and 7.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 1.5 and 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 20.1, 22.0, 27.2, 40.3, 49.1, 54.8, 56.1, 112.0, 121.3, 123.4, 123.9, 140.8, 147.0, 172.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 297.0490; found 297.0491

4-(1-bromoethyl)-8-methoxy-3,3-dimethylchroman-2-one (**2c**) (minor)



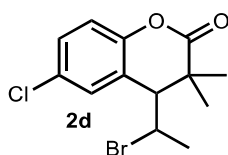
Following the general procedure above, using **1c** (94.3 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 34 : 66), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.1 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2c** (26.0 mg, 28%); IR (neat)  $\nu$  2975, 2930, 1271, 1587, 1481, 1271 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.51 (dq, *J* = 2.6 and 6.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 1.3 and 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.3 and 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.5, 25.1, 26.9, 40.7, 49.1, 55.0, 55.2, 112.0, 120.5, 122.4, 123.5, 141.1, 147.5, 172.5;

4-(1-bromoethyl)-6-chloro-3,3-dimethylchroman-2-one (**2d**) (major)



Following the general procedure above, using **1d** (95.4 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 25 : 75), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2d** (39.9 mg, 42%); IR (neat)  $\nu$  2969, 2927, 1763, 1478, 1411 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.67 (dq, *J* = 3.3 and 6.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.5 and 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.9, 21.8, 27.2, 40.3, 48.5, 54.4, 117.6, 122.0, 129.2, 129.6, 131.7, 150.3, 172.9; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrClO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 316.9944; found 316.9944

4-(1-bromoethyl)-6-chloro-3,3-dimethylchroman-2-one (**2d**) (minor)

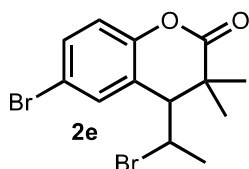


Following the general procedure above, using **1d** (95.4 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 25 : 75), Cu(OTf)<sub>2</sub>

(10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2d** (27.9 mg, 29%); IR (neat)  $\nu$  2980, 1762, 1481, 1414, 1081 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.49

(dq, *J* = 2.6 and 6.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.6 and 8.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 23.4, 24.9, 26.9, 40.7, 48.5, 54.8, 118.5, 121.4, 128.8, 129.7, 130.5, 150.5, 172.6;

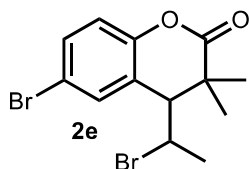
6-bromo-4-(1-bromoethyl)-3,3-dimethylchroman-2-one (**2e**) (major)



Following the general procedure above, using **1e** (109.0 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 21 : 79), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2e** (41.7 mg, 38%); IR (neat)  $\nu$  2968, 2924, 1763, 1474, 1406, 1230 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (dq, *J* = 2.4 and 6.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 2.3

and 8.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.9, 21.8, 27.2, 40.2, 48.5, 54.3, 116.7, 118.0, 122.4, 132.6, 134.5, 150.8, 172.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 360.9439; found 360.9439

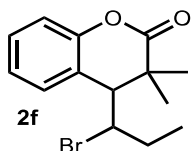
6-bromo-4-(1-bromoethyl)-3,3-dimethylchroman-2-one (**2e**) (minor)



Following the general procedure above, using **1e** (109.0 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 21 : 79), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2e** (37.9 mg, 35%); IR (neat)  $\nu$  2982, 1768, 1479, 1410, 1224, 1077 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H) 4.49 (dq, *J* = 2.6 and 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47

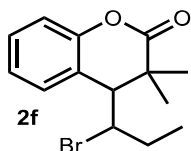
(dd,  $J = 2.3$  and  $8.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.3, 24.9, 26.9, 40.7, 48.5, 54.7, 116.2, 118.9, 121.8, 132.6, 133.4, 151.0, 172.6;

4-(1-bromopropyl)-3,3-dimethylchroman-2-one (**2f**) (major)



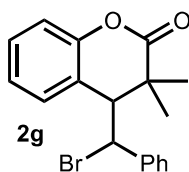
Following the general procedure above, using **1f** (89.0 mg, 0.30 mmol,  $E : Z = 31 : 69$ ),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $N,N,N',N'',N''$ -Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.),  $\text{NaHCO}_3$  (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at  $75^\circ\text{C}$ , yielded the product **2f** (35.4 mg, 40%); IR (neat)  $\nu$  2982, 2879, 1748, 1122, 1452, 1225  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22-1.31 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.63 (dsext,  $J = 2.5$  and  $6.9$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.45 (dt,  $J = 2.6$  and  $12.2$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 1.2$  and  $8.4$  Hz, 1H), 7.16 (dt,  $J = 3.9$  and  $7.4$  Hz, 1H), 7.34 (dt,  $J = 1.9$  and  $7.8$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 1.5$  and  $7.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.5, 22.1, 25.6, 27.4, 40.6, 54.7, 59.8, 116.3, 120.9, 124.1, 129.4, 131.9, 151.5, 173.7; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 297.0490; found 297.0490

4-(1-bromopropyl)-3,3-dimethylchroman-2-one (**2f**) (minor)



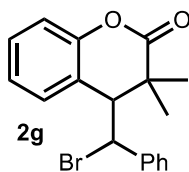
Following the general procedure above, using **1f** (89.0 mg, 0.30 mmol,  $E : Z = 31 : 69$ ),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $N,N,N',N'',N''$ -Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.),  $\text{NaHCO}_3$  (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at  $75^\circ\text{C}$ , yielded the product **2f** (24.3 mg, 27%); IR (neat)  $\nu$  2984, 2879, 1748, 1586, 1453, 1226  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.69-1.83 (m, 2H), 2.77 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.10 (dq,  $J = 2.6$  and  $9.9$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.9, 21.5, 27.0, 30.9, 40.7, 53.7, 58.2, 117.1, 120.2, 123.8, 129.5, 130.6, 151.9, 173.5;

4-(bromo(phenyl)methyl)-3,3-dimethylchroman-2-one (**2g**) (major)



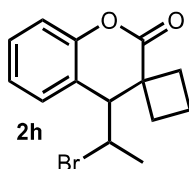
Following the general procedure above, using **1g** (172.7 mg, 0.50 mmol, *E* : *Z* = 31 : 69), Cu(OTf)<sub>2</sub> (18.1 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (0.02 mL, 0.1 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (21.0 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (1.0 mL) at 75°C, yielded the product **2g** (33.8 mg, 20%); IR (neat)  $\nu$  2981, 1755, 1488, 1456, 1392, 1238, 1173 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 6.78-6.81 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.36 (dt, *J* = 1.7 and 7.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.6 and 7.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22.5, 27.2, 40.7, 53.1, 55.3, 116.2, 120.7, 123.9, 127.9, 128.8, 129.6, 129.8, 131.4, 135.8, 152.2, 171.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 345.0490; found 345.0490

4-(bromo(phenyl)methyl)-3,3-dimethylchroman-2-one (**2g**) (minor)



Following the general procedure above, using **1g** (172.7 mg, 0.50 mmol, *E* : *Z* = 31 : 69), Cu(OTf)<sub>2</sub> (18.1 mg, 0.05 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (0.02 mL, 0.1 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (21.0 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (1.0 mL) at 75°C, yielded the product **2g** (57.6 mg, 33%); IR (neat)  $\nu$  2981, 1742, 1488, 1449, 1226, 1180 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 1.6 and 7.6 Hz, 1H), 6.80 (dt, *J* = 1.3 and 7.5 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.8, 27.0, 41.1, 55.7, 56.7, 116.7, 118.7, 123.0, 128.3, 128.5, 129.1, 129.5, 131.5, 138.6, 152.0, 173.3;

4-(1-bromoethyl)spiro[chromane-3,1'-cyclobutan]-2-one (**2h**) (major)

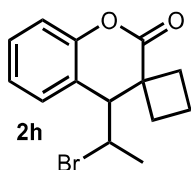


Following the general procedure above, using **1h** (88.6 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 19 : 81), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6



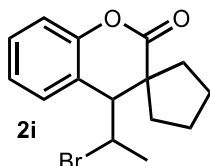
mL) at 75°C, yielded the product **2h** (43.5 mg, 49%); IR (neat)  $\nu$  2983, 2946, 1749, 1484, 1453, 1335  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.90-2.28 (m, 5H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.52 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.39 (dq,  $J = 4.2$  and 7.0 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 1.2$  and 8.3 Hz, 1H), 7.16 (dt,  $J = 1.2$  and 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt,  $J = 1.7$  and 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 1.5$  and 7.5 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.7, 20.6, 24.9, 33.0, 45.0, 46.9, 53.7, 115.5, 119.0, 123.2, 128.6, 130.4, 150.5, 171.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 295.0334; found 295.0034

4-(1-bromoethyl)spiro[chromane-3,1'-cyclobutan]-2-one (**2h**) (minor)



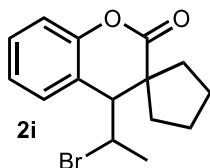
Following the general procedure above, using **1h** (88.6 mg, 0.30 mmol,  $E : Z = 19 : 81$ ),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $N,N,N',N'',N''$ -Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.),  $\text{NaHCO}_3$  (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2h** (24.3 mg, 27%); IR (neat)  $\nu$  2981, 2938, 1762, 1484, 1443, 1324  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.89-2.24 (m, 5H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.15 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.36 (dq,  $J = 3.7$  and 6.9 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.5, 24.8, 25.5, 34.0, 46.3, 48.6, 54.7, 117.1, 120.1, 123.9, 129.6, 130.8, 151.7, 172.0;

4-(1-bromoethyl)spiro[chromane-3,1'-cyclopentan]-2-one (**2i**) (major)



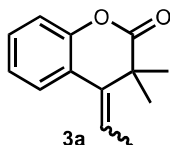
Following the general procedure above, using **1i** (93.4 mg, 0.30 mmol,  $E : Z = 28 : 72$ ),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $N,N,N',N'',N''$ -Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.),  $\text{NaHCO}_3$  (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2i** (44.3 mg, 48%); IR (neat)  $\nu$  3041, 2945, 2870, 1758, 1586, 1451, 1355  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 3H), 1.72-1.88 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 3.25 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.58 (dq,  $J = 3.2$  and 6.6 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 1.2$  and 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dt,  $J = 1.2$  and 7.4 Hz, 1H), 7.35 (dt,  $J = 1.6$  and 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 1.6$  and 7.3 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.4, 24.3, 25.9, 32.4, 40.0, 49.8, 51.7, 54.9, 116.3, 121.2, 123.9, 129.5, 131.4, 152.1, 173.3; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 309.0490; found 309.0490

4-(1-bromoethyl)spiro[chromane-3,1'-cyclopentan]-2-one (**2i**) (minor)



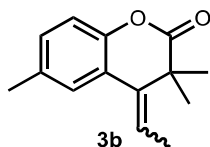
Following the general procedure above, using **1i** (93.4 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 28 : 72), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), *N,N,N',N'',N'''*-Pentamethyldiethylenetriamine (10.4 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (12.6 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv.) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 75°C, yielded the product **2i** (23.4 mg, 25%); IR (neat)  $\nu$  2966, 2870, 1752, 1612, 1586, 1488, 1446, 1225 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.58-1.68 (m, 3H), 1.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (dq, *J* = 2.3 and 6.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24.3, 25.1, 25.7, 32.1, 39.2, 50.0, 52.3, 54.9, 117.0, 120.7, 123.6, 129.5, 130.4, 152.2, 172.9;

4-ethylidene-3,3-dimethylchroman-2-one (**3a**)



Following the general procedure above, using **1a** (85.2 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 25 : 75), FeCl<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3a** (49.2 mg, 81 %, 82*E*:18*Z*). The major isomer *Z* was determined by NOESY after HPLC (YMC chiral art SA column) isolation; IR (neat)  $\nu$  2979, 936, 2862, 1764, 1610, 1450, 1223 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (s, 6H), 1.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 5.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.2 and 8.1 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 1.2 and 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.8 and 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.7 and 7.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.3, 23.9, 43.9, 116.3, 122.3, 123.1, 123.8, 128.8, 129.0, 133.8, 150.0, 172.9; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 203.1072; found 203.1072

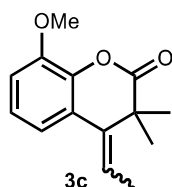
4-ethylidene-3,3,6-trimethylchroman-2-one (**3b**)



Following the general procedure above, using **1b** (89.0 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 30 : 70), FeCl<sub>3</sub> (4.9

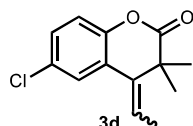
mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $i$ Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3b** (45.2 mg, 70%, 85*E*:15*Z*); IR (neat)  $\nu$  2978, 2931, 2864, 1756, 1486, 1239, 1210 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (s, 5.0H), 1.56 (s, 1H), 1.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2.5H), 2.02 (d,  $J = 7.5$  Hz, 0.5H), 2.33 (s, 0.5H), 2.36 (s, 2.5H), 5.87 (q,  $J = 7.1$  Hz, 0.8H), 6.10 (q,  $J = 7.5$  Hz, 0.1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.1H), 6.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.9H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.3, 15.4, 21.1, 21.2, 23.0, 23.9, 25.7, 44.0, 45.0, 115.9, 116.0, 116.1, 122.0, 122.8, 125.4, 125.7, 125.9, 129.0, 129.4, 129.5, 133.3, 133.6, 134.0, 134.1, 146.9, 147.9, 173.2; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 217.1229; found 217.1230

#### 4-ethylidene-8-methoxy-3,3-dimethylchroman-2-one (**3c**)



Following the general procedure above, using **1c** (93.7 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 34 : 66), FeCl<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $i$ Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3c** (53.5 mg, 77%, 87*E*:13*Z*); IR (neat)  $\nu$  2978, 2937, 1753, 1610, 1579, 1483, 1273, 1230 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (s, 5.0H), 1.57 (s, 1H), 1.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2.5H), 2.02 (d,  $J = 7.4$  Hz, 0.5H), 3.89 (s, 0.5H), 3.90 (s, 2.5H), 5.87 (q,  $J = 7.2$  Hz, 0.8H), 6.12 (q,  $J = 7.7$  Hz, 0.1H), 6.85 (dd,  $J = 1.5$  and 8.1 Hz, 0.1H), 6.90 (dd,  $J = 1.5$  and 8.0 Hz, 0.9H), 6.95 (dd,  $J = 1.4$  and 8.1 Hz, 0.1H), 6.99 (dd,  $J = 1.5$  and 7.9 Hz, 0.9H), 7.04 (t,  $J = 8.0$  Hz, 0.1H), 7.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 0.9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.3, 15.3, 15.4, 21.2, 23.8, 25.6, 43.7, 44.8, 56.2, 60.5, 111.1, 111.6, 117.2, 120.4, 123.2, 123.6, 123.7, 124.3, 126.6, 126.7, 133.4, 133.9, 138.1, 139.1, 146.9, 147.1, 172.1, 172.2; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 233.1178; found 233.1178

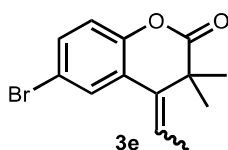
#### 6-chloro-4-ethylidene-3,3-dimethylchroman-2-one (**3d**)



Following the general procedure above, using **1d** (95.7 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 25 : 75), FeCl<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $i$ Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3d** (61.7 mg, 87%, 80*E*:20*Z*); IR (neat)  $\nu$  2979, 2112, 1763, 1474, 1417, 1225 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (s, 5.0H), 1.56 (s, 1H), 1.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2.4H), 2.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.6H), 5.94 (q,  $J = 7.2$  Hz, 0.8H), 6.11 (q,  $J = 7.5$  Hz, 0.1H),

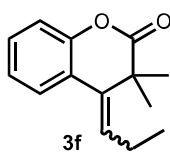
6.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.2H), 7.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.8H), 7.20 (dd,  $J = 2.3$  and  $8.6$  Hz, 0.2H), 7.26 (dd,  $J = 2.4$  and  $8.6$  Hz, 0.8H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.2H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.8H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.3, 23.8, 25.6, 43.7, 44.8, 117.6, 117.7, 123.8, 124.5, 125.4, 127.2, 127.5, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 129.7, 132.6, 132.9, 147.4, 128.5, 172.2; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 237.0682; found 237.0682

#### 6-bromo-4-ethylidene-3,3-dimethylchroman-2-one (**3e**)



Following the general procedure above, using **1d** (108.5 mg, 0.30 mmol,  $E : Z = 21 : 79$ ),  $\text{FeCl}_3$  (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at  $135^\circ\text{C}$ , yielded the product **3e** (79.1 mg, 94%, 82 $E$ :18 $Z$ ); IR (neat)  $\nu$  2978, 2934, 1764, 1470, 1413, 1387, 1225  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (s, 5H), 1.56 (s, 1H), 1.97 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2.4H), 2.04 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.6H), 5.94 (q,  $J = 7.1$  Hz, 0.7H), 6.11 (q,  $J = 7.7$  Hz, 0.1H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.8H), 7.34 (dd,  $J = 2.2$  and  $8.6$  Hz, 0.2H), 7.41 (dd,  $J = 2.2$  and  $8.6$  Hz, 0.8H), 7.50 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.2H), 7.52 (d,  $J = 2.3$  Hz, 0.8H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.3, 23.8, 25.6, 43.7, 44.8, 116.5, 117.2, 117.9, 118.1, 124.2, 124.5, 127.6, 127.7, 128.3, 131.2, 131.5, 131.8, 132.4, 132.7, 147.9, 149.0, 172.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 281.9177; found 281.9177

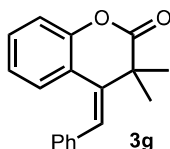
#### 3,3-dimethyl-4-propylidenechroman-2-one (**3f**)



Following the general procedure above, using **1f** (89.6 mg, 0.30 mmol,  $E : Z = 31 : 69$ ),  $\text{FeCl}_3$  (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at  $135^\circ\text{C}$ , yielded the product **3f** (55.4 mg, 86%, 89 $E$ :11 $Z$ ); IR (neat)  $\nu$  2884, 1754, 1450, 1281, 1082  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.36 (s, 5.3H), 1.55 (s, 0.7H), 2.39 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 1.8H), 2.47 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 0.2H), 5.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 0.9H), 5.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 0.1H), 6.99 (dd,  $J = 1.0$  and  $8.0$  Hz, 0.1H), 7.06 (dd,  $J = 1.2$  and  $8.1$  Hz, 0.9H), 7.09-7.12 (m, 0.1H), 7.14 (dt,  $J = 1.3$  and  $7.4$  Hz, 0.9H), 7.21-7.25 (m, 0.1H), 7.29 (dt,  $J = 1.6$  and  $7.8$  Hz, 0.9H), 7.35 (dd,  $J = 1.6$  and  $7.6$  Hz, 0.9H), 7.40 (dd,  $J = 1.6$  and  $7.8$  Hz, 0.1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.7, 15.2, 22.3, 22.6, 23.9, 25.7, 43.8, 45.0, 50.1, 116.2, 116.3, 122.6, 123.9,

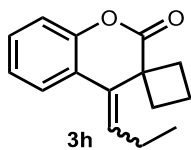
124.6, 125.6, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 130.1, 130.8, 131.9, 132.4, 134.3, 149.0, 149.9, 172.9, 173.0; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 217.1229; found 217.1229

#### 4-benzylidene-3,3-dimethylchroman-2-one (**3g**)



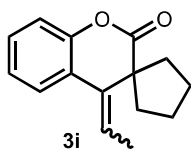
Following the general procedure above, using **1g** (103.6 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 31 : 69), FeCl<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3g** (72.7 mg, 89%, 100*E*); IR (neat) ν 2884, 1754, 1450, 1218, 1082 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (s, 6H), 6.73 (s, 1H), 6.84 (dt, *J* = 1.2 and 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.5 and 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.56 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 23.9, 44.4, 116.6, 121.6, 123.7, 126.7, 127.6, 128.5, 129.4, 129.5, 129.7, 134.9, 136.7, 150.3, 172.4; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 265.1229; found 265.1231

#### 4-propylidenespiro[chromane-3,1'-cyclobutan]-2-one (**3h**)



Following the general procedure above, using **1h** (88.5 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 19 : 81), FeCl<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3h** (51.2 mg, 80%, 74*E*:26*Z*); IR (neat) ν 2951, 2860, 1757, 1608, 1451 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.88 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.7H), 1.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2.3H), 2.05-2.22 (m, 3H), 2.45-2.53 (m, 2H), 5.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99-7.11 (m, 1H), 7.15 (dt, *J* = 1.2 and 7.5 Hz, 0.8H), 7.23 (dt, *J* = 1.7 and 7.6 Hz, 0.2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.7 and 7.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.2, 14.8, 15.5, 17.3, 28.5, 31.6, 49.4, 49.8, 116.0, 116.6, 122.1, 122.7, 123.8, 124.5, 124.8, 125.5, 126.3, 128.6, 128.7, 129.0, 131.3, 132.4, 149.1, 150.1, 171.5, 171.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 215.1072; found 215.1072

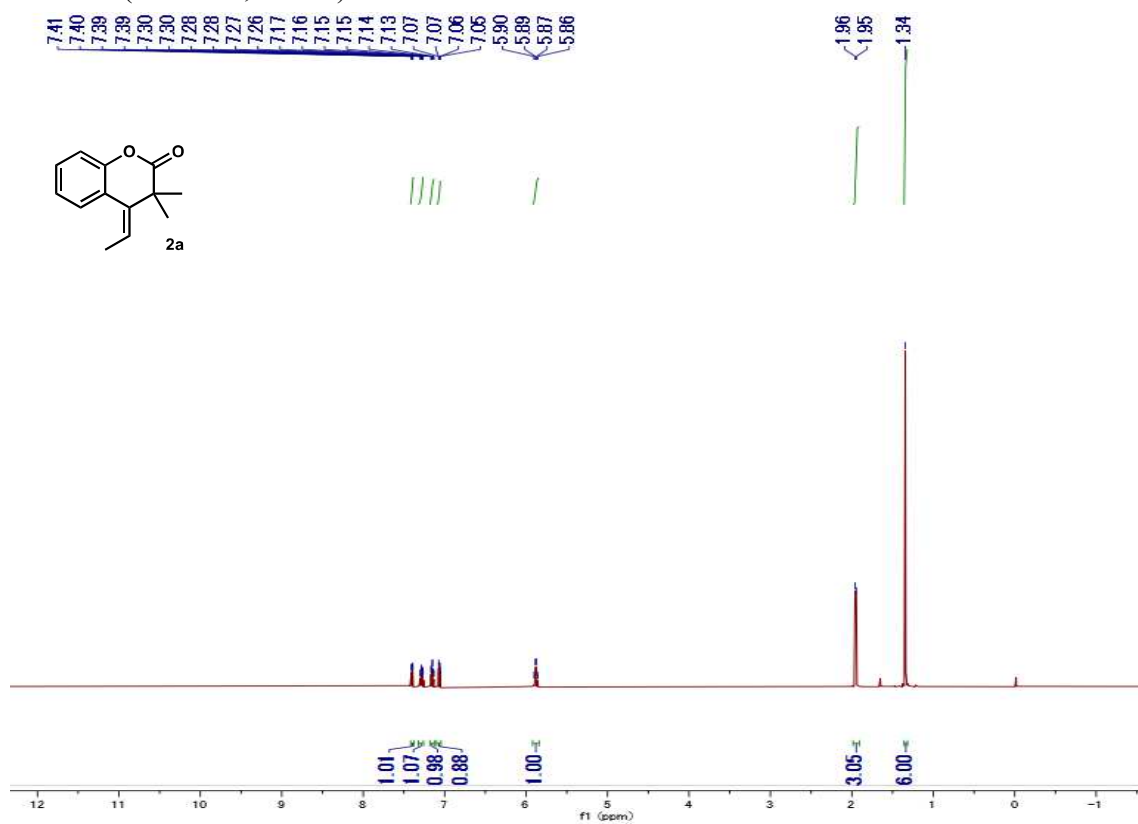
#### 4-propylidenespiro[chromane-3,1'-cyclopentan]-2-one (**3i**)



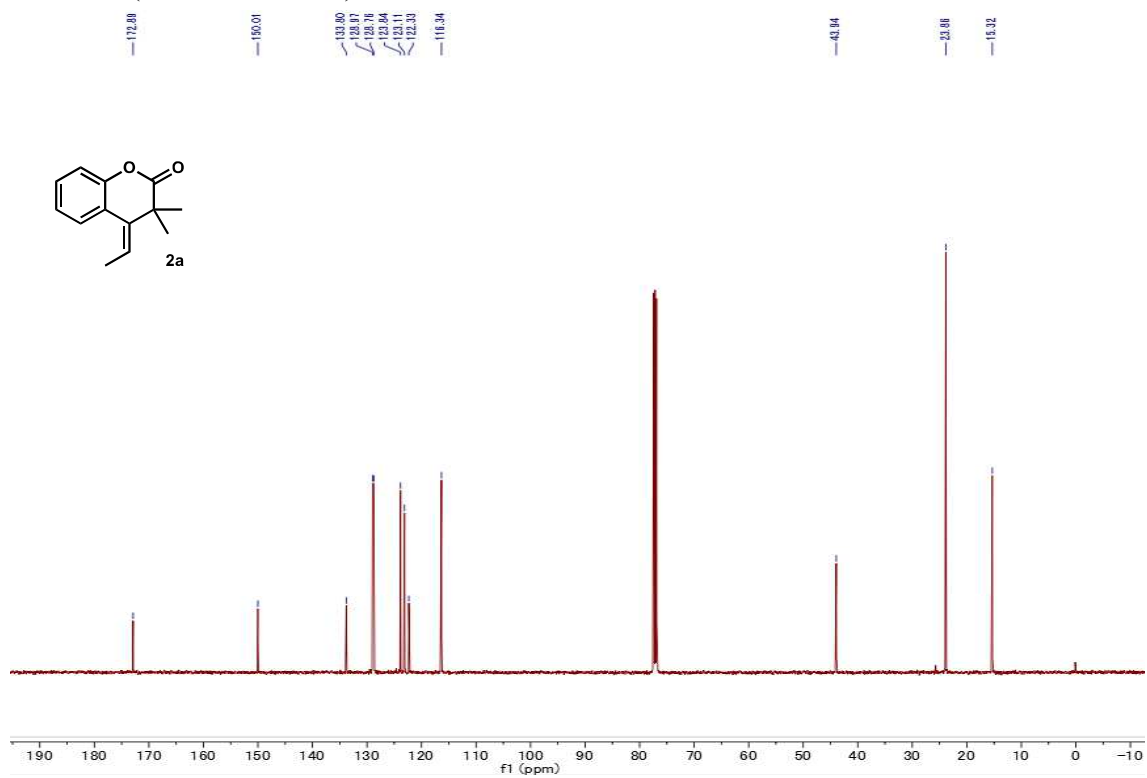
Following the general procedure above, using **1i** (93.2 mg, 0.30 mmol, *E* : *Z* = 28 : 72), FeCl<sub>3</sub> (4.9 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.075 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv), and dried 1,2-dimethoxyethane (0.6 mL) at 135°C, yielded the product **3i** (53.2 mg, 78%, 80*E*:20*Z*); IR (neat)  $\nu$  2956, 1750, 1483, 1445, 1239, 1203, 1160 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.66-1.73 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 4H), 1.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.07-2.13 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 5.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.1 and 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 1.3 and 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 1.5 and 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 1.6 and 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.2, 24.1, 33.9, 55.2, 116.4, 122.8, 123.5, 123.6, 128.5, 128.9, 131.7, 150.4, 172.6; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 229.1229; found 229.1228

第10節  $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMR, NOESY スペクトル

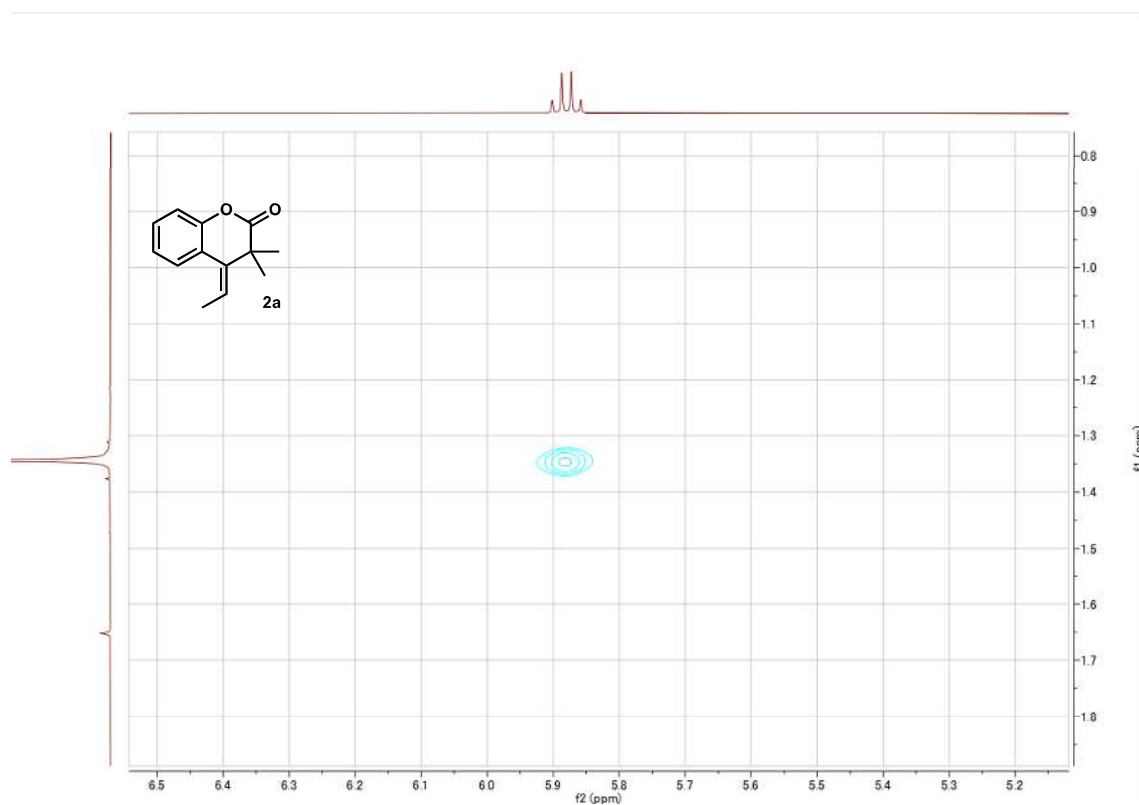
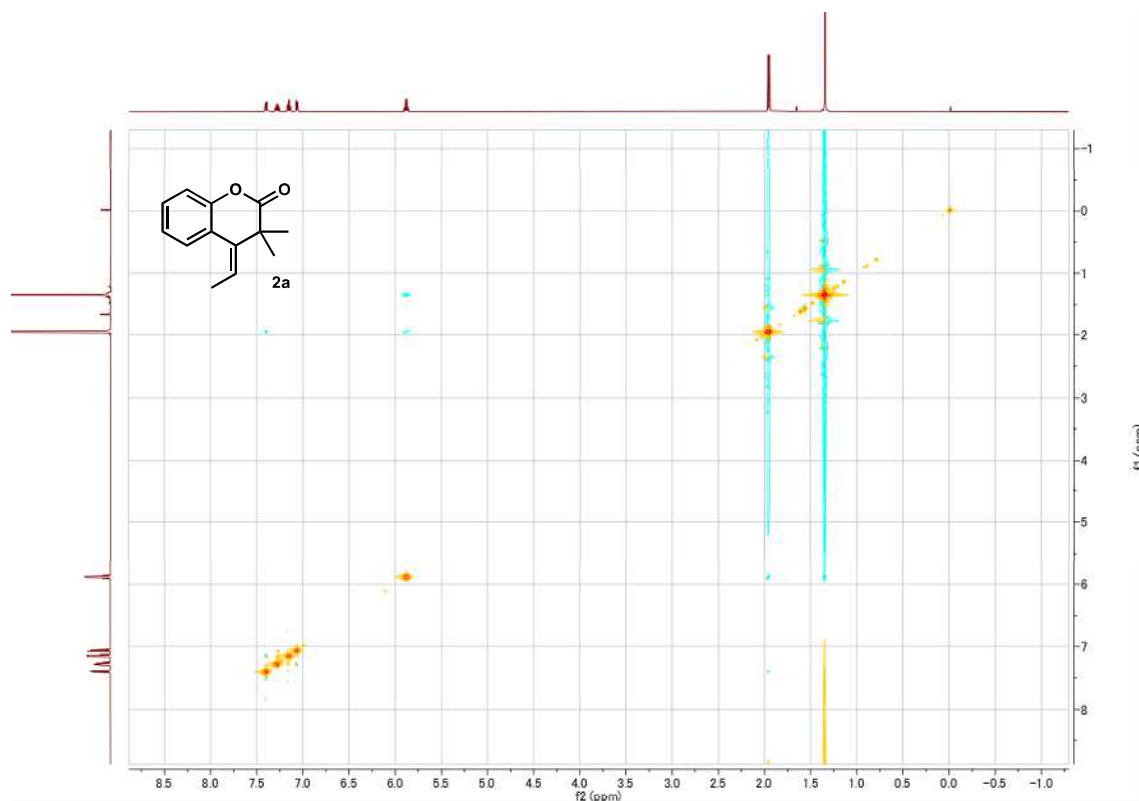
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

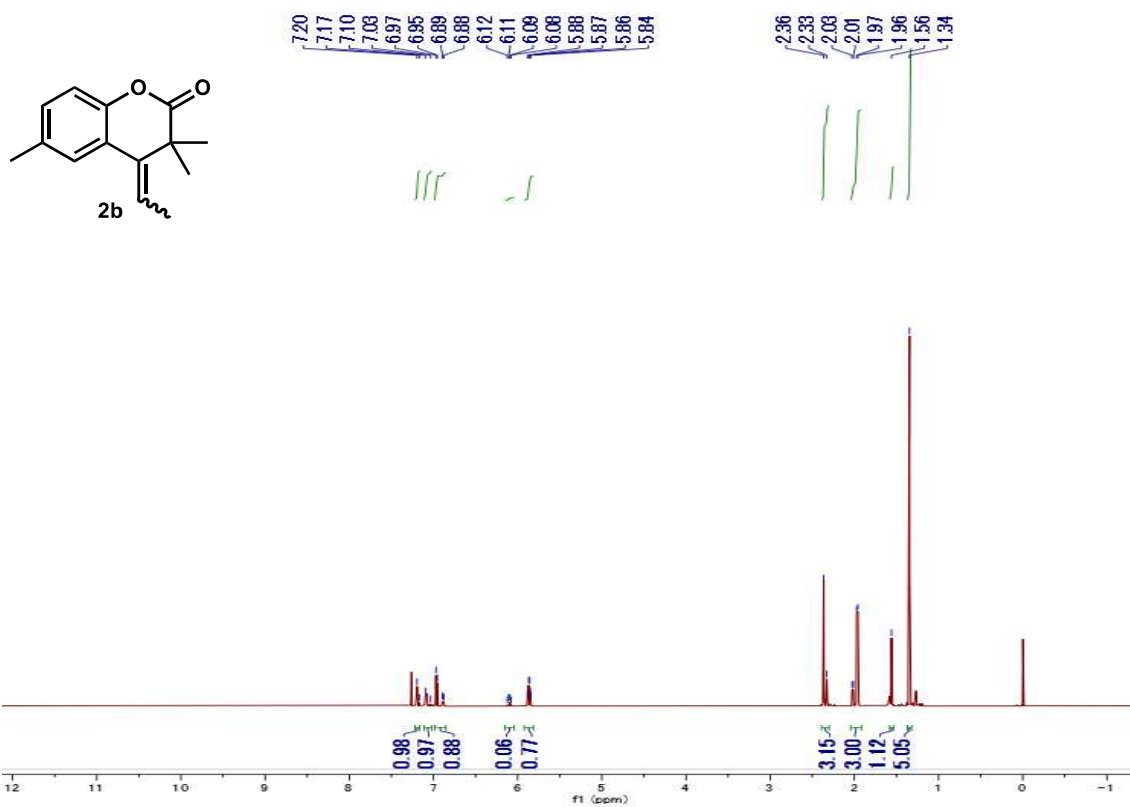


NOESY

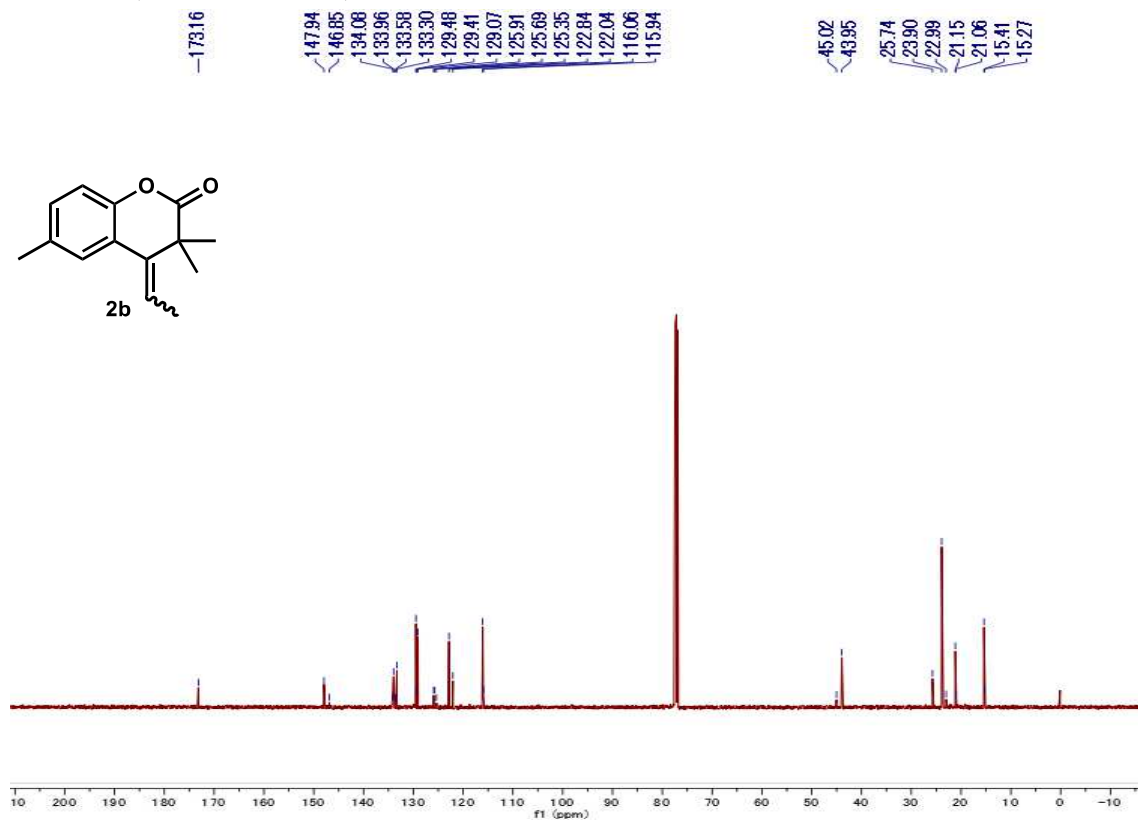




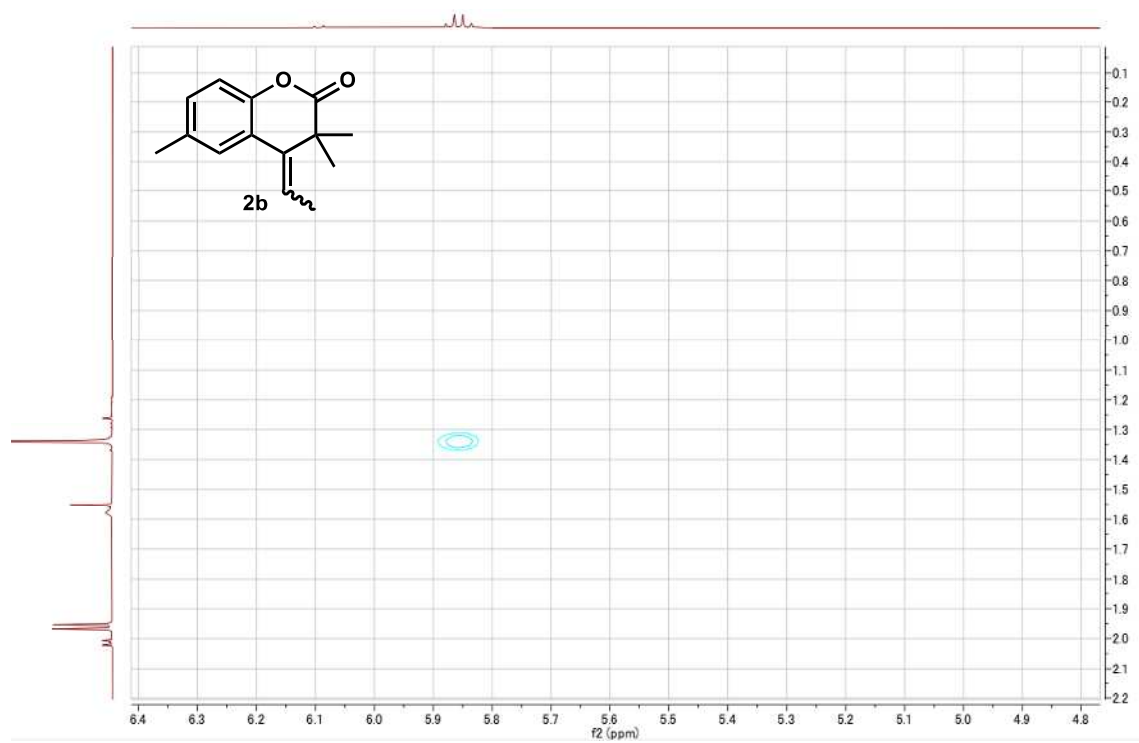
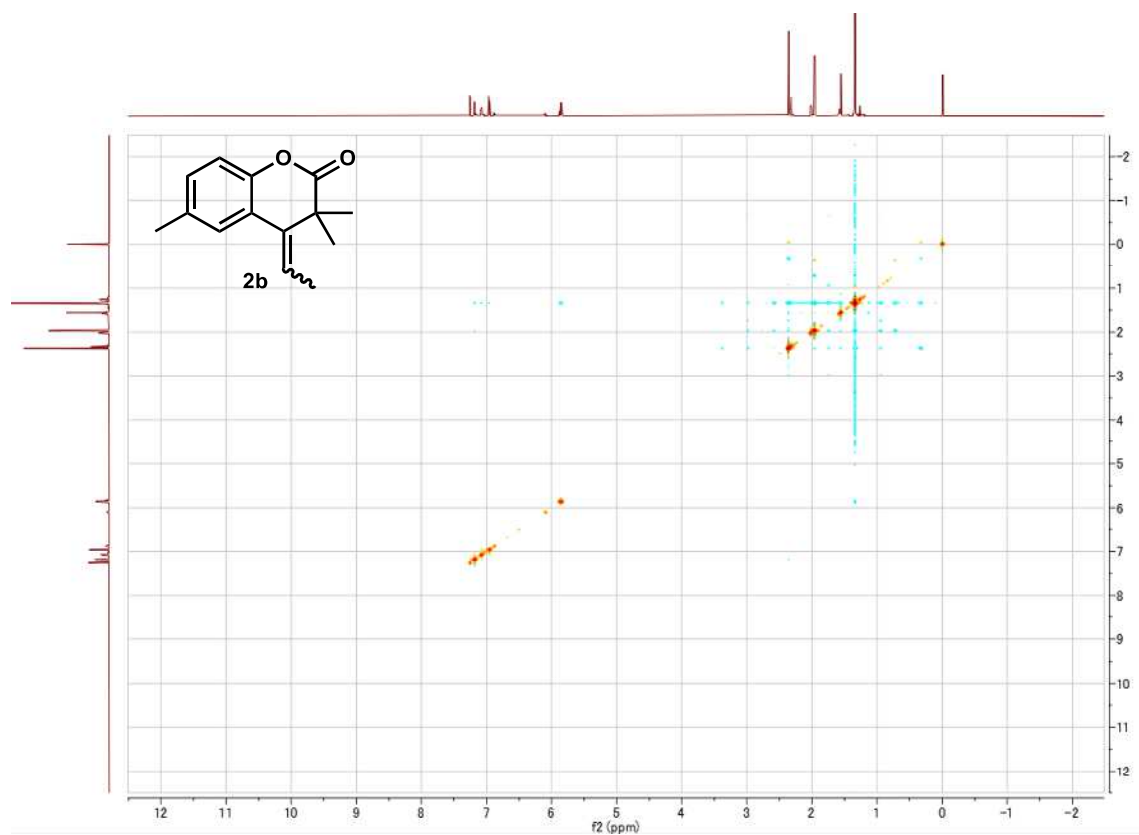
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



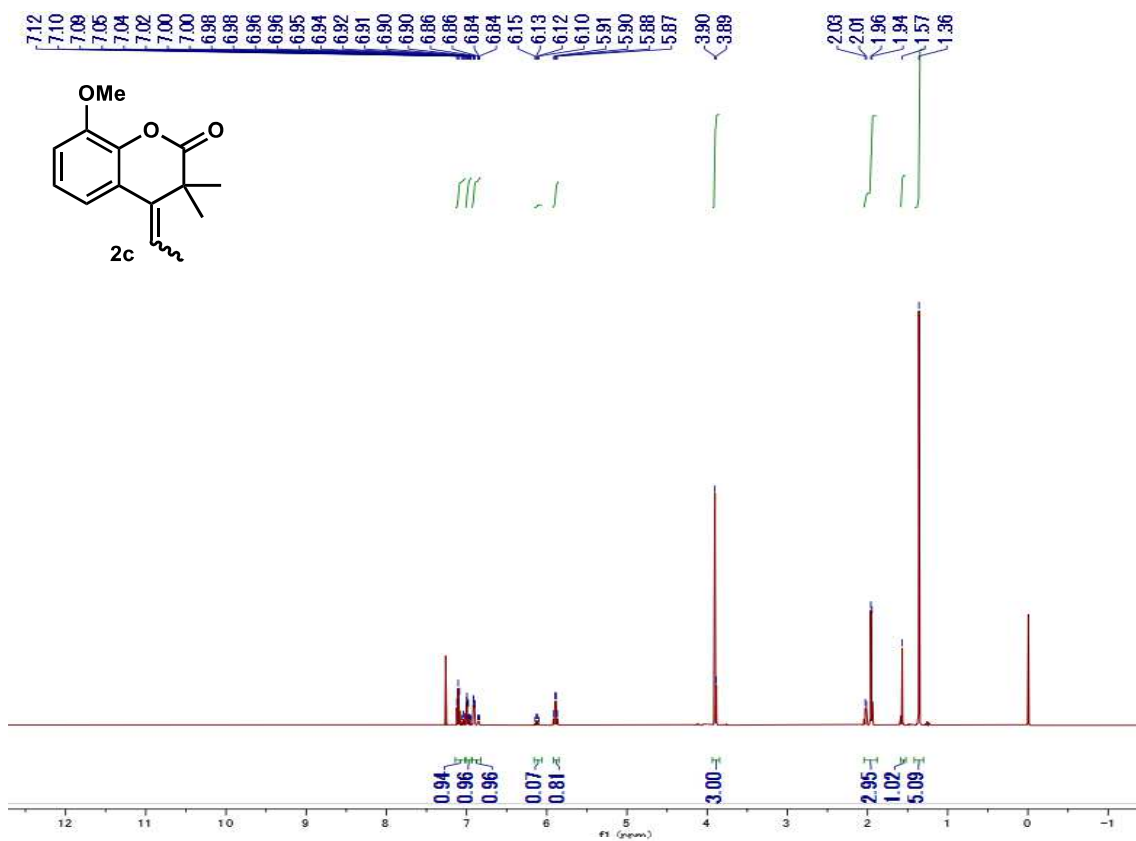
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



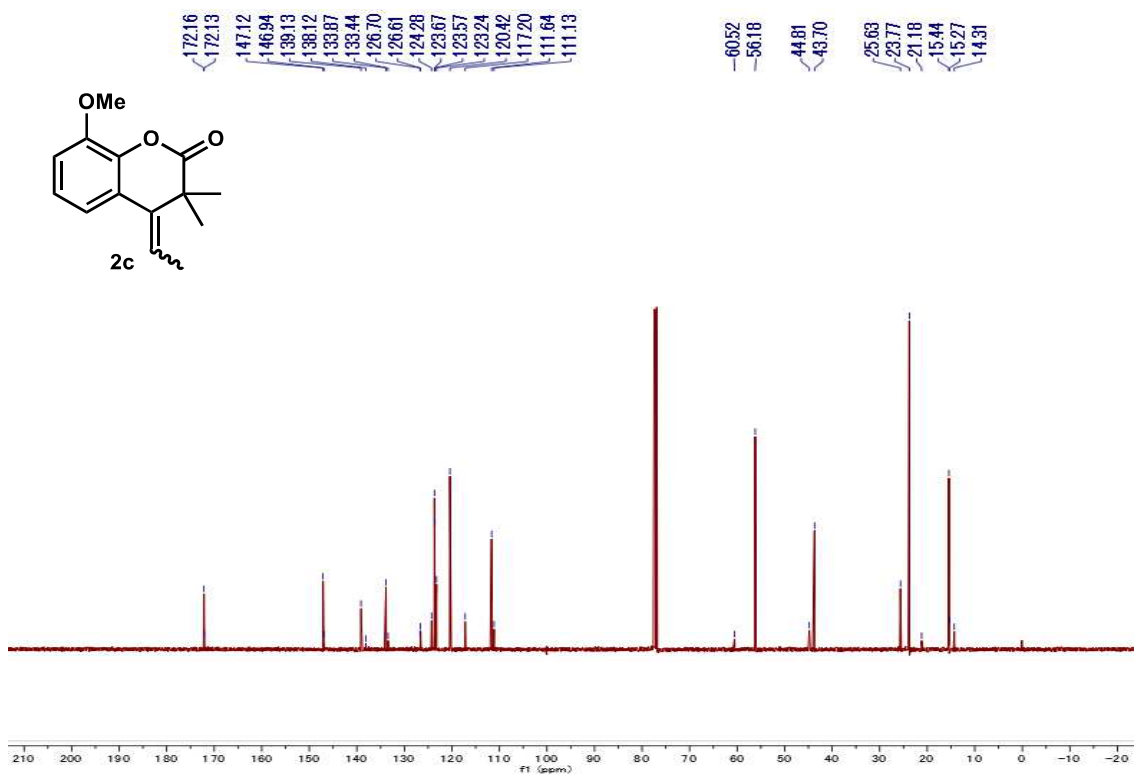
NOESY



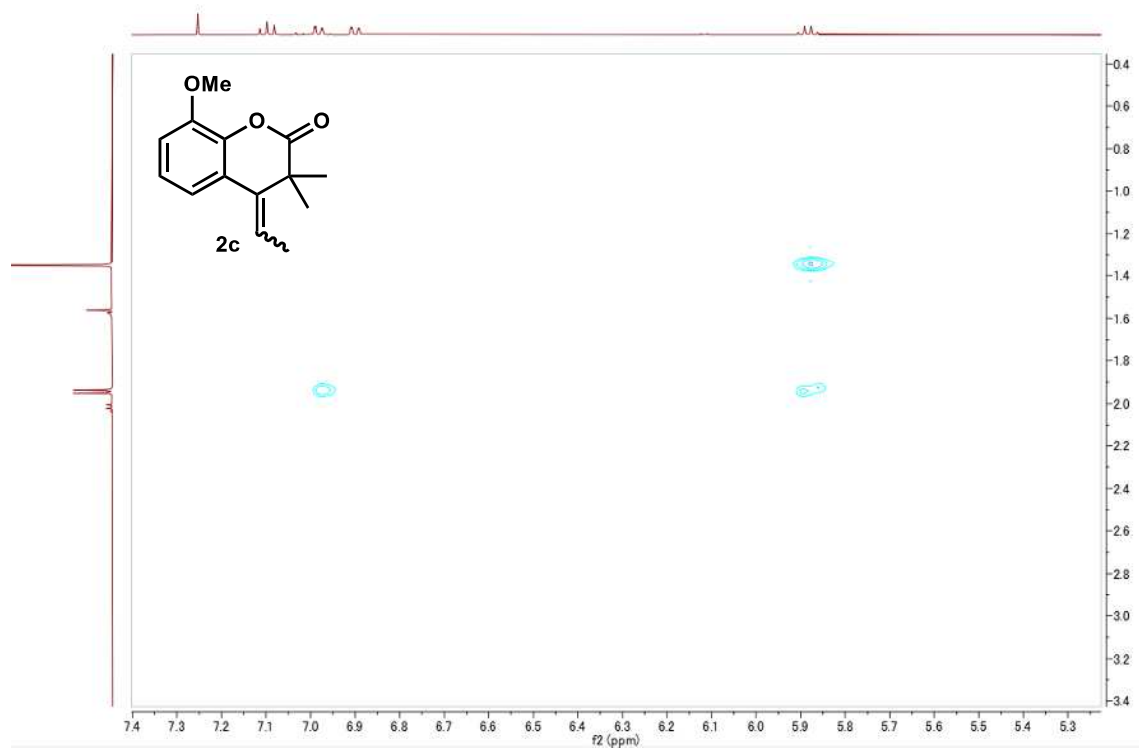
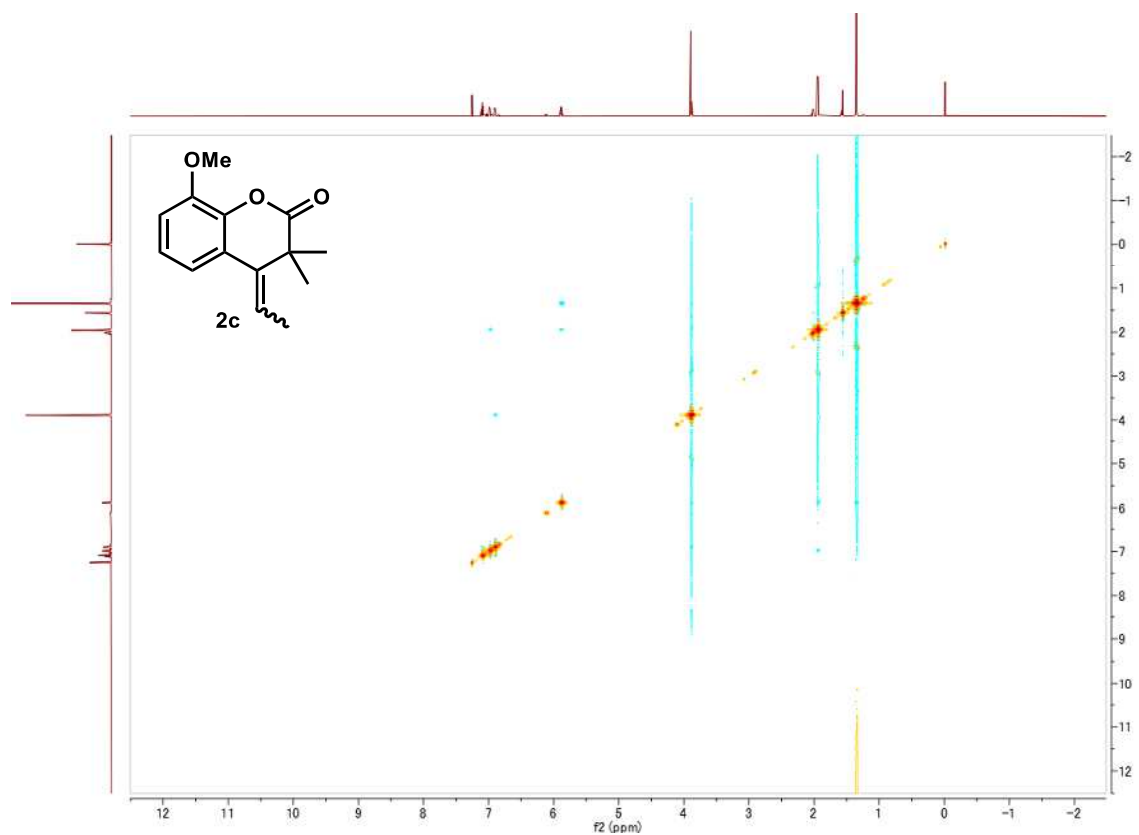
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



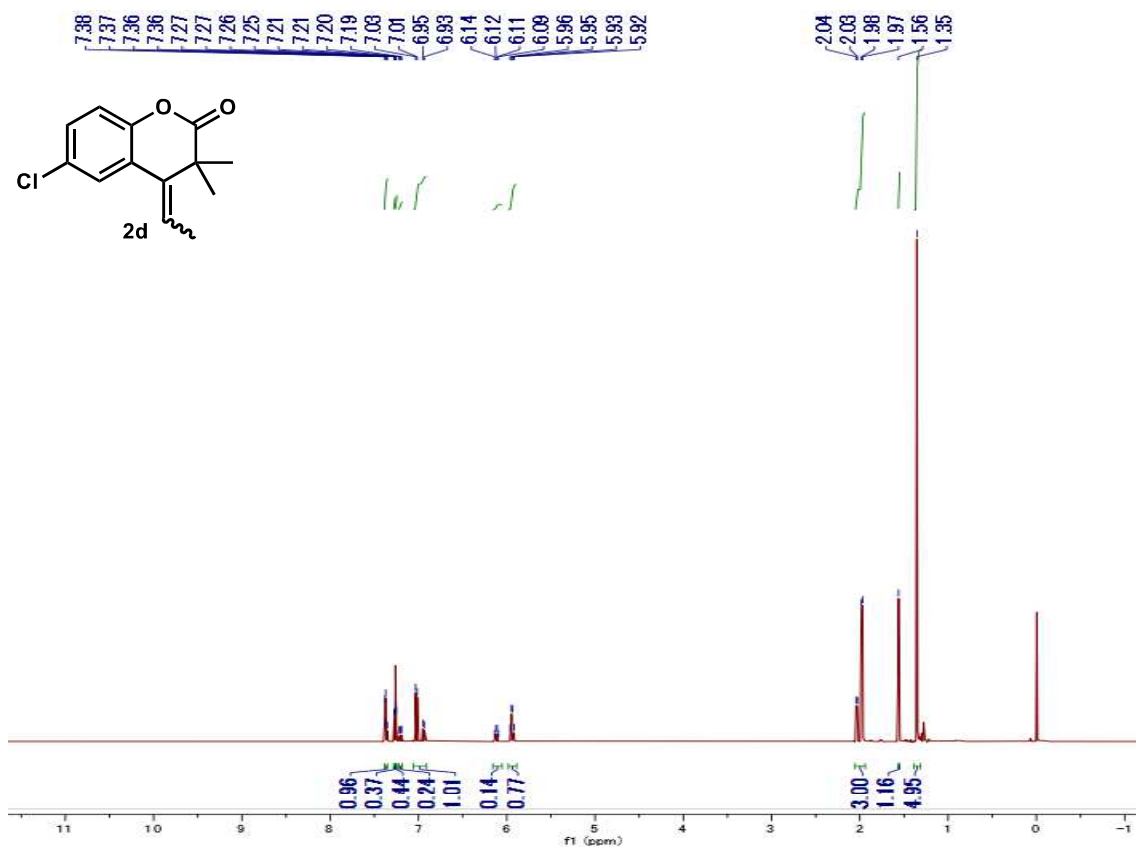
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



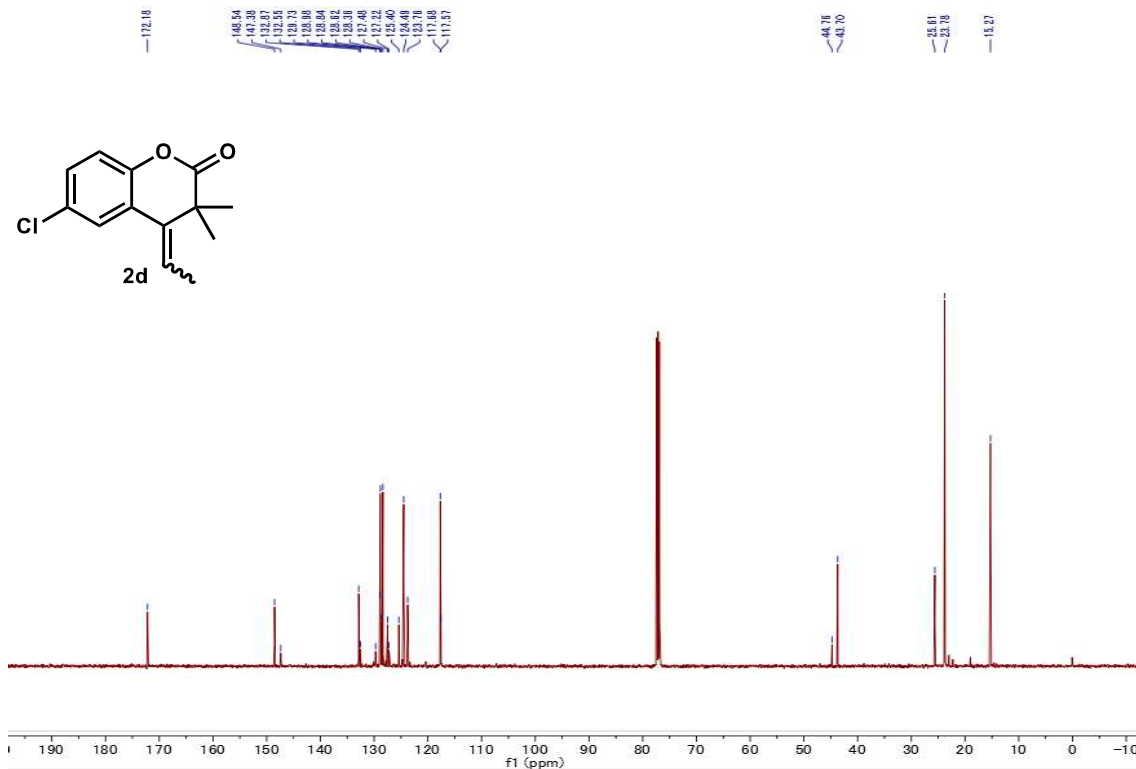
NOESY



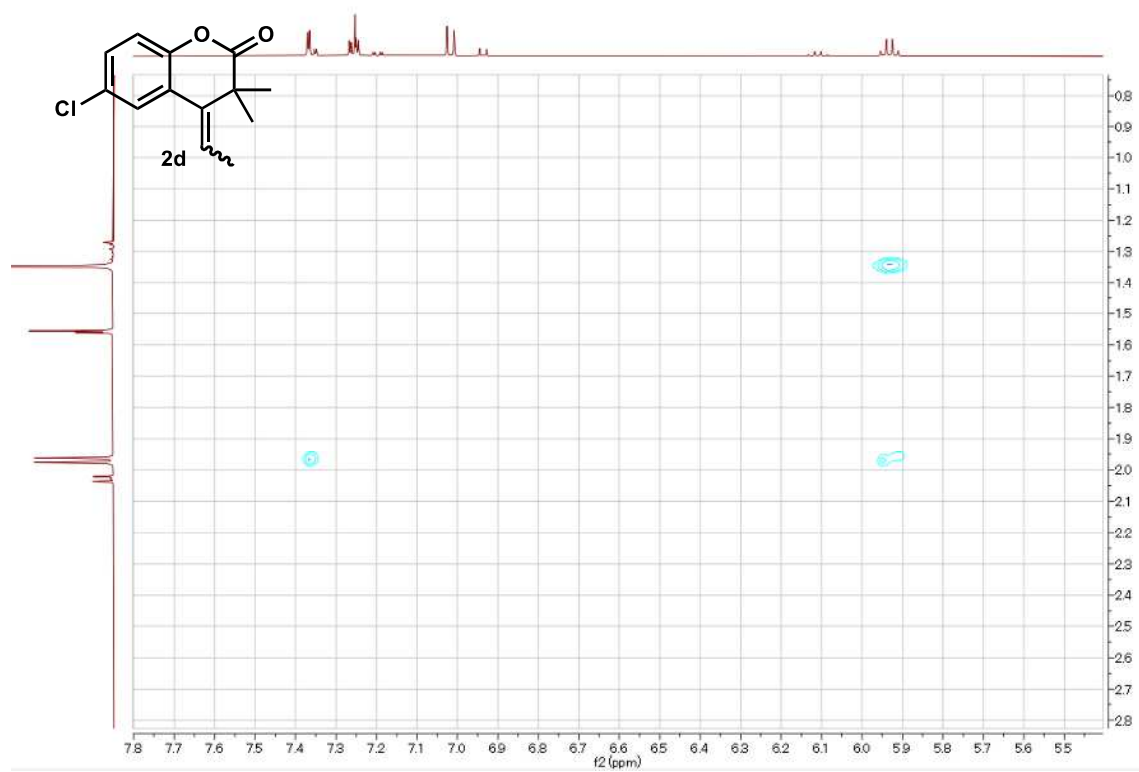
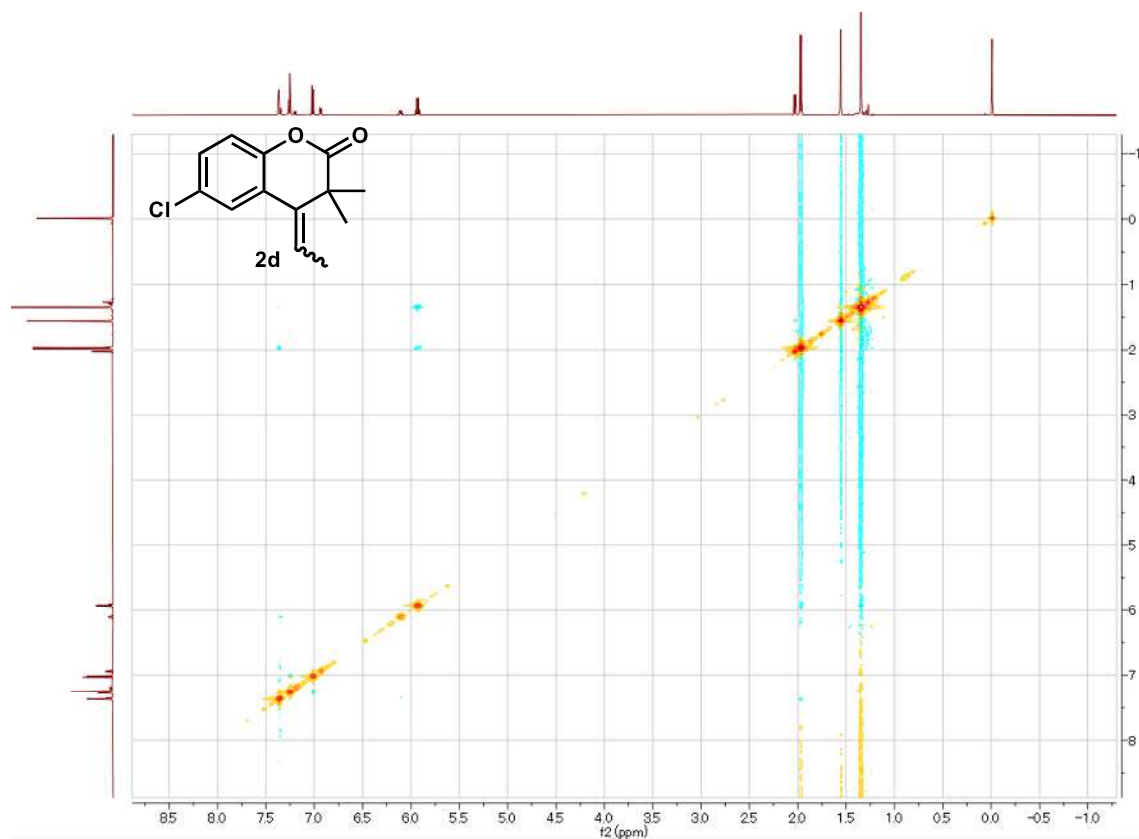
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



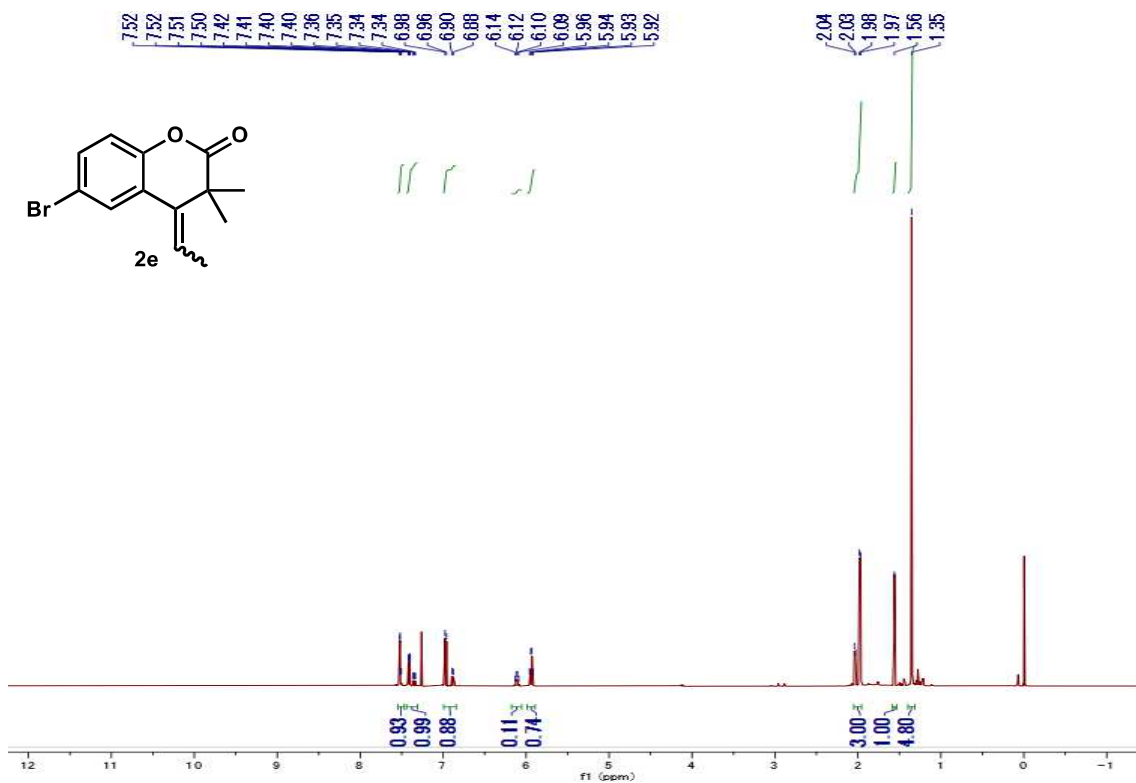
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



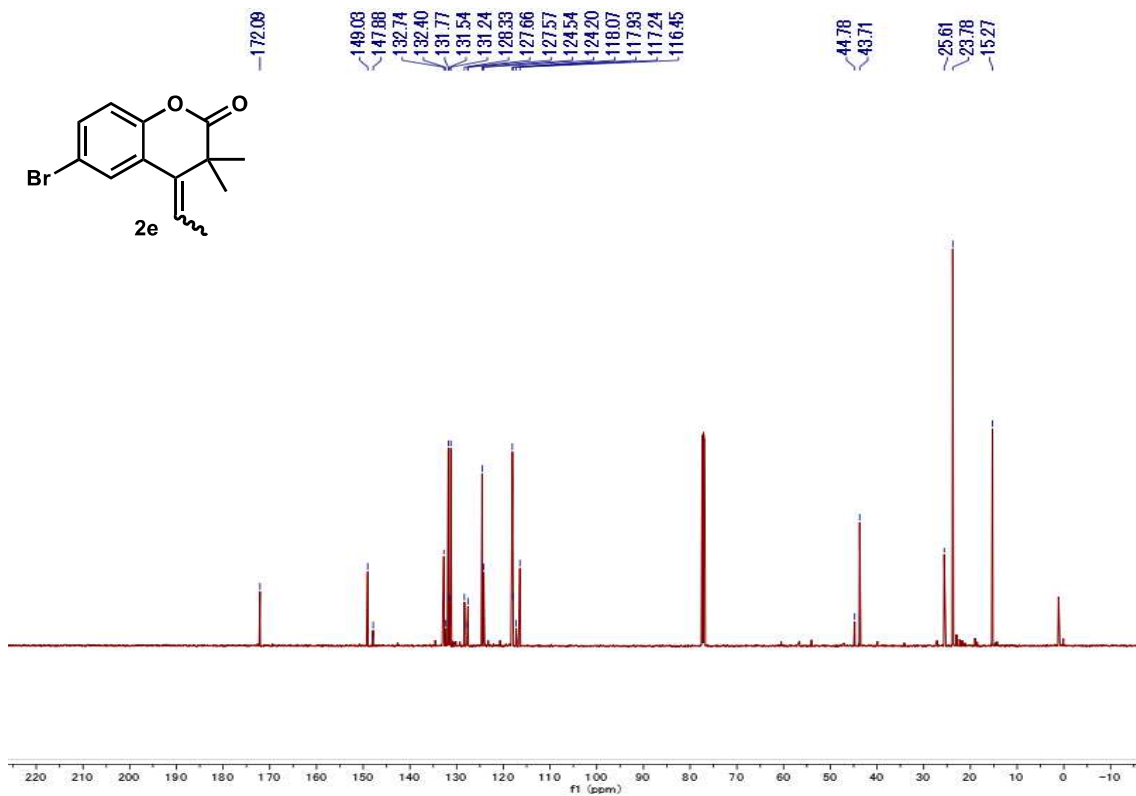
NOESY



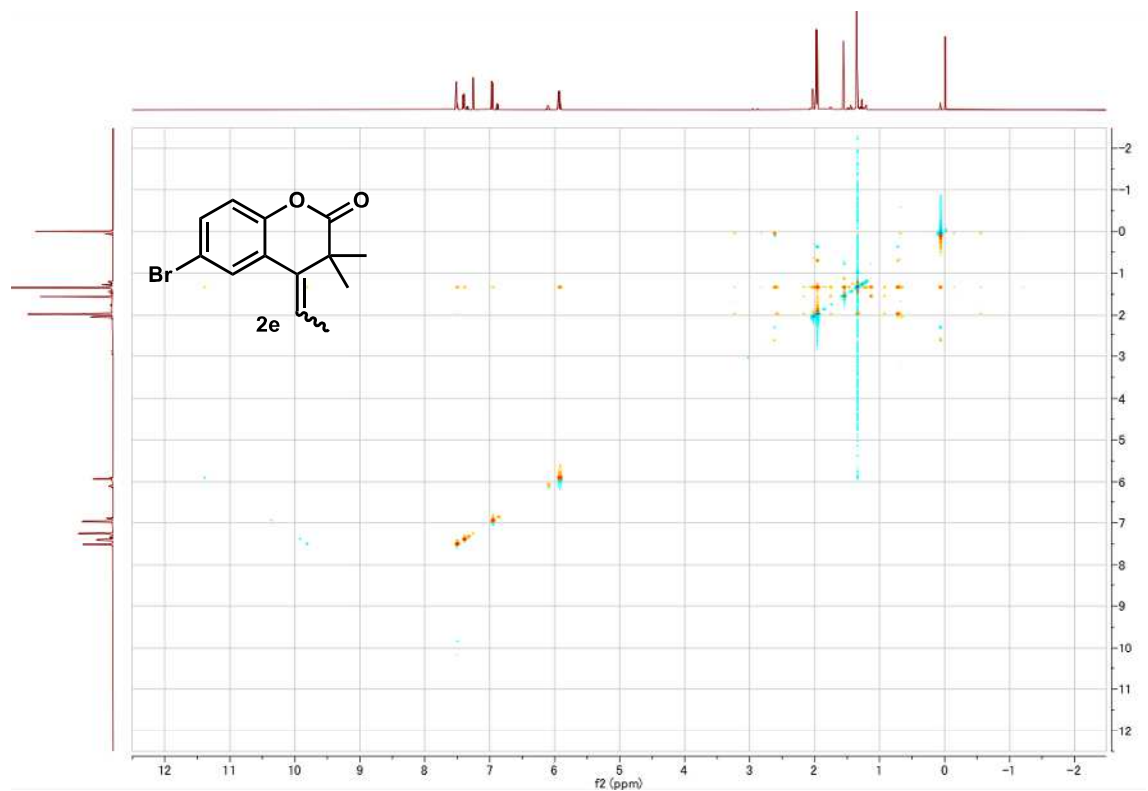
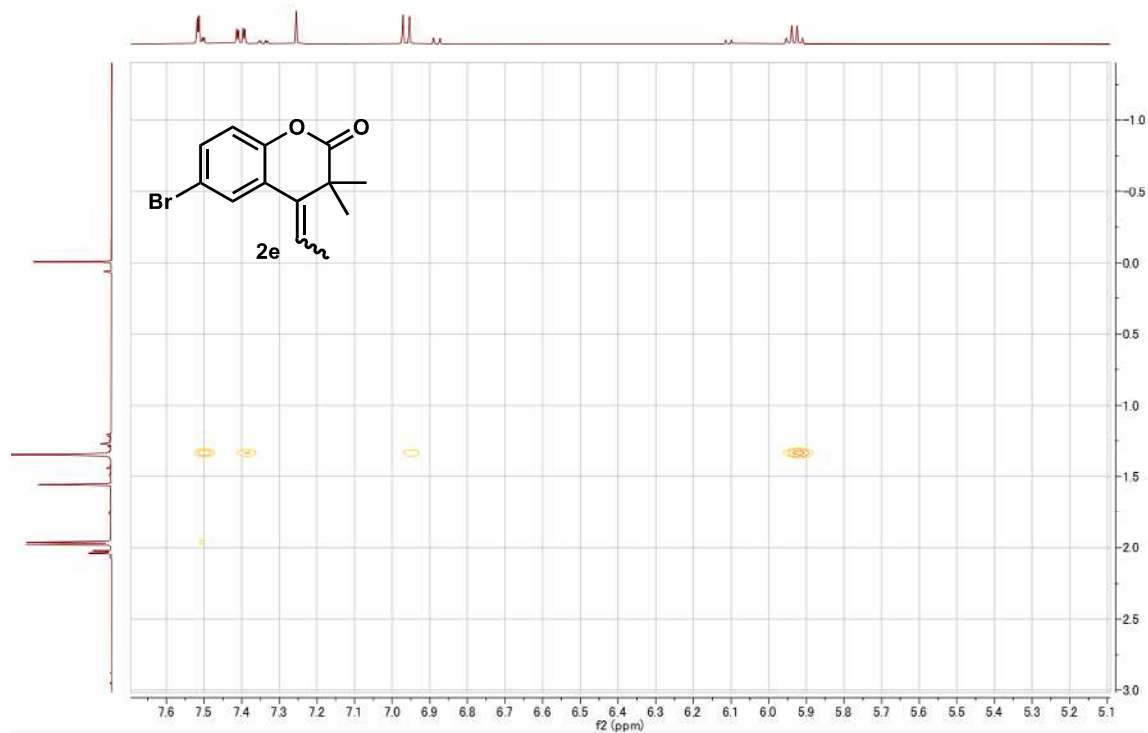
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

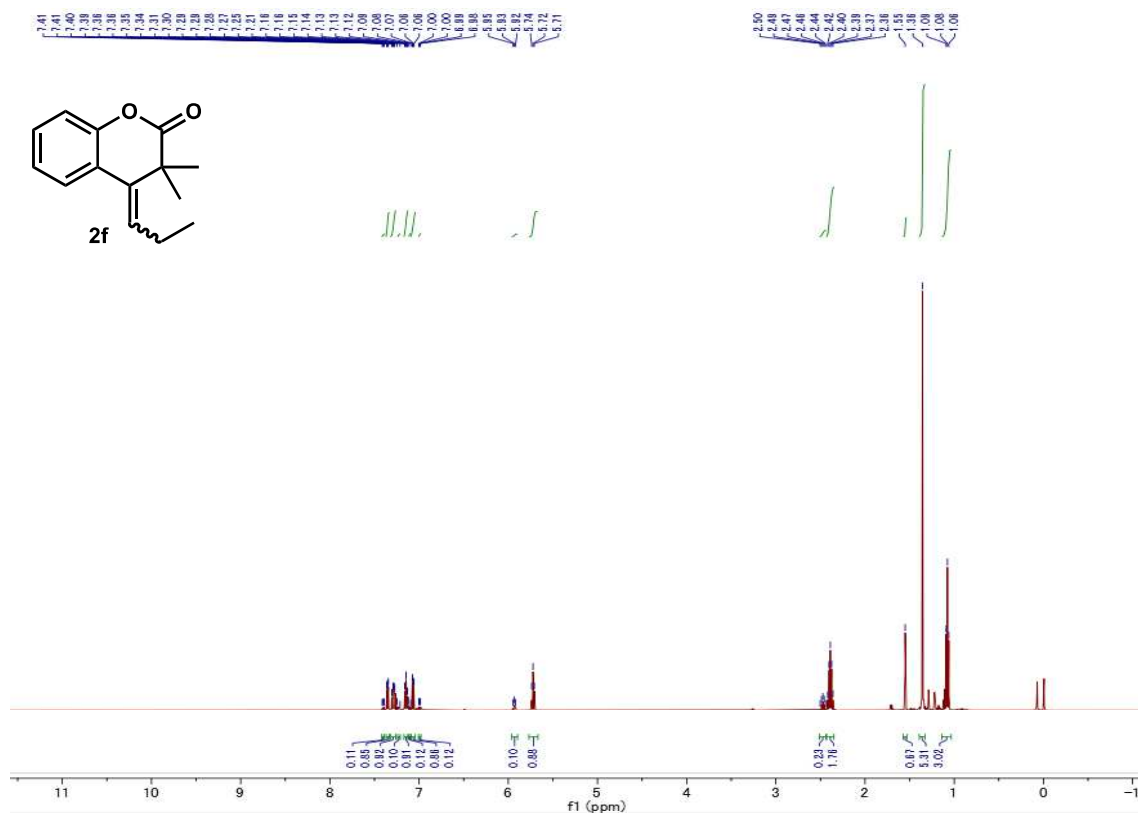


NOESY

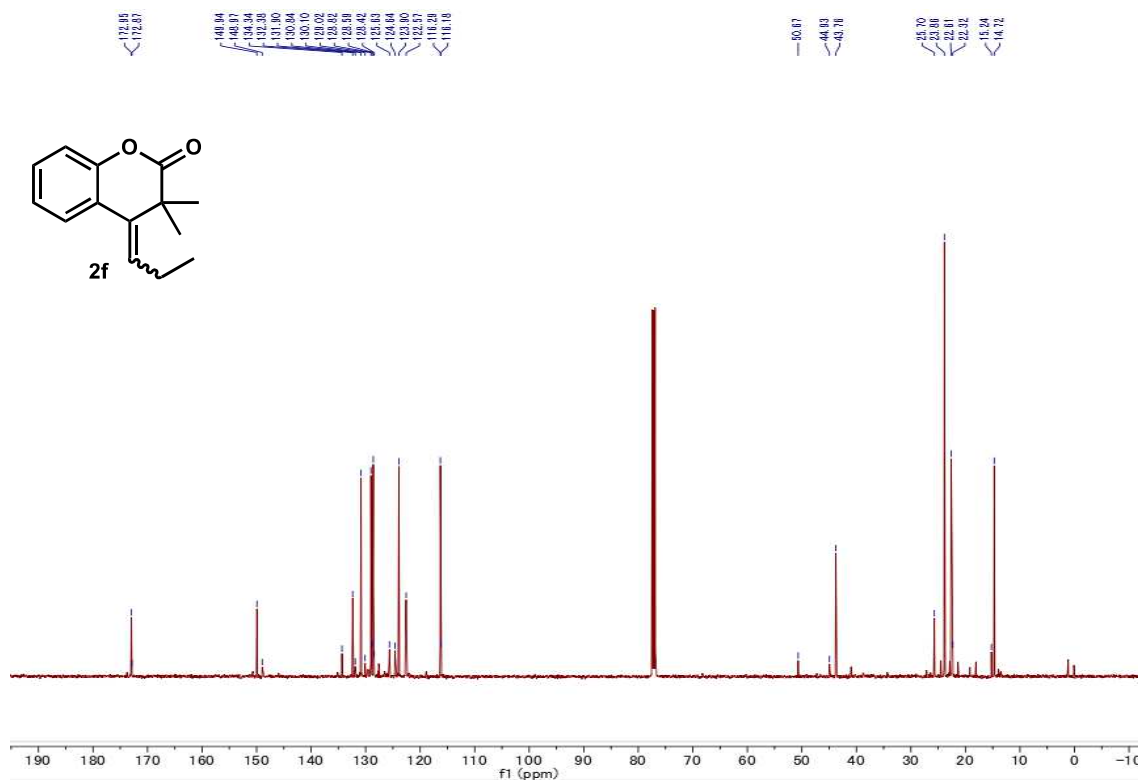




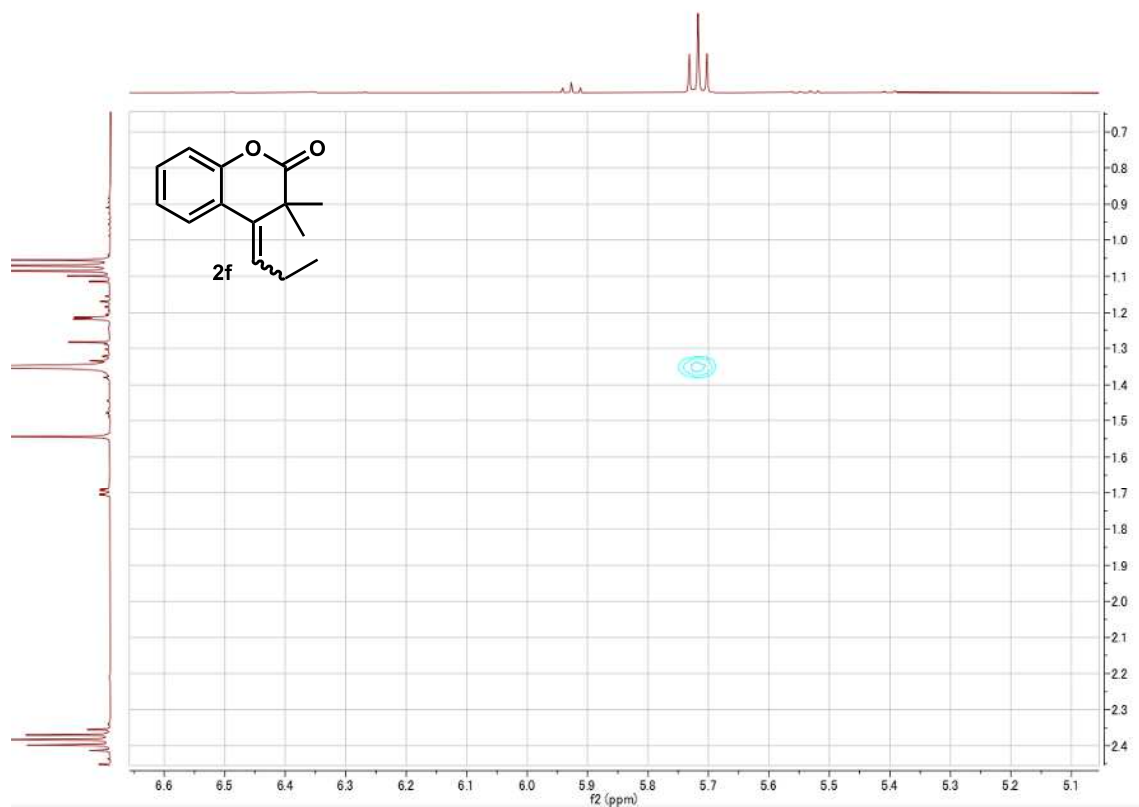
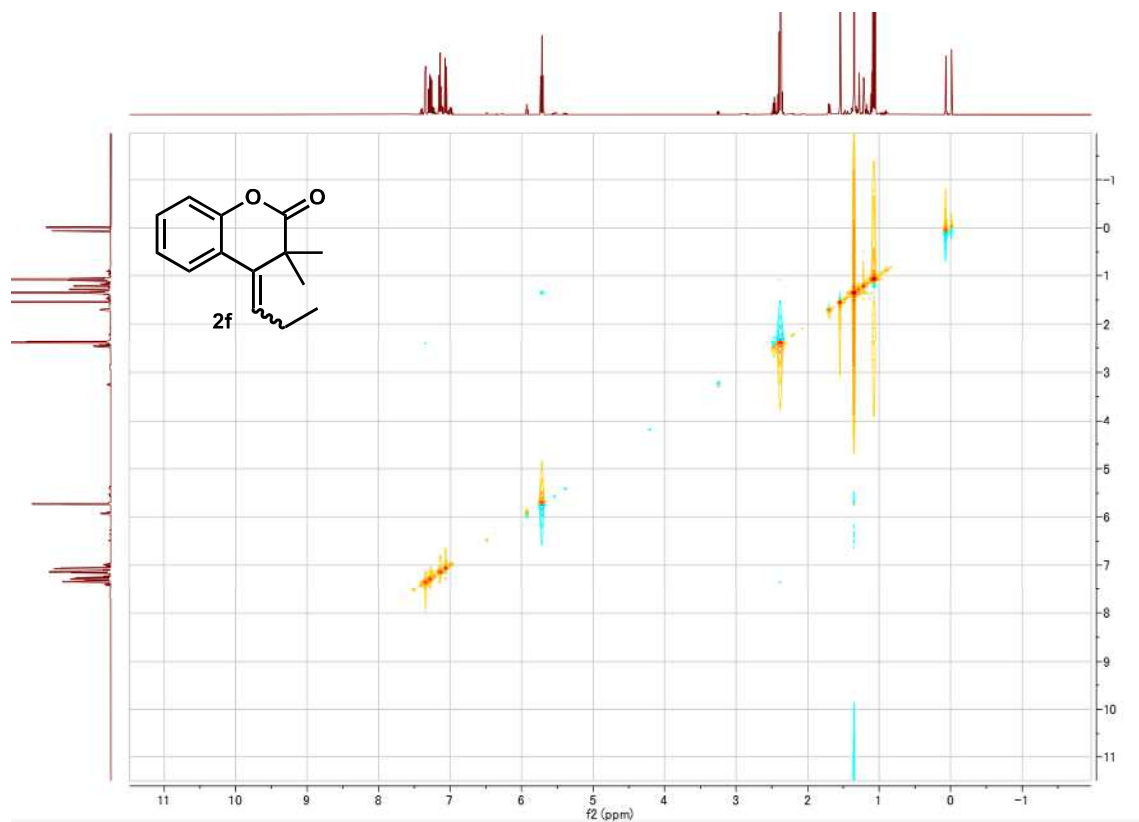
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



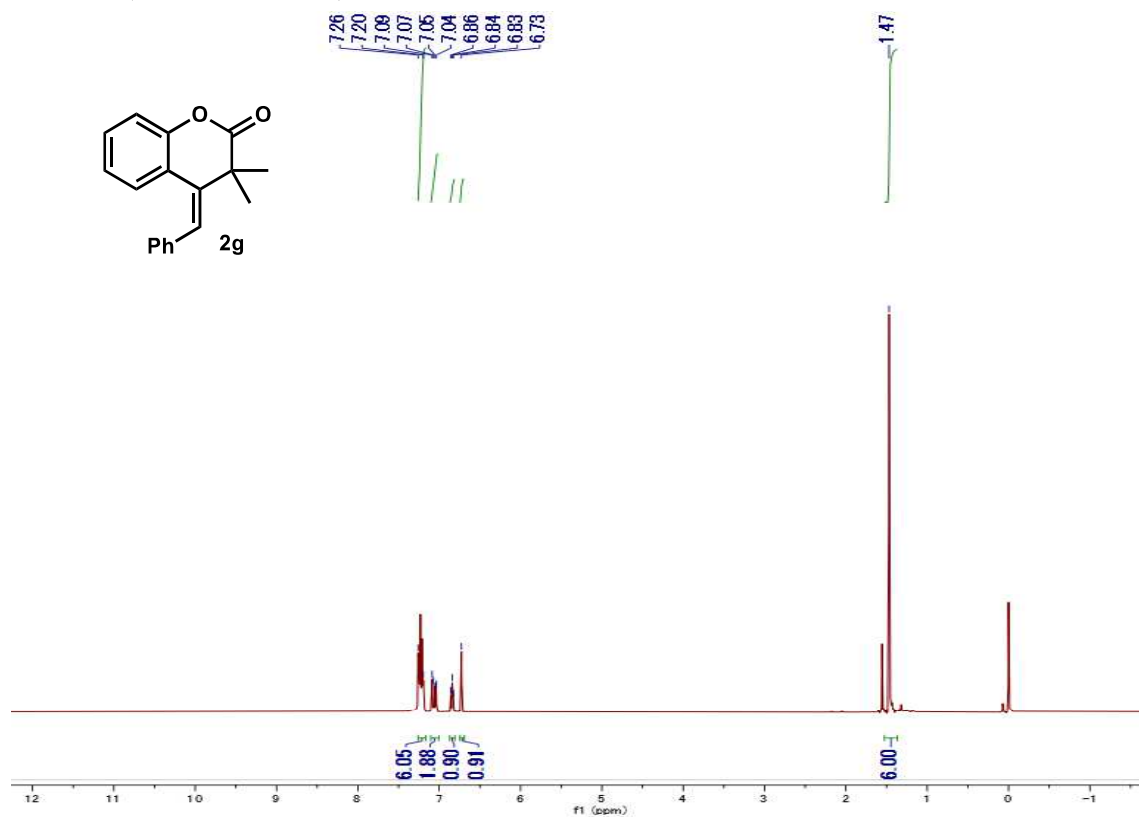
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



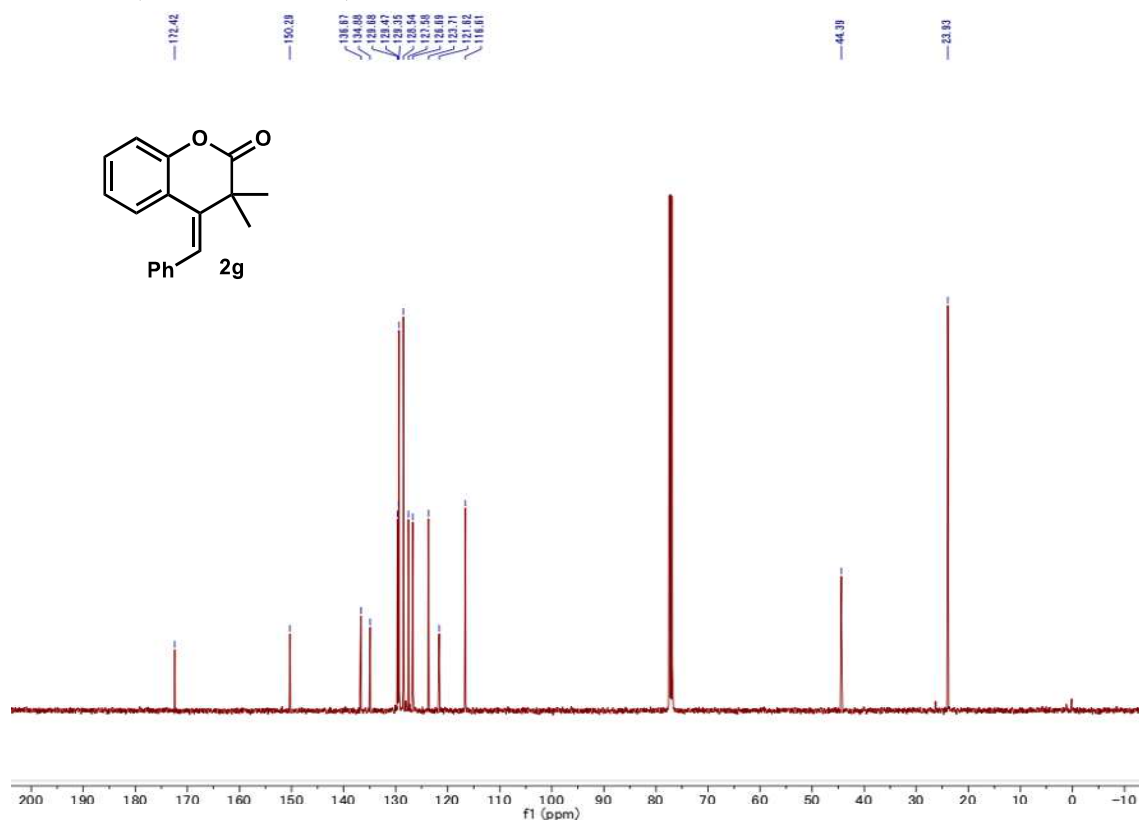
NOESY



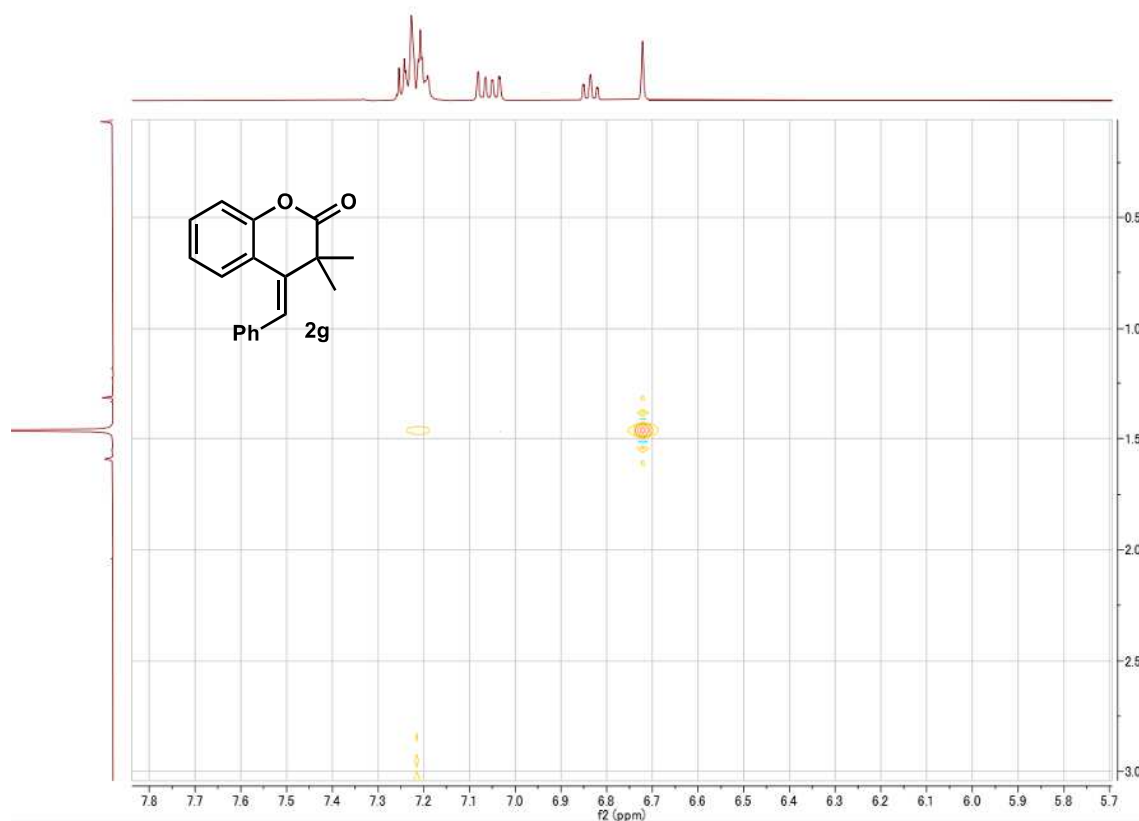
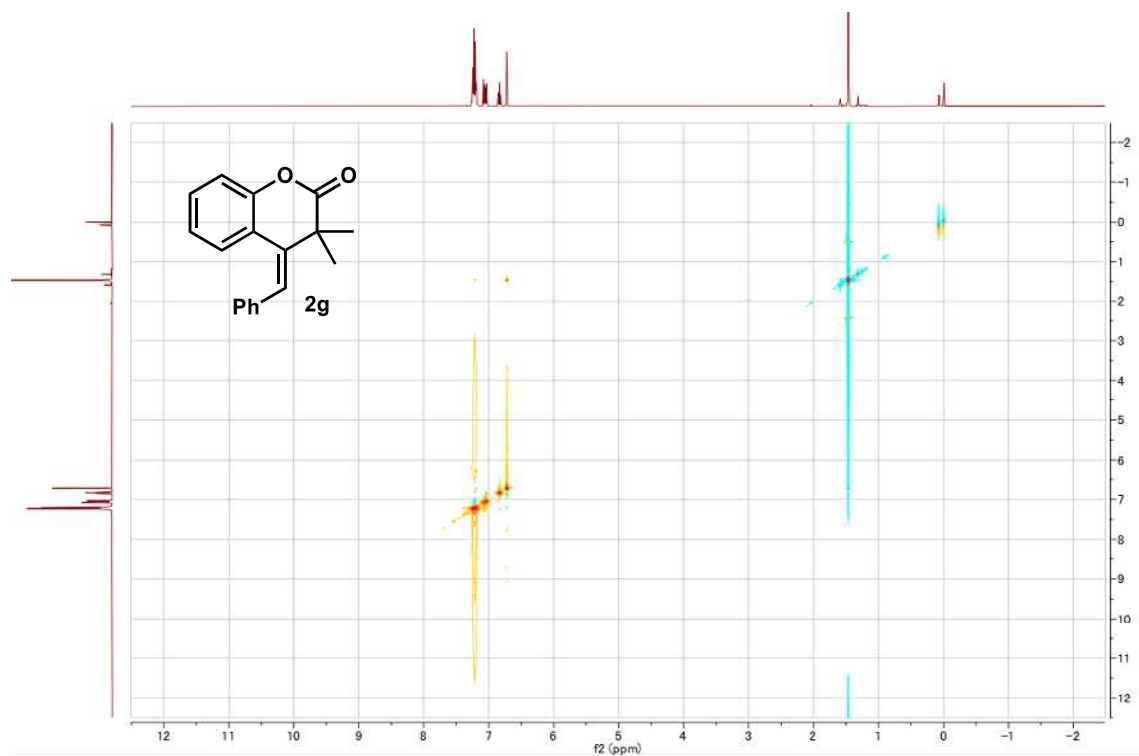
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



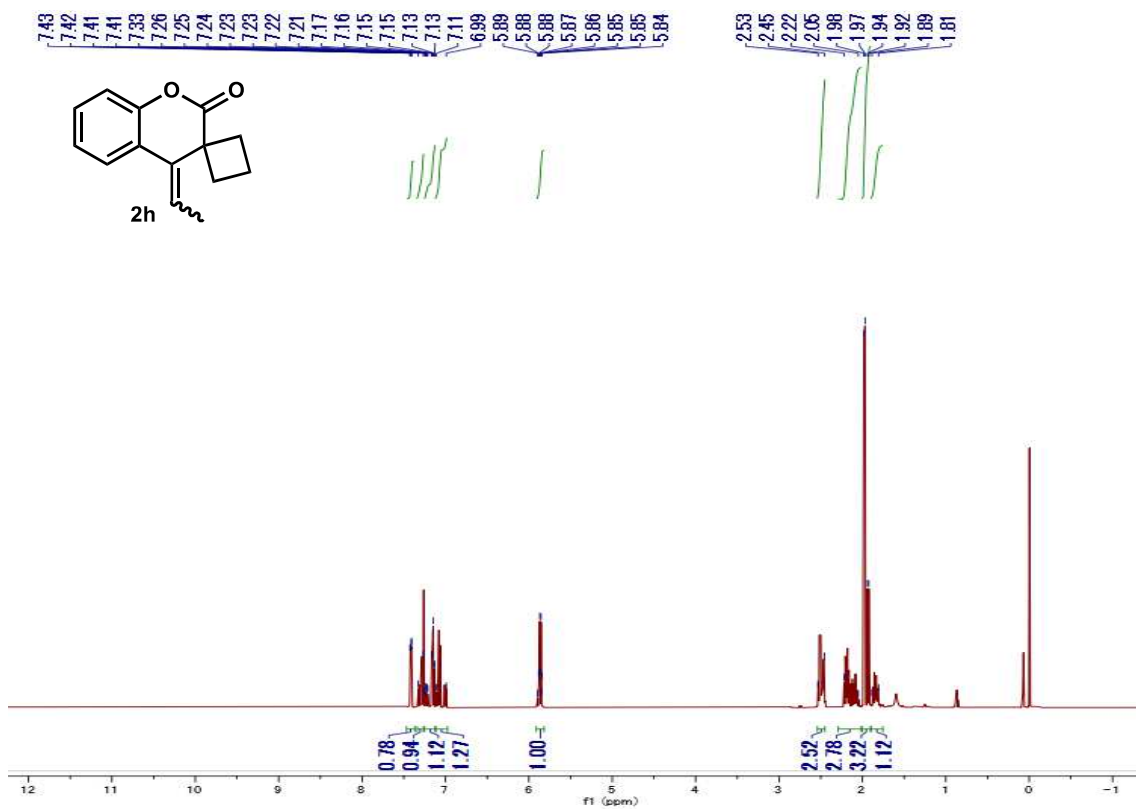
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



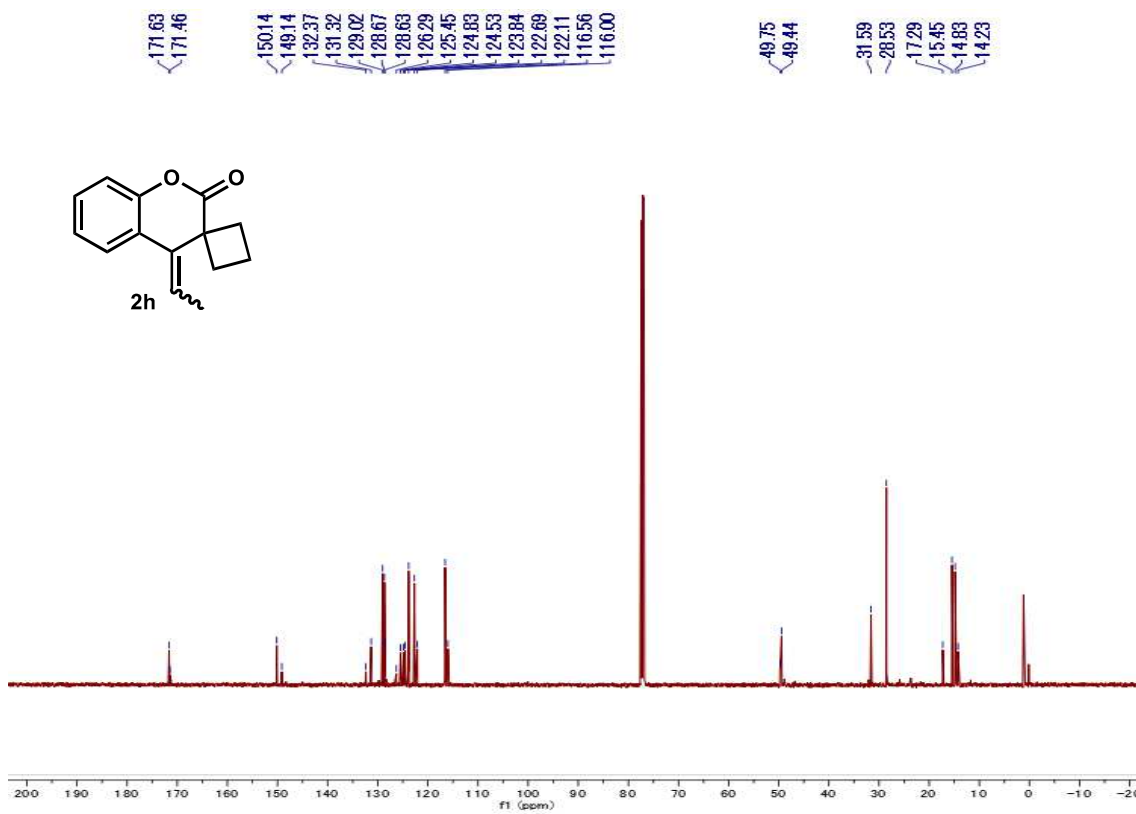
NOESY



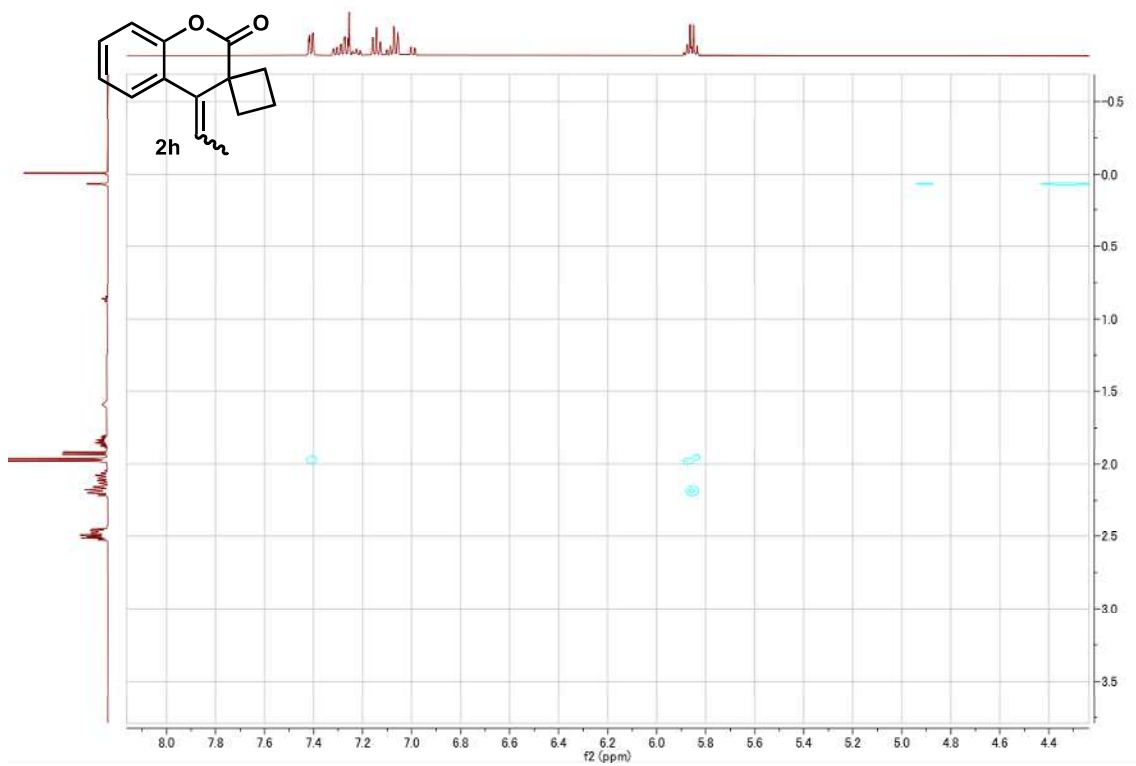
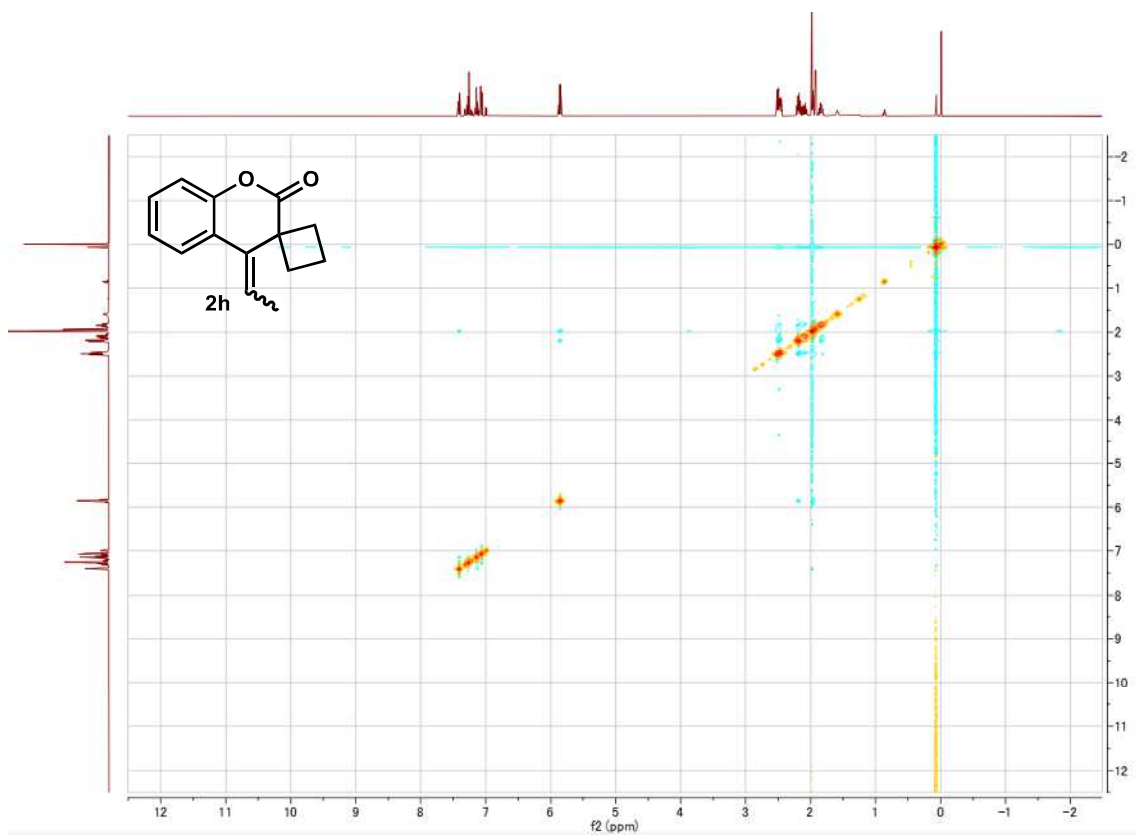
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



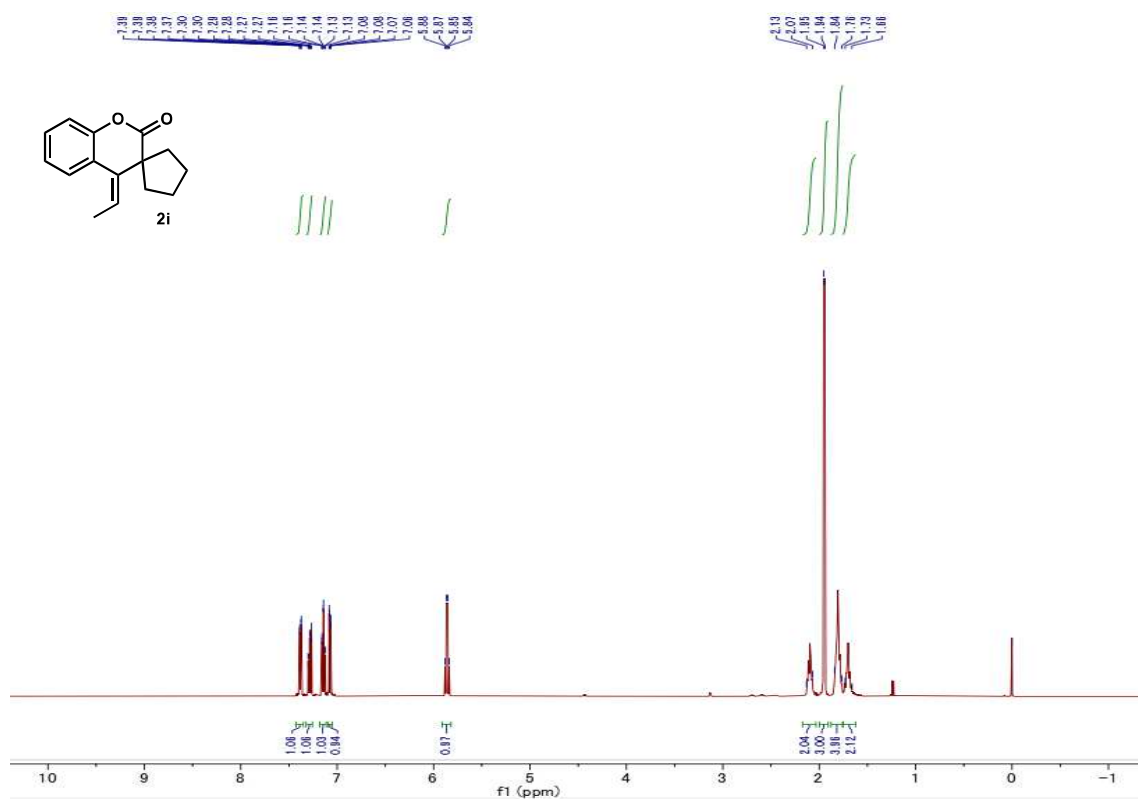
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



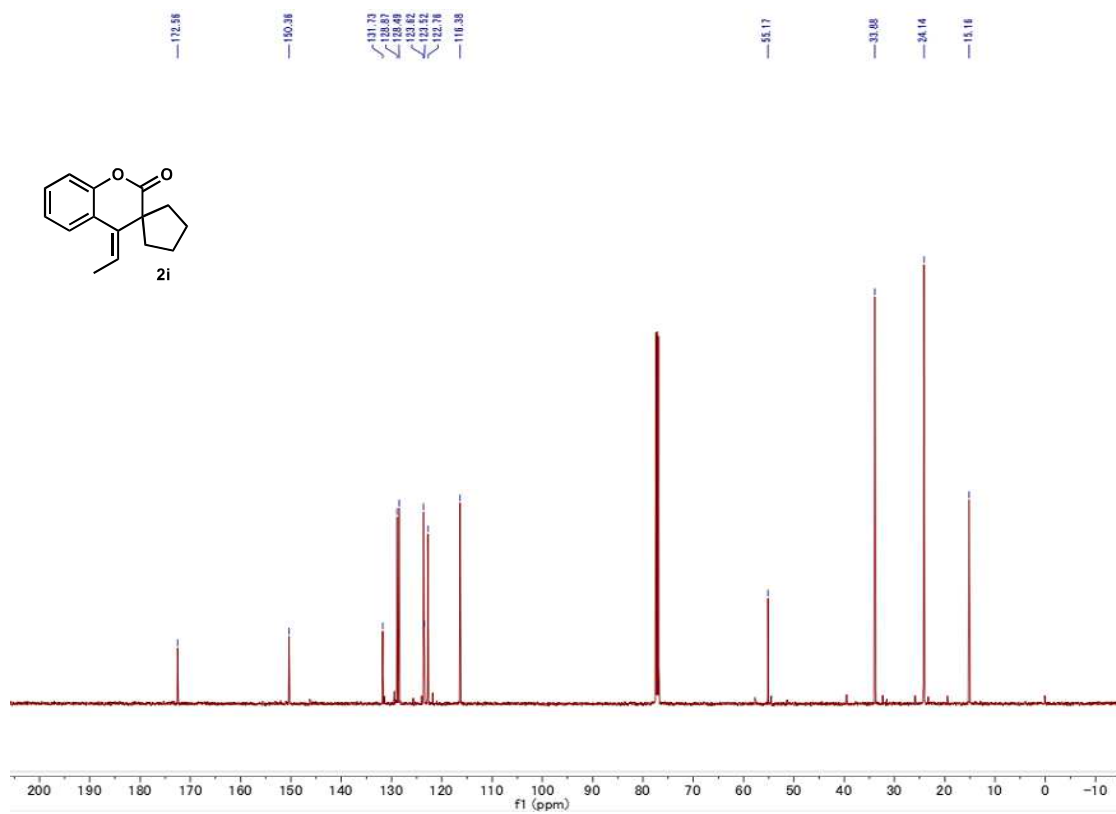
NOESY



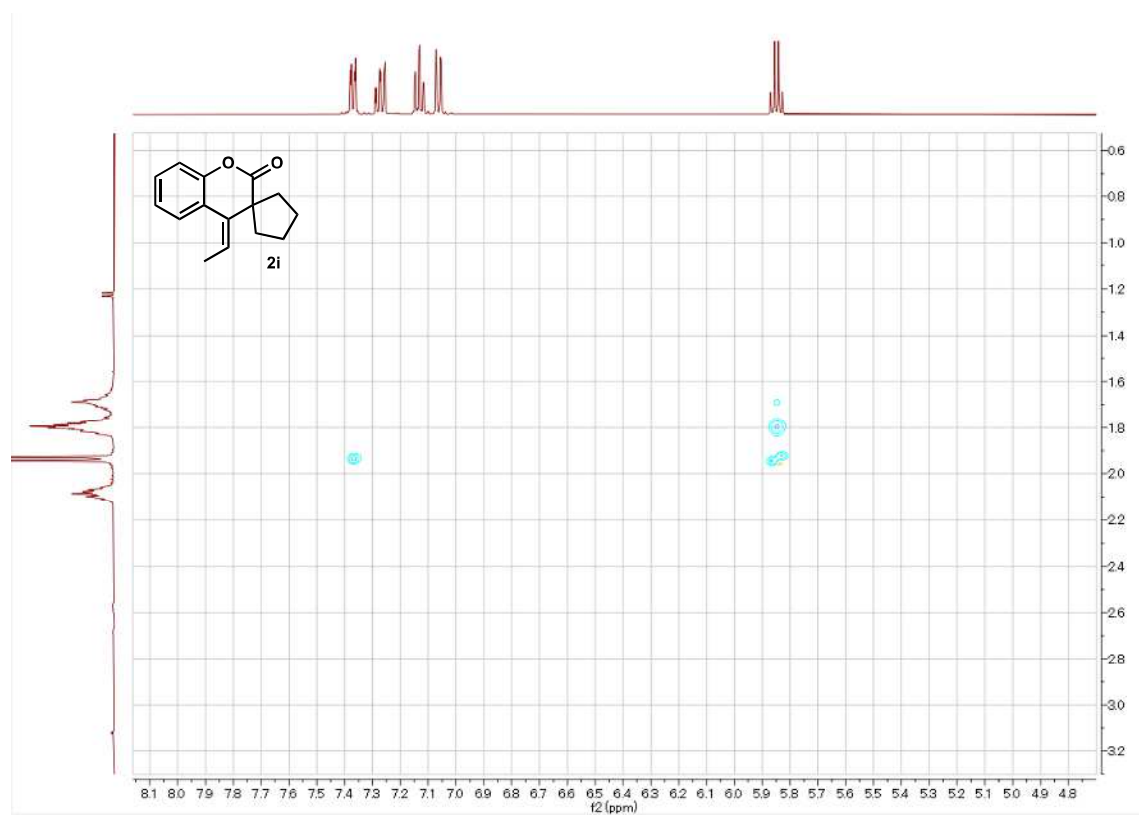
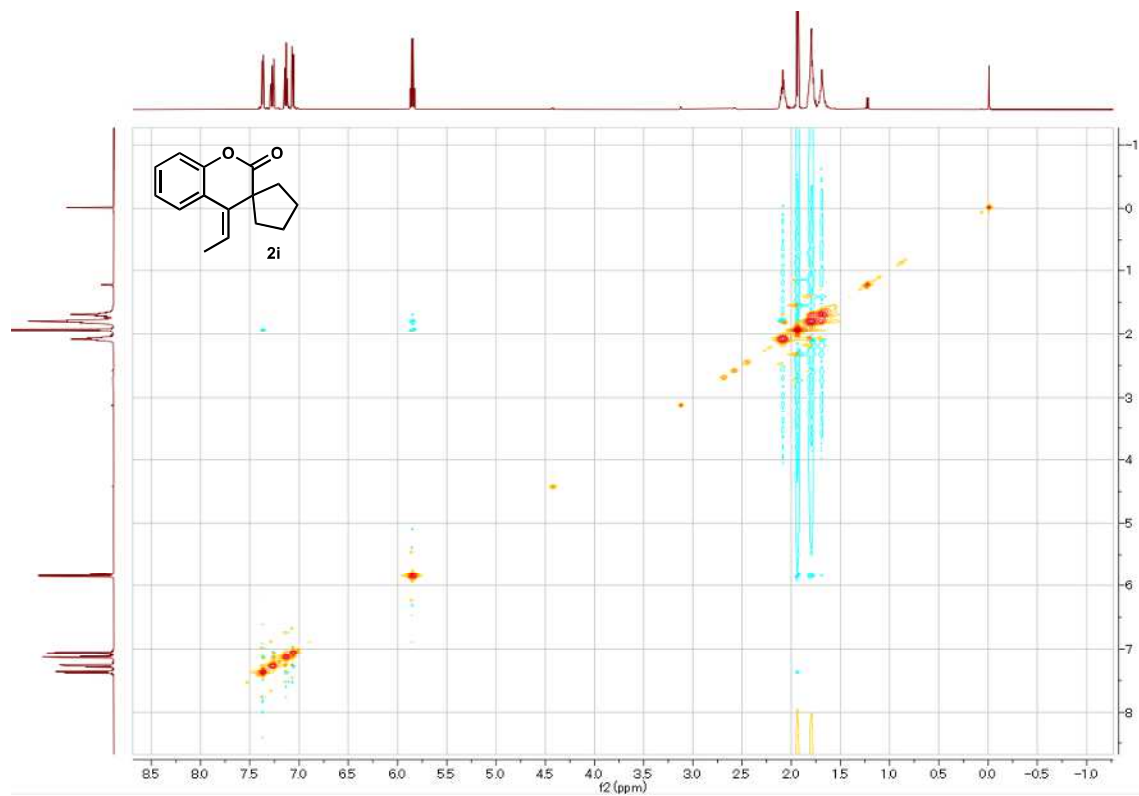
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

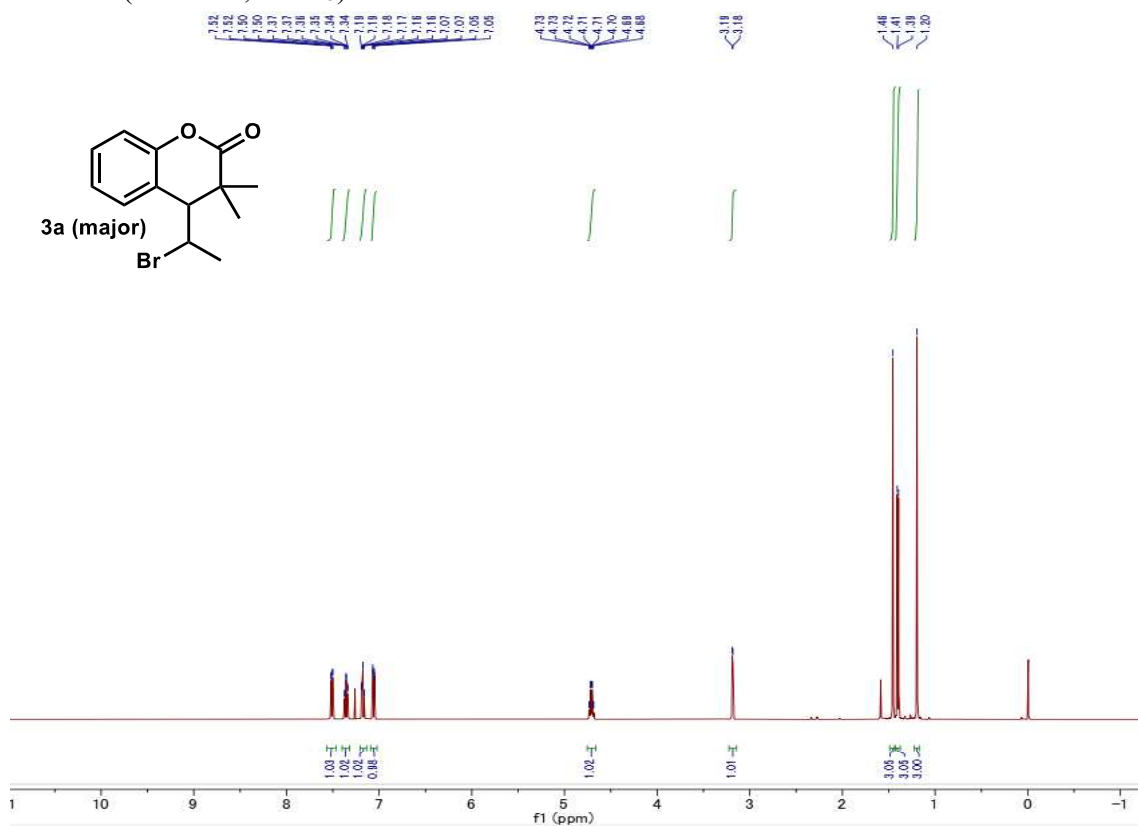


NOESY

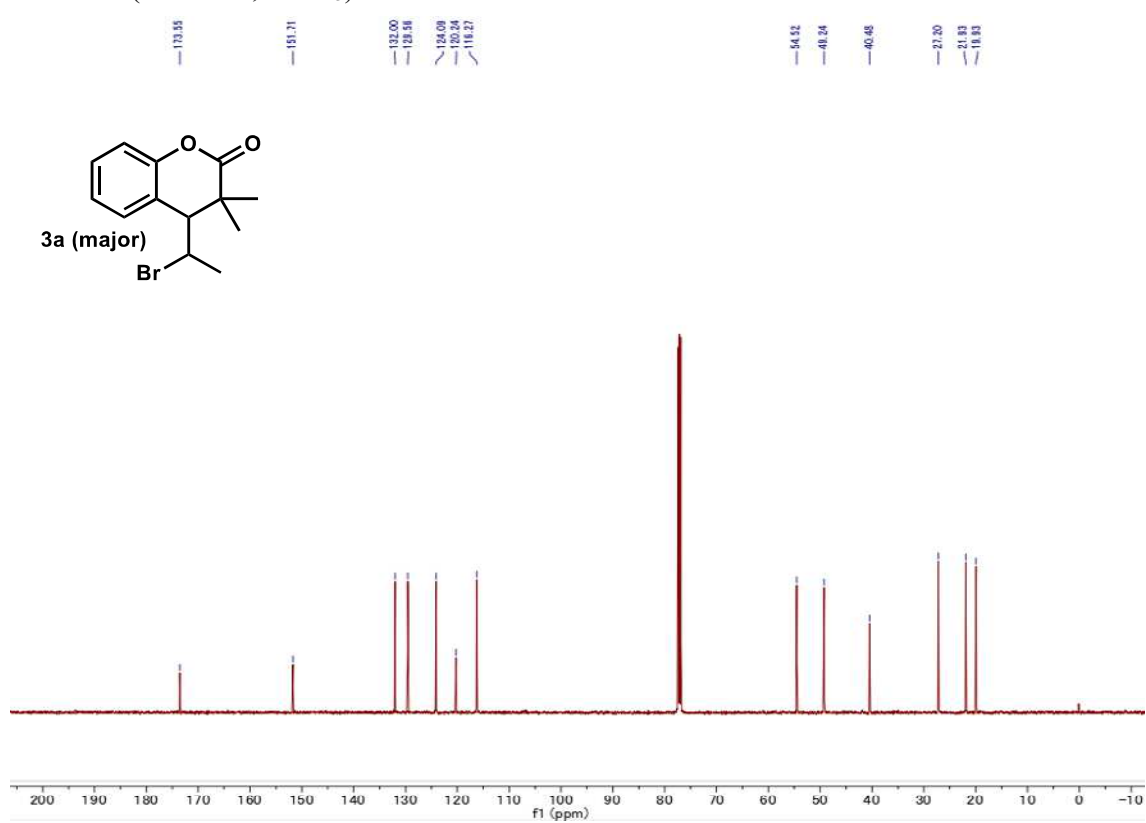




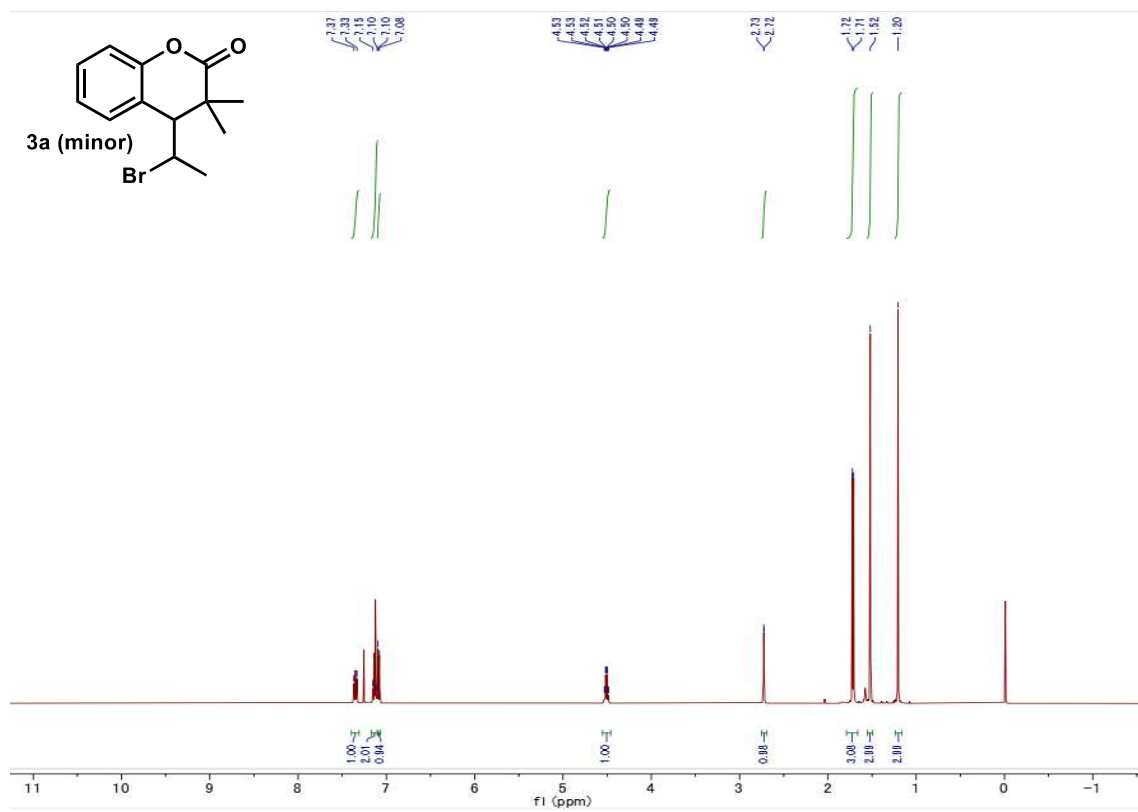
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



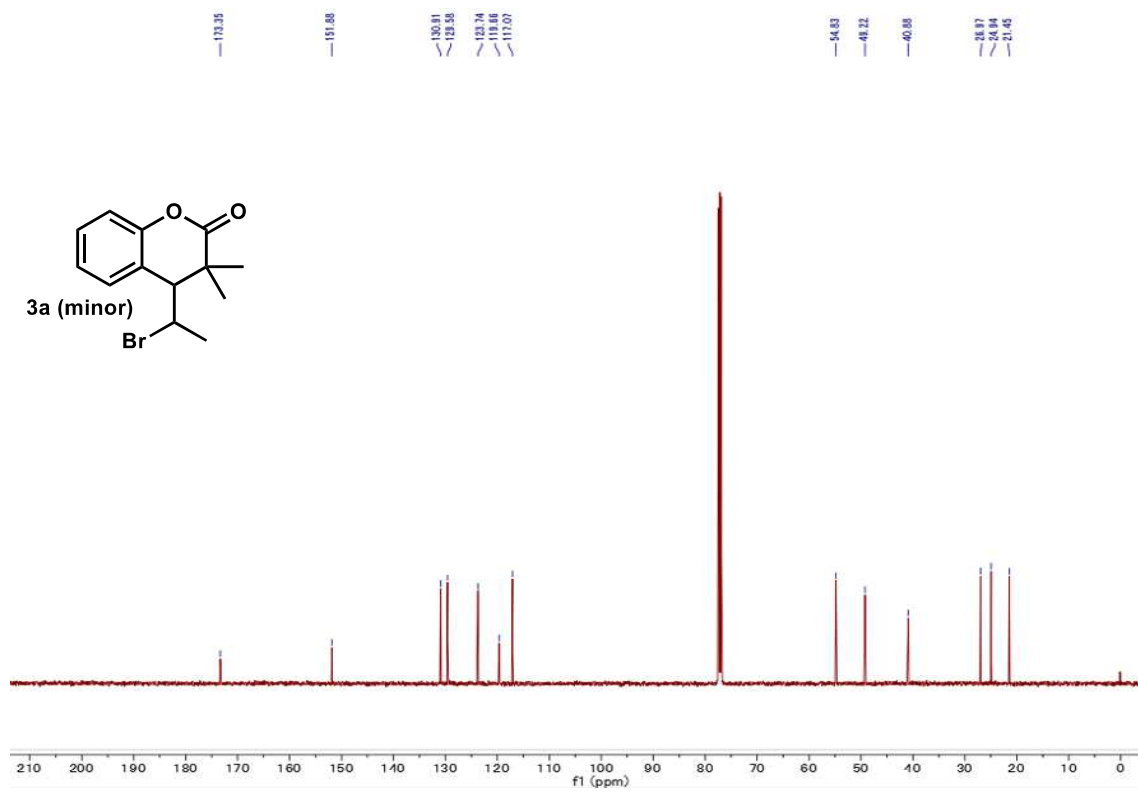
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



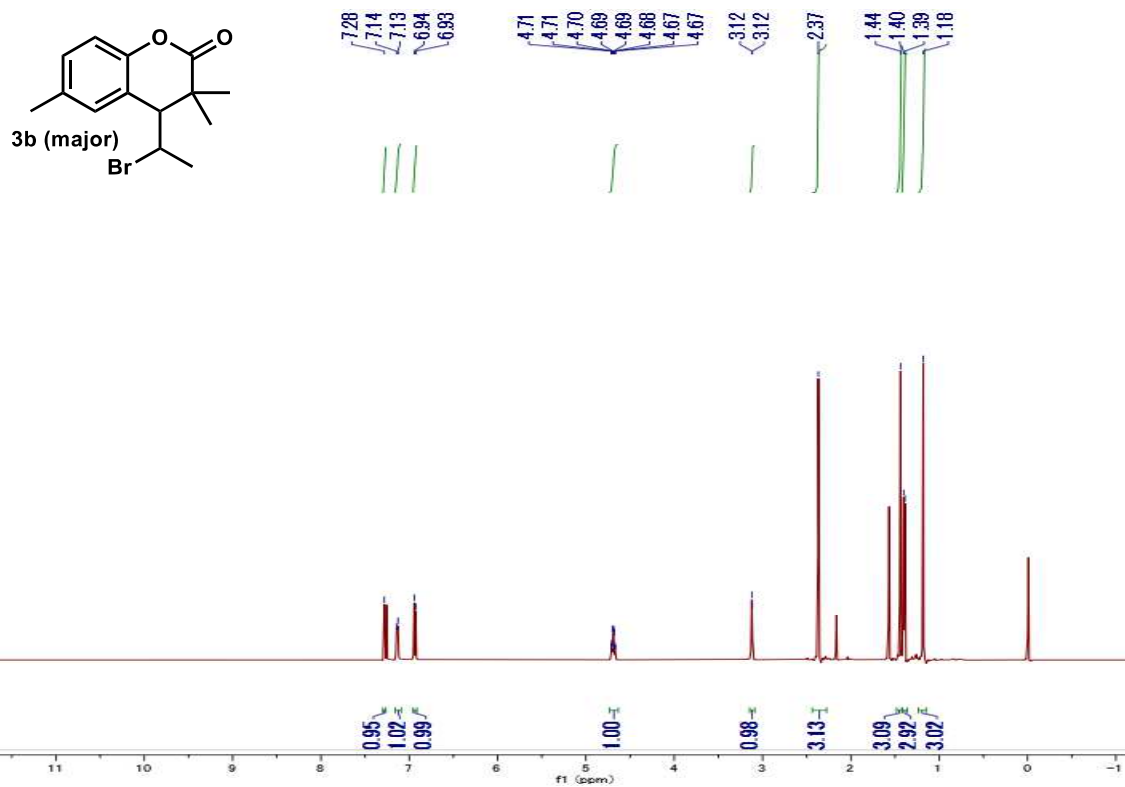
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



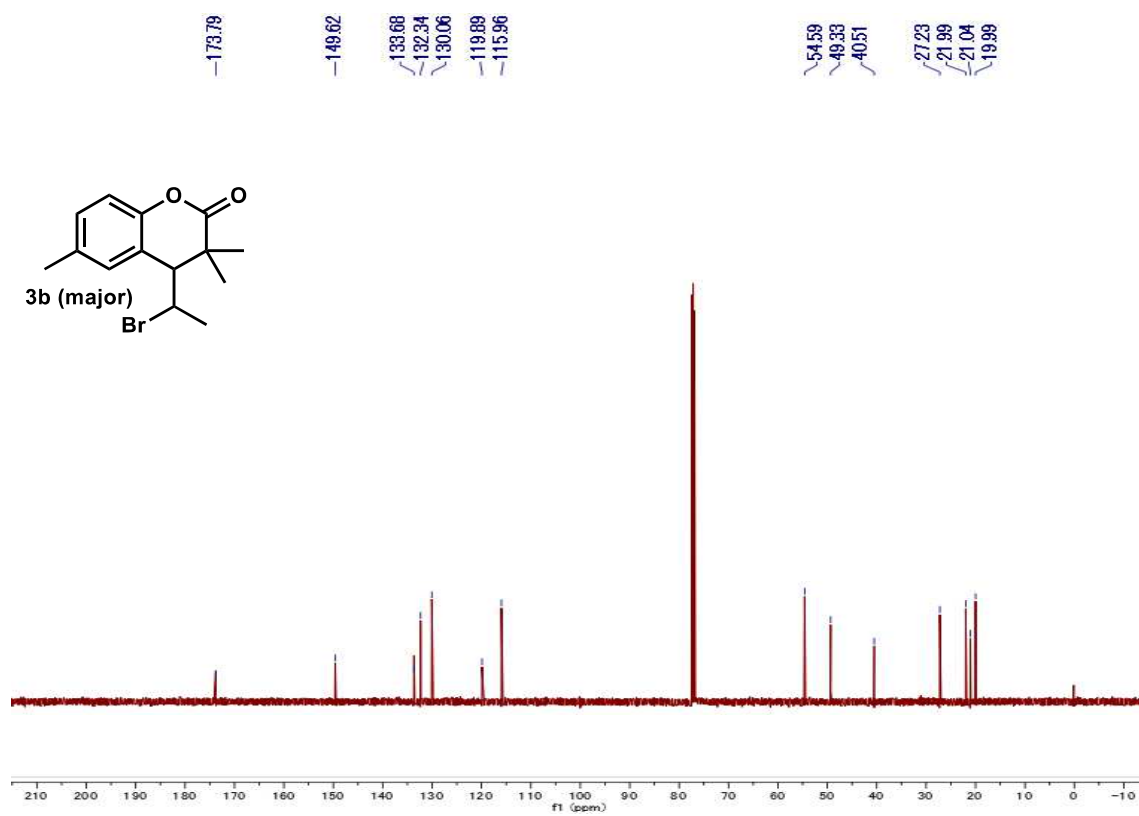
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



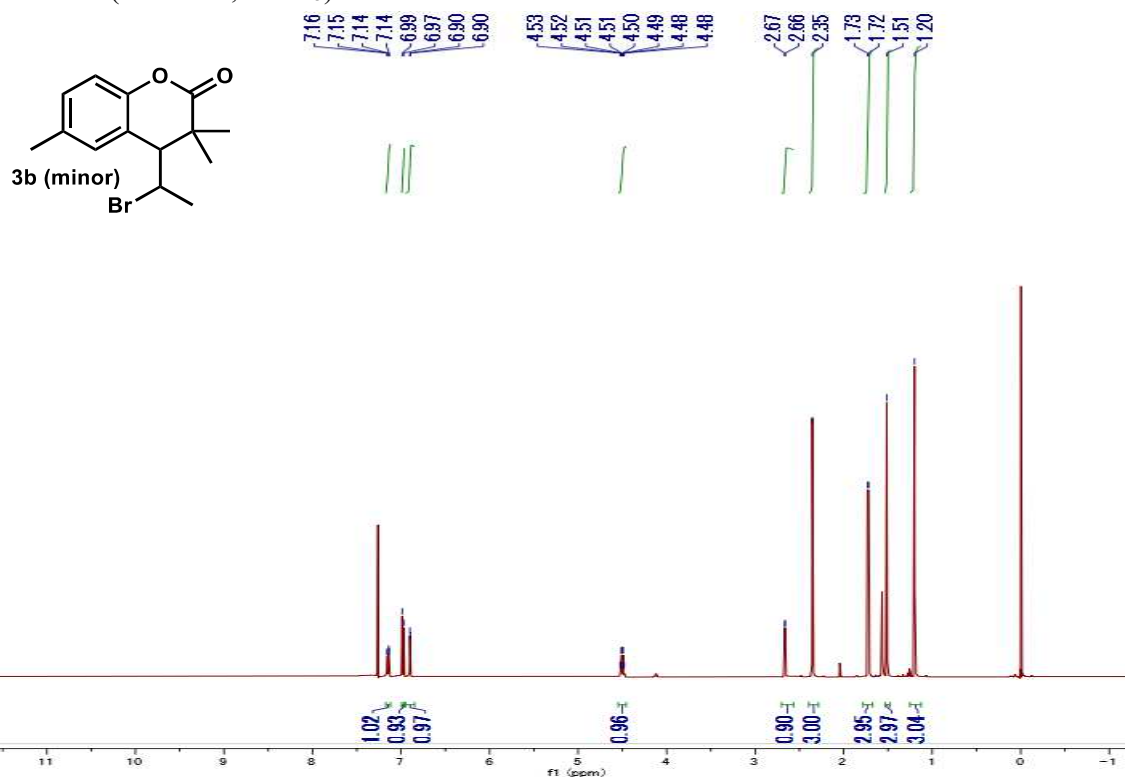
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



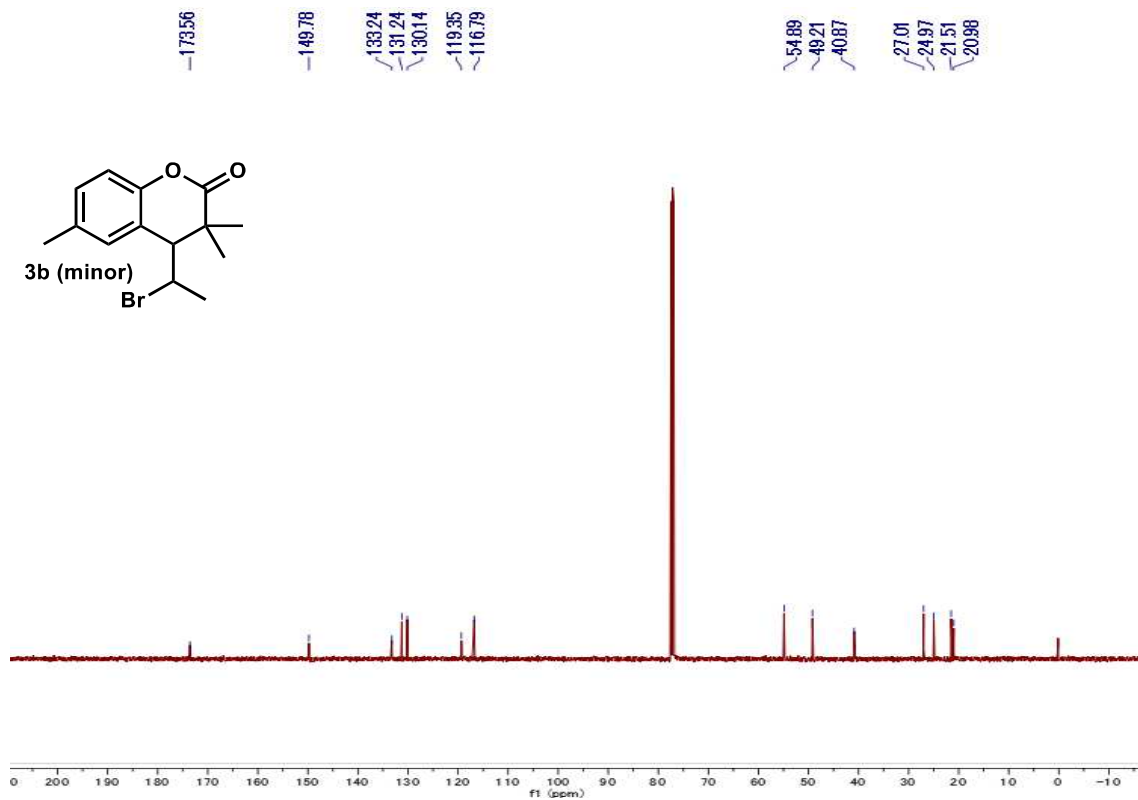
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



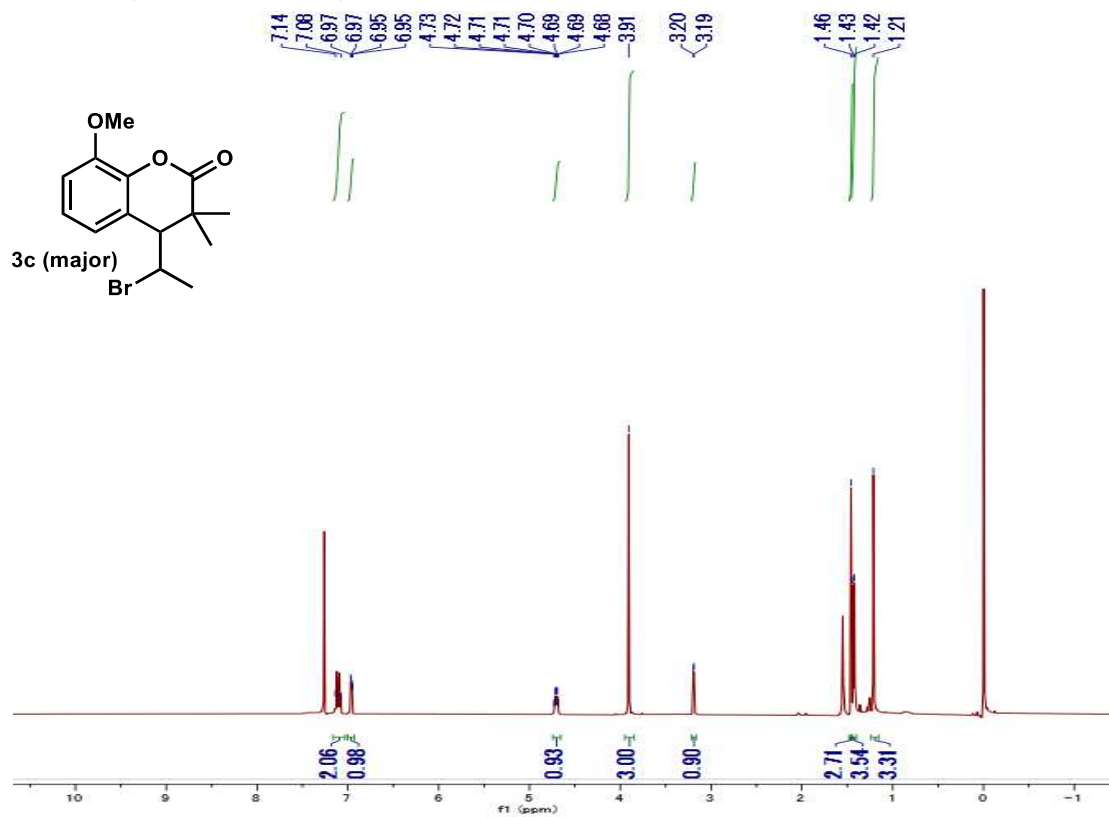
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



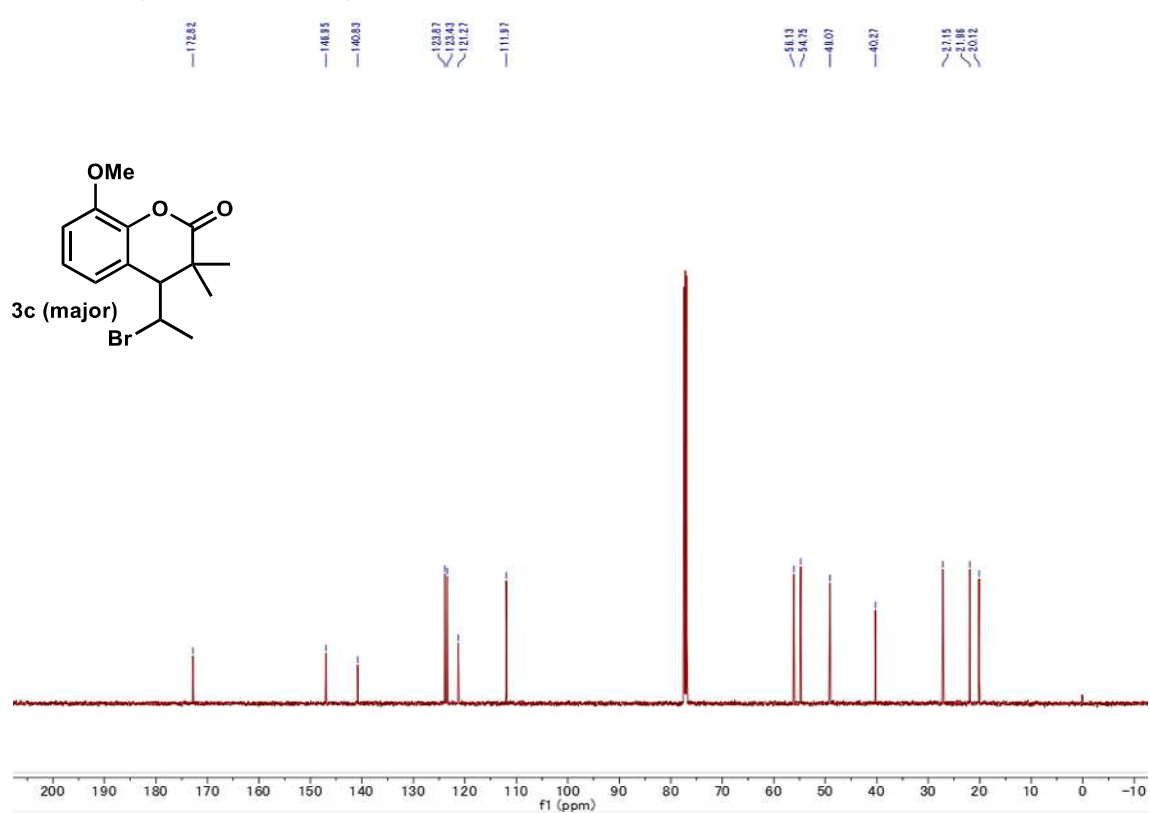
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



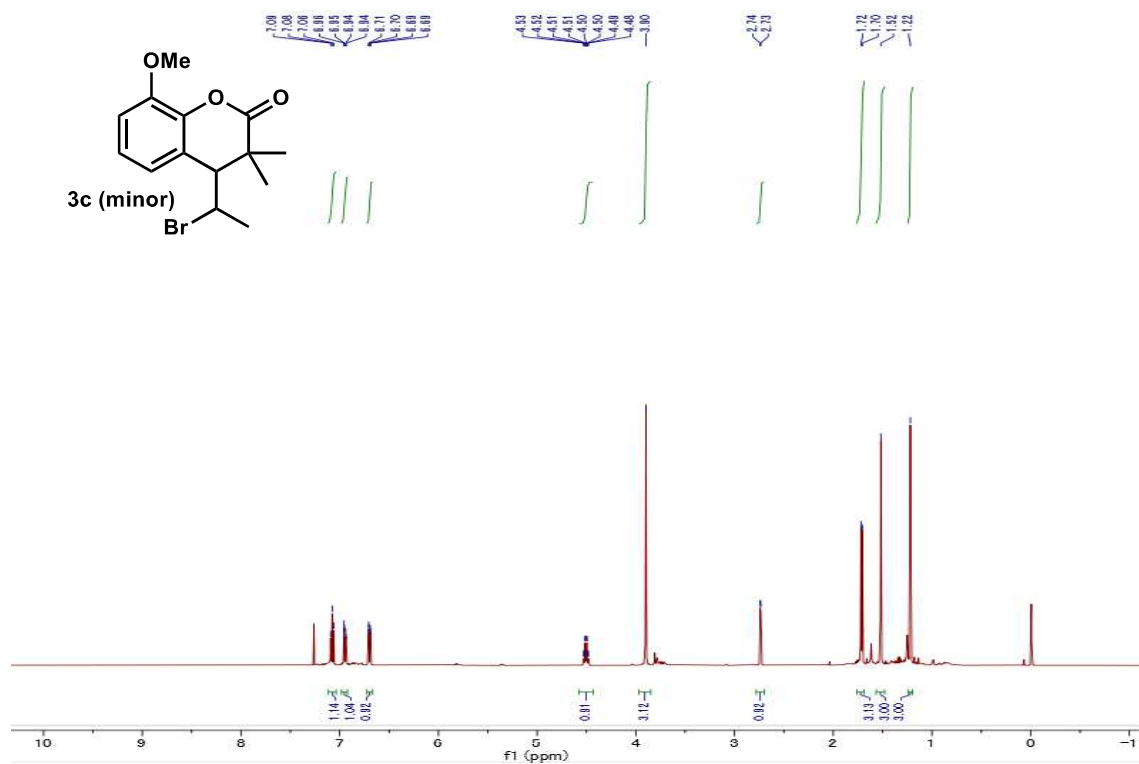
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



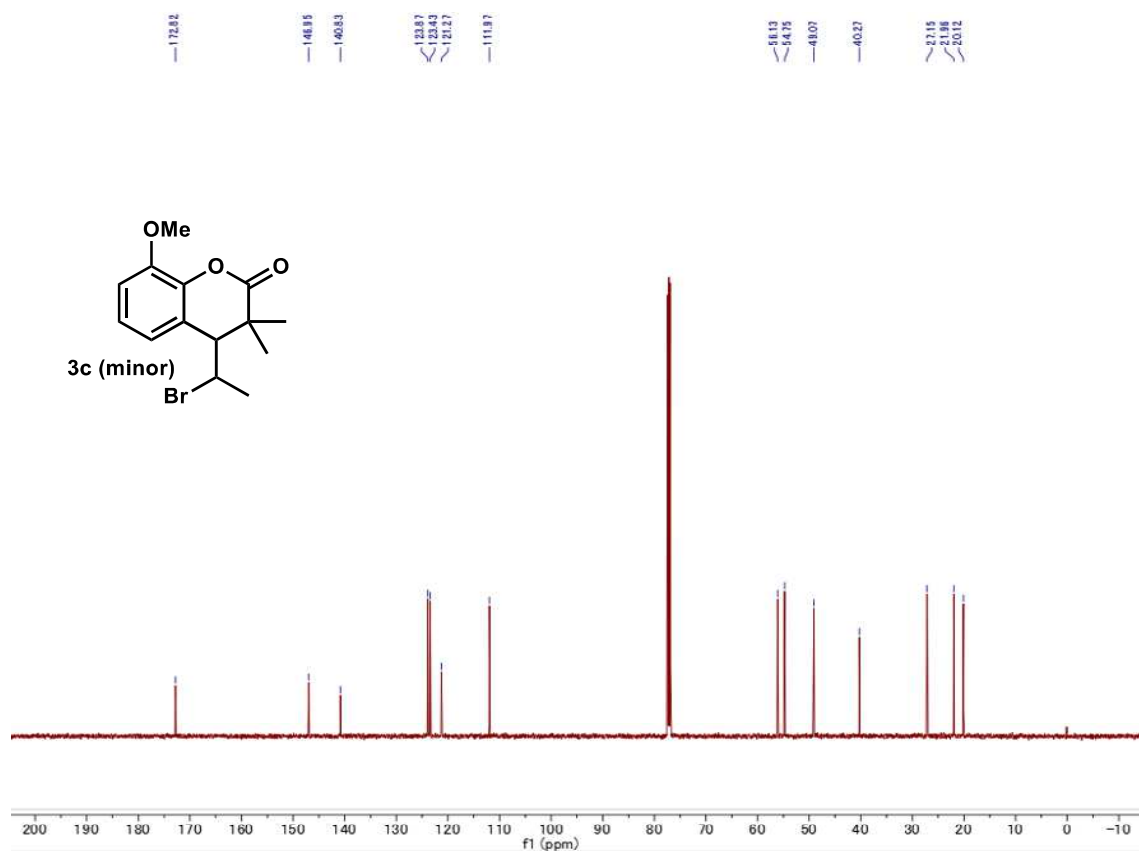
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



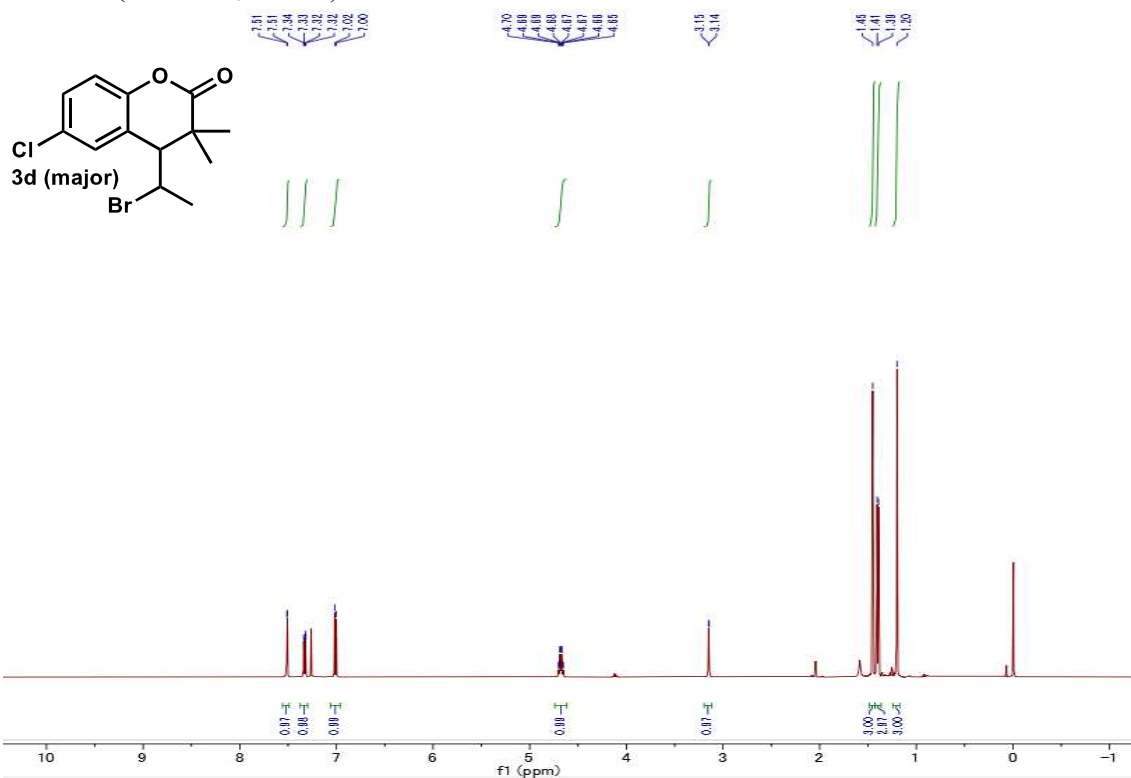
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



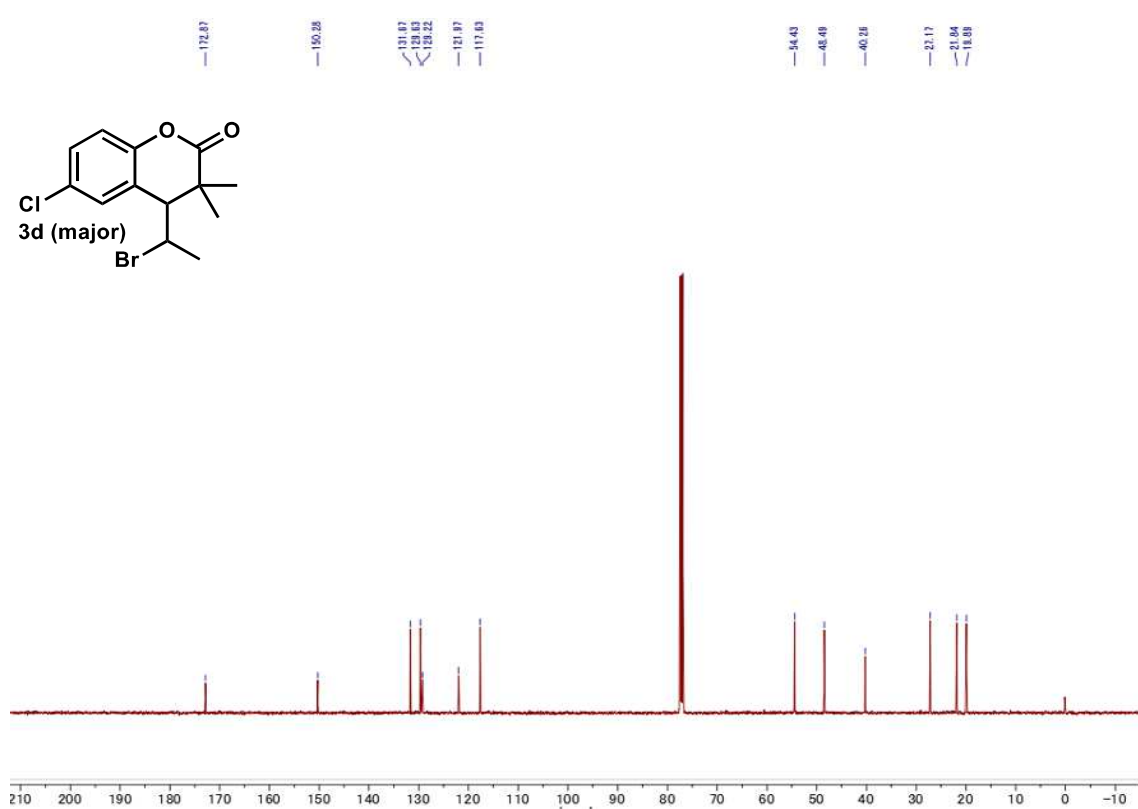
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



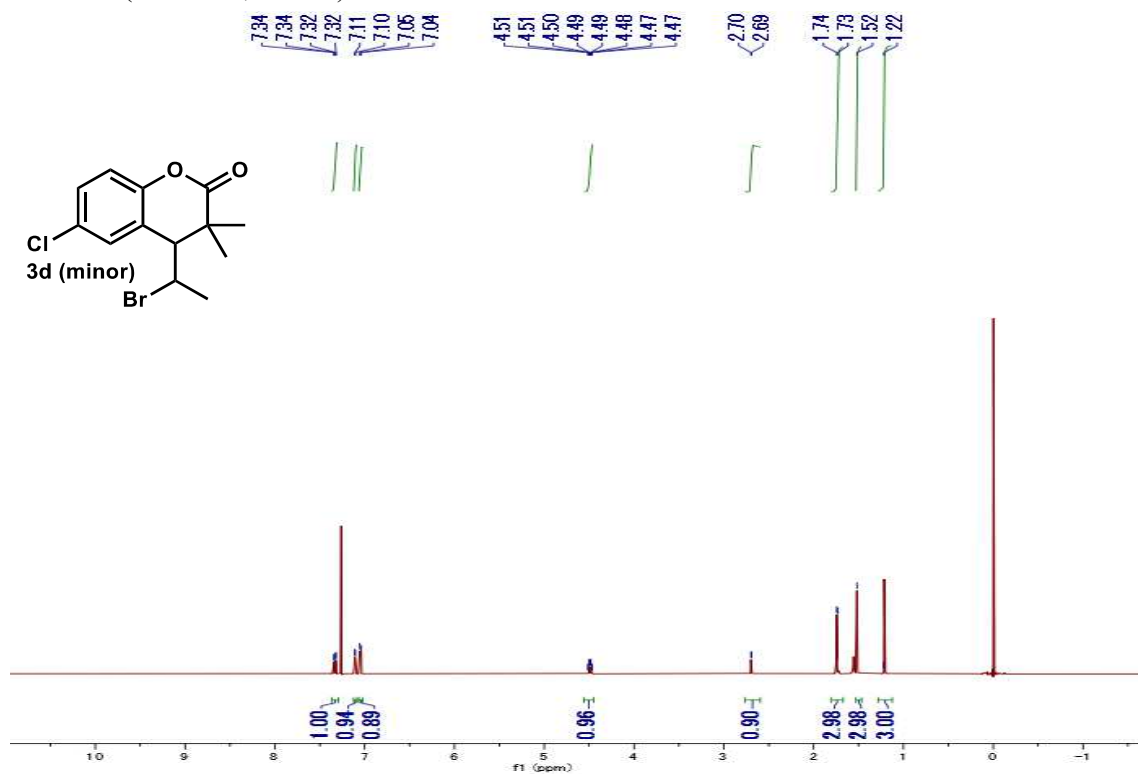
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



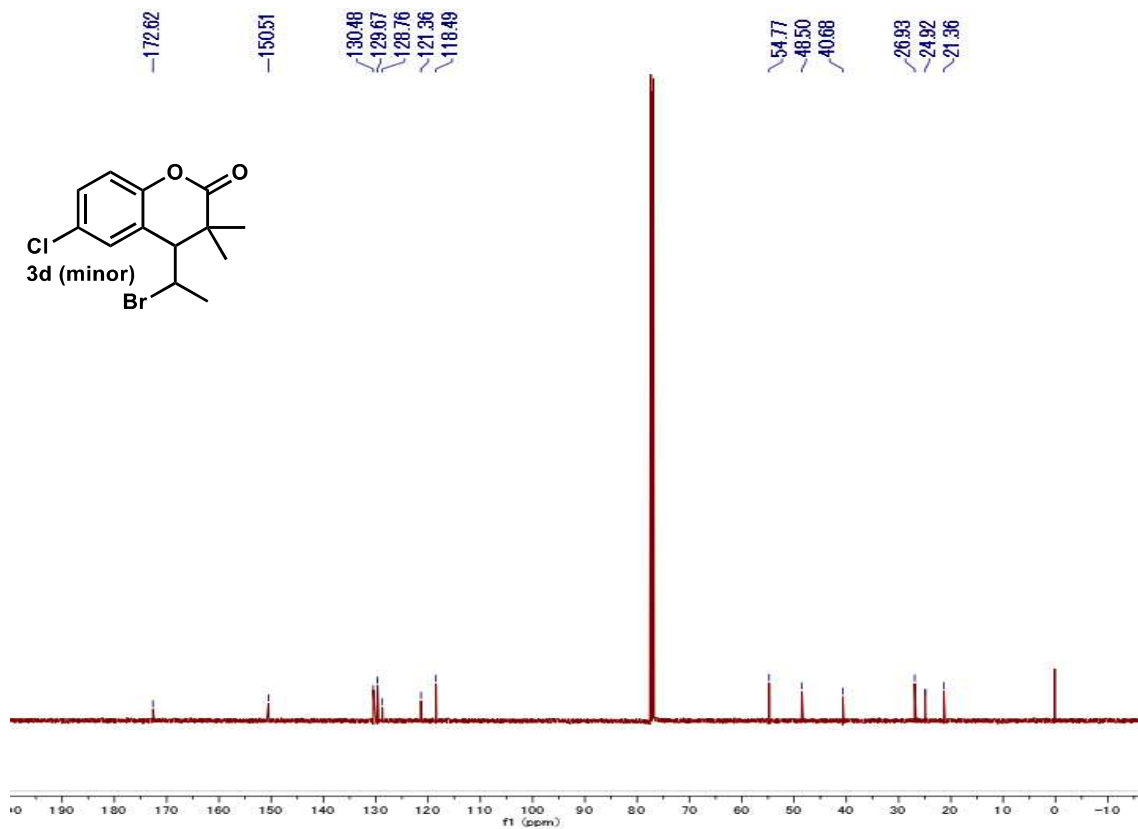
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

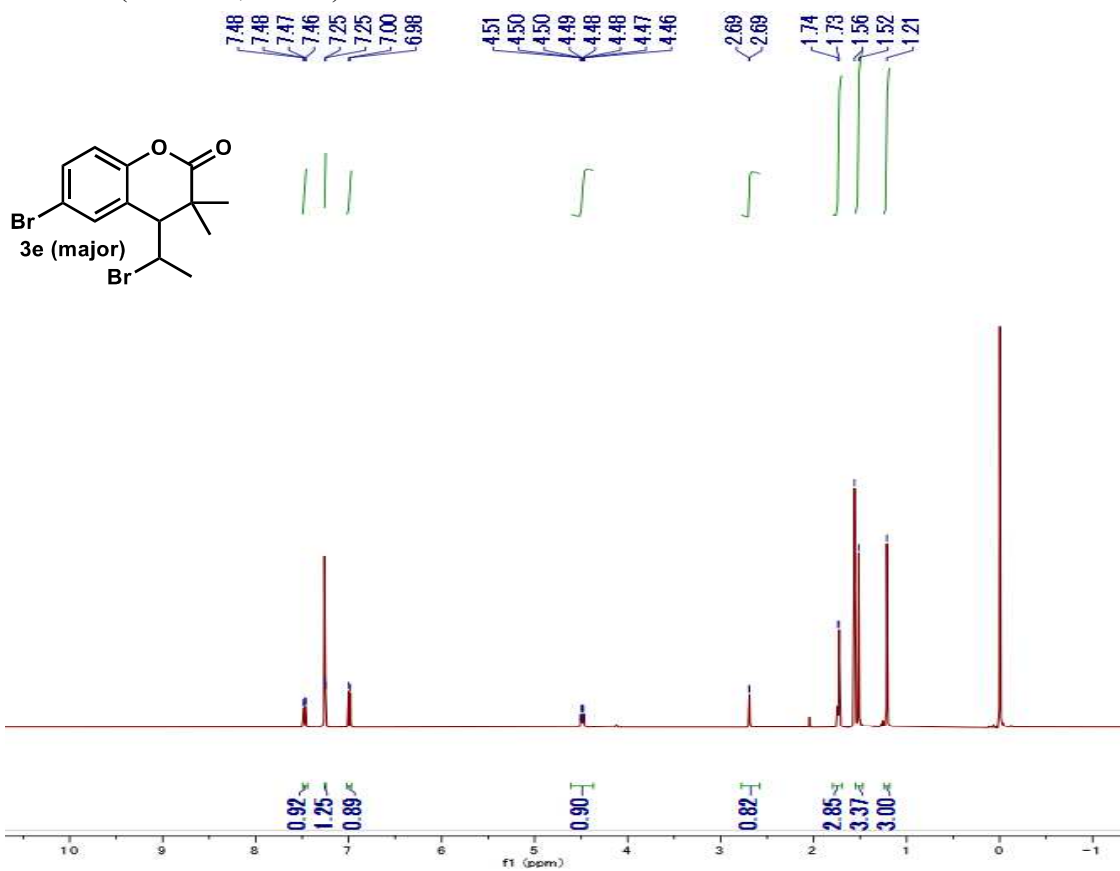


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

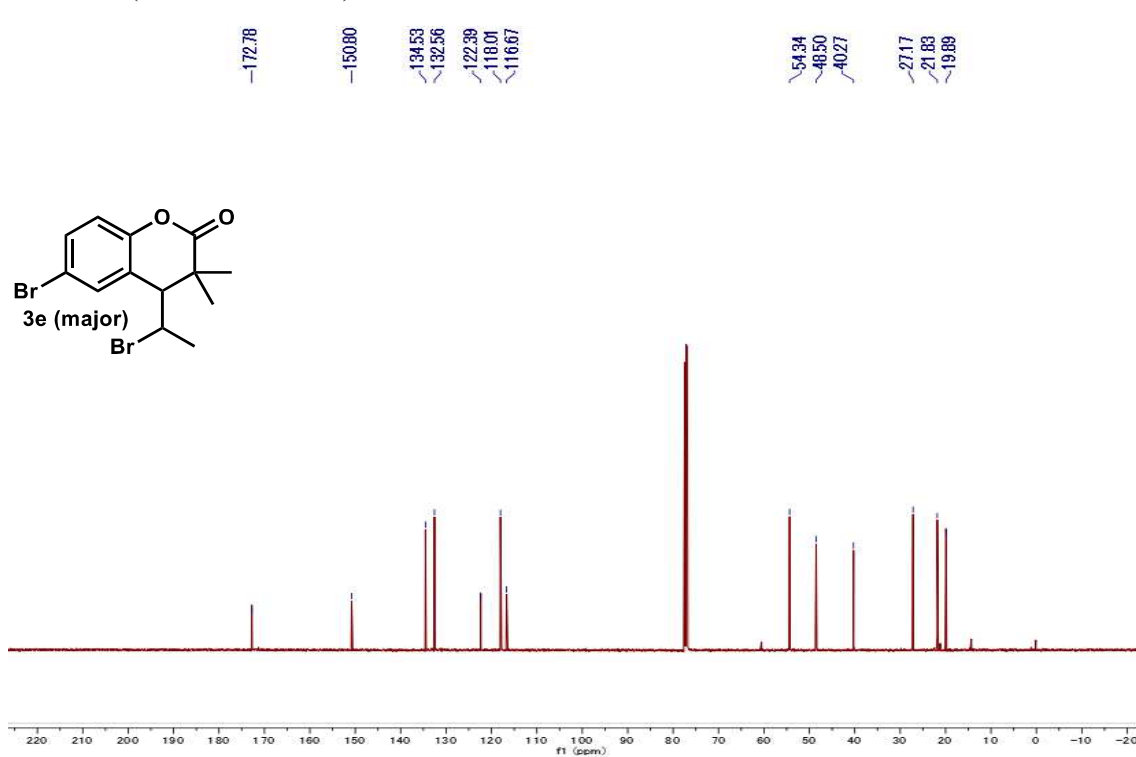




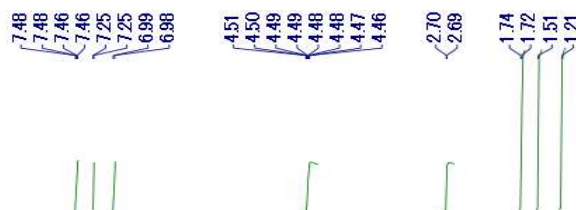
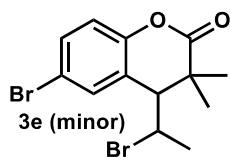
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



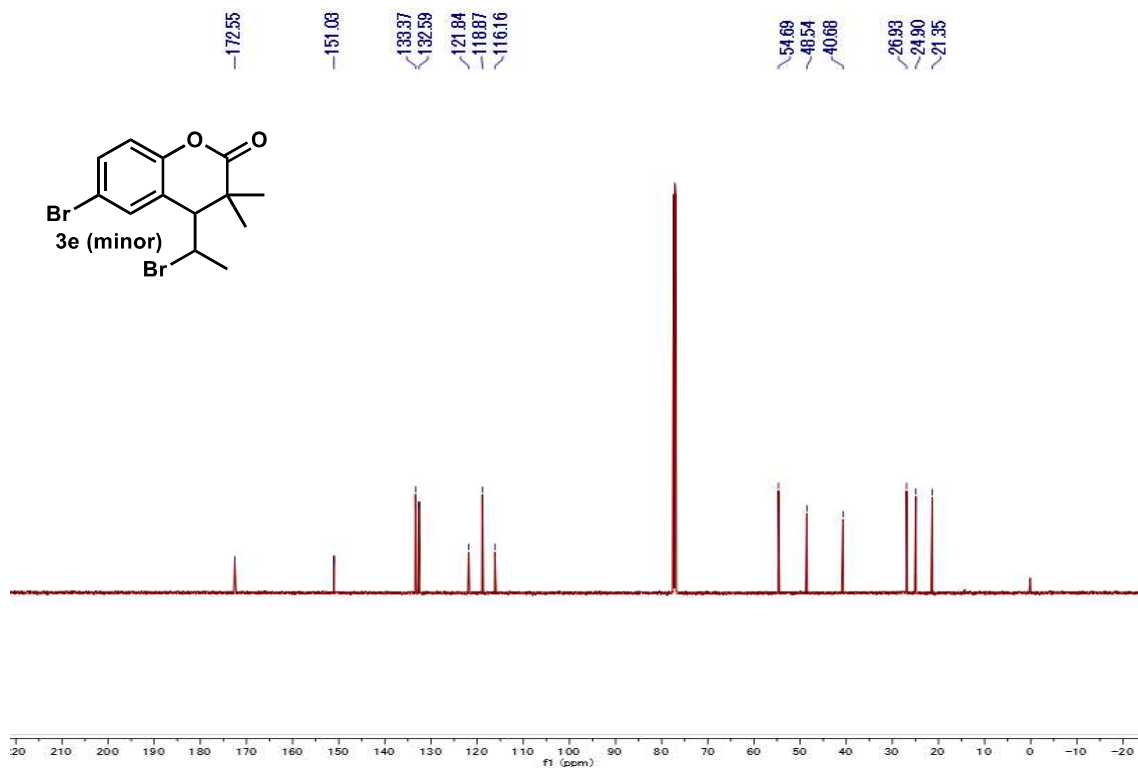
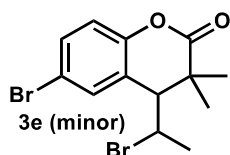
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



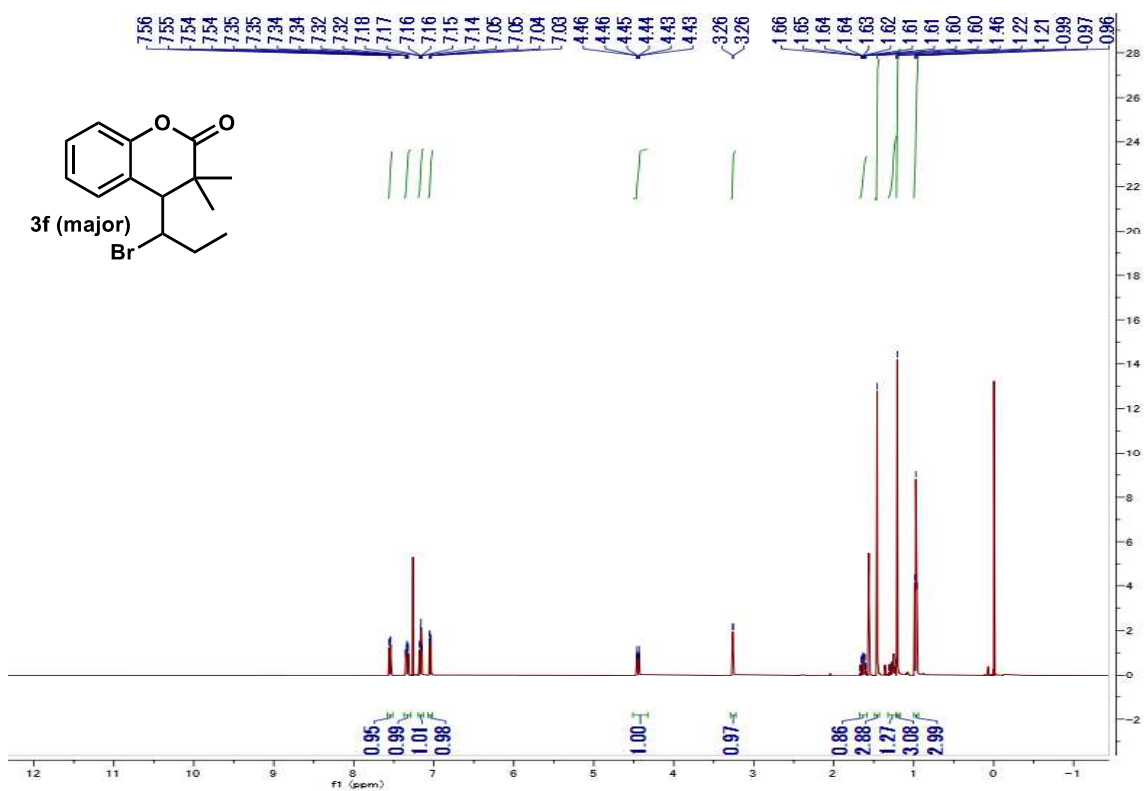
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



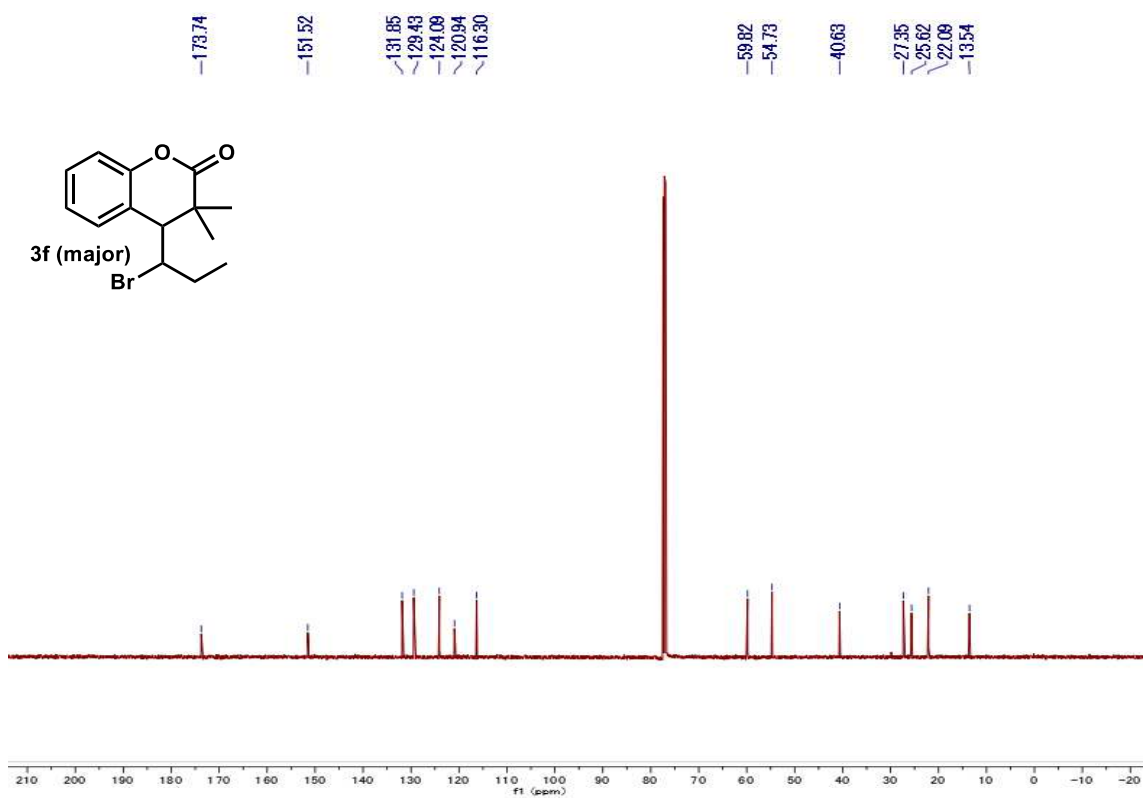
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



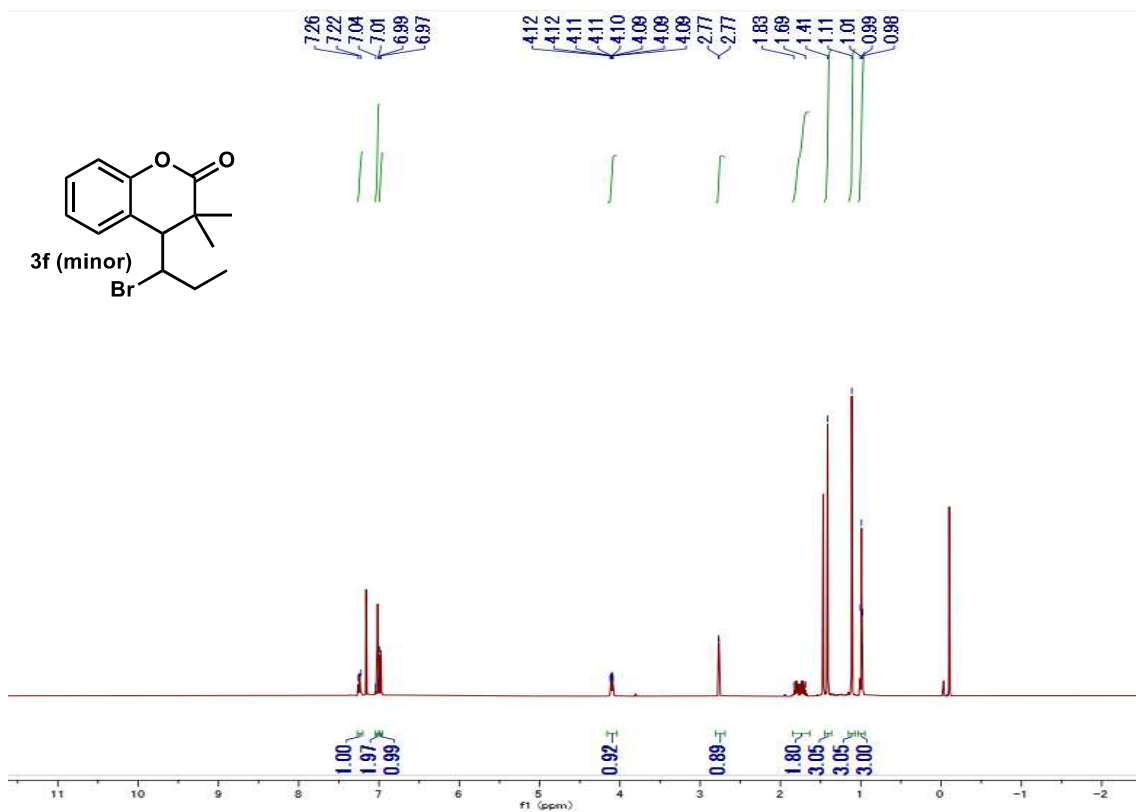
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



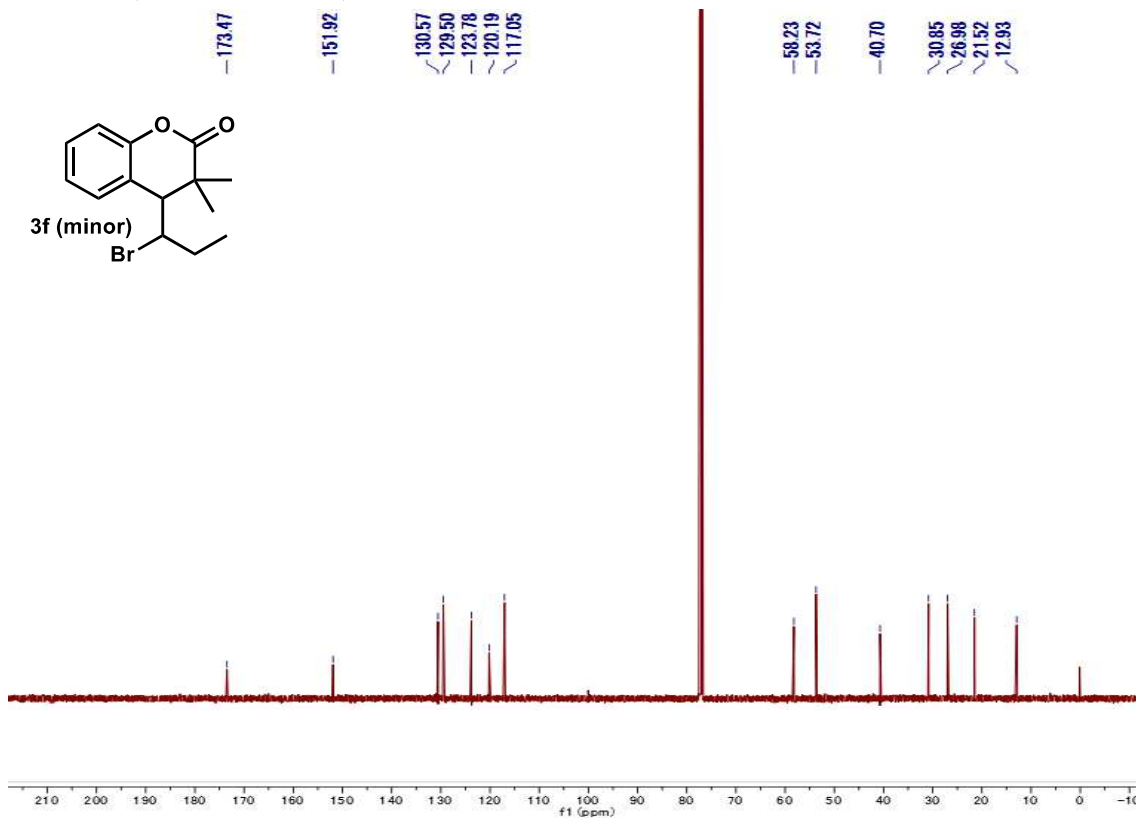
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



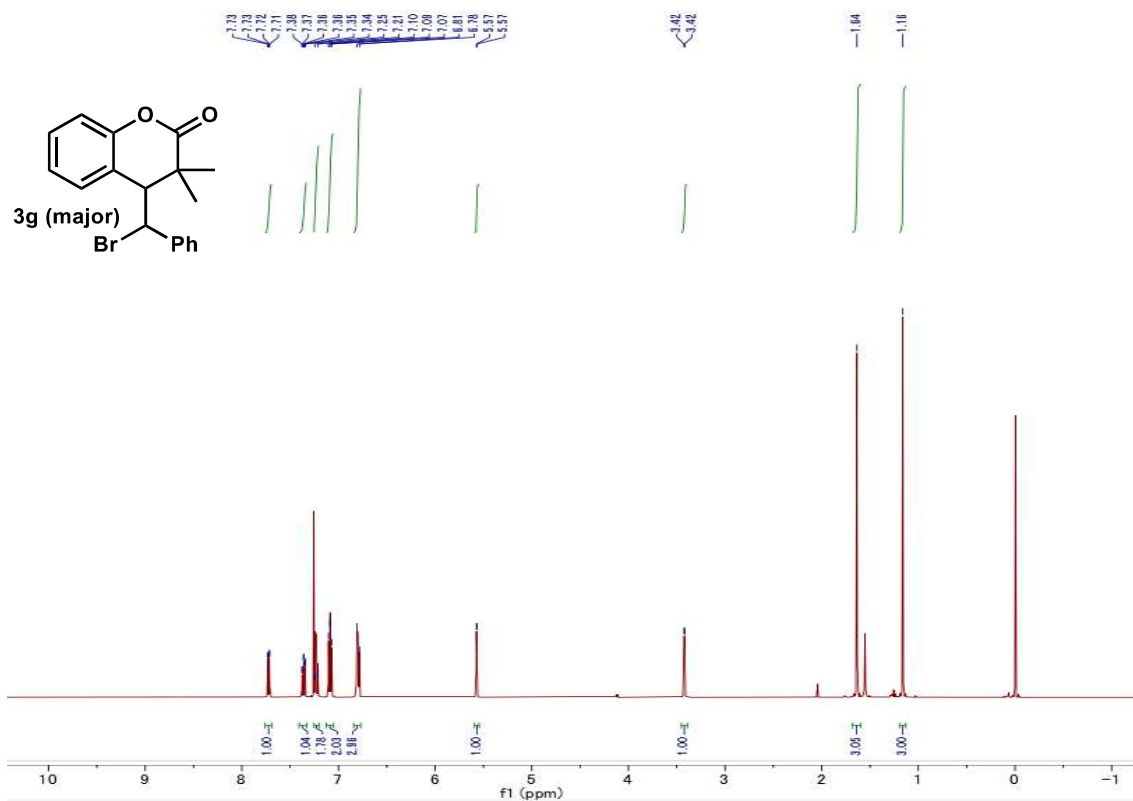
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



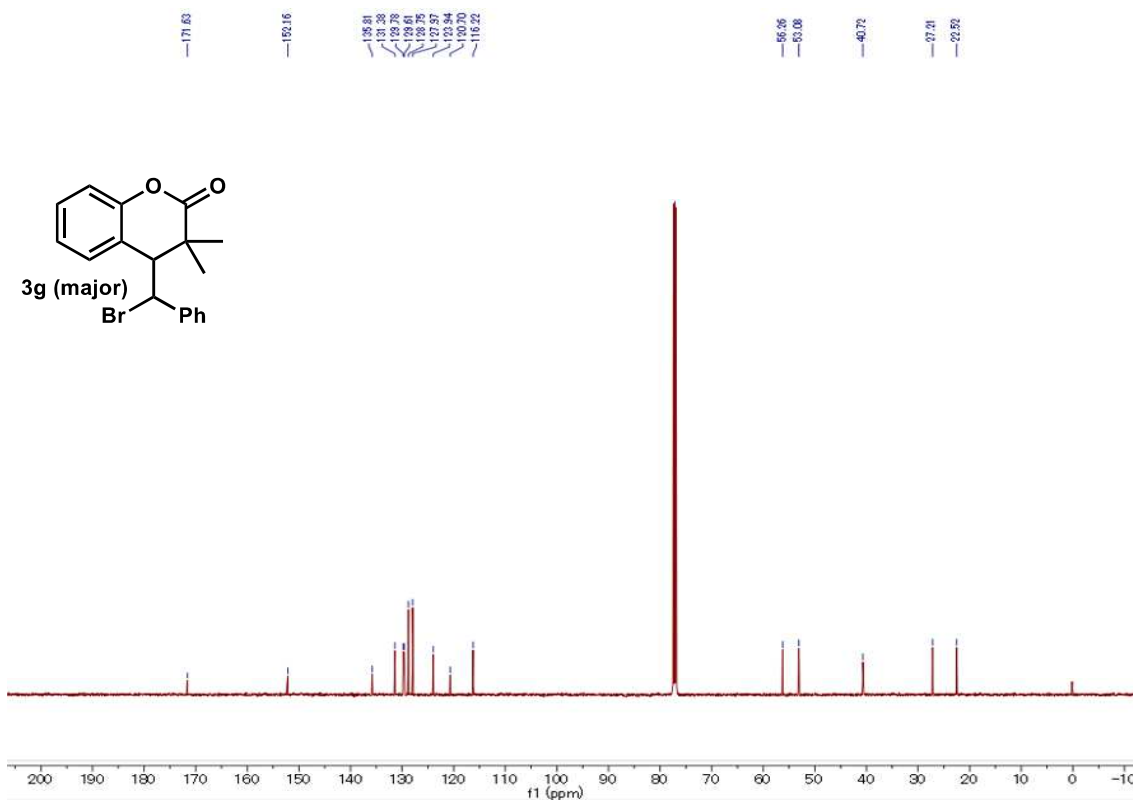
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



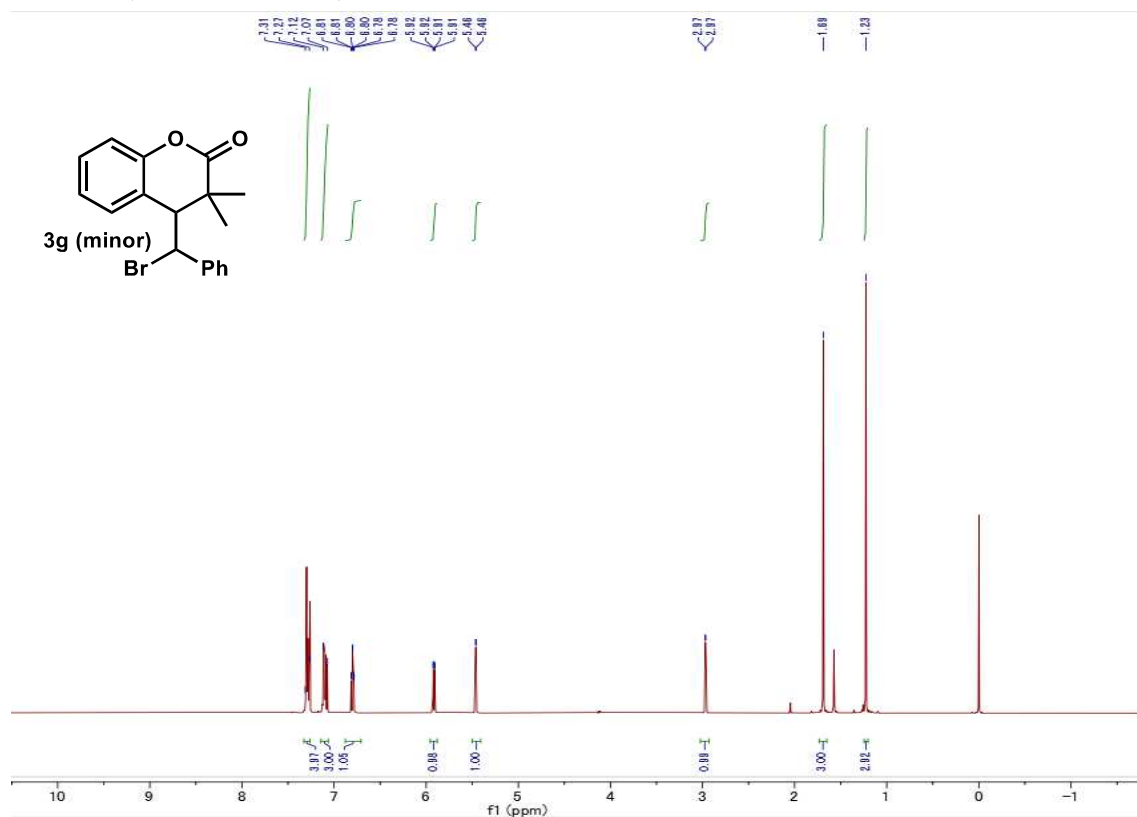
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



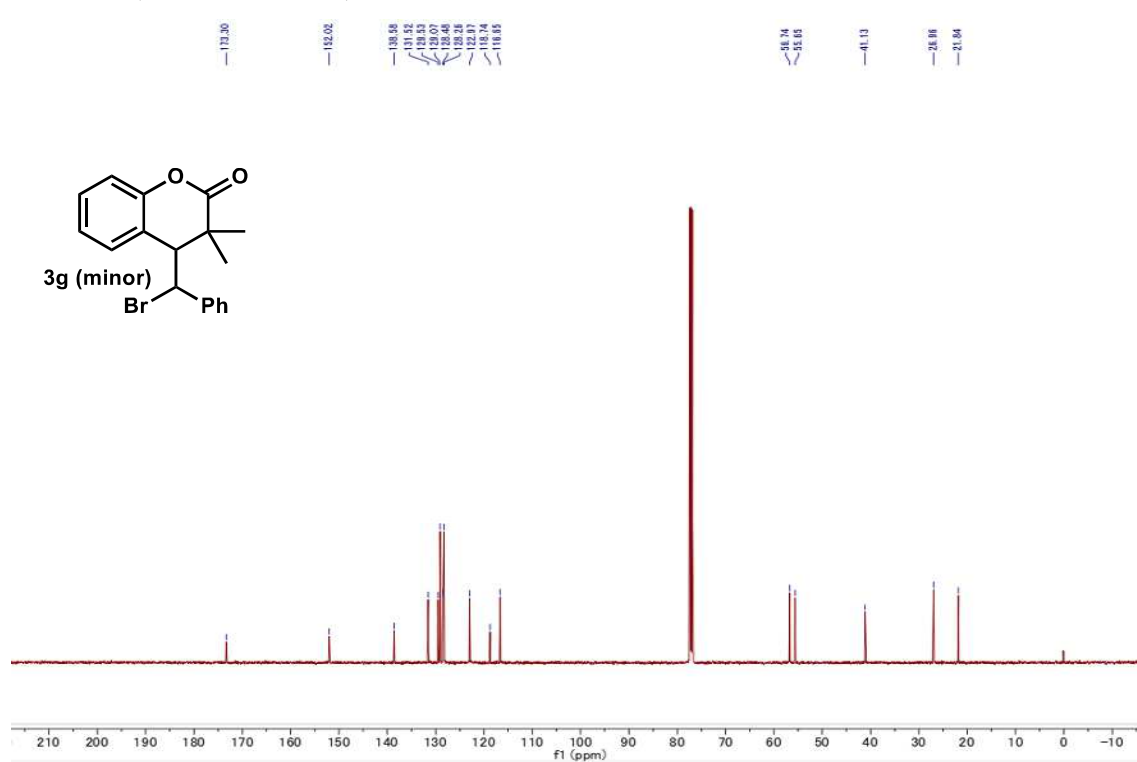
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



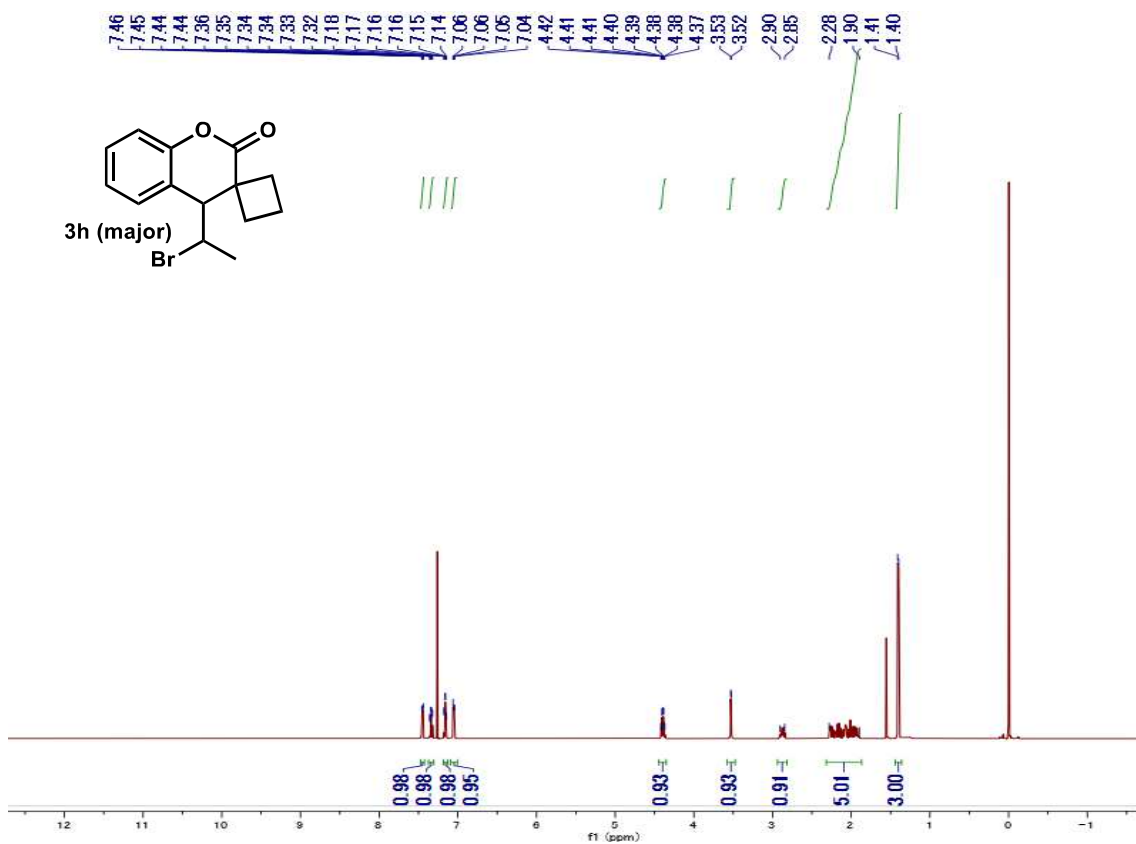
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



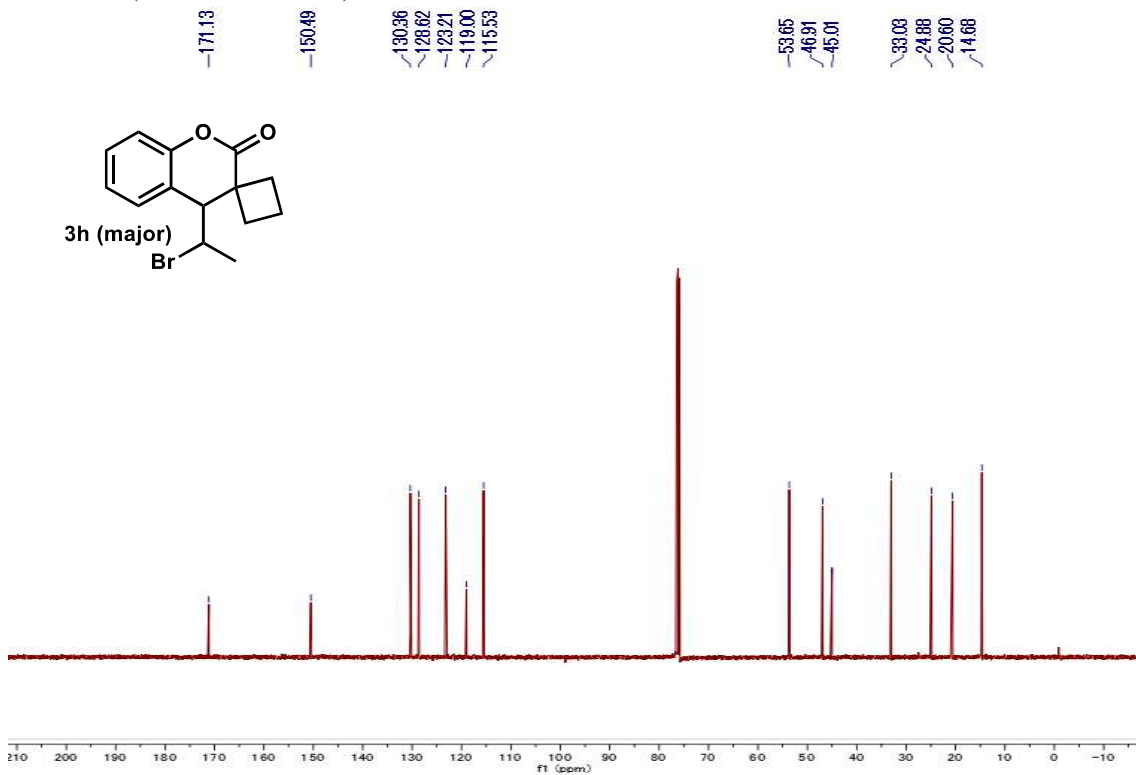
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



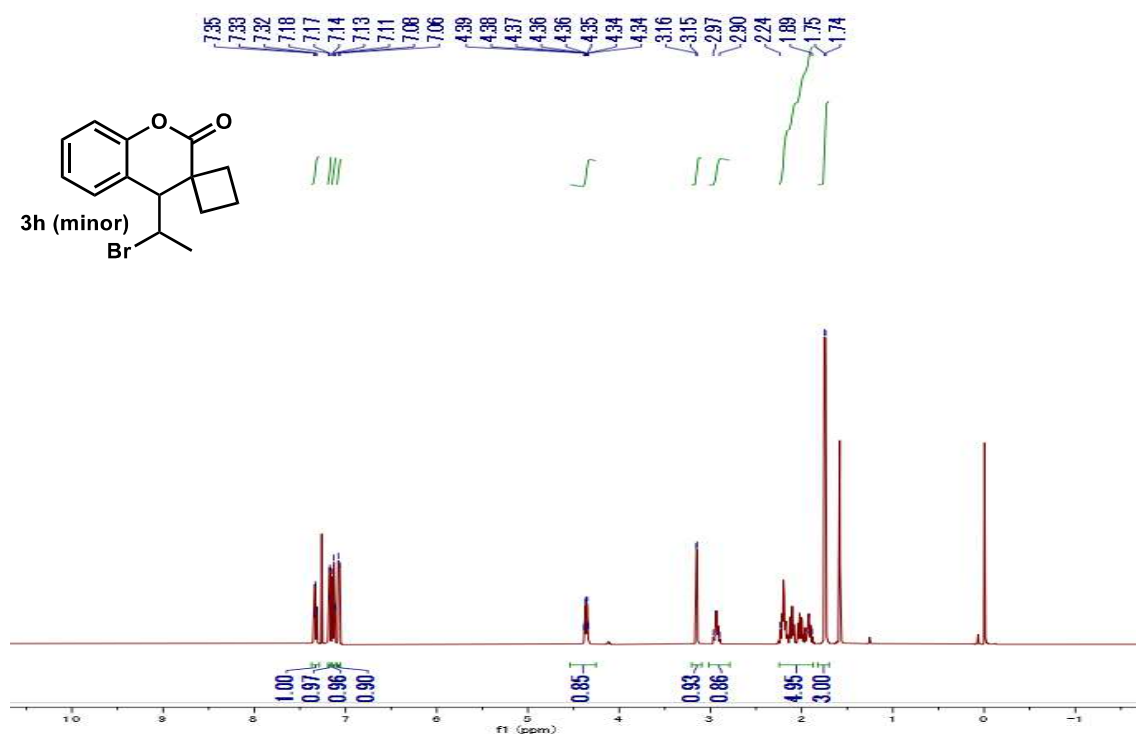
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



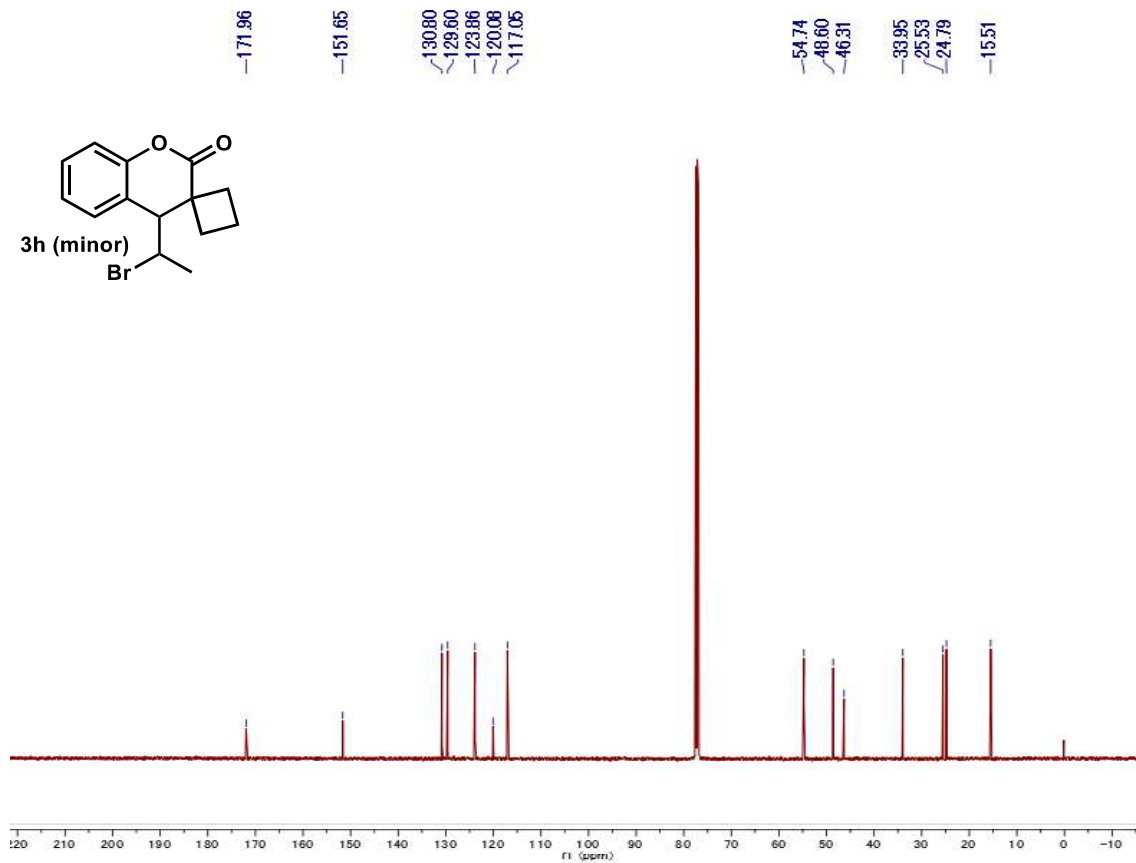
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

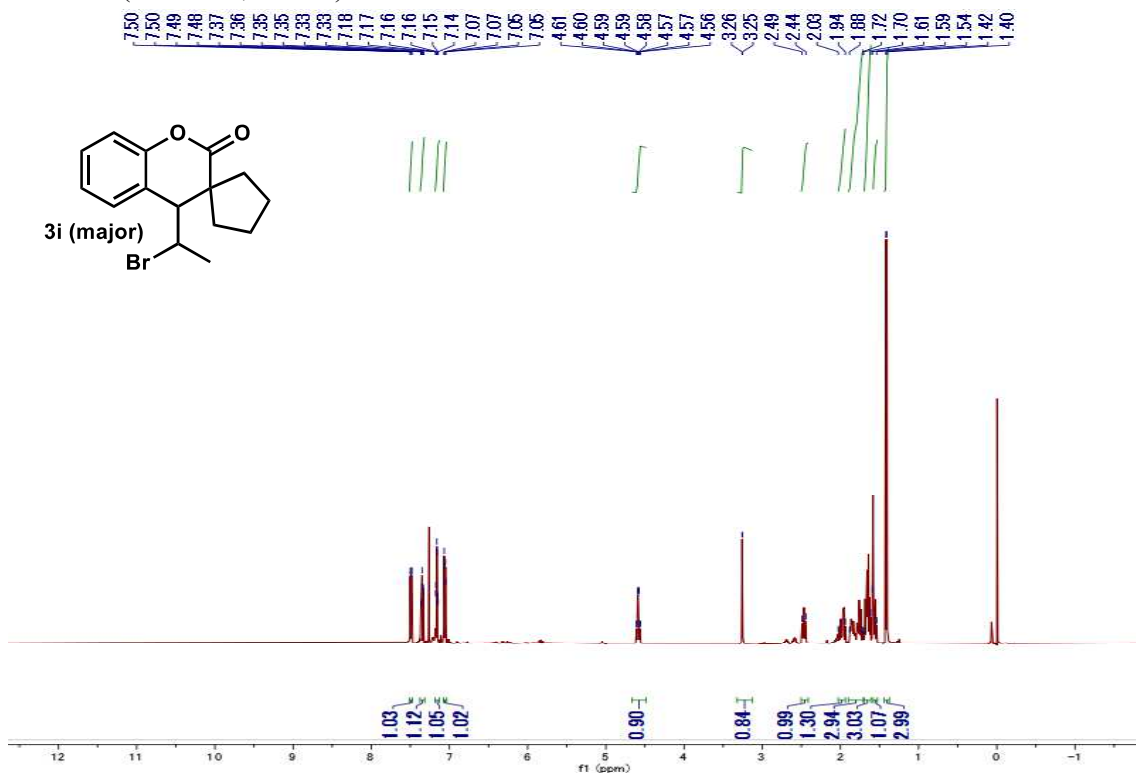


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

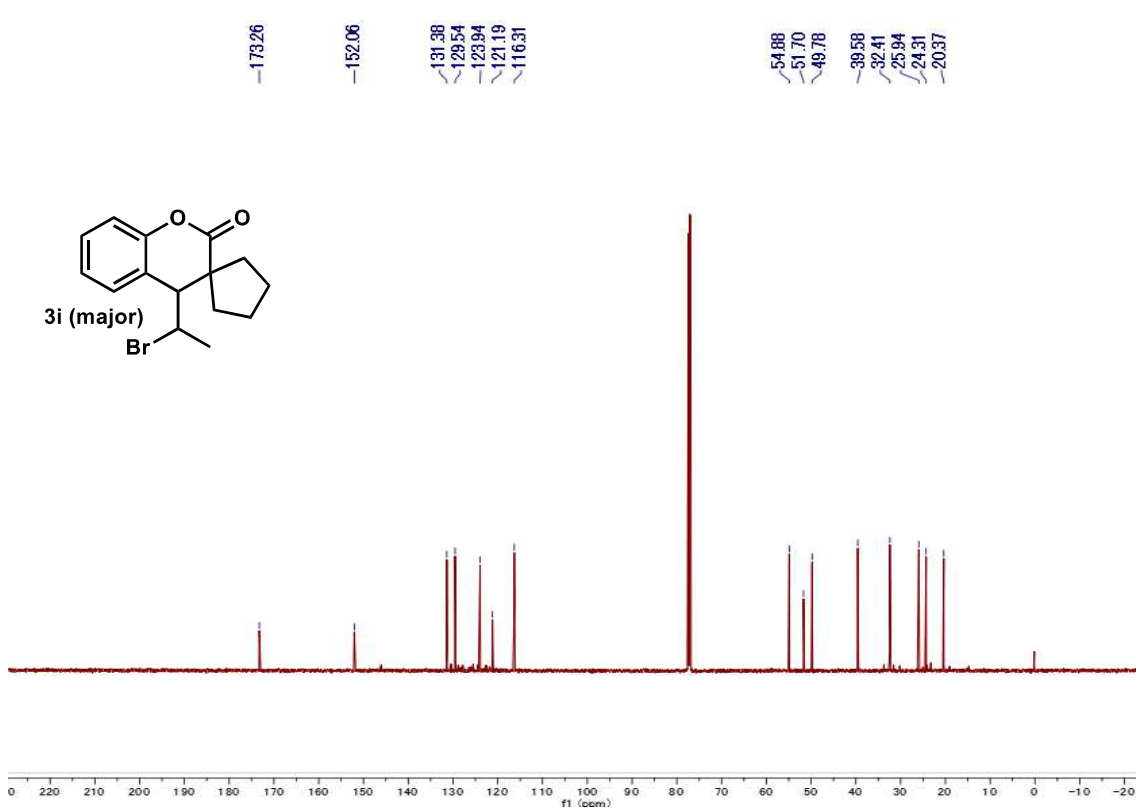




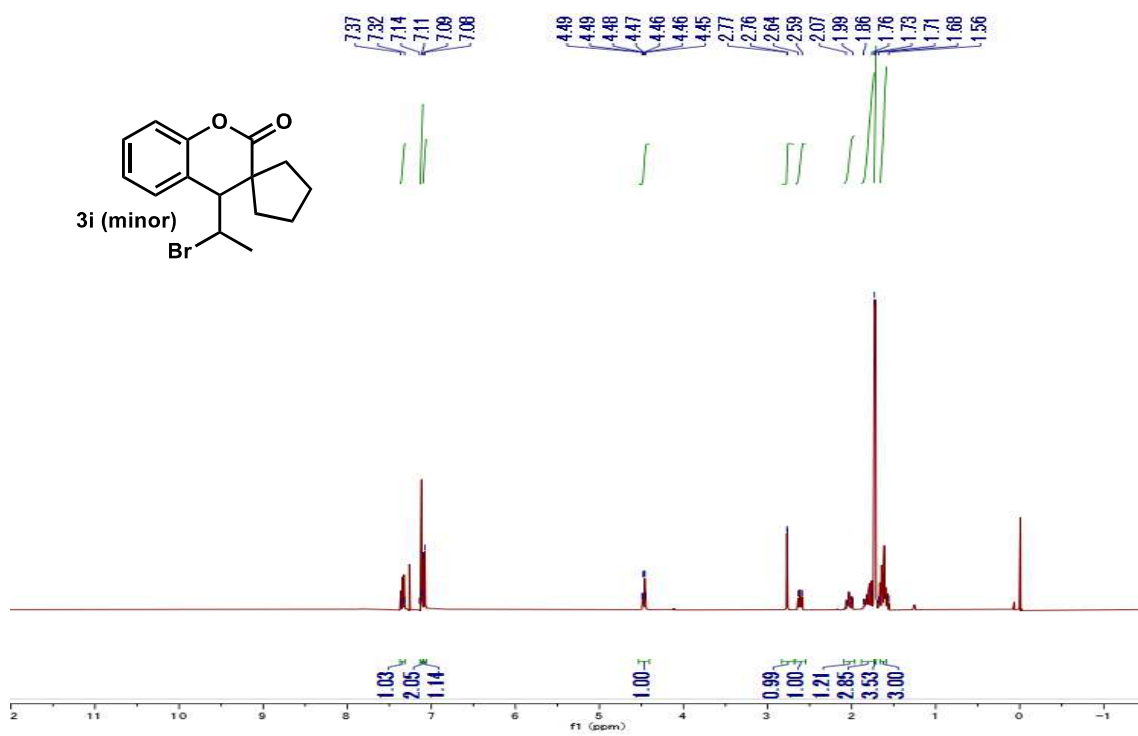
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



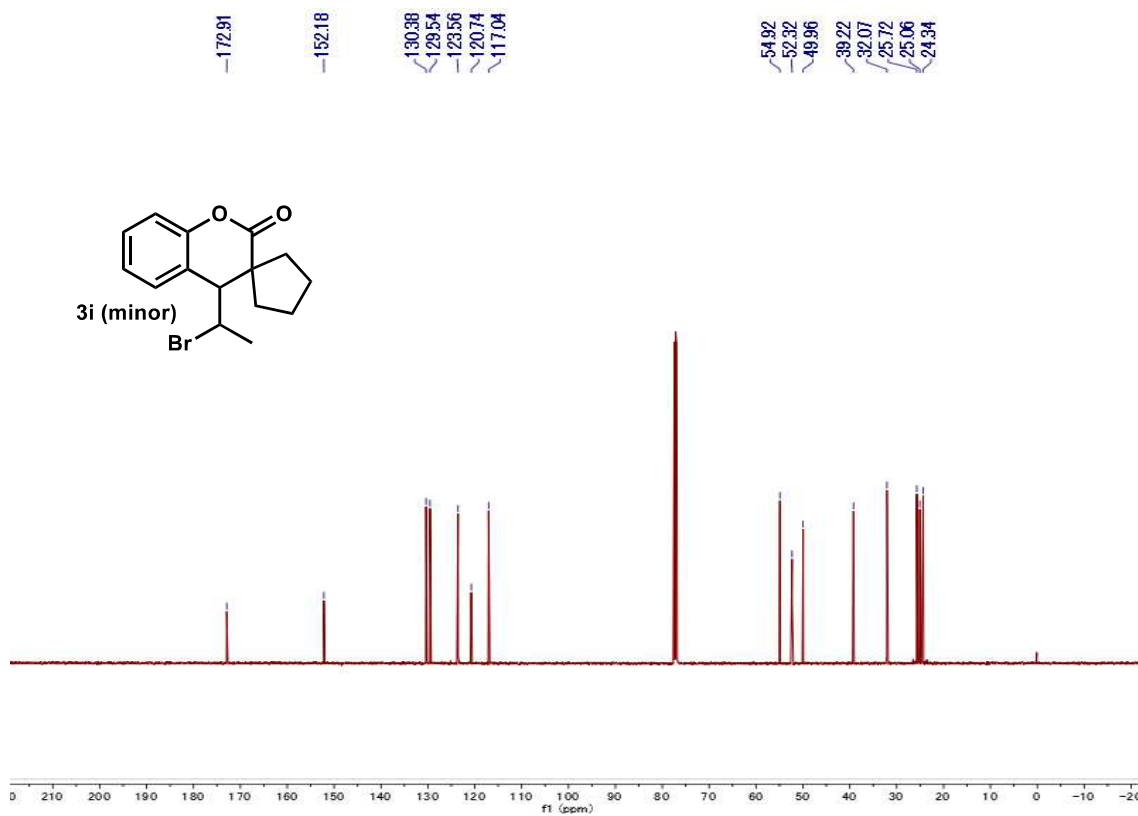
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



## 第 11 節 参考文献

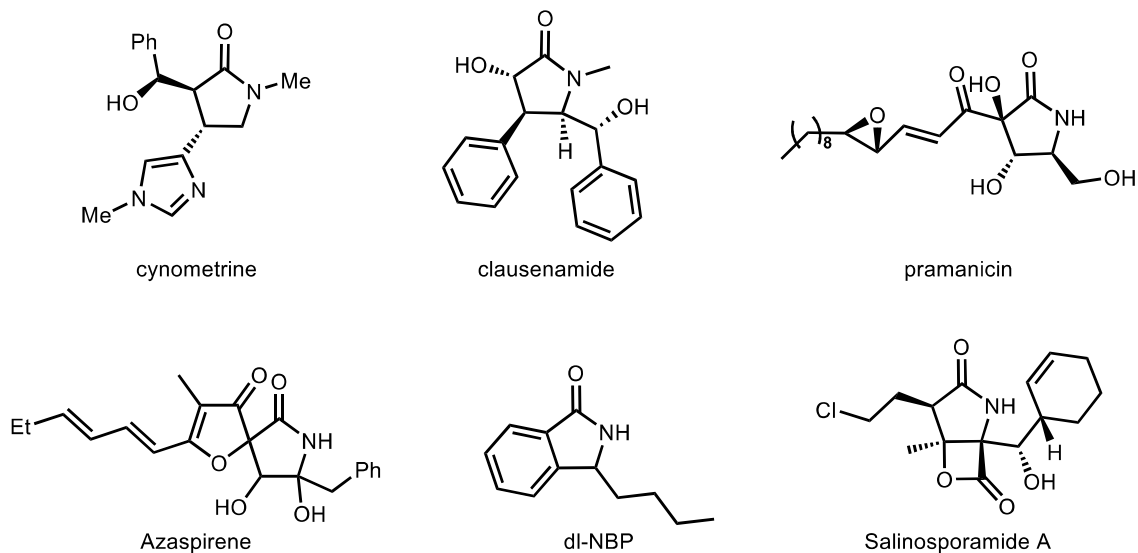
- [1] (a) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1-11. (b) Clark, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2231-2243. (c) Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2395-2398. (d) Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6265-6276. (e) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496-6497. (f) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8604-8605.
- [2] (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055-1059.
- [3] (a) Chen, V. X.; Boyer, F.-D.; Rameau, C.; Retailleau, P.; Vors, J.-P.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13941-13945. (b) McGonagle, F. I.; Brown, L.; Cooke, A. Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3418-3425. (c) Li, Q.; Li, G.; Ma, S.; Feng, P.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2601-2603.
- [4] Kurandina, D.; Chuentragool, P.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2019**, *51*, 985-1005.
- [5] Nishikata, T.; Ishikawa, S. *Synlett* **2015**, 716-724.
- [6] Shen, Y.; Cornella, J.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 409-412.
- [7] (a) Schumacher, C.; Hernández, J. G.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16357-16360. (b) Puccetti, F.; Schumacher, C.; Wotruba, H.; Hernández, J. G.; Bolm, C. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 7262-7266.
- [8] Tuchiya, N.; Nakashima, Y.; Hirata, G.; Nishikata, T. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *69*, 152952.
- [9] (a) Clark, A. J.; Wilson, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4848-4850. (b) Kanbayashi, N.; Takenaka, K.; Okamura, T.; Onitsuka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4897-4901.
- [10] (a) Lin, J.; Song, R.-J.; Hu, M.; Li, J.-H. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 440-451. (b) Bouakher, A. E.; Martel, A.; Comesse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8467-8485. (c) Fantinati, A.; Zanirato, V.; Marchetti, P.; Trapella, C. *ChemistryOpen* **2020**, *9*, 100-170.
- [11] Nakashima, Y.; Matsumoto, J.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11526-11531.

## 第4章

### *E/Z* 混合内部オレフィンに対する ジアステレオ選択的ラクタム合成

## 第1節 緒言

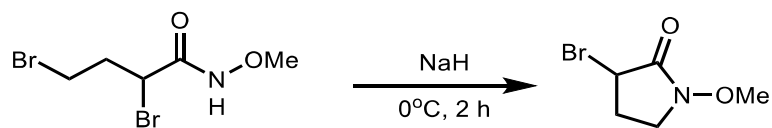
$\gamma$ ラクタム骨格は多くの天然アルカロイド、医薬品、生理活性天然分子および非天然分子のコア構造を構成する最も重要な複素環の一つである(**Fig. 1**)。単純な構造を持つ分子から不斉点を持つ複雑な分子まで様々な化合物が用いられており、用途に合わせた多彩な合成法の開発は重要であるといえる。さらにその立体構造により生体内での作用が異なるため、立体選択的な合成法を確立することは極めて重要な課題である<sup>[1]</sup>。



**Fig 1**

$\gamma$ ラクタム構造の合成はこれまでに多くの合成方法が開発されている。その中の数例に絞って説明する。

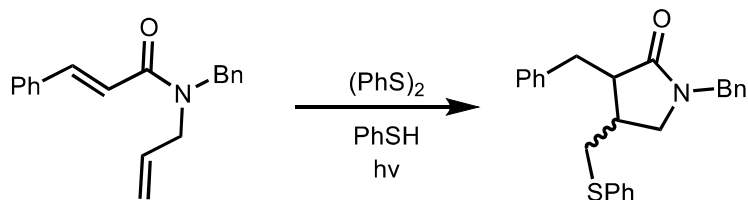
1987年に片山らは、 $\gamma$ ブロモアミドを強塩基存在下で反応させることで対応する $\gamma$ ラクタム骨格の合成に成功している(**Scheme 1**)<sup>[2]</sup>。



**Scheme 1**

本反応ではアミドの窒素が臭素原子を  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応により脱離しながら分子内環化を起こすことで対応する $\gamma$ ラクタムが得られる。

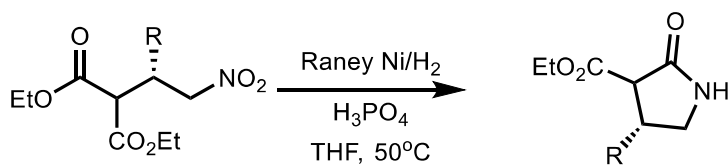
1993年に内藤らは $(\text{PhS})_2$ 存在下、ラジカル付加環化反応を行うことでラジカル反応での機構に達成した(Scheme 2)<sup>[3]</sup>.



Scheme 2

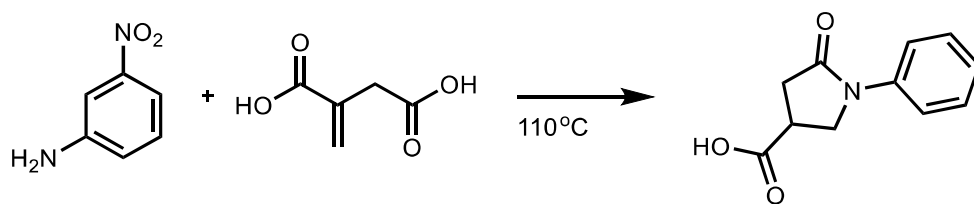
ジスルフィドをラジカル開始剤とし、ラジカル的に環化反応が進行することで、対応する $\gamma$ ラクタムが得られる。

2002年にBarnesおよびJiらはRaney Niを還元剤として用いることでニトロ基のみを選択的にアミノ基に還元し、アミンによる分子内縮合を行うことで $\gamma$ ラクタムの合成に成功している(Scheme 3)<sup>[4]</sup>.



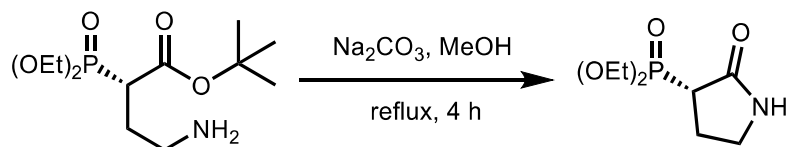
Scheme 3

2004年にDominguezらは3-ニトロアニリンとイタコン酸を高温で縮合することにより、[4+1]環化反応での $\gamma$ ラクタム合成を可能にした(Scheme 4)<sup>[5]</sup>.



Scheme 4

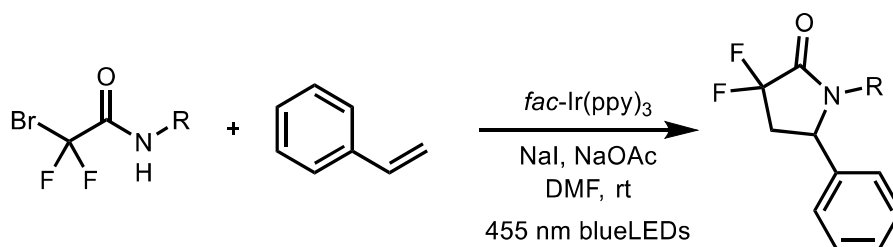
2008年にKrawczykらはtert-ブチルエステルと第一級アミンを含む基質から $\gamma$ ラクタム骨格の合成に成功している(Scheme 5)<sup>[6]</sup>.



Scheme 5

本反応は炭酸ナトリウムを塩基として作用させ、アミンによる分子内縮合を利用することで対応する $\gamma$ ラクタムが得られる。

2016年にZhuらは $fac\text{-Ir(ppy)}_3$ 可視光レドックス触媒存在下、 $\alpha$ ブロモジフルオロアミドと末端オレフィンにより[3+2]環化反応を報告した(Scheme 6)<sup>[7]</sup>。

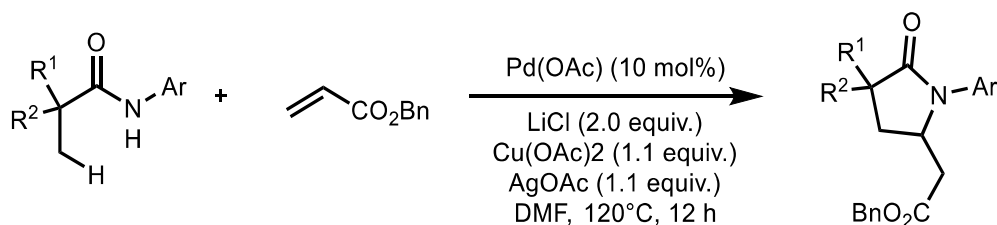


Scheme 6

Ir触媒が $\alpha$ ブロモジフルオロアミドを一電子還元し、アルキルラジカルが得られる。アルキルラジカルがスチレンに付加した後に、ベンジルラジカルがIr触媒により酸化されカチオン種が得られた後に環化反応が進行する。

その他の手法として遷移金属触媒と配向基を利用し、C-H結合の協奏的メタル化—脱プロトン化(CMD)を経由した手法が知られている。

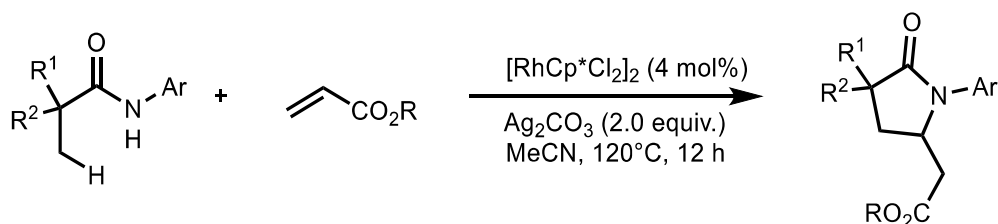
Yuらはアミドを配向基とし、Pd触媒による $\text{C(sp}^3\text{)-H}$ 結合のメタル化を伴うラクトン合成を達成している(Scheme 7)<sup>[8]</sup>。



Scheme 7

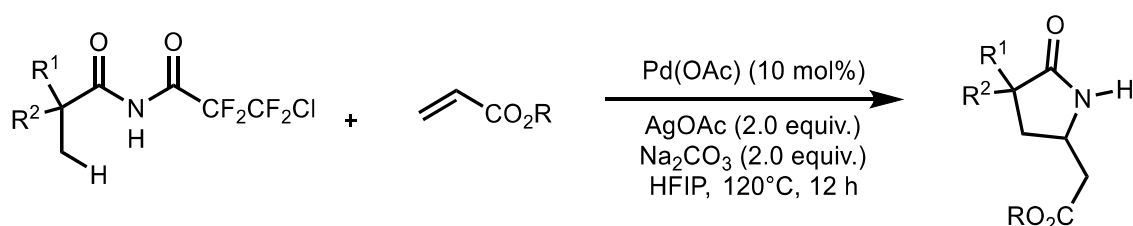
本反応はオレフィンの置換反応を経由した後にアミドの分子内環化により対応する生成物が得られる。

Li らも Yu らと同様に Rh 触媒によるラクタム合成を報告している(Scheme 8)<sup>[9]</sup>.



Scheme 8

Li および Wang らも同様に Pd 触媒による C-H メタル化を経由したラクタム合成を達成している(Scheme 9)<sup>[10]</sup>.



Scheme 9

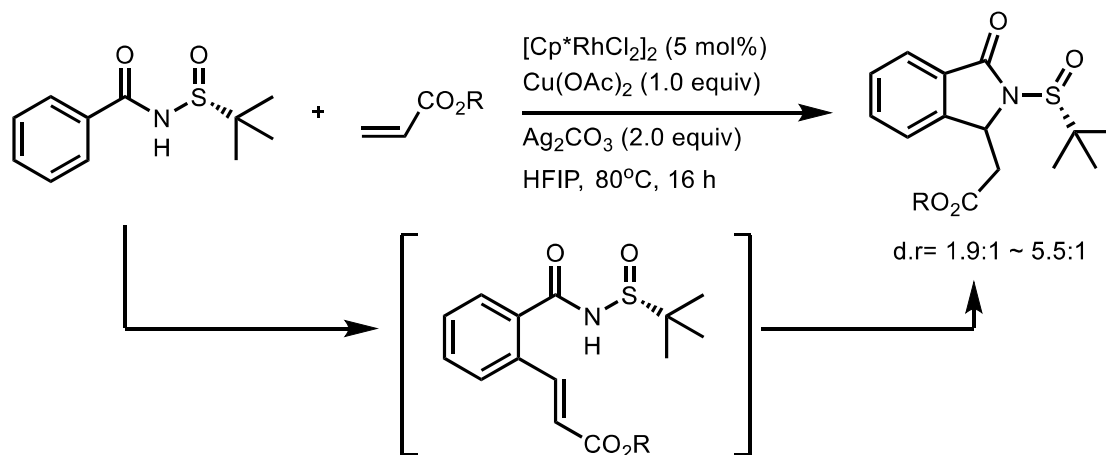
この反応ではスルホニルアミドが配向基として機能し、反応過程でスルホニル基が脱離することでフリーな NH を有する  $\gamma$  ラクタムが得られる。

上述とおり  $\gamma$  ラクタム骨格の合成手法は多岐にわたる一方で、分子内環化反応で合成する場合には予め環化が起こりやすい原料や配向基を有する基質の合成が必要であり、分子間反応の場合には基質適用範囲に制限があるなど課題面もある。また、より多くの置換基での合成や立体的に高い第四級炭素を含む  $\gamma$  ラクタムの合成、さらには化合物の立体を制御できるような反応の報告例は未だに少ないのが現状である。

ジアステロ選択的環化反応に着目すると、2021年に Song らは Rh 触媒を用いて芳香環の

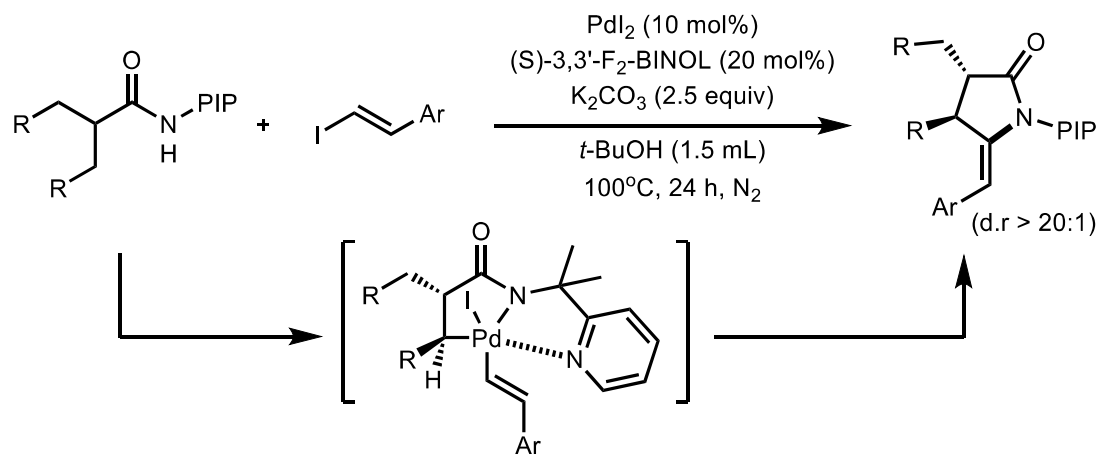


オルト位をオレフィン化した後に環化反応を行う手法を報告した(Scheme 10)<sup>[11]</sup>.



この反応では基質内に不斉補助基を導入することで、あらかじめ1つ目のキラル中心を設定し、反応後に生じる2つ目のキラルセンターとの間でジアステレオマーを生じさせている。しかし、本反応で得られるジアステレオマー比は1.9:1から5.5:1と立体選択性が高いとは言い難い。

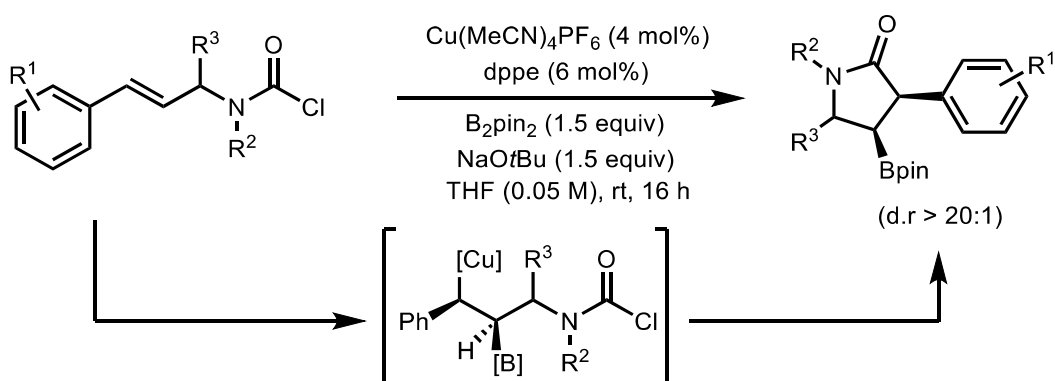
2021年に Han および Shi らはパラジウム触媒を用いて、ジアステレオ選択的な合成法を開発している(Scheme 11)<sup>[12]</sup>.



本反応はパラジウム触媒と不斉配位子を用いてβ-メチレンのC-H結合をエナンチオ選択的に開裂することで不斉合成を達成している。しかし、アミドに加えてピリジンを配向基として用いる必要があるため基質適用範囲が限定されている。

2020年に Lautens らは銅触媒によるホウ素化反応を伴うα,β位シス型γラクタムの合成を

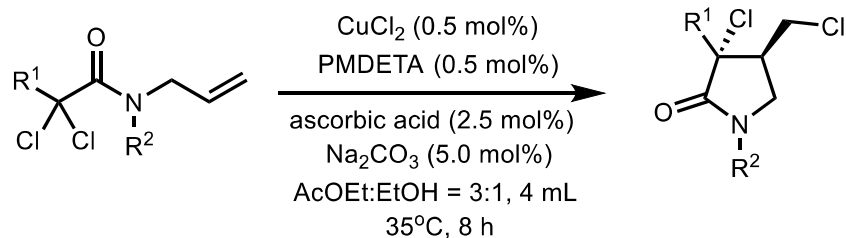
報告している(Scheme 12)<sup>[13]</sup>.



Scheme 12

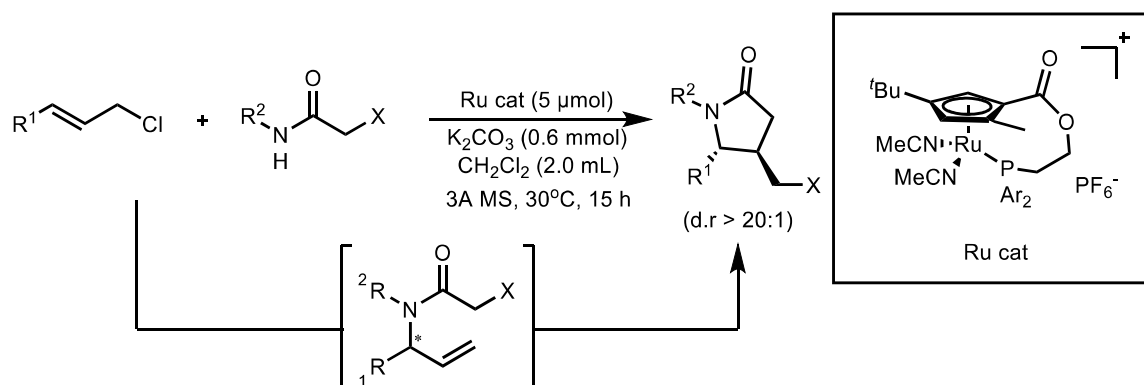
本反応では銅-ホウ素種がオレフィンに対して *syn* 付加し、対応する有機銅種が酸塩化物と分子内環化を起こすことでジアステレオ選択的にホウ素が導入されたラクタムが得られる。

またラジカルとオレフィンを用いたジアステレオ選択的の反応の開発が盛んに行われている。2013年に Ghelfi らは銅触媒存在下、 $\alpha$ -ハロアシルアミドを用いて ATRC (原子移動ラジカル環化反応) 型のジアステレオ選択的の反応を報告している(Scheme 13)<sup>[14]</sup>.



Scheme 13

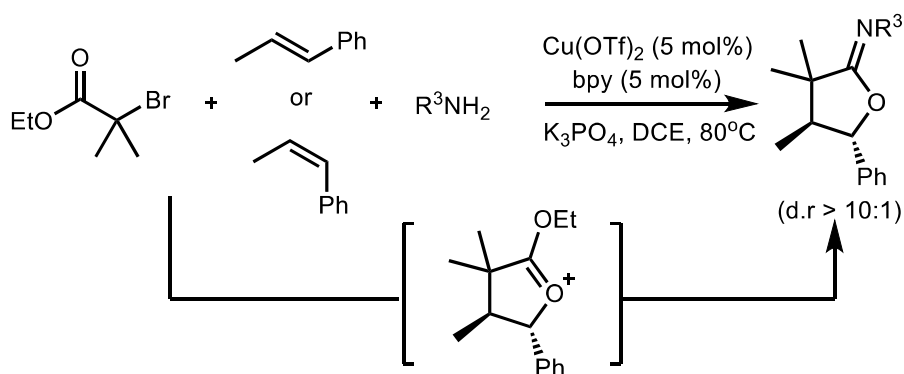
2013年に Onitsuka らは Ru 触媒を用いて、塩化アリルと  $\alpha$ -ハロアミドから  $\alpha$ -ハロアシルアミドを経由した後に ATRC 化が起こることでジアステレオ選択的な合成法を達成している(Scheme 14)<sup>[15]</sup>.



Scheme 14

この反応では不斉空間を有する Ru 錯体を使用することでアリルアミド化の際に立体制御を行い、不斉合成を達成している。しかしこの反応で用いられている触媒は高価であり、かつ多段階の合成が必要ある。

2018年に Hull らは銅触媒存在下、三成分でのアルケンのカルボアミノ化を用いてジアステレオ選択的な合成を可能にした(Scheme 15)<sup>[16]</sup>。

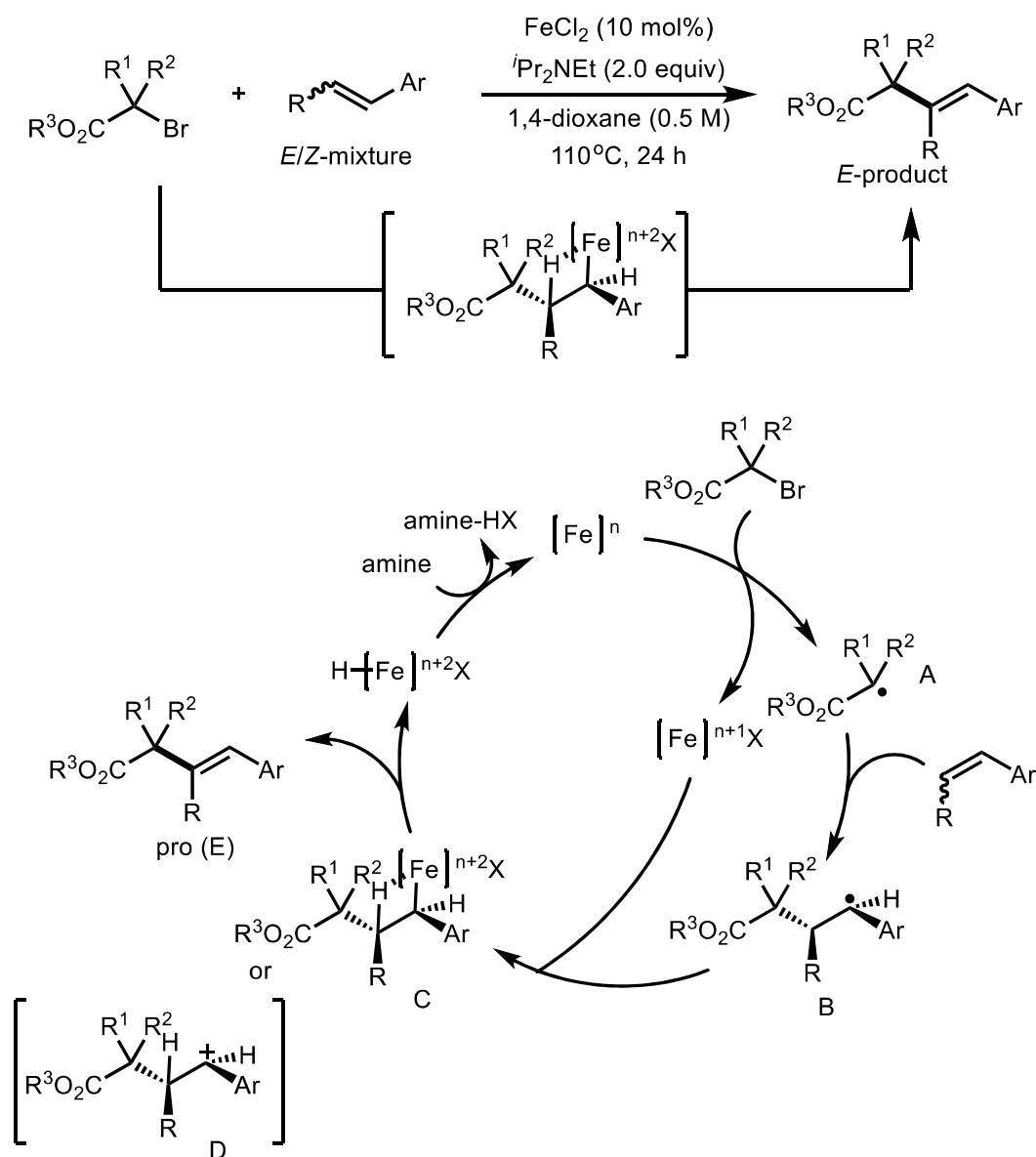


Scheme 15

本反応は銅触媒存在下、 $\alpha$ プロモエステルからラジカル種を生成する。オレフィンと反応により反応性の高いオキソカルベニウム中間体を経由し、第一級アミンが求核することで三成分での反応に初めて成功した。この生成物の立体構造の決定段階はオキソカルベニウム構造の生成時と考えられる。熱力学的に安定なトランスオキソカルベニウムを形成した後に、アミン求核剤による反応によりトランス体の生成物を選択的に得ることができる。しかしこの反応で使用できるオレフィンは大抵が末端オレフィンであり、使用している内部オレフィンには  $\beta$ メチルスチレン 1例のみである。第2章でも述べたように、一般に内部オレフィンには末端オレフィンと比較して安定性が高く、立体的な観点から見ても反応性が低いいため内部オレフィンを用いた反応開発は困難である<sup>[17]</sup>。

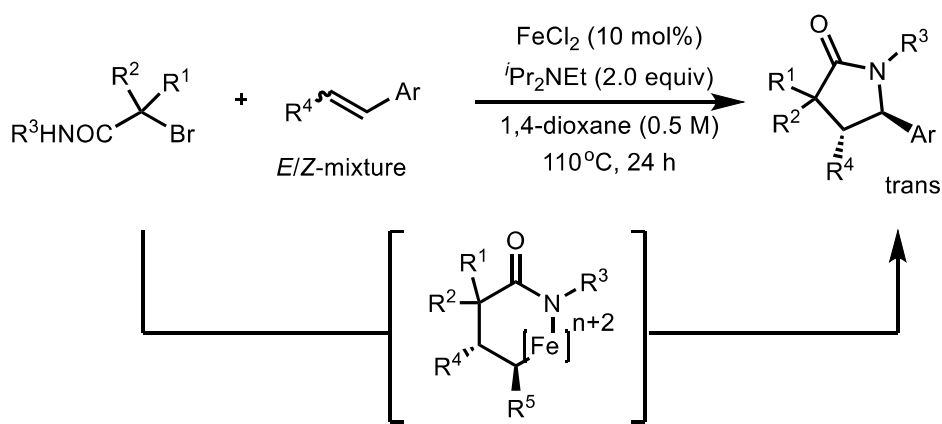
## 第2節 作業仮説

近年では $\alpha$ ハロカルボニル化合物に対して一電子還元を通して得られたラジカル源をオレフィンに付加させる反応(原子移動ラジカル付加反応)が盛んに行われている。この反応では第三級アルキルラジカル種を付加させることができるため、有機化学分野において困難とされている第四級炭素を構築できるという点で優れている。しかし付加させるオレフィンが立体障害の大きい内部オレフィンだと反応性が著しく低下する。この問題点に対し、我々は鉄触媒存在下 $\alpha$ ブロモエステルと*E/Z*混合内部オレフィンを反応させることで、内部オレフィンの $\beta$ 位に立体効果の大きい第三級アルキル基を立体収束的に導入することに成功している(Scheme 16 および第2章)<sup>[18]</sup>。



Scheme 16

**Scheme 16** では鉄触媒がアルキルハライドと一電子移動を起こすことでアルキルラジカル (**A**)を生じ，内部オレフィンにラジカル付加することでラジカル中間体 (**B**)を生成する．次に，このラジカル中間体 (**B**)が鉄と反応することで中間体 **C** を生じ， $\beta$ 水素脱離により *E*体の生成物を選択的に得ることができる．脱離した鉄触媒はアミンによって還元されることで触媒サイクルが機能する．また考えられるもう 1 つのステップとして，鉄触媒がラジカルを一電子酸化することでカチオン種 (**D**)を生成する機構も考えられる．この反応において生成物の立体が決定する段階は中間体 **C** の  $\beta$ 水素脱離であると考えられる．そこで  $\alpha$ ブromoアミドを用いることで環状構造を形成し，還元的脱離によってジアステレオ選択的環化反応を行うことができないかと考え検討を行った(**Scheme 17**)．

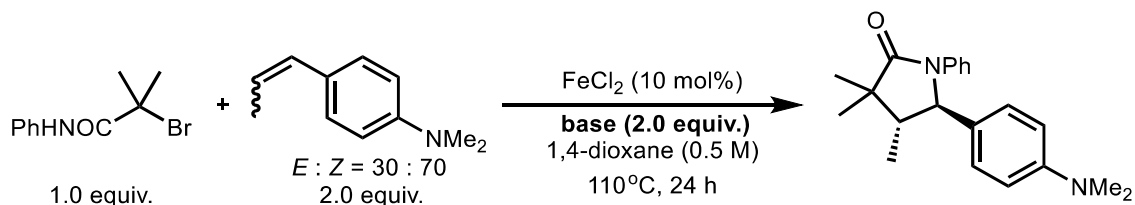


**Scheme 17**

### 第3節 反応条件の最適化

2-bromo-2-methyl-N-phenylpropanamide とパラ位にジメチルアミノ基を有する  $\beta$  メチルスチレンをモデル基質として鉄触媒，塩基，溶媒の検討を行った。Table 1 に塩基検討の結果を示した。

Table 1

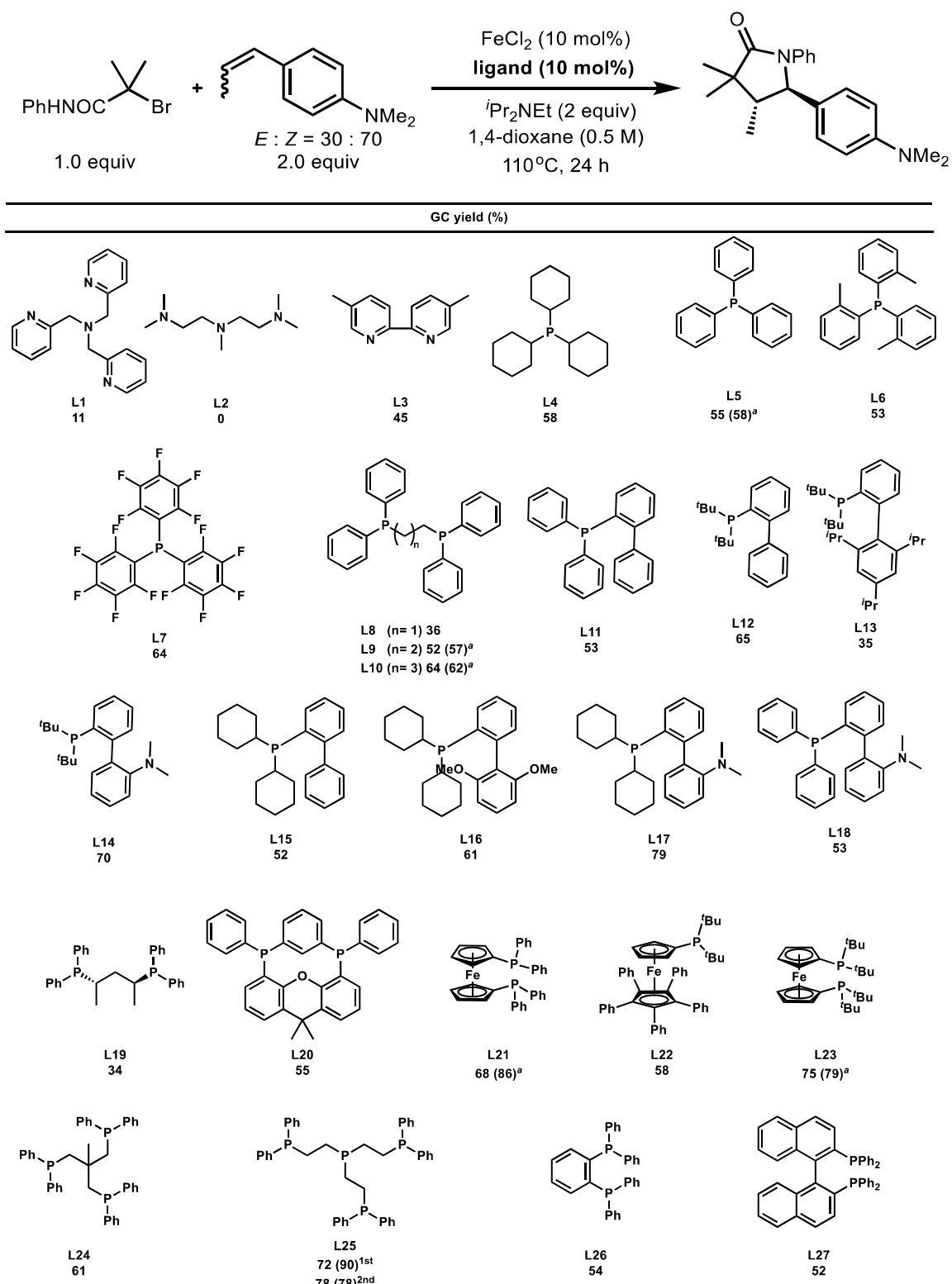


entry	amine	GC yield (%)
1	<i>i</i> PrNH <sub>2</sub>	9
2	Et <sub>2</sub> NH	4
3	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	33
4	DBU	0
5	DABCO	0
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	trace
7	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	27

まず第一級アミンから第三級アミンを用いて検討を行った(entry 1-3). 第一級アミン，第二級アミンではいずれも低収率に留まる結果となり，立体的に嵩高い第三級アミンを用いた際に収率の向上が確認された。次に DABCO や DBU といった強塩基性の複素環式アミンを用いて検討を行った(entry 4-5). しかしいずれの条件でも生成物はほとんど得ることができなかった。また無機塩基の検討も行ったが，反応はほとんど進行しなかった(entry 6-7). 以上の結果から最も収率の高かった *i*Pr<sub>2</sub>NEt を最適の塩基とした。

続いて配位子の検討を行った (Table 2).

Table 2



まずアミン系配位子を用いて検討を行ったが特に収率は上がらなかった(entry 1-3). 続いて、ホスフィン配位子を用いたところ良好な収率を得ることができた(entry 4-27). 3 価のリン化合物が金属に配位する際、リン原子の孤立電子対が金属に電子を供与する相互作用と金属から  $PR_3$  の  $\sigma^*$  への逆供与による相互作用が考えられる. ホスフィン配位子の場合は前者の相互作用が後者よりも大きいため電子供与性配位子として働く. またホスフィン配位子の電子密度と嵩高さは配位する金属種の反応性に大きく関与する. 一般に電子密度が高いホスフィン配位子は配位金属の酸化的付加の反応性を高め、嵩高い配位子になると還元的脱離を促進する. 電子密度の大きさはリン原子上の置換基に大きく影響を受けるため主な序列はアルキルホスフィン>アリールホスフィン>ホスファイトとなる. 配位子の嵩高さは円錐角 ( $\theta$ ) や配位挟角 ( $\omega$ ) で表され角度が大きいほど嵩高い配位子とみなすことができ、還元的脱離が起こりやすくなる(Fig. 2).

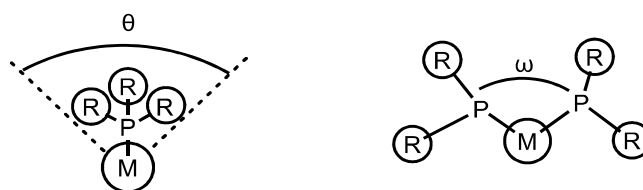
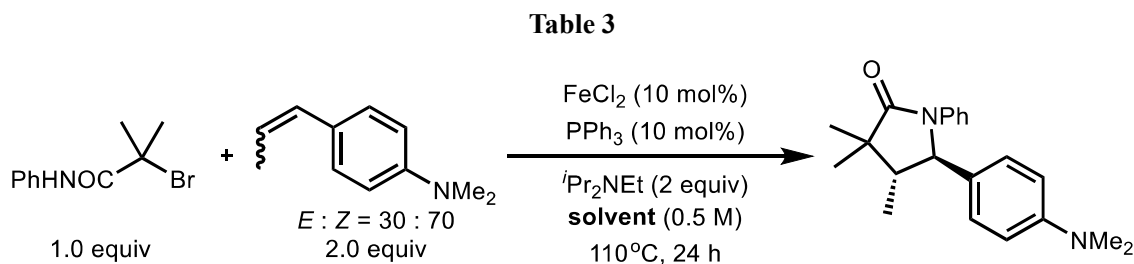


Fig. 2

L8-L10 の結果から配位子の配位挟角が大きくなるにつれ収率が増加していることが分かった. そのため本反応機構では還元的脱離の関与が考えられる. またトリアルキルホスフィンのような電子密度の高いホスフィンも高い収率を得ることができた(L12, L14). このことから本反応に適している配位子は電子密度が高く嵩高いものが有効であると考えられる. 種々の配位子の検討結果より L25 を最適条件とした.



続いて溶媒検討を行った(**Table 3**). なお本検討では配位子としてトリフェニルホスフィンを使用している.



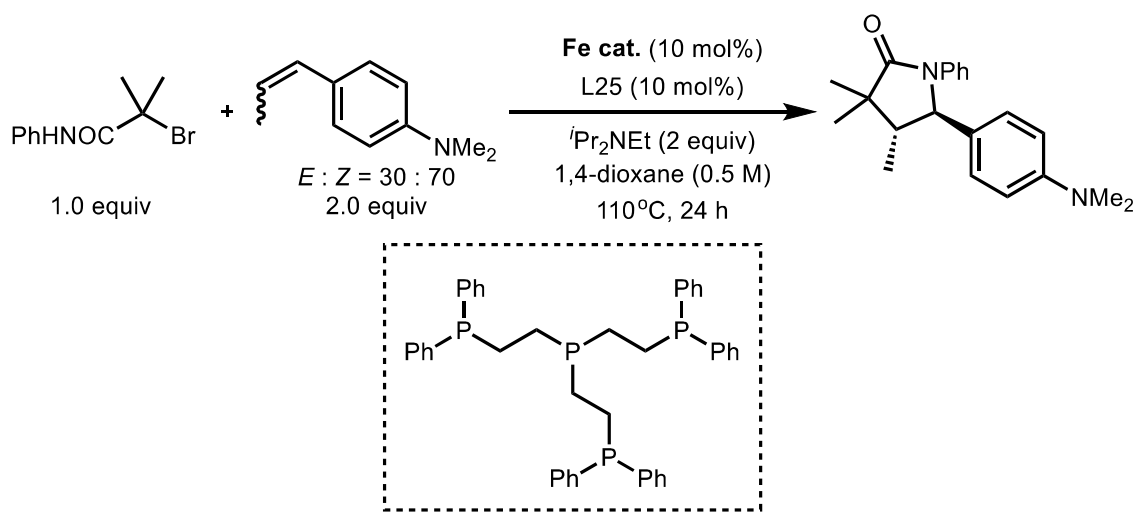
entry	solvent	GC yield (%)
1	Hexane	4
2	toluene	50
3	1,4-dioxane	55 (58) <sup>a</sup>
4	THF	53
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	32
6	Acetone	19
7	DMF	21
8	DMA	9
9	NMP	34
10	DMSO	2
11	MeOH	28
12	EtOH	14

a : Isolated yield

非極性溶媒での検討を行ったところ, 比較的良好な収率を得ることができた(entry 1-5). Hexane の収率が低い原因は沸点が約 70°Cであり, 反応温度 110°Cと比較して非常に低いため反応中に溶媒が蒸発したことや極性の低さが原因として挙げられる. 次に非プロトン性極性溶媒の検討を行った(entry 6-10). 非極性溶媒と比較したところ全体的に収率の低下が見られた. このことから本反応の遷移状態は極性溶媒によって安定化されないため遷移状態で極性が小さくなることが考えられる. 同様の理由でプロトン性極性溶媒でも収率の低下が見られた(entry 11-12). 以上の結果から 1,4-dioxane を最適条件とした.

次に鉄触媒の検討を行った (Table 4).

Table 4



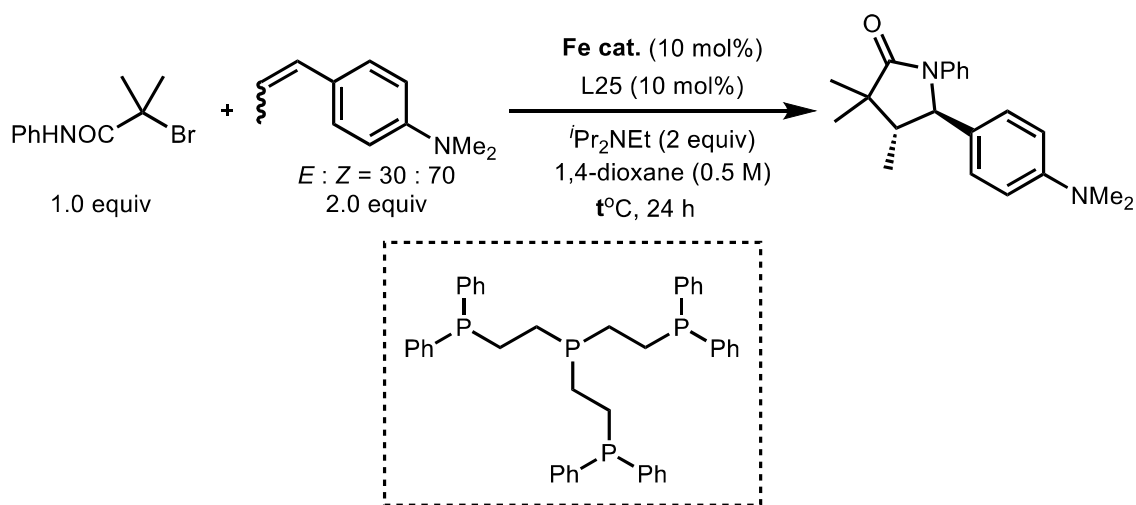
entry	Fe	GC yield (%)
1	FeCl <sub>2</sub>	78 <sup>a</sup>
2	Fe(OTf) <sub>2</sub>	0
3	FeBr <sub>2</sub>	2
4	Fe(OAc) <sub>2</sub>	28
5	FeCl <sub>3</sub>	29

a : Isolated yield

様々な鉄触媒を用いて検討を行ったところ、FeCl<sub>2</sub> が最も良好な収率となったため、2 価の塩化鉄を最適の触媒とした(entry 1-5).

次に反応温度および配位子の有無の検討を行った(**Table 5**).

**Table 5**



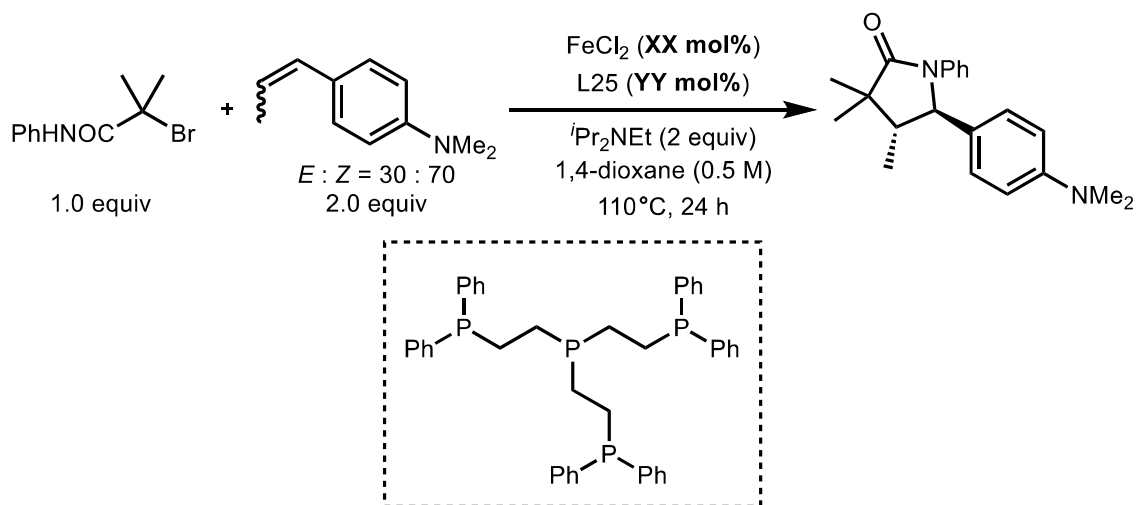
entry	temperature	(w/ ligand) GC yield (%)	(w/o ligand) GC yield (%)
1	140°C	21	29
2	110°C	78 <sup>a</sup>	33
3	80°C	72 <sup>a</sup>	trace
4	60°C	9	-

a : Isolated yield

それぞれの温度に対する配位子の効果を確認した。温度を 140°C に設定すると配位子の有無に関わらず収率が低下した (entry 1)。反応温度が上昇することでポリマー化などの副反応の進行が考えられる。また 110°C から温度を低くするにつれても収率の低下が見られた (entry 2-4)。反応温度 60°C では原料の  $\alpha$  ブロモアミドが多く残っており、副生成物である  $\alpha$  ブロモアミドの二量化体がほとんど確認されなかった。よって第三級アルキルラジカルの生成は 60°C 以上の熱エネルギーが必要であることが考えられる。配位子の有無に関しては 80°C で配位子効果が顕著に出た。このことから配位子が鉄触媒の電子密度を上げることで本反応の反応効率を高め、収率を増加させたと考えられる。

次に鉄触媒および配位子の添加量について検討を行った(Table 6).

Table 6

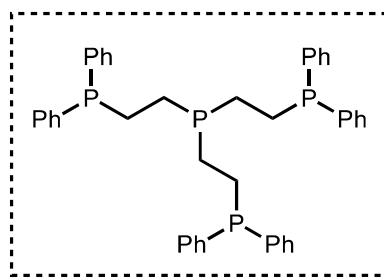
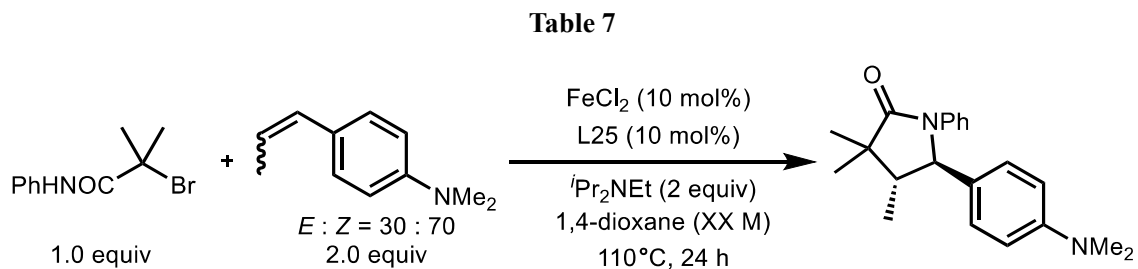


entry	FeCl <sub>2</sub> (XX mol %)	L25 (YY mol %)	GC yield (%)
1	5	5	80, 81 <sup>a</sup>
2	10	10	78 <sup>a</sup>
3	15	15	97, 85 <sup>a</sup>
4	20	20	88, 87 <sup>a</sup>
5	5	10	75, 81 <sup>a</sup>
6	5	15	71, 77 <sup>a</sup>
7	10	15	74
8	10	5	82
9	20	10	91, 82 <sup>a</sup>
10	20	5	91, 80 <sup>a</sup>
11	20	3	78
12	20	1	70

a: Isolated yield

まず鉄触媒と配位子の当量比を 1:1 にして 10 mol%から増減させたところ触媒量を増やすと収率はわずかに上昇した(entry 1-4). 次に鉄触媒に対して配位子の当量を増やして検討を行ったが収率は増加しなかった(entry 5-7). そこで鉄触媒の当量を配位子よりも多くした(entry 8-12). 鉄触媒と配位子の当量比が 4:1 までは収率に影響はなかったが 20:1 まで減らすと配位子が鉄触媒に対し配位しにくくなるため、徐々に収率が低下したと考えられる.

次に濃度検討を行った(**Table 7**).



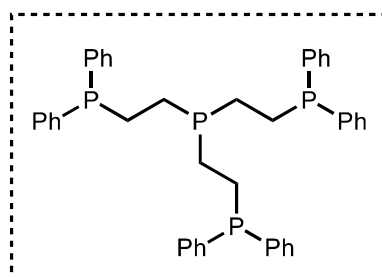
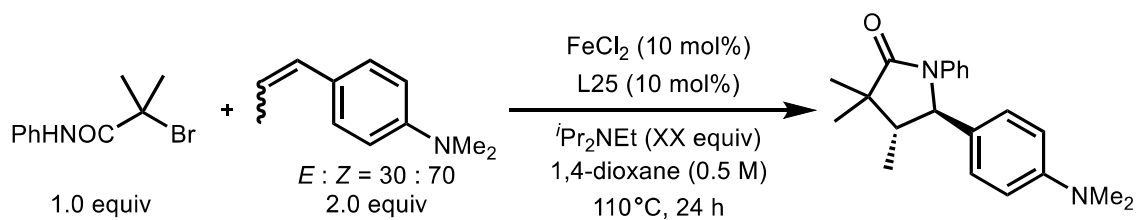
entry	1,4-dioxane	GC yield (%)
1	0.25 M	76 <sup>a</sup>
2	0.5 M	78 <sup>a</sup>
3	1.0 M	74 <sup>a</sup>
4	2.0 M	70

a : Isolated yield

溶媒量 0.25 M から 1.0 M の間では本反応への影響力はほとんどなかった(entry 1-3). しかし溶媒量 2.0 M とし反応濃度を上昇させた結果, 副反応である  $\alpha$  ブロモアミドの二量化体が増加した(entry 4). 溶媒量を下げることによって本反応の生成速度よりも副反応の生成速度の方が増加したためだと考えられる. したがって溶媒量は 0.5 M とした.

次に塩基の等量の検討を行った(**Table 8**).

**Table 8**



entry	$\textit{i}\text{Pr}_2\text{NEt}$ (XX equiv)	NMR yield (%)
1	w/o base	30
2	1.0 equiv	79
3	2.0 equiv	78 <sup>a</sup>
4	3.0 equiv	78

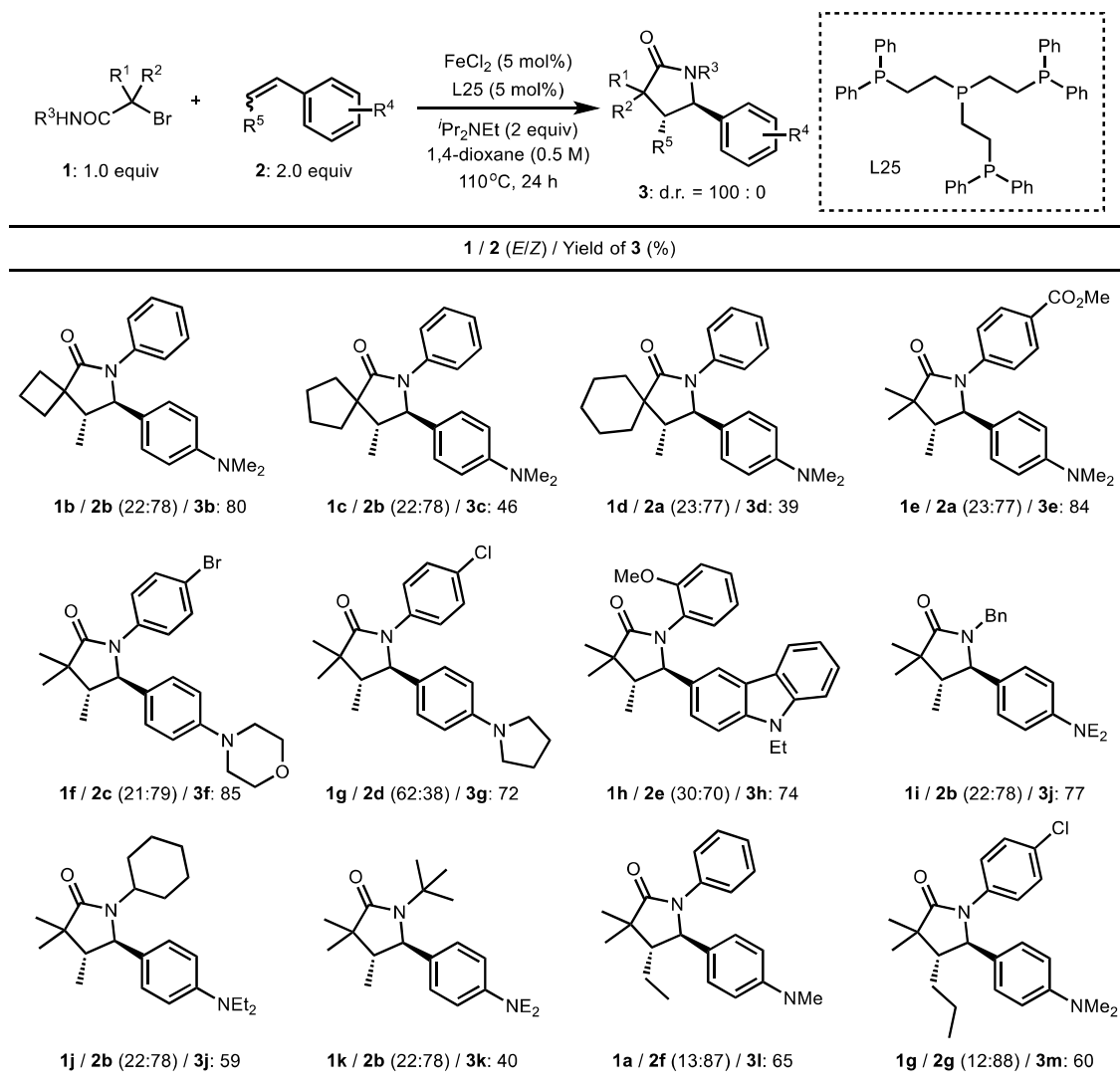
<sup>a</sup> : Isolated yield

アミンを添加しない場合は収率が大幅に減少した(entry 1). また 1.0 当量以上加えると一定の収率を得ることが確認できた(entry 2-4). このことから本反応の進行には塩基が必要であることが分かる.

#### 第4節 基質許容性の確認

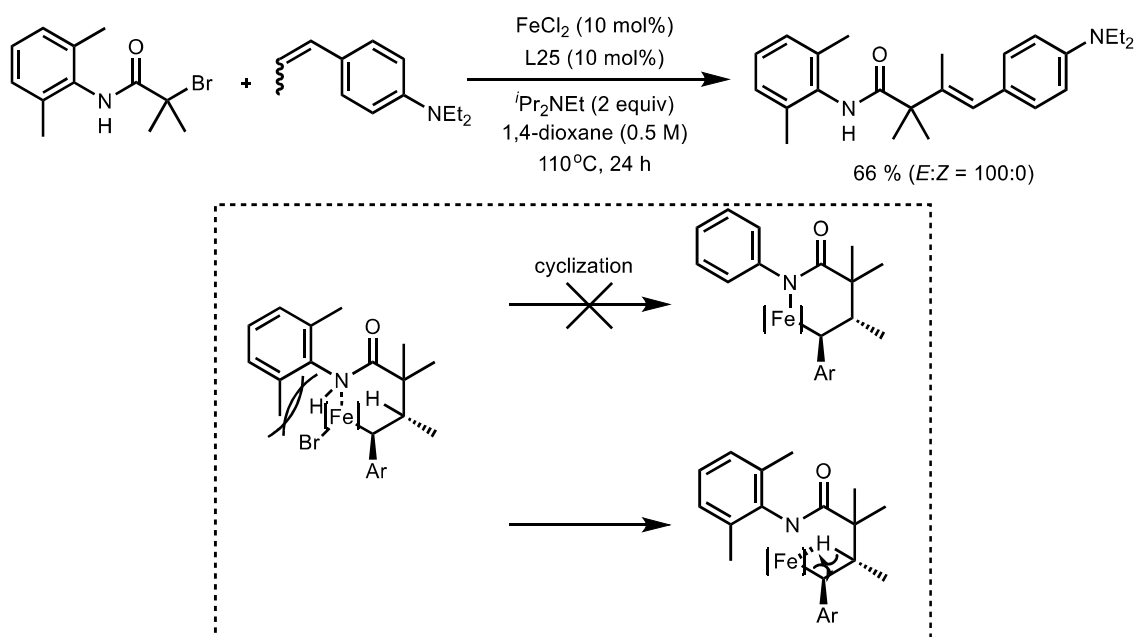
条件検討で得られた結果をもとに FeCl<sub>2</sub> (5 mol%), L25 (5 mol%), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (2.0 equiv.), 1,4-dioxane (0.5 M), 110°C, 24 時間を最適として基質検討を行った(**Table 9**).

**Table 9**



**3b-3d** では環状のアルキル臭素化物を検討したところ、立体障害が大きくなるほど収率が低下することが確認された。アミド上の芳香環は電子供与性基，電子吸引性基の両方が許容された(**3e-3h**)。また，N 上はアルキル置換のものでも許容された(**3i-3k**)。βアルキルスチレンのβ位を増炭した化合物も許容され，良好な収率で生成物を与えた(**3l, 3m**)。

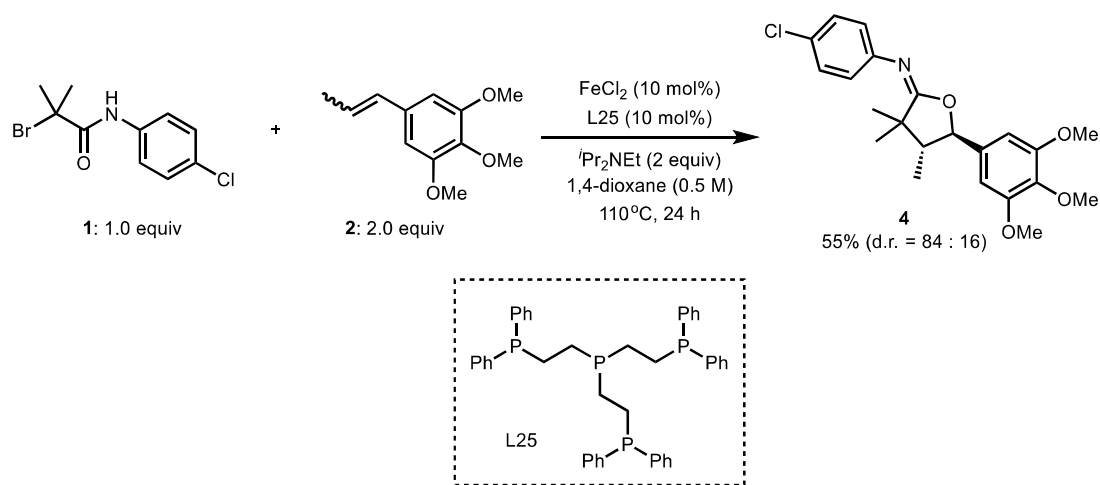
一方、N上の芳香環が高くなると環化体はほとんど得られず、Heck体(置換生成物)が主生成物として得られた(Scheme 18).



Scheme 18

本基質に関しては、立体的に高いためベンジルラジカルの鉄触媒によるトラップが進行せず、置換反応が優先したと考えている。

また、 $\beta$ アルキルスチレンがアルキルアミンと比較して電子不足となると、イミノラクトンが得られることに加え、ジアステレオ選択性が低下することが分かった(Scheme 19).

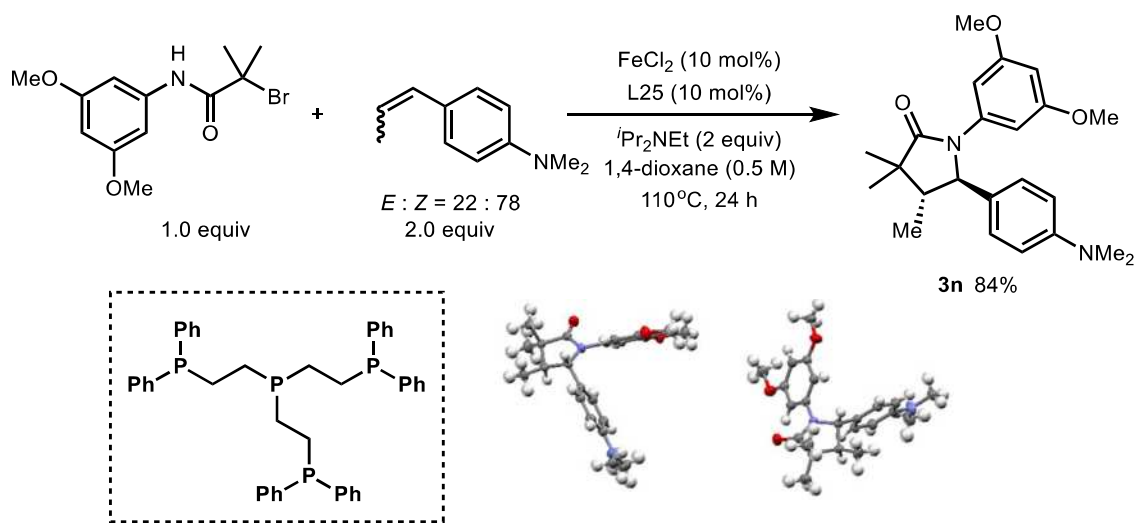


Scheme 19



## 第5節 機構解明実験

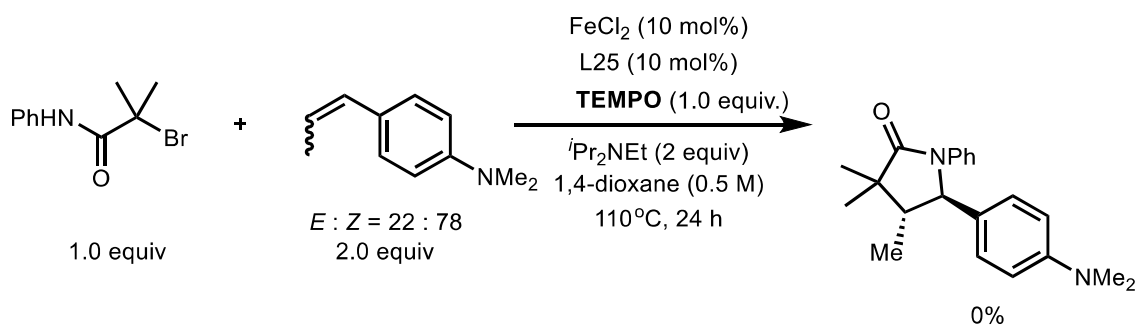
本生成物の立体を確認すべく単結晶 X 線構造解析を行った(**Fig. 3**).



**Fig. 3**

結果としてトランス体が選択的に得られていることが分かった.

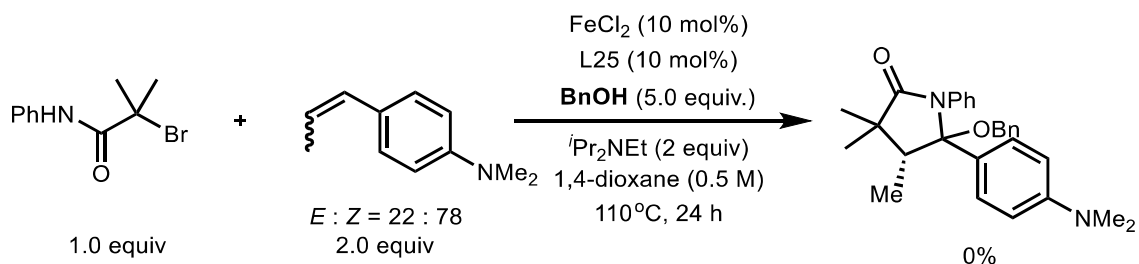
次にラジカル補足剤として TEMPO を加えてラジカルが反応に関与するかを証明するため検討を行った(**Scheme 20**).



**Scheme 20**

TEMPO を 1 等量加えた際、目的生成物が全く得られなかったことから、鉄触媒に対して酸化剤として働くことも予想されるが、本反応には想定通りアルキルラジカルが生じていることが考えられている。

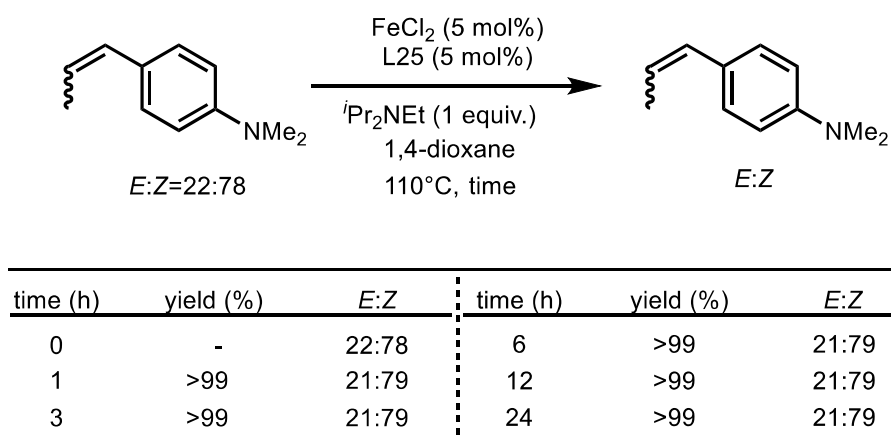
反応中に生じていると考えられるカチオンをトラップするため、ベンジルアルコールを5等量添加して検討を行った(Scheme 21).



Scheme 21

5等量入れたにも関わらず、カチオンに対してベンジルアルコールが反応したような生成物は全く得られなかったが、カチオン中間体の生成を完全には否定できなかった。

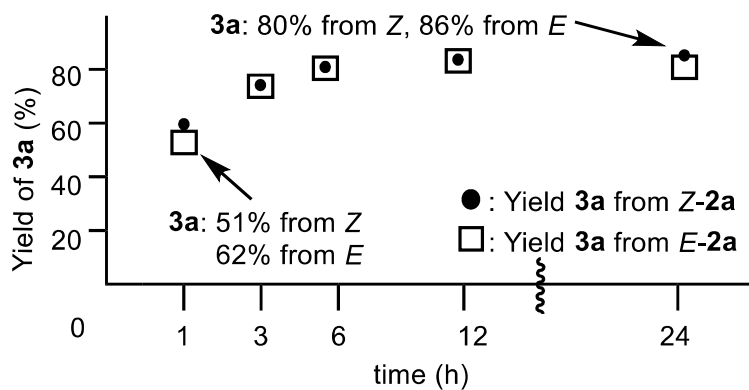
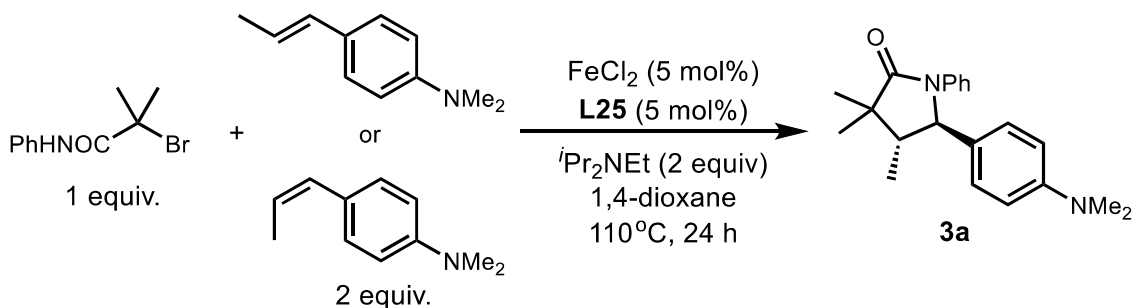
本反応では *E/Z* 混合内部オレフィンを用いた条件でも立体選択的に  $\gamma$  ラクタムが得られるため、反応中で原料の  $\beta$  アルキルスチレン誘導体が異性化しているのではないかと考え、検討を行った(Scheme 22).



Scheme 22

結果としては原料の異性化は確認されず、*E/Z* 混合の原料が直接的に立体選択的なラクタムを形成していることがわかった。

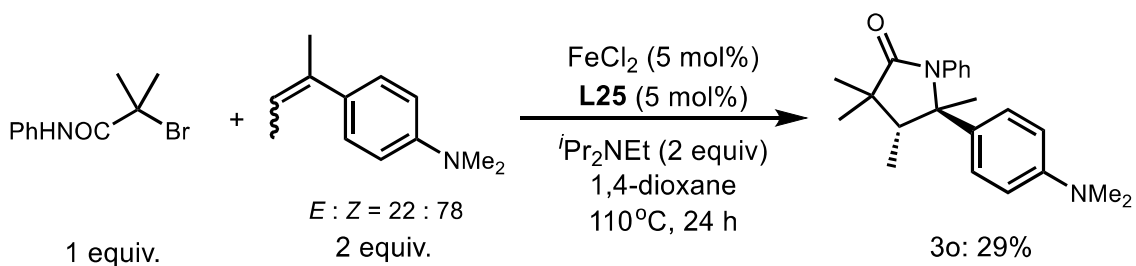
*E* 体と *Z* 体の内部オレフィンの反応性の差を確認すべく、100%の立体純度を有する 4-ジメチルアミノβメチルスチレンを用いてそれぞれ検討を行った(Scheme 23).



Scheme 23

その結果、*E* 体および *Z* 体は反応性に差がないことがわかった。

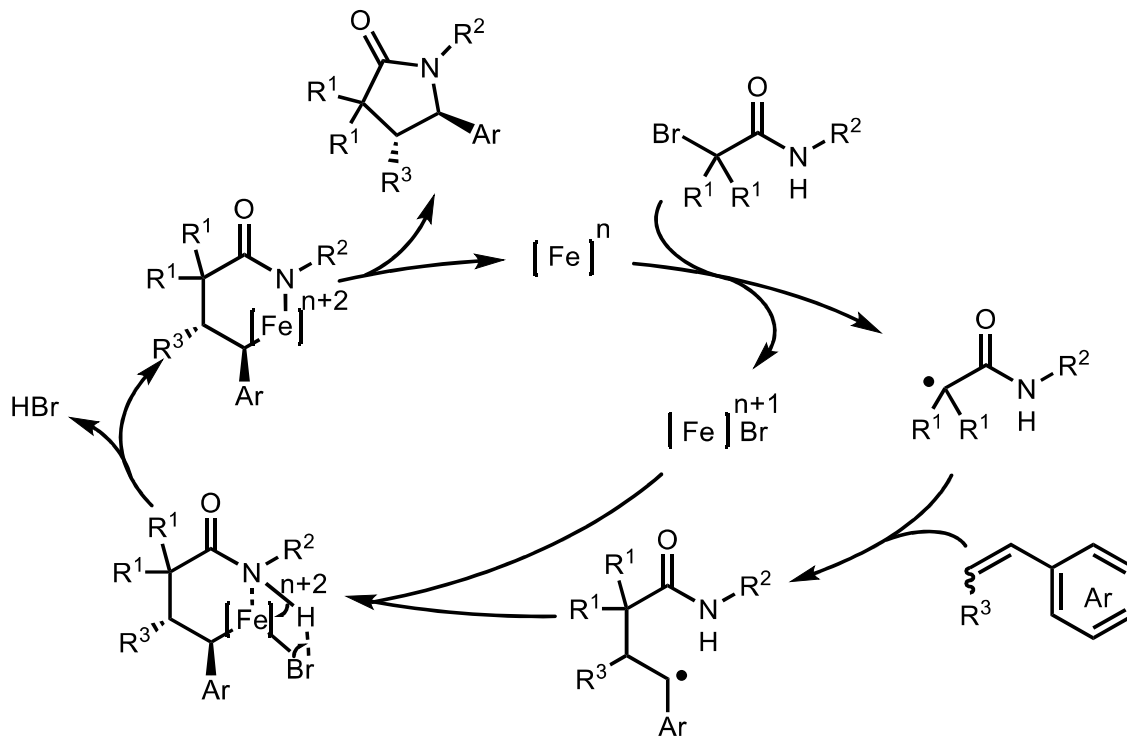
また本反応は、三置換オレフィンを用いても低収率ではあるもの立体選択的に対応するラクタムを合成可能である(Scheme 24).



Scheme 24

第6節 推定反応機構

以上の結果から推定される本反応の反応機構を示す(Scheme 25).



Scheme 25

まず $\alpha$ ブロモアミドが鉄触媒による一電子還元を受けラジカル種を生成した後、内部オレフィンと反応することでベンジルラジカル中間体を生じる。その後ラジカルが鉄触媒をトラップし、アミド窒素との配位子交換が行われ、六員環の遷移状態をとった後に還元的脱離することで鉄触媒のサイクルが回るとともに生成物が得られる。

## 第7節 小括

以上、我々は反応性の低い内部オレフィンに対する立体選択的 $\gamma$ ラクタム合成を達成した。これまでに $\gamma$ ラクタム合成は多くの反応により達成されているが、立体選択的 $\gamma$ ラクタムの合成は報告例が少ない。さらに反応性低い内部オレフィンとなるとその報告例は大幅に減少するため、*E/Z* 混合内部オレフィンに対する立体選択的 $\gamma$ ラクタム合成は難しい課題であったと考えられる。我々は第2章で見出した鉄触媒による第三級アルキルラジカルの反応性、立体選択性に着目し、 $\alpha$ ブロモアミドを用いれば立体選択的に $\gamma$ ラクタムを得ることが出来るのではないかと考え本研究に着手した。結果として本反応でも鉄触媒を用いることでジアステレオ選択的なラクタム合成に成功した。中間体には鉄触媒が関与しており、立体的な安定性からトランスの立体配座をとりながら、アミド窒素の配位子交換を受けることで立体選択的に反応が進行すると考えられる。また、本研究では電子密度の低いスチレン誘導体を用いた際にはイミノラクトンが生じ、立体選択性の低下を確認した。本研究はこれまでに困難であった *E/Z* 混合内部オレフィンに対する $\gamma$ ラクタム合成を鉄という安価な触媒により加熱攪拌を行うだけでトランス体を立体選択的に生成可能であるため、精密合成を必要とする場での活躍が期待される。

## 第 8 節 実験項

### 1. General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica Flash® P60 (SiliCycle, 40-63  $\mu\text{m}$ ) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm),  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were obtained using a JEOL 500 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard  $\delta = 7.26$ ) in  $\text{CDCl}_3$ , unless otherwise noted. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.16$ ), unless otherwise noted. *E/Z* ratios were determined by NOESY analysis. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/ TOF-MS for EI. Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Sigma and Wako and used after distillation or from the bottles (solid). Iron chloride was purchased from Sigma Co., Ltd.

### Starting Material Information

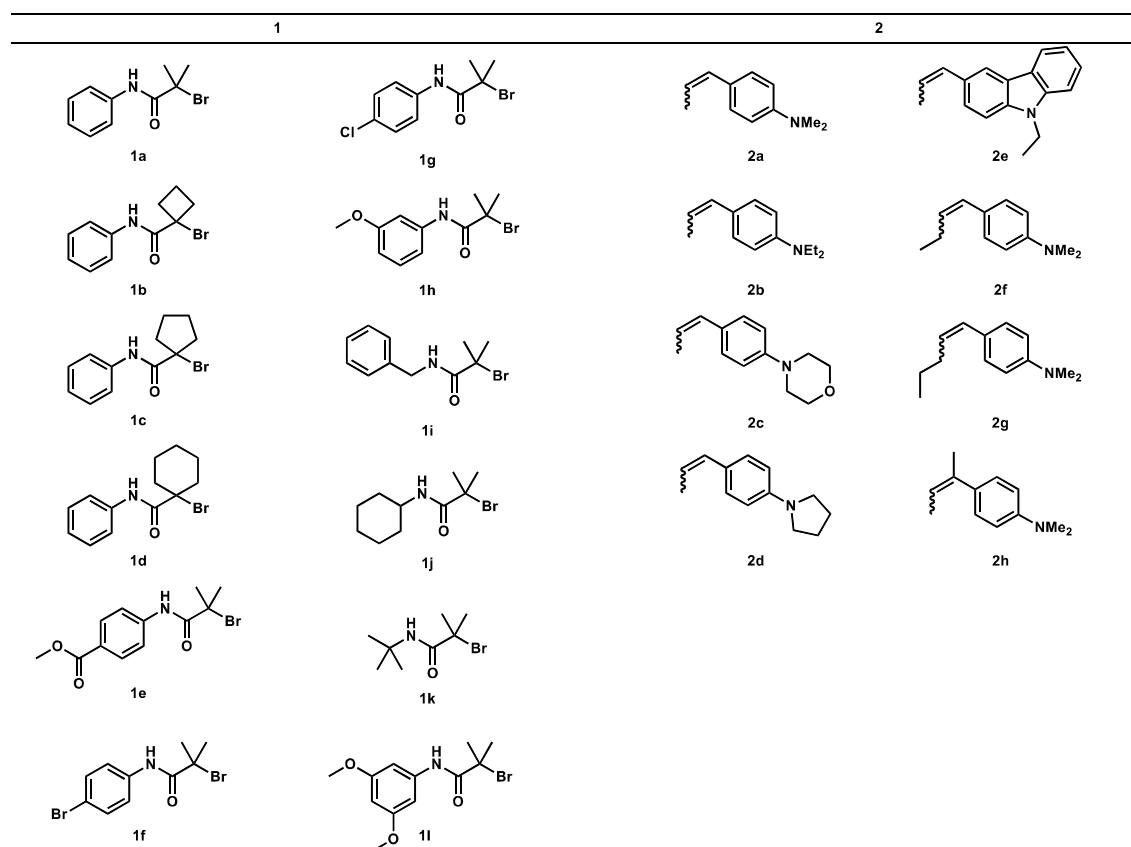


Figure S1. Starting materials.

Reported materials: **1a**, **1i**, **1k**, **1l**, **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2g**

**1a**, **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2g**: Nakashima, Y.; Matsumoto, J.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11526-11531.

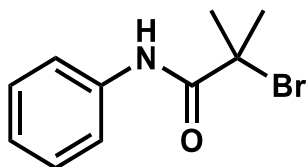
**1i**: Cavicchioni, G. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 2427-2430.

**1k**: Tomasik, C. A.; Mitra, A.; West, R. *Organometallics* **2009**, *28*, 378-381.

**1l**: Miwa, N.; Yamane, Y.; Nishikata, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 563-565.

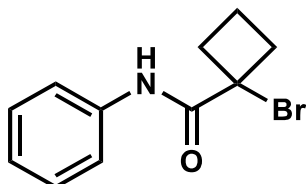
2-bromocarbonyls (**1**) were synthesized from reported procedures: Murata, Y.; Takeuchi, K.; Nishikata, T. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2726-2736.

2-bromo-2-methyl-N-phenylpropanamide (**1a**)



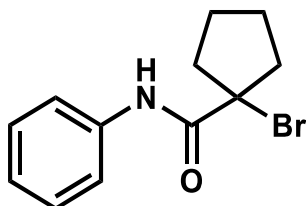
IR (neat)  $\nu$  3282, 2977, 1653, 1440, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (s, 6H), 7.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.46 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.7, 63.3, 120.0, 125.0, 129.2, 137.5, 170.0

1-bromo-N-phenylcyclobutane-1-carboxamide (**1b**)



IR (neat)  $\nu$  3287, 2991, 1655, 1438, 1251, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01-2.09 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 2H), 7.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.99 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2, 38.0, 60.7, 119.9, 124.9, 129.1, 137.5, 169.0; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 254.0181; found 254.0181

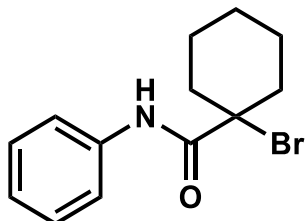
1-bromo-N-phenylcyclopentane-1-carboxamide (**1c**)



IR (neat)  $\nu$  3371, 2875, 1668, 1529, 1436, 747  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-1.97 (m, 2H), 2.00-

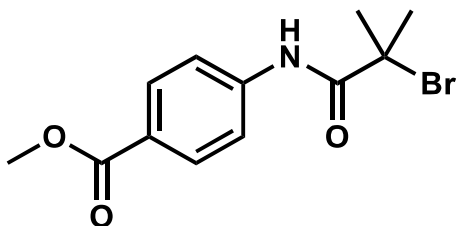
2.07 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 2H), 7.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.0, 42.7, 74.4, 120.0, 124.9, 129.1, 137.5, 169.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 268.0337; found 268.0337

1-bromo-N-phenylcyclohexane-1-carboxamide (**1d**)



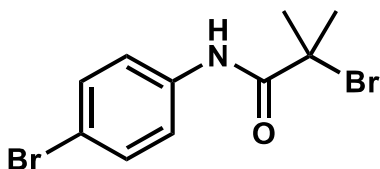
IR (neat)  $\nu$  3311, 2934, 1649, 1536, 1441, 1119, 750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32-1.41 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 5H), 2.14-2.25 (m, 4H), 7.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.9, 24.8, 31.0, 38.2, 120.1, 124.9, 129.2, 137.6, 169.8; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 282.0494; found 282.0494

methyl 4-(2-bromo-2-methylpropanamido)benzoate (**1e**)



IR (neat)  $\nu$  3341, 2948, 1684, 1524, 1170, 1100, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.59 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.6, 52.2, 62.9, 119.1, 126.3, 130.9, 141.6, 166.6, 170.3; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 300.0235; found 300.0236

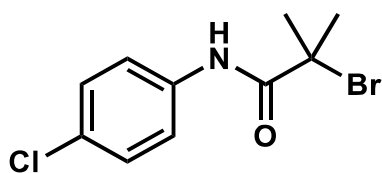
4-bromophenyl-2-bromo-2-methylpropanamide (**1f**)



IR (neat)  $\nu$  3310, 2983, 1659, 1485, 1109, 819  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04 (s, 6H), 7.43-7.48 (m, 4H), 8.44 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.6, 63.1, 117.7, 121.6, 132.1, 136.6, 170.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 319.9286; found 319.9287

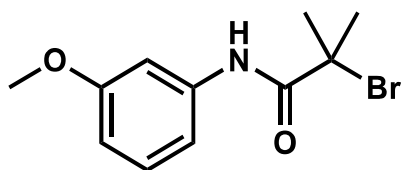
4-chlorophenyl-2-bromo-2-methylpropanamide (**1g**)





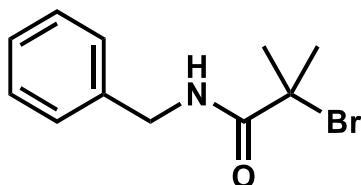
IR (neat)  $\nu$  3328, 2930, 1637, 1527, 1106, 825  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04 (s, 6H), 7.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.6, 63.1, 121.3, 129.2, 130.0, 136.0, 170.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrClNO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 275.9791; found 275.9792

2-bromo-N-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropanamide (**1h**)



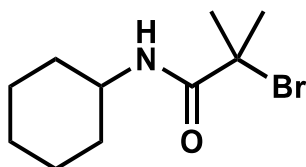
IR (neat)  $\nu$  3290, 2931, 1655, 1447, 1276, 1032, 788  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 6.70 (dd,  $J$  = 2.5 and 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J$  = 2.0, and 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 8.2, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.6, 55.4, 63.2, 105.4, 111.0, 112.0, 129.8, 138.7, 160.3, 170.1

N-benzyl-2-bromo-2-methylpropanamide (**1i**)



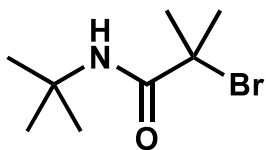
IR (neat)  $\nu$  3298, 2918, 1641, 1532, 1100, 728  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00 (s, 6H), 4.46 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.7, 44.5, 63.1, 127.6, 127.7, 128.9, 137.8, 172.0

2-bromo-N-cyclohexyl-2-methylpropanamide (**1j**)



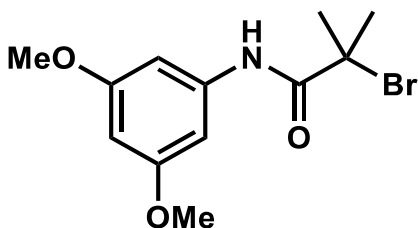
IR (neat)  $\nu$  3329, 2930, 2850, 1636, 1528, 1105, 891  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17-1.24 (m, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 3.66-3.74 (m, 1H), 6.60 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.7, 25.6, 32.7, 32.7, 49.1, 63.9, 171.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 248.0650; found 248.0652

2-bromo-N-(tert-butyl)-2-methylpropanamide (**1k**)



IR (neat)  $\nu$  3371, 2969, 1650, 1516, 1108, 868  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (s, 9H), 1.92 (s, 6H), 6.57 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.4, 32.6, 51.7, 64.0, 171.3

2-bromo-N-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanamide (**1l**)

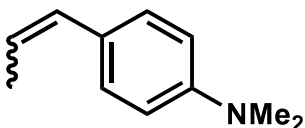


IR (neat)  $\nu$  3346, 2962, 1662, 1598, 1541, 1197, 818  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 6.27 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.6, 55.5, 3.2, 97.6, 98.1, 139.2, 161.2, 170.1

Styrene derivatives (**2**) were synthesized by Wittig reactions.

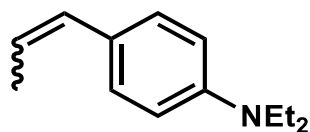
$t\text{BuOK}$  (2 equiv) was added to THF solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (2 equiv) at 0  $^\circ\text{C}$  and the resulting solution was stirred for several hours. After stirring, aldehyde (1 equiv) was added to the mixture. The resulting mixture vigorously stirred overnight at room temperature. After this time, the contents of the flask were washed with brine, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography, eluting hexane-EtOAc to afford the product **2**.

N,N-dimethyl-4-(prop-1-en-1-yl)aniline (*E* : *Z* = 23 : 77) (**2a**)



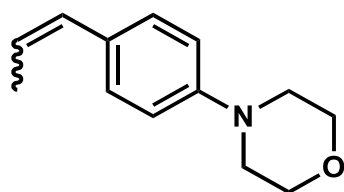
IR (neat)  $\nu$  3010, 2796, 1607, 1517, 1347, 1161, 824  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85 (dd,  $J = 1.6$  and 6.7 Hz, 0.6H), 1.92 (dd,  $J = 1.7$  and 7.1 Hz, 2.4H), 2.94 (s, 1.2H), 2.96 (s, 4.8H), 5.62 (dq,  $J = 7.1$  and 11.4 Hz, 0.8H), 6.03 (dq,  $J = 6.6$  and 15.6 Hz, 0.2H), 6.30-6.36 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.9$  Hz, 0.4H), 6.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1.6H), 7.21-7.25 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.8, 18.5, 40.5, 40.5, 112.1, 112.6, 121.2, 123.3, 126.2, 126.7, 126.7, 129.7, 129.8, 130.8, 149.1, 149.6

N,N-diethyl-4-(prop-1-en-1-yl)aniline (*E* : *Z* = 22 : 78) (**2b**)



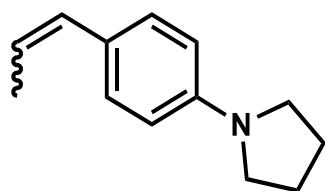
IR (neat)  $\nu$  3009, 2966, 1605, 1516, 1353, 1264, 822  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.84 (dd,  $J = 1.8$  and 6.6 Hz, 0.7H), 1.92 (d,  $J = 1.7$  and 7.1 Hz, 2.3H), 3.36 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 5.58 (dq,  $J = 7.2$  and 11.6 Hz, 0.8H), 5.99 (dq,  $J = 6.6$  and 15.6 Hz, 0.2H), 6.29-6.33 (m, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.5H), 6.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1.5H), 7.19-7.22 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.7, 14.8, 18.5, 44.4, 111.4, 111.9, 120.7, 122.8, 125.2, 125.7, 126.9, 129.7, 130.1, 130.8, 146.3, 146.8

4-(4-(prop-1-en-1-yl)phenyl)morpholine (*E* : *Z* = 21 : 79) (**2c**)



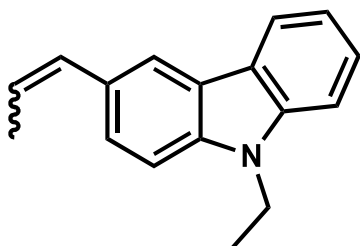
IR (neat)  $\nu$  3268, 2958, 2824, 1604, 1512, 1231, 1119, 922, 835  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85 (dd,  $J = 1.6$  and 6.5 Hz, 0.6H), 1.90 (dd,  $J = 1.8$  and 7.0 Hz, 2.4H), 3.15 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.16 (t,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 3.84-3.87 (m, 4H), 5.67 (dq,  $J = 7.2$  and 11.6 Hz, 0.7H), 6.09 (dq,  $J = 6.6$  and 15.7 Hz, 0.2H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 0.4H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1.6H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.8, 18.5, 49.3, 49.4, 67.0, 115.2, 115.7, 123.2, 124.9, 126.7, 129.4, 129.6, 129.9, 130.1, 130.5, 149.7, 150.2

1-(4-(prop-1-en-1-yl)phenyl)pyrrolidine (*E* : *Z* = 17 : 83) (**2d**)



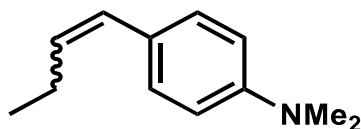
IR (neat)  $\nu$  2962, 2877, 1608, 1518, 1363, 1179, 820  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84 (dd,  $J = 1.5$  and 6.5 Hz, 0.5H), 1.91 (dd,  $J = 1.8$  and 7.1 Hz, 2.4H), 1.99-2.04 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 4H), 5.58 (dq,  $J = 7.2$  and 11.6 Hz, 0.8H), 6.01 (dq,  $J = 6.6$  and 15.6 Hz, 0.2H), 6.29-6.37 (m, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.4H), 6.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1.6H), 7.21-7.23 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.8, 18.5, 25.5, 47.7, 111.3, 111.7, 120.6, 122.8, 125.2, 126.8, 130.0, 131.0, 146.6

9-ethyl-3-(prop-1-en-1-yl)-9H-carbazole (*E* : *Z* = 30 : 70) (**2e**)



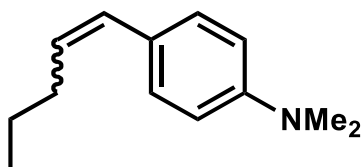
IR (neat)  $\nu$  2973, 1734, 1597, 1469, 1229, 738  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.94 (dd,  $J = 1.7$  and 6.6 Hz, 0.9H), 2.02 (dd,  $J = 1.8$  and 7.1 Hz, 2H), 4.33-4.40 (m, 2H), 5.79 (dq,  $J = 7.1$  and 11.5 Hz, 0.7H), 6.26 (dq,  $J = 6.6$  and 15.6 Hz, 0.3H), 6.59-6.66 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.51 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 8.09-8.12 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.7, 14.8, 18.6, 21.0, 37.4, 60.3, 108.0, 108.4, 108.5, 117.8, 118.7, 118.8, 120.4, 120.6, 122.7, 122.8, 123.0, 123.1, 123.8, 124.5, 125.6, 125.6, 127.0, 128.6, 129.2, 130.6, 131.7, 138.6, 139.2, 140.2

N,N-dimethyl-4-(but-1-en-1-yl)aniline (*E* : *Z* = 13 : 87) (**2f**)



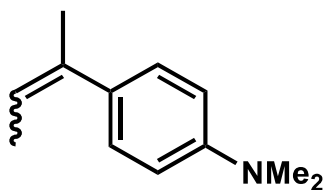
IR (neat)  $\nu$  2959, 2871, 1608, 1518, 1347, 1161, 946, 824  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08-1.12 (m, 3H), 2.23 (dq,  $J = 1.6$  and 7.4 Hz, 0.2H), 2.40 (dq,  $J = 1.9$  and 7.4 Hz, 1.8H), 2.96 (s, 0.7H), 2.98 (s, 5.3H), 5.50 (dt,  $J = 7.2$  and 11.4 Hz, 0.9H), 6.09 (dt,  $J = 6.5$  and 15.7 Hz, 0.1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.0, 14.7, 22.1, 26.1, 40.4, 40.5, 112.1, 112.6, 126.3, 126.7, 128.2, 128.7, 129.7, 131.3, 149.1, 149.6; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 176.1439; found 176.1440

N,N-dimethyl-4-(pent-1-en-1-yl)aniline (*E* : *Z* = 12 : 88) (**2g**)



IR (neat)  $\nu$  2954, 2868, 1608, 1518, 1347, 1161, 946, 822  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.49 (sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.15-2.19 (m, 0.2H), 2.33-2.38 (m, 1.8H), 2.95 (s, 2H), 2.97 (s, 6H), 5.50 (dt,  $J = 7.2$  and 11.6 Hz, 0.9 H), 6.04 (dt,  $J = 6.6$  and 15.6 Hz, 0.1 H), 6.29-6.34 (m, 1H), 6.69-6.73 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.8, 14.0, 22.9, 23.4, 31.0, 35.3, 40.7, 40.8, 112.3, 112.8, 126.6, 126.8, 126.0, 126.8, 127.0, 128.8, 129.9, 130.0, 148.2, 148.7

4-(but-2-en-2-yl)-N,N-dimethylaniline (*E* : *Z* = 15 : 85) (**2h**)



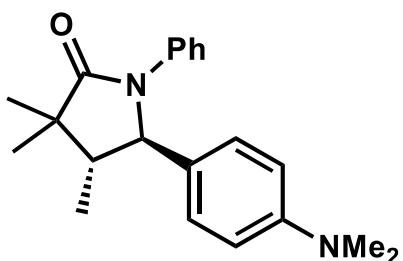
IR (neat)  $\nu$  2961, 2796, 1609, 1519, 1345, 1165, 946, 823  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2.5H), 1.78 (d,  $J = 6.8$  Hz, 0.5H), 2.00-2.02 (m, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.96 (s, 5H), 5.48 (dq,  $J = 1.3$  and 6.8 Hz, 0.8H), 5.76 (dq,  $J = 1.3$  and 6.7 Hz, 0.1H), 6.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 0.4H), 6.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1.6H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.3, 15.1, 15.4, 25.4, 40.6, 40.7, 112.1, 112.5, 119.2, 120.3, 123.2, 128.9, 129.9, 136.4, 149.2; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 176.1439; found 176.1439

## 2. General procedure

### General procedure for the synthesis of 3.

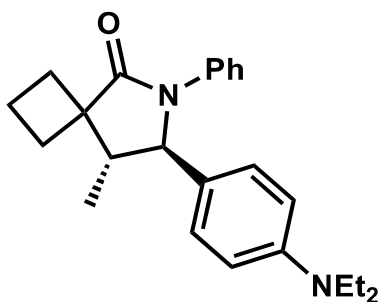
Substrate **1** (0.50 mmol), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) and L13 (16.8 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) and substrate **2** (1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3**.

### 5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3a**)



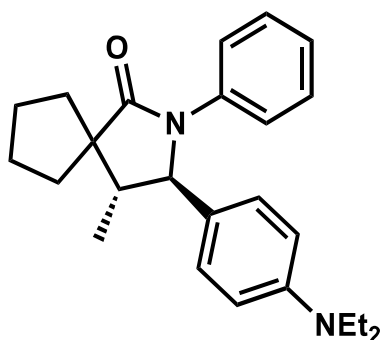
Following the general procedure above, using **1a** (121.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 23 : 77), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3a** (132.2 mg, 82%); IR (neat)  $\nu$  3316, 2968, 2871, 1780, 1686, 1617, 1521, 1354, 1175, 948, 804, 753 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 4.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.3, 19.0, 23.9, 40.5, 44.0, 49.2, 67.3, 112.4, 123.4, 124.7, 126.6, 128.1, 128.3, 138.3, 150.0, 179.9; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 377.2593; found 377.2593

### 7-(4-(diethylamino)phenyl)-8-methyl-6-phenyl-6-azaspiro[3.4]octan-5-one (**3b**)



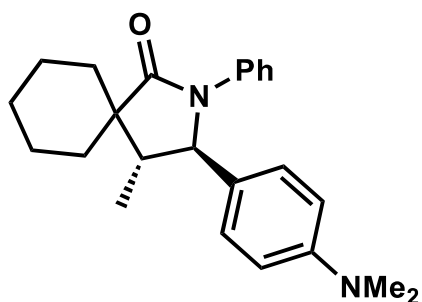
Following the general procedure above, using **2b** (127.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 22 : 78), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3b** (144.7 mg, 80%); IR (neat)  $\nu$  2968, 2109, 1686, 1518, 1352, 1265, 1187, 1154, 1079, 801 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.05-2.28 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 4.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.7, 13.0, 16.6, 24.9, 29.4, 44.2, 47.2, 50.1, 67.9, 111.6, 122.7, 124.4, 126.0, 127.8, 128.4, 138.7, 147.3, 178.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 363.2436; found 363.2436

3-(4-(diethylamino)phenyl)-4-methyl-2-phenyl-2-azaspiro[4.4]nonan-1-one (**3c**)



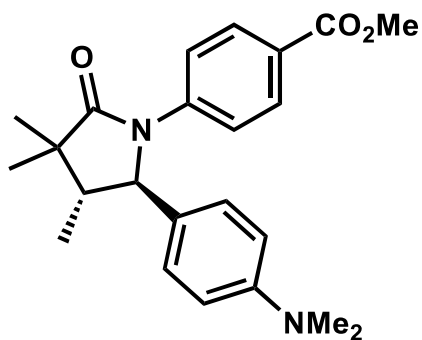
Following the general procedure above, using **1c** (134.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 22 : 78), FeCl<sub>2</sub> (3.1 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.8 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3c** (87.3 mg, 46%); IR (neat)  $\nu$  2963, 2086, 1685, 1518, 1352, 1188, 1071, 800, 689 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 3.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.6, 12.6, 26.3, 26.5, 30.6, 35.6, 44.2, 48.5, 54.5, 68.0, 111.5, 123.1, 124.4, 125.5, 128.1, 128.3, 138.5, 147.3, 180.7; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 377.2593; found 377.2593

3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-methyl-2-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-1-one (**3d**)



Following the general procedure above, using **1d** (128.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 23 : 77), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3d** (71.4 mg, 39%); IR (neat)  $\nu$  2926, 2364, 1688, 1356, 1201, 1081, 800, 742, 689 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.25-1.32 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 3H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 4.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.6, 21.7, 22.1, 25.9, 28.1, 33.8, 40.5, 45.9, 49.4, 67.0, 112.4, 123.2, 124.5, 127.3, 127.9, 128.3, 138.4, 149.9, 179.3; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 363.2436; found 363.2436

methyl 4-(5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)benzoate (**3e**)

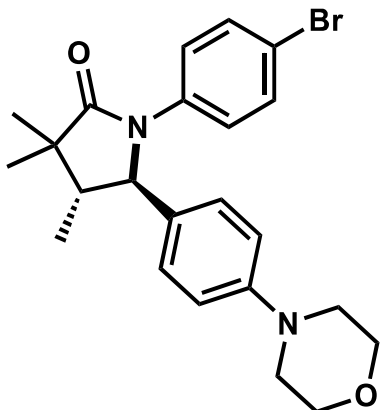


Following the general procedure above, using **1e** (150.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 23 : 77), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.8 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3e** (149.9 mg, 79%); IR (neat)  $\nu$  3303, 2956, 2110, 1697, 1603, 1523, 1351, 1275, 1176, 1108, 794, 762, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.3, 19.0, 23.8, 40.4, 44.2, 49.1, 52.0, 67.1, 112.4, 122.4, 125.6, 126.0, 127.9, 129.9, 142.5, 150.1, 166.8, 180.1; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 381.2178; found



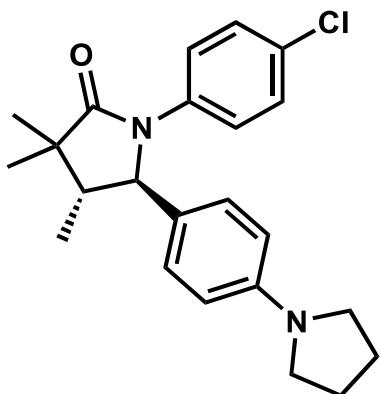
381.2179

1-(4-bromophenyl)-3,3,4-trimethyl-5-(4-morpholinophenyl)pyrrolidin-2-one (**3f**)



Following the general procedure above, using **1f** (160.5 mg, 0.50 mmol), styrene **2e** (0.19 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 21 : 79), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3f** (188.5 mg, 85%); IR (neat)  $\nu$  2961, 2855, 1693, 1488, 1348, 1222, 1113, 924, 822, 726 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.93 (dq, *J* = 6.8 and 9.4 Hz, 1H), 3.10-3.11 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 4H), 4.51 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.2, 18.9, 23.7, 44.0, 49.0, 49.1, 66.8, 67.0, 115.6, 117.7, 124.7, 128.0, 131.4, 131.9, 137.1, 150.6, 179.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>): 433.1334; found 433.1333

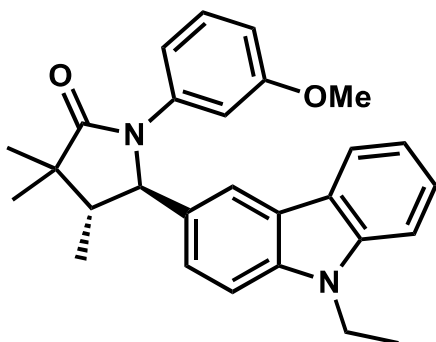
1-(4-chlorophenyl)-3,3,4-trimethyl-5-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrrolidin-2-one (**3g**)



Following the general procedure above, using **1g** (138.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2d** (0.18 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 17 : 83), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at

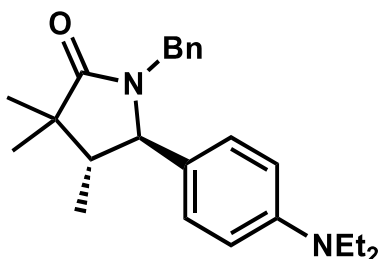
110 °C, yielded the product **3g** (138.6 mg, 72%); IR (neat)  $\nu$  2961, 2094, 1686, 1524, 1491, 1366, 1185, 1079, 833, 792  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 5H), 3.21 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 4H), 4.47 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.2, 18.9, 23.8, 25.5, 44.0, 47.5, 49.2, 67.4, 111.6, 124.5, 124.8, 128.2, 128.4, 129.8, 136.8, 147.5, 179.9; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 383.1890; found 323.1890

5-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxyphenyl)-3,3,4-trimethylpyrrolidin-2-one (**3h**)



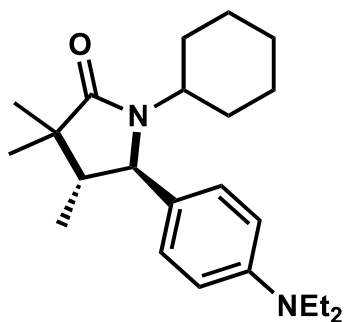
Following the general procedure above, using **1h** (136.2 mg, 0.50 mmol), styrene **2e** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 30 : 70$ ),  $\text{FeCl}_2$  (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.8 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3h** (157.9 mg, 74%); IR (neat)  $\nu$  3555, 2959, 1707, 1688, 1604, 1491, 1345, 1231, 1050, 774, 755, 687  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.28 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.79 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.3, 13.9, 19.1, 23.9, 37.7, 44.2, 49.6, 55.2, 68.2, 108.6, 108.8, 109.2, 110.7, 115.4, 118.9, 119.4, 120.4, 122.5, 122.9, 124.4, 125.9, 128.9, 129.8, 139.4, 139.6, 140.3, 159.5, 180.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 427.2386; found 427.2387

1-benzyl-5-(4-(diethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethylpyrrolidin-2-one (**3i**)



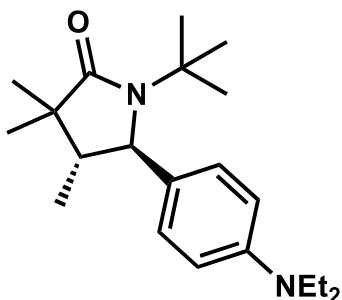
Following the general procedure above, using **1i** (128.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 22 : 78), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3i** (139.8 mg, 77%); IR (neat)  $\nu$  3358, 2966, 1682, 1518, 1399, 1357, 1263, 1195, 1075, 803, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.85-1.91 (m, 1H), 3.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.45 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.4 and 7.6 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.3, 12.7, 18.6, 23.5, 43.3, 44.1, 44.4, 48.7, 65.3, 111.7, 124.4, 127.3, 128.4, 128.7, 129.0, 137.1, 147.8, 180.5; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 365.2593; found 365.2593

1-cyclohexyl-5-(4-(diethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethylpyrrolidin-2-one (**3j**)



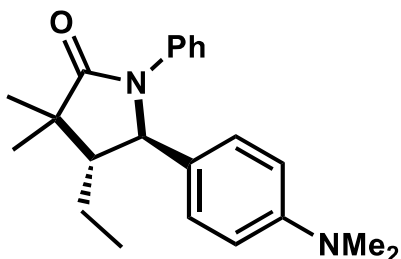
Following the general procedure above, using **1j** (124.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 22 : 78), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.8 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3j** (105.6 mg, 59%); IR (neat)  $\nu$  2962, 2856, 1678, 1518, 1356, 1265, 1075, 798 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.95-1.01 (m, 1H), 1.05-1.13 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.36 (dq, *J* = 3.5 and 12.4 Hz, 1H), 1.48 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.59-1.67 (m, 3H), 1.80 (dq, *J* = 6.9 and 9.3 Hz, 1H), 1.97 (dq, *J* = 3.2 and 12.0 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.4, 12.7, 18.8, 23.7, 25.5, 26.0, 29.8, 30.1, 43.3, 44.4, 48.9, 54.3, 66.8, 111.6, 126.8, 128.9, 147.7, 181.2; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 357.2906; found 357.2904

1-(tert-butyl)-5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethylpyrrolidin-2-one (**3k**)



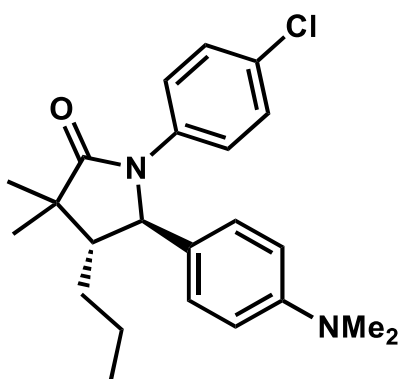
Following the general procedure above, using **1k** (111.2 mg, 0.50 mmol), styrene **2b** (0.20 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 23 : 77), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (17.0 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3k** (65.3 mg, 40%); IR (neat)  $\nu$  2958, 1672, 1613, 1519, 1387, 1348, 1195, 790 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.25 (s, 9H), 1.68-1.74 (m, 1H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.0, 12.7, 19.6, 23.8, 28.7, 43.6, 44.4, 49.3, 55.7, 67.4, 111.7, 127.6, 131.8, 147.2, 182.3; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 331.2749; found 331.2749

5-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-ethyl-3,3-dimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3l**)



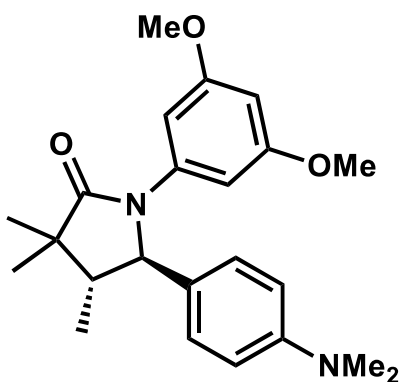
Following the general procedure above, using **1a** (121.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2f** (0.18 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 13 : 87), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3m** (109.1 mg, 65%); IR (neat)  $\nu$  2965, 2929, 1876, 1696, 1524, 1348, 1171, 1114, 813, 791, 754, 691 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 4.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.2, 19.0, 20.7, 25.7, 40.5, 44.1, 55.5, 66.6, 112.3, 123.7, 124.8, 127.2, 128.3, 128.5, 138.2, 149.9, 179.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 337.2280; found 337.2280

1-(4-chlorophenyl)-5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3-dimethyl-4-propylpyrrolidin-2-one (**3m**)



Following the general procedure above, using **1g** (138.4 mg, 0.50 mmol), styrene **2g** (0.18 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 12 : 88), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>4</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3m** (114.9 mg, 60%); IR (neat)  $\nu$  2965, 2931, 2868, 1684, 1528, 1359, 1172, 1083, 1013, 817, 780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 4.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.6, 19.0, 21.5, 25.4, 30.1, 40.4, 44.2, 53.5, 66.7, 112.3, 124.8, 126.5, 128.4, 128.5, 129.9, 136.7, 150.0, 179.8; HRMS (EI-MS) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O (M+H<sup>+</sup>): 385.2047; found 385.2047

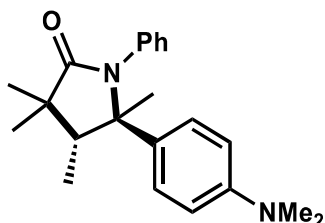
1-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3,4-trimethylpyrrolidin-2-one (**3n**)



Following the general procedure above, using **1l** (136.2 mg, 0.50 mmol), styrene **2a** (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 23 : 77), FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), ligand (16.8 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), <sup>4</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at 110 °C, yielded the product **3o** (160.6 mg, 84%); IR (neat)  $\nu$  3466, 2960, 1666, 1593, 1470, 1203, 1151, 1051, 831, 806, 685 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.93 (dq, *J* = 6.8, and 9.3 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 3.67 (s, 6H), 4.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.13 (t, *J*

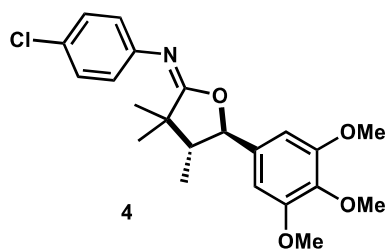
= 2.2 Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.04 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.3, 19.0, 23.8, 40.5, 44.2, 49.0, 55.4, 67.5, 97.6, 101.7, 112.6, 127.0, 127.9, 140.0, 150.1, 160.3, 180.1; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 383.2335; found 383.2335

5-(4-(dimethylamino)phenyl)-3,3,4,5-tetramethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3o**)



Following the general procedure above, using **1a** (121.1 mg, 0.50 mmol), styrene **2h** (0.19 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 15 : 85$ ),  $\text{FeCl}_2$  (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , yielded the product **3n** (48.4 mg, 29%); IR (neat)  $\nu$  3351, 2969, 1685, 1520, 1351, 1198, 1130, 798, 754, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.48 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 6.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.96-6.97 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.8, 19.8, 21.5, 26.7, 40.5, 42.8, 52.1, 68.4, 111.8, 126.7, 127.8, 128.1, 128.5, 132.8, 137.8, 149.5, 180.7; HRMS (EI-MS) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 337.2280; found 337.2280

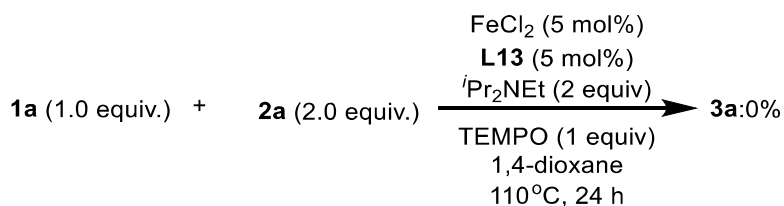
N-(4-chlorophenyl)-3,3,4,5-tetramethyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidofuran-2(3H)-imine **4**



Following the general procedure above, using **1g** (188.3 mg, 0.50 mmol), styrene **2i** (208.2 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 38 : 62$ ),  $\text{FeCl}_2$  (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv), L13 (16.9 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv),  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and dried 1,4-dioxane (1.00 mL) at  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , yielded the corresponding **iminolactone 4** (111.1 mg, 55%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.00-2.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.76 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.7, 20.4, 24.5, 44.2, 50.6, 56.3, 61.0, 86.8, 103.3, 124.3, 128.7, 134.2, 138.2, 145.9, 153.5, 168.9.

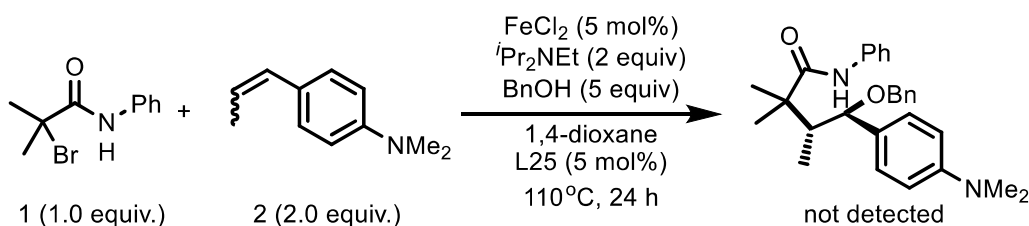
### 3. Control experiments

#### #1: Radical inhibitor test



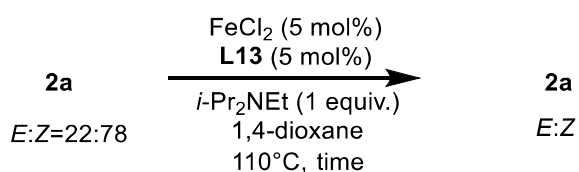
Substrate **1a** (0.50 mmol), substrate **2a** (1.00 mmol, 2.0 equiv), radical inhibitor (TEMPO : 78.1 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv, BHT : 110.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) and FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3a**.

#### #2: Cation trapping test



Substrate **1a** (0.50 mmol), substrate **2a** (1.00 mmol, 2.0 equiv), BnOH (0.26 mL, 2.5 mmol, 5 equiv) and FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel. But desired product **3a-Nu** was not obtained.

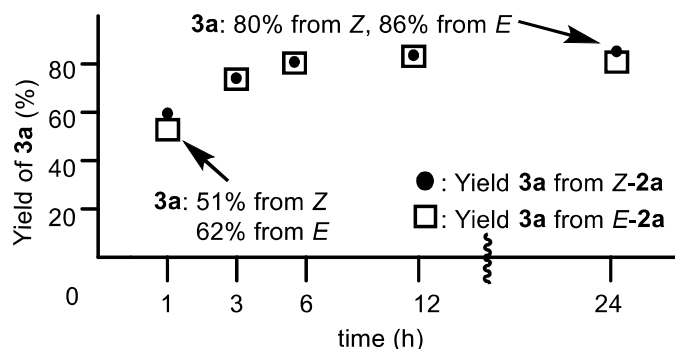
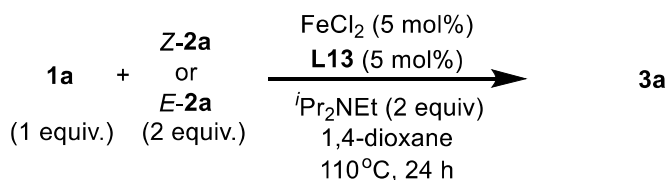
#3: *E-Z* isomerization test for **2a**



time (h)	yield (%)	<i>E:Z</i>	time (h)	yield (%)	<i>E:Z</i>
0	-	22:78	6	>99	21:79
1	>99	21:79	12	>99	21:79
3	>99	21:79	24	>99	21:79

Substrate **2a** (161.2 mg, 1.0 mmol) and FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0.17 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 1-24 h at 110 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **2a**. *E/Z* ratios were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the isolated products.

#4: Reactivities of *Z*- and *E*-**2a**



From *E*-**2a**

Substrate **1a** (121.1 mg, 0.50 mmol), substrate **2a** (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv, *E* : *Z* = 100 : 0) and FeCl<sub>2</sub> (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0



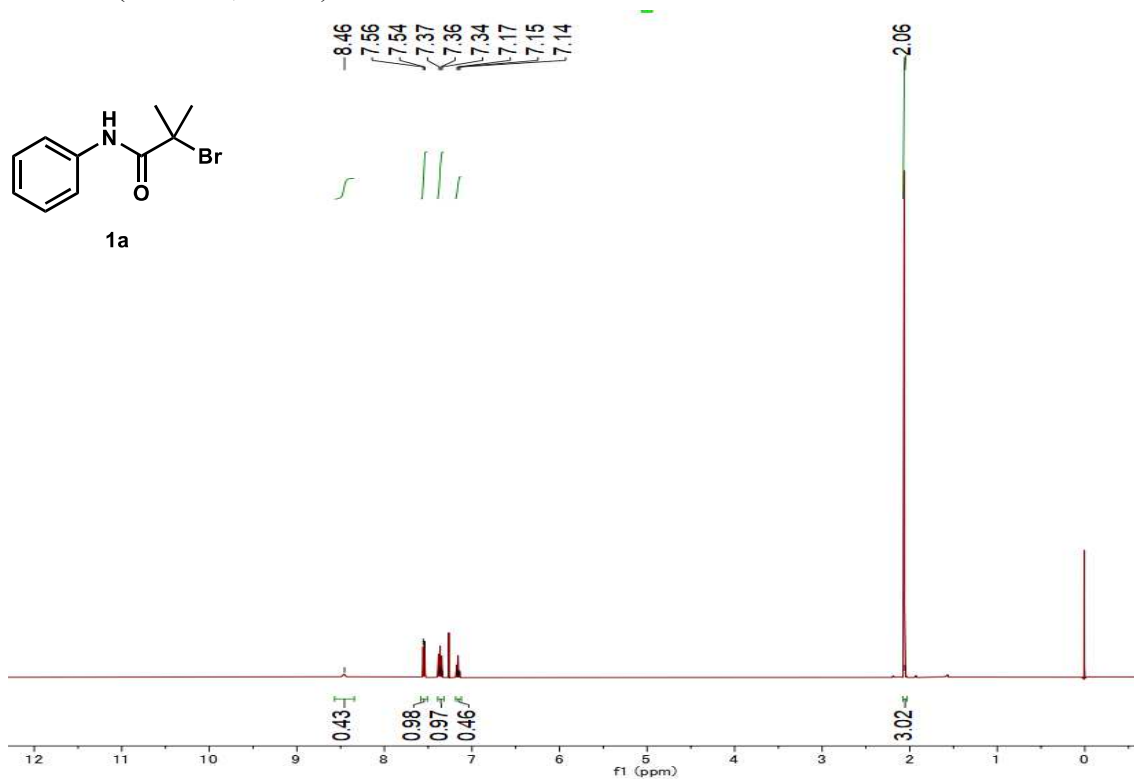
mL) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 1-24 h at 110 °C. After each reaction time, the yields were determined by NMR analysis.

From **Z-2a**

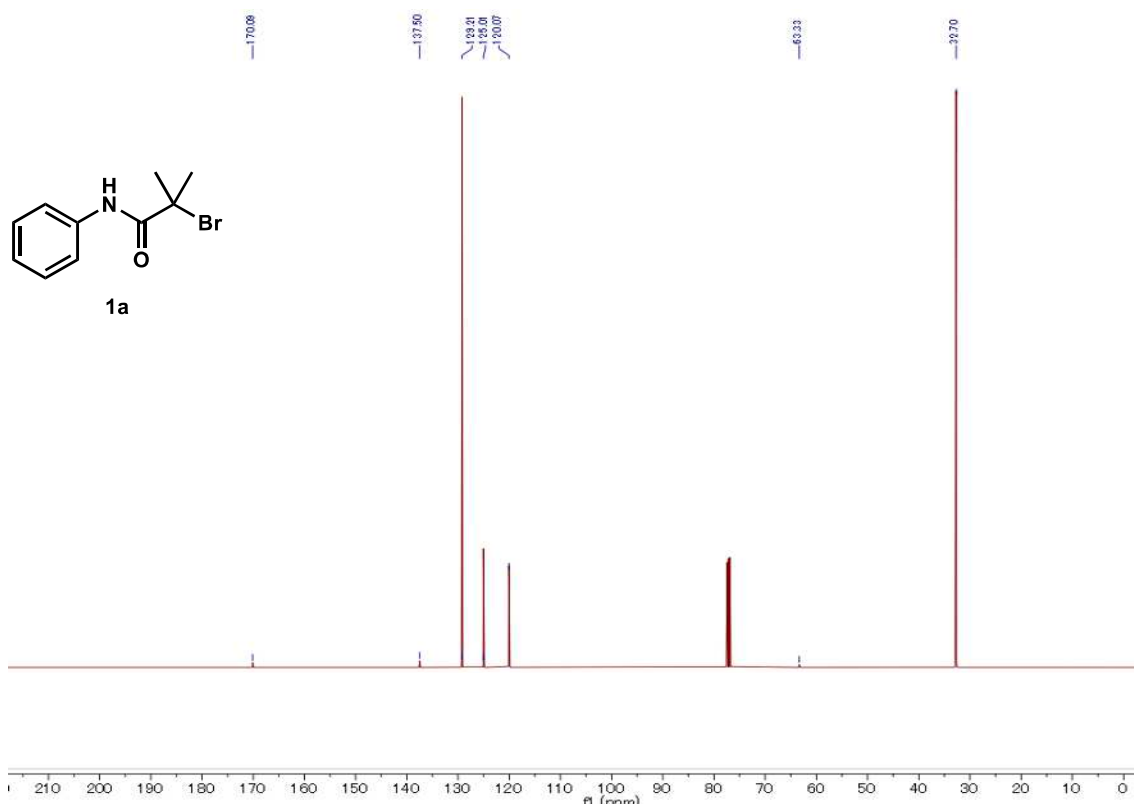
Substrate **1a** (121.1 mg, 0.50 mmol), substrate **2a** (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv,  $E : Z = 0 : 100$ ) and  $\text{FeCl}_2$  (3.2 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) were sequentially added under air to a drum vial equipped with a stir bar and a screw cap. After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (1.0 mL) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.17 mL, 1.0 mmol, 2.0 equiv) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 1-24 h at 110 °C. After each reaction time, the yields were determined by NMR analysis.

第9節  $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMR, スペクトル

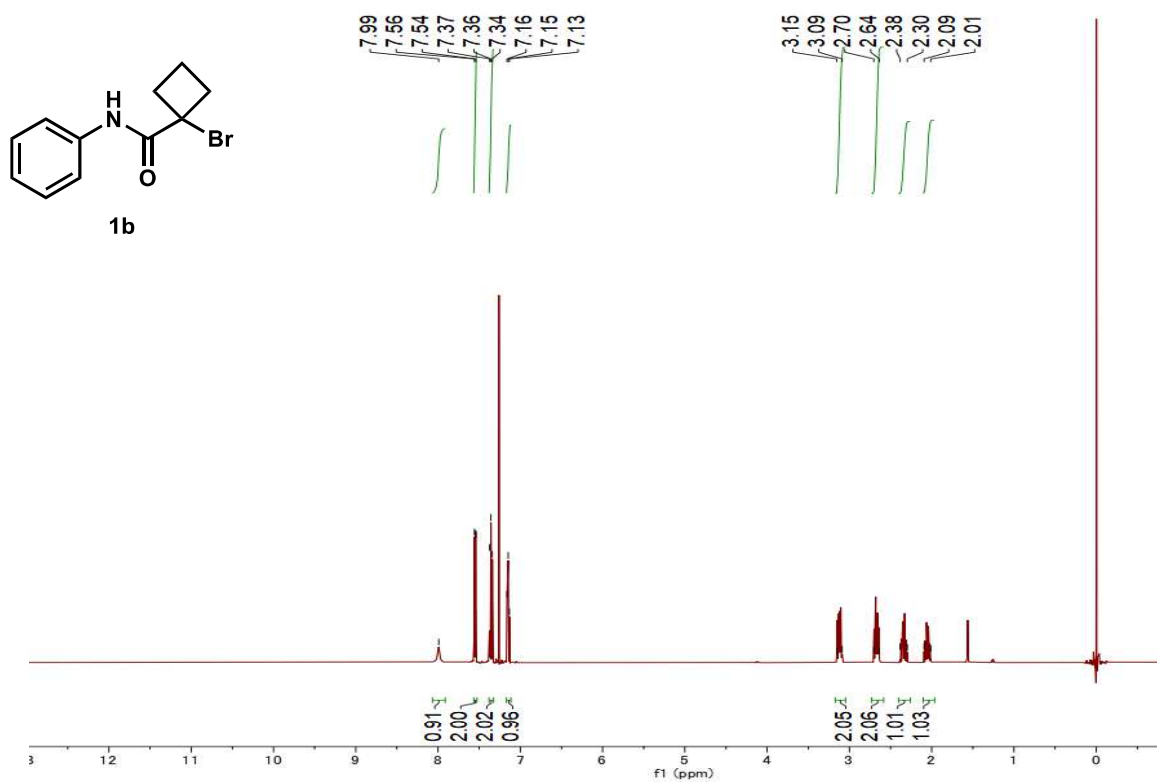
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



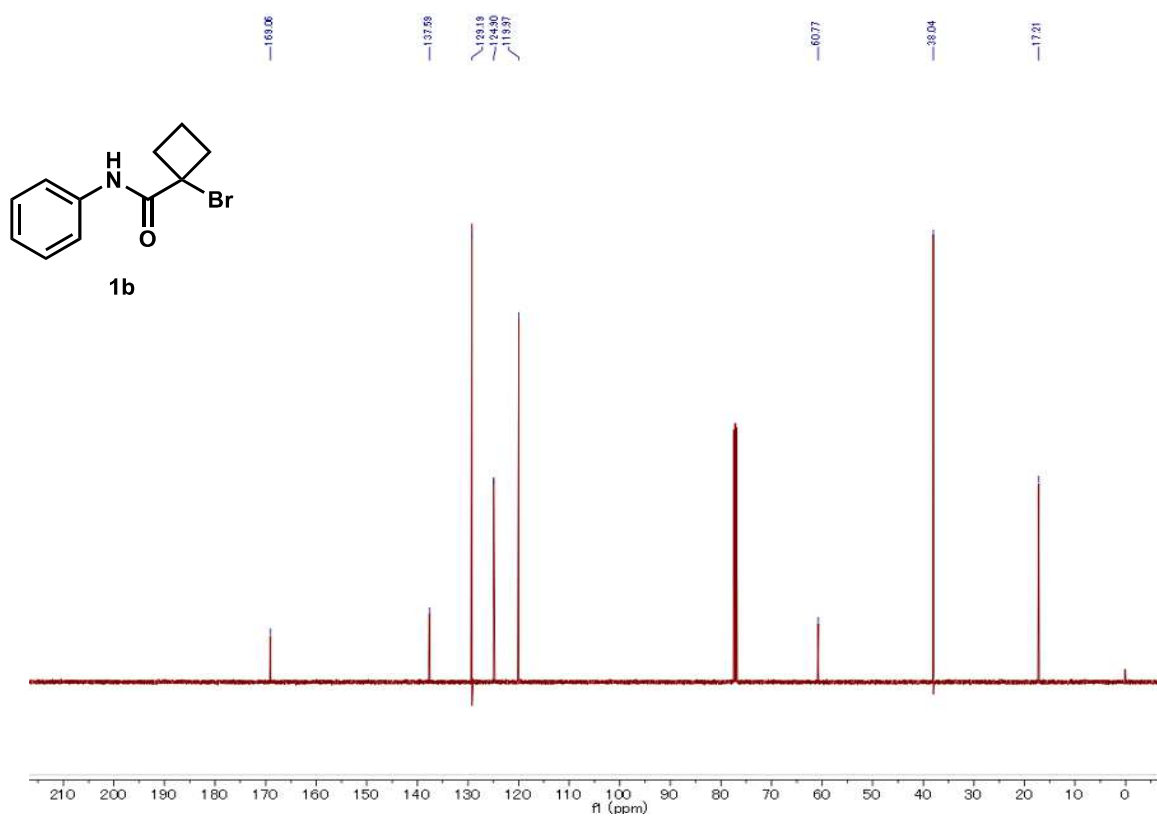
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



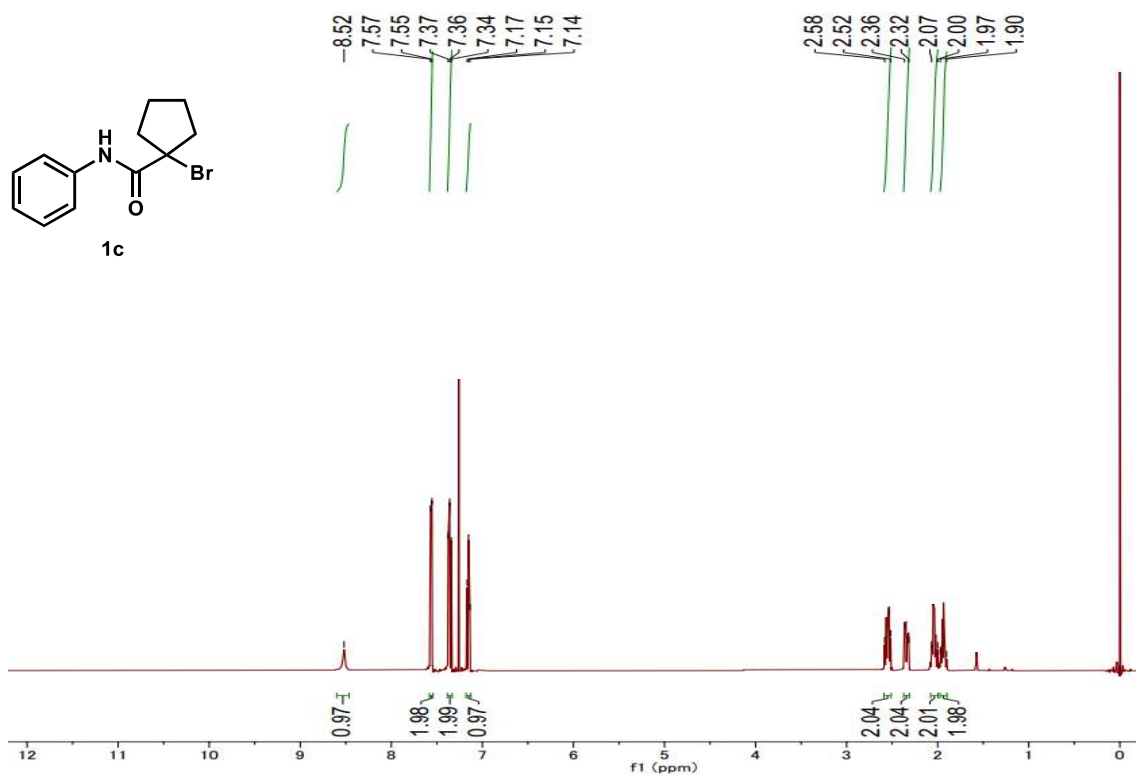
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



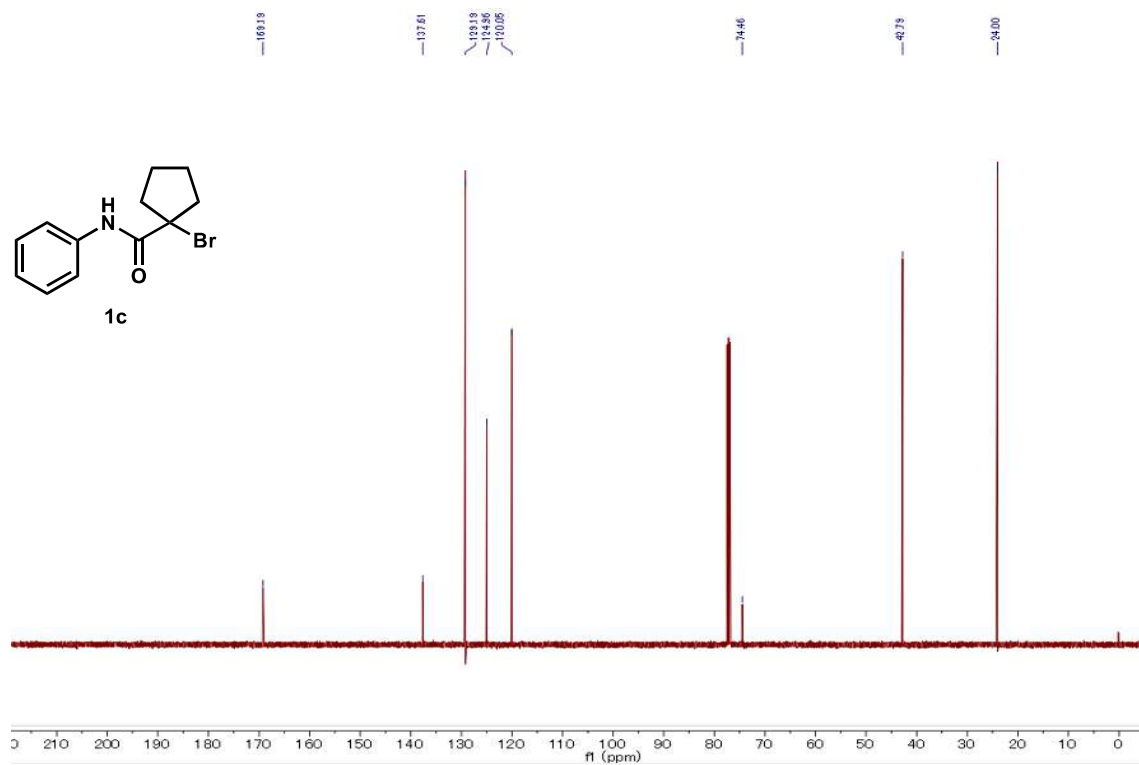
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



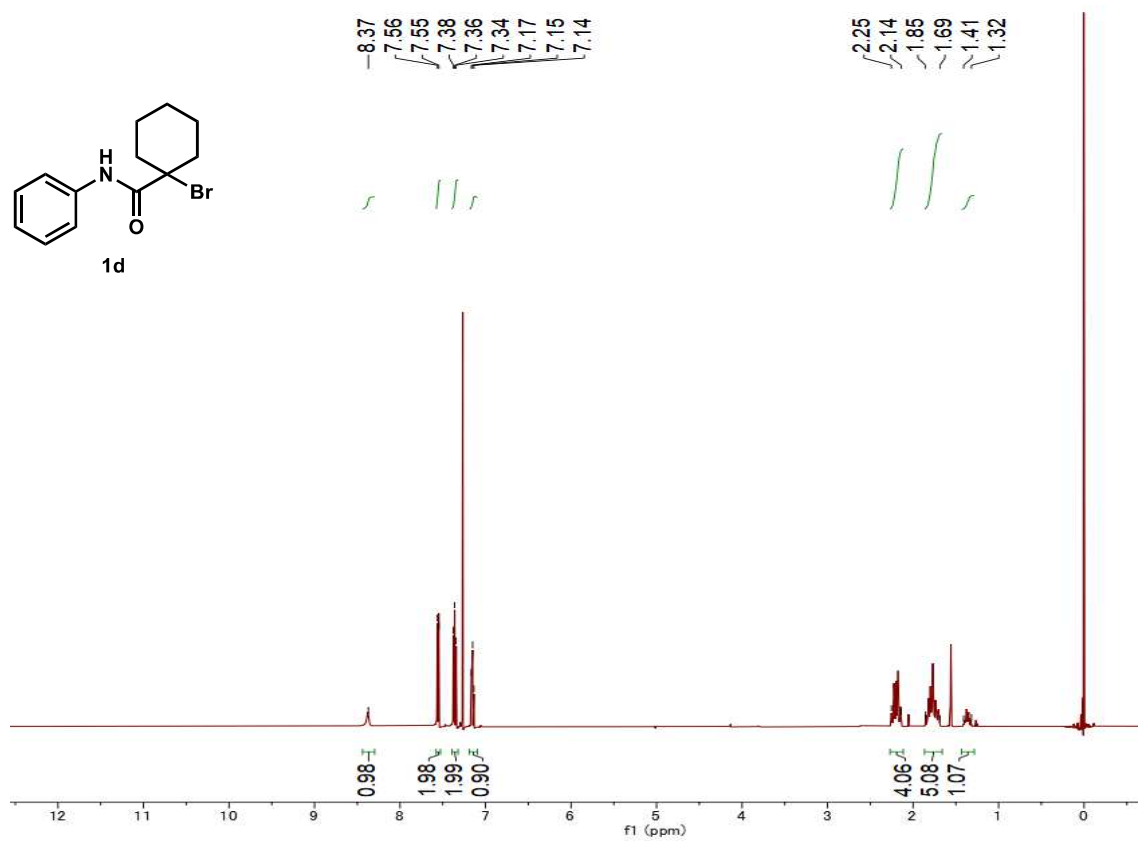
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



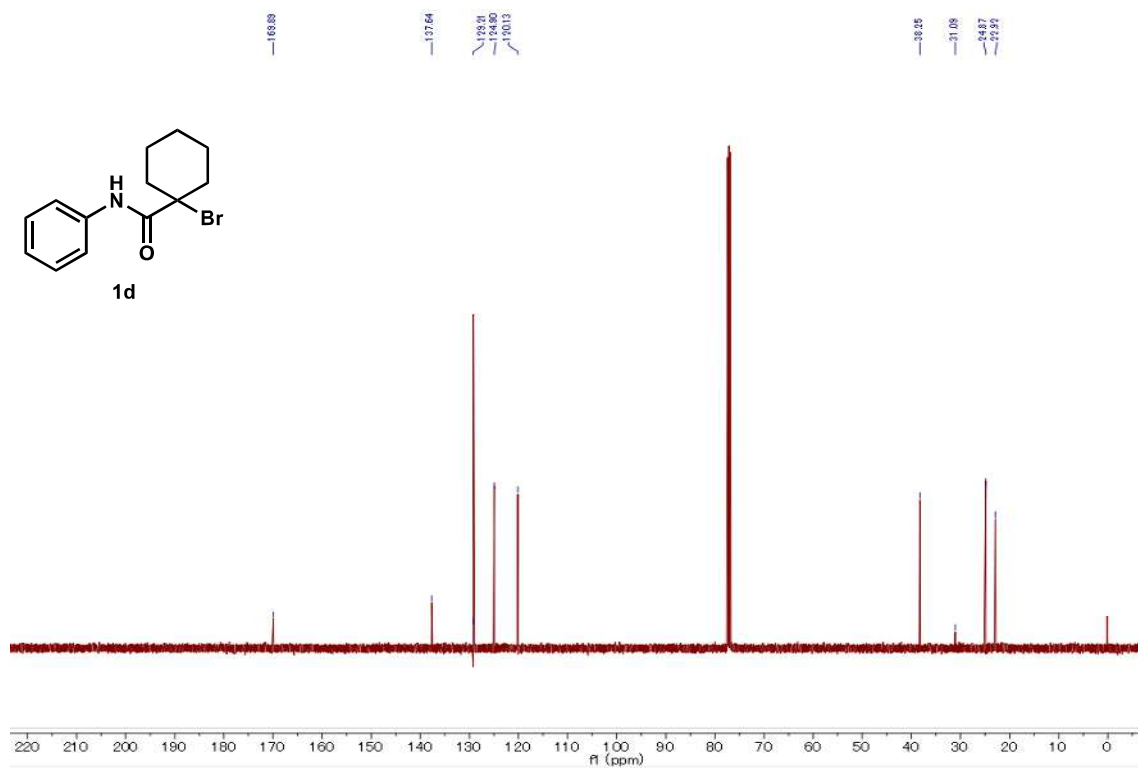
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



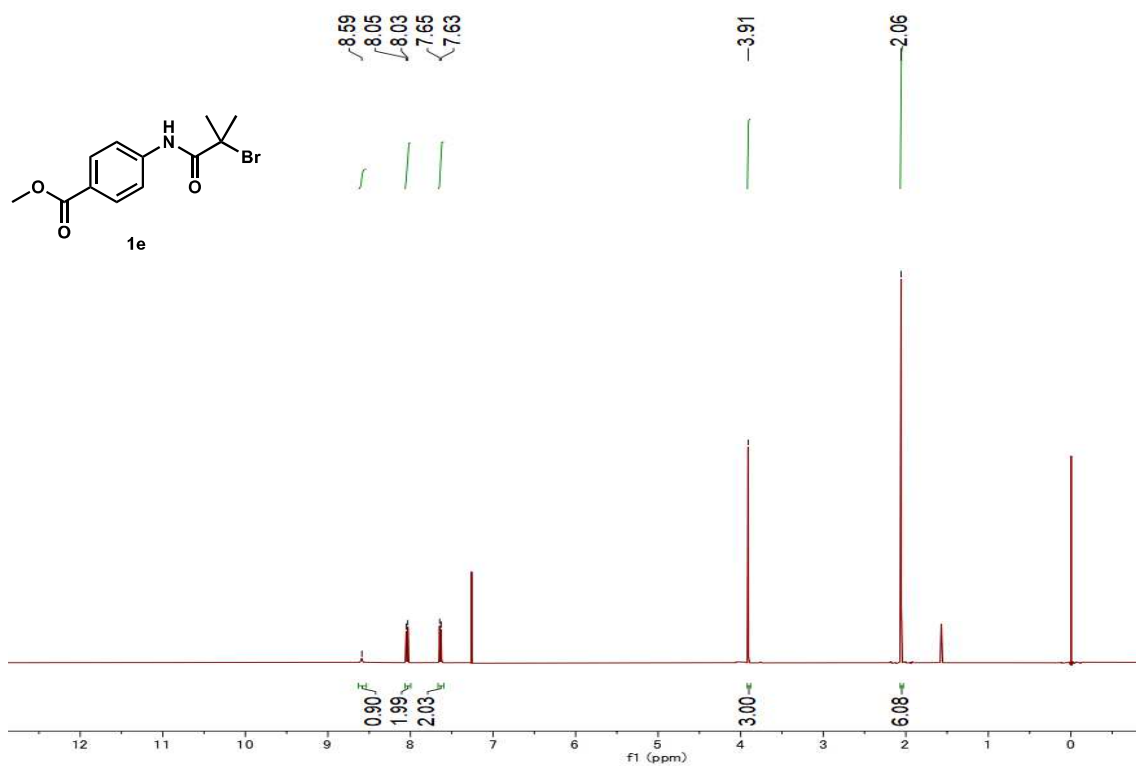
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



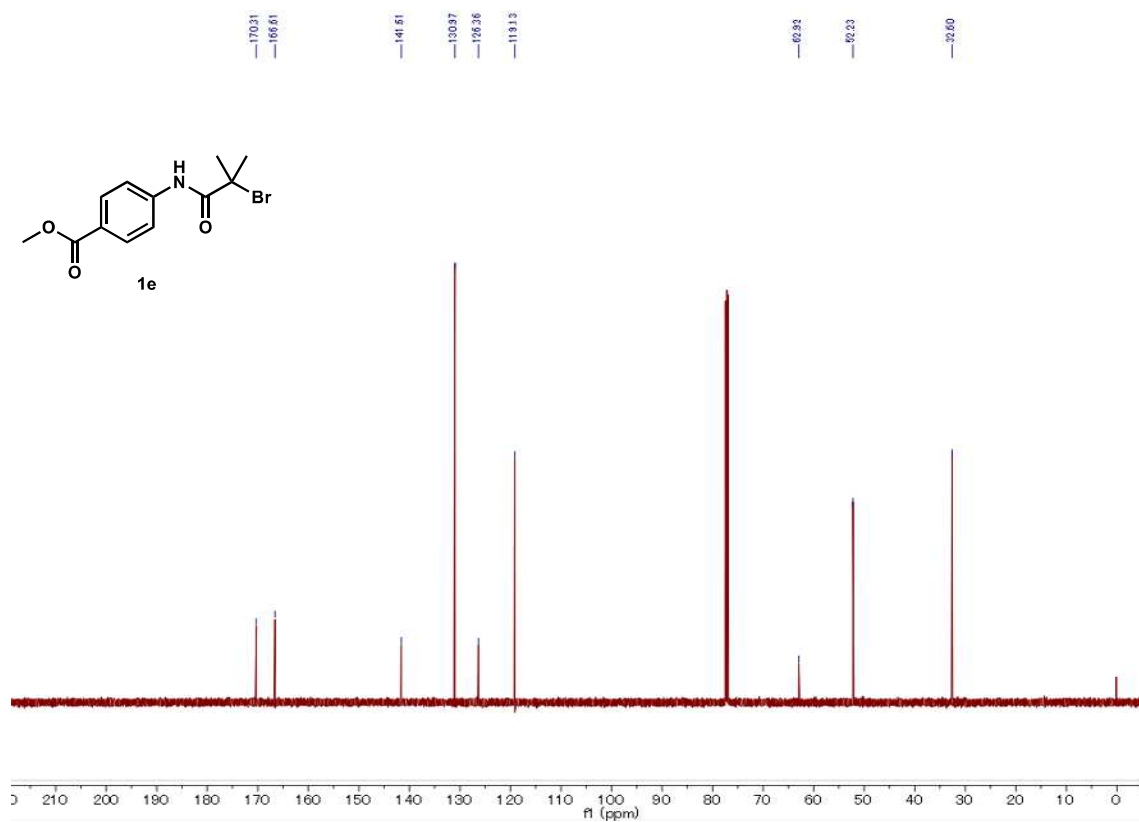
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



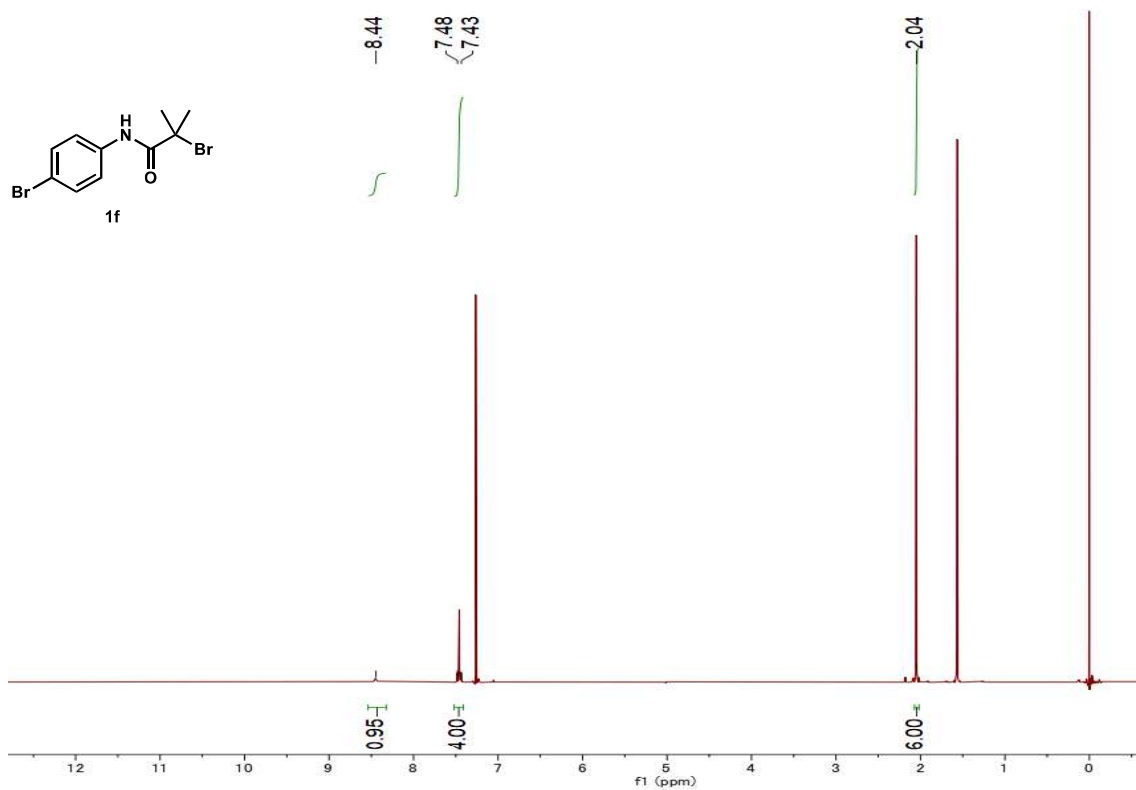
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



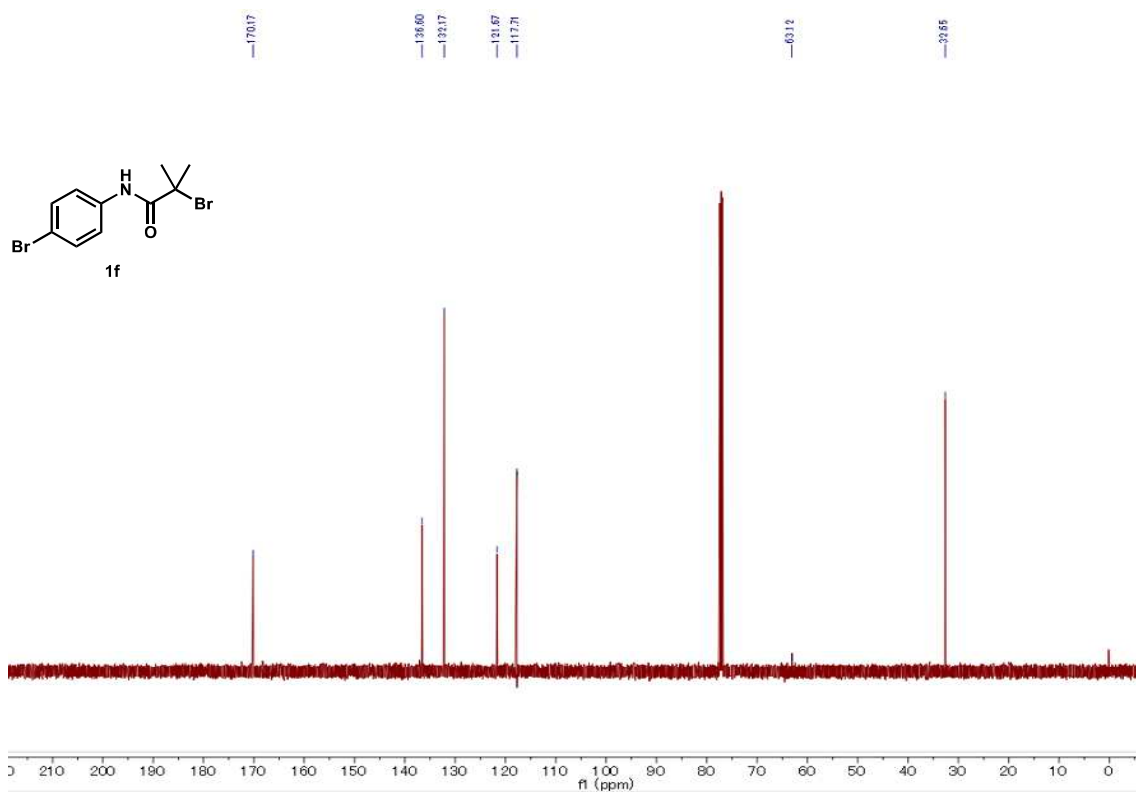
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



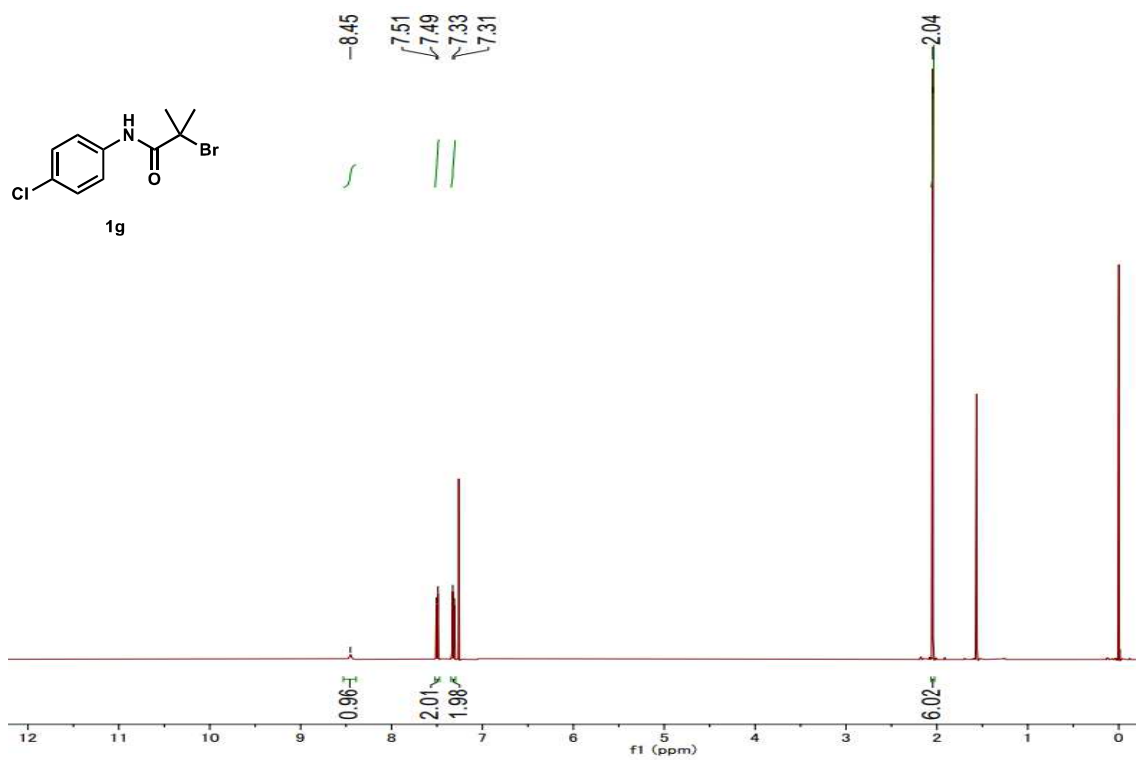
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



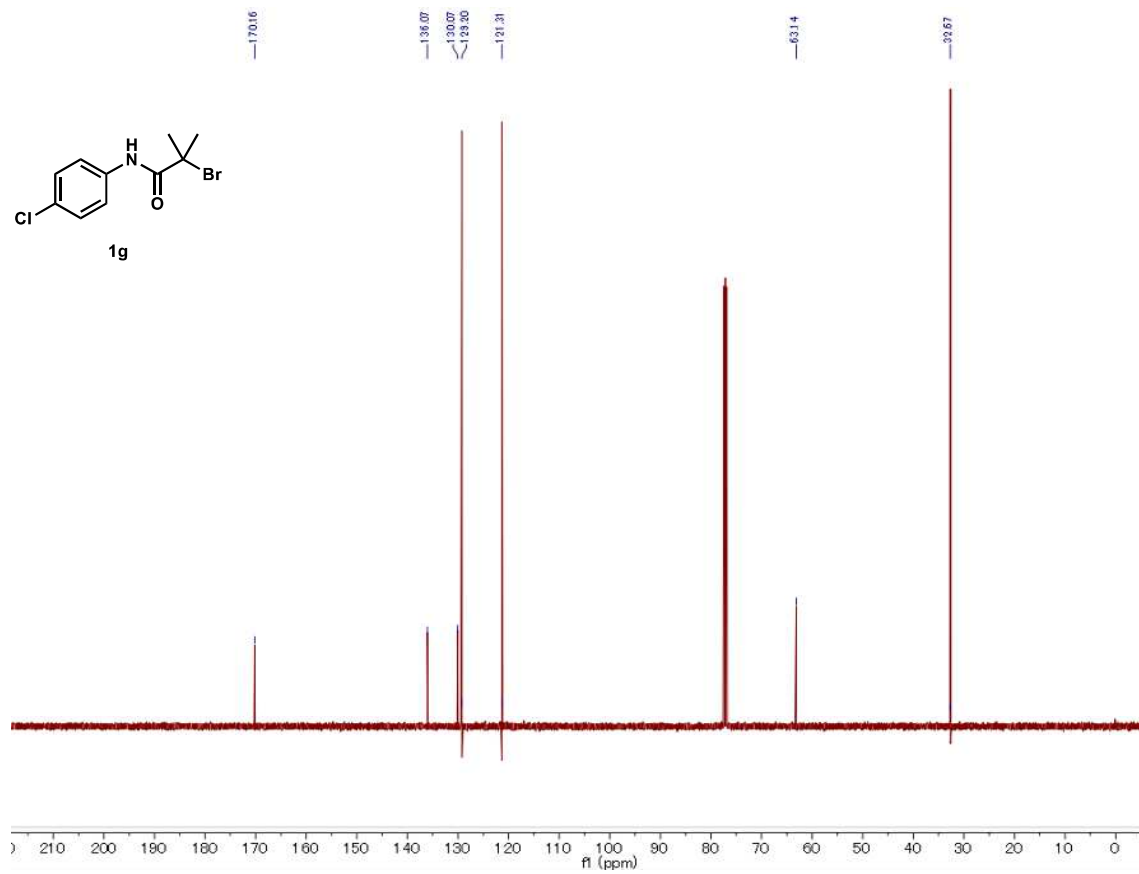
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

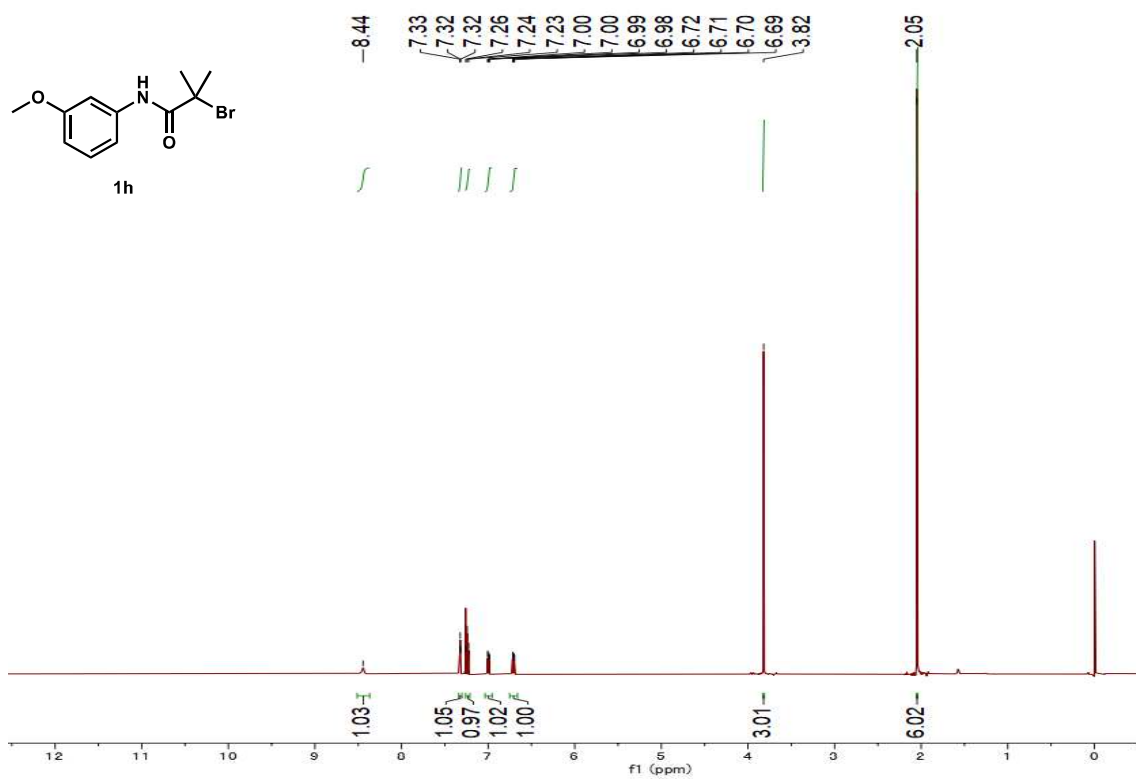


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

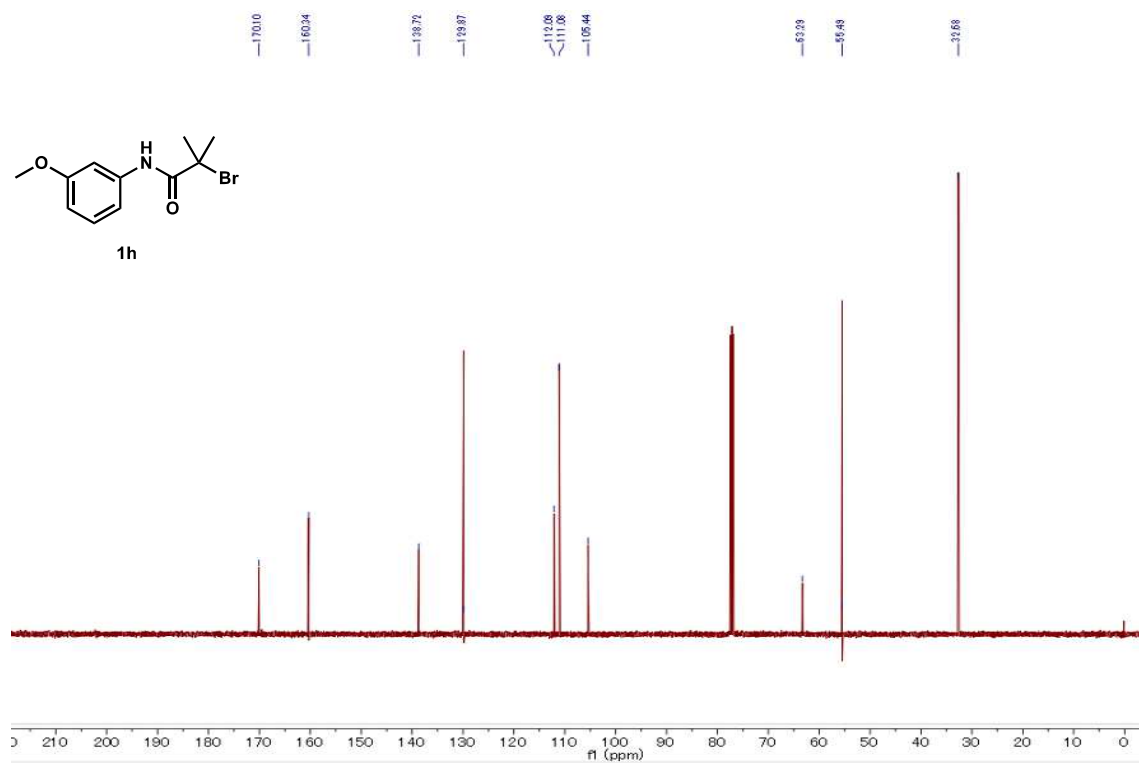




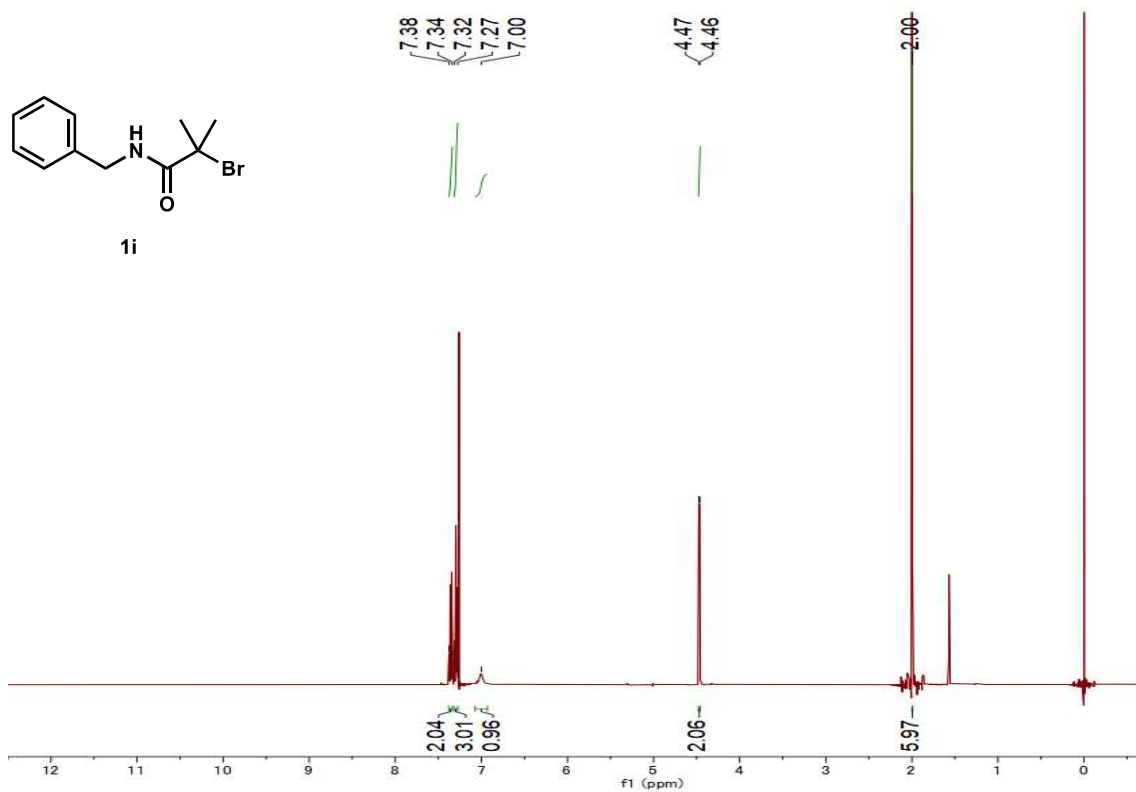
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



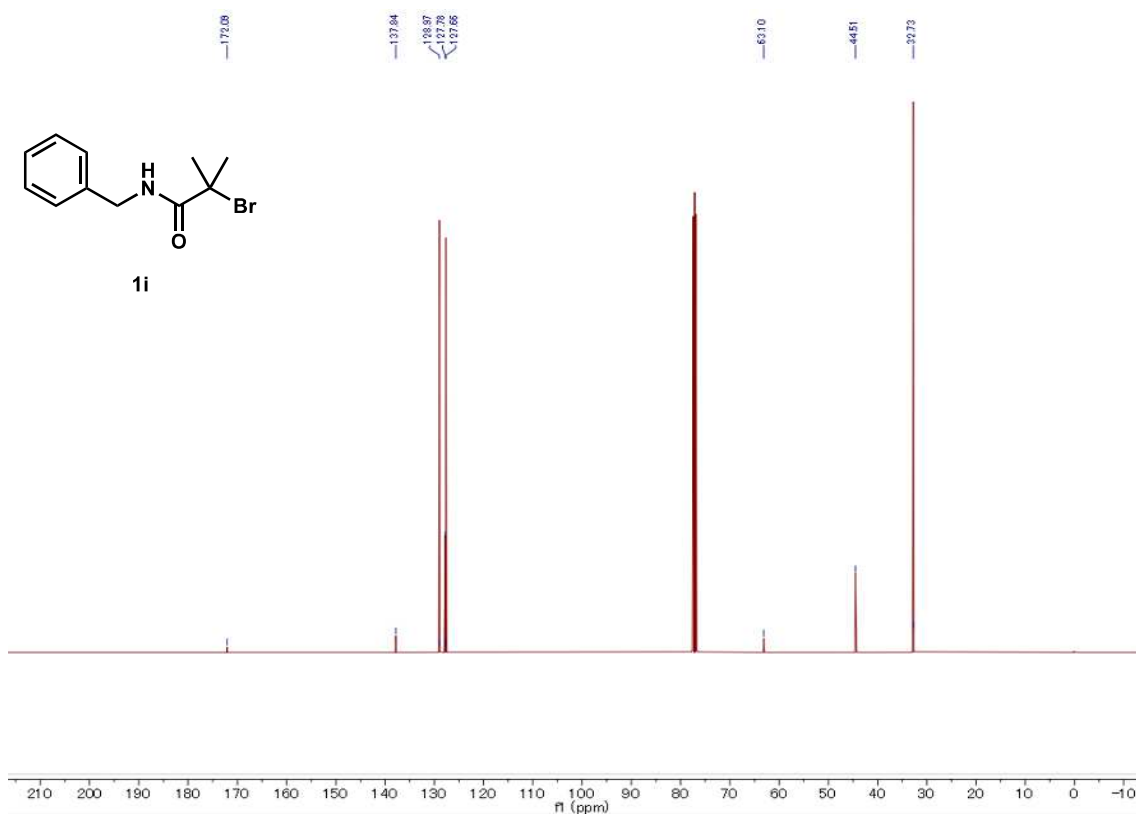
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



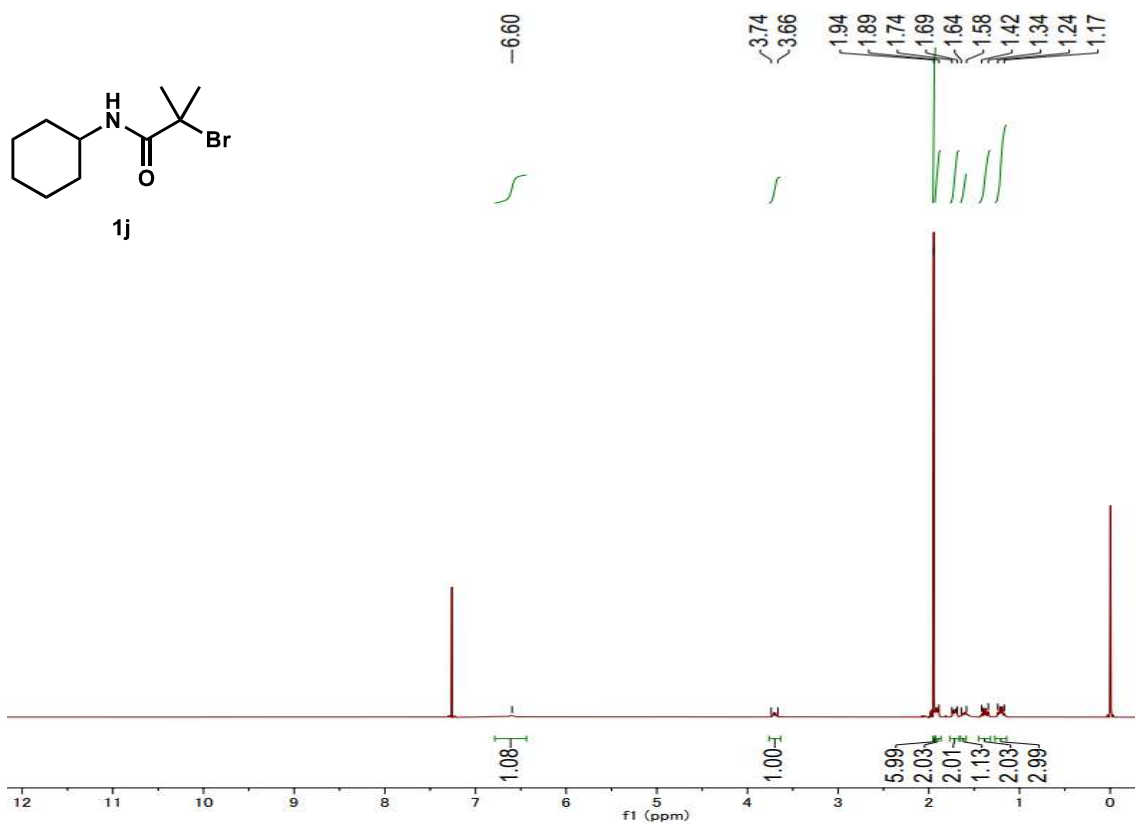
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



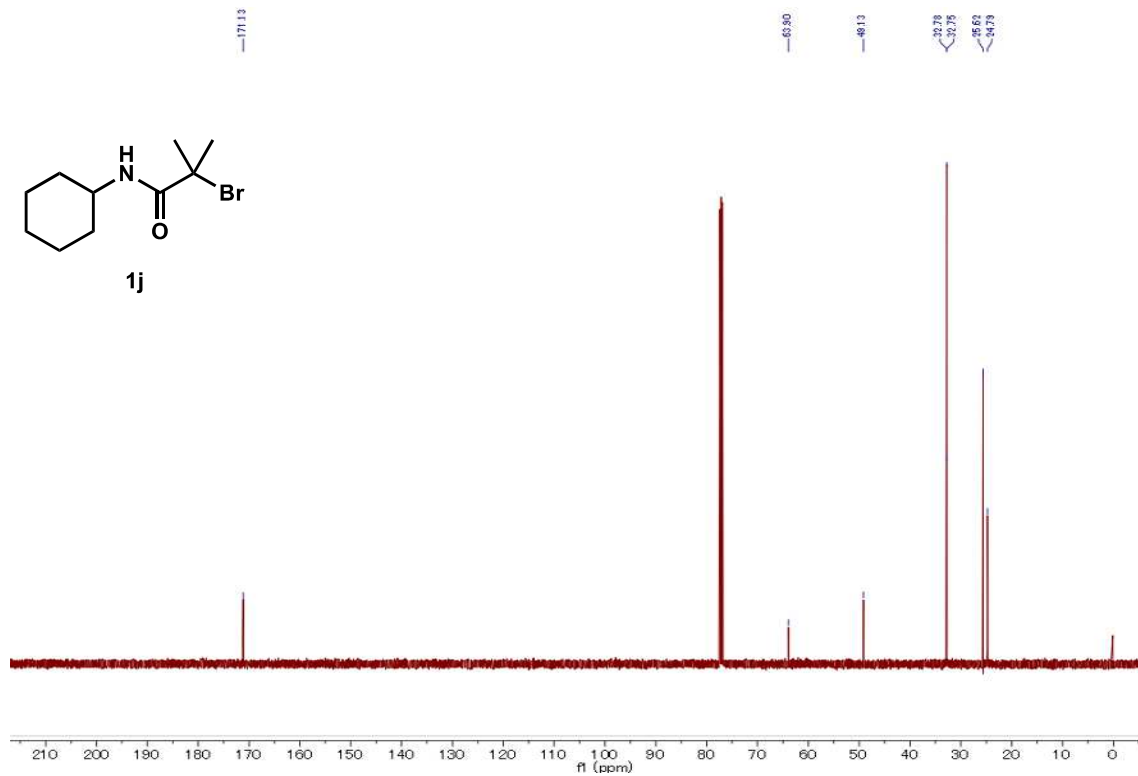
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



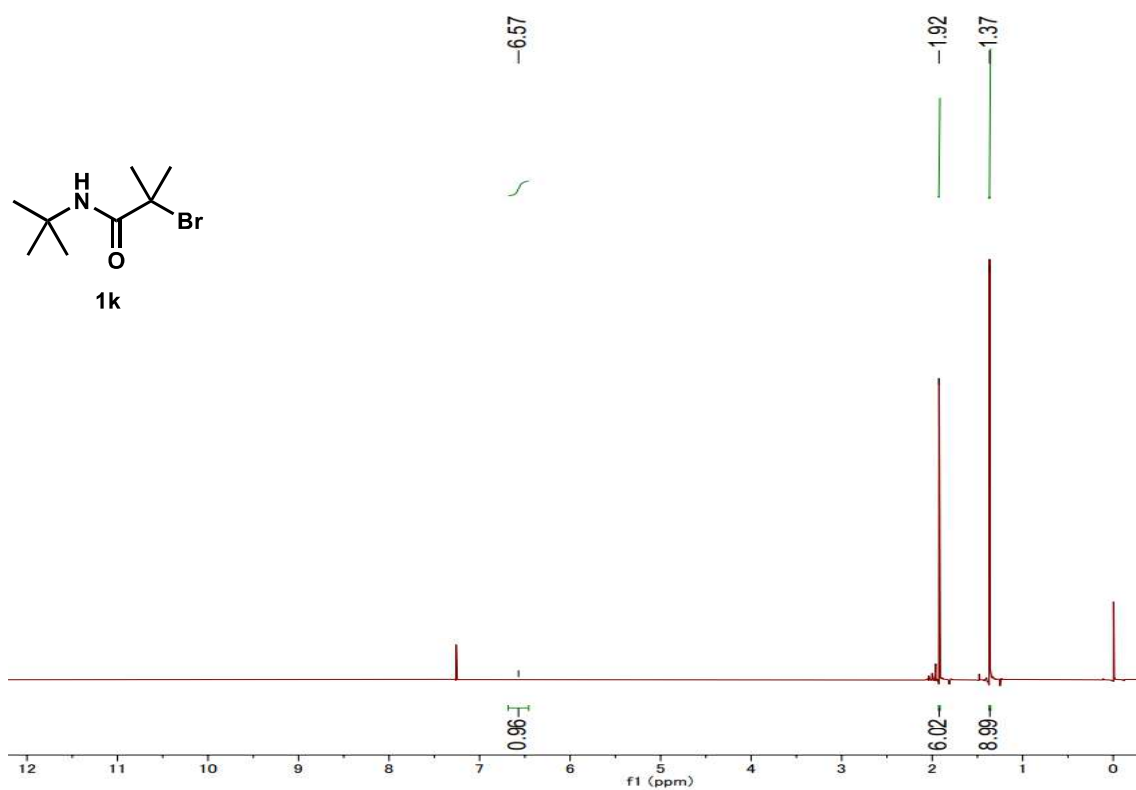
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



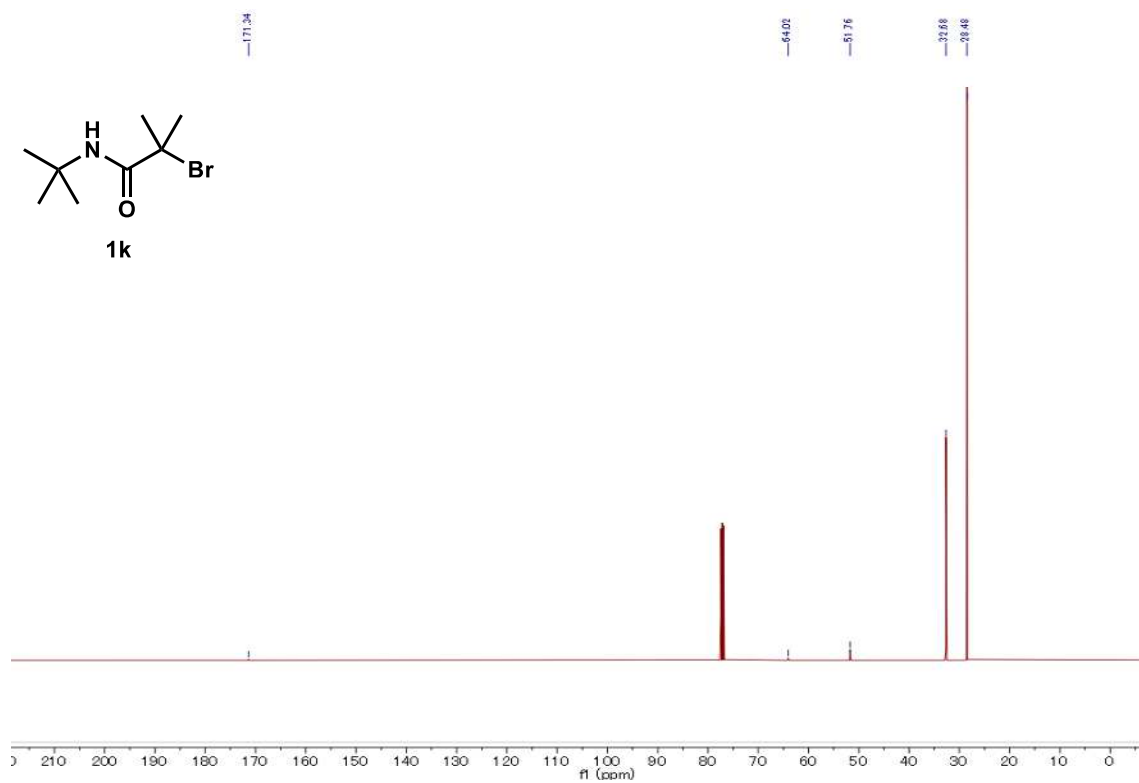
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



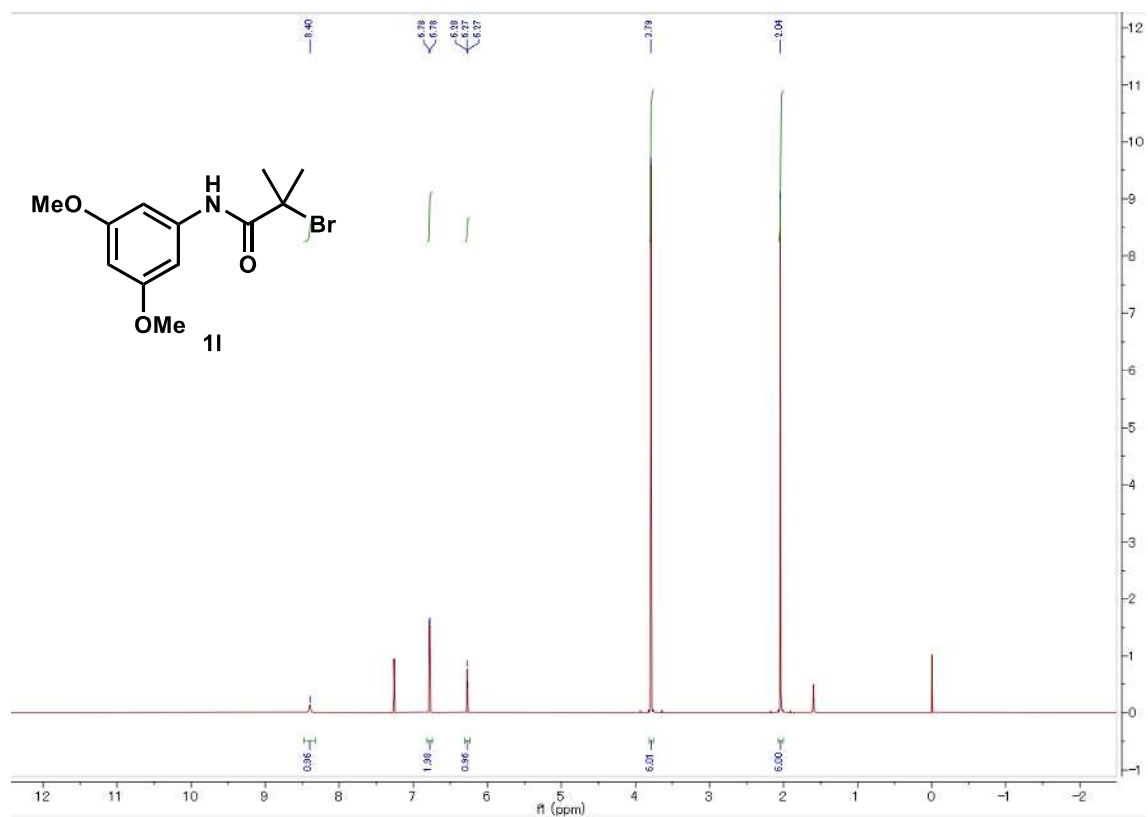
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



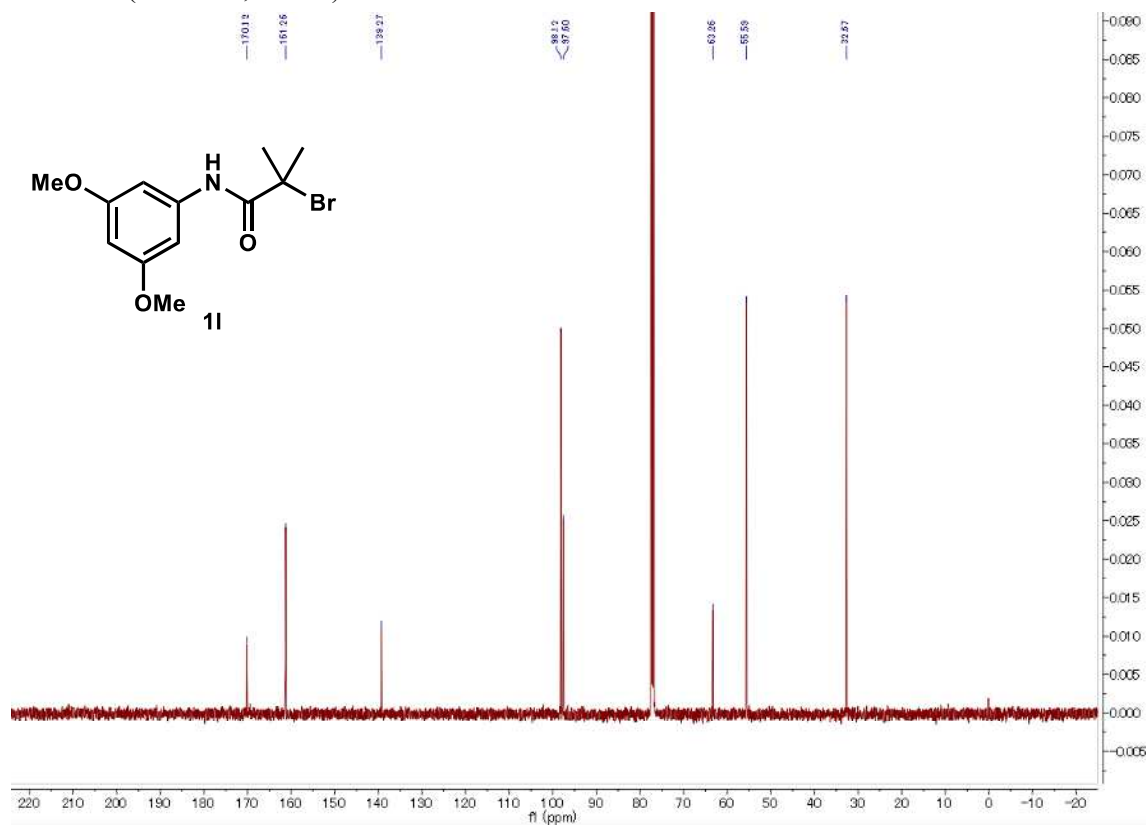
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



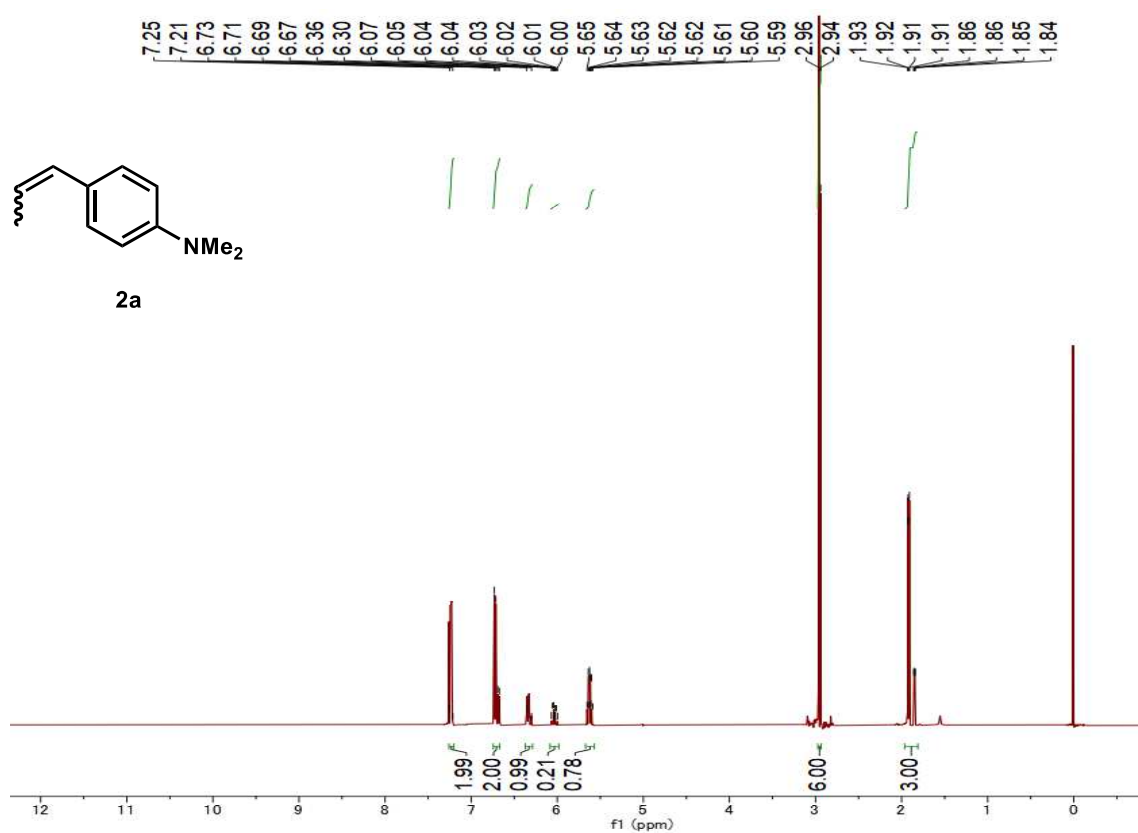
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



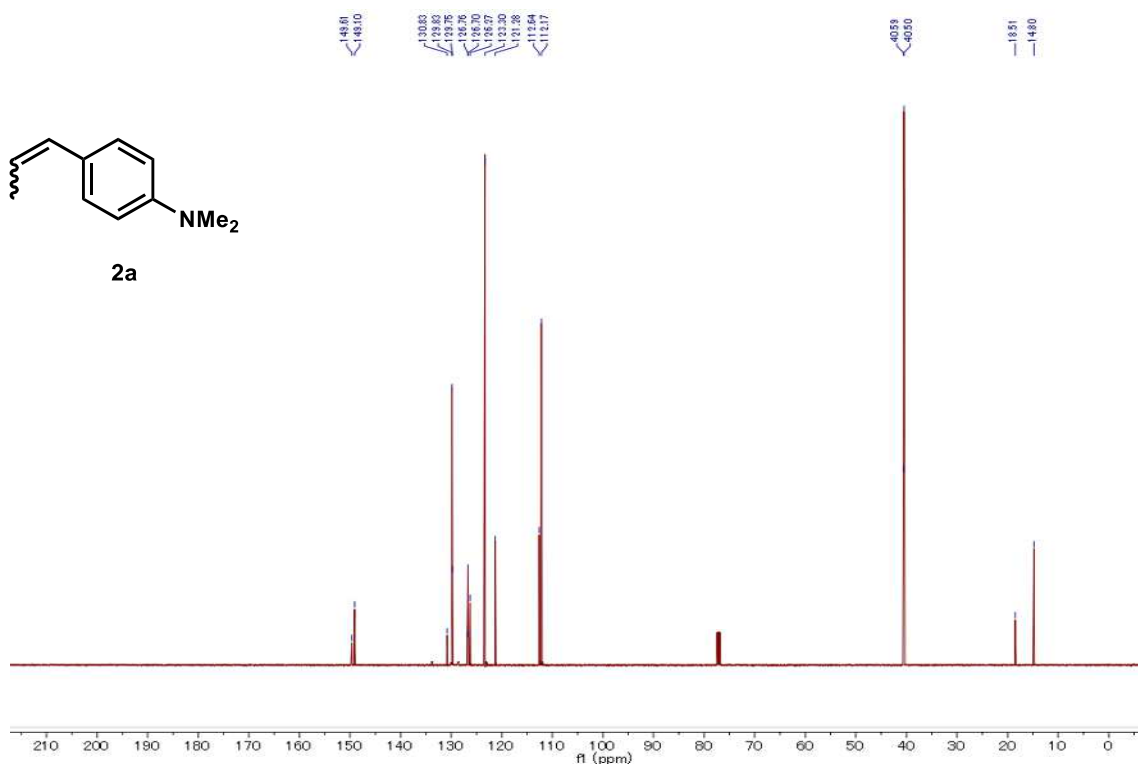
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



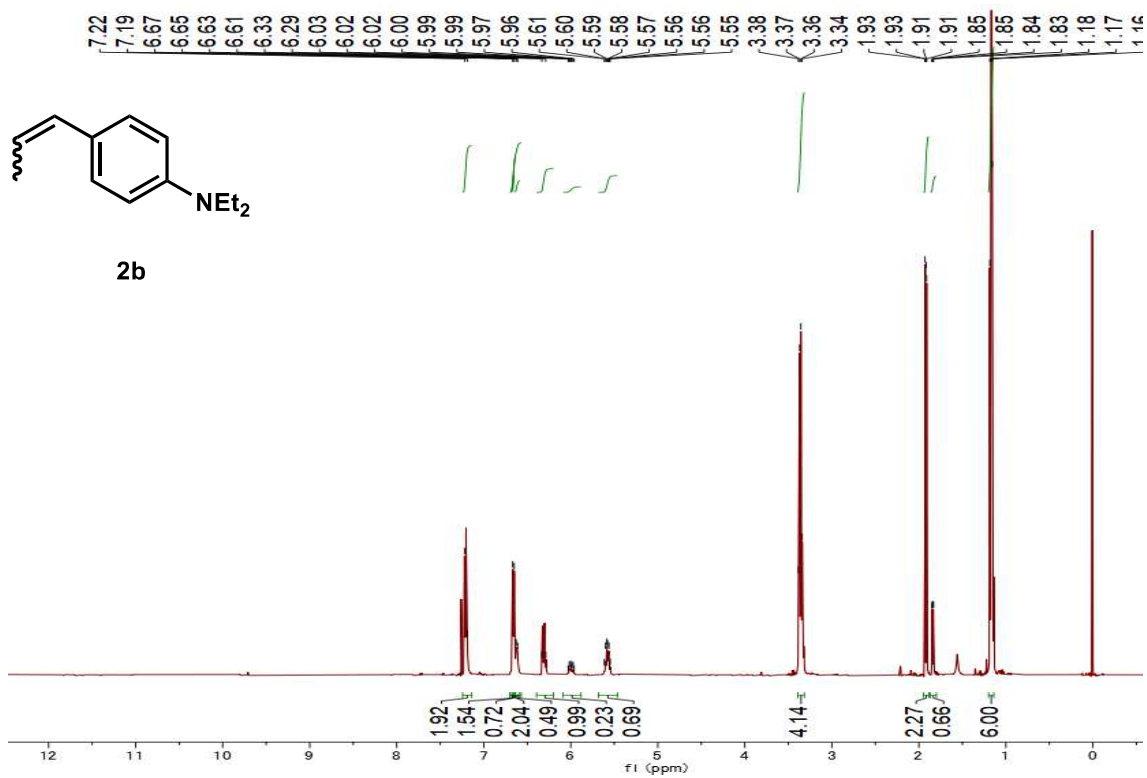
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



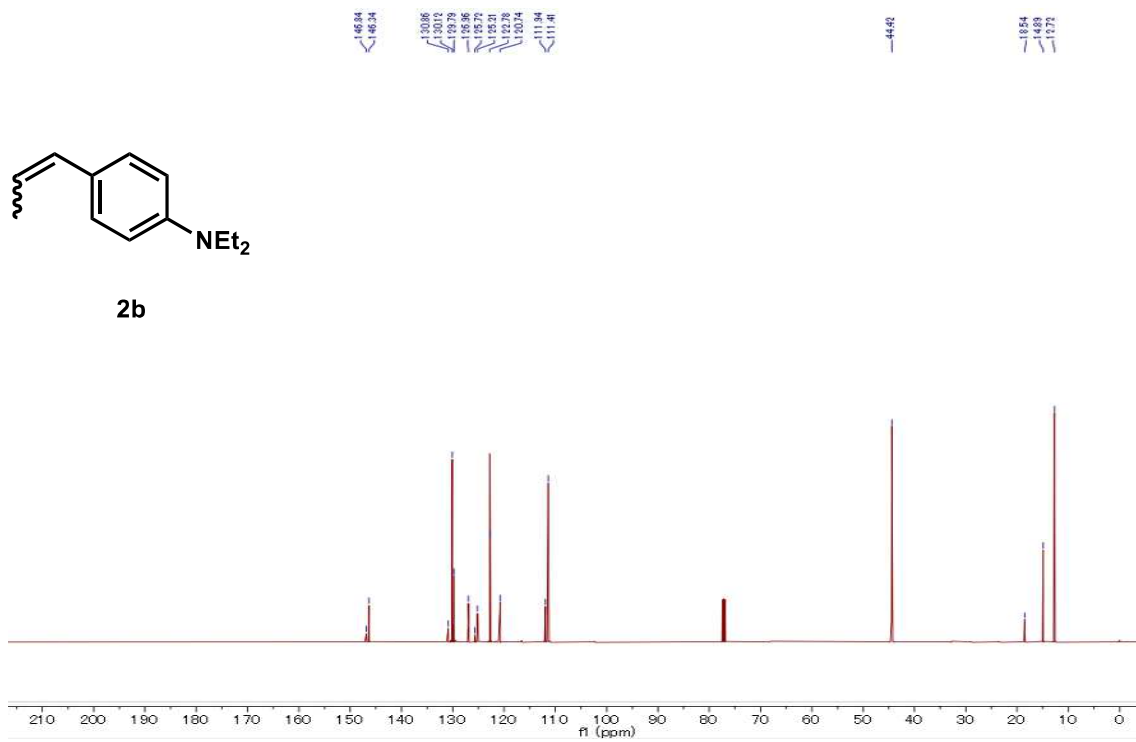
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



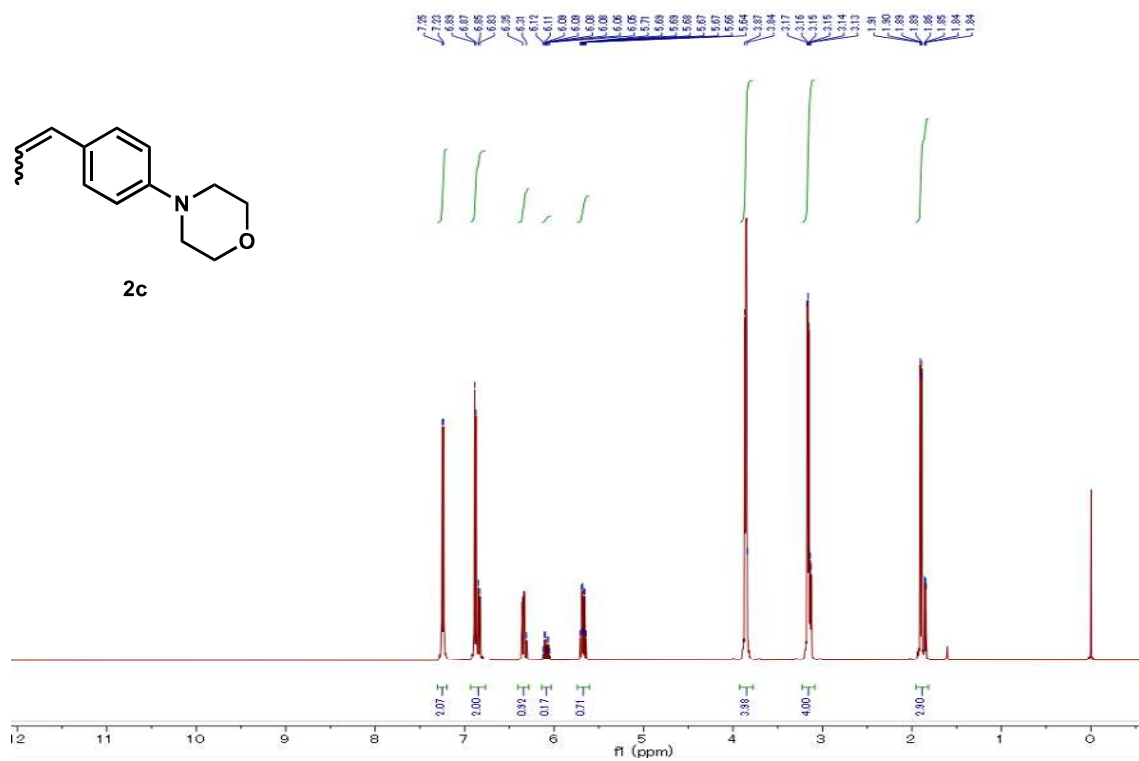
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



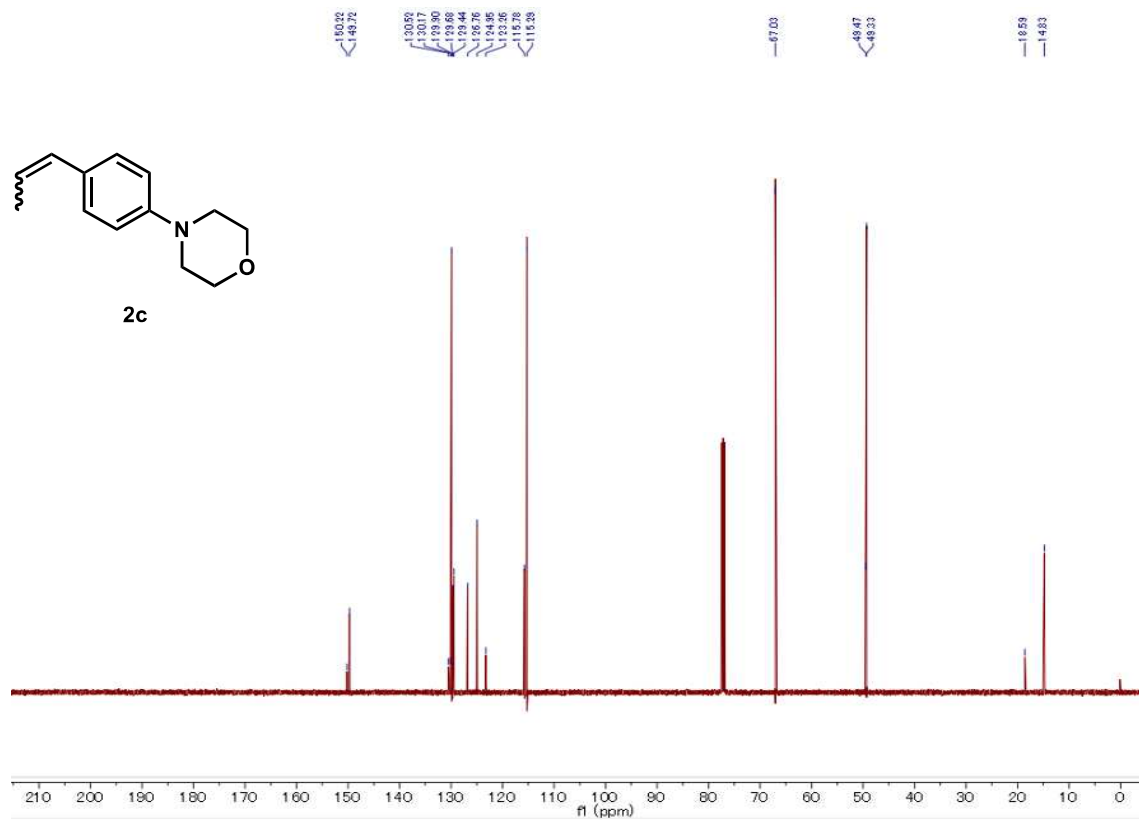
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

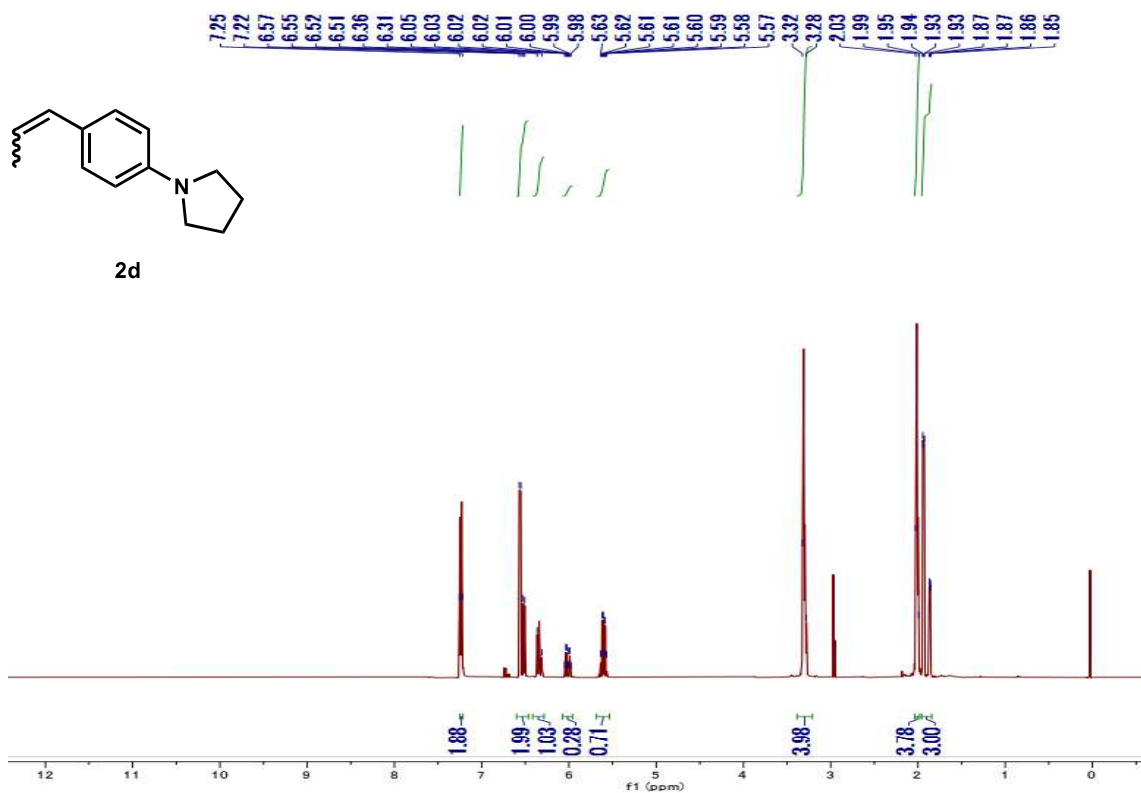


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

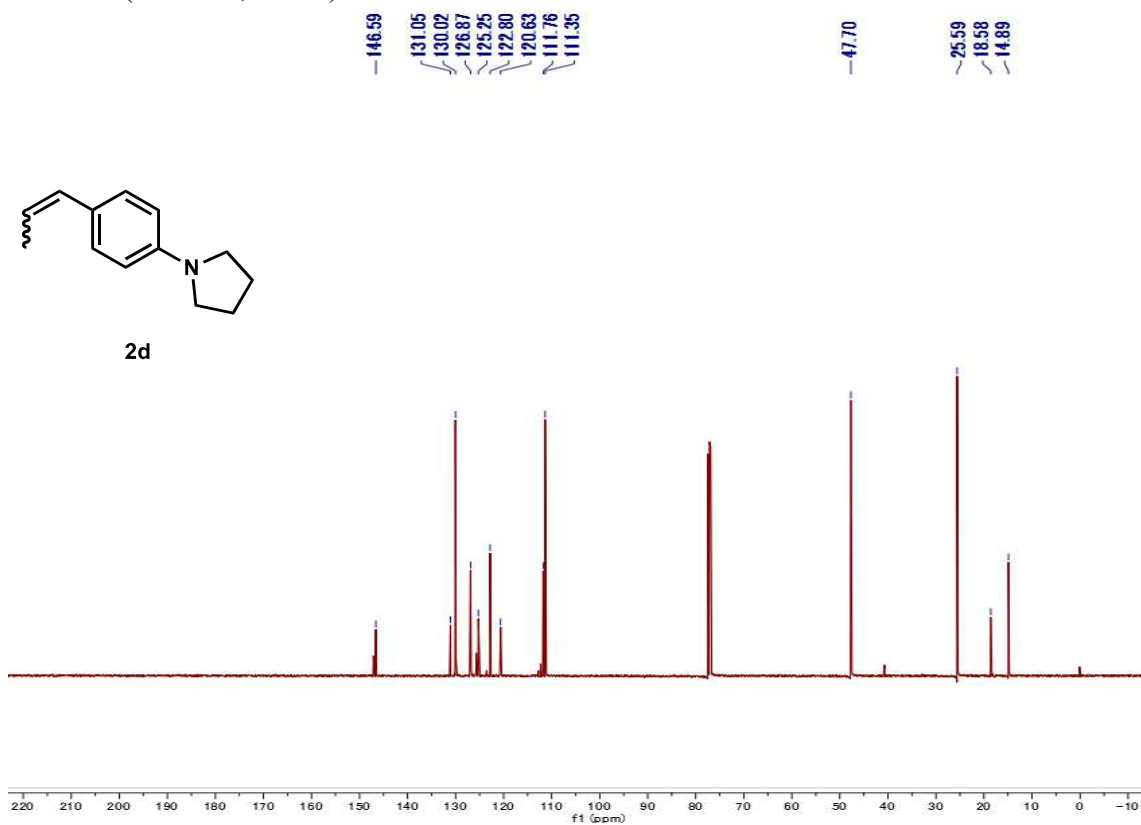




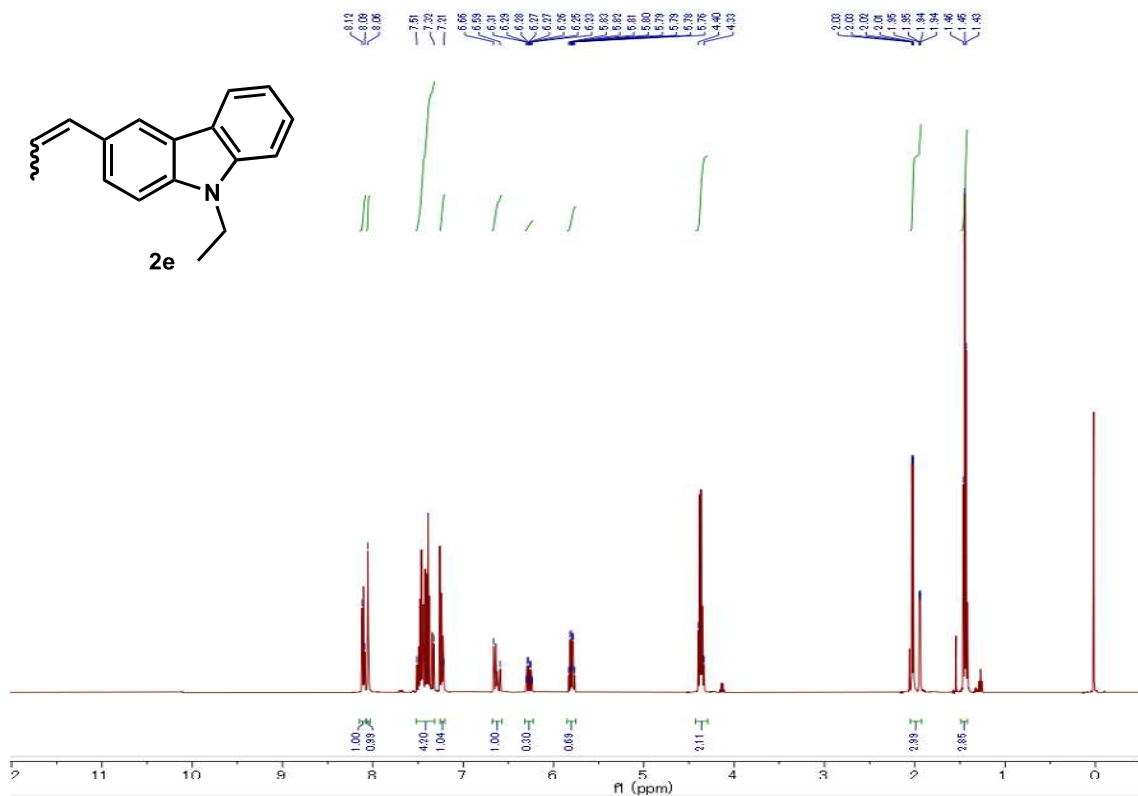
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



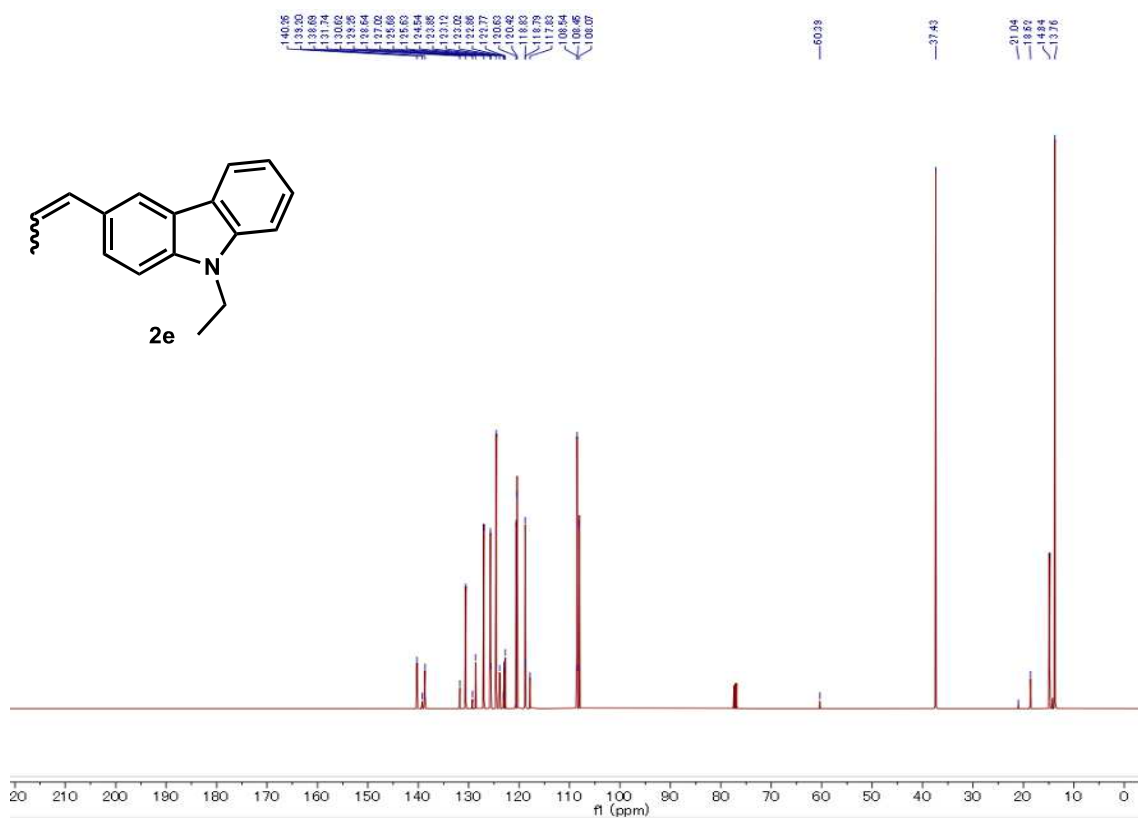
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



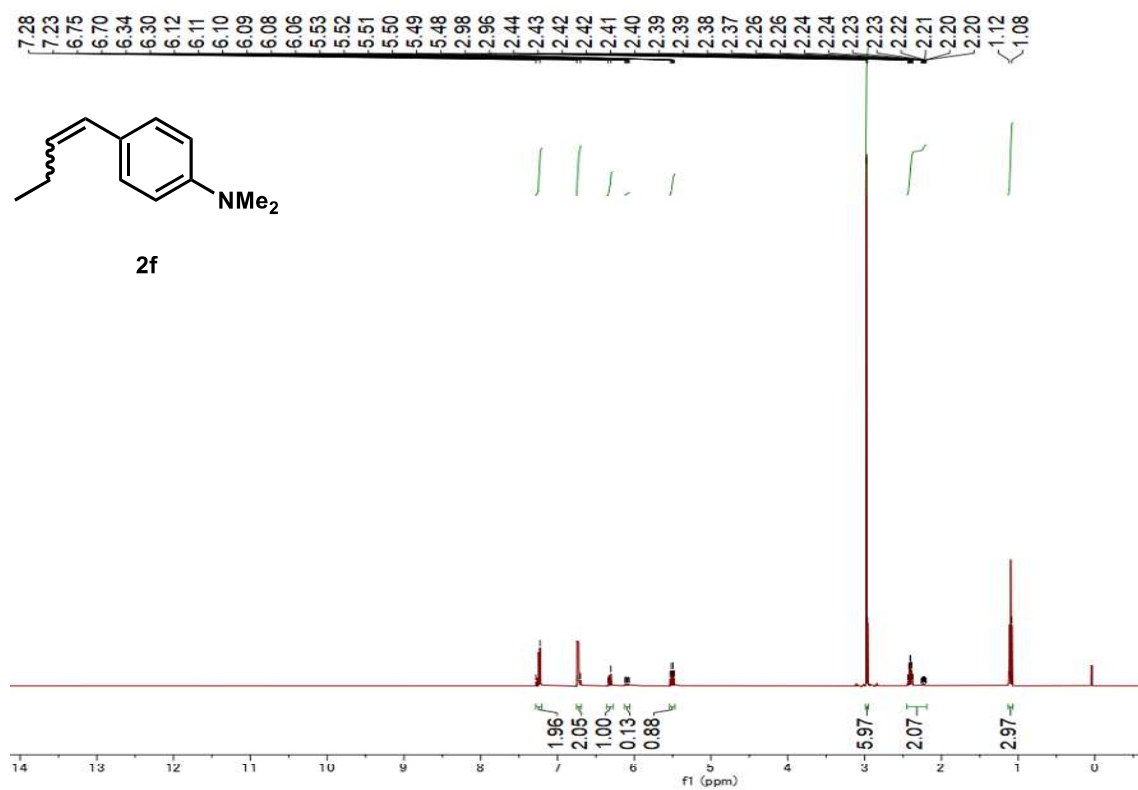
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



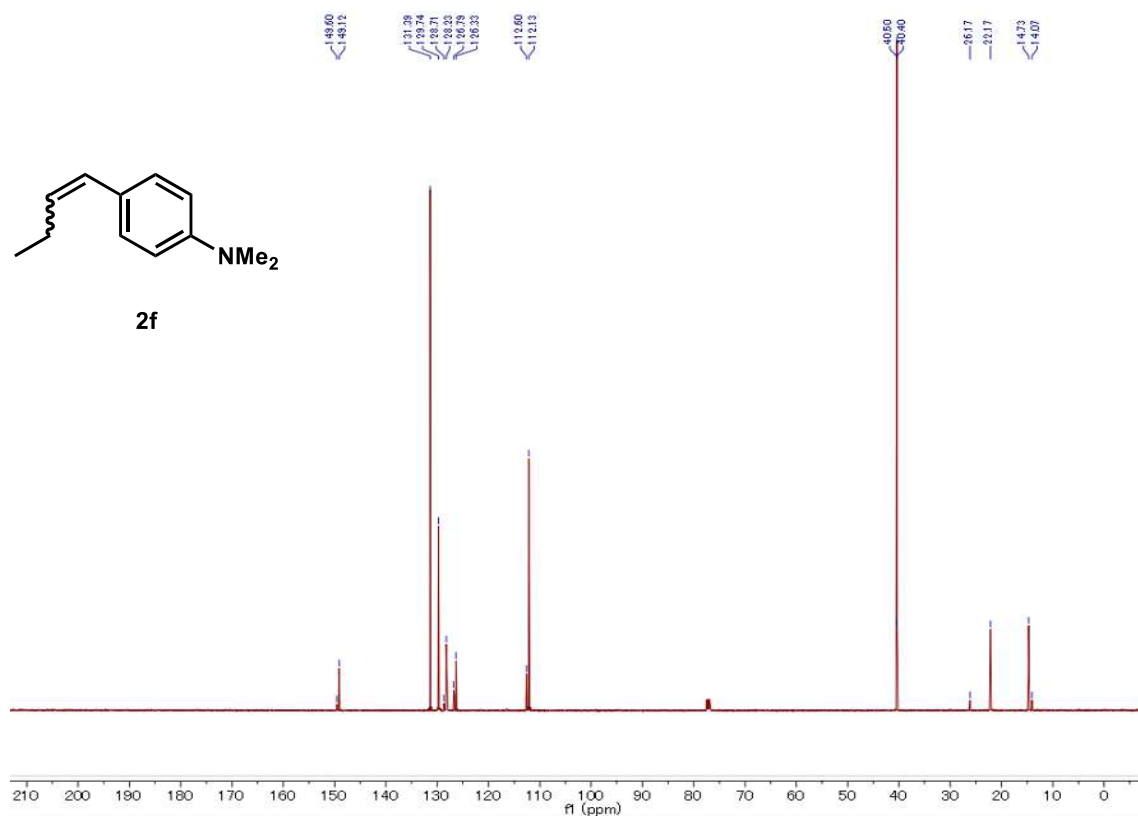
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



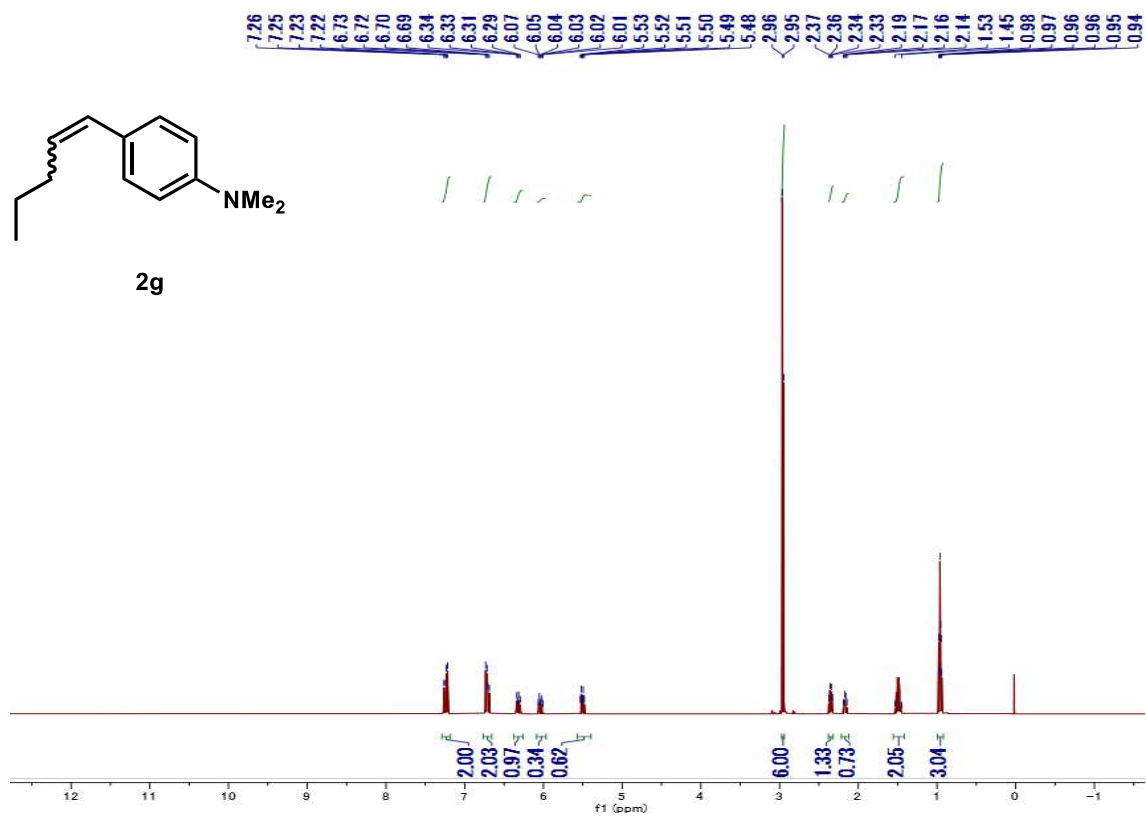
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



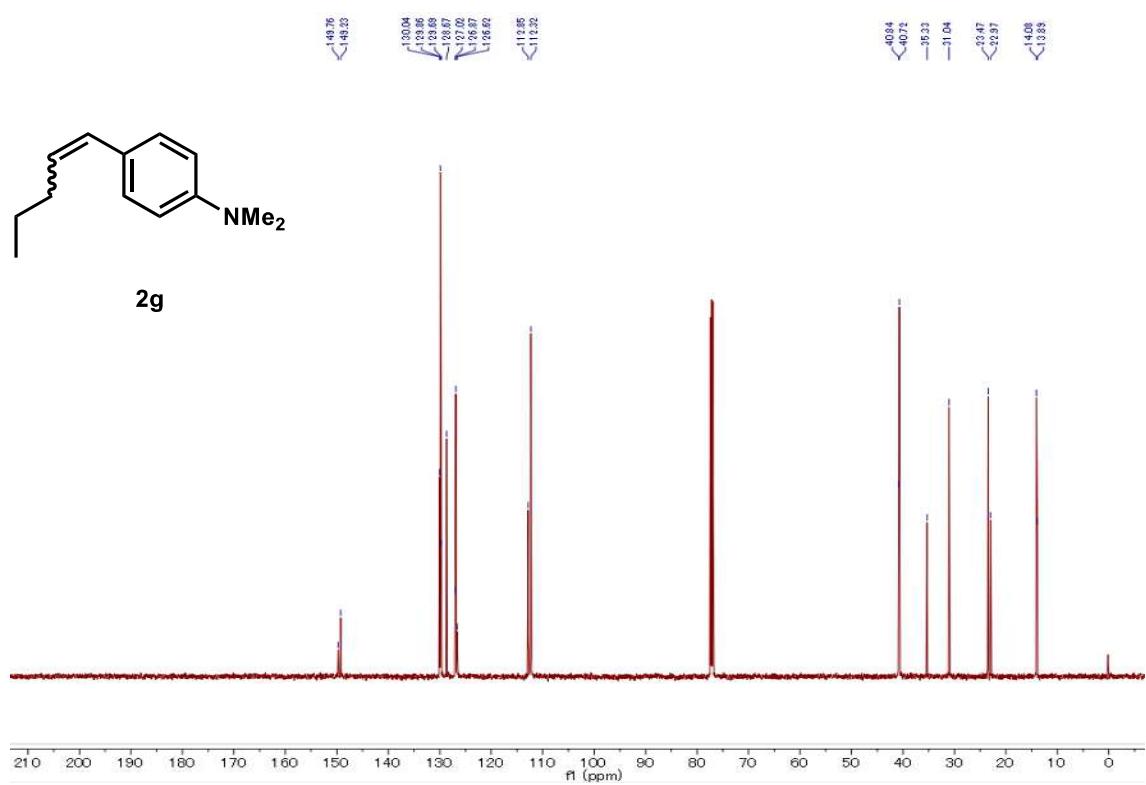
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



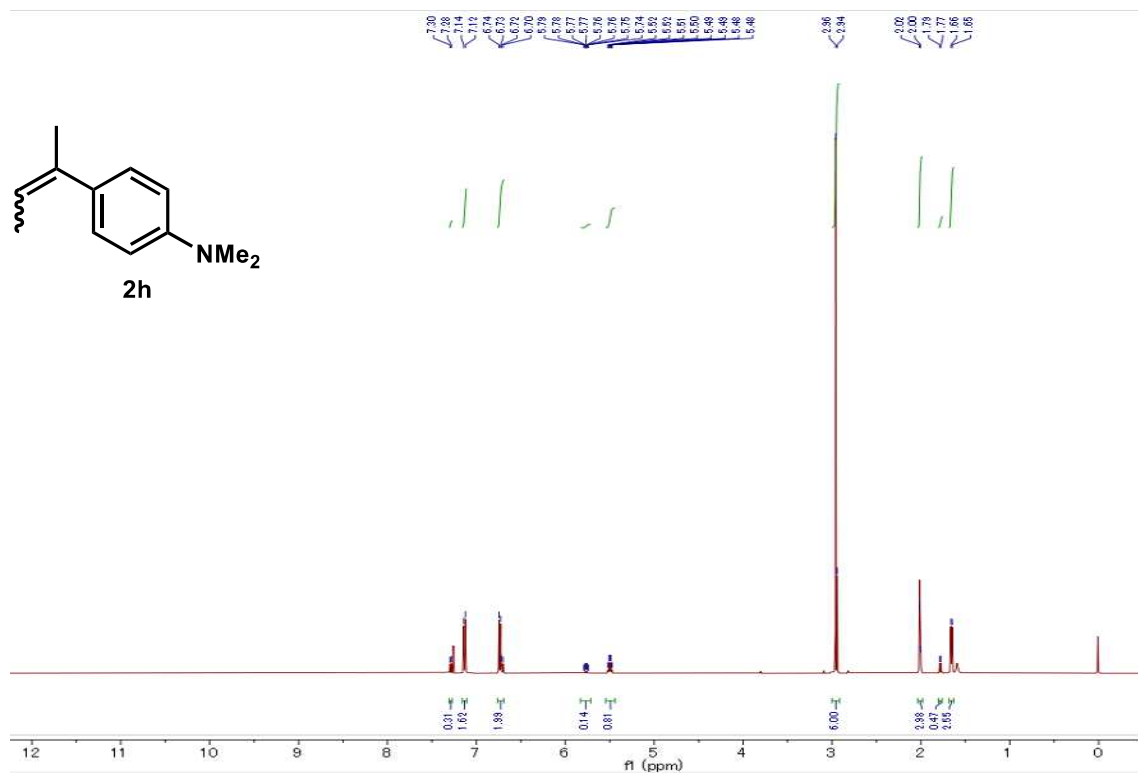
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



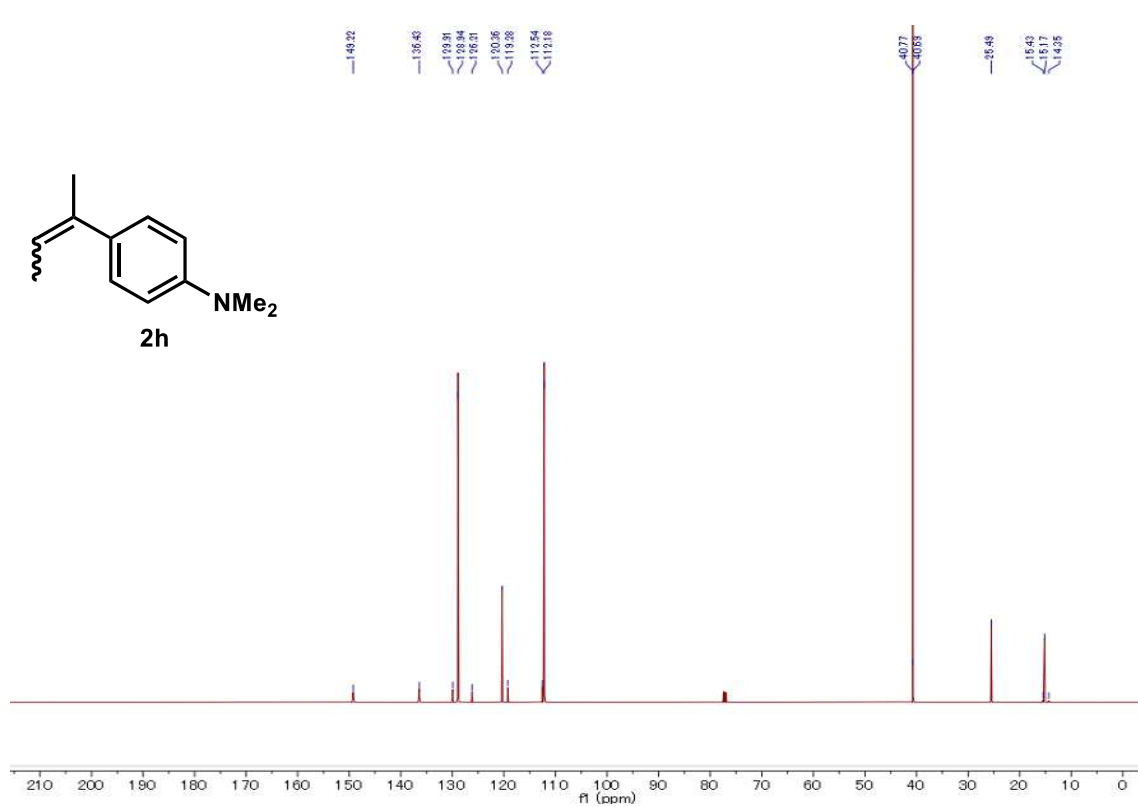
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



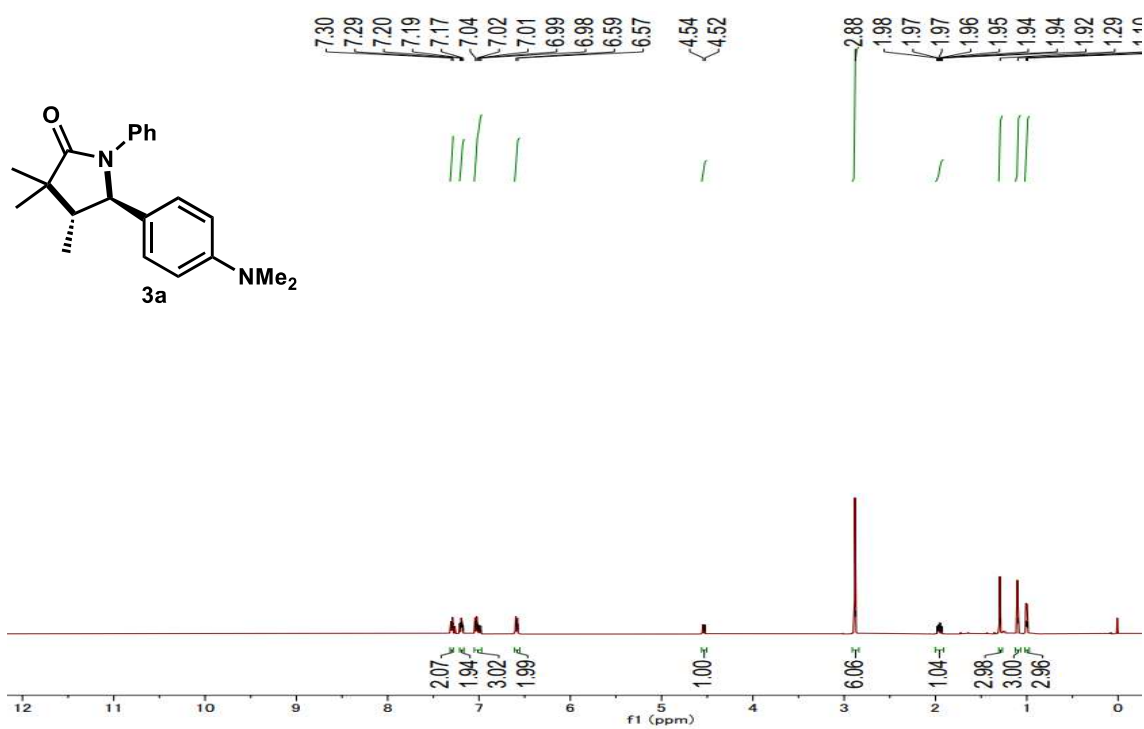
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



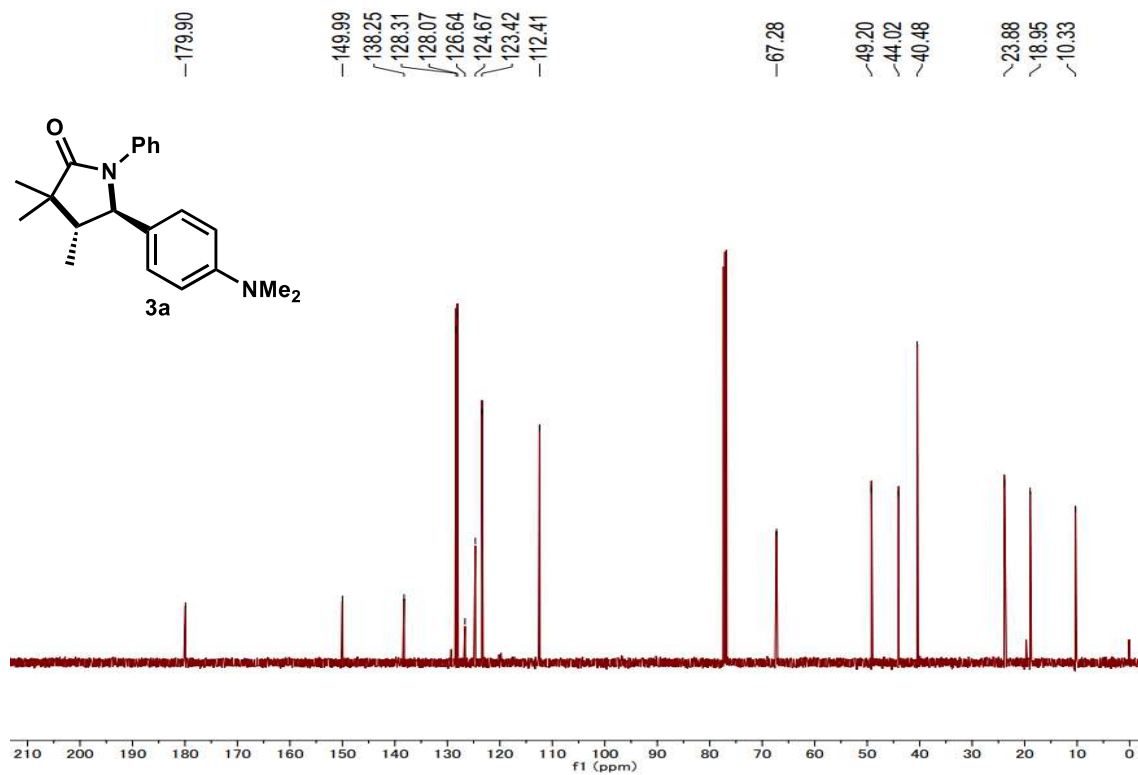
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



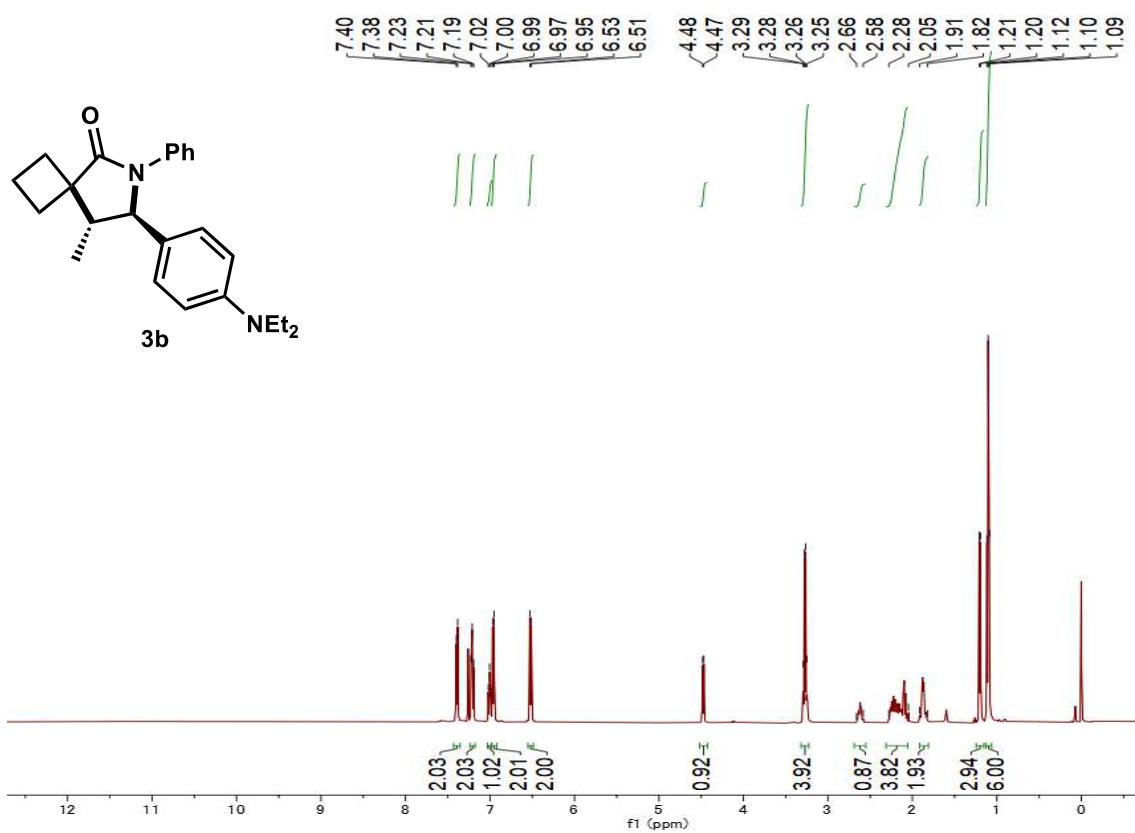
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



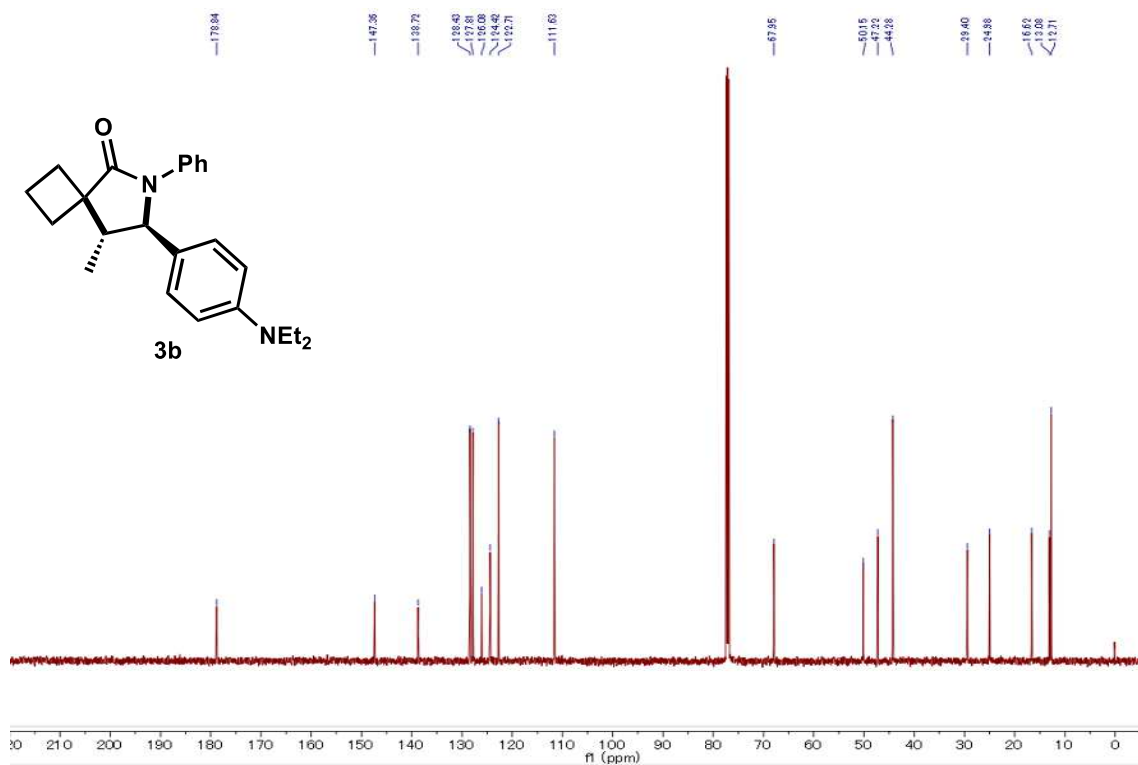
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



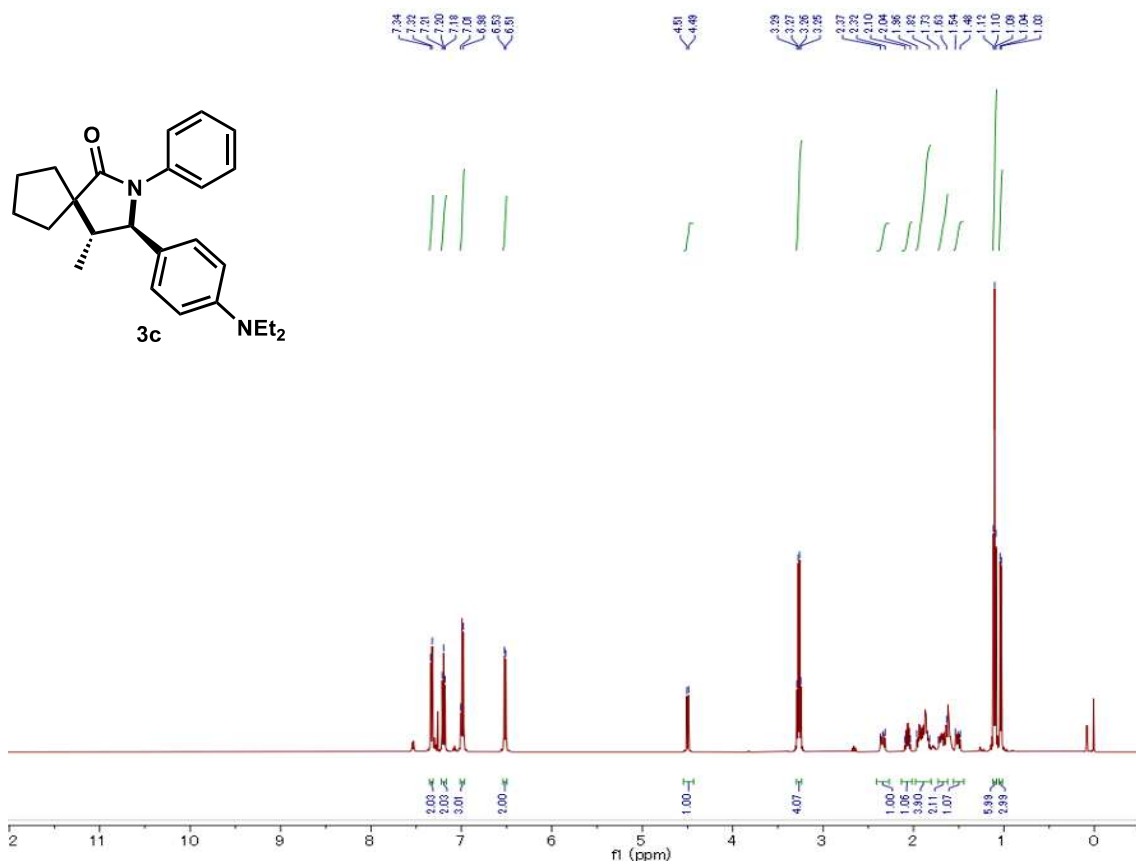
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



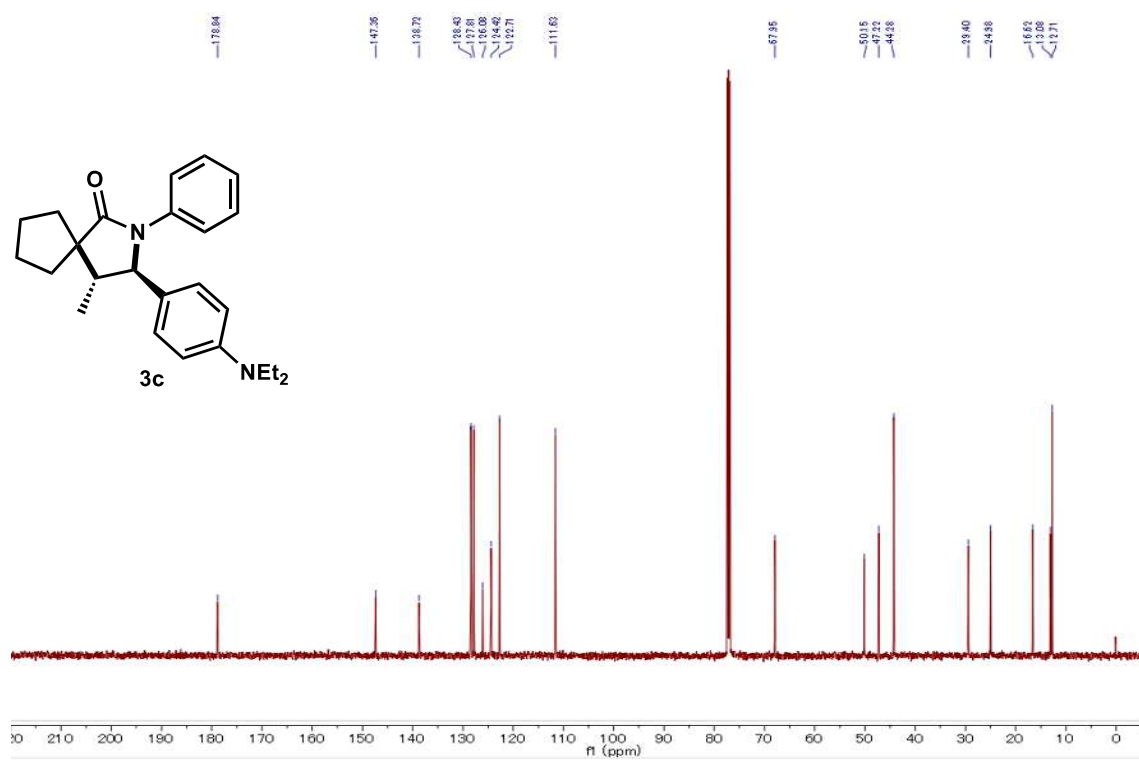
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

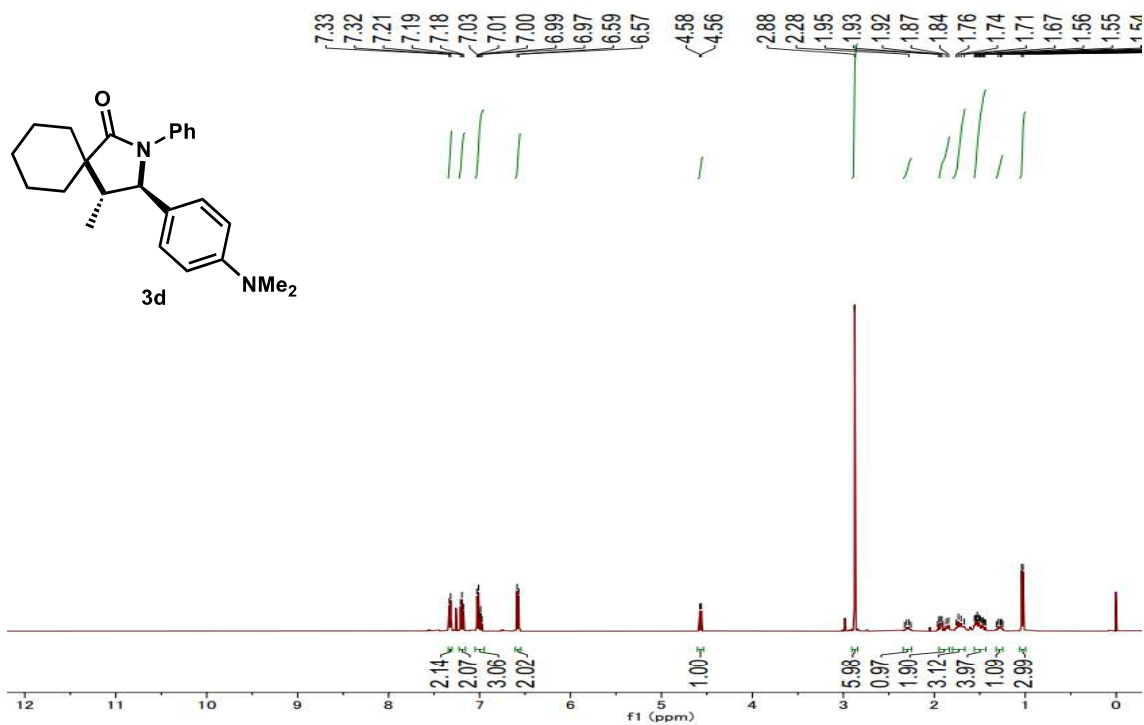


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

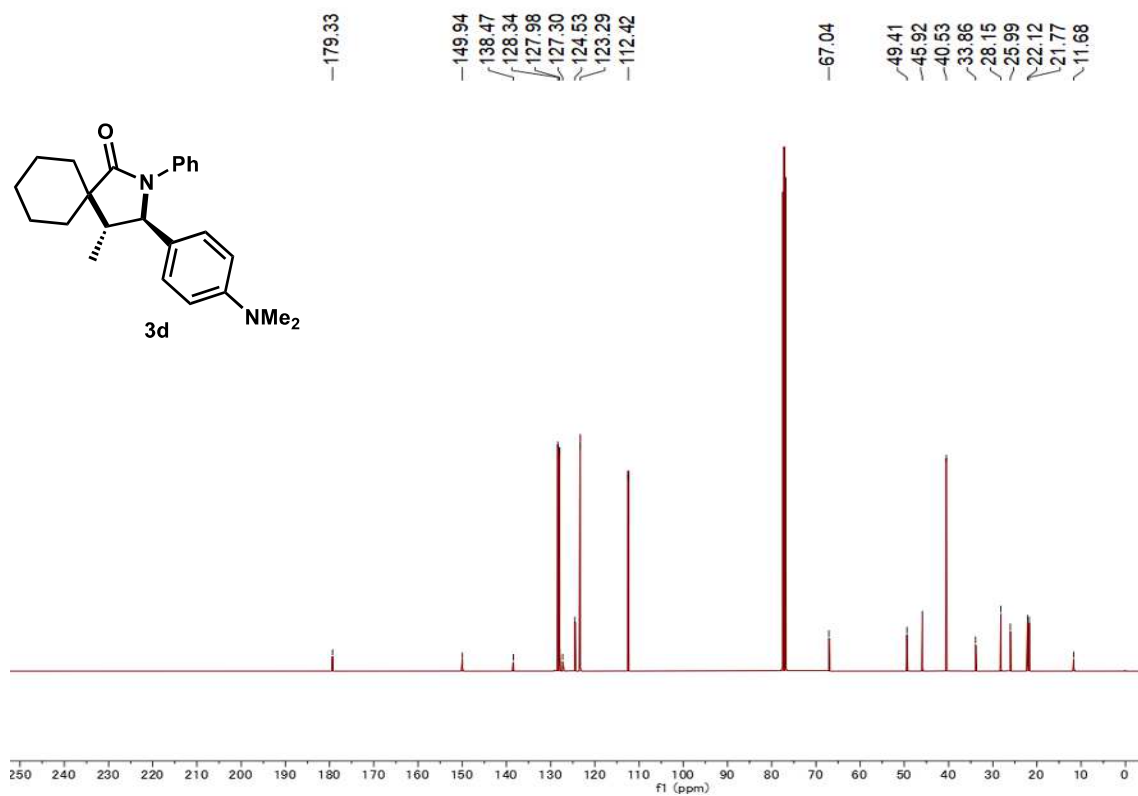




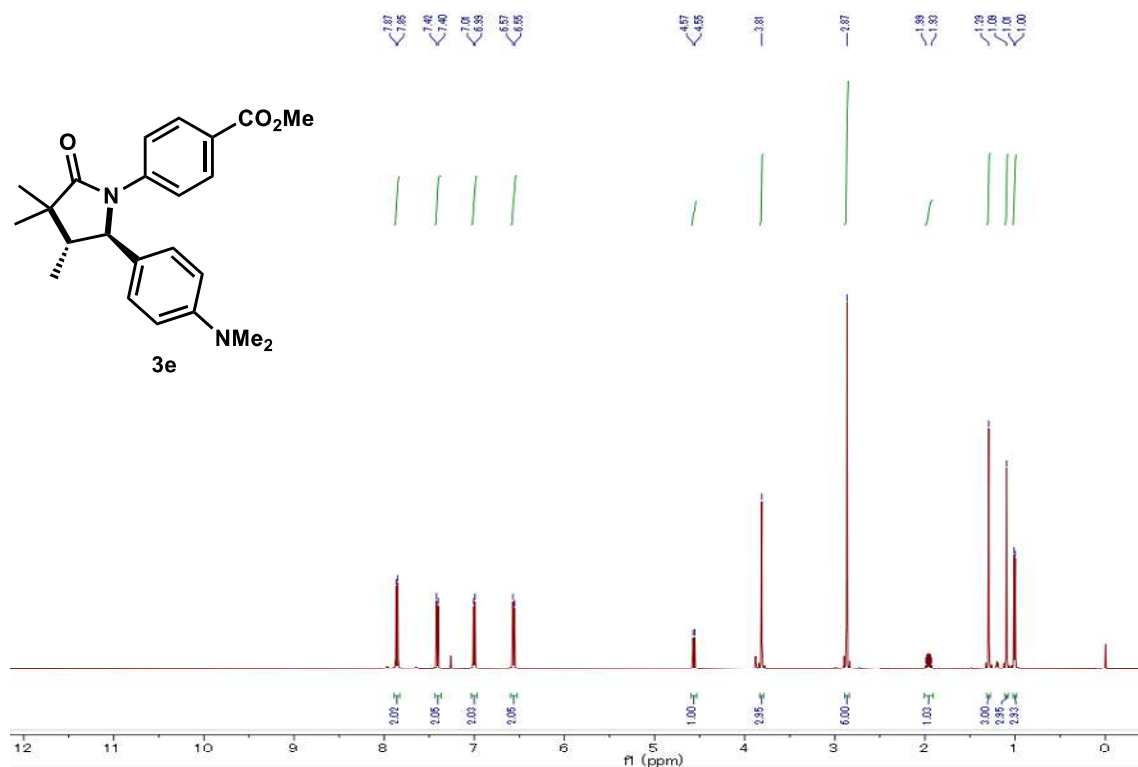
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



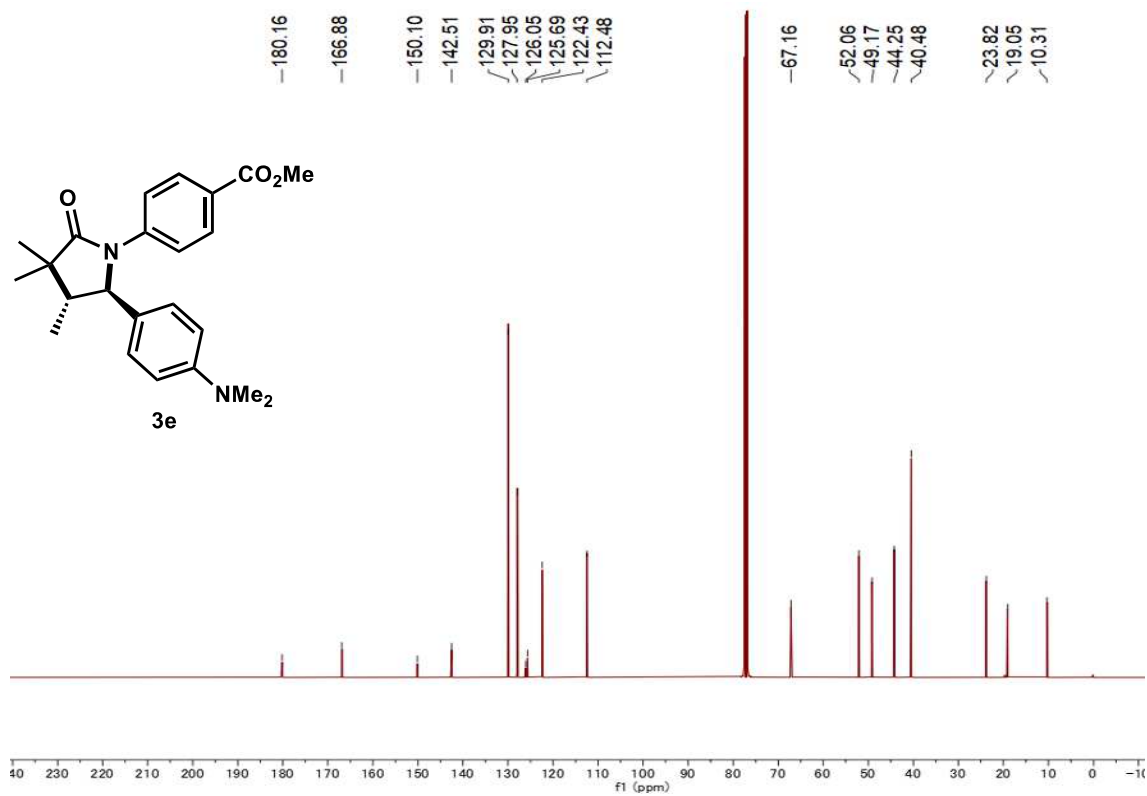
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



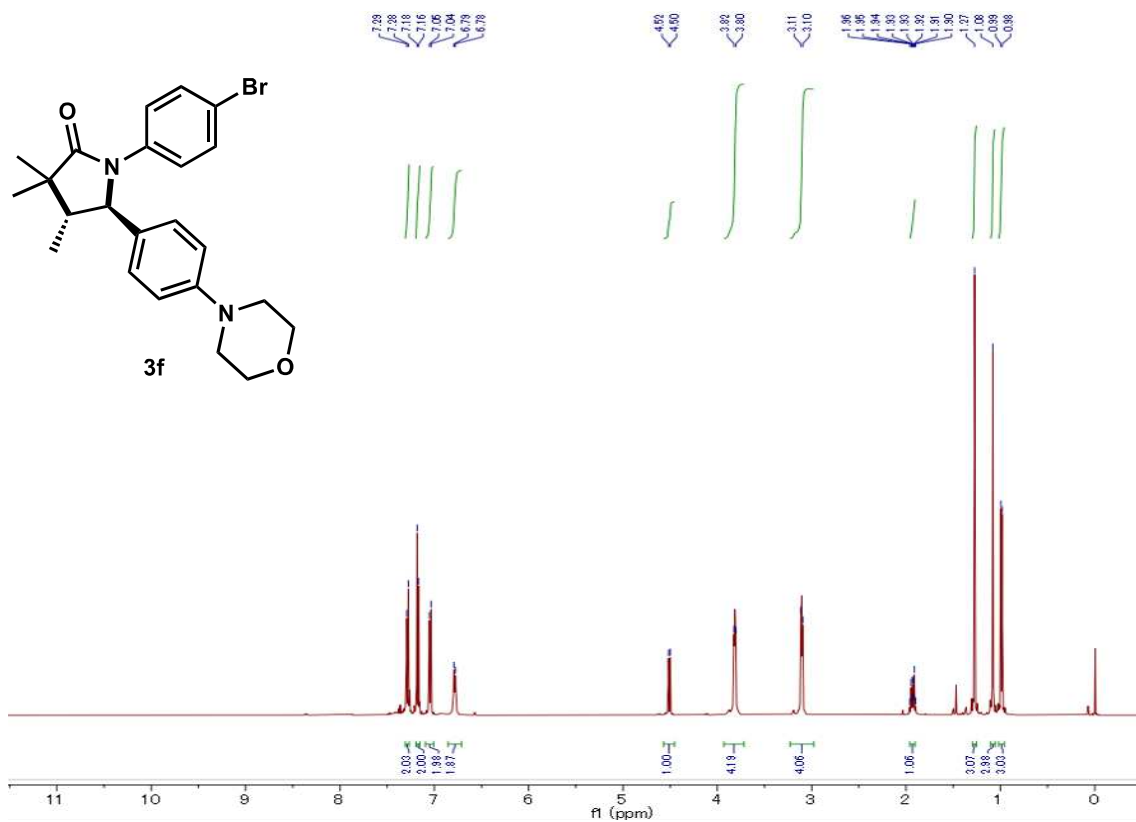
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



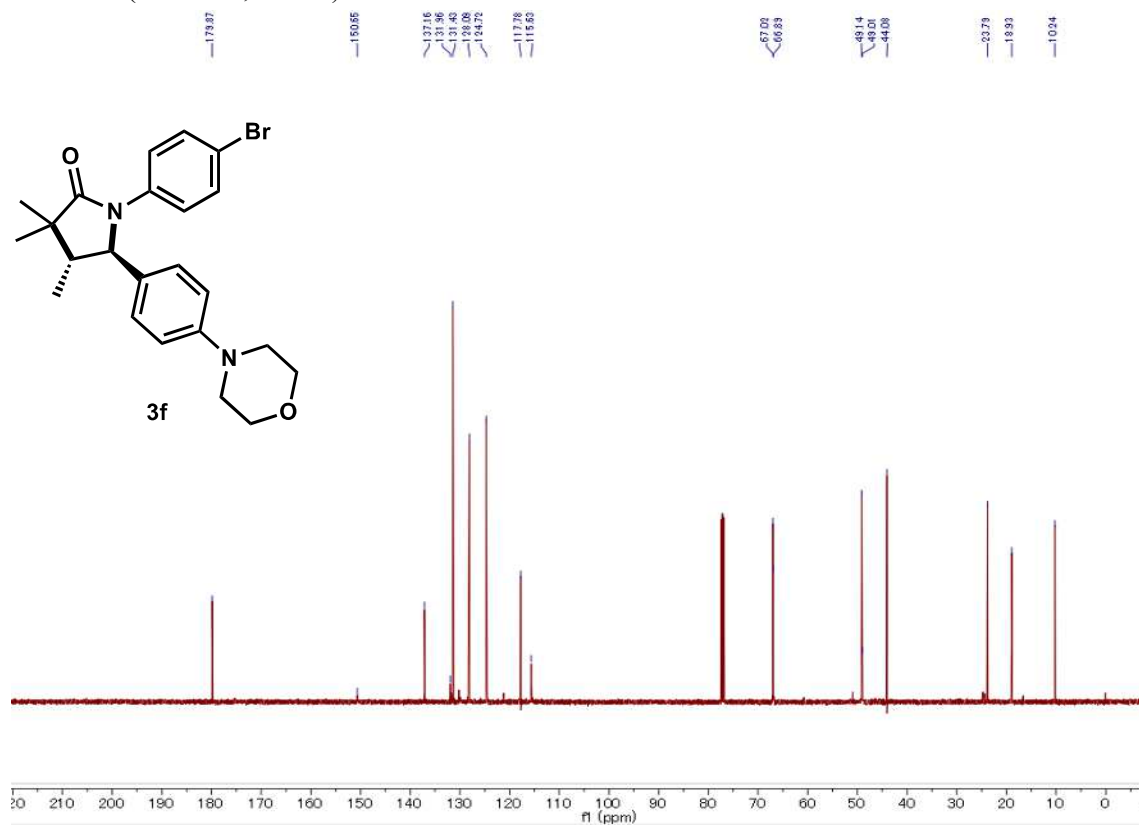
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



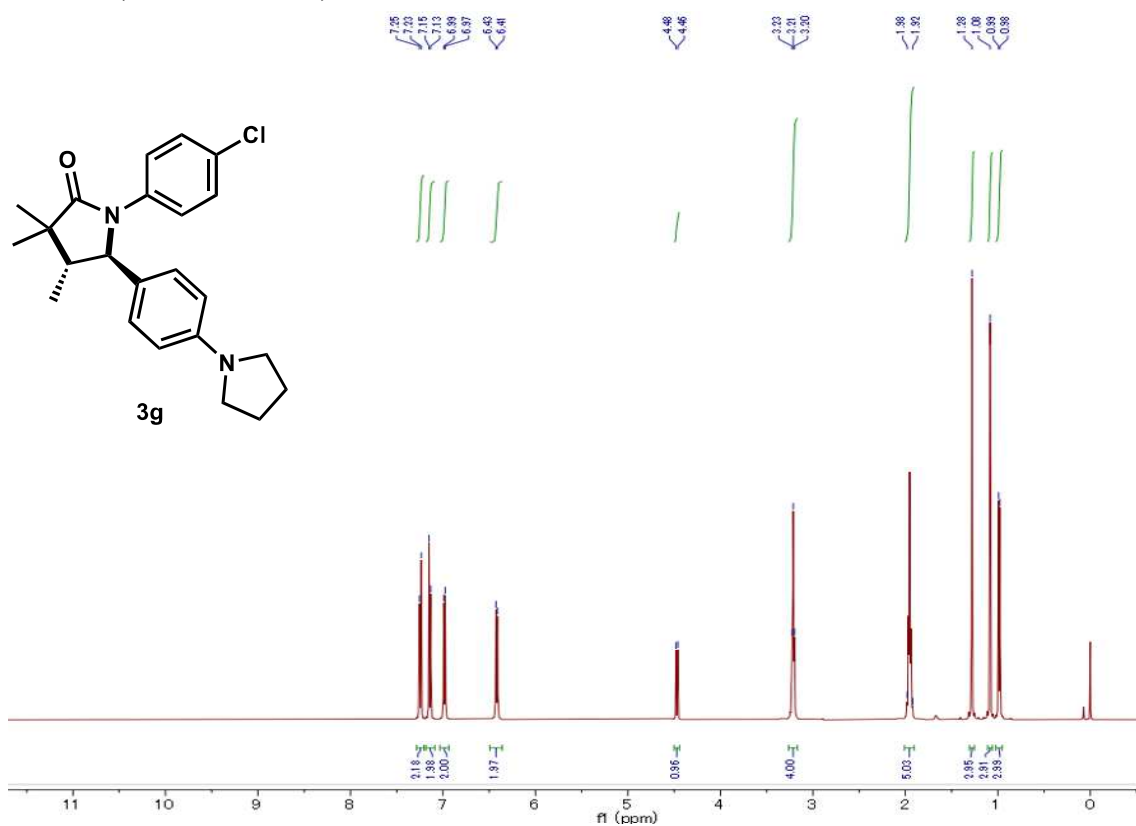
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



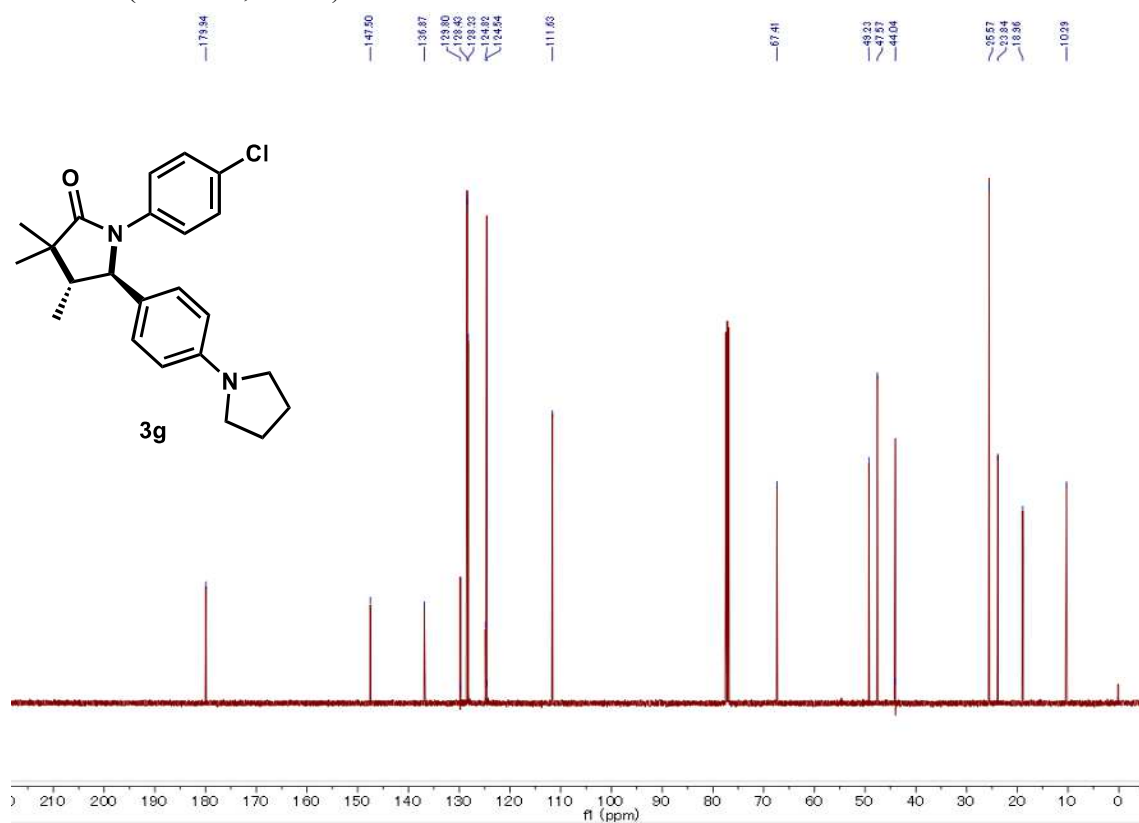
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



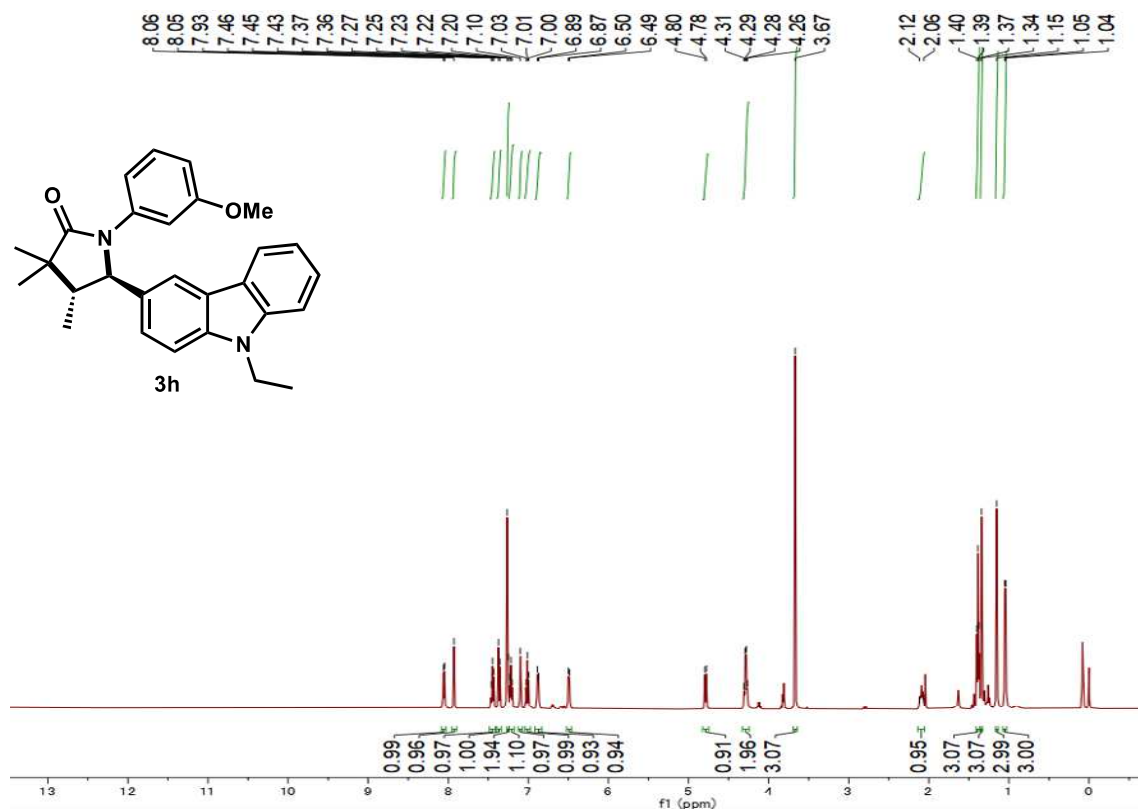
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



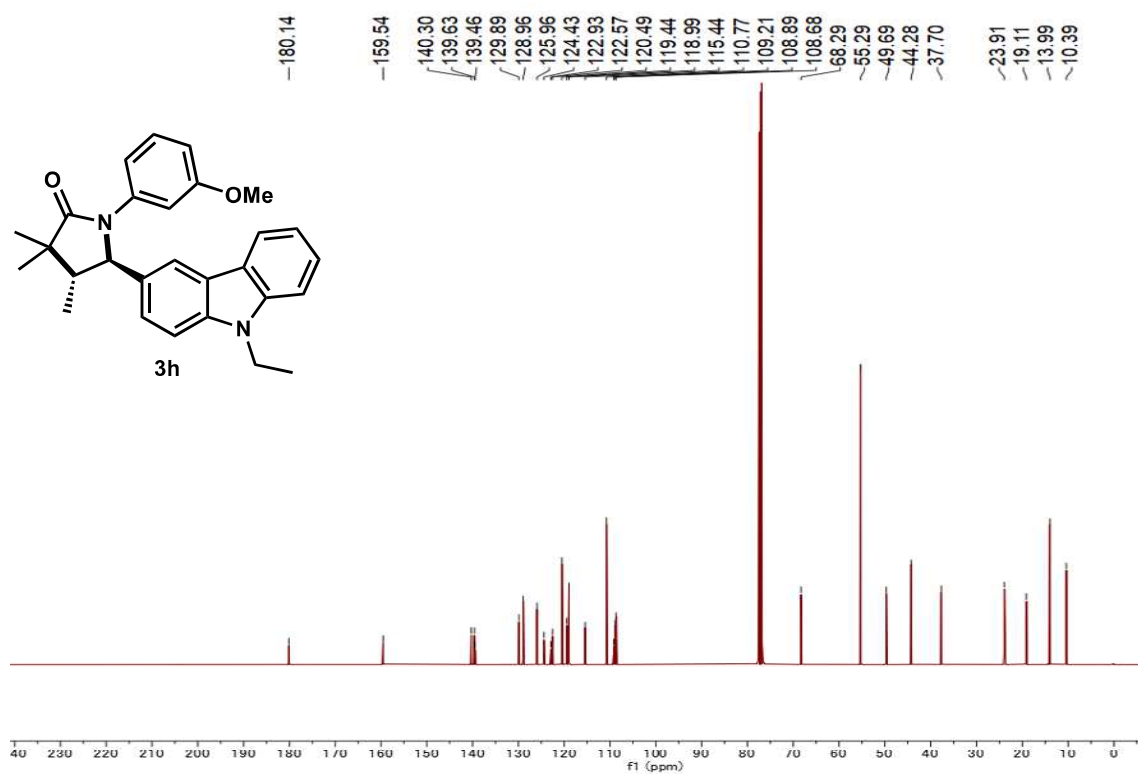
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



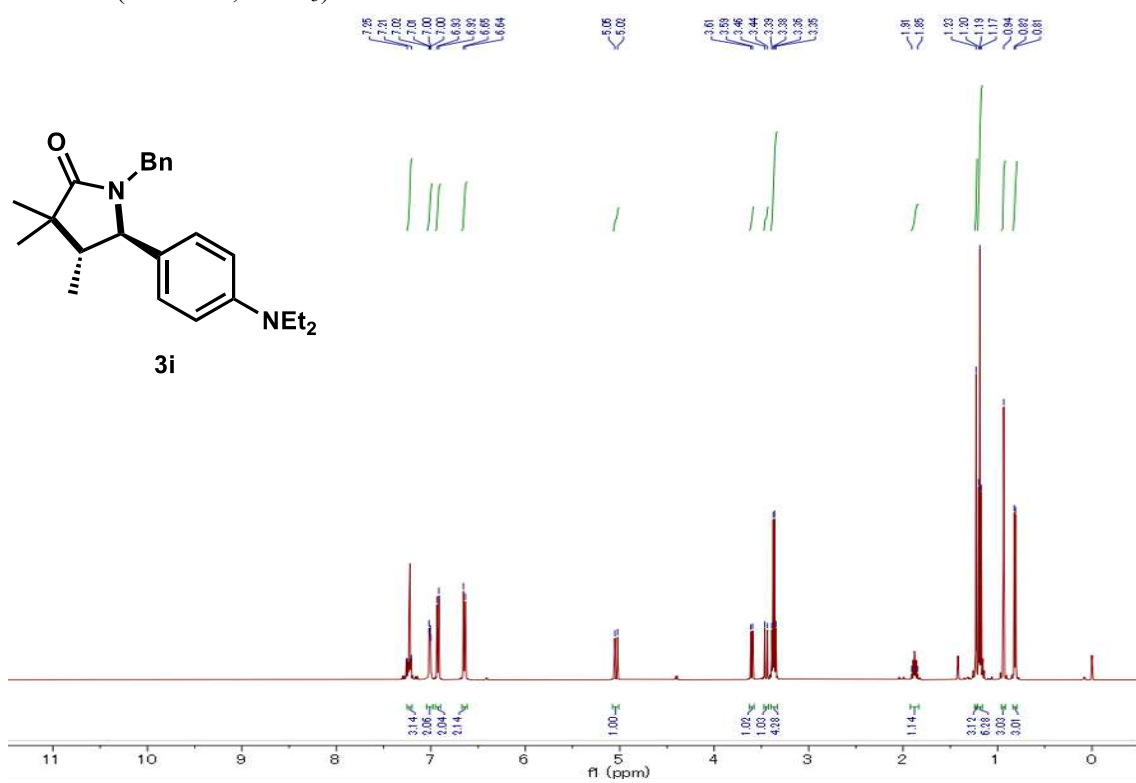
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



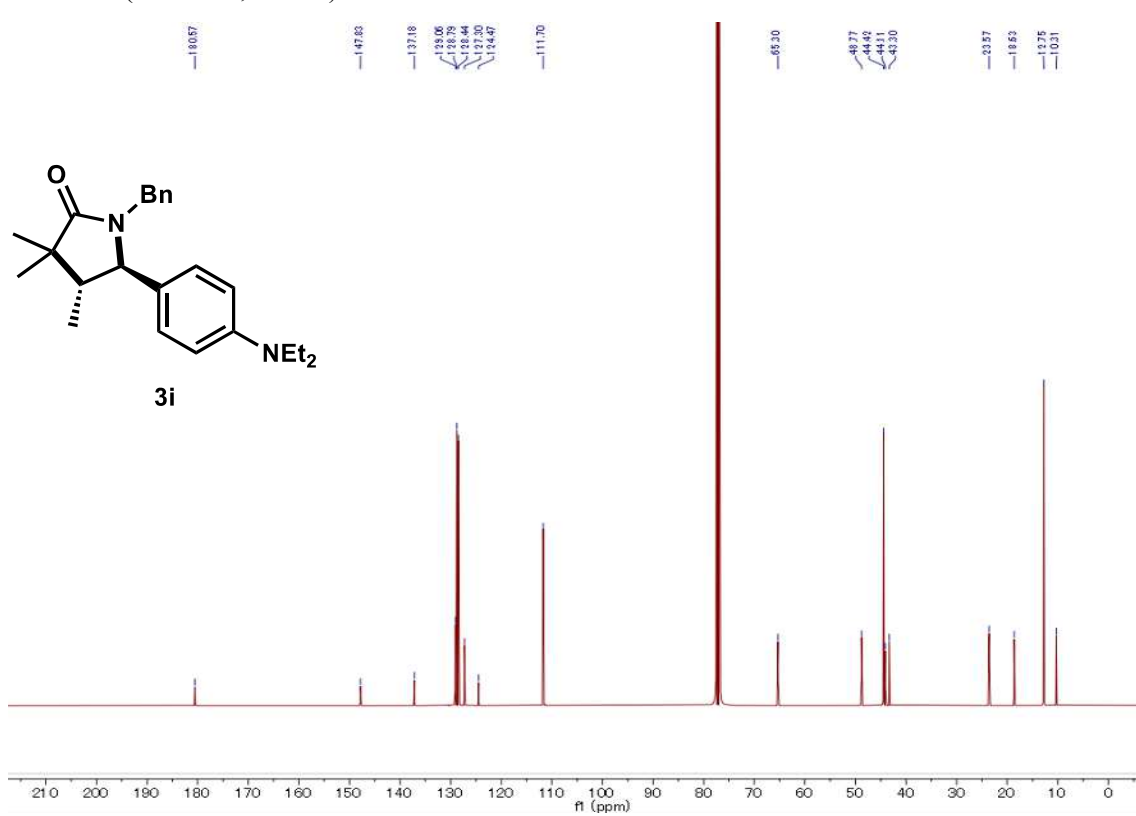
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



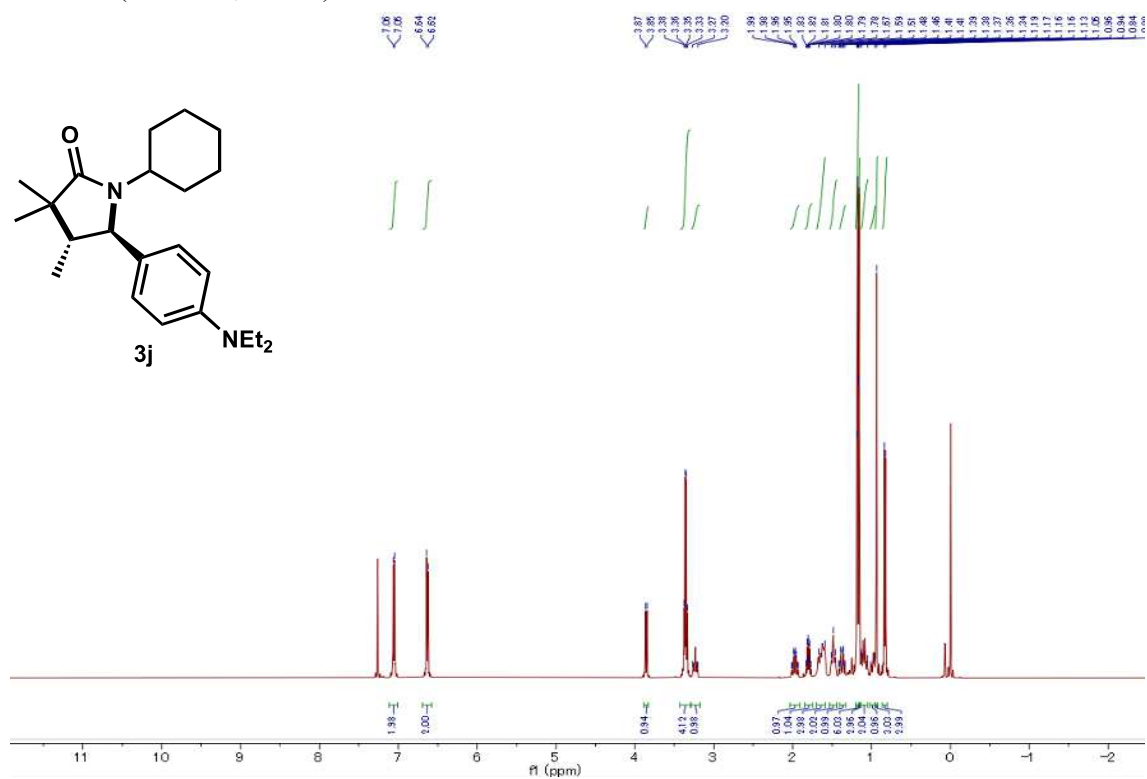
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



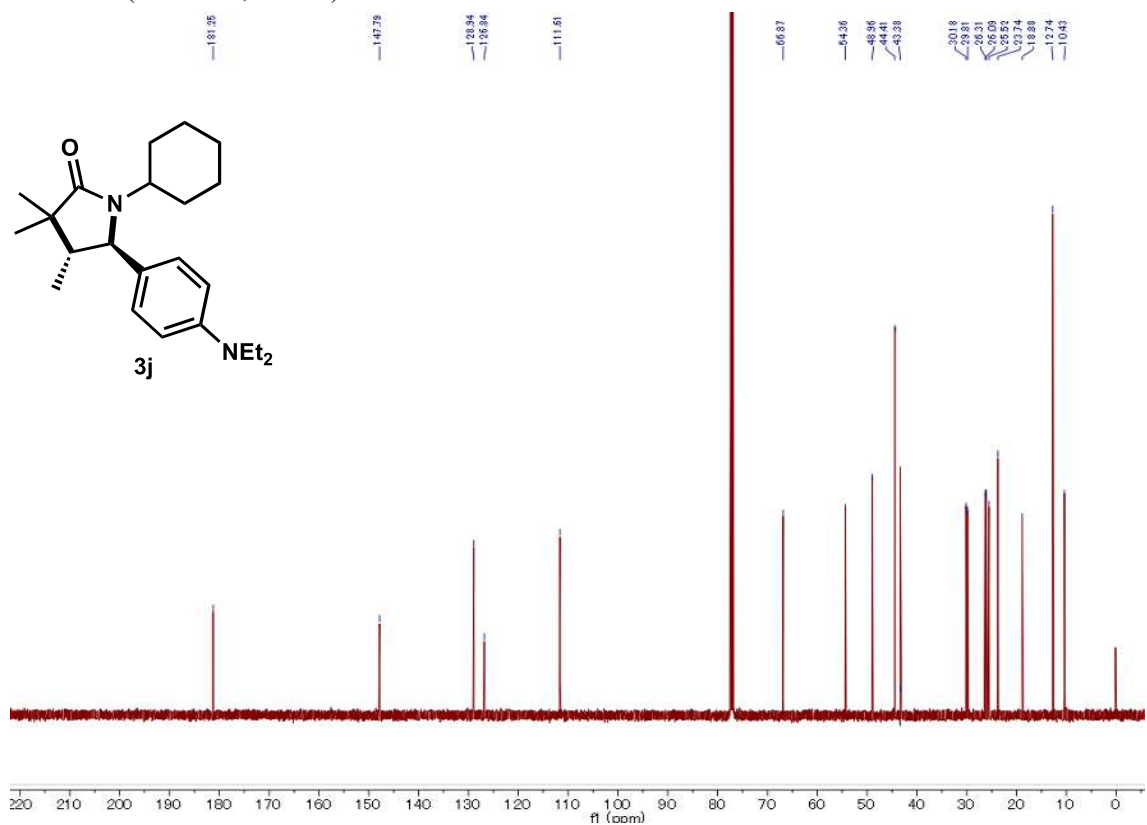
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



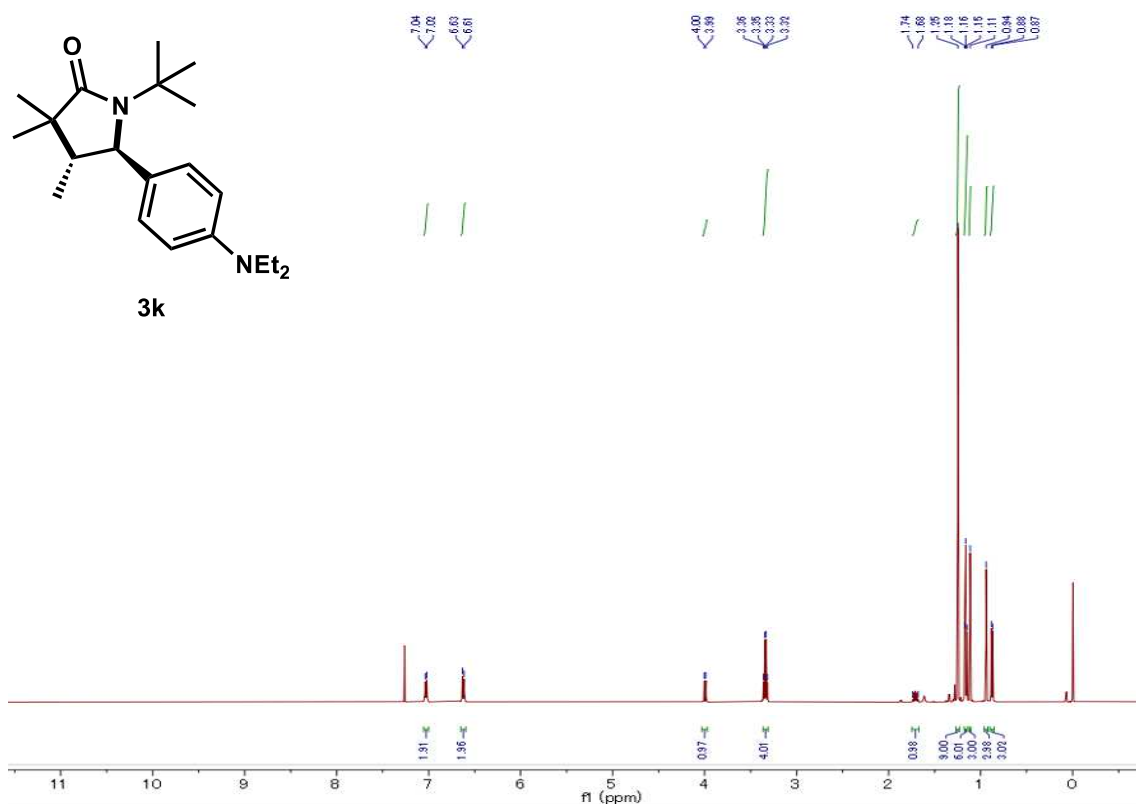
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



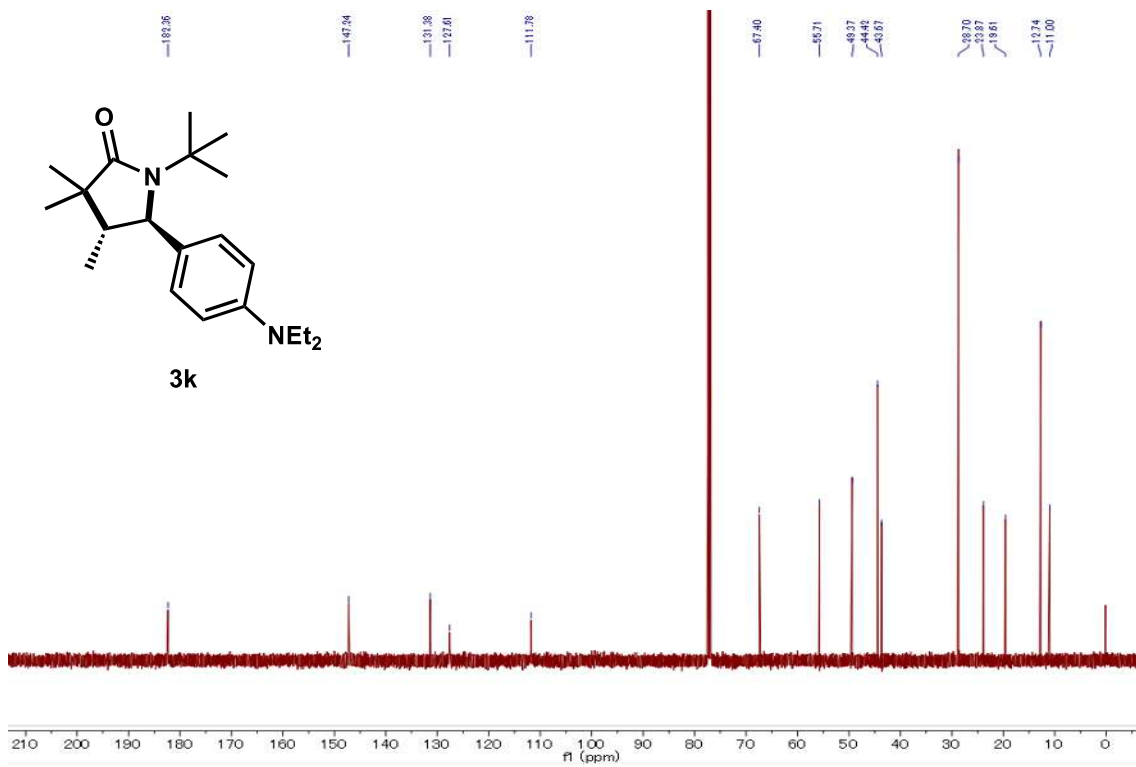
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

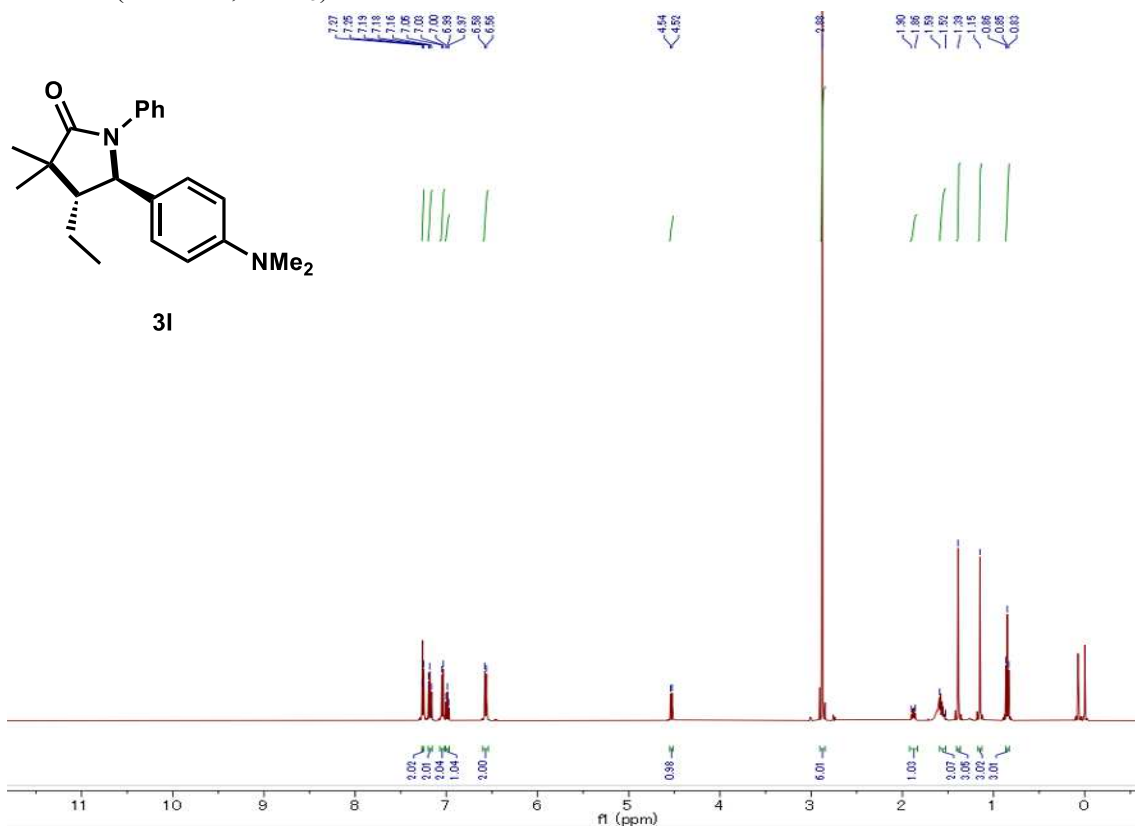


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

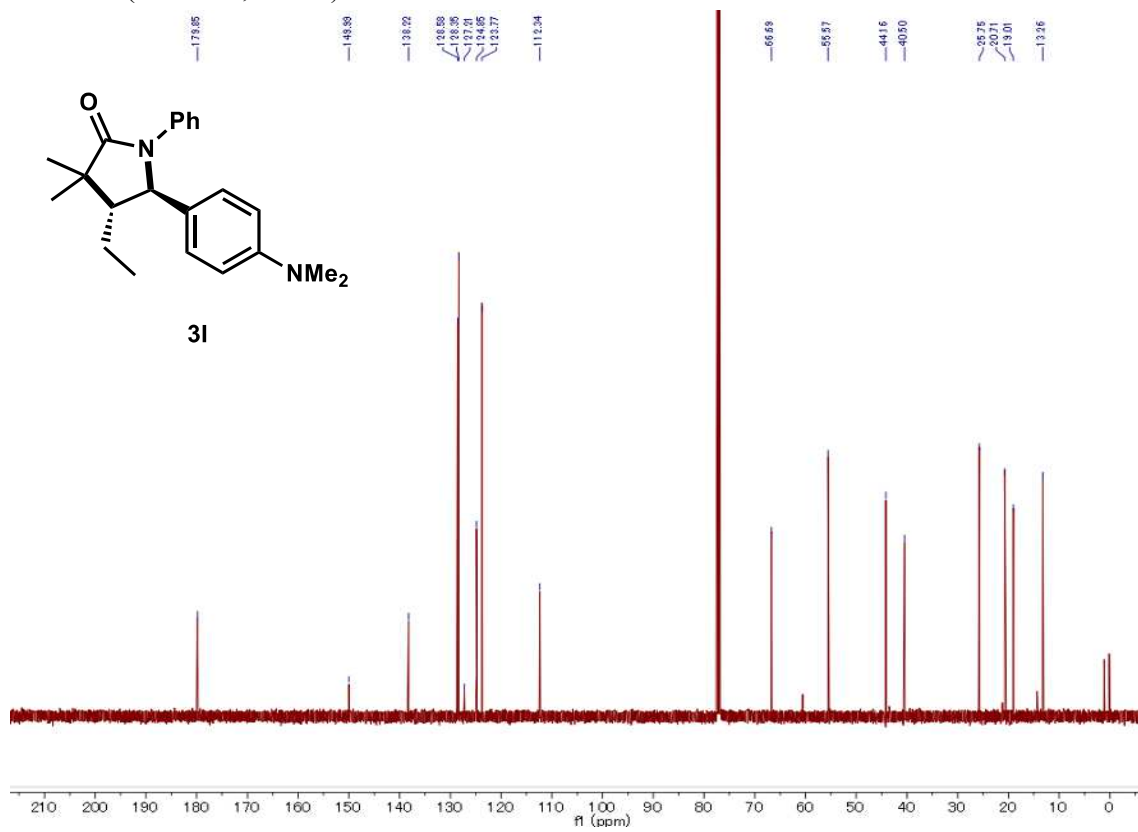




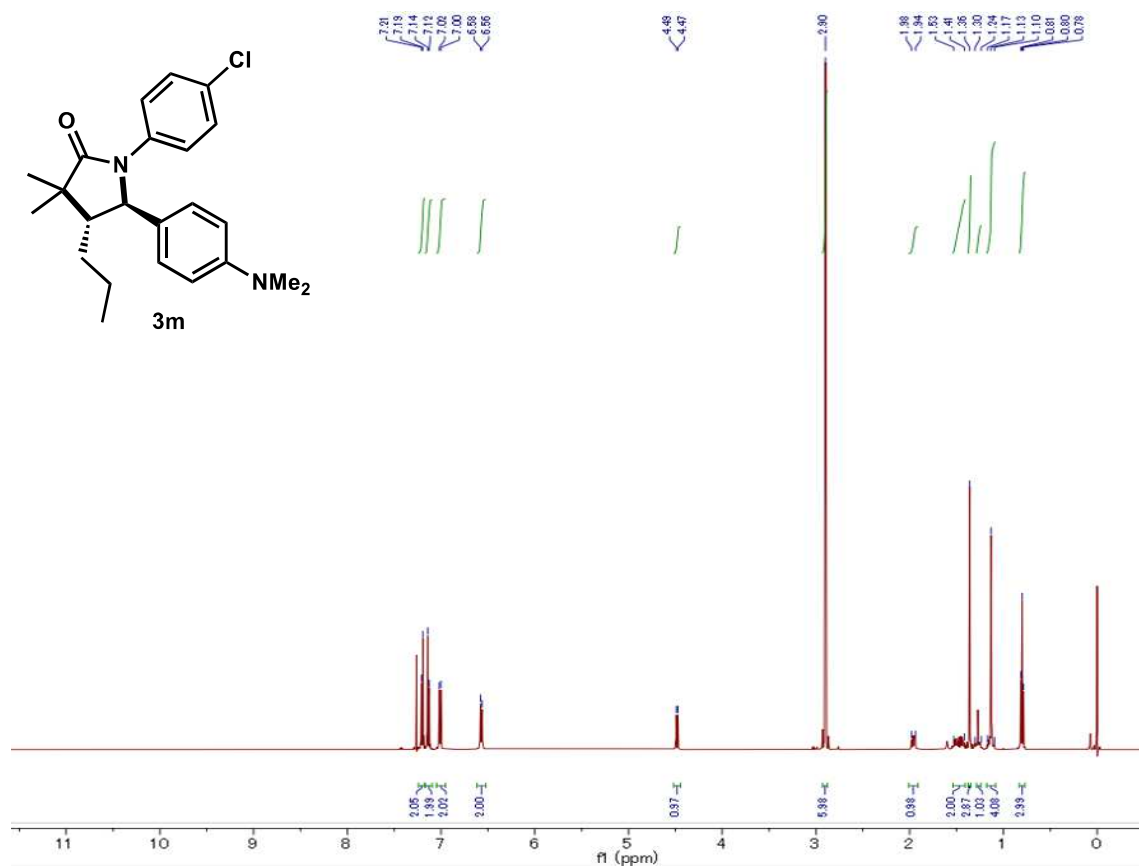
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



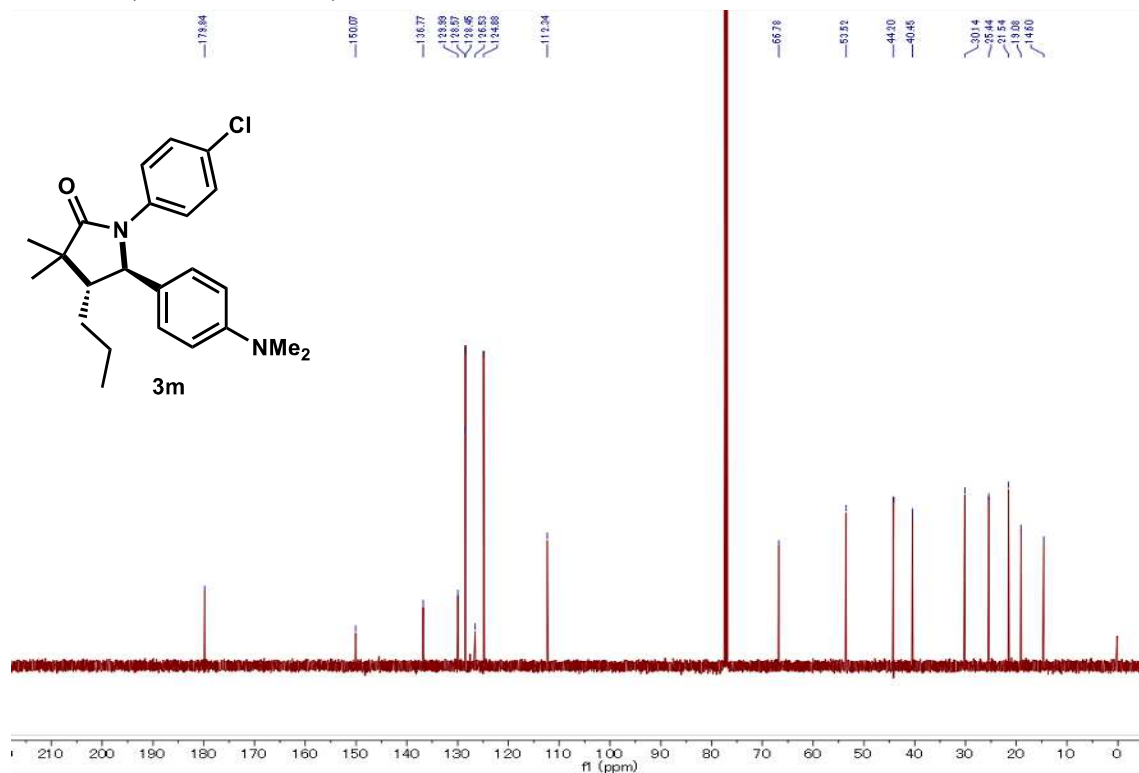
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



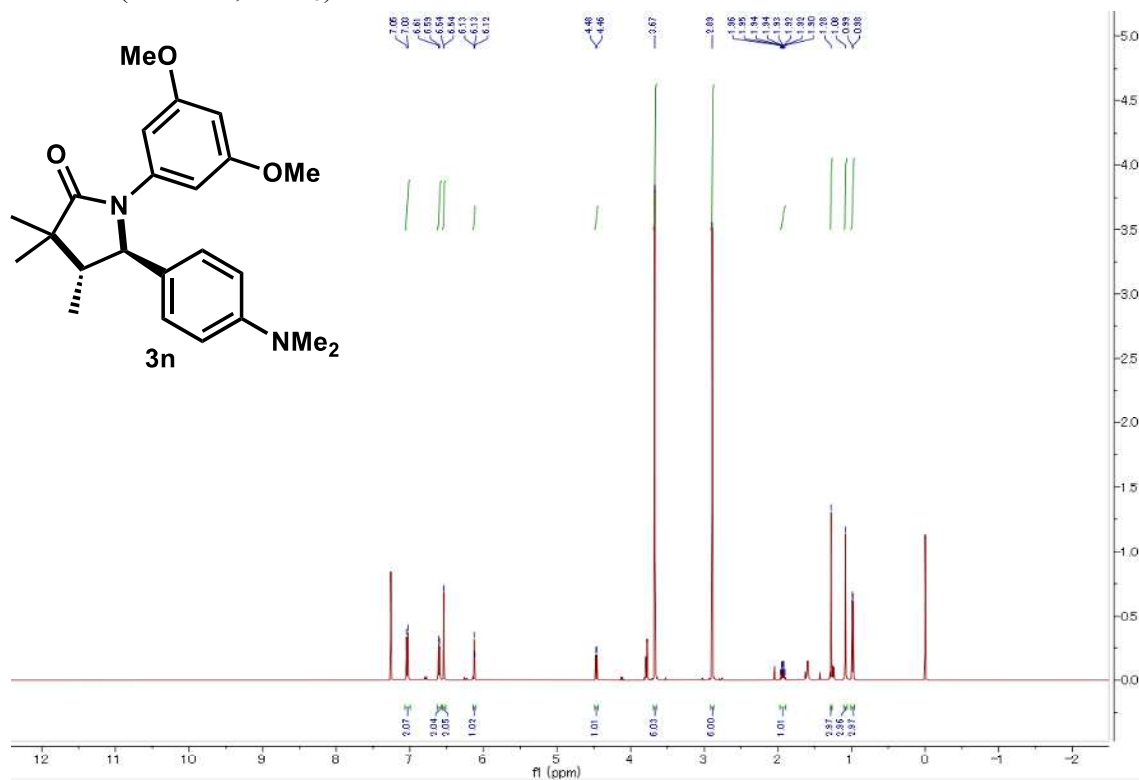
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



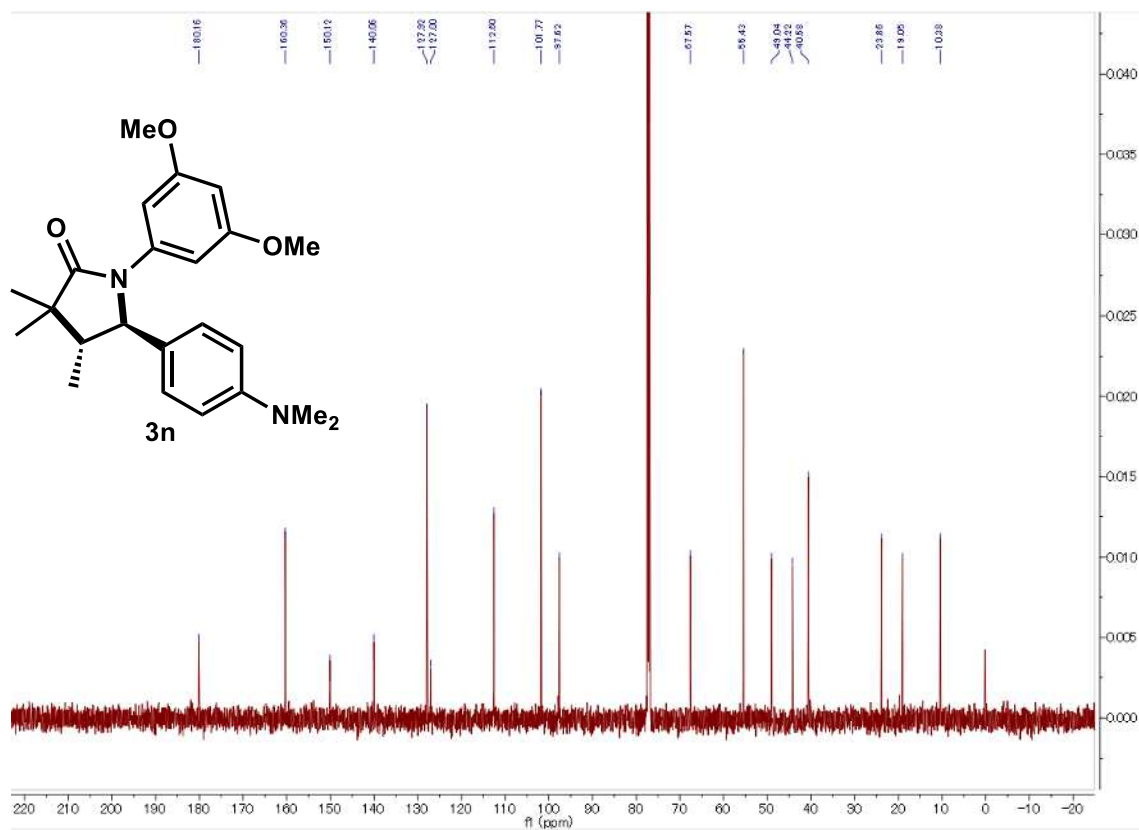
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



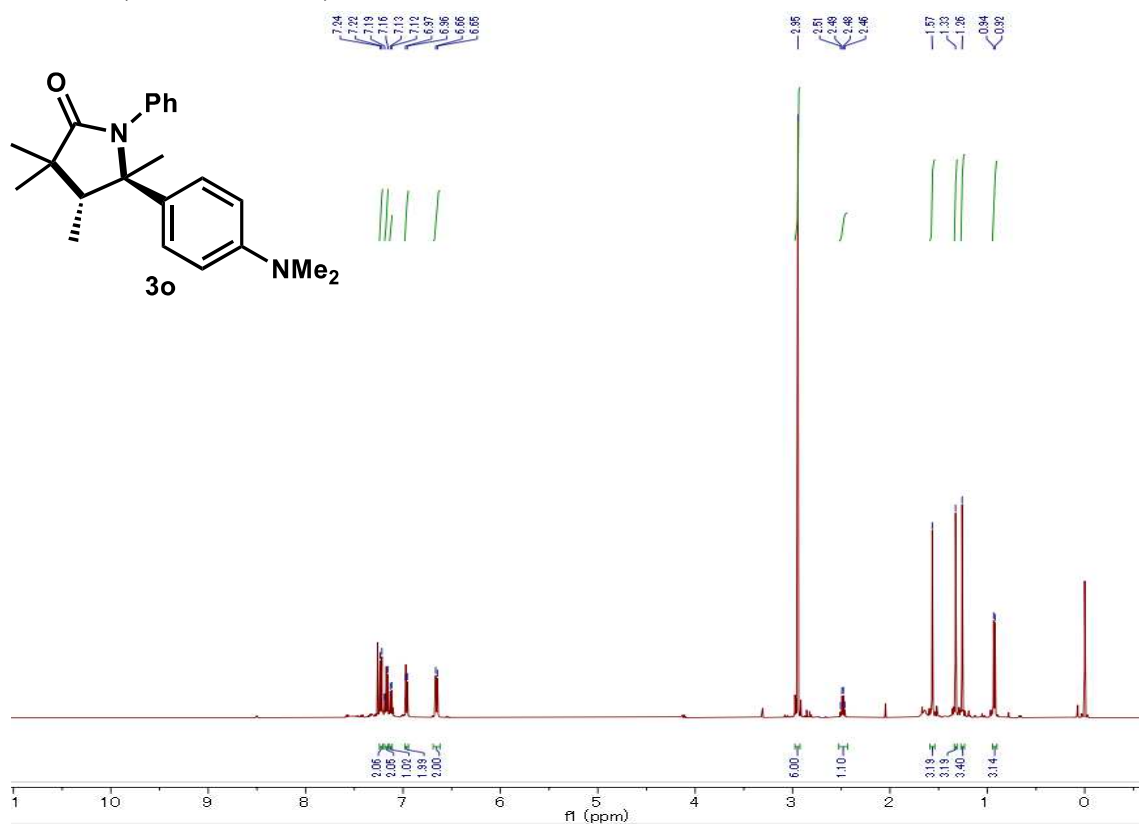
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



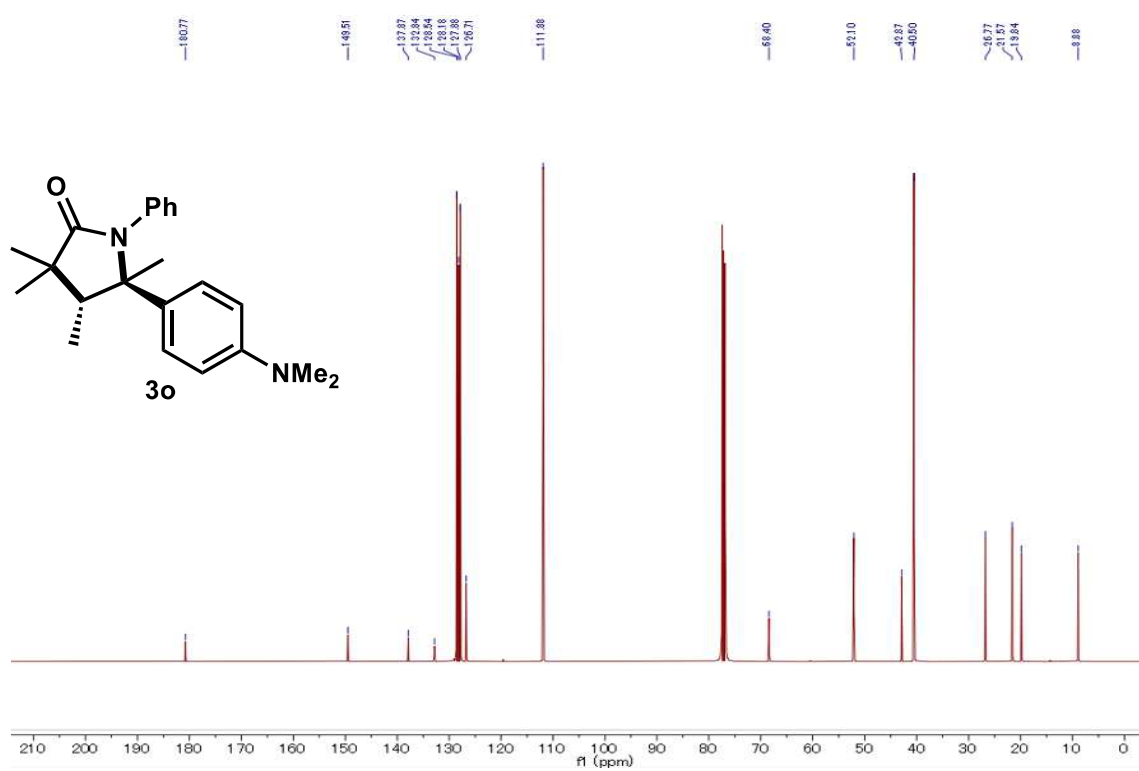
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



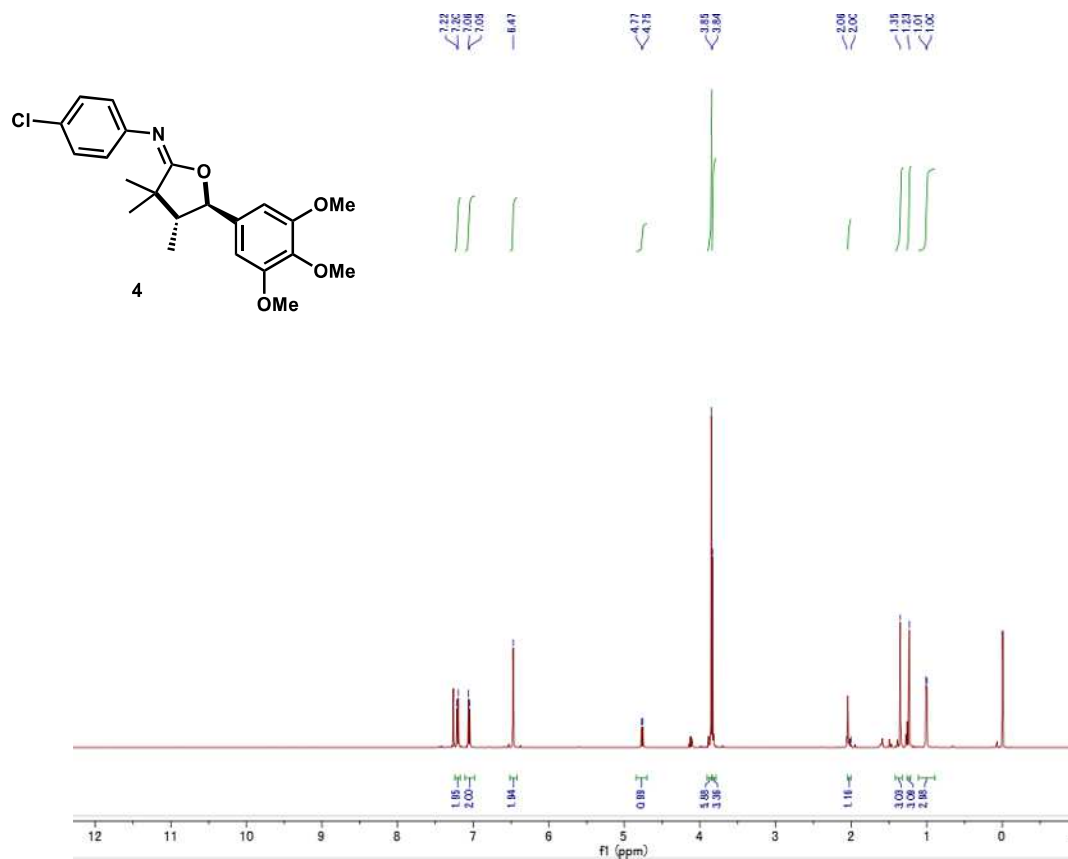
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



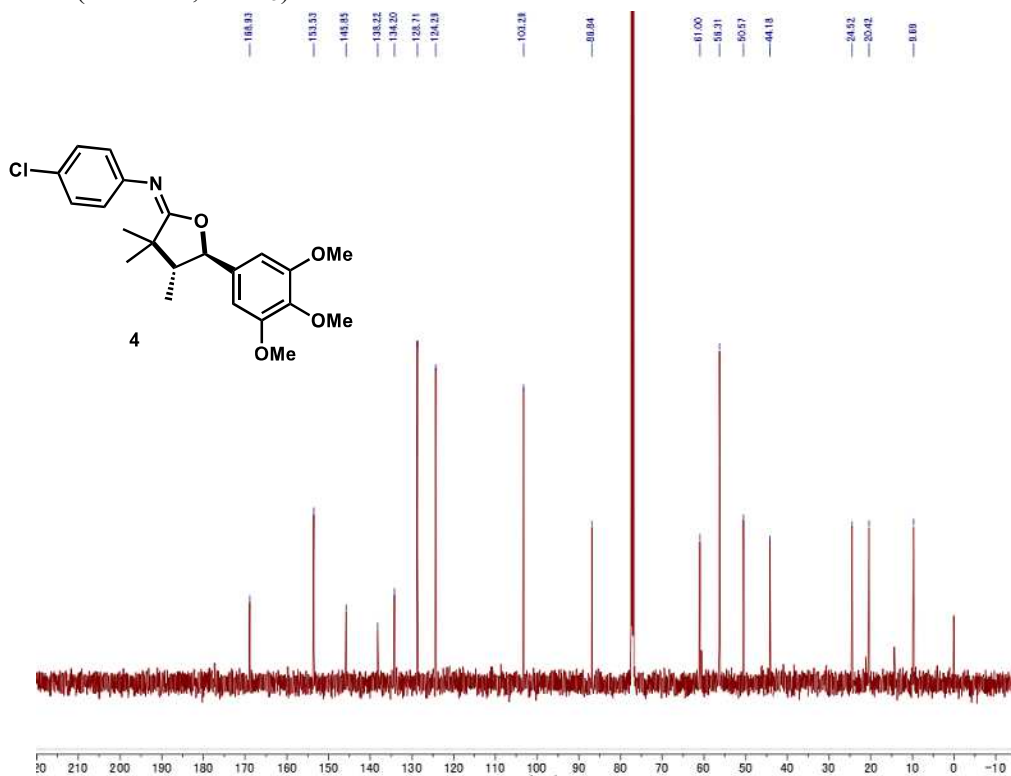
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



第 1 0 節 参考文献

- [1] Caruano, J.; Mucciolib, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134-10156.
- [2] Ikuta, H.; Shirota, H.; Kobayashi, S.; Yamagishi, Y.; Yamada, K. Yamatsu, I.; Katayama, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1995-1998.
- [3] Naito, T.; Honda, Y.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 217-219.
- [4] Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105.
- [5] Xi, N.; Arvedson, S.; Eisenberg, S.; Han, N.; Handley, M.; Huang, L.; Huang, Q.; Kiselyov, A.; Liu, Q.; Lu, Y.; Nunez, G.; Osslund, T.; Powers, D.; Tasker, A. S.; Wang, L.; Xiang, T.; Xu, S.; Zhang, J.; Zhu, J.; Kendall, R.; Dominguez, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2905-2909.
- [6] Krawczyk, H.; Albrecht, L.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Krajewska, U.; Róžalski, M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6307-6314.
- [7] Zhang, M.; Li, W.; Duan, Y.; Xu, P.; Zhang, S.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3266-3269.
- [8] Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680-3681.
- [9] Wang, F.; Song, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5430-5433.
- [10] Shao, N.-Qi.; Chen, Y.-H.; Li, C.; Wang, D.-H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7141-7146.
- [11]
- [12] Wu, L.-S.; Ding, Y.; Han, Y.-Q.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2048-2051.
- [13] Torelli, A.; Whyte, A.; Polishchuk, I.; Bajohr, J.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7915-7919.
- [14] Bellesia, F.; Clark, A. J.; Felluga, F.; Gennaro, A.; Isse, A. A.; Roncaglia, F.; Ghelfi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1649-1660.
- [15] Kanbayashi, N.; Takenaka, K.; Okamura, T.; Onitsuka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4897-4901.
- [16] Gockel, S. N.; Buchanan, T. L.; Hull, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 58-61.
- [17] Zipse, H.; He, J.; Houk, K. N.; Giese, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4324-4325.
- [18] Nakashima, Y.; Matsumoto, J.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11526-11531.

## 第5章

### 可視光酸化還元触媒によるヨードベンズアミドの オルト位特異的ホウ素化

## 第1節 緒言

芳香族ホウ素化合物は有機合成上最も重要な合成中間体の一つであり、酸化反応によるアルコールへの変換やアルデヒド、ケトンへのアリルホウ素化など数多くの分子変換が可能である。特に遷移金属触媒を利用した鈴木-宮浦クロスカップリング反応では芳香族ハロゲン化合物共存下、炭素(sp<sup>2</sup>)-炭素(sp<sup>2</sup>)結合を形成可能である。有機金属化合物の中でも有機ホウ素化合物は空気中や水に安定で取り扱いやすい、毒性が低い、副生成物が容易に除去可能などの特徴を有している。またホウ素原子上の空の軌道のため、その電子欠損性を利用した機能性材料<sup>[1]</sup>や生理活性物質などにもなり得る (Fig. 1).

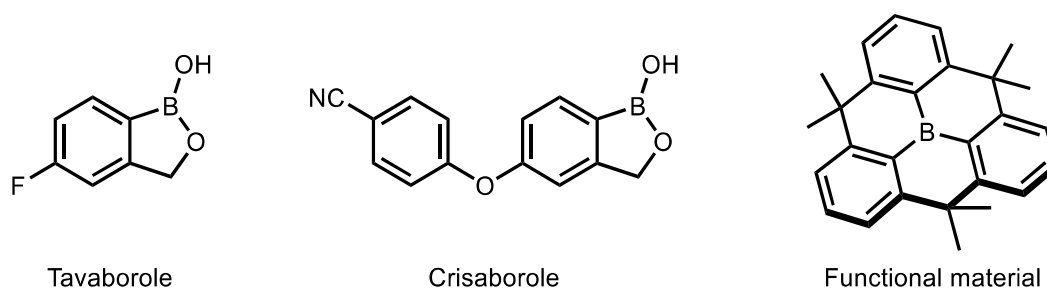
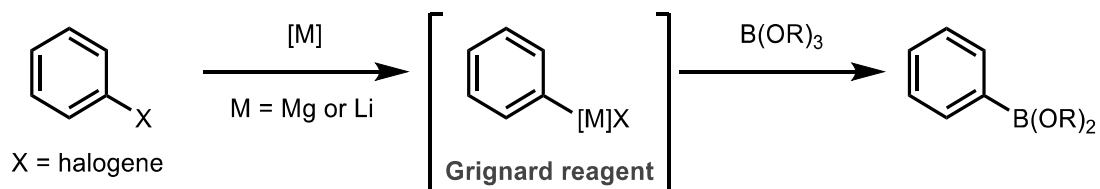


Fig. 1

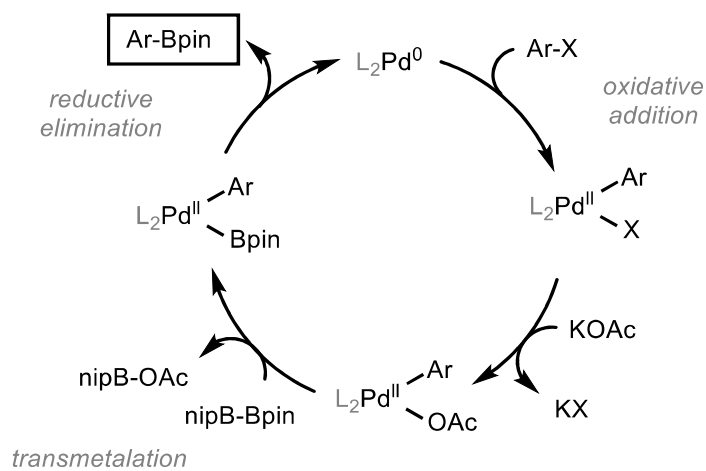
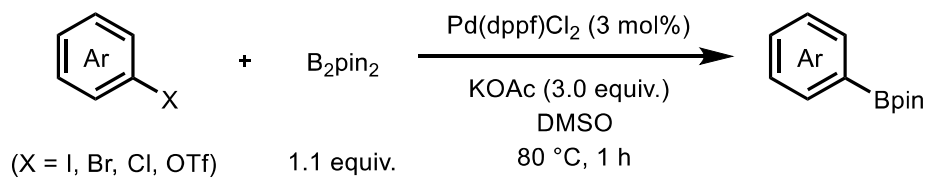
芳香族ホウ素化合物は従来、芳香族ハロゲン化合物に対して Mg や Li などの金属種を作用させることで Grignard 試薬を調製し、対応するホウ素化合物とのトランスメタル化により合成されていた(Scheme 1)<sup>[2]</sup>。この Grignard 試薬は水と激しく反応するため、十分な器具の乾燥、不活性ガスへの置換など試薬の取り扱いに注意する必要がある。



Scheme 1

一方、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応の発展に伴い、その素反応を利用した芳香族ホウ素化合物の合成法が報告された。1995年に宮浦、石山らはパラジウム触媒存在下、芳香族ハロゲン化物とビス(ピナコラート)ジボロン(B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>)を反応させると、対応する芳香族ホウ素化合物を与えることを報告した(宮浦-石山ホウ素化)(Scheme 2)<sup>[3]</sup>。まず0価のパラジウム触媒が芳香族ハロゲン化物に酸化的付加する。塩基と配位子交換を起こした後に、B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>とのトランスメタル化反応により中間体を与える。その後還元的脱離により対応する芳香族ホウ素化合物を与えるととも触媒サイクルが完結する。この報告を皮切りに不活性な芳香族塩素化物(Ar-Cl)へのホウ素化反応<sup>[4]</sup>や擬ハロゲン化物に対するホウ素化反応<sup>[5]</sup>など精力的に研究が行われている。

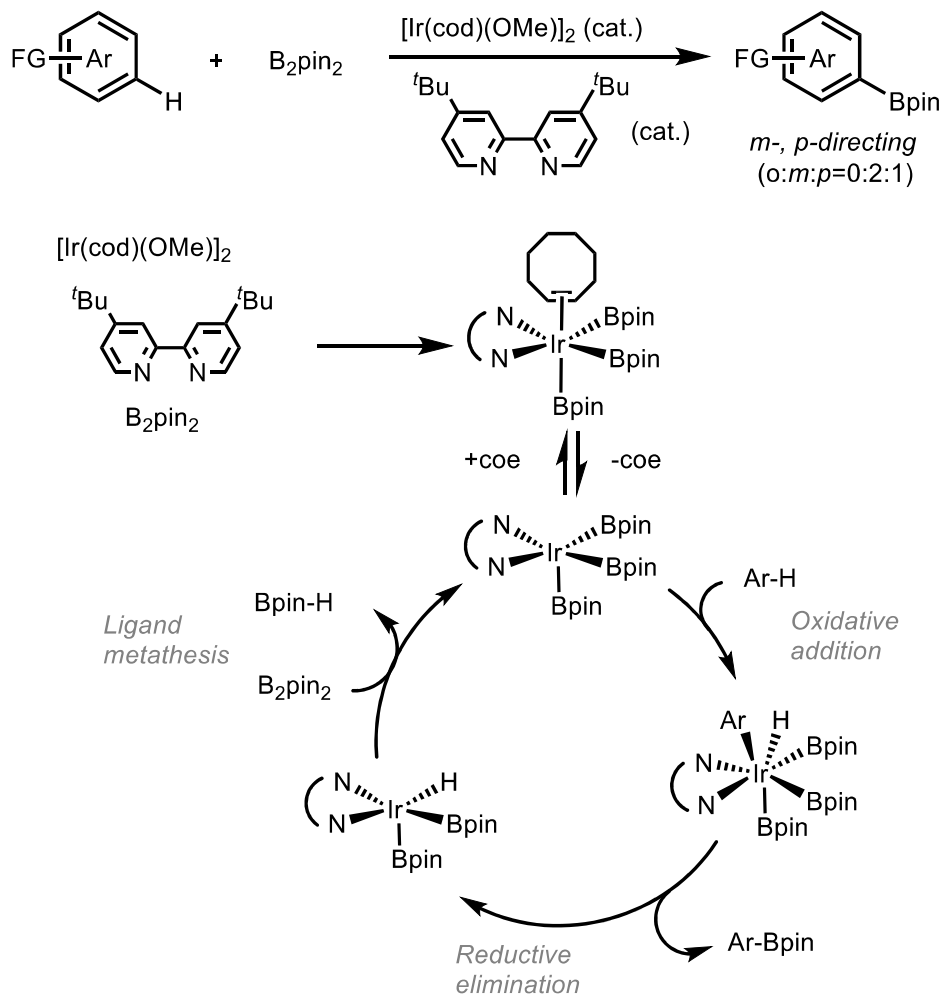




**Scheme 2**

宮浦一石山ホウ素化反応はパラジウム触媒の  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$  結合へ酸化的付加を駆動力とするため、事前にハロゲンを有する芳香族化合物を調製する必要があるといったデメリットがある。

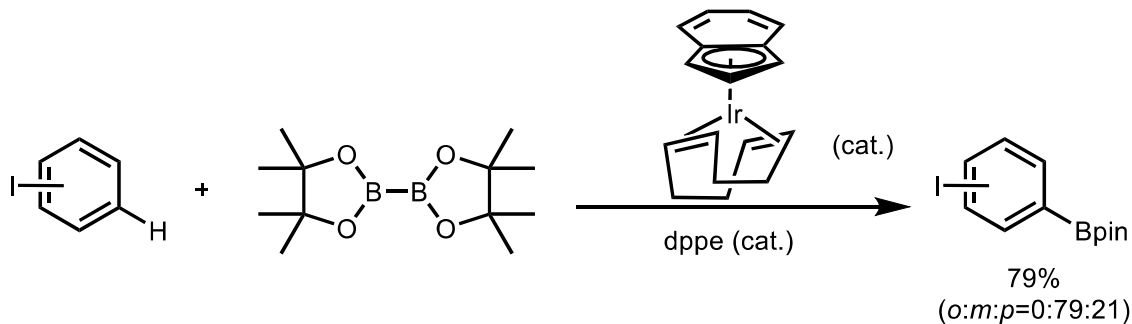
一方 2002 年に Smith ら<sup>[6]</sup>および Hartwig, 宮浦ら<sup>[7]</sup>によりイリジウム触媒を用いた C(sp<sup>2</sup>)-H 結合へのホウ素化反応が報告された(Scheme 3).



Scheme 3

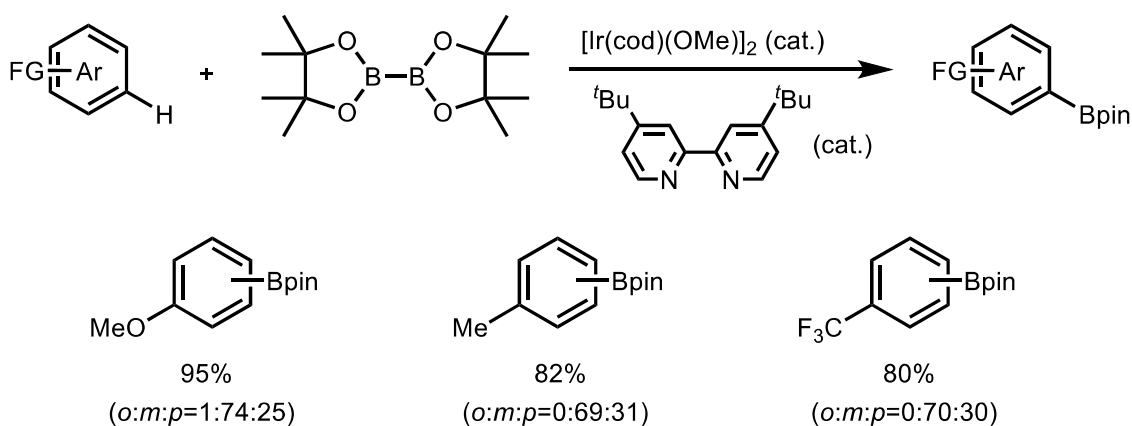
イリジウム触媒, 配位子, ジボランから生じる *fac*-トリスイリジウム錯体が活性種とされる. オレフィン配位子が除去されてできた空配位場に, 芳香環上の C(sp<sup>2</sup>)-H 結合が酸化的付加過程により活性化される. 本手法は最も単純な C(sp<sup>2</sup>)-H を官能基化することができるため非常に優れた手法であるが, 芳香族上の立体の影響を非常に受けやすいことが知られている. 官能基(FG)に対してメタ位およびパラ位配向性を示し, 一般的にメタ位:パラ位に対して 2:1 の比率の選択性でホウ素化が進行し, 最も立体的に嵩高いオルト位に対してはほとんど反応が進行しないことが知られている.

例えば Smith らの報告<sup>[6]</sup>に着目すると、ヨードベンゼンのメタ位とパラ位に対しては 79 : 21 の比率でホウ素化反応が進行する一方で、オルト位に対しては立体障害のため全くホウ素化が進行しないことが見受けられる(Scheme 4).



Scheme 4

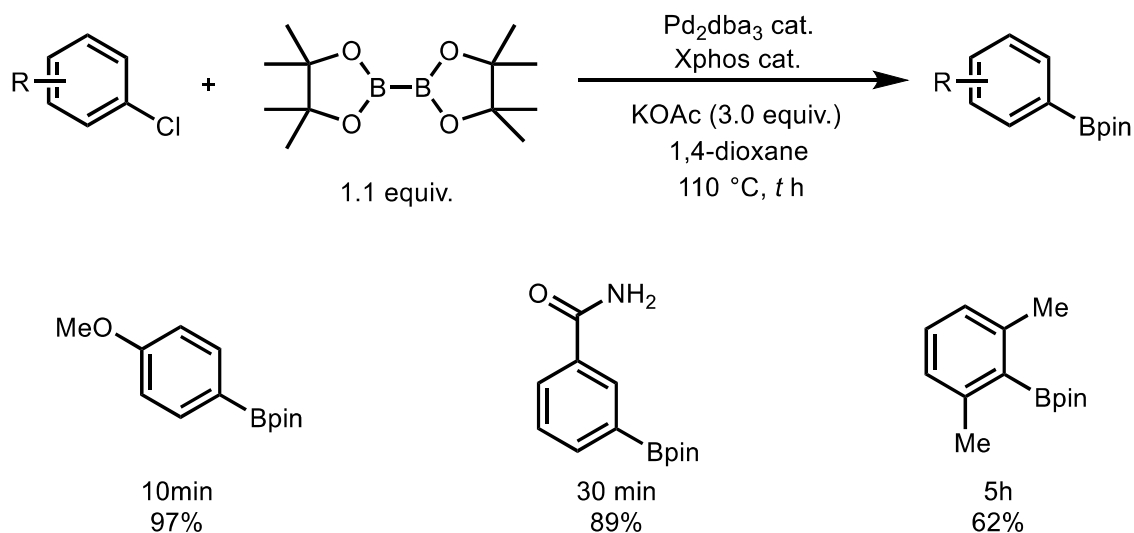
一方 Hartwig, 宮浦らの例<sup>[7]</sup>も同様に C(sp<sup>2</sup>)-H ホウ素化反応はメタ, パラ配向を示し, 最も立体障害の大きなオルト位に対してはほとんど反応が進行しない(Scheme 5).



Scheme 5

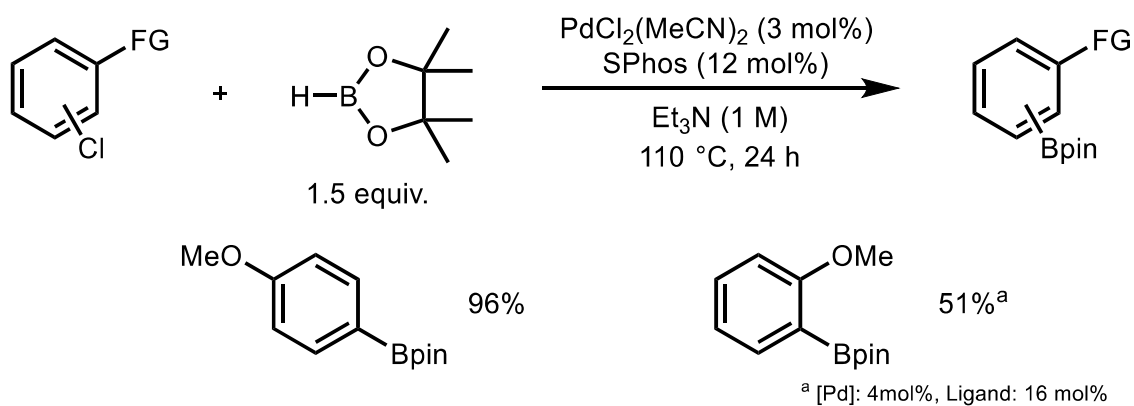
以上の背景からホウ素化反応は立体的な影響を受けやすいことが見受けられる.

遷移金属触媒による芳香族ハロゲン化物の C(sp<sup>2</sup>)-X 結合ホウ素化反応に着目すると同様に立体の影響を受けやすいことがわかる。Buchwald らの報告によると<sup>[3]</sup>, メタ置換, パラ置換の塩化アリールに対しては高い収率で反応が進行するものの, オルト置換の塩化アリールでは収率が低下する(Scheme 6)。実際に彼らの論文内でも“オルト置換のアリールハロゲン化物は特に困難な基質であることが知られている”と述べられている。

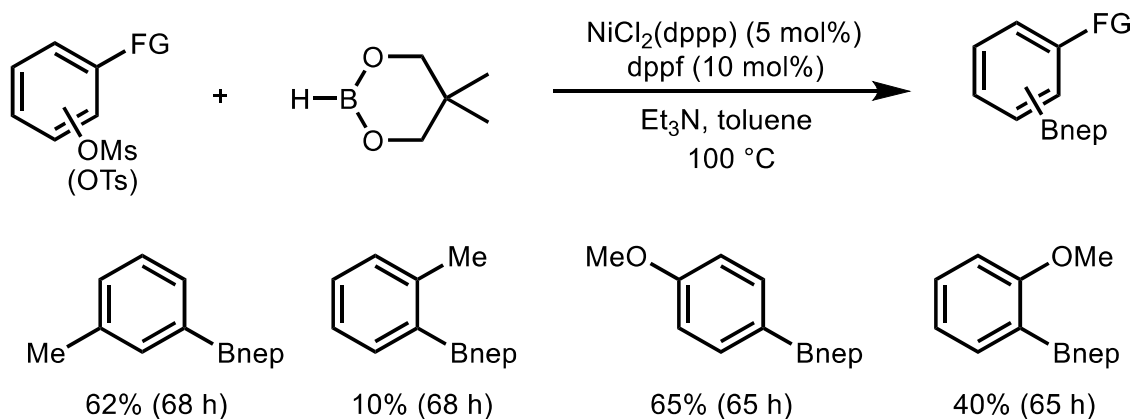


Scheme 6

また 2008 年の Buchwald らの報告(Scheme 7)<sup>[8]</sup>や, 2010 年の Percec らの報告(Scheme 8)<sup>[9]</sup>では異性体を用いて検討しているが, いずれの例においてもパラ置換やメタ置換の基質と比較するとオルト置換の化合物では大幅に収率が低下しており, ホウ素化反応の反応性が下がることが分かる。



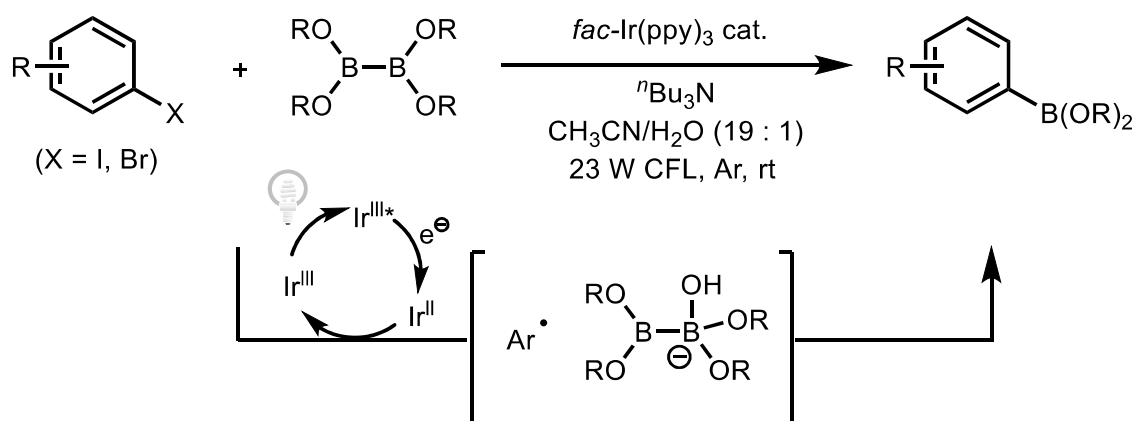
Scheme 7



Scheme 8

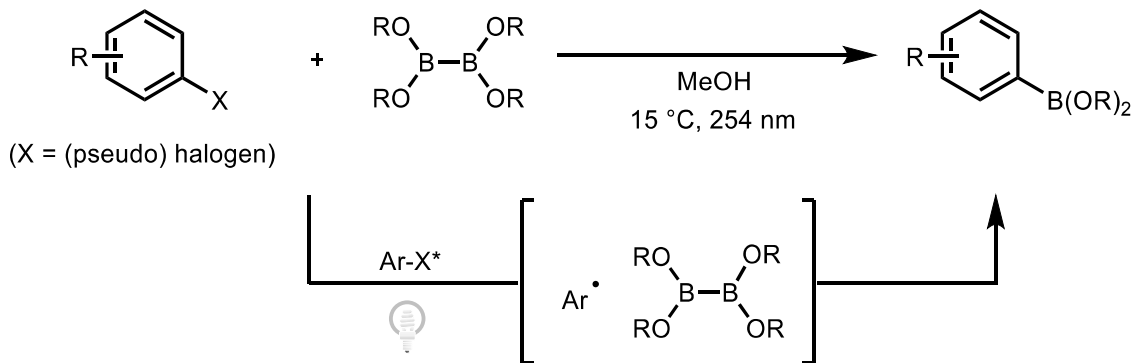
以上より遷移金属触媒による芳香族ハロゲン化物へのホウ素化反応も同様に立体的に高いオルト位へのホウ素化反応が困難であることが見受けられる。

ところで近年光を利用した分子変換が着目されているが、光照射下進行する芳香族ハロゲン化物に対するホウ素化反応も報告例が増えつつある<sup>[10]</sup>。光を利用したホウ素化反応のメカニズムは大きく二つに分けることができる。一つ目はアリールラジカル種を利用した手法であり、所謂フォトレドックス反応（光酸化還元反応）によりホウ素化反応が進行する。光照射により励起された光触媒が芳香族ハロゲン化物を一電子還元することで高活性なアリールラジカル種が生成される。生じたアリールラジカルは速やかにホウ素化され、対応するホウ素化体が得られる(Schem 9)<sup>[11]</sup>。



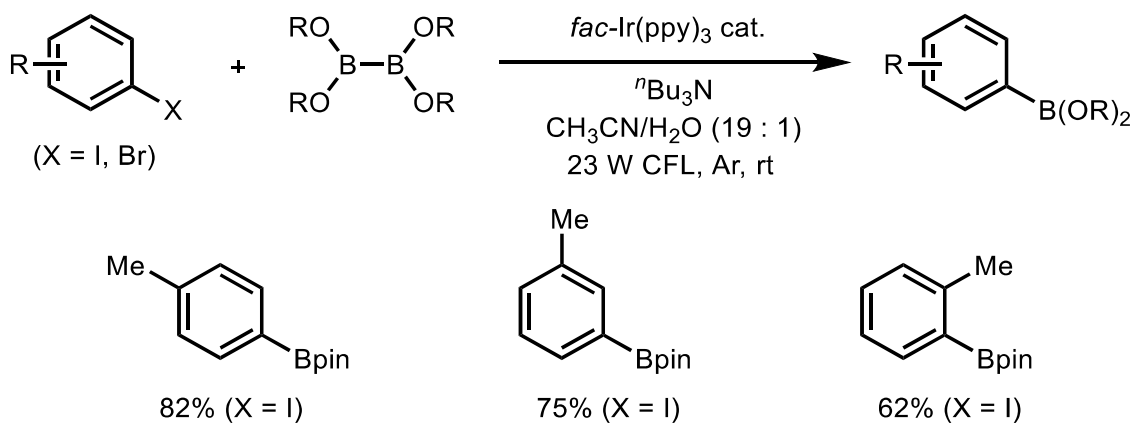
Scheme 9

もう一つの手法は基質自体を直接励起させる手法であり、励起された基質は C(sp<sup>2</sup>)-X 結合がホモリテックに開裂し、アリールラジカルが生じる (Scheme 10). 本手法では基質を直接的に励起させる必要があるため、高エネルギーの光源を必要とすることが特徴である<sup>[12]</sup>.



Scheme 10

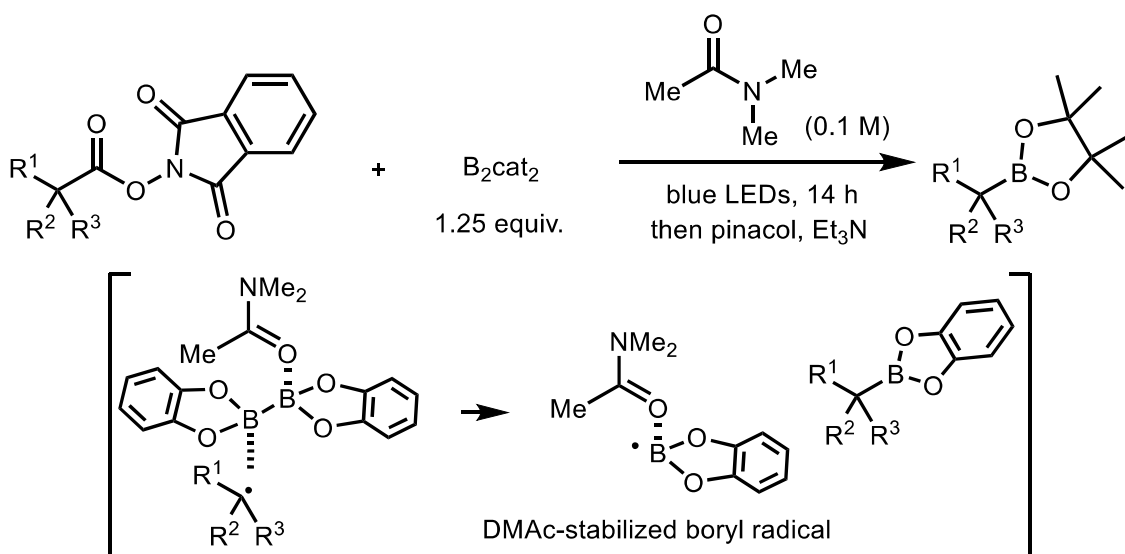
光を利用したホウ素化反応も同様に立体の影響を受けやすいことが知られており、Fuらの報告<sup>[11]</sup>に着目するとパラ置換、メタ置換の芳香族ヨウ素化物に対しては高い収率でホウ素化体を与えるのに対して、立体的に高いオルト置換の基質では収率の低下が見受けられる (Scheme 11).



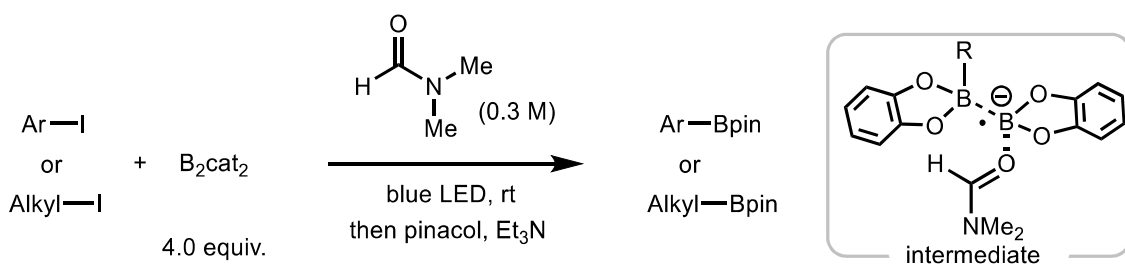
Scheme 11

## 第2節 作業仮説

第1節でも述べたようにオルト位に対するホウ素化反応はその位置異性体と比較すると著しく困難である。ところでアミドはホウ素のp軌道に配位し、ホウ素化反応を促進することが知られている<sup>[13]</sup>。Aggarwalらはジメチルアセトアミド上の酸素原子がホウ素の空のp軌道に配位し、アルキルラジカルに対するホウ素化反応を促進することを報告しており(Scheme 12)<sup>[13a]</sup>、StuderらはDMFが芳香族ハロゲン化物およびアルキルハロゲン化物のホウ素化反応を促進することを報告している(Scheme 13)<sup>[13b]</sup>。

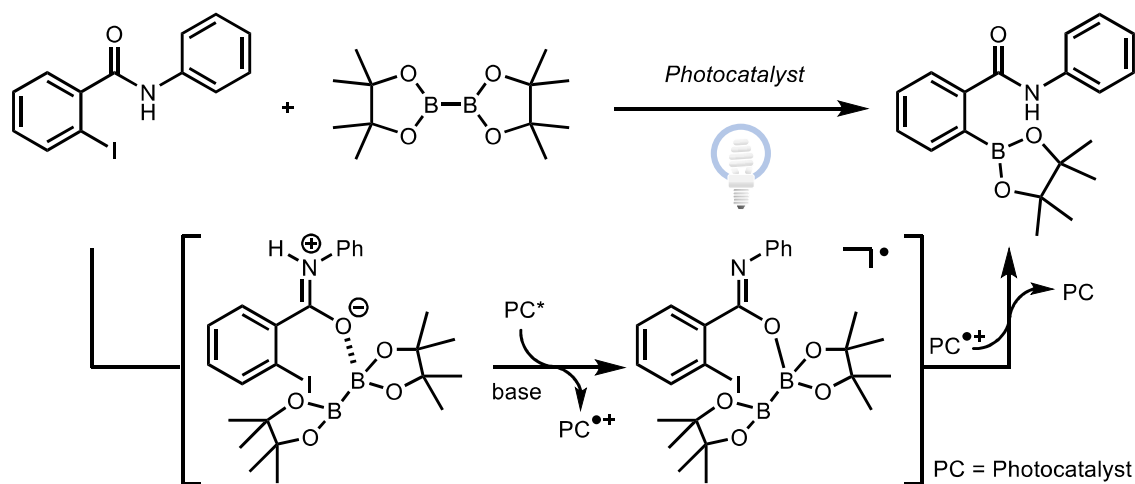


Scheme 12



Scheme 13

そこで我々は芳香族ハロゲン化物の芳香環上にアミドを設置すれば、分子内の活性化を経て効率的なホウ素化反応を行うことができるのではないかと考えた(Scheme 14)。ホウ素に対してアミドが配位することで、炭素—ハロゲン結合に対してホウ素が近接する。アミドを光触媒により一電子酸化することができれば、高活性なラジカル種を形成することが可能となる。近接した炭素—ハロゲン結合とホウ素が反応すれば、アミドオルト位のハロゲンを効率的にホウ素化できるのではないかと期待し、本研究に着手した。

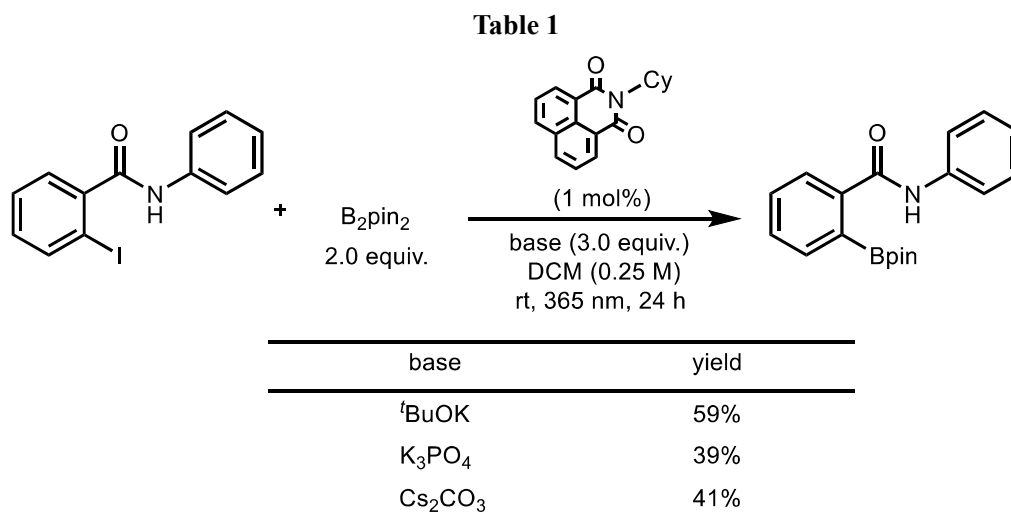


Scheme 14

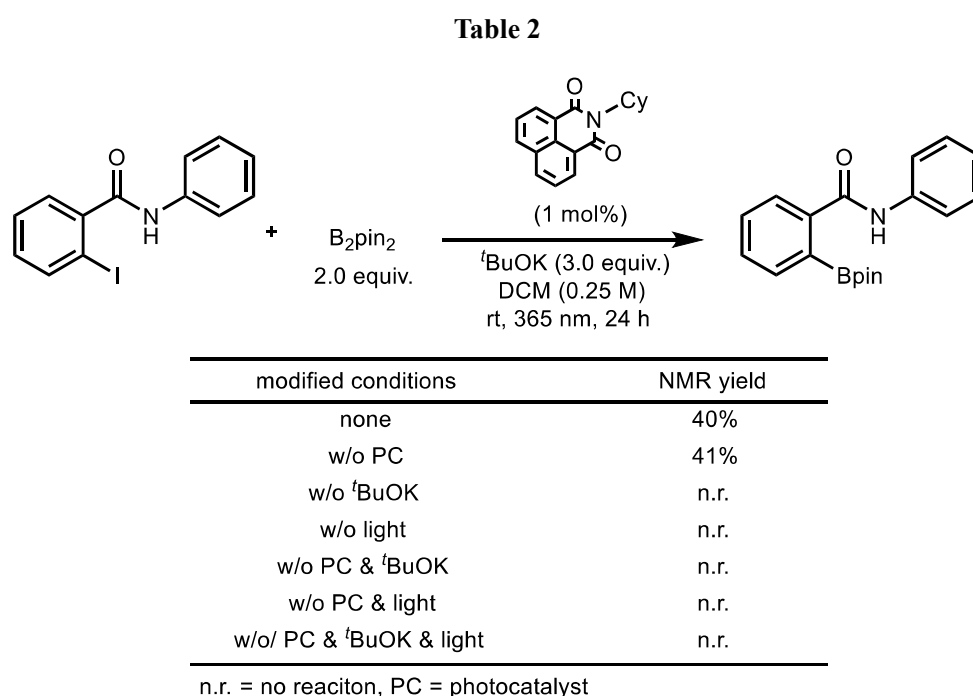


### 第3節 反応条件の最適化

ヨードベンゼンのオルト位にアミドを有する基質を合成し、ナフタルイミド誘導体を光触媒として塩基を検討してみたところ、狙い通りホウ素化反応が進行することを確認した (Table 1).

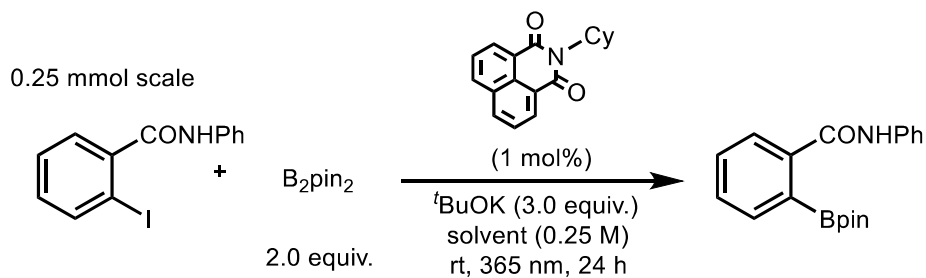


この段階でブランク実験を行い、本反応に必要な反応剤の確認を行った (Table 2). 光触媒非存在下で反応が進行したが、これは基質が 365 nm の光を吸収し、アリールラジカルが生成したためホウ素化反応が進行したと考えている. 一方、塩基、光源の非存在下では全く反応が進行しなかったことから本反応において光は必須であるということが考えられる.



次に溶媒の検討を行った(**Table 3**)。エーテル系や極性溶媒、非極性溶媒など様々な溶媒を検討したが、ハロゲン系溶媒が効果的であり、特に1,2-ジクロロエタンが最適な溶媒であることがわかった。特にハロゲン化アミドや光触媒に対して良い溶解性を示した。

**Table 3**

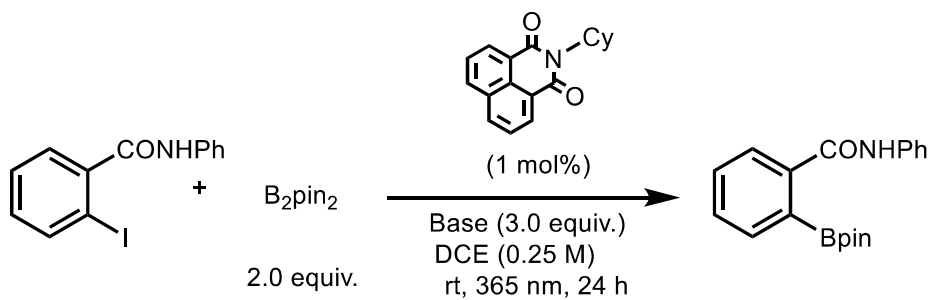


solvent	NMR yield	solvent	NMR yield
1,4-dioxane	n.d.	PhCl	19%
THF	n.d.	DCM	4%
DMF	n.d.	DCE	56%
NMP	n.d.	MeCN	12%
DMA	n.d.	acetone	12%
DMSO	n.d.	toluene	7%
Hexane	n.d.	AcOEt	51%
DME	n.d.	DCM	52%
Et <sub>2</sub> O	n.d.		
CPME	trace		

n.d. = not detected

続いて塩基の検討を行った(**Table 4**). 種々の検討の結果, セシウム塩が最も良く, 酢酸セシウムを最適の塩基として決定した.

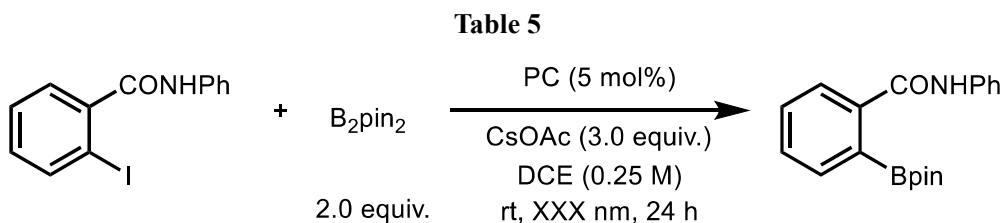
**Table 4**



Base	NMR yield	Base	NMR yield
$tBuOK$	40%, 27% <sup>a</sup>	$K_2HPO_4$	6%
$K_2CO_3$	22%	$KH_2PO_4$	trace
AcOK	22%	$K_4P_2O_7$	22%
$K_3PO_4$	41% <sup>a</sup>	$K_2S_2O_8$	trace
$Cs_2CO_3$	trace	CsOAc	75%, 70% <sup>a</sup>
$NaOtBu$	9%	$CsHCO_3$	39% <sup>NMR</sup>
$Na_2CO_3$	trace	CsOPiv	29% <sup>NMR</sup>
$KHCO_3$	26%	CsF	63%, 61% <sup>a</sup>
KI	trace		

<sup>a</sup>isolated yield

次に光触媒の検討を行った(**Table 5**). 酸化電位, 還元電位の異なる種々の光触媒を検討したところ, 比較的酸化力の高い $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ を最適の光触媒とした.

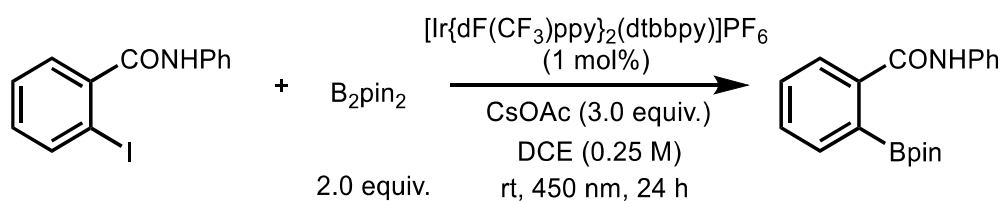


PC	wavelength	NMR yield
Pigment Red 224	450 nm	2%
PDI	450 nm	46%
4CzIPN	450 nm	65%
$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	450 nm	42%
Riboflavin	450 nm	13%
PTH	365 nm	30%
Phen (100 mol%) & 1,4-DCB (30 mol%)	365 nm	81%
9,10-Dicyanoanthracene	365 nm	14%
BDB	365 nm	0%
Eosin Y	530 nm	6%
Acid Red 87	530 nm	5%
Acid Red 94	530 nm	2%
Rhodamine B	530 nm	9%
Mes-Acr-Me $\cdot\text{ClO}_4$	450 nm	37%
$[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (1 mol%)	450 nm	93%, 82% <sup>a</sup>

<sup>a</sup>isolated yield

最適化された条件を用いてブランク実験を行った(**Table 6**). **Table 2** では光触媒非存在下, 365 nm の波長を照射すると反応が進行した一方で, Ir 光触媒非存在下, 450 nm の波長を照射すると全く反応が進行しないことがわかった. これは基質が 450 nm の波長を吸収できないためであると考えられる. また, 溶媒濃度を 2 倍に希釈しても反応が進行することがわかり, 反応時間もわずか 3 時間で完結することがわかった.

**Table 6**



modified conditions	NMR yield
none	93%, 82% <sup>a</sup>
w/o [Ir{dF(CF <sub>3</sub> )ppy} <sub>2</sub> (dtbbpy)]PF <sub>6</sub>	0%
w/o CsOAc	0%
w/o 450 nm	0%
0.125 M & 3 h	85%

<sup>a</sup>isolated yield

最後に位置異性体について経時変化を確認した(**Fig. 2**)。オルト置換の基質に対しては反応速度が速いのにに対して、メタ置換の基質は非常に反応速度が遅いことがわかり、パラ置の基質に関しては全く反応が進行しなかった。

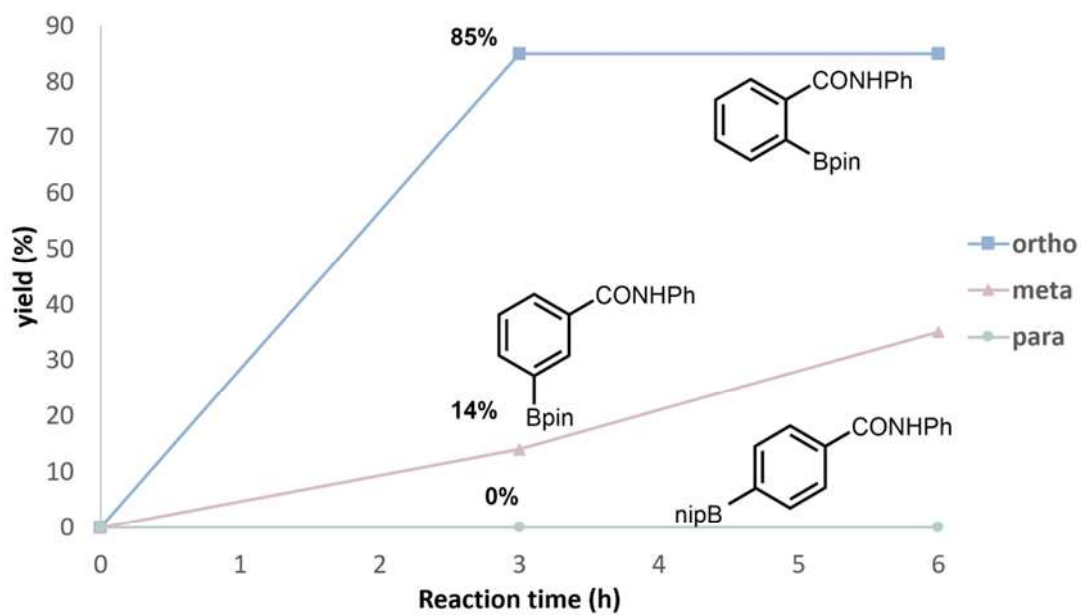
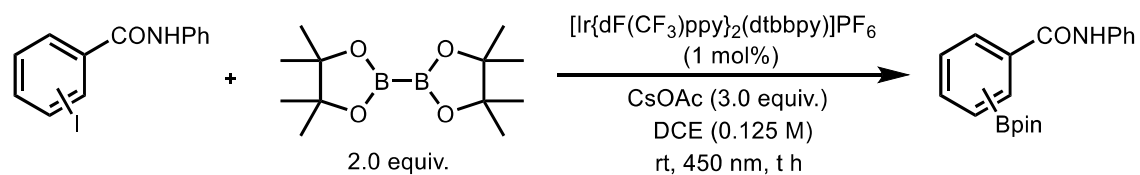


Fig. 2

得られた最適条件(**Condition E**)をもとに、既往の Pd 触媒によるホウ素化反応(**Condition A and B**)および光ホウ素化反応(**Condition C and D**)と比較を行った(**Table 7**)。

**Table 7**

---

NMR yield of **3** (Conditions)

>99% (A) 96% (B) 99% (C) 81% (D) <b>0% (E)</b>	>99% (A) 92% (B) 98% (C) 85% (D) <b>14% (E)</b>	8% (A) 13% (B) 70% (C) 78% (D) <b>85% (E)</b>

---

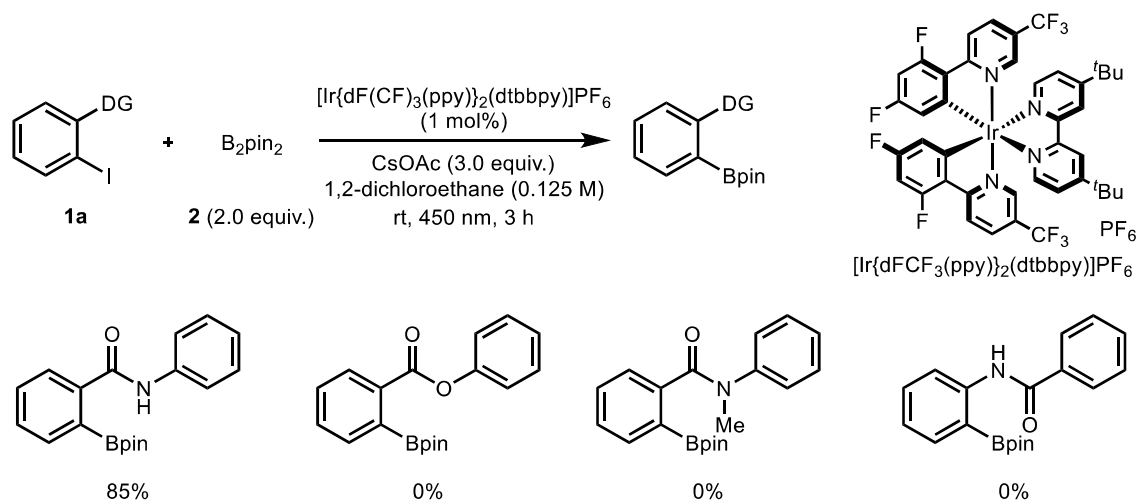
<p style="text-align: center;"><b>Condition A</b></p> <p>B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1.1 equiv.)          PdCl<sub>2</sub> (3 mol%)          dppf (3 mol%)          KOAc (3.0 equiv.)          DMSO (0.17 M)          80 °C, 24 h</p>	<p style="text-align: center;"><b>Condition B</b></p> <p>B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (2.0 equiv.)          Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (2 mol%)          XPhos (4 mol%)          KOAc (3.0 equiv.)          1,4-dioxane (0.5 M)          110 °C, 24 h</p>	<p style="text-align: center;"><b>Condition C</b></p> <p>B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (2 equiv.)          Phenothiazine (1 mol%)          Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv.)          MeCN (0.1 M)          rt, 405 nm, 24 h</p>
<p style="text-align: center;"><b>Condition D</b></p> <p>B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (2 equiv.)          Ir(ppy)<sub>3</sub> (1 mol%)          Bu<sub>3</sub>N (5.0 equiv.)          MeCN/H<sub>2</sub>O (0.1 M)          rt, 450 nm, 24 h</p>	<p style="text-align: center;"><b>Condition E</b> (our reaction)</p> <p>[Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub>          (1 mol%)          CsOAc (3.0 equiv.)          DCE (0.125 M)          rt, 450 nm, 3 h</p>	

得られた最適条件(**Condition E**)をもとに、従来報告された Pd 触媒によるホウ素化反応(**Condition A and B**)および光ホウ素化反応(**Condition C and D**)と比較を行った。その結果、**Condition A-D**において立体障害の少ないパラ置換メタ置換では効率的に反応が進行した一方で、立体的に嵩高いオルト置換の基質では収率の低下がみられた。Pd 触媒条件では立体的な嵩高さから酸化的付加などの触媒素反応が進行しにくくなったことが原因と考えられる。一方、光ホウ素化反応においてはアリールラジカルが立体的な嵩高さのためホウ素源と反応しにくくなったと考えられる。今回我々が見出した条件では酸化力の高い光触媒を使用しているため、芳香族ヨウ素化物を一電子還元できないと考えている。すなわちアリールラジカルのパスではなく、アミドがホウ素の p 軌道に配位し、光触媒により一電子酸化されることで反応が進行しているのではないかと考察している。

#### 第4節 基質許容性の確認

得られた最適条件をもとに基質許容性の確認を行った。まずアミドは配向基として機能することが想定されているため、配向基の検討を行った(**Table 8**)。興味深いことに二級のアミドではホウ素化が進行するのに対して、エステルや三級のアミドでは全く反応が進行しなかった。これはホウ素への配位や光触媒によるアミドの一電子酸化が難しくなったことが考えられる。また二級アミドの異性体でも同様に反応が進行しなかったが、これはホウ素化における遷移状態が変化したためではないかと考えている。

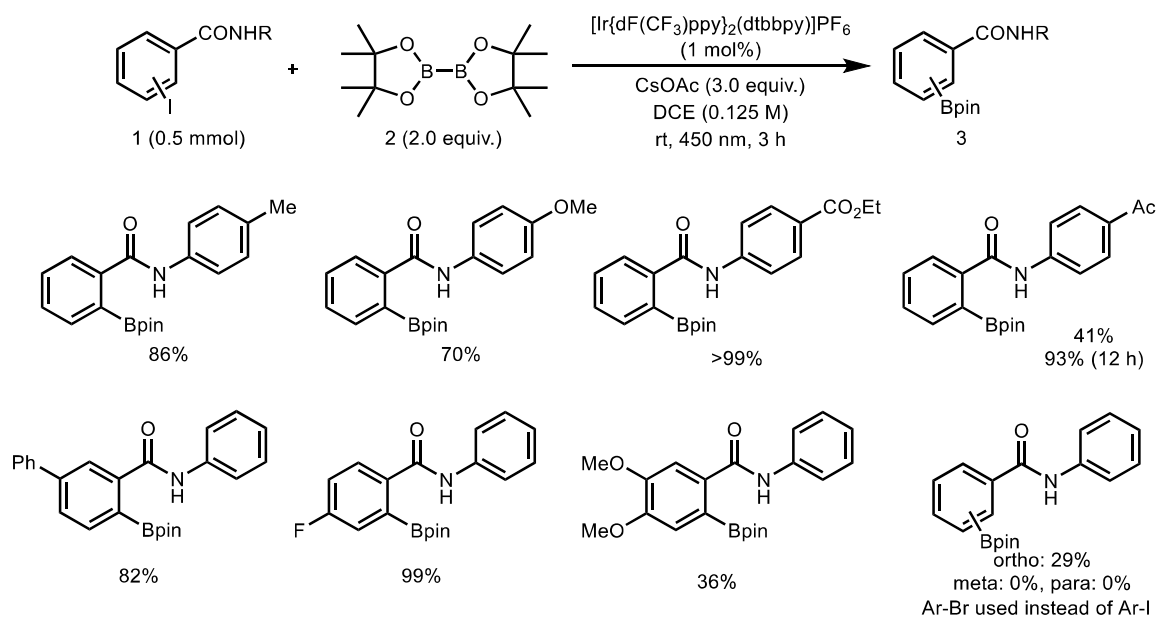
**Table 8**





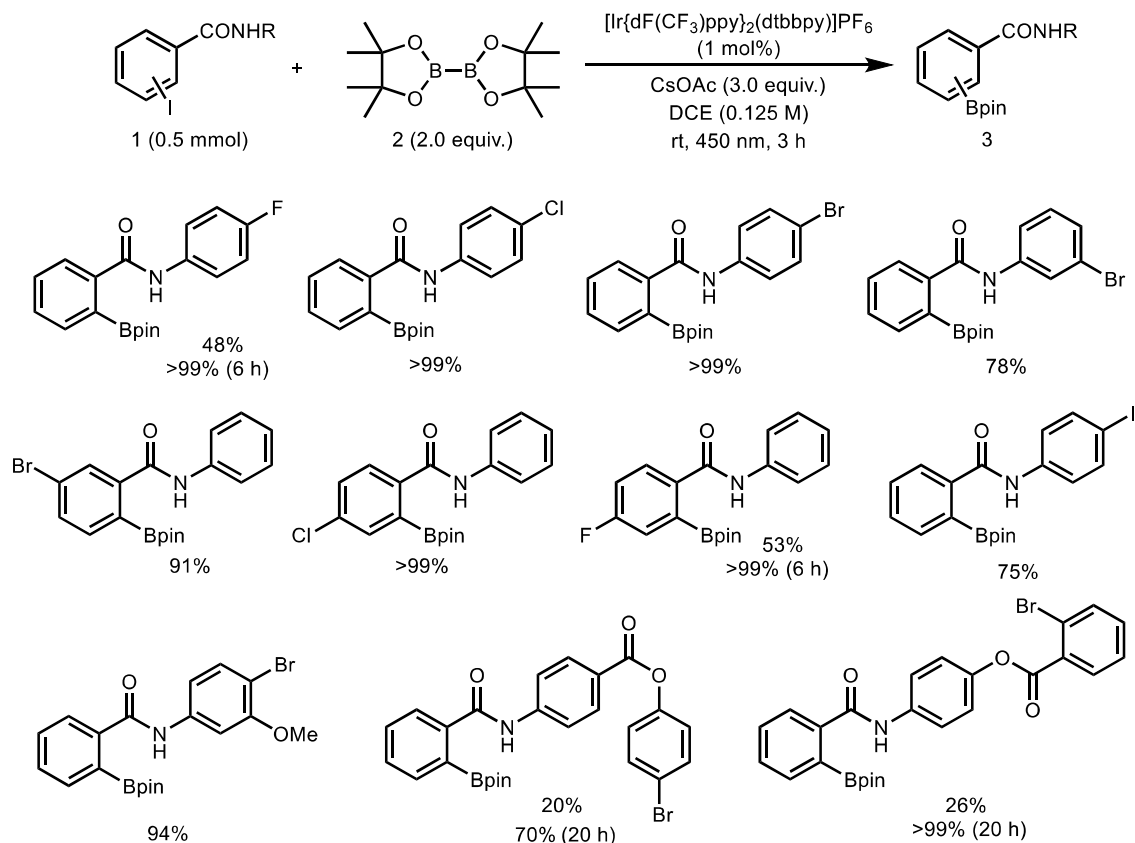
基質許容性の確認を **Table 9** に示す。N 上の芳香環に関しては Me 基や MeO 基，エステルやアセチル基など電子供与性基および電子吸引性基の両方が許容され，良好な収率でホウ素化体を与えた。C 上の芳香環に関しても Ph 基や F 原子，MeO 基と種々の官能基が許容され，中程度から良好な収率でホウ素化体を与えた。o-Br ベンズアミドに対してホウ素化反応を行うと，29%と大幅に収率が低下した。これは C(sp<sup>2</sup>)-I 結合と C(sp<sup>2</sup>)-Br 結合の反応性を考慮すると想定される結果である。一方，メタ置換，パラ置換の基質では全く反応が進行しないことが分かった。

**Table 9**



メタ置換、パラ置換のブロモベンズアミドでホウ素化反応が進行しなかった結果から、ジハロゲン化合物に対しても他のハロゲン部位ではホウ素化反応が進行せずにオルト位のヨウ素原子のみを選択的にホウ素化できるのではないかと考え検討を行った(**Table 10**).

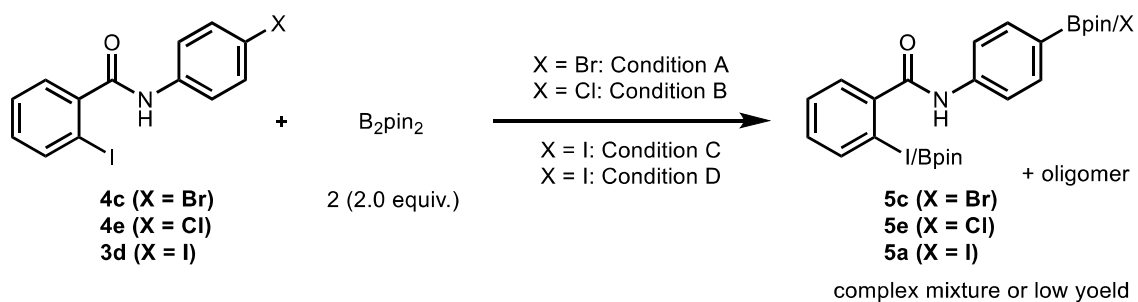
**Table 10**



狙い通りフッ素原子，塩素原子，臭素原子を有する基質に対してこれらの部位を損なうことなく，オルト位のヨウ素原子のみを選択的にホウ素化することができた。驚くべきことにジヨード化合物を用いても片側のヨウ素部位はホウ素化されずに，オルト位のみを選択的にホウ素化可能であった。また複雑な骨格を有するジハロゲン化合物を用いてもアミドのオルト位のヨウ素原子のみを精密にホウ素化することが可能であることが分かった。

一方、従来法を用いてジハロゲン化合物のホウ素化反応を行った場合には二カ所のホウ素化反応が進行したことや C-X 結合の還元などにより複雑な混合物を与えた(**Table 11**). この結果からも選択的にオルト位をホウ素化可能な本件研究の有用性を示すことができた.

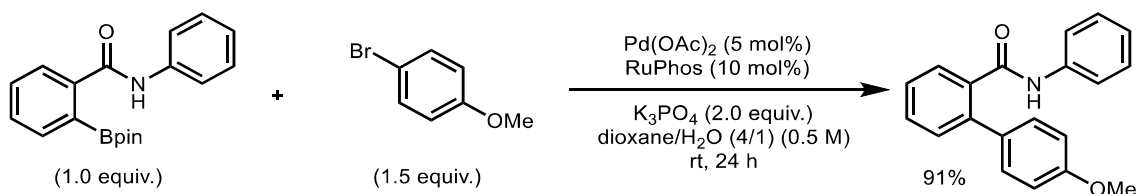
**Table 11**



Condition A <sup>1</sup>	Condition B <sup>2</sup>	Condition C <sup>3</sup>	Condition D <sup>4</sup>
$\text{B}_2\text{pin}_2$ (1.1 equiv.) $\text{PdCl}_2$ (3 mol%) dppf (3 mol%) KOAc (3.0 equiv.) DMSO (0.17 M) 80 °C, 24 h	$\text{B}_2\text{pin}_2$ (2.0 equiv.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (2 mol%) XPhos (4 mol%) KOAc (3.0 equiv.) 1,4-dioxane (0.5 M) 110 °C, 24 h	$\text{B}_2\text{pin}_2$ (2 equiv.) Phenothiazine (1 mol%) $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.0 equiv.) MeCN (0.1 M) rt, 405 nm, 24 h	$\text{B}_2\text{pin}_2$ (2 equiv.) $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (1 mol%) $\text{Bu}_3\text{N}$ (5.0 equiv.) MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ (0.1 M) rt, 450 nm, 24 h

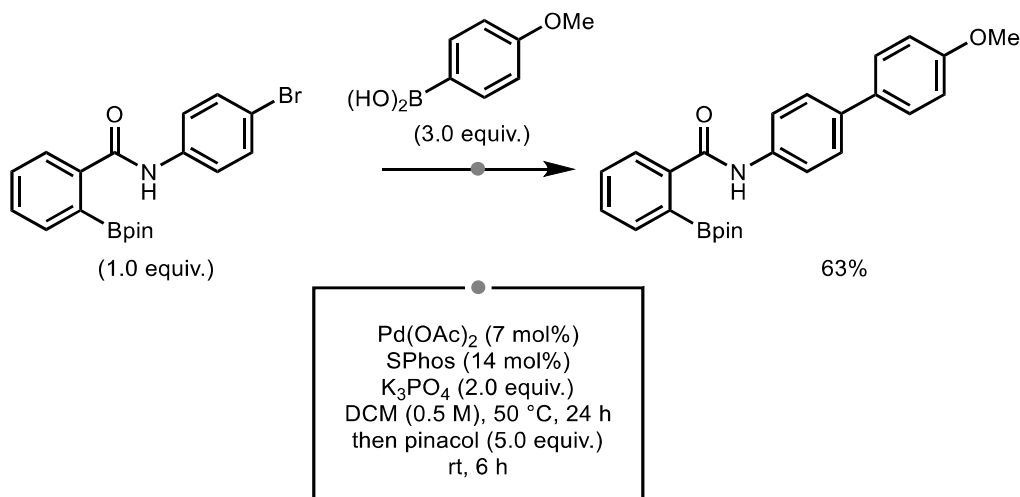
## 第5節 アプリケーション

本反応で得られた生成物を用いてさらなる変換を行った。まず得られたホウ素化体を鈴木宮浦カップリングによりビアリアルを91%の収率で得た(Scheme 15)。



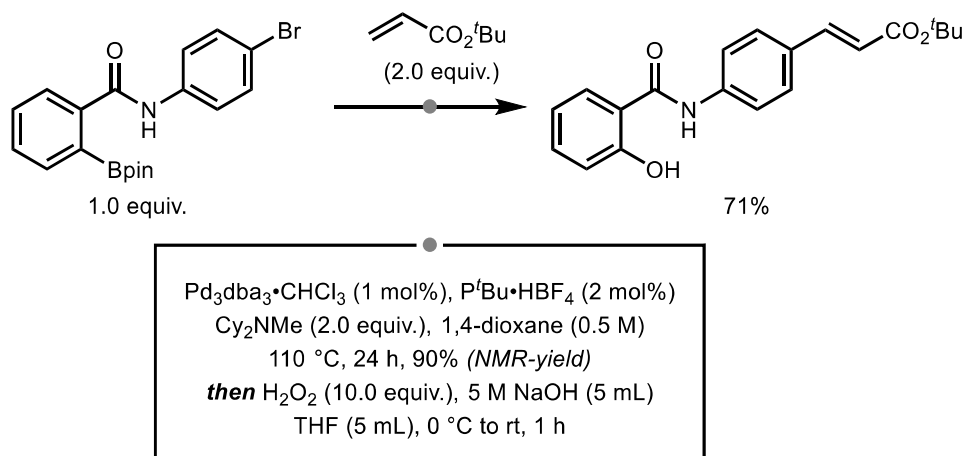
Scheme 15

次にジハロゲン化合物の変換を行った。本ホウ素化反応はジハロゲン化合物からオルト位のヨウ素原子のみを選択的にホウ素化可能である。すなわちジハロゲン化合物から一段階目でオルト位のヨウ素原子をホウ素化、二段階目で残りのハロゲンを変換することができれば、精密合成を行うことが可能となる。まず、鈴木宮浦カップリングを試みた(Scheme 16)。その結果、63%の収率で鈴木宮浦カップリング体を得ることができたため、精密合成の実現可能性を示すことができた。



Scheme 16

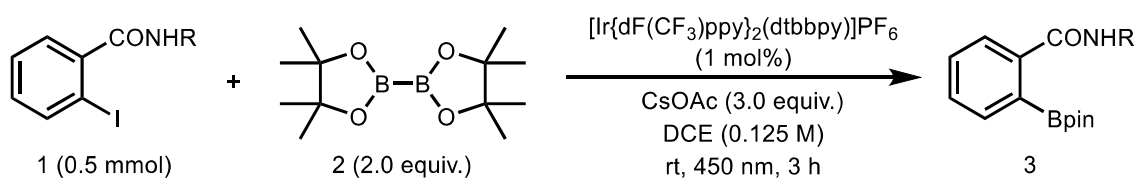
次に溝呂木-Heck 反応を行ったところ、71%の収率でカップリング体を得られた(Scheme 17). なお本生成物に関しては単離の都合上、反応終了後ホウ素部位をワンポットで酸化した. 本結果においてもジハロゲン化合物からホウ素, オレフィンを精密に組み込むことができた.



Scheme 17

## 第6節 機構説明実験

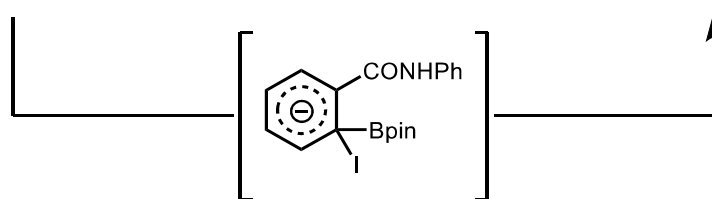
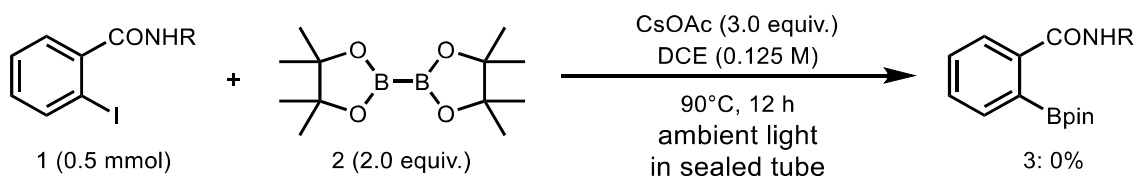
次に機構説明実験を行った。ラジカル阻害剤とし TEMPO および BHT を一等量添加したところ TEMPO を加えた際に反応が全く進行しなくなるということがわかったが、アリールラジカルの補足には至っていない(Scheme 18).



Entry	modified conditions	NMR yield of 3
1	none	85%
2	w/ TEMPO (1.0 equiv.)	0%
3	w/ BHT (1.0 equiv.)	76%

Scheme 18

次に本反応がアニオンの的に進行していないかを確認するため、光触媒および光照射の非存在下で加熱攪拌することでホウ素化体が得られるかの確認を行ったが、生成物は全く得られなかった(Scheme 19).



Scheme 19

次に ON-OFF 実験を行った(**Fig. 3**). その結果, ラジカル連鎖機構は否定され, 光を照射している時間帯にのみ反応が進行していることを確認した.

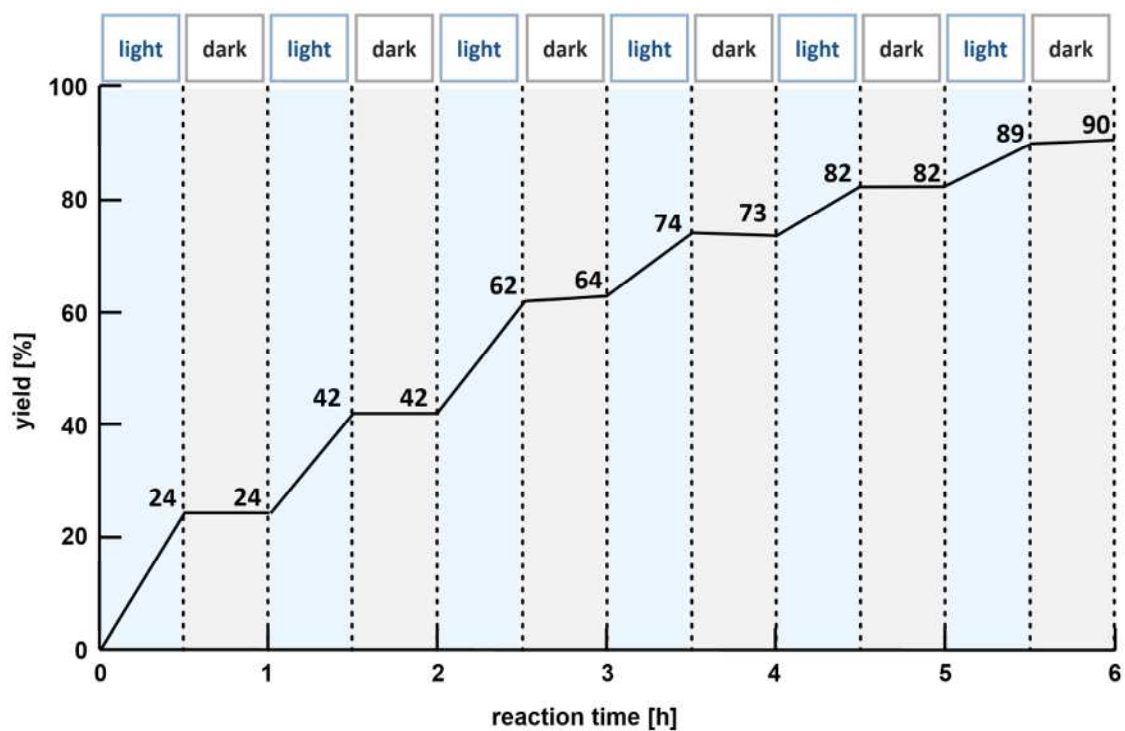
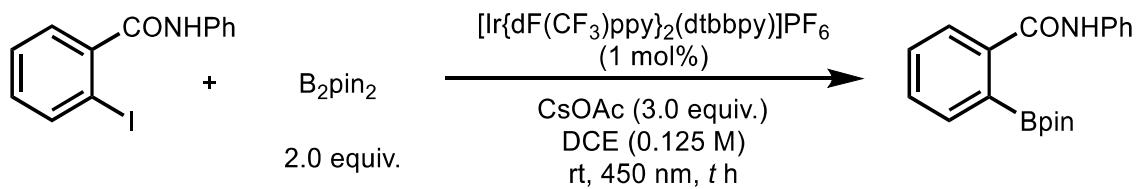


Fig. 3

次に電荷移動錯体のような化学種が形成されていないかを確認するため、吸収スペクトルを測定した(Fig. 4)。明確な長波長シフトが観測されなかったため、本実験では新たな化学種の形成を確認することはできなかった。

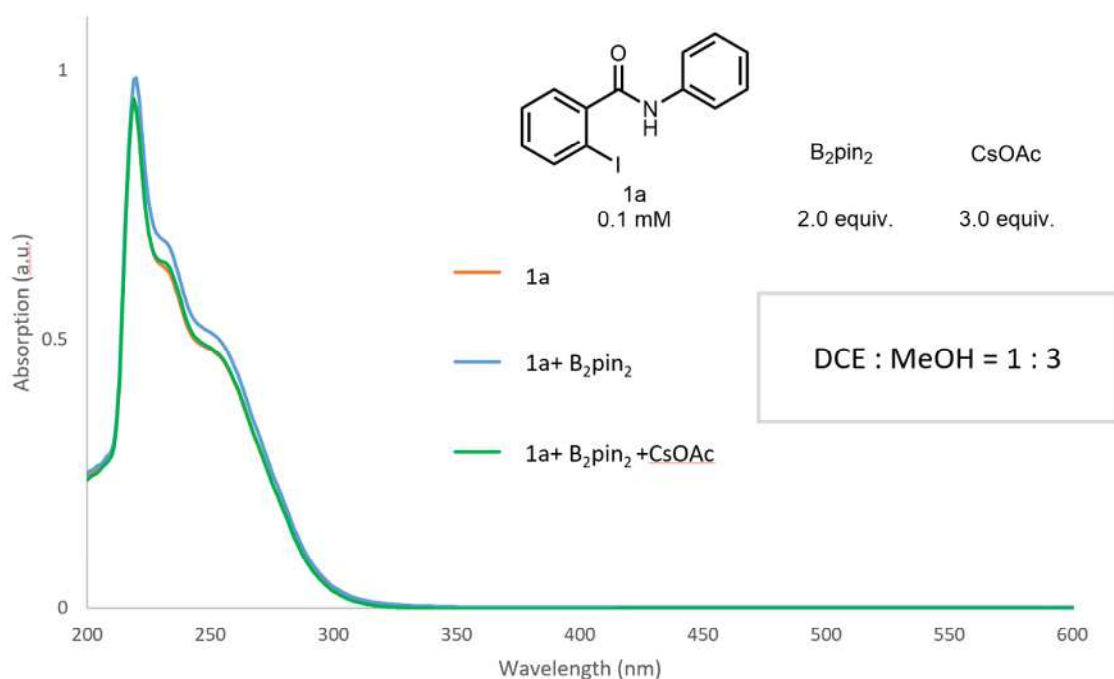
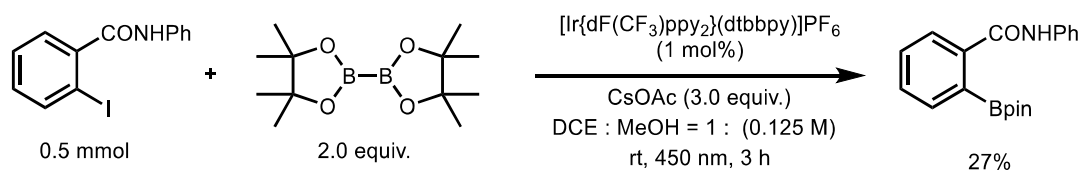


Fig. 4

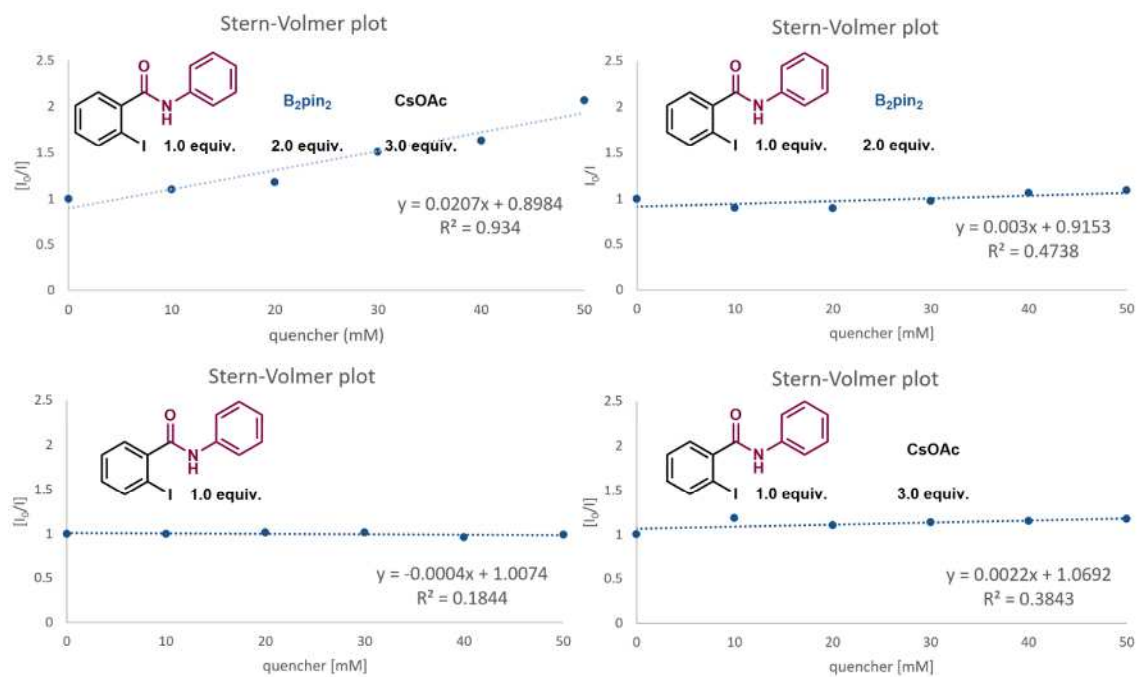
本研究ではスペクトル測定の際には最適溶媒である 1,2-ジクロロエタンに加えてメタノールを加えた混合溶媒を用いて測定しているが、これは酢酸セシウムが 1,2-ジクロロエタンに溶けにくいいためである。一方、メタノールのみではヨードベンズアミドが溶けにくいいため、混合溶媒を採用している。なお、本混合溶媒を用いてもホウ素化反応が進行することは確認済みである(Scheme 20)。



Scheme 20

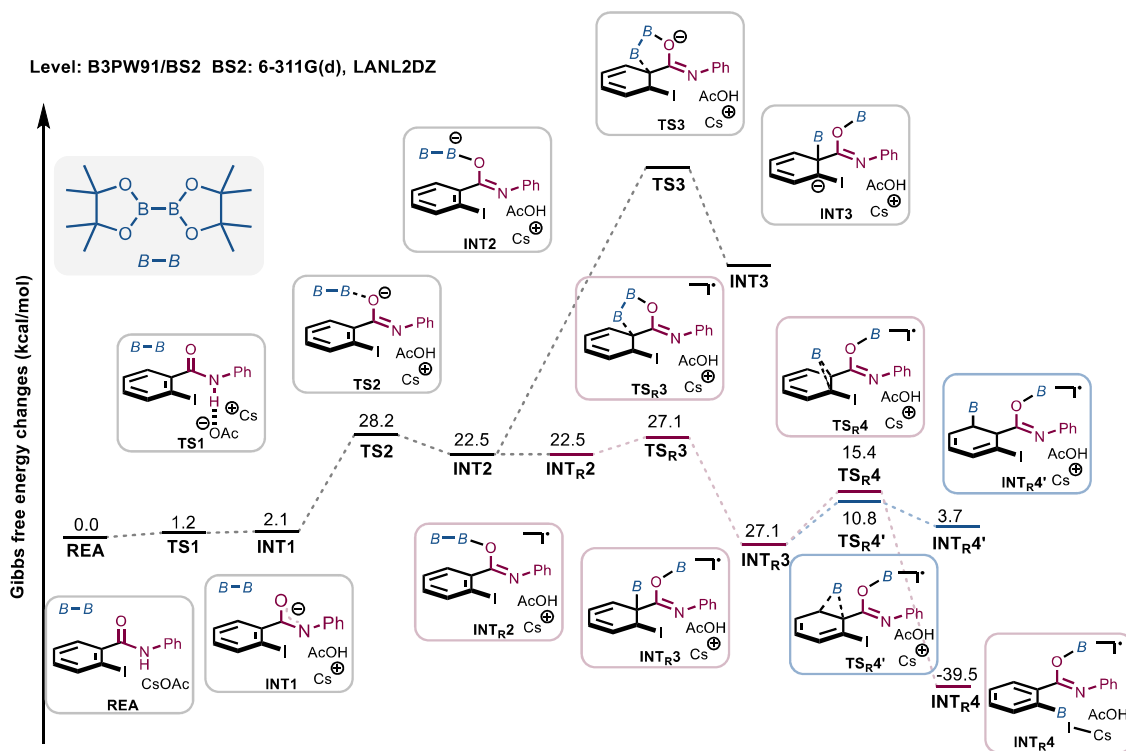


次に消光実験を行った。その結果を Stern-Volmer プロットとして **Fig. 5** に示す。種々の組み合わせを用いて検討を行ったが、ヨードベンズアミド、ビスピナコラートジボロン、酢酸セシウムを加えた際にのみ特異的に消光することがわかった。すなわち 3 種類の化合物が相互作用を介して初めて消光が起こることを示唆している。



**Fig. 5**

最後に DFT 計算で得られた結果を **Fig. 6** に示す。まず脱プロトン化が 1.2 kcal/mol の活性化障壁を経て進行し、INT1 を形成した後、ホウ素が配位し、INT2 を形成する。光触媒による一電子酸化の後、ホウ素が五員環の遷移状態を経て、アミドのイプソ位に対してホウ素が反応することで、INT<sub>R</sub>3 を形成する。その後、橋掛けの遷移状態を経て C(sp<sup>2</sup>)-I 結合へのホウ素化反応が進行し、ヨウ素が脱離することで生成物が得られる。



**Fig. 6**

## 第7節 推定反応機構

以上得られた結果から反応機構を Fig. 7 に示す。

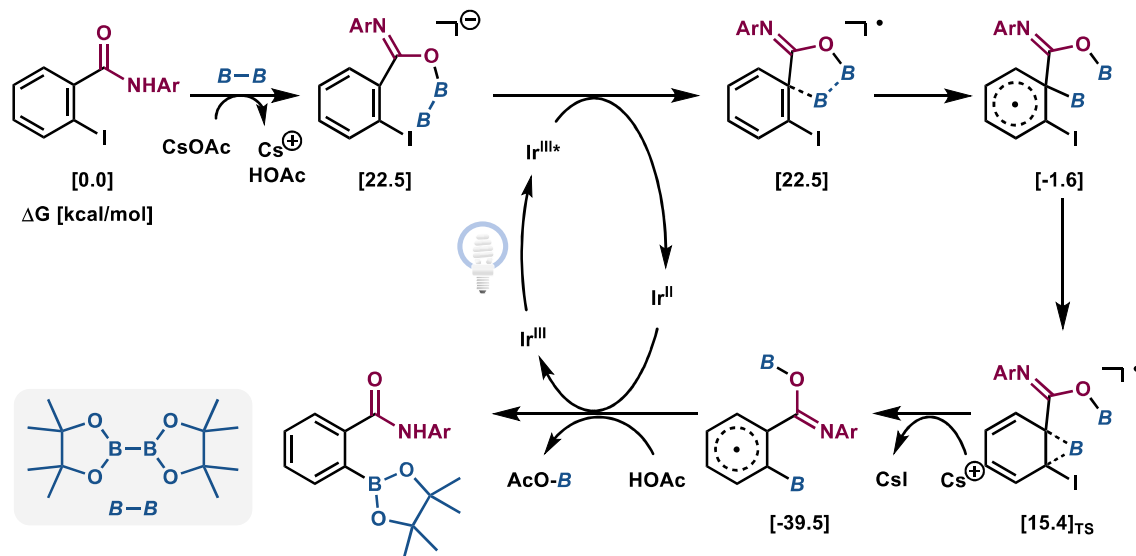


Fig. 7

塩基による脱プロトン化の後、ホウ素の配位が起こる。励起された光触媒により一電子酸化されラジカル中間体を形成する。その後ホウ素が五員環の遷移状態を経て-1.6 kcal/mol の中間体を与える。ホウ素が橋掛けの遷移状態を経てヨウ素の脱離と共に-39.5 kcal/mol の安定化を受けた中間体を得られる。最後に二価のイリジウム触媒により一電子還元され、生成物を与えるという機構を考えている。

従来の炭素(sp<sup>2</sup>)-ハロゲン結合に対するホウ素化反応は芳香族ハロゲン化物を一電子還元することでアニオンラジカル種を形成する。生じたアニオンラジカル種はメソリティックに開裂することでアールラジカルを形成し、ホウ素化反応が進行する。これに対して本ホウ素化反応は炭素(sp<sup>2</sup>)-ハロゲン結合を光触媒によって一電子還元するのではなく、アミドを選択的に一電子酸化することでオルト位のハロゲンのみを選択的にホウ素化し、その他のハロゲンを維持することができたと考えている。

## 第8節 小括

以上、我々はオルト位に対して特異的に進行するホウ素化反応を見出した。従来のホウ素化反応では立体障害の小さいパラ置換およびメタ置換の化合物に対しては効率的に進行する一方で、立体的に嵩高いオルト置換の化合物では大幅に収率が低下することが知られている。我々はホウ素に配位可能なアミドを芳香環上に組み込むことにより、配向基としてオルト位に対して効率的にホウ素化反応が進行することを見出した。また興味深いことに立体障害の少ないメタ置換およびパラ置換の基質ではホウ素化の反応性が低下したことから、アミドのホウ素への配位が効いていることが考えられる。本ホウ素化反応のハイライトとしてはジハロゲン基質に対するオルト位特異的ホウ素化が挙げられる。本手法を用いればその他のハロゲンは未反応のままオルト位のヨウ素原子のみを選択的にホウ素化可能である。アプリケーションでジハロゲン基質に対してホウ素化およびカップリング反応を精密に行うことができた。種々の分光学的研究や計算化学により推定される反応機構の証明も行うことができた。本研究はアミドを利用したさらなる精密合成への発展へと導くと考えられる。

## 第9節 実験項

### 1. General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica Flash® P60 (SiliCycle, 40-63  $\mu\text{m}$ ) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm),  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were obtained using a JEOL 500 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard  $\delta = 7.26$ ) in  $\text{CDCl}_3$ , unless otherwise noted. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.16$ ), unless otherwise noted. High resolution mass analyses (HRMS) were obtained using an ACQUITY UPLC/TOF-MS for ESI. Infrared spectra were recorded on Agilent Technologies Cary 630 FTIR. Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich, and Wako and directly used without further purification. UV-visible absorption spectra were recorded on a JASCO V-750 spectrometer. Fluorescence spectra were recorded on a JASCO FP-8250 fluorescence spectrometer.

The light source and the material of the irradiation vessel

Hepatochem EvoluChem™ PhotoRedOx Device, equipped with EvoluChem™ LED 18W light. A cardboard cover was placed over the reactor during reactions. Capable of carrying out up to 8 reactions at one time (4 mL vials).

LED light manufacture: EvoluChem™

Model: EvoluChem LED 18W, P201-18-2 450-455 nm

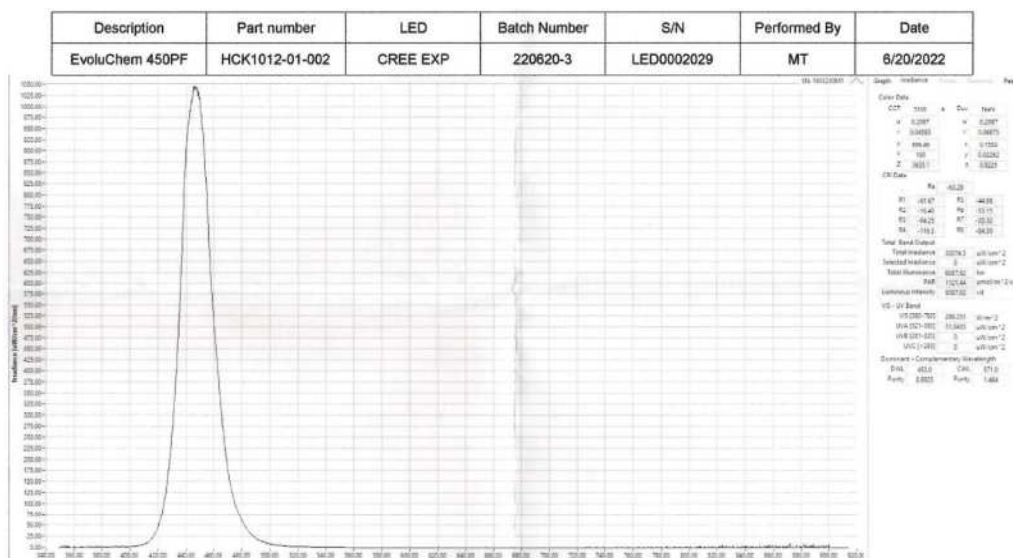


Figure S1. Spectral distribution and intensity

Material of the irradiation vessel: borosilicate reaction vial

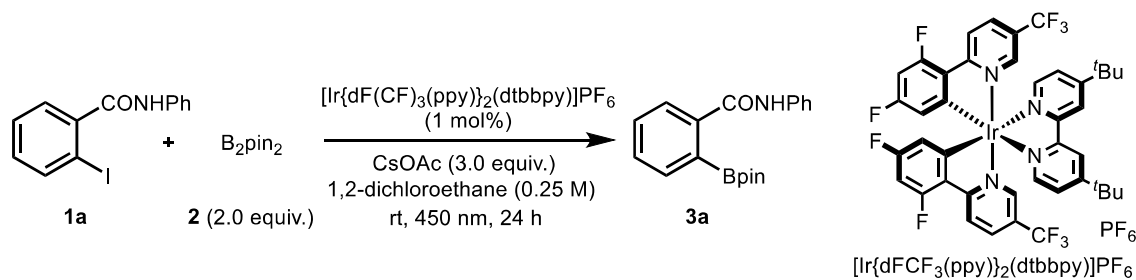
Not use any filters



Figure S2. Photoredox reaction set-up.

## 2. Optimization and Comparison of Reaction Conditions

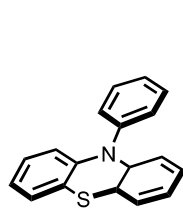
Table S1. Optimization



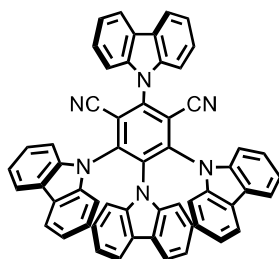
Entry	modification	NMR yield <sup>a</sup>
1	none	93%, (82%)
2	PTH (at 365 nm) insted of <i>Ir-F</i>	30%
3	4CzIPN (at 450 nm) insted of <i>Ir-F</i>	66%
4	Mes-Acr-Me-ClO <sub>4</sub> (at 450 nm) insted of <i>Ir-F</i>	59%
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) <sub>3</sub> (at 450 nm) insted of <i>Ir-F</i>	37%
6	w/o <i>Ir-F</i> (at 365 nm)	40%
7	w/o <i>Ir-F</i> (at 450 nm)	0%
8	w/o CsOAc	0%
9	w/o <i>hν</i>	0%
10	concentration 0.125 M & time 3 h	85%

*Ir-F* =  $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)_3(\text{ppy})\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$

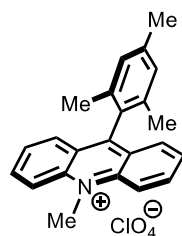
<sup>a</sup>Isolated yields were given in parenthesis.



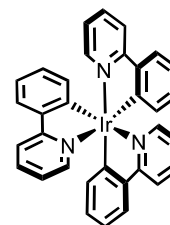
PTH



4CzIPN

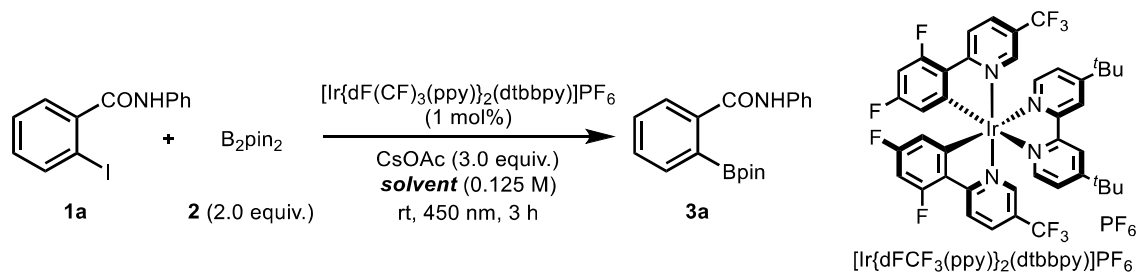


Mes-Acr-Me•ClO<sub>4</sub>



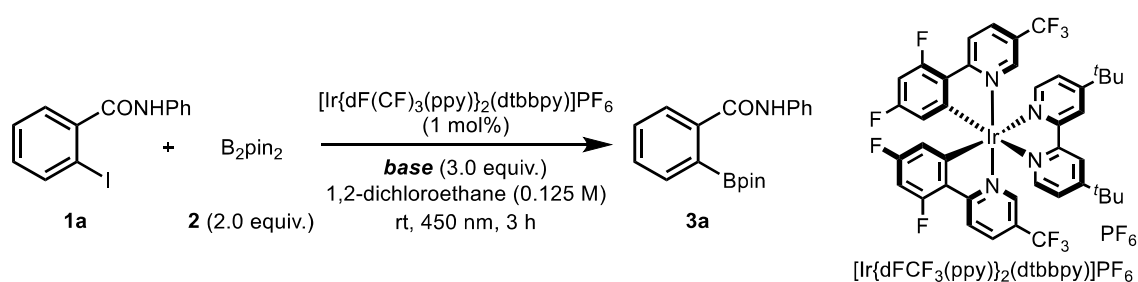
*fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>

**Table S2. Screening of solvents (anhydrous)**



Entry	solvent	NMR yield
1	1,2-dichloroethane	85%
2	Hexane	24%
3	toluene	51%
4	MeCN	43%
5	THF	trace
6	AcOEt	68%
7	DMF	0%

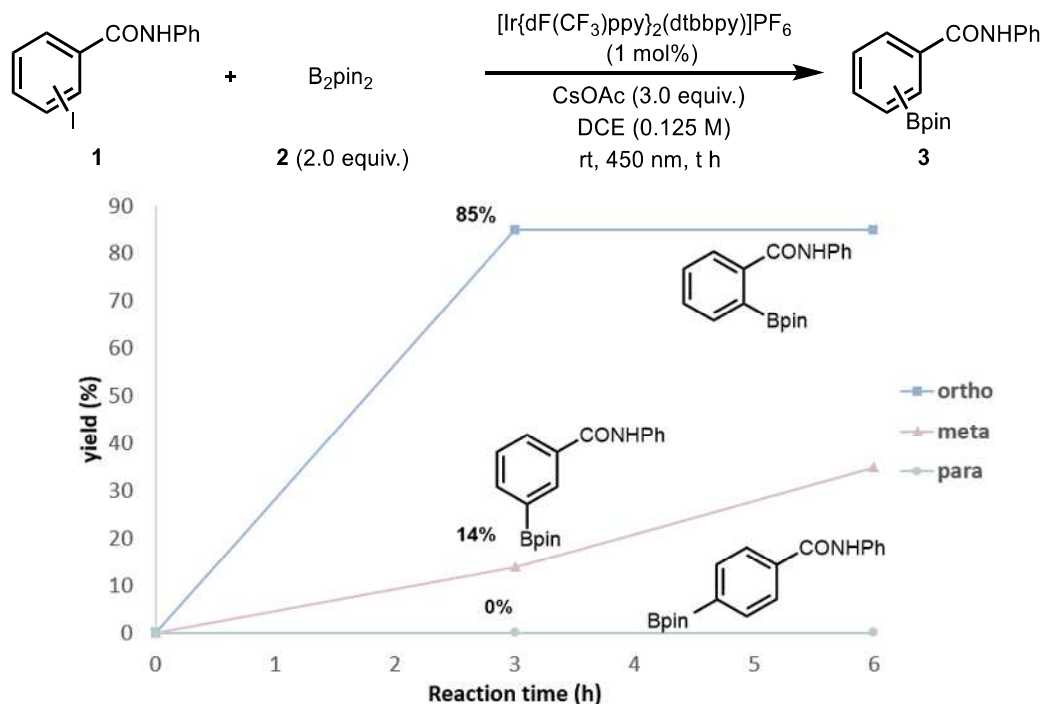
**Table S3. Screening of bases**



Entry	base	NMR yield
1	CsOAc	85%
2	KOAc	11%
3	NaOAc	0%
4	$\text{KO}^t\text{Bu}$	19%
5	$\text{K}_3\text{PO}_4$	63%
6	$\text{K}_2\text{CO}_3$	9%
7	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	40%
8	$\text{Et}_3\text{N}$	62%
9	DBU	0%



**Table S4. Monitoring of the reaction progress of regio-isomers**



**Table S5. Comparison of reaction conditions**

---

NMR yield of **3** (Conditions)

---

	>99% (A) 96% (B) 99% (C) 81% (D) <b>0% (E)</b>		>99% (A) 92% (B) 98% (C) 85% (D) <b>14% (E)</b>		8% (A) 13% (B) 70% (C) 78% (D) <b>85% (E)</b>
--	--	--	---	--	---

---

<p style="text-align: center;"><b>Condition A</b></p> B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> (1.1 equiv.) PdCl <sub>2</sub> (3 mol%) dppf (3 mol%) KOAc (3.0 equiv.) DMSO (0.17 M) 80 °C, 24 h	<p style="text-align: center;"><b>Condition B</b></p> B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> (2.0 equiv.) Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (2 mol%) XPhos (4 mol%) KOAc (3.0 equiv.) 1,4-dioxane (0.5 M) 110 °C, 24 h	<p style="text-align: center;"><b>Condition C</b></p> B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> (2 equiv.) Phenothiazine (1 mol%) Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 equiv.) MeCN (0.1 M) rt, 405 nm, 24 h
<p style="text-align: center;"><b>Condition D</b></p> B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> (2 equiv.) Ir(ppy) <sub>3</sub> (1 mol%) Bu <sub>3</sub> N (5.0 equiv.) MeCN/H <sub>2</sub> O (0.1 M) rt, 450 nm, 24 h	<p style="text-align: center;"><b>Condition E</b> <b>(our reaction)</b></p> [Ir{dF(CF <sub>3</sub> )ppy} <sub>2</sub> (dtbbpy)]PF <sub>6</sub> (1 mol%) CsOAc (3.0 equiv.) DCE (0.125 M) rt, 450 nm, 3 h	

#### Condition A<sup>1</sup>

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding aromatic halides **1** (80.8 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (69.8 mg, 0.275 mmol, 1.1 equiv.), PdCl<sub>2</sub> (1.3 mg, 7.5 μmol, 3.0 mol%), dppf (4.2 mg, 7.5 μmol, 3.0 mol%) and KOAc (73.6 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv.). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried DMSO (1.5 mL) and was added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 80 °C. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3**. After this time, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with AcOEt. The combined organic layers were filtered through MgSO<sub>4</sub>, and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

#### Condition B<sup>2</sup>

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding aromatic halides **1** (80.8 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (127.0 mg, 0.50 mmol, 2.0 equiv.), PdCl<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> (5.2 mg, 5.0 μmol, 2.0 mol%), XPhos (4.8 mg, 10.0 μmol, 4.0 mol%) and KOAc (73.6 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv.). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), dried 1,4-dioxane (0.5 mL) and was added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 24 h at 110 °C. After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

#### Condition C<sup>3</sup>

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding aromatic halides **1** (80.8 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (127.0 mg, 0.50 mmol, 2.0 equiv.), Phenothiazine (5.0 mg, 0.05 mmol, 10.0 mol%). Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (162.9 mg, 0.50 mmol, 2.0 equiv.) and MeCN (4.0 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with 405 nm LED (18 W) for 24 h. After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

#### Condition D<sup>4</sup>

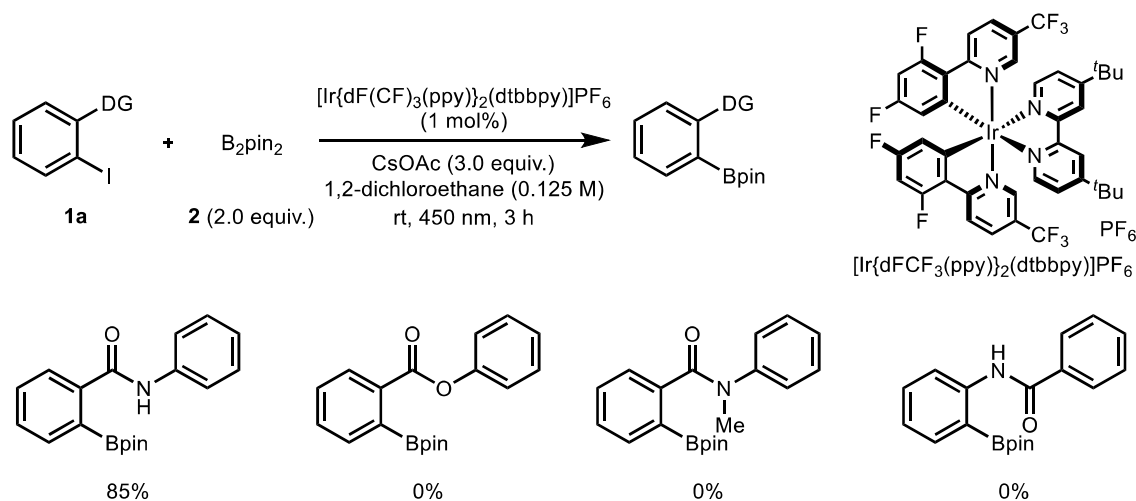
An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding aromatic halides **1** (80.8 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (127.0 mg, 0.50 mmol,

2.0 equiv.), Ir(ppy)<sub>3</sub> (1.6 mg, 2.5 μmol, 1.0 mol%). <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>N (0.297 mL, 1.25 mmol, 5.0 equiv.) and MeCN (2.375 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox. Finally, H<sub>2</sub>O (0.125 mL) was added outside of the GB. The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 24 h. After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

### Condition E

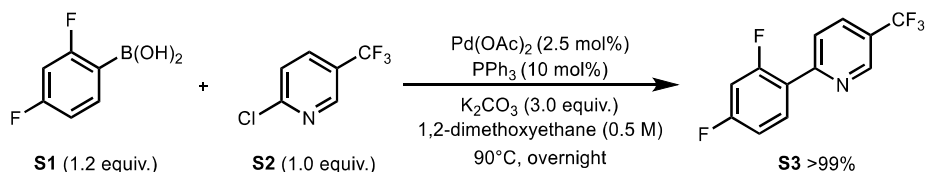
An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding aromatic halides **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%). CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h (see chapter 1 for details of the experimental photochemistry). After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

**Table S6. Screening of directing groups**



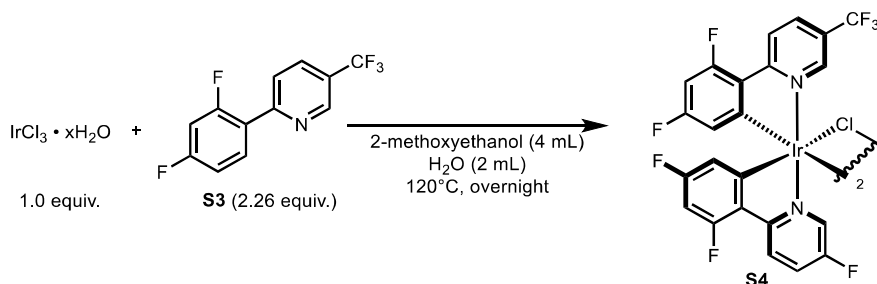
### 3. General procedures

#### Synthesis of dF(CF<sub>3</sub>)ppy (S3)



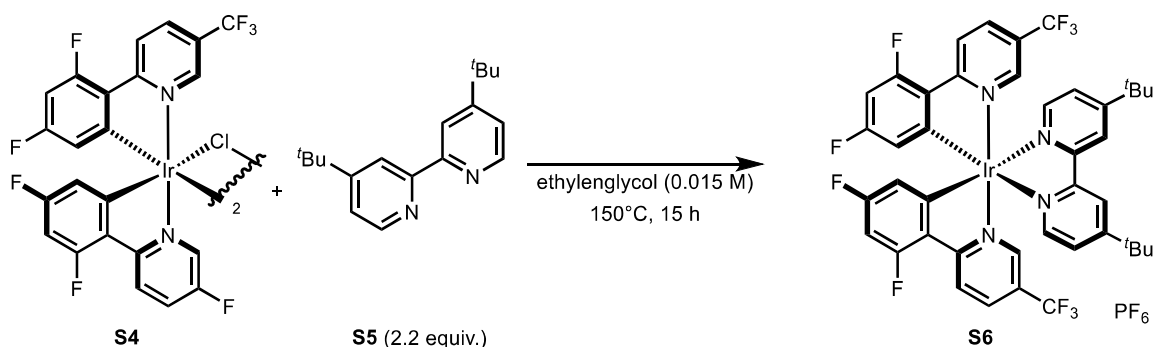
To a large vial equipped with magnetic stir bar was added **S1** (379.0 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv.), **S2** (363.1 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11.2 mg, 0.05 mmol, 2.5 mol%), PPh<sub>3</sub> (52.5 mg, 6.0 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (829.3 mg, 6.0 mmol). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), 1,2-dimethoxyethane (4.0 mL) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for overnight at 90°C. After this time, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with AcOEt. The combined organic layers were filtered through MgSO<sub>4</sub>, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the ligand **S3** (530.4 mg, >99%). Characterization data for this compound matched that reported in the literature.<sup>5</sup>

#### Synthesis of [{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>-Ir-μ-Cl]<sub>2</sub>



To a 20 mL round-bottom flask equipped with magnetic stir bar was added IrCl<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (89.6 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.), **S3** (175.7 mg, 2.6 mmol). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), 2-methoxyethanol (4.0 mL) and H<sub>2</sub>O (2 mL) were added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for overnight at 120°C. After cooling to rt, the precipitate was collected by vacuum filtration. The filter cake was washed copiously with H<sub>2</sub>O and hexanes to afford iridium μ-Cl-dimer **S4** as a fine yellow powder (125.8 mg, 56%). Characterization data for this compound matched that reported in the literature.<sup>5</sup>

### Synthesis of $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$

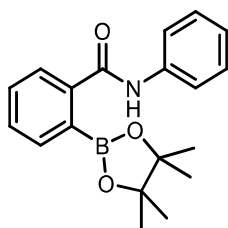


To a 10 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar was added iridium dimer **S4** (74.7 mg, 0.05 mmol) and 4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-bipyridyl **S5** (29.5 mg, 0.11 mmol, 2.2 equiv.). After flashing nitrogen gas (purity 99.95%), ethyleneglycol (3.3 mL) was added by syringe and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere for 15 h at  $150^\circ\text{C}$ . Upon cooling to rt, the reaction mixture was diluted with deionized  $\text{H}_2\text{O}$  and transferred to a separatory funnel. The aqueous phase was washed three times with hexanes, then drained into an Erlenmeyer flask and heated to  $80^\circ\text{C}$  for 15 min to remove residual hexanes. Upon cooling to rt, an aq. soln. of  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (10 mL, 0.1 g/mL) was added, resulting in the formation of a fine yellow precipitate that was isolated by vacuum filtration and then washing with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and hexanes (15 mL). The solid was dried under high vacuum to remove residual  $\text{H}_2\text{O}$  and then dissolved in acetone and recrystallized by vapor diffusion with hexane to yield **S6** as large yellow crystals (75.2 mg, 67%). Characterization data for this compound matched that reported in the literature.<sup>5</sup>

### General procedure for the synthesis of **3**

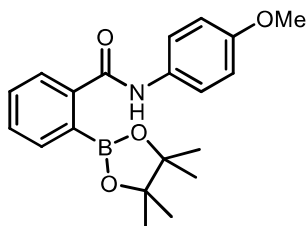
An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with corresponding aromatic halides **1** (0.5 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.),  $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (5.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%),  $\text{CsOAc}$  (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h (see chapter 1 for details of the experimental photochemistry). After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. Yield was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. After the mixture was concentrated by evaporation, the residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **3**.

N-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3a**)



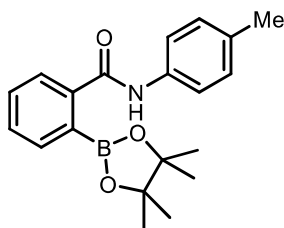
Following the general procedure above, using **1a** (161.6 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3a** (85%); IR (neat) ν 3263, 2973, 1610, 1556, 1446, 1354, 1101, 1028 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (s, 12H), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 83.7, 120.8, 124.8, 125.6, 129.0, 129.5, 131.2, 133.4, 137.8, 138.5, 167.9; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 324.1771; found 324.1775

N-(4-methoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3b**)



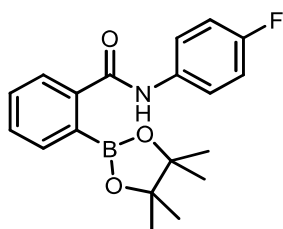
Following the general procedure above, using **1b** (176.5 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3b** (89%); IR (neat) ν 3310, 2972, 1605, 1513, 1254, 1033, 860 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (s, 12H), 3.79 (s, 3H), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.57 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.1, 55.4, 81.9, 113.6, 124.3, 124.5, 128.2, 129.4, 131.0, 132.3, 134.5, 157.4, 169.9; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BNO<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 354.1877; found 354.1880

2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-N-(p-tolyl)benzamide (**3c**)



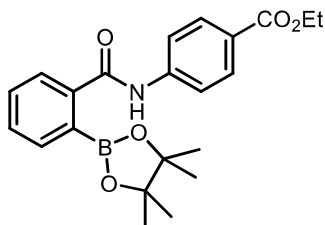
Following the general procedure above, using **1c** (168.6 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3c** (86%); IR (neat) ν 3260, 2973, 1618, 1558, 1514, 1228, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (s, 12H), 2.32 (s, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.73 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.1, 25.0, 82.6, 122.1, 124.8, 128.7, 129.2, 131.8, 132.0, 134.4, 135.0, 136.2, 169.1; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 338.1927; found 338.1930

N-(4-fluorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3d**)



Following the general procedure above, using **1d** (170.8 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3d** (99%); IR (neat) ν 2973, 1625, 1509, 1361, 1150, 1096, 1027 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (s, 12H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 24.7, 79.2, 82.7, 115.2, 115.4, 122.1, 122.1, 125.8, 129.0, 130.6, 132.3, 135.3, 138.9, 157.5, 159.4, 167.3; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BFNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 342.1677; found 342.1680

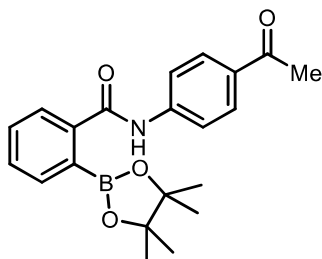
Ethyl 4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamido)benzoate (**3e**)



Following the general procedure above, using **1e** (197.4 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3e** (91%); IR (neat) ν 3057, 2976, 1720, 1603, 1552, 1414, 1283, 1100 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (s, 12H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.35 (q, *J*

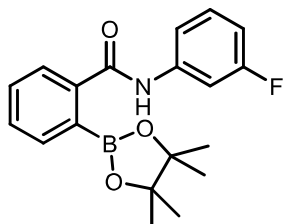
= 7.2 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.89 (brs, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.5, 24.9, 61.0, 84.1, 119.7, 126.1, 126.3, 129.7, 130.7, 131.2, 133.7, 138.5, 142.1, 166.3, 168.0; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BNO}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 396.1982; found 396.1985

N-(4-acetylphenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3f**)



Following the general procedure above, using **1f** (180.4 mg, 0.50 mmol), **B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.),  $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (5.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 12 h,  $^1\text{H}$  NMR yielded the product **3f** (93%); IR (neat)  $\nu$  3303, 2974, 1678, 1591, 1321, 1269, 1138  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (s, 12H), 2.59 (s, 3H), 7.48 (dq,  $J = 1.43$  and 7.4 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.76-7.77 (m, 3H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.56 (brs, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.9, 26.6, 84.1, 119.8, 126.2, 129.6, 129.8, 131.2, 133.1, 133.8, 138.5, 142.4, 168.0, 197.3; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BNO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 366.1877; found 366.1877

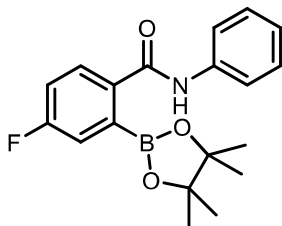
N-(3-fluorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3g**)



Following the general procedure above, using **1g** (170.6 mg, 0.50 mmol), **B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.),  $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (5.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h,  $^1\text{H}$  NMR yielded the product **3g** (99%); IR (neat)  $\nu$  3326, 2990, 1662, 1541, 1344, 1292, 1148, 1054  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (s, 12H), 6.80-6.88 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.55 (brs, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.0, 83.9, 108.2, 108.4, 111.4, 111.6, 116.0, 125.9, 129.6, 129.9, 130.0, 131.3, 133.5, 138.2, 139.3, 139.4, 162.0, 164.0, 168.0; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BFNO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 342.1677; found 342.1680

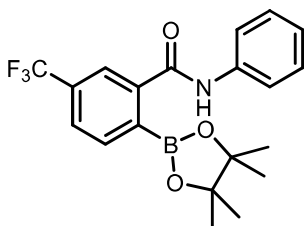


4-fluoro-N-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3h**)



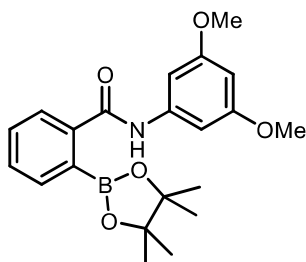
Following the general procedure above, using **1h** (170.7 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3h** (99%); IR (neat) ν 3348, 2969, 1641, 1584, 1369, 1150, 1024, 884 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (s, 12H), 6.68 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.83 (dd, *J* = 4.6 and 8.6 Hz, 1H), 10.0 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 82.0, 115.4, 115.6, 117.6, 117.8, 123.1, 126.4, 126.8, 126.9, 128.7, 129.8, 135.8, 165.1, 167.2, 169.4; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BFNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 342.1677; found 342.1681

N-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)benzamide (**3i**)



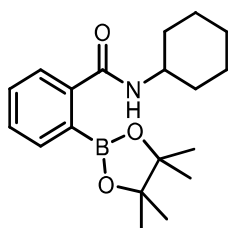
Following the general procedure above, using **1i** (195.4 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3i** (99%); IR (neat) ν 2968, 1628, 1578, 1332, 1118, 1068, 1019 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (s, 12H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 24.7, 83.1, 120.5, 123.0, 124.5, 125.2, 126.2, 126.8, 127.3, 128.4, 128.8, 130.3, 130.6, 130.8, 131.2, 138.4, 142.6, 166.4; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 392.1645; found 392.1648

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3j**)



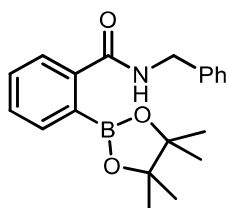
Following the general procedure above, using **1j** (191.6 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3j** (99%); IR (neat) ν 2934, 1625, 1584, 1460, 1345, 1203, 1152, 1104, 831 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (s, 12H), 3.77 (s, 6H), 6.26 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 55.5, 77.4, 83.8, 97.3, 98.8, 125.6, 129.6, 131.1, 133.5, 138.6, 139.6, 161.0, 167.7; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BNO<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 384.1982; found 384.1984

N-cyclohexyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3k**)



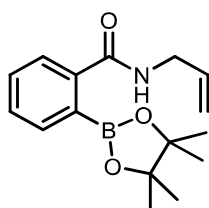
Following the general procedure above, using **1k** (164.5 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (380.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 48 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3k** (97%); IR (neat) ν 3284, 2967, 1650, 1580, 1475, 1346, 1258, 1054, 856 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.28 (m, 3H), 1.37 (s, 12H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.73-1.76 (m, 2H), 2.00 (brs, 2H), 3.98 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 25.2, 25.5, 32.6, 50.4, 82.1, 123.3, 128.1, 131.9, 131.9, 135.7, 169.9; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>BNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 330.2240; found 330.2240

N-benzyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3l**)



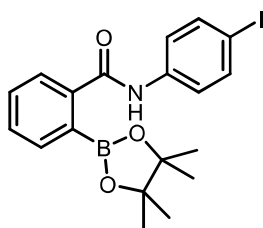
Following the general procedure above, using **11** (168.5 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (380.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (2.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 48 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **31** (58%); IR (neat) ν 2969, 1635, 1366, 1149, 1014 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (s, 12H), 4.13 (brs, 2H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 9.08 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 44.7, 82.1, 124.2, 127.9, 128.2, 128.8, 131.5, 131.7, 132.2, 132.3, 137.2, 171.0; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 338.1927; found 338.1927

N-allyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**3m**)



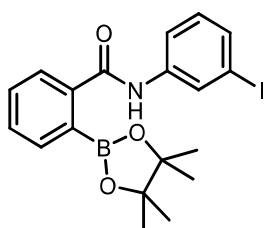
Following the general procedure above, using **1m** (143.7 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (380.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (2.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 48 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **3m** (61%); IR (neat) ν 2968, 1632, 1366, 1151, 1106, 1013 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (s, 12H), 3.98 (s, 2H), 5.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.12 (brs, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.2, 43.6, 81.6, 117.8, 123.9, 127.8, 130.8, 132.6, 132.7, 134.0, 171.6; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 288.1771; found 288.1771

N-(4-iodophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5a**)



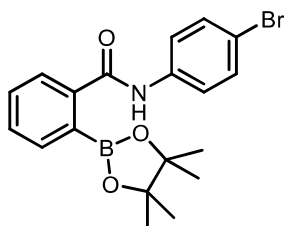
Following the general procedure above, using **4a** (224.6 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5a** (75%); IR (neat) ν 3363, 2967, 1627, 1561, 1561, 1488, 1358, 1149, 1094, 1034, 815 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (s, 12H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.20 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 83.5, 88.8, 123.2, 125.6, 129.3, 131.6, 133.0, 137.2, 137.3, 137.9, 168.5; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BINO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 450.0737; found 450.0737

N-(3-iodophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5b**)



Following the general procedure above, using **4b** (224.5 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 9 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5b** (62%); IR (neat) ν 3051, 2937, 2857, 1626, 1532, 1382, 1356, 1151, 1011, 742 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (s, 12H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.34 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 84.4, 94.1, 119.5, 126.5, 129.1, 130.1, 130.6, 131.0, 133.5, 134.3, 139.3, 167.5; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BINO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 450.0737; found 450.0739

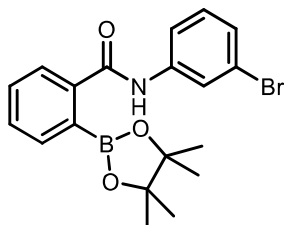
N-(4-bromophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5c**)



Following the general procedure above, using **4c** (201.2 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5c** (99%); IR (neat) ν 3268, 2972, 1605, 1546, 1490, 1329, 1258, 1140, 1102, 828 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (s, 12H), 7.48-7.52 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H), 8.26 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 82.6, 118.7, 123.9,

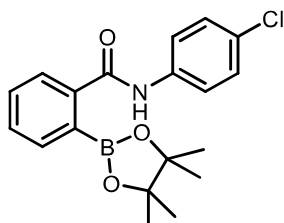
124.9, 128.6, 131.6, 131.8, 132.2, 135.3, 135.7, 169.6; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $C_{19}H_{22}BBrNO_3$  ( $M+H^+$ ): 402.0876; found 402.0878

N-(3-bromophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5d**)



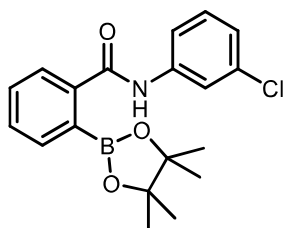
Following the general procedure above, using **4d** (201.0 mg, 0.50 mmol), **B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 12 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5d** (99%); IR (neat)  $\nu$  3268, 2972, 1605, 1546, 1490, 1329, 1258, 1140, 1102, 828  $cm^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37 (s, 12H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.55-7.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.0, 83.7, 119.5, 122.4, 124.0, 125.8, 127.9, 129.4, 130.2, 131.5, 133.3, 138.8, 168.4; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $C_{19}H_{22}BBrNO_3$  ( $M+H^+$ ): 402.0876; found 402.0877

N-(4-chlorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5e**)



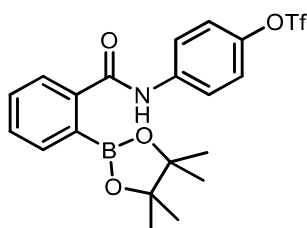
Following the general procedure above, using **4e** (178.8 mg, 0.50 mmol), **B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5e** (99%); IR (neat)  $\nu$  3270, 3198, 2972, 1609, 1551, 1494, 1342, 1230, 1140, 1101  $cm^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (s, 12H), 7.31 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.45 (dt,  $J$  = 1.4 and 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dt,  $J$  = 1.4 and 7.3 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 8.33 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.0, 83.0, 123.1, 125.2, 128.8, 128.9, 130.6, 131.9, 132.4, 135.6, 136.3, 169.1; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $C_{19}H_{22}BClNO_3$  ( $M+H^+$ ): 358.1381; found 358.1384

N-(4-chlorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5f**)



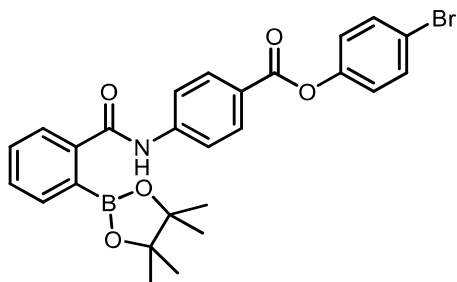
Following the general procedure above, using **4f** (178.8 mg, 0.50 mmol), **B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5f** (92%); IR (neat) ν 3301, 2970, 1637, 1542, 1483, 1353, 1151, 1098, 1036 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (s, 12H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.79 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 83.9, 118.8, 121.0, 124.9, 126.0, 129.6, 129.9, 131.4, 133.5, 134.6, 138.2, 138.9, 168.2; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BClNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 358.1381; found 358.1383

4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamido)phenyl trifluoromethanesulfonate (**5g**)



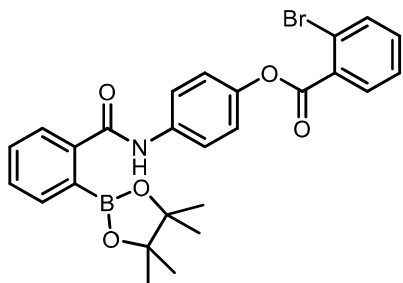
Following the general procedure above, using **4g** (236.2 mg, 0.50 mmol), **B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 6 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5g** (82%); IR (neat) ν 3313, 2981, 1556, 1503, 1437, 1201, 1138, 886 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (s, 12H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.74-7.76 (m, 3H), 8.47 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 84.2, 115.0, 117.6, 120.2, 121.8, 122.0, 122.7, 126.2, 130.0, 131.2, 134.0, 138.1, 138.6, 145.6, 167.9; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>S (M+H<sup>+</sup>): 472.1213; found 472.1213

4-bromophenyl 4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamido)benzoate (**5h**)



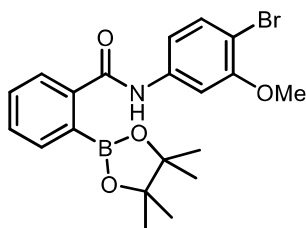
Following the general procedure above, using **4h** (261.3 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 20 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5h** (70%); IR (neat) ν 3055, 2975, 1732, 1561, 1267, 1197, 1034, 1011, 743 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (s, 12H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 4H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.50 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 84.4, 119.1, 119.7, 123.7, 124.6, 126.5, 130.0, 131.2, 131.5, 132.6, 134.2, 138.9, 143.1, 150.1, 164.5, 167.9.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BBrNO<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 522.1087; found 522.1089

4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamido)phenyl 2-bromobenzoate (**5i**)



Following the general procedure above, using **4i** (261.0 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 18 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5i** (99%); IR (neat) ν 3053, 1748, 1507, 1348, 1193, 1016, 740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (s, 12H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 10.18 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.1, 82.6, 122.0, 122.3, 123.4, 125.0, 127.3, 128.7, 130.2, 131.3, 131.9, 132.0, 132.2, 133.1, 134.6, 135.6, 148.0, 164.6, 169.6.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BBrNO<sub>5</sub> (M+H<sup>+</sup>): 522.1087; found 522.1088

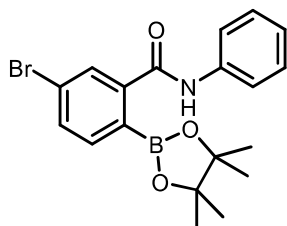
N-(4-bromo-3-methoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5j**)



Following the general procedure above, using **4j** (215.8 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg,

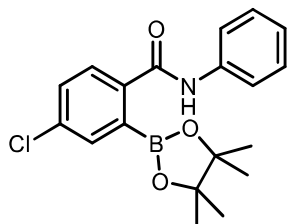
1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5j** (94%); IR (neat)  $\nu$  3278, 2973, 1566, 1535, 1489, 1347, 1147, 1099, 1047, 1018, 842, 745 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37 (s, 12H), 3.83 (s, 3H), 6.86 (dd,  $J$  = 2.4 and 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (quin,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.70-7.76 (m, 3H), 8.29 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.0, 56.3, 84.1, 104.9, 106.4, 113.2, 126.0, 129.8, 131.2, 133.0, 133.9, 138.6, 138.7, 156.2, 167.6.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BBrNO<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>): 432.0982; found 432.0984

5-bromo-N-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5k**)



Following the general procedure above, using **4k** (201.2 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5k** (91%); IR (neat)  $\nu$  3059, 2970, 1638, 1580, 1540, 1359, 1150, 1024, 910 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (s, 12H), 7.16 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.0, 83.9, 121.1, 124.0, 125.3, 128.8, 129.0, 134.2, 134.9, 137.2, 140.2, 168.9.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BBrNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 402.0876; found 402.0878

4-chloro-N-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5l**)

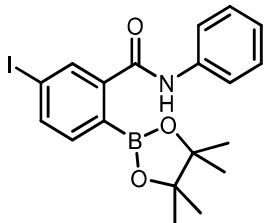


Following the general procedure above, using **4l** (178.6 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 3 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5l** (99%); IR (neat)  $\nu$  2972, 1638, 1582, 1360, 1153, 1030, 874 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (s, 12H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 10.4 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.1, 82.3, 122.9, 125.8, 126.5, 128.6, 128.8, 131.6, 135.7, 139.9, 169.3.; HRMS (TOF-MS) calcd. for



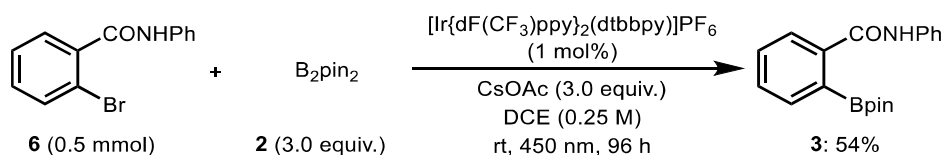
C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BClNO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 358.1381; found 358.1384

5-iodo-N-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (**5m**)



Following the general procedure above, using **4m** (224.4 mg, 0.50 mmol), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **2** (253.9 mg, 1.0 mmol, 2.0 equiv.), [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 5.0 μmol, 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 18 h, <sup>1</sup>H NMR yielded the product **5m** (78%); IR (neat) ν 2971, 1637, 1578, 1357, 1152, 1022 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (s, 12H), 7.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 (brs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.0, 84.4, 96.3, 120.5, 124.9, 129.1, 135.1, 135.5, 137.7, 139.6, 141.3, 166.0.; HRMS (TOF-MS) calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BINO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>): 450.0737; found 450.0737

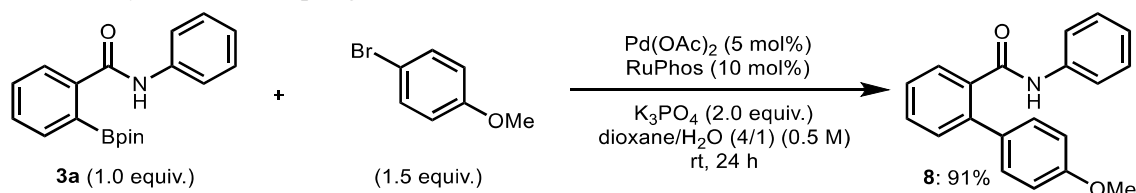
### Reaction with bromoarene **6**



Following the general procedure above, using **6** (139.6 mg, 0.50 mmol),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  **2** (380.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.),  $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (5.6 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%), CsOAc (287.9 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and 1,2-dichloroethane (2.0 mL) at room temperature and irradiated with 450 nm LED (18 W) for 96 h,  $^1\text{H}$  NMR yielded the product **3a** (54%).

### Synthetic applications

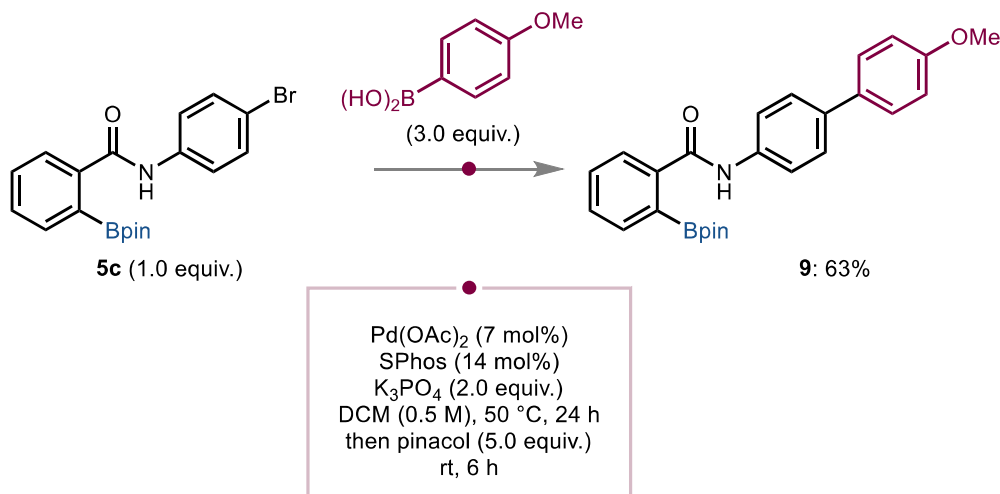
Suzuki-Miyaura cross coupling of **3a**



### General procedure for the synthesis of **8**

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with **3a** (64.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), 4-Bromoanisole (56.1 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.2 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%), RuPhos (9.3 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) and  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (84.9 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv.). 1,4-Dioxane (0.32 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox.  $\text{H}_2\text{O}$  (0.08 mL) was added outside of GB. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **8** (55.5 mg, 91%); IR (neat)  $\nu$  3236, 3058, 1653, 1598, 1529, 1434, 1322, 1237  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.83 (s, 3H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.52 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.5, 114.5, 120.1, 124.5, 127.6, 129.0, 129.6, 130.2, 130.5, 130.8, 132.2, 135.3, 137.8, 139.3, 159.7, 167.5.; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 304.1338; found 304.1338

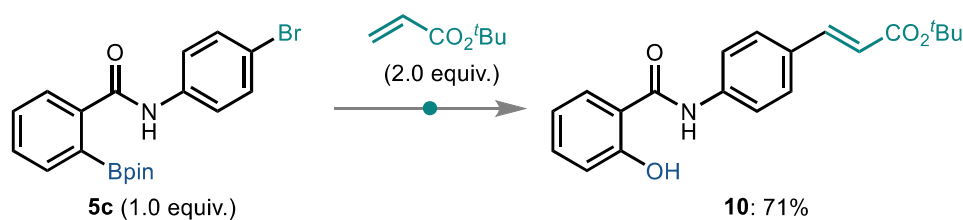
### Suzuki-Miyaura cross coupling of **5c**



### General procedure for the synthesis of **9**

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with **5c** (80.6 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), 4-Methoxyphenylboronic Acid (91.2 mg, 0.6 mmol, 3.0 equiv.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.1 mg, 14.0  $\mu\text{mol}$ , 7 mol%), SPhos (11.5 mg, 28  $\mu\text{mol}$ , 14 mol%) and  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (84.9 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv.). Then, Dichloromethane (0.4 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 50°C for 24 h. After this time, pinacol (118.2 mg, 1.0 mmol, 5.0 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. After this time, the reaction mixture was filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **9** (54.0 mg, 63%); IR (neat)  $\nu$  2970, 1606, 1558, 1499, 1351, 1148  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (s, 12H), 3.84 (s, 3H), 6.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 5H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) 9.60 (brs, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 24.8, 55.2, 82.6, 114.4, 120.8, 125.8, 126.4, 127.5, 128.9, 130.8, 132.0, 132.2, 135.5, 137.6, 138.6, 158.8, 167.4.; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BNO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 430.2190; found 430.2190

### Mizoroki-Heck Reaction of **5c**



$\text{Pd}_3\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (1 mol%),  $\text{P}^t\text{Bu} \cdot \text{HBF}_4$  (2 mol%)  
 $\text{Cy}_2\text{NMe}$  (2.0 equiv.), 1,4-dioxane (0.5 M)  
110 °C, 24 h, 90% (NMR-yield)  
**then**  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10.0 equiv.), 5 M NaOH (5 mL)  
THF (5 mL), 0 °C to rt, 1 h

### General procedure for the synthesis of **10**

An oven-dried 5.0 mL screw-cap vial equipped with magnetic stir bar was charged with **5c** (200.9 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.), *tert*-Butyl Acrylate (145.6  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol, 2.0 equiv.), and  $\text{Pd}_3\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (5.2 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%).  $[\text{tBu}_3\text{BH}]\text{PF}_6$  (2.9 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 2 mol%) and 1,4-dioxane (1.0 mL) were added in a nitrogen-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 110°C for 24 h. After this time, 35 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  aq. (486 mg, 10.0 equiv.), 1 M NaOH aq. (5 mL) and THF (5 mL) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. the reaction was quenched with 1 M HCl (100 mL), phases were separated, and the organic phase was extracted with AcOEt (5 x 10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, eluting hexane/EtOAc to afford the product **10** (120.9 mg, 71%); IR (neat)  $\nu$  3337, 2975, 1674, 1590, 1533, 1304, 1152  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (s, 9H), 6.34 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 4H), 7.63 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.10 (brs, 1H), 11.86 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.3, 80.8, 114.6, 119.2, 119.2, 119.9, 121.1, 125.6, 129.1, 131.6, 135.1, 138.4, 142.7, 162.0, 166.6, 168.4.; HRMS (TOF-MS) calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 340.1549; found 340.1550

### Details of calculations

All geometry optimizations and energy changes were calculated at the B3LYPD3 level of theory [6-8]. We ascertained that each equilibrium structure exhibited no imaginary frequencies, and each transition state had only one imaginary frequency. In these calculations, the following basis set system was used. The 6-311G(d) basis sets for C, N and O atoms and the 6-31G(d) basis set for H atom were employed. The LANL2DZ basis sets for B and I atoms were used to represent the valence electrons, where the effective core potentials (ECPs) were employed to replace core electrons.

Additionally, the d-polarization and the diffuse functions were added for I atom. The relative energies of all reactions were calculated by the Gibbs free energies in each optimized geometry. All of these calculations were carried out with the Gaussian 16 program package [9].

Level: B3LYPD3/BS2 BS2: 6-311G(d), LANL2DZ

Neutral, Singlet

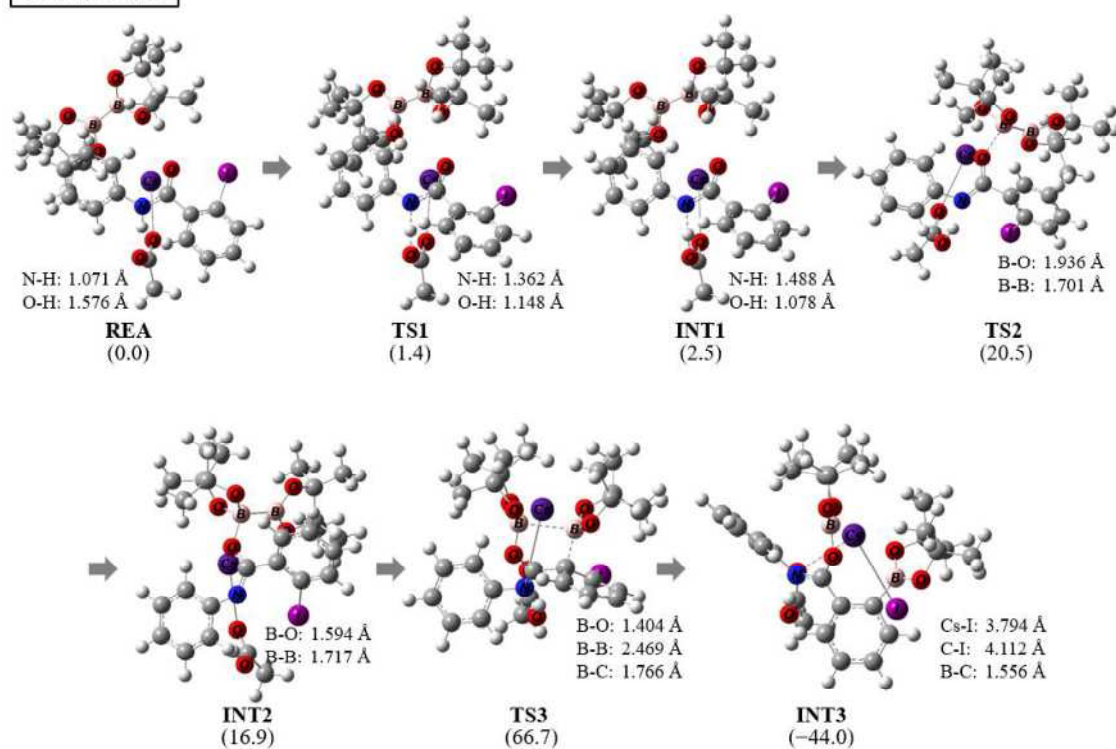


Figure S6. Ionic pathway through five-membered ring transition states TS3 (not feasible).

Level: B3LYPD3/BS2 BS2: 6-311G(d), LANL2DZ

Neutral, Singlet  $\Rightarrow$  Cation, Doublet(Radical)

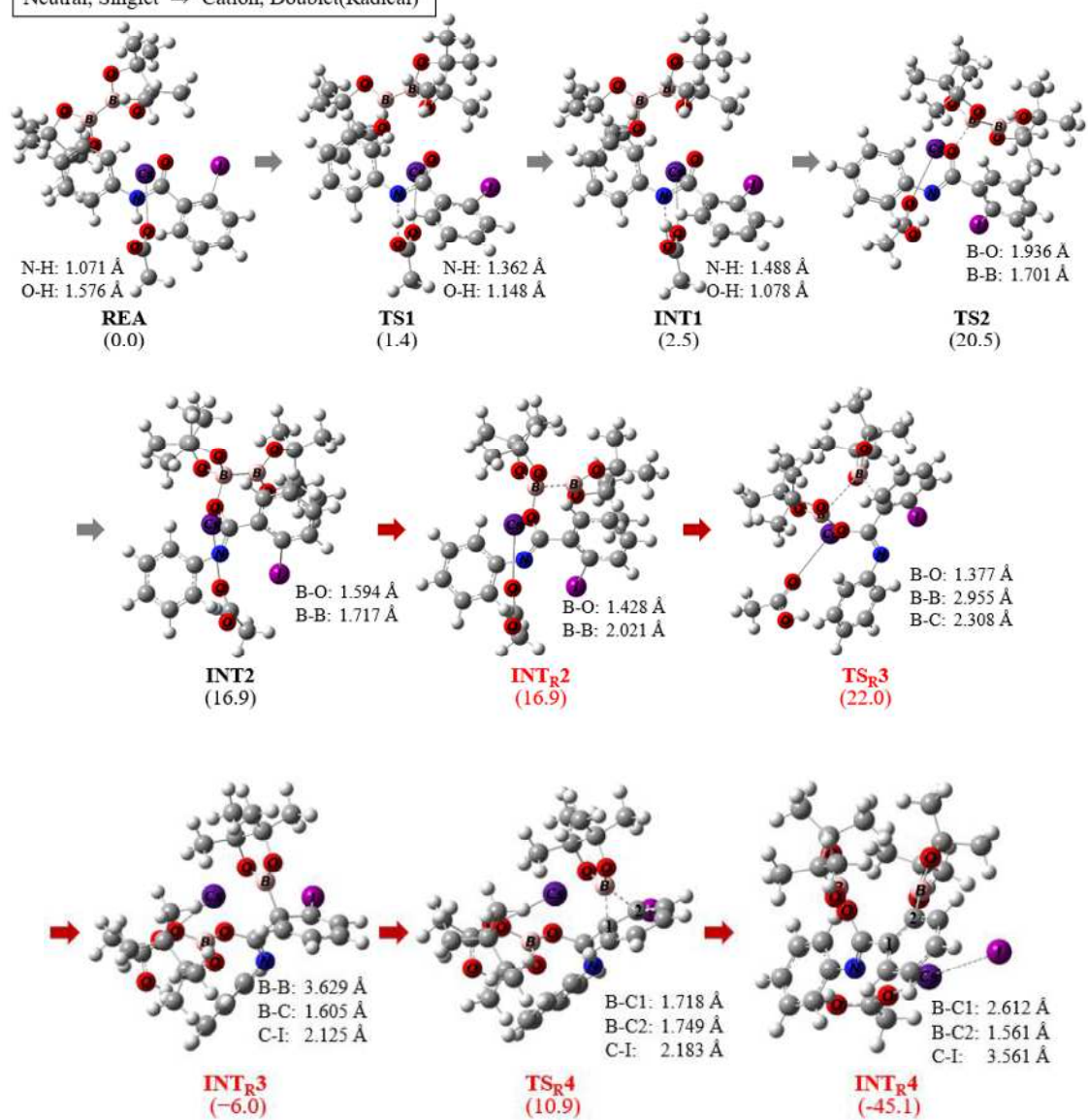


Figure S7. Radical pathway INT<sub>R</sub>2 to INT<sub>R</sub>3 through five-membered ring transition state TS<sub>R</sub>3.

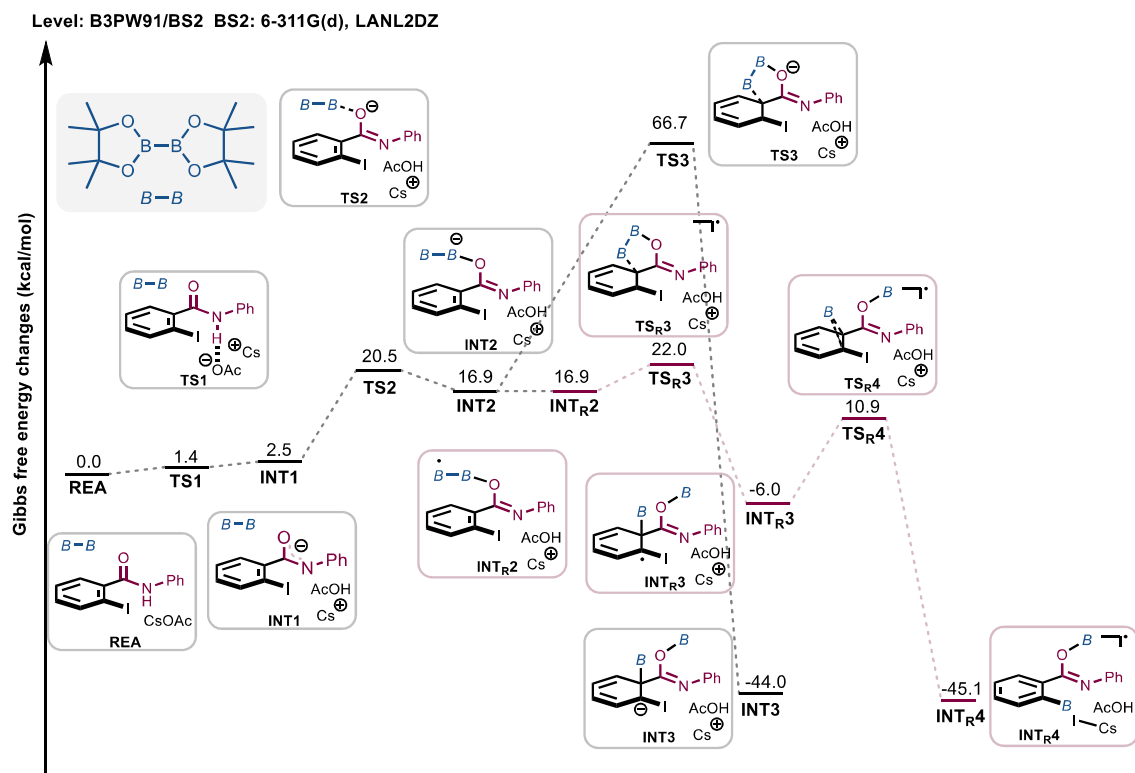


Figure S8. Overview of possible reaction pathways.

### Cartesian Coordination and Heat of Formation

REA ( $E = -1714.365077$ ,  $G = -1713.836642$ )

C	5.68002200	0.48642700	-0.42684400
C	4.36758900	0.62938800	0.02149100
C	3.81184200	-0.27592800	0.93873300
C	4.63108500	-1.31992100	1.39569300
C	5.94339800	-1.46131700	0.96497500
C	6.46968200	-0.55609100	0.05064700
H	6.08667900	1.18305900	-1.14691100
H	4.22046400	-2.03763900	2.09037200
H	6.54458600	-2.28034000	1.33802300
H	7.48968900	-0.65448200	-0.30020300
I	3.30431100	2.26515300	-0.85423000
C	2.40699700	-0.15763700	1.48291900
N	1.79483300	-1.35580300	1.68998300
C	0.50244600	-1.55688400	2.20414400
C	-0.05549800	-2.83810800	2.02208100

C	-0.24672800	-0.57562700	2.87509500
C	-1.32861800	-3.12158300	2.50025300
H	0.53493000	-3.59254100	1.51579500
C	-1.52377600	-0.87882600	3.34309600
H	0.17493500	0.40322800	3.02763500
C	-2.07406100	-2.14575400	3.16520500
H	-1.73639200	-4.11637100	2.36246900
H	-2.08634500	-0.11348000	3.86535300
H	-3.05935400	-2.37459700	3.55128000
O	1.89582000	0.94264000	1.68879300
C	-5.22376300	-1.76089500	-0.41645200
C	-3.96212700	-1.99828900	-1.32693400
B	-3.89866700	0.10865000	-0.39043400
O	-3.10931500	-0.86195500	-0.97335300
O	-5.17448700	-0.31873800	-0.17393800
C	-3.06644100	3.84854000	0.53665500
C	-1.63688500	3.21024500	0.41435900
B	-3.26017700	1.63406900	-0.00568400
O	-3.93651300	2.67107500	0.56427600
O	-1.93707100	1.93532000	-0.25335000
C	-5.11293100	-2.42848400	0.95545200
H	-5.91874500	-2.05764400	1.59040800
H	-5.19939000	-3.51397000	0.87927200
H	-4.16332000	-2.18379100	1.43068000
C	-6.56095000	-2.09348100	-1.06628800
H	-6.60656500	-3.15372400	-1.32632200
H	-7.36715700	-1.87768500	-0.36381900
H	-6.72905700	-1.50213000	-1.96493600
C	-3.19129400	-3.28193300	-1.03981200
H	-3.83569300	-4.15384500	-1.17284100
H	-2.35397200	-3.37881300	-1.73445600
H	-2.79197200	-3.28692100	-0.02661600
C	-4.25447300	-1.86643600	-2.82334500
H	-3.31000300	-1.86021900	-3.37115800
H	-4.85467100	-2.70206200	-3.18711900
H	-4.78028800	-0.93512800	-3.03884600



C	-1.00169000	2.86118000	1.76028800
H	-0.09646800	2.27570300	1.59944100
H	-0.72867600	3.76458600	2.30868000
H	-1.68761600	2.27239400	2.37173300
C	-0.65057300	3.98628200	-0.44909200
H	-0.48991600	4.98515100	-0.03710000
H	0.31174000	3.47091700	-0.45516600
H	-1.00369800	4.08380700	-1.47514100
C	-3.30621600	4.65295900	1.80718300
H	-2.61729300	5.49936500	1.85916600
H	-4.32676100	5.03885500	1.80626100
H	-3.17588600	4.03879300	2.69635100
C	-3.47877700	4.65734400	-0.69638300
H	-4.54225100	4.88890600	-0.62484800
H	-2.92077100	5.59298600	-0.76353900
H	-3.31644400	4.08497600	-1.61128900
H	2.22146600	-2.22429900	1.22991600
O	2.76327200	-3.52506700	0.52463500
C	2.61901800	-3.47068900	-0.73625300
C	3.42038300	-4.49111600	-1.54803200
H	2.93618900	-4.69177000	-2.50425900
H	4.40915200	-4.06705800	-1.74789900
H	3.55893800	-5.41351200	-0.98346900
O	1.91581500	-2.63977600	-1.35464900
Cs	0.01646800	-0.41154500	-1.23444200

**TS1** ( $E = -1714.360563$ ,  $G = -1713.834428$ ,  $379.2i \text{ cm}^{-1}$ )

C	5.77389700	0.91003600	0.07589900
C	4.38889500	0.77260300	0.17823600
C	3.80994700	-0.08460300	1.12141400
C	4.67963800	-0.79750300	1.96079900
C	6.05852700	-0.65544800	1.88290800
C	6.60873300	0.20298400	0.93621000
H	6.20092300	1.56354100	-0.67259700
H	4.24023900	-1.47579700	2.67963700
H	6.69785100	-1.21755200	2.55203600

H	7.68216900	0.32341500	0.85560000
I	3.26936800	1.88726700	-1.25770200
C	2.31940400	-0.26202100	1.34222900
N	1.97671700	-1.55030700	1.53919400
C	0.68976100	-1.95914500	1.89636300
C	0.32306700	-3.28733400	1.58445600
C	-0.26073700	-1.15412700	2.55962500
C	-0.94125900	-3.77354700	1.89305000
H	1.04994800	-3.92553300	1.09900000
C	-1.52393100	-1.65491400	2.86436900
H	0.00010300	-0.14338300	2.82646100
C	-1.88043300	-2.96166000	2.53209400
H	-1.19131600	-4.79832100	1.64251000
H	-2.23351500	-1.01456100	3.37688000
H	-2.85982500	-3.34801900	2.78489400
O	1.57175800	0.73021100	1.31777500
C	-5.54167200	-1.33112900	-0.13707800
C	-4.42273200	-1.66182700	-1.19064800
B	-4.07039000	0.41802400	-0.26039400
O	-3.43660000	-0.61218700	-0.92865600
O	-5.35155200	0.10149000	0.08494500
C	-2.69475500	4.00536700	0.63737900
C	-1.41902900	3.10063200	0.75083500
B	-3.23813000	1.84443800	0.12686200
O	-3.77689800	3.01762100	0.56510400
O	-1.86357500	1.88298600	0.05539800
C	-5.31307300	-2.00495500	1.21824900
H	-6.00465400	-1.57384000	1.94324800
H	-5.48856800	-3.08105300	1.16483900
H	-4.29577200	-1.83311700	1.57070300
C	-6.96904300	-1.56182300	-0.61608000
H	-7.12444900	-2.61522700	-0.86133900
H	-7.66554900	-1.28804000	0.17759900
H	-7.20072500	-0.95750500	-1.49161900
C	-3.74353200	-3.01411900	-1.00521000
H	-4.47591600	-3.82225600	-1.06754300

H	-3.00864800	-3.17257500	-1.79823500
H	-3.22988000	-3.07550600	-0.04639000
C	-4.87680300	-1.47743700	-2.64029000
H	-4.00543300	-1.53492600	-3.29559800
H	-5.58254500	-2.25459300	-2.93860600
H	-5.34569300	-0.50264000	-2.78180400
C	-1.08428600	2.68348500	2.18377600
H	-0.29933000	1.92926300	2.14614400
H	-0.71821900	3.53407500	2.76164700
H	-1.96051700	2.26873700	2.68602100
C	-0.17019200	3.62769000	0.05841000
H	0.11265700	4.59696100	0.47629100
H	0.65643400	2.93590800	0.22421700
H	-0.32611400	3.74652000	-1.01408000
C	-2.95082100	4.91008900	1.83468700
H	-2.11921500	5.60561400	1.97034900
H	-3.86093100	5.48858400	1.66813000
H	-3.07753700	4.33164100	2.74808500
C	-2.75357800	4.80655900	-0.66567300
H	-3.74894300	5.24098800	-0.76845000
H	-2.01708500	5.61195900	-0.66881000
H	-2.57116600	4.16248800	-1.52763700
H	2.71767100	-2.45787700	0.84381400
O	3.32328900	-3.19931100	0.21077300
C	3.00940500	-3.15968800	-1.05051800
C	3.92270900	-3.99787800	-1.92681000
H	3.51965000	-4.07202900	-2.93541500
H	4.90668700	-3.52352400	-1.96141000
H	4.05495300	-4.98965800	-1.49161300
O	2.07964300	-2.50856700	-1.52902900
Cs	-0.22901500	-0.57758400	-1.16741800

**INT1** ( $E = -1714.360677$ ,  $G = -1713.832640$ )

C	5.76928100	0.95686500	0.13281000
C	4.38554900	0.78835500	0.20355800
C	3.80103200	-0.05492000	1.15511500

C	4.66476600	-0.72346500	2.03621700
C	6.04162600	-0.55008800	1.99067000
C	6.59716200	0.29518800	1.03485600
H	6.20046200	1.59919200	-0.62302500
H	4.21996800	-1.39269100	2.76045100
H	6.67600900	-1.07714300	2.69239600
H	7.66923100	0.43976000	0.97948000
I	3.27666200	1.82975900	-1.29548900
C	2.30859700	-0.26276400	1.34403200
N	1.99319800	-1.55219900	1.55420600
C	0.70670300	-1.97041200	1.89296900
C	0.35291300	-3.30168300	1.57619000
C	-0.26295700	-1.17612800	2.54465800
C	-0.91215500	-3.79934800	1.86320200
H	1.09176100	-3.93440100	1.10125000
C	-1.52614900	-1.68763800	2.82997900
H	-0.01524700	-0.16321200	2.81681400
C	-1.86815400	-2.99639800	2.48871500
H	-1.14991200	-4.82576100	1.60704000
H	-2.24843400	-1.05422000	3.33361200
H	-2.84837300	-3.39092100	2.72532100
O	1.54489800	0.71877500	1.27893100
C	-5.56204100	-1.29981400	-0.09608500
C	-4.46322200	-1.63990100	-1.16734500
B	-4.08310000	0.44035600	-0.24951100
O	-3.46591700	-0.59648300	-0.92358100
O	-5.36063000	0.13253400	0.11700700
C	-2.66577500	4.02007200	0.61429700
C	-1.40037100	3.10147800	0.73138700
B	-3.23567600	1.86196300	0.12197300
O	-3.75986100	3.04449400	0.55278600
O	-1.86131900	1.88439200	0.04519900
C	-5.31346500	-1.97006200	1.25757200
H	-5.98946300	-1.53205700	1.99305700
H	-5.49652500	-3.04523900	1.21130500
H	-4.28902600	-1.80339300	1.59142800

C	-6.99858800	-1.52487700	-0.54965400
H	-7.16333500	-2.57822900	-0.78899700
H	-7.67995400	-1.24532800	0.25508400
H	-7.24234600	-0.92198000	-1.42289200
C	-3.79069600	-2.99670200	-0.99093600
H	-4.52979000	-3.79961900	-1.04051500
H	-3.06998100	-3.16119600	-1.79570800
H	-3.26237700	-3.06100600	-0.04027100
C	-4.94034700	-1.45481000	-2.60950400
H	-4.08031400	-1.51820700	-3.27906200
H	-5.65565300	-2.22811800	-2.89481400
H	-5.40570300	-0.47740500	-2.74451300
C	-1.06767100	2.68986700	2.16643500
H	-0.29220500	1.92562200	2.13193300
H	-0.68951900	3.53985600	2.73742300
H	-1.94809900	2.29011100	2.67355900
C	-0.14692500	3.60895700	0.03268800
H	0.14725000	4.57828600	0.44263000
H	0.67210000	2.90914100	0.20238300
H	-0.30368800	3.72157000	-1.04037200
C	-2.90782800	4.93706200	1.80512800
H	-2.06755500	5.62358300	1.93305400
H	-3.81145600	5.52509200	1.63655900
H	-3.03871200	4.36722400	2.72332600
C	-2.71889200	4.81161600	-0.69487600
H	-3.70944500	5.25675100	-0.79854500
H	-1.97307300	5.60830800	-0.70627100
H	-2.54608800	4.15866600	-1.55212100
H	2.81554700	-2.51182100	0.76961500
O	3.40037000	-3.18088200	0.15881200
C	3.04744700	-3.14518100	-1.10165600
C	3.96214400	-3.96252700	-1.99058900
H	3.54855800	-4.03264400	-2.99480600
H	4.94014200	-3.47674800	-2.02983200
H	4.10939500	-4.95641700	-1.56511900
O	2.09165200	-2.51879600	-1.54673600

Cs            -0.25220400  -0.60013800  -1.14618300

**TS2** ( $E = -1714.337610$ ,  $G = -1713.804001$ ,  $94.2i \text{ cm}^{-1}$ )

C	0.23416600	-3.25510500	2.61376200
C	-0.39020800	-2.29519900	1.81393300
C	-0.10860900	-0.93261700	1.95606300
C	0.89185800	-0.57623500	2.87859200
C	1.52647200	-1.52306400	3.67095300
C	1.18159500	-2.86746400	3.55496800
H	0.00086300	-4.30289600	2.48239500
H	1.17393900	0.46660800	2.94589000
H	2.28927800	-1.20967600	4.37238900
H	1.66106200	-3.61806500	4.17123000
I	-1.62588500	-3.05632900	0.26175200
C	-0.74024100	0.24303000	1.24452900
N	-2.04811400	0.38491500	1.32046500
C	-2.67411800	1.61471900	1.00087200
C	-3.95153400	1.80200600	1.56735400
C	-2.18241200	2.64831000	0.17559300
C	-4.70134200	2.94390900	1.31856800
H	-4.34081800	1.02437600	2.21105200
C	-2.94079800	3.79160000	-0.07091400
H	-1.18999800	2.57228100	-0.23383800
C	-4.20414200	3.95112600	0.49049000
H	-5.67656800	3.05097500	1.77929200
H	-2.52641200	4.56978500	-0.70308700
H	-4.78648700	4.84347700	0.29617700
O	0.06703000	1.08333300	0.72524600
C	2.21471100	3.50233200	1.24771200
C	2.14264400	3.61468000	-0.32582300
B	1.93910200	1.39425900	0.34110200
O	1.70264900	2.29932900	-0.73626200
O	2.42497200	2.08794600	1.45012300
C	4.28508700	-1.57678900	-0.62005700
C	2.91269000	-2.17984200	-1.08261800
B	2.59183100	-0.12120900	-0.07287300

O	3.86771500	-0.50326600	0.26620900
O	2.02072700	-1.02792200	-0.96149800
C	0.91748600	3.90624400	1.95897300
H	1.00813800	3.63714300	3.01322400
H	0.74193300	4.98267700	1.89390600
H	0.06111600	3.37461300	1.55338900
C	3.39210500	4.24379000	1.88010700
H	3.33203900	5.31641500	1.67771500
H	3.36761600	4.09825200	2.96155200
H	4.34443600	3.86480700	1.51259700
C	1.14947900	4.65235800	-0.84276000
H	1.43567600	5.65700500	-0.52142900
H	1.14035100	4.63647800	-1.93575000
H	0.14111800	4.45019100	-0.48489800
C	3.51539900	3.83051000	-0.97654200
H	3.40921600	3.72210900	-2.05824300
H	3.92118200	4.82202800	-0.76538300
H	4.22160800	3.07557600	-0.62778800
C	2.38889900	-3.26024700	-0.13861000
H	1.36143400	-3.50421100	-0.40749100
H	2.99046000	-4.16913100	-0.20462100
H	2.39016600	-2.90732600	0.89175900
C	2.86695000	-2.66702300	-2.52656900
H	3.58701600	-3.47308000	-2.68545700
H	1.87105300	-3.05914900	-2.74677800
H	3.08740900	-1.86239400	-3.22796900
C	5.18178800	-2.53026300	0.16074200
H	5.45139800	-3.39632000	-0.44903100
H	6.09840900	-2.01154300	0.44614200
H	4.69261400	-2.87538200	1.06992700
C	5.07173100	-0.91730900	-1.75863400
H	5.89752500	-0.34945000	-1.32802700
H	5.47899900	-1.65751000	-2.45058300
H	4.43994900	-0.22156900	-2.31394200
H	-3.38122600	-0.64160400	0.74250000
O	-4.28220100	-0.90007300	0.37523900

C	-4.35459800	-0.71246200	-0.93054100
C	-5.75832900	-0.90884900	-1.45007800
H	-5.74991300	-0.96852900	-2.53637600
H	-6.20424400	-1.80446500	-1.01611900
H	-6.36382300	-0.05429400	-1.13746700
O	-3.41296900	-0.40478700	-1.64160300
Cs	-0.50593200	0.33669500	-2.31498400

**INT2** ( $E = -1714.339579$ ,  $G = -1713.809712$ )

C	-0.12407100	3.38394600	-2.49374000
C	-0.53417400	2.14637000	-2.00302900
C	0.23761600	0.99313800	-2.21024200
C	1.46020100	1.12992700	-2.88204900
C	1.87695100	2.36268600	-3.37154700
C	1.07883500	3.48812800	-3.18933800
H	-0.72577300	4.26529500	-2.31844900
H	2.08799800	0.25510500	-2.99309700
H	2.82505600	2.44076800	-3.88820400
H	1.39178500	4.45338600	-3.56856300
I	-2.31136900	2.13822300	-0.82240200
C	-0.20285200	-0.36903400	-1.76317900
N	-1.40636500	-0.69586200	-2.10653000
C	-2.07324600	-1.84069200	-1.68282000
C	-3.48098000	-1.78869200	-1.80028700
C	-1.50965300	-3.02418200	-1.15356300
C	-4.28864500	-2.83534700	-1.36400800
H	-3.90558400	-0.90925100	-2.27073300
C	-2.32752600	-4.06883700	-0.72532700
H	-0.43703600	-3.11364600	-1.08995600
C	-3.71682300	-3.98071800	-0.80725100
H	-5.36494500	-2.75952900	-1.46787300
H	-1.86803500	-4.96884700	-0.33082600
H	-4.34123800	-4.79875300	-0.47040800
O	0.60659500	-1.10671300	-1.05011000
C	3.54245600	-2.45592100	-1.18405200
C	3.34865400	-2.60360300	0.36740500



B	2.05172900	-0.80890200	-0.44750900
O	2.14947000	-1.85781100	0.60420400
O	3.07023100	-1.12641800	-1.42080100
C	3.26058300	2.38015600	1.49919600
C	1.70950600	2.55120300	1.66048100
B	2.18777600	0.73134300	0.29985100
O	3.35581000	1.45929600	0.38098300
O	1.21341400	1.28520300	1.13630000
C	2.68031500	-3.44592100	-1.98319800
H	2.68293800	-3.13700400	-3.03012500
H	3.06312700	-4.46777300	-1.92056500
H	1.64976800	-3.42656300	-1.63274800
C	4.99320300	-2.54145300	-1.65531900
H	5.44065900	-3.50057500	-1.37965200
H	5.02875400	-2.44749500	-2.74279000
H	5.58751400	-1.73444200	-1.22919000
C	3.13936200	-4.03658800	0.85263300
H	3.99622900	-4.66612000	0.59863500
H	3.02468900	-4.04439500	1.94013200
H	2.24283600	-4.47114400	0.41056100
C	4.48585600	-1.93754500	1.15870600
H	4.19109100	-1.88246100	2.20982700
H	5.42043800	-2.49925900	1.09141500
H	4.64955700	-0.92194900	0.79637100
C	1.13498900	3.66268800	0.78182300
H	0.04681900	3.58936100	0.78035100
H	1.42072800	4.64990000	1.15127800
H	1.47695100	3.55500200	-0.24662100
C	1.21369700	2.70123500	3.09498200
H	1.62751300	3.60061900	3.55719200
H	0.12478100	2.79232300	3.09456900
H	1.49049600	1.84179500	3.70608400
C	4.01944400	3.65431000	1.14729100
H	3.90375800	4.40541800	1.93302900
H	5.08140100	3.42540900	1.04343100
H	3.67118400	4.07166300	0.20406100

C	3.91820000	1.68242200	2.69561600
H	4.94149700	1.41808600	2.42580700
H	3.94269700	2.32622000	3.57754700
H	3.39221300	0.75816500	2.94150600
H	-4.28328300	-0.66769300	-0.00543500
O	-4.92295400	-0.10804500	0.47982800
C	-4.57677600	-0.01842600	1.76676700
C	-5.53681200	0.84377700	2.54208500
H	-5.28236500	0.81997800	3.59884000
H	-5.47983600	1.86882500	2.16857700
H	-6.55952200	0.49709500	2.38661000
O	-3.59737800	-0.55889400	2.23592800
Cs	-0.58866700	-1.17773800	1.95130600

**TS3** ( $E = -1714.264816$ ,  $G = -1713.730318$ ,  $312.6i \text{ cm}^{-1}$ )

C	0.77311000	-3.36554000	2.00623900
C	0.16510100	-2.30239500	1.33479800
C	0.43963900	-0.88758300	1.66426000
C	0.96079200	-0.81824700	3.08015400
C	1.50077600	-1.87749200	3.73217500
C	1.49109000	-3.17965100	3.17526400
H	0.65238000	-4.36819200	1.61384400
H	0.99339800	0.16697600	3.52338500
H	1.93108300	-1.71403100	4.71429400
H	1.94825000	-4.01800200	3.68188900
I	-1.00259700	-2.91363600	-0.34750700
C	-0.60345700	0.20539400	1.55136300
N	-1.86736700	0.07017600	1.42911600
C	-2.72613700	1.21033200	1.45446200
C	-3.89013200	1.10376500	2.22473900
C	-2.52419800	2.37258200	0.69610300
C	-4.82476600	2.13480900	2.24744600
H	-4.05156200	0.19909700	2.79593900
C	-3.46932500	3.39434700	0.71206500
H	-1.61727500	2.49239400	0.12114500
C	-4.62322600	3.28487700	1.48675000

H	-5.71394100	2.03524700	2.85841500
H	-3.29641200	4.28704400	0.12149000
H	-5.35316700	4.08489900	1.49848300
O	-0.03309400	1.41419800	1.73622300
C	2.35978900	3.65335100	0.64487900
C	1.69127600	3.29298400	-0.74264200
B	1.04024000	1.80509300	0.91974600
O	0.70343100	2.30199000	-0.36697800
O	2.14382200	2.45876400	1.43286100
C	3.96475000	-1.22904900	0.15101100
C	3.04294600	-1.50361400	-1.10582500
B	1.80100500	-0.52203900	0.60040300
O	3.02495100	-0.81902500	1.16204800
O	1.83579700	-0.73796100	-0.79264200
C	1.63401000	4.78976600	1.37635000
H	2.02901000	4.85186500	2.39094600
H	1.78197000	5.75323100	0.88378500
H	0.56418700	4.58574800	1.44759900
C	3.85632000	3.93383300	0.58467400
H	4.06532300	4.79482500	-0.05533800
H	4.22010800	4.15564700	1.58892900
H	4.40759600	3.07168800	0.21348600
C	0.96491200	4.45587300	-1.41521700
H	1.65830600	5.27155300	-1.63324500
H	0.53256300	4.12477600	-2.36340800
H	0.15890500	4.83627900	-0.79025700
C	2.65556500	2.63752600	-1.73090500
H	2.11422100	2.34649800	-2.63484900
H	3.45812100	3.31353000	-2.02898200
H	3.07816100	1.73863000	-1.29385300
C	2.63746800	-2.97263200	-1.24499700
H	1.89221000	-3.06679900	-2.03539800
H	3.49724800	-3.59612000	-1.49893100
H	2.19163200	-3.34227400	-0.32410600
C	3.60004800	-1.00494400	-2.43646200
H	4.52592100	-1.52937700	-2.68395100

H	2.87918000	-1.21084400	-3.23250500
H	3.80242600	0.06381600	-2.42544500
C	4.70301100	-2.46032500	0.67796700
H	5.38836800	-2.86152300	-0.07350800
H	5.28304300	-2.17466800	1.55676800
H	4.00199700	-3.23438300	0.98315000
C	4.96337100	-0.08223300	-0.03400000
H	5.43305000	0.12303500	0.92869200
H	5.74048300	-0.33275300	-0.75922900
H	4.46218200	0.82914300	-0.35129000
H	-3.13475800	-1.11245200	0.75976700
O	-4.05437300	-1.38112200	0.48819700
C	-4.34907000	-0.94474600	-0.72526800
C	-5.78877300	-1.21704600	-1.08380300
H	-5.95222900	-1.02559400	-2.14204100
H	-6.05498900	-2.24388300	-0.83052300
H	-6.42461000	-0.55540800	-0.49028300
O	-3.56503900	-0.37618700	-1.46542400
Cs	-0.74841200	0.40268500	-2.37209700

**INT3** ( $E = -1714.444774$ ,  $G = -1713.906746$ )

C	2.68799900	0.76540700	2.80764400
C	1.44047100	0.67142700	2.17554100
C	0.72984000	-0.54044700	2.29947700
C	1.27003900	-1.59819100	3.04600700
C	2.51468600	-1.48196200	3.64729200
C	3.22945900	-0.29542900	3.52455900
H	3.25637300	1.68007500	2.70566700
H	0.70256200	-2.50983300	3.16252700
H	2.92031000	-2.31417200	4.20830200
H	4.20827800	-0.19677500	3.97663100
I	4.03711400	-0.45855400	-0.80531900
C	-0.60650300	-0.75414800	1.70968700
N	-0.97892900	-1.92680900	1.34546700
C	-2.30161300	-2.32075200	1.06164600
C	-3.38333400	-1.95714200	1.87988300

C	-2.50873300	-3.23036800	0.01397100
C	-4.64484100	-2.50132600	1.65145900
H	-3.22709100	-1.27582100	2.70565600
C	-3.77530000	-3.75855400	-0.21039400
H	-1.66254400	-3.52289000	-0.59670000
C	-4.84897500	-3.40178500	0.60679900
H	-5.46700300	-2.22494200	2.30044600
H	-3.92166100	-4.46403600	-1.01941800
H	-5.83024600	-3.82653300	0.43672200
O	-1.39476600	0.35833600	1.67420800
C	-4.23091200	1.71280500	-0.06431600
C	-3.54958100	0.83143800	-1.20124100
B	-2.35528500	0.69482100	0.74487400
O	-2.26244100	0.46329000	-0.60244800
O	-3.47350700	1.36060700	1.12942000
C	0.89755200	4.13617400	0.79776900
C	0.91539100	3.26912700	-0.50616000
B	1.07236300	1.92148400	1.32495300
O	1.34982700	3.17759600	1.79343700
O	0.60008300	1.93646000	0.02596000
C	-5.69492700	1.37663600	0.20170900
H	-6.06111300	1.99890600	1.01941000
H	-6.30484800	1.57619500	-0.68196900
H	-5.81601000	0.33360700	0.48871700
C	-4.06555100	3.22050900	-0.25692400
H	-4.63145700	3.57955900	-1.11803300
H	-4.43076100	3.72854700	0.63634400
H	-3.01873000	3.49076700	-0.38546600
C	-4.28511700	-0.47295900	-1.49564700
H	-5.24159900	-0.28287100	-1.98545500
H	-3.67360700	-1.08615400	-2.15914200
H	-4.45925300	-1.04568900	-0.58944800
C	-3.27575900	1.57531100	-2.50416800
H	-2.81094400	0.89597500	-3.22265300
H	-4.21131600	1.92588900	-2.94436000
H	-2.61683700	2.42786400	-2.35988100

C	2.29979300	3.18493100	-1.15062900
H	2.30583200	2.42428400	-1.93125000
H	2.57940500	4.14086600	-1.59776200
H	3.06131500	2.88252600	-0.43246600
C	-0.13340900	3.65337400	-1.53779800
H	0.00933000	4.68876300	-1.85435700
H	-0.04386500	3.02137900	-2.42408200
H	-1.13749300	3.54539900	-1.13703200
C	1.85161600	5.32259700	0.79513900
H	1.59821000	6.01708200	-0.00964700
H	1.77402600	5.85416600	1.74480900
H	2.88308500	4.99811100	0.67010000
C	-0.51088500	4.57000100	1.21646300
H	-0.46455900	4.97669000	2.22734800
H	-0.91005500	5.33783800	0.55067400
H	-1.19423100	3.71897900	1.22968100
H	0.26420600	-3.21282400	1.03719600
O	1.06195300	-3.79665000	0.91901000
C	1.36806700	-3.89776200	-0.36976600
C	2.73474500	-4.46349900	-0.61082800
H	2.77490400	-4.93990700	-1.58867900
H	3.42797500	-3.61223600	-0.60461900
H	3.02471900	-5.15437300	0.17954700
O	0.62237100	-3.50853900	-1.25787000
Cs	0.45220600	-0.55429500	-2.04253800

**INT<sub>R2</sub>** ( $E = -1714.114706$ ,  $G = -1713.587188$ )

C	0.37547100	3.45968200	-2.26809900
C	-0.19120200	2.24488400	-1.88731700
C	0.42782000	1.02856900	-2.21672300
C	1.63740000	1.05952800	-2.91901100
C	2.20886600	2.26993700	-3.29615700
C	1.57618600	3.46727000	-2.97635000
H	-0.11213400	4.39160800	-2.01632600
H	2.12812100	0.12561900	-3.15328000
H	3.14273900	2.27486100	-3.84276800

H	2.00873400	4.41354400	-3.27643200
I	-1.98551500	2.30952300	-0.74469000
C	-0.20634900	-0.26433300	-1.82103500
N	-1.28779500	-0.62581200	-2.36721300
C	-2.08453300	-1.69582500	-1.92289000
C	-3.47114700	-1.50683700	-2.04856600
C	-1.61381700	-2.91171500	-1.39899300
C	-4.36593000	-2.47410900	-1.59646100
H	-3.81811000	-0.60095100	-2.53177400
C	-2.51556600	-3.88305500	-0.96782800
H	-0.55136600	-3.09787800	-1.34889800
C	-3.89113400	-3.66325700	-1.04268400
H	-5.43131500	-2.30770600	-1.69794100
H	-2.14022600	-4.82437800	-0.58339900
H	-4.58439500	-4.42374500	-0.70681000
O	0.32027700	-0.90492700	-0.73296200
C	3.32795100	-2.69150800	-1.12988200
C	3.12431000	-2.79332900	0.43278900
B	1.68615400	-1.22163600	-0.46427700
O	1.85354500	-2.09558600	0.63354900
O	2.60126900	-1.47362500	-1.47877100
C	3.54449800	2.17826800	1.22838900
C	2.11900000	2.21322900	1.91946100
B	2.25319900	0.49673200	0.43640900
O	3.35380200	1.19140800	0.13218600
O	1.52606700	0.90871600	1.50025400
C	2.64661700	-3.82503300	-1.90180500
H	2.65534000	-3.58095400	-2.96439500
H	3.16720800	-4.77344200	-1.75933600
H	1.60798300	-3.94789100	-1.59114100
C	4.77513800	-2.53507000	-1.57637800
H	5.37149600	-3.39211400	-1.25592100
H	4.81575900	-2.48060700	-2.66505700
H	5.21725600	-1.62449200	-1.17574800
C	2.95759900	-4.21306900	0.96270900
H	3.84522100	-4.80902600	0.74112500

H	2.83108100	-4.18725600	2.04675900
H	2.08966900	-4.70468200	0.52635800
C	4.20164000	-2.05938200	1.23379000
H	3.87489900	-1.97764100	2.27235500
H	5.14504800	-2.60657800	1.21338000
H	4.37857200	-1.05859400	0.84363800
C	1.19779000	3.29705100	1.37388500
H	0.18919600	3.14205400	1.75780400
H	1.53734300	4.28670800	1.68318400
H	1.15083300	3.26562400	0.28726600
C	2.14125400	2.23660600	3.44020100
H	2.63753600	3.14094100	3.79807100
H	1.11788000	2.24642100	3.82040400
H	2.65704100	1.37093500	3.85250300
C	3.97820600	3.48776800	0.58773900
H	4.06138300	4.27276900	1.34249000
H	4.95596900	3.35535700	0.12345500
H	3.27765200	3.80634400	-0.18210100
C	4.64891400	1.61540000	2.11922800
H	5.54180500	1.45370900	1.51449000
H	4.89737200	2.31243200	2.92097000
H	4.36123100	0.66145300	2.56151500
H	-4.36326900	-0.15704000	-0.32161600
O	-5.06756000	0.35198900	0.11965100
C	-4.83179500	0.38322400	1.43710600
C	-5.91840600	1.09737100	2.18761000
H	-5.66627100	1.15064200	3.24354900
H	-6.05528600	2.09944400	1.77702300
H	-6.86162100	0.56333600	2.05448300
O	-3.84309000	-0.11519200	1.93685600
Cs	-1.00504400	-1.16753100	2.11396500

**TS<sub>R3</sub>** ( $E = -1714.105897$ ,  $G = -1713.579132$ ,  $319.8i \text{ cm}^{-1}$ )

C	-3.72243600	-1.67960500	-1.80635600
C	-2.40501600	-1.56762900	-1.37801600
C	-1.60725700	-0.44174000	-1.75026800



C	-2.16373700	0.44276600	-2.72499500
C	-3.46910300	0.31533300	-3.14740900
C	-4.26134400	-0.73748700	-2.67963100
H	-4.32946900	-2.51121600	-1.47550000
H	-1.54509100	1.24749800	-3.09420100
H	-3.87195900	1.02374600	-3.85963400
H	-5.28582200	-0.84485300	-3.01156900
I	-1.70722400	-3.08270400	-0.06259400
C	-0.10423800	-0.52524000	-1.67176000
N	0.49134100	-1.53198800	-2.14179700
C	1.88799100	-1.69255800	-2.05984700
C	2.37561400	-2.87558800	-1.48539000
C	2.78996700	-0.76101400	-2.59044400
C	3.74554100	-3.11215700	-1.42611100
H	1.66485800	-3.60665000	-1.12022700
C	4.15805200	-1.02042400	-2.55886800
H	2.41163500	0.14041500	-3.05455900
C	4.64402500	-2.19268100	-1.97297500
H	4.11238800	-4.03324100	-0.99011500
H	4.84693400	-0.31326600	-3.00526900
H	5.70599300	-2.40603900	-1.97875000
O	0.57859700	0.44043000	-0.97648500
C	0.32475800	3.95316400	-1.68061500
C	0.53015100	3.91581100	-0.11449600
B	0.40597800	1.80661000	-0.95191000
O	0.87675900	2.50454800	0.12555800
O	-0.05663100	2.56457100	-1.97957100
C	-3.96564000	0.89534400	1.48389100
C	-2.72748800	0.48752800	2.37940100
B	-2.09784200	0.72257400	0.18168500
O	-3.32863300	1.26956900	0.19807500
O	-1.68345000	0.17795800	1.36603500
C	1.61574000	4.21414700	-2.45701300
H	1.43250600	4.03004400	-3.51617200
H	1.94864900	5.24609100	-2.33793800
H	2.41591400	3.54839800	-2.12806800

C	-0.79187800	4.86774800	-2.16108400
H	-0.58492800	5.90248100	-1.88001200
H	-0.85990500	4.81855800	-3.24867100
H	-1.75463100	4.57386700	-1.74636700
C	1.67010600	4.78214300	0.40104700
H	1.48710700	5.83202700	0.16310000
H	1.74013800	4.68831100	1.48606900
H	2.62513900	4.48665400	-0.02972900
C	-0.75278200	4.19300800	0.66805900
H	-0.56652000	3.99192300	1.72376800
H	-1.05689600	5.23574700	0.56882300
H	-1.57165600	3.55548800	0.33005300
C	-2.93419100	-0.75717000	3.23144900
H	-2.03394700	-0.95892700	3.81690600
H	-3.75700800	-0.60708300	3.93366200
H	-3.14491300	-1.63151000	2.61949400
C	-2.18023800	1.63274900	3.22811400
H	-2.87851200	1.90272200	4.02170200
H	-1.24446400	1.32306200	3.69886100
H	-1.98193200	2.51370400	2.62122900
C	-4.90630300	-0.26801500	1.17906700
H	-5.46869700	-0.56084800	2.06737100
H	-5.61025900	0.04360700	0.40738700
H	-4.36063400	-1.13416000	0.80745000
C	-4.74986800	2.10257900	1.97728100
H	-5.55746100	2.31658800	1.27646700
H	-5.19199800	1.90033200	2.95541400
H	-4.12285400	2.98970000	2.05044900
H	5.29060900	-0.68079800	-0.35509900
O	6.01396400	-0.28119600	0.16382700
C	5.58587300	-0.02564500	1.40313800
C	6.67084600	0.54904000	2.26838100
H	6.27248000	0.79600900	3.24914600
H	7.47922300	-0.17869800	2.36617100
H	7.09196100	1.43690900	1.79353600
O	4.44583000	-0.24627500	1.76307400

Cs 1.44440800 -0.58579200 1.89862900

**INTR3** ( $E = -1714.156232$ ,  $G = -1713.623619$ )

C	3.24886000	-0.02473300	3.08569800
C	2.61364800	-0.23426800	1.89463300
C	1.41193200	0.56967600	1.43069800
C	1.01663300	1.60122300	2.48539600
C	1.67080000	1.74621700	3.66518200
C	2.79309300	0.95043000	3.99606500
H	4.11332000	-0.62126700	3.34719100
H	0.16176700	2.22013500	2.25339200
H	1.32805000	2.49786600	4.36610000
H	3.30366000	1.08016000	4.94004900
I	3.42296900	-1.71893700	0.60714400
C	0.17776300	-0.31179000	1.21668600
N	0.04299200	-1.43213800	1.77272200
C	-1.10852600	-2.22887800	1.63343400
C	-0.96989900	-3.52631200	1.12142000
C	-2.36561700	-1.79582300	2.07473000
C	-2.08318700	-4.35118900	0.98793900
H	0.02088200	-3.88301800	0.86387500
C	-3.46911900	-2.64273700	1.97257300
H	-2.46122100	-0.81483000	2.51976700
C	-3.33956800	-3.91414000	1.40971500
H	-1.96566400	-5.34978500	0.58553100
H	-4.43099400	-2.30975000	2.34488600
H	-4.19960700	-4.56644600	1.33131800
O	-0.72245900	0.19683000	0.28984700
C	-3.36191000	2.27667000	1.57293300
C	-3.32822900	2.61990200	0.03623600
B	-1.76913600	1.05243400	0.51753500
O	-2.53762100	1.50504300	-0.51643700
O	-2.10189100	1.54019100	1.74490900
C	2.90312500	2.90870900	-1.17567500
C	1.99012100	2.01171400	-2.08401700
B	1.82238200	1.36767200	0.10055200

O	2.38854000	2.59732400	0.16124400
O	1.67685100	0.89075300	-1.18082400
C	-4.48958400	1.31559100	1.95157300
H	-4.32011100	0.95924200	2.96879600
H	-5.45805300	1.81671500	1.92285500
H	-4.52300600	0.45773000	1.27904700
C	-3.34227300	3.48064300	2.50249200
H	-4.22417300	4.10299000	2.33676900
H	-3.35496300	3.14116300	3.53898300
H	-2.45096800	4.08843300	2.35502000
C	-4.69354200	2.64418000	-0.63275400
H	-5.33027000	3.39145600	-0.15466400
H	-4.58942500	2.91712700	-1.68405500
H	-5.18372500	1.67467000	-0.57195100
C	-2.54524300	3.89505000	-0.28053100
H	-2.38866200	3.95352300	-1.35855200
H	-3.08867000	4.78489600	0.03949800
H	-1.56876000	3.89127600	0.20848700
C	2.67301200	1.46408400	-3.32940700
H	1.95959800	0.90405700	-3.93979700
H	3.05001700	2.28261500	-3.94564000
H	3.50564500	0.81111400	-3.07241600
C	0.65355500	2.66787600	-2.43490800
H	0.78913800	3.48266600	-3.14744600
H	-0.01218600	1.92804000	-2.88336900
H	0.16070000	3.05808800	-1.54428000
C	4.37062800	2.47660700	-1.18237900
H	4.85630800	2.73032100	-2.12590800
H	4.89007100	2.99429500	-0.37565700
H	4.46618600	1.40259600	-1.01096500
C	2.77288000	4.40620800	-1.40837600
H	3.43221400	4.93866200	-0.72224700
H	3.06536400	4.66061100	-2.42959000
H	1.75488100	4.75210700	-1.23599000
H	-3.95086200	-1.78953500	-0.08064700
O	-4.45178000	-1.20224300	-0.67893000

C	-3.79190300	-1.09380100	-1.83648600
C	-4.45637100	-0.16827000	-2.81331200
H	-4.33821800	-0.56137400	-3.82212200
H	-5.50831900	-0.01784900	-2.58089100
H	-3.93774000	0.79034900	-2.74836600
O	-2.74796300	-1.67649800	-2.05015700
Cs	0.23104400	-1.78253000	-2.23199400

**TS<sub>R4</sub>** ( $E = -1714.130836$ ,  $G = -1713.596801$ ,  $389.2i \text{ cm}^{-1}$ )

C	-3.62849900	1.13405900	-2.18632300
C	-2.67026900	0.39985700	-1.40069100
C	-1.22533400	0.79392700	-1.52101300
C	-0.91565400	1.85701200	-2.46960800
C	-1.88654800	2.54044500	-3.12973900
C	-3.26229300	2.18299700	-2.97611000
H	-4.66984400	0.85101900	-2.10958400
H	0.12954300	2.08043200	-2.63827200
H	-1.61557800	3.33422800	-3.81365700
H	-4.02142700	2.73386700	-3.51630400
I	-3.33102000	-1.62933400	-0.93970500
C	-0.10327000	-0.17283100	-1.29482500
N	-0.04399700	-1.25981400	-1.92714700
C	1.01062800	-2.18178000	-1.79561100
C	0.69699000	-3.50790400	-1.46753000
C	2.34180000	-1.83929100	-2.07198500
C	1.70801800	-4.45775000	-1.34126900
H	-0.34470500	-3.78106200	-1.34540800
C	3.34232100	-2.80686500	-1.98280700
H	2.57505000	-0.83149000	-2.38868800
C	3.03573700	-4.11183500	-1.59231900
H	1.45500100	-5.47862800	-1.08236900
H	4.36322400	-2.54177400	-2.23272900
H	3.81705400	-4.85723400	-1.52098900
O	0.80125300	0.18739600	-0.30568700
C	3.45304800	2.30267900	-1.49254000
C	3.39570900	2.62218300	0.04809200

B	1.83677300	1.06882900	-0.47884500
O	2.59177500	1.50205600	0.56996000
O	2.19069500	1.57616200	-1.69547800
C	-2.65290100	2.79850500	1.50969000
C	-1.74091900	1.70388600	2.16526900
B	-1.99179000	1.31579700	-0.07455600
O	-2.32876600	2.64055800	0.10095300
O	-1.74034500	0.65859600	1.13468600
C	4.57848500	1.33720600	-1.86694000
H	4.42159600	0.99531300	-2.89121000
H	5.55052500	1.82977600	-1.81737500
H	4.59473700	0.47068800	-1.20428600
C	3.45700700	3.52048800	-2.40368600
H	4.33937500	4.13472700	-2.21253200
H	3.48729700	3.19738900	-3.44518700
H	2.56705600	4.13151700	-2.26147500
C	4.74915300	2.62796900	0.74120900
H	5.39696000	3.38262000	0.29038000
H	4.62614300	2.87927000	1.79584100
H	5.23765900	1.65831100	0.67026100
C	2.61410200	3.89647400	0.37111300
H	2.43831400	3.93874700	1.44677300
H	3.16965200	4.78732500	0.07548900
H	1.64634400	3.90681100	-0.13447400
C	-2.29094300	1.12046800	3.46067900
H	-1.56443200	0.44360900	3.91898700
H	-2.48064000	1.91713800	4.18269700
H	-3.22008100	0.57868800	3.28916600
C	-0.29506100	2.16968700	2.34552100
H	-0.21505200	2.89378400	3.15800000
H	0.34855900	1.32042200	2.57889300
H	0.08530900	2.62419400	1.43250800
C	-4.14718700	2.50114000	1.67012600
H	-4.48404100	2.67450200	2.69349400
H	-4.70557500	3.16217000	1.00660800
H	-4.37434200	1.46974800	1.39366900

C	-2.33799300	4.22946600	1.92137200
H	-3.01879100	4.91207100	1.41138000
H	-2.46956000	4.35784300	2.99822600
H	-1.31939900	4.50571700	1.65330800
H	3.74745300	-1.82643100	0.06343200
O	4.27747400	-1.26469200	0.66005200
C	3.64834500	-1.17036800	1.83786000
C	4.35094900	-0.27650300	2.81551800
H	4.21311400	-0.66255100	3.82419900
H	5.40876100	-0.17360900	2.58294800
H	3.87628600	0.70427900	2.74605400
O	2.60067100	-1.74206000	2.06202600
Cs	-0.36107300	-2.11304000	1.99801500

**INTR4** ( $E = -1714.213364$ ,  $G = -1713.685913$ )

C	-2.39155900	-1.94582400	-1.32774700
C	-1.60993000	-0.90603500	-0.77778700
C	-0.94845400	-0.04044900	-1.66163300
C	-1.02283500	-0.24154300	-3.04550000
C	-1.78066000	-1.28636500	-3.57042400
C	-2.47802900	-2.13328100	-2.71650800
H	-2.97591600	-2.56897800	-0.66207000
H	-0.49950000	0.44170800	-3.70149900
H	-1.83878400	-1.42515200	-4.64225700
H	-3.08589800	-2.93608300	-3.11299700
I	-0.33381300	-4.22909300	-0.87609100
C	-0.19894100	1.14070400	-1.14536600
N	0.98426400	1.36858600	-1.55287600
C	1.78796300	2.45069200	-1.13248400
C	2.69732200	2.94773000	-2.07807100
C	1.79761700	2.98275300	0.16808400
C	3.55928400	3.98958900	-1.75335200
H	2.69946600	2.51443000	-3.07023200
C	2.67880300	4.01038500	0.49364800
H	1.10947700	2.60574600	0.90885000
C	3.55284200	4.52906000	-0.46417300

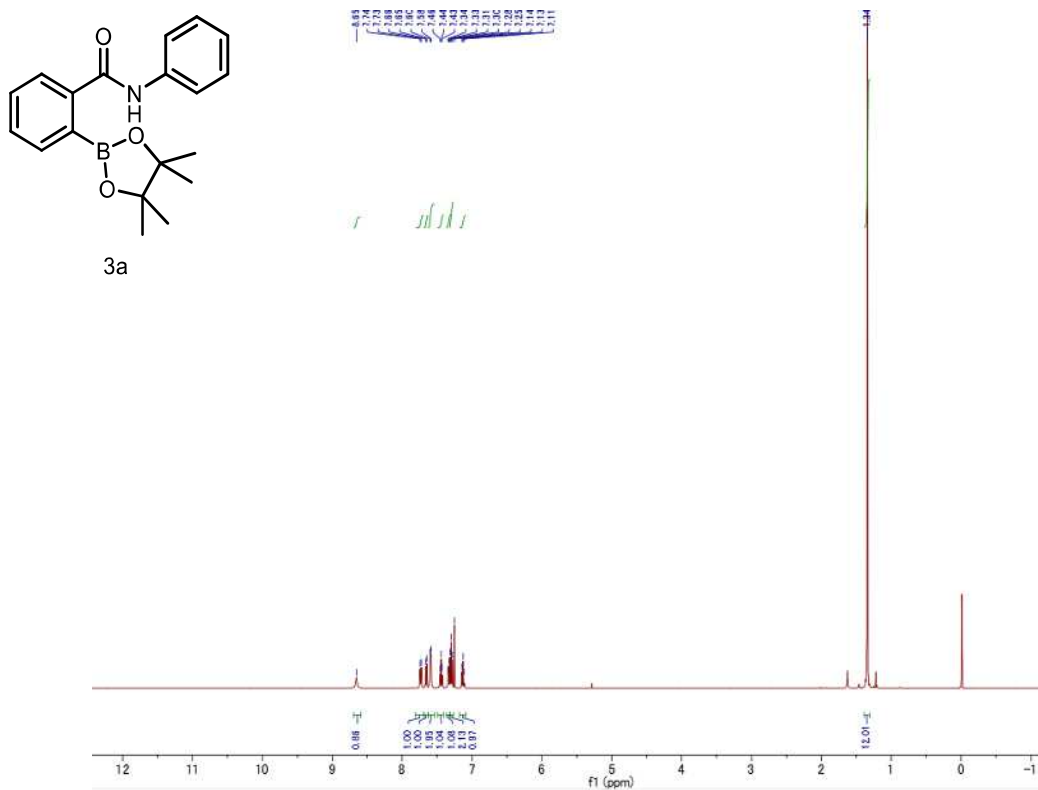
H	4.23784800	4.38003600	-2.50135300
H	2.67313300	4.41928200	1.49660100
H	4.21908400	5.34393100	-0.21037700
O	-0.82922100	1.88553900	-0.19937000
C	-4.25655700	2.71794600	-0.94339000
C	-4.22480300	2.66720500	0.63640600
B	-2.18008600	2.20067200	-0.21064200
O	-2.77984300	2.64682800	0.92221400
O	-2.97541100	2.09024100	-1.30320000
C	-1.80728800	-1.29231600	2.97573500
C	-0.43494500	-0.53708000	2.80914800
B	-1.42016000	-0.86501800	0.77145800
O	-2.41986600	-1.11697300	1.65192600
O	-0.19583300	-0.65186000	1.35858400
C	-4.21167900	4.13720300	-1.50865200
H	-4.04110400	4.08260500	-2.58448600
H	-5.15102500	4.66314900	-1.33258300
H	-3.39927700	4.71395000	-1.06336400
C	-5.37371200	1.91174600	-1.58913800
H	-6.34821700	2.29485700	-1.27933000
H	-5.30283100	1.99605200	-2.67440500
H	-5.30850000	0.85776200	-1.32396400
C	-4.83138700	3.87883400	1.32836600
H	-5.89021400	3.96879600	1.07638400
H	-4.74722600	3.76135100	2.40962000
H	-4.32335100	4.79919400	1.04641700
C	-4.79569900	1.37216700	1.21380800
H	-4.59198900	1.34426100	2.28468200
H	-5.87554600	1.32025700	1.06842500
H	-4.33210300	0.49249700	0.76687400
C	0.73734300	-1.17978700	3.53860400
H	1.64236200	-0.58836100	3.37952500
H	0.54826500	-1.20523200	4.61344100
H	0.91351800	-2.20005600	3.19871600
C	-0.51391200	0.95637000	3.12312400
H	-0.64668200	1.12191300	4.19334700



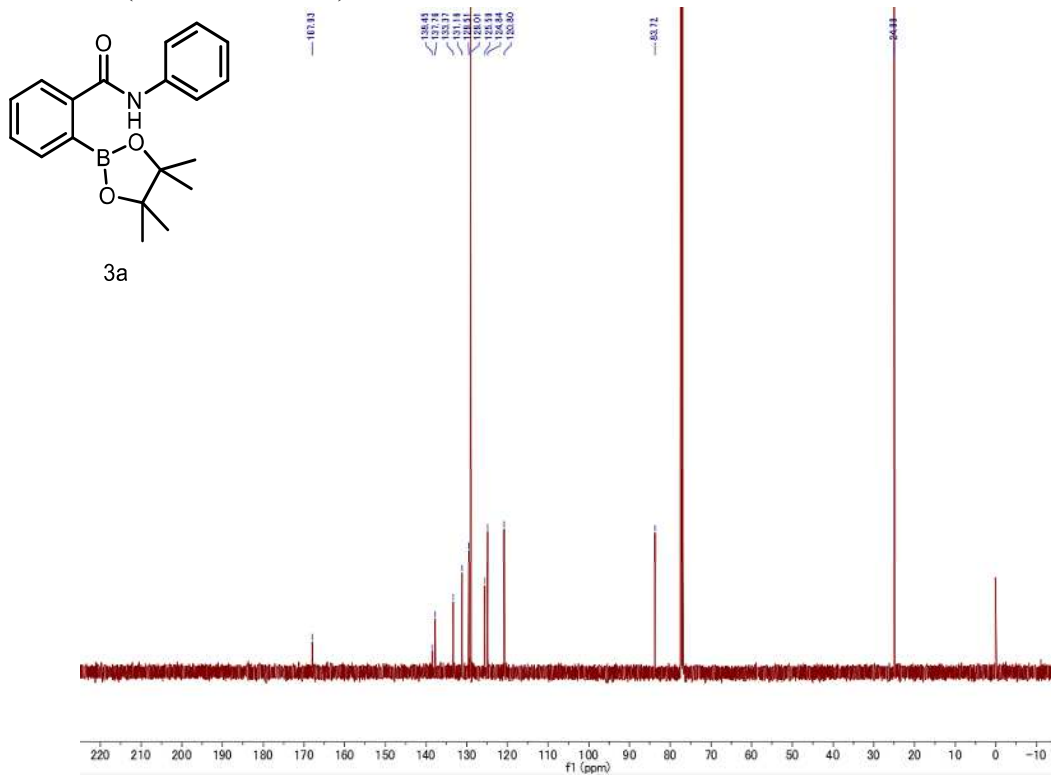
H	0.42143700	1.43010900	2.82017100
H	-1.32847500	1.44111200	2.58492800
C	-1.65547400	-2.80127000	3.17388400
H	-1.24594900	-3.03426800	4.15798800
H	-2.63855400	-3.26602800	3.09171400
H	-1.01327500	-3.23889500	2.40708900
C	-2.74022000	-0.69759700	4.01965000
H	-3.67399900	-1.26086400	4.03492800
H	-2.28836500	-0.75749100	5.01215100
H	-2.97217000	0.34287200	3.80081100
H	5.02153500	2.84952600	0.10009600
O	5.90179700	2.57878400	0.42114500
C	5.92527700	1.26320100	0.63686600
C	7.26623600	0.80011400	1.13318100
H	7.24660300	-0.27078200	1.31927700
H	8.03151000	1.03821200	0.39167100
H	7.52531600	1.33737200	2.04737200
O	4.96353000	0.54348500	0.44529000
Cs	2.62458200	-1.25270000	-0.20261200

第10節  $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル

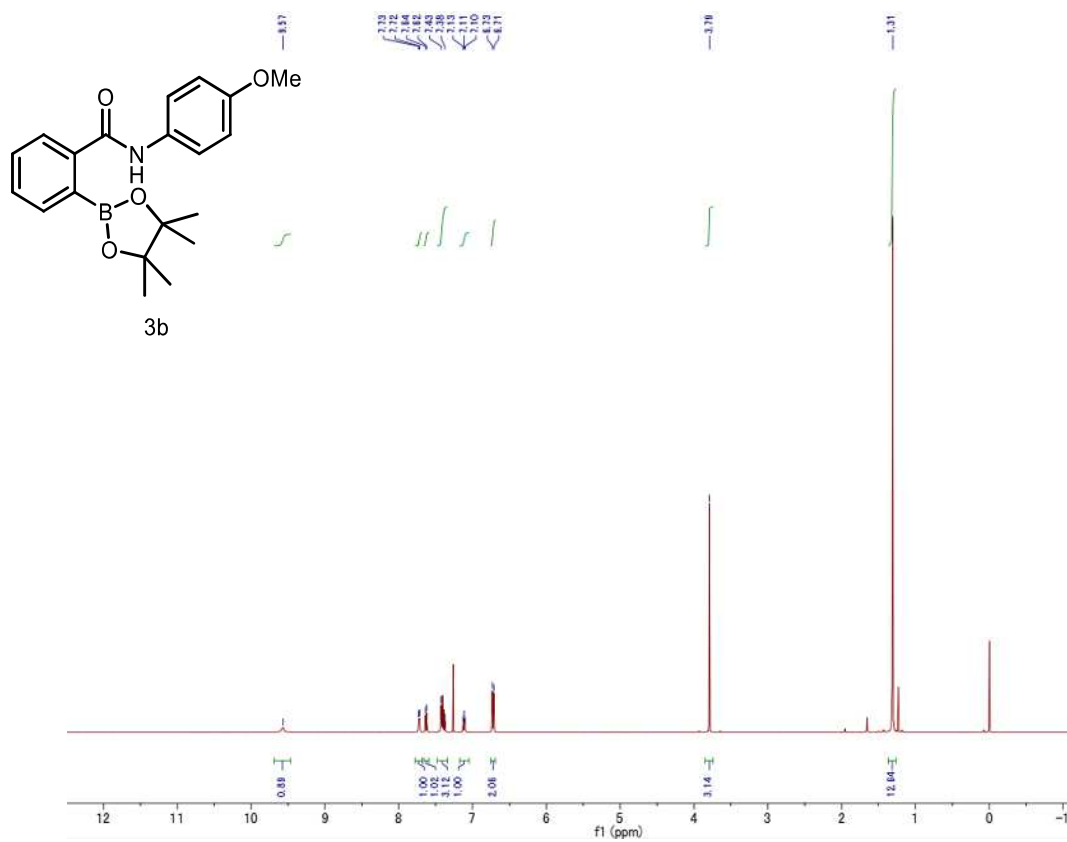
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



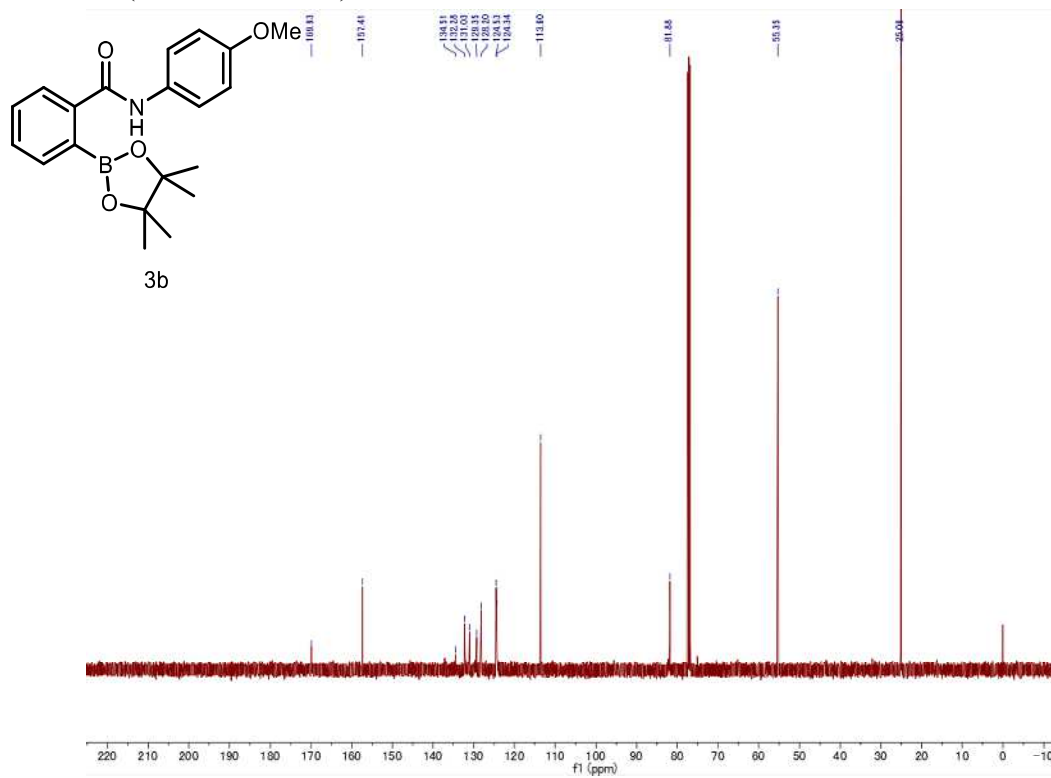
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



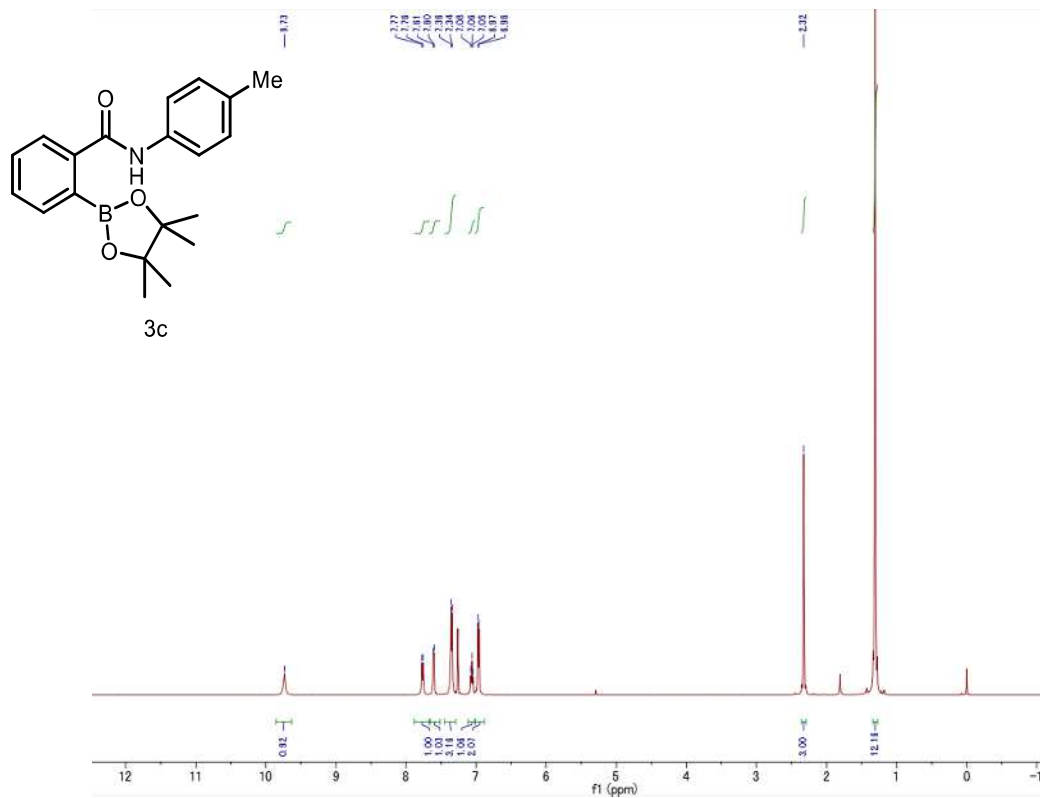
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



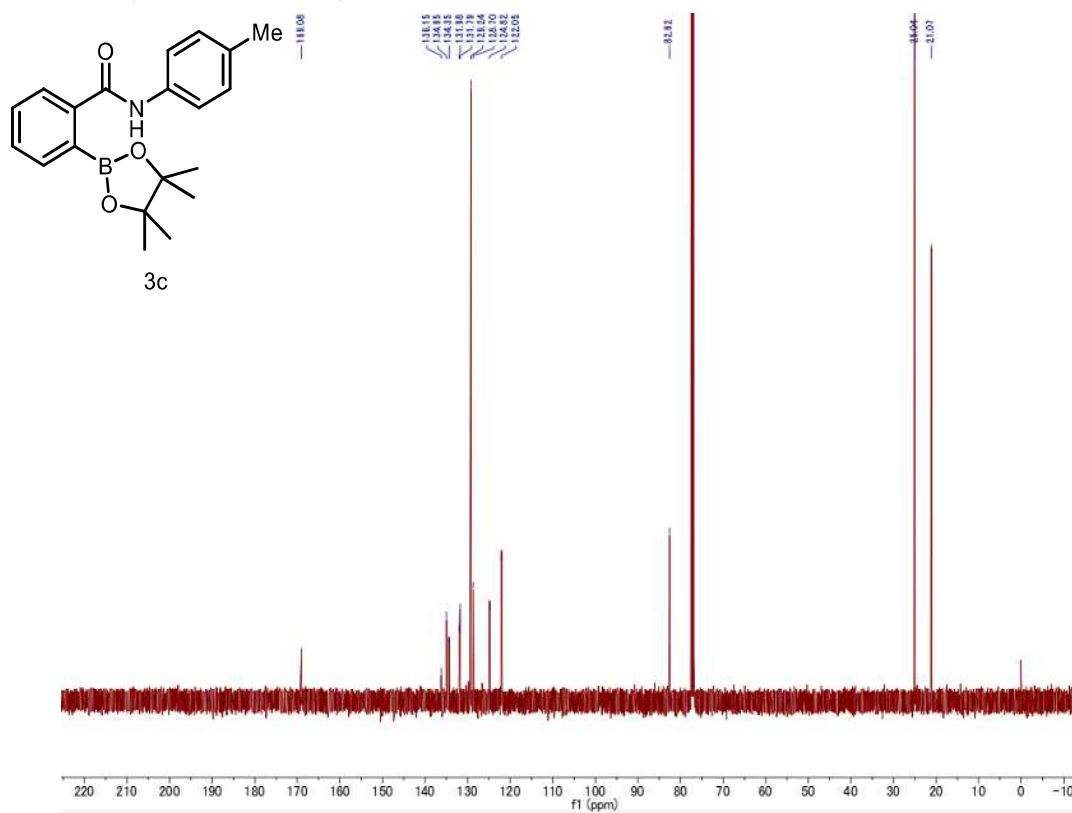
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



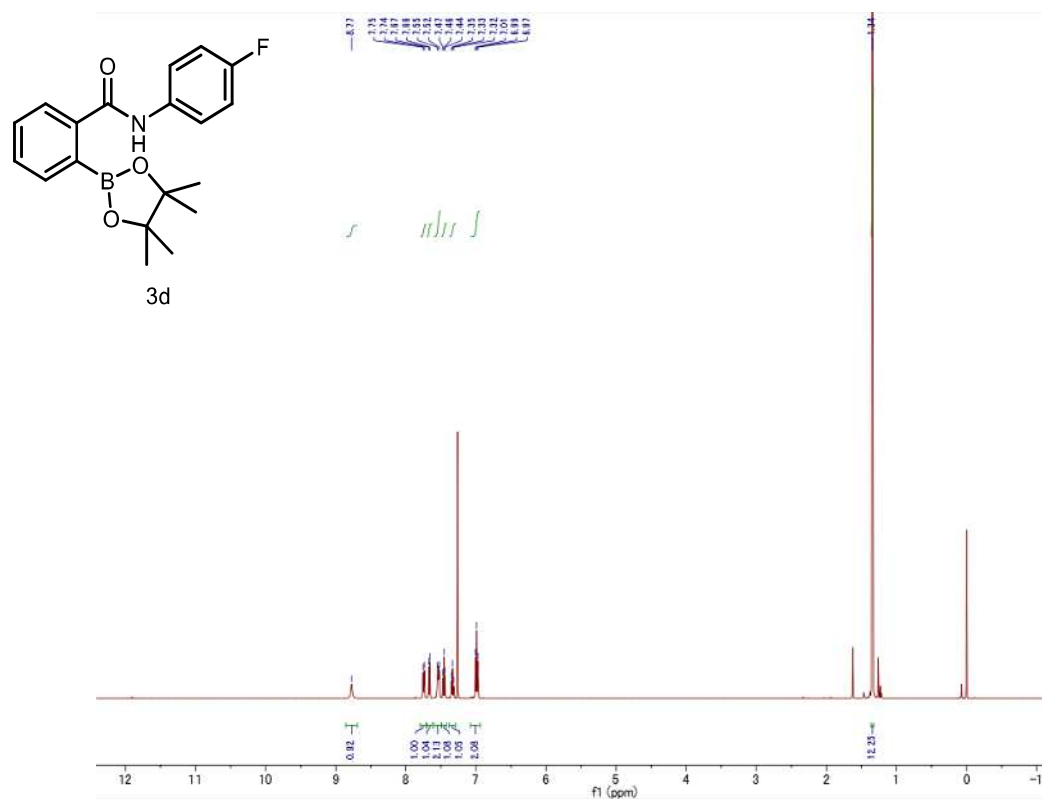
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



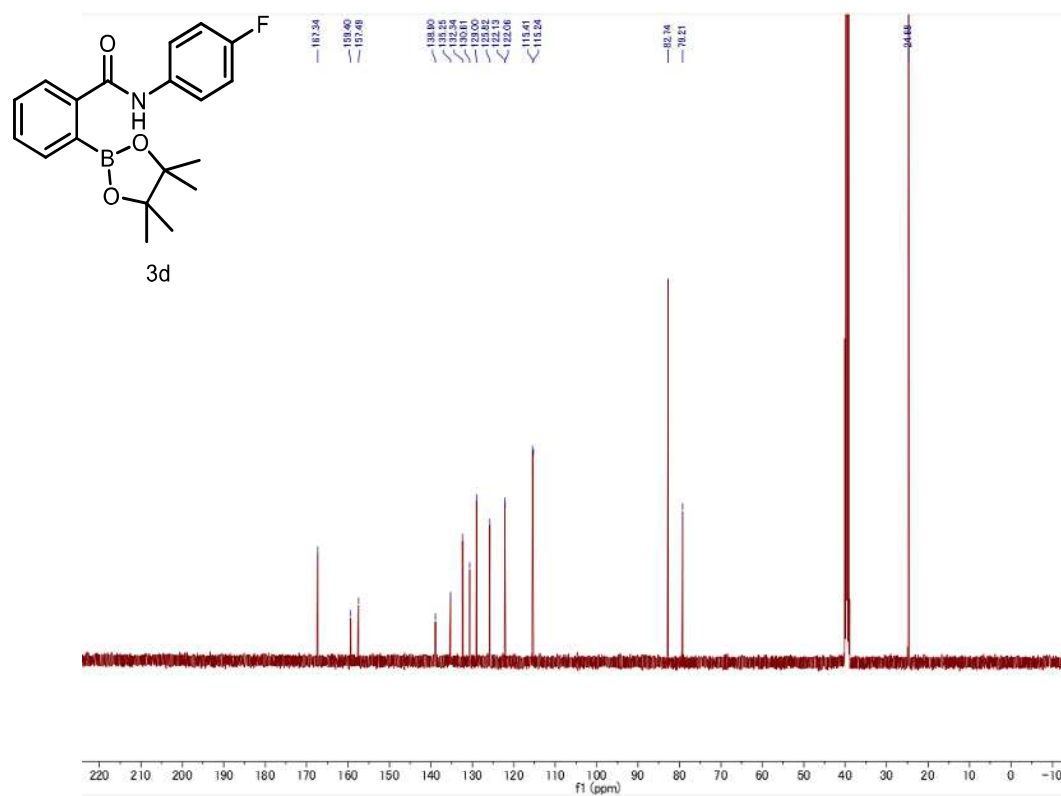
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



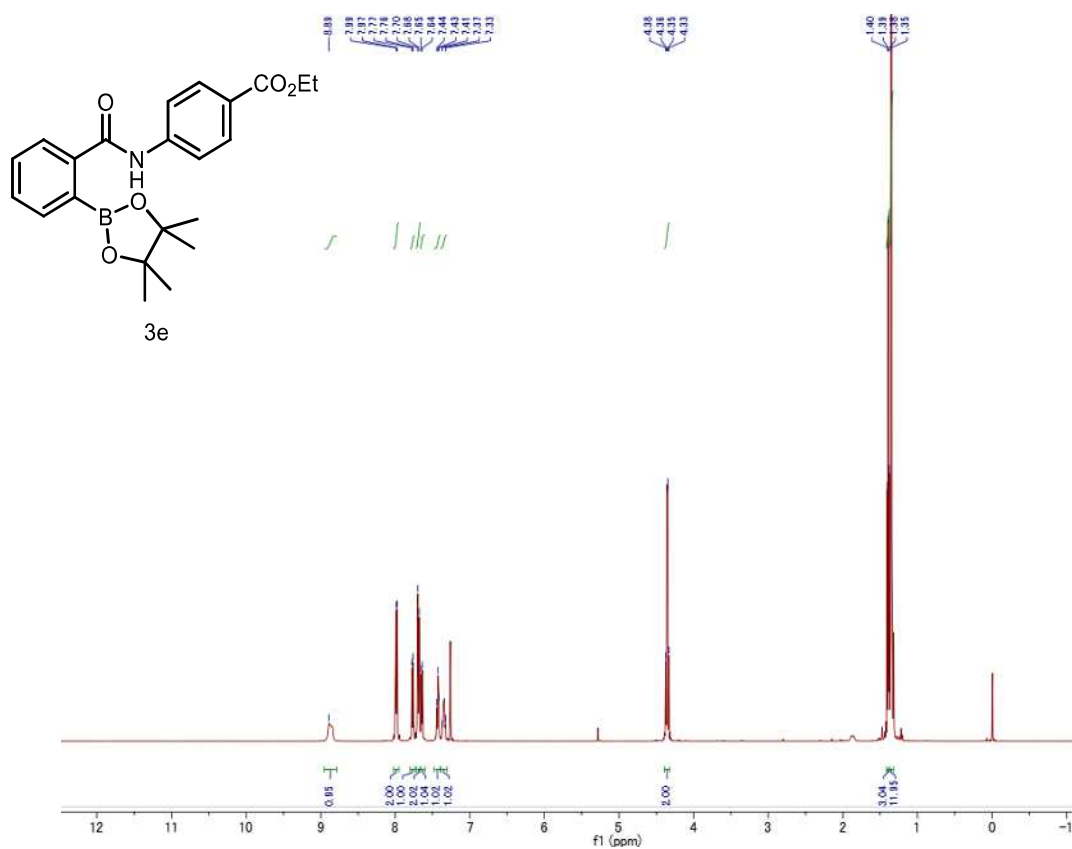
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



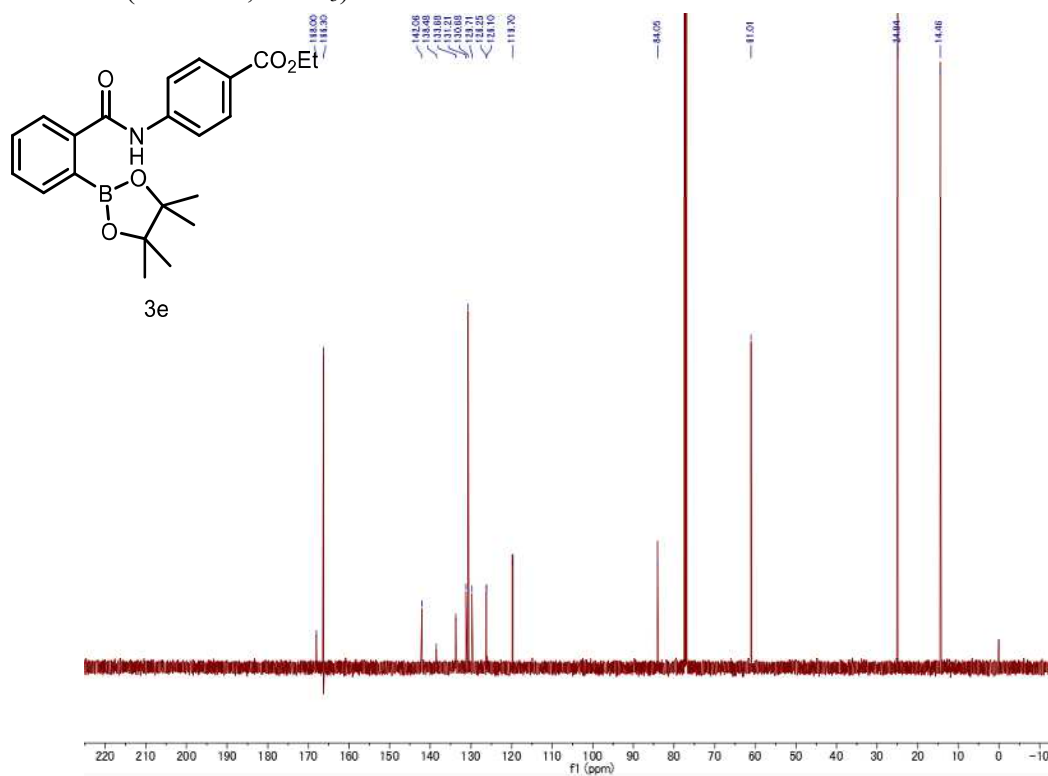
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



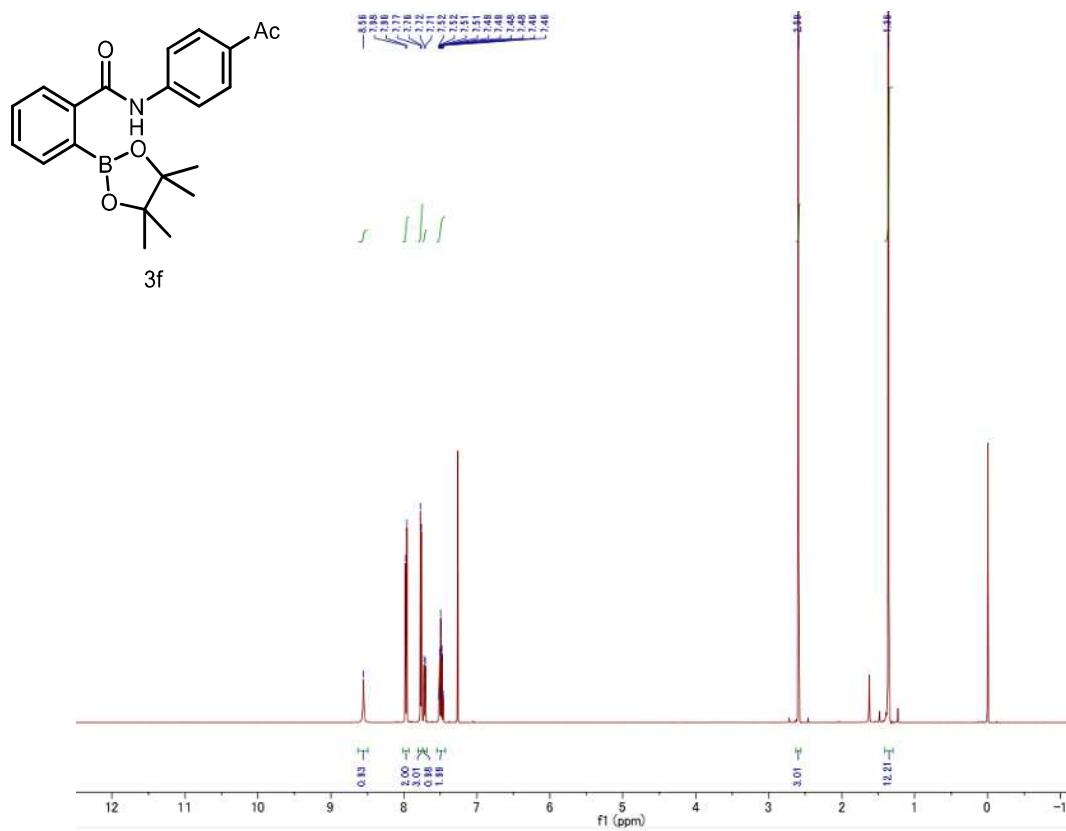
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



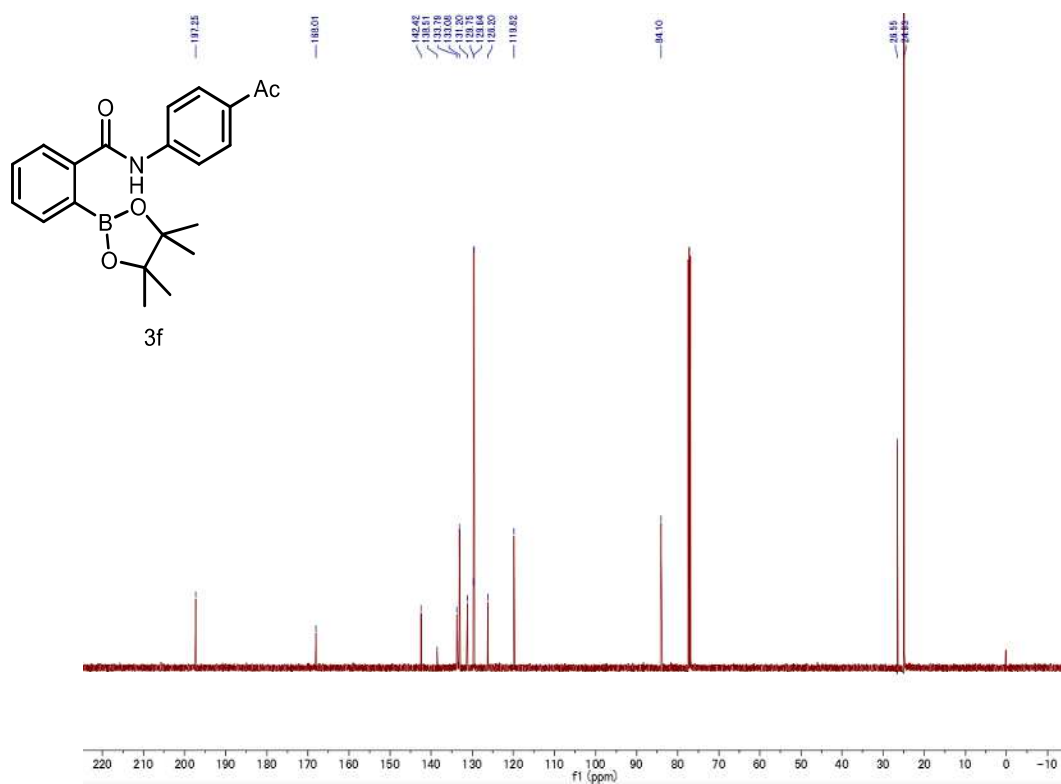
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



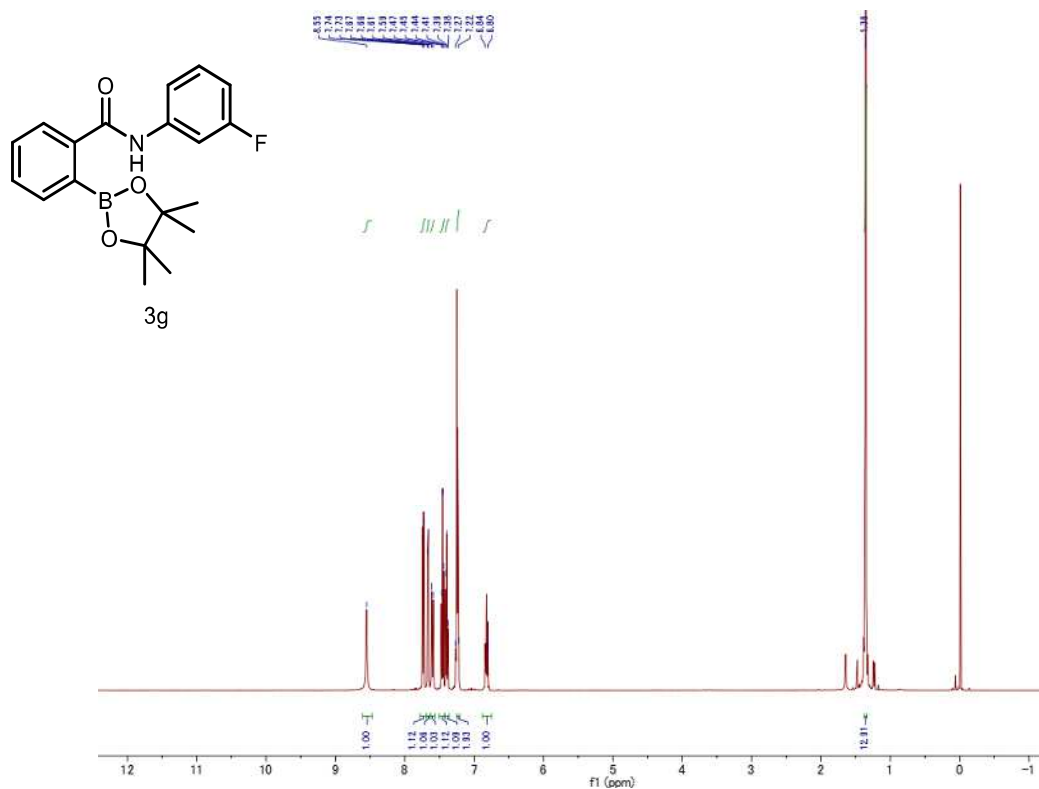
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



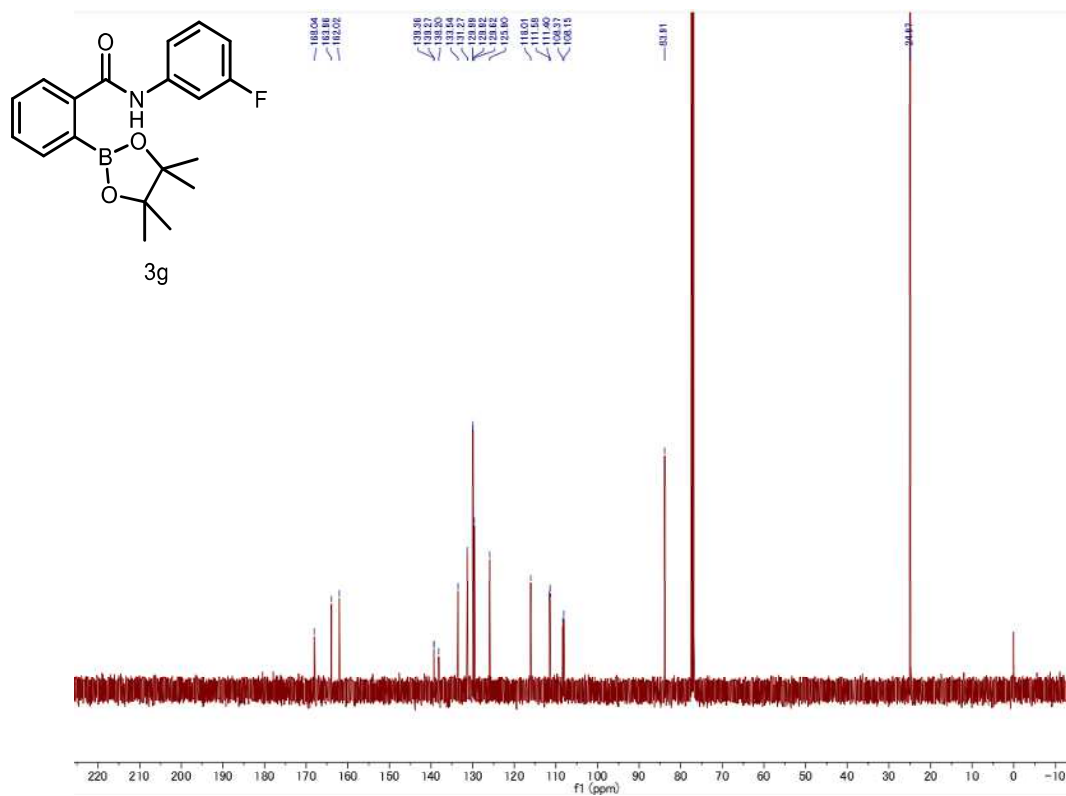
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

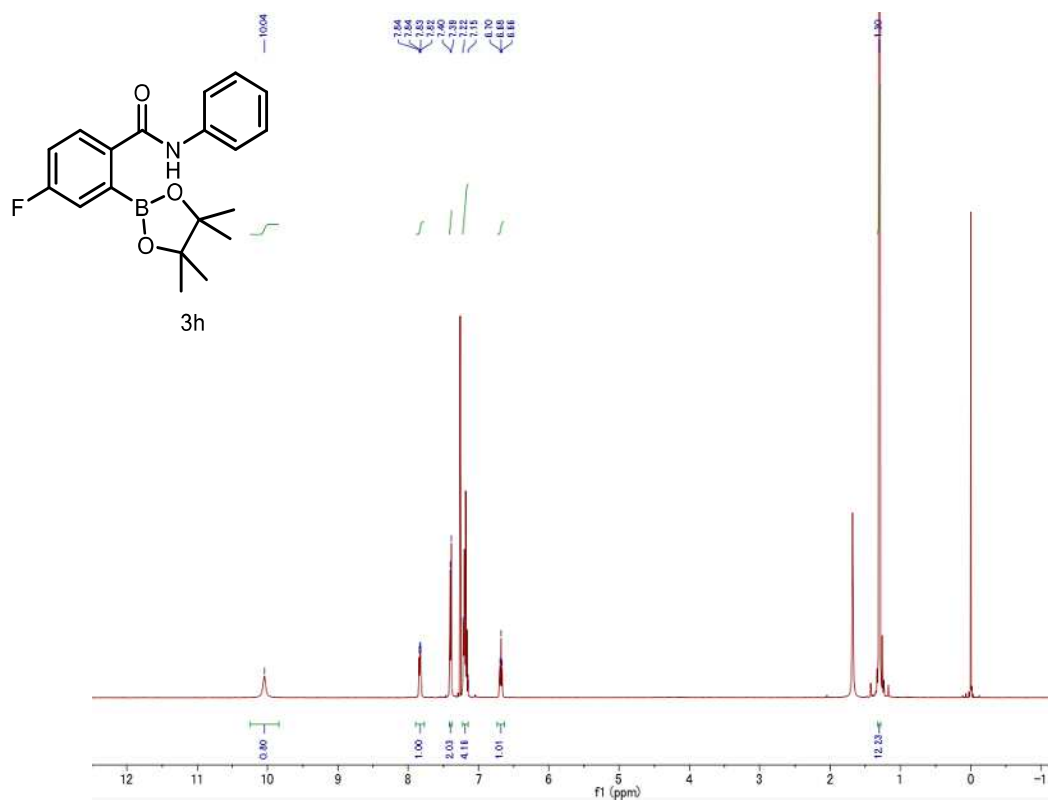


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

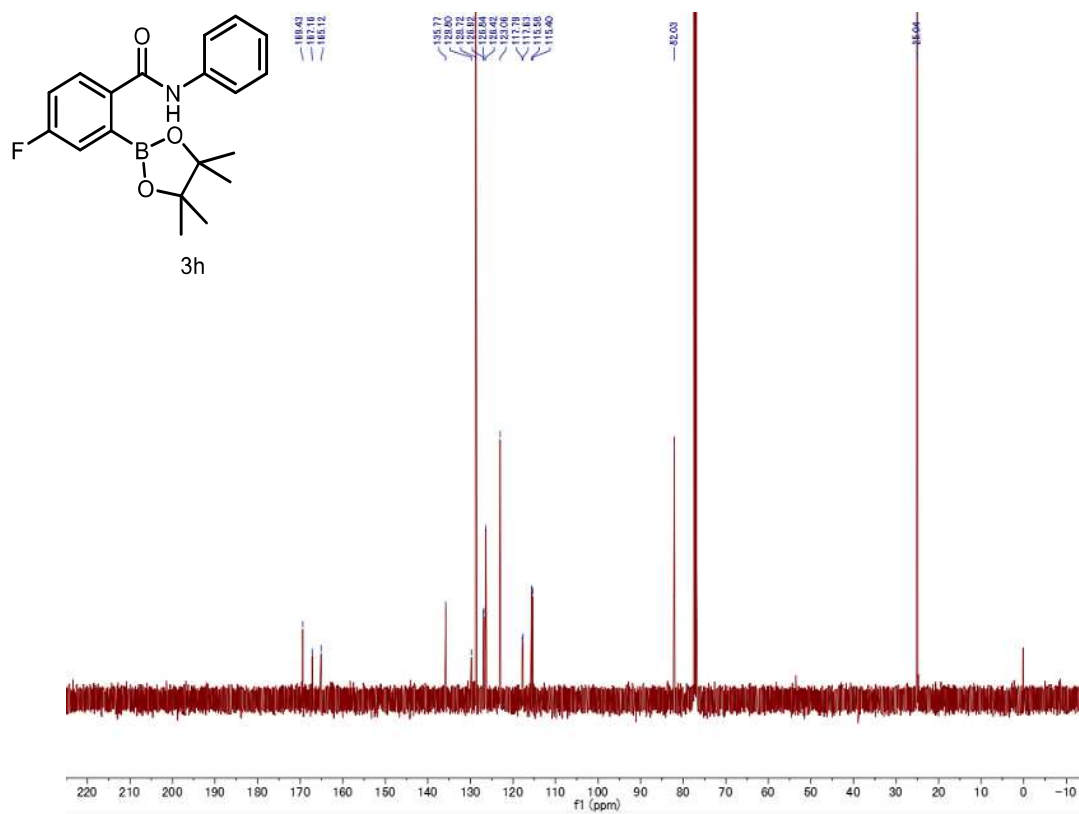




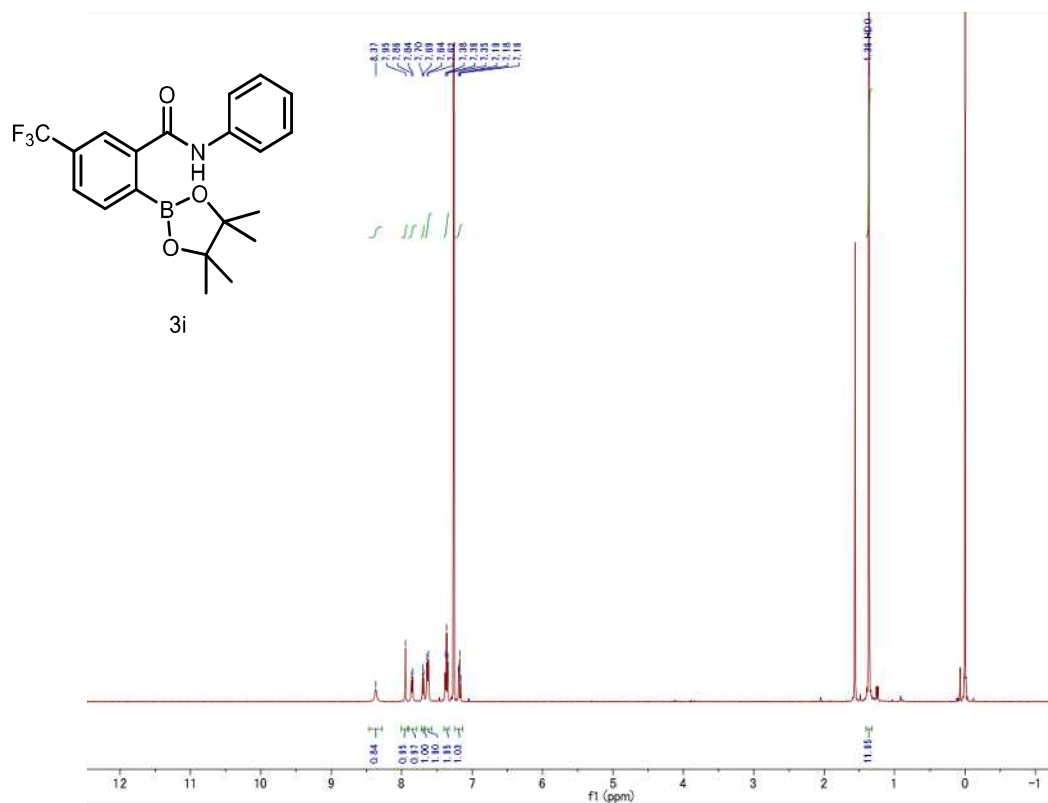
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



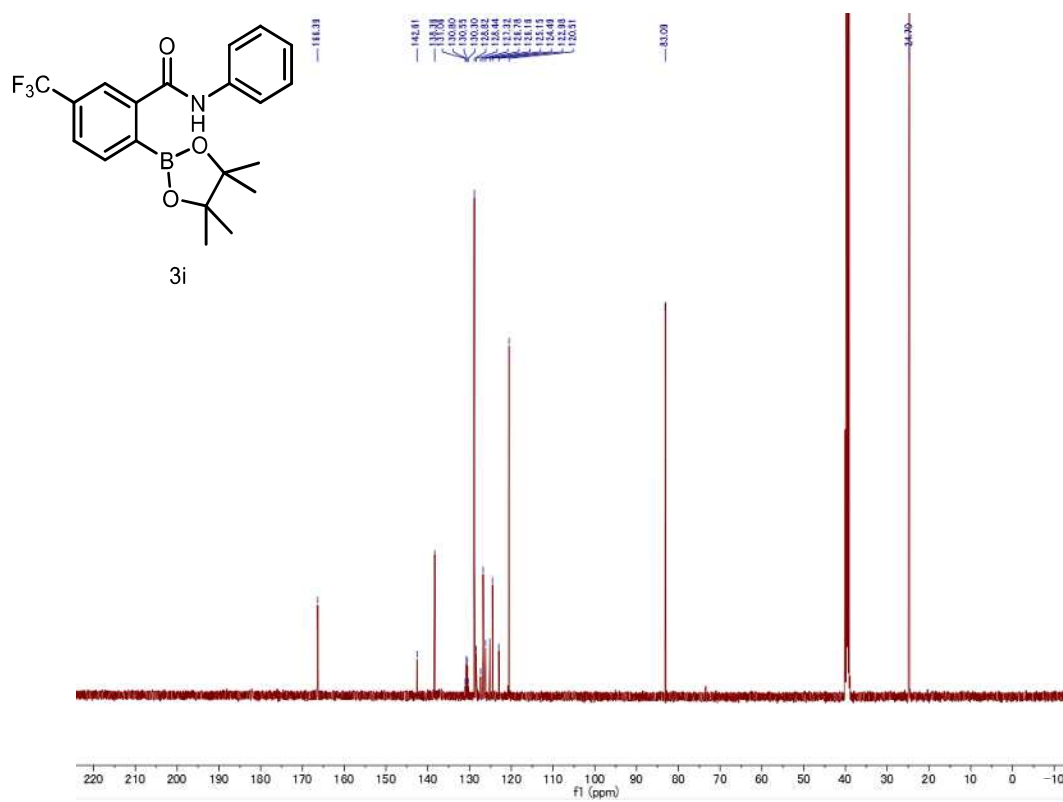
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



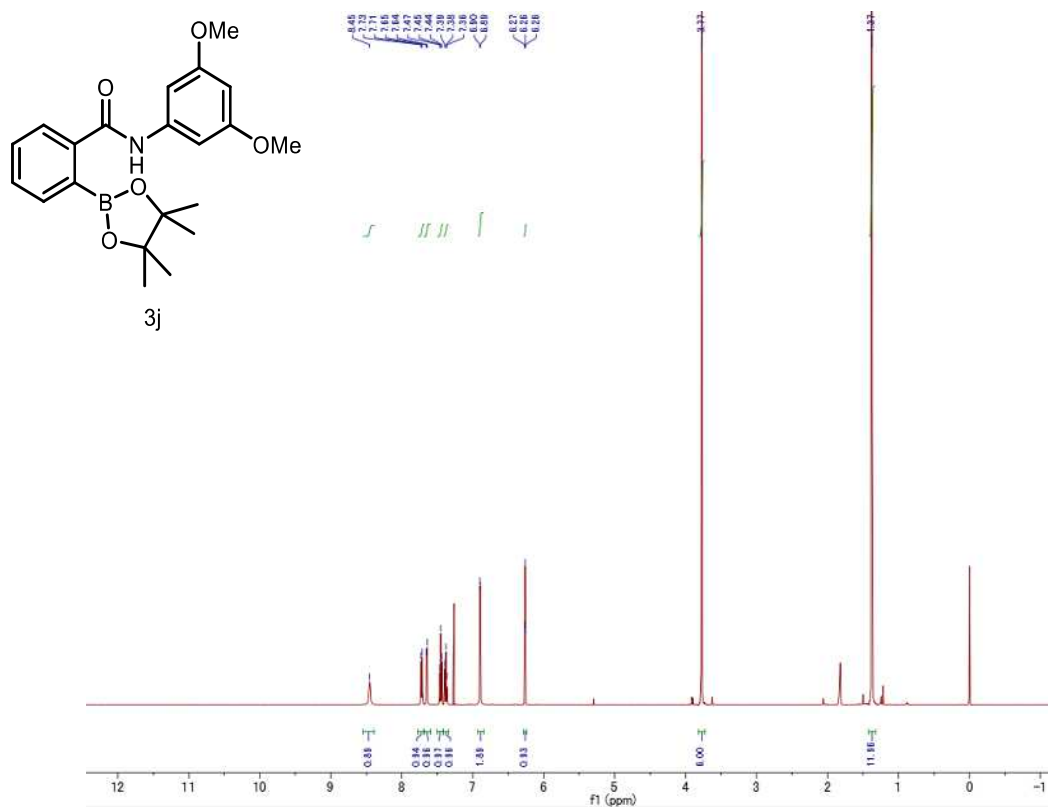
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



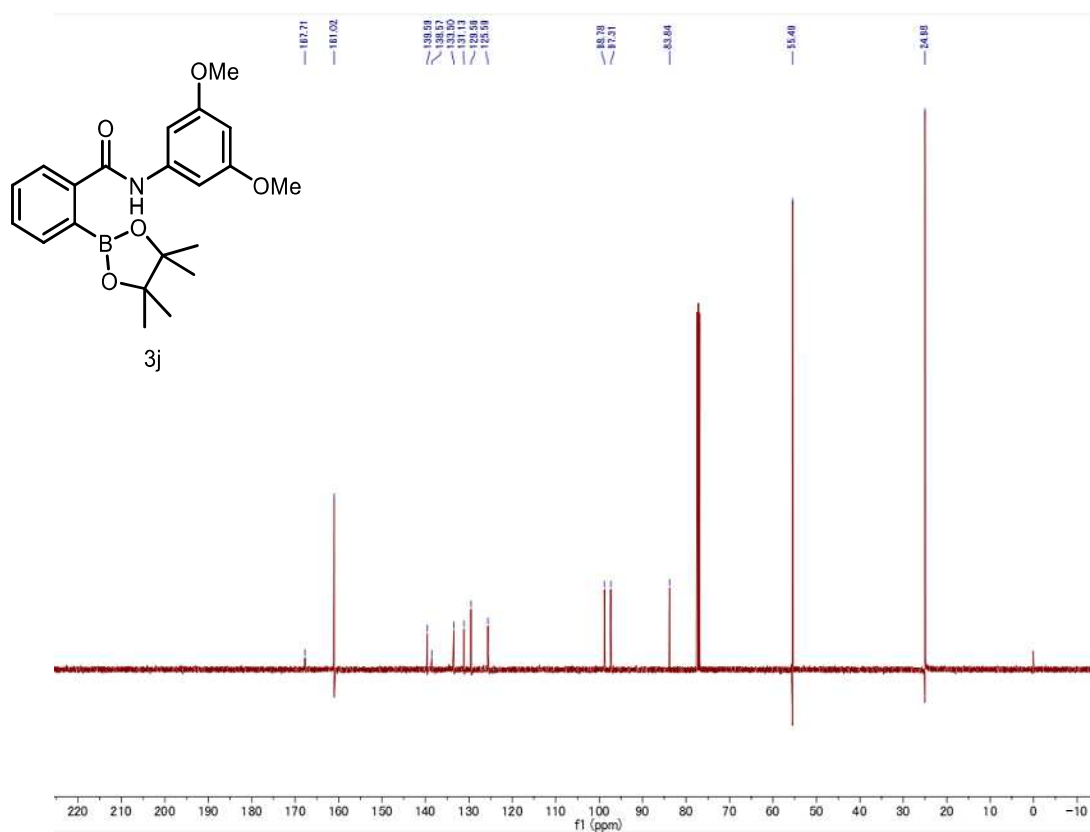
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

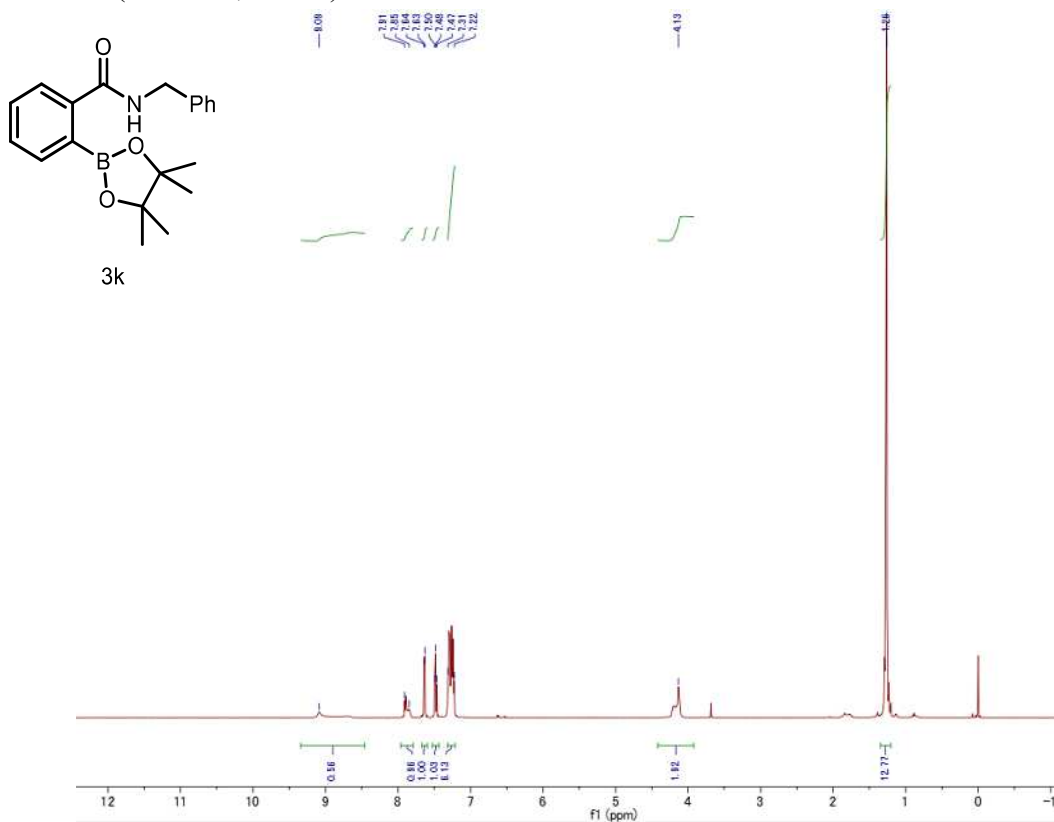


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

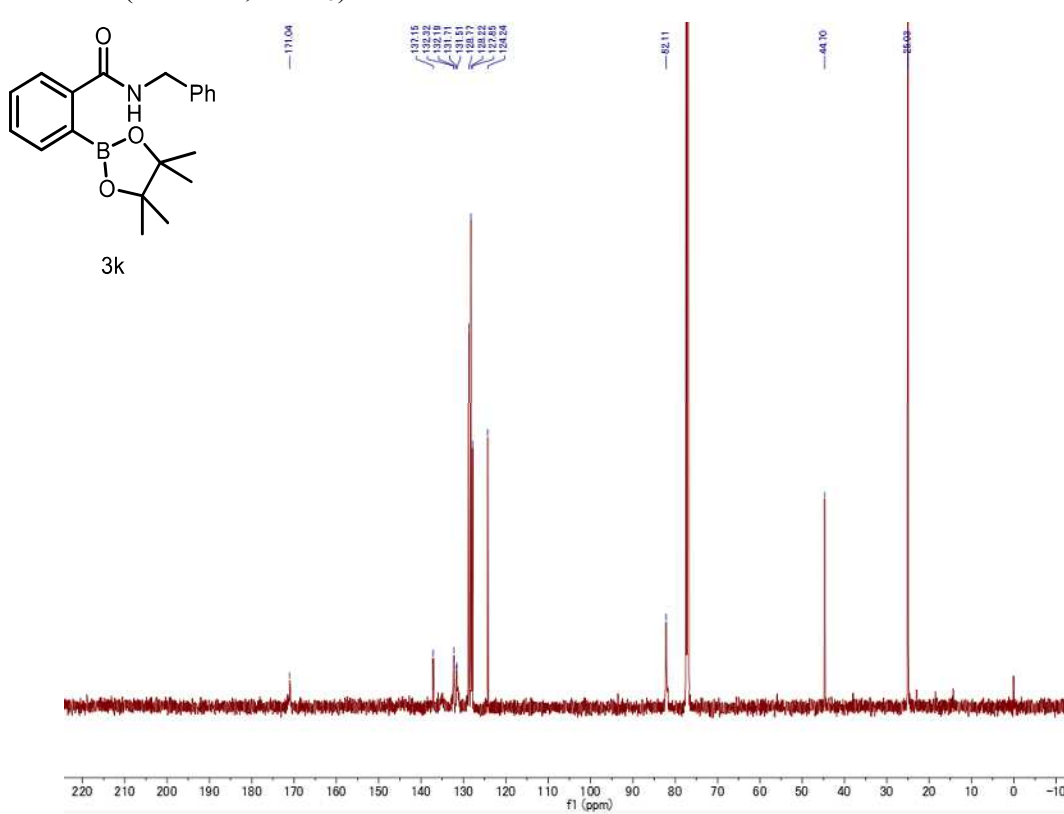




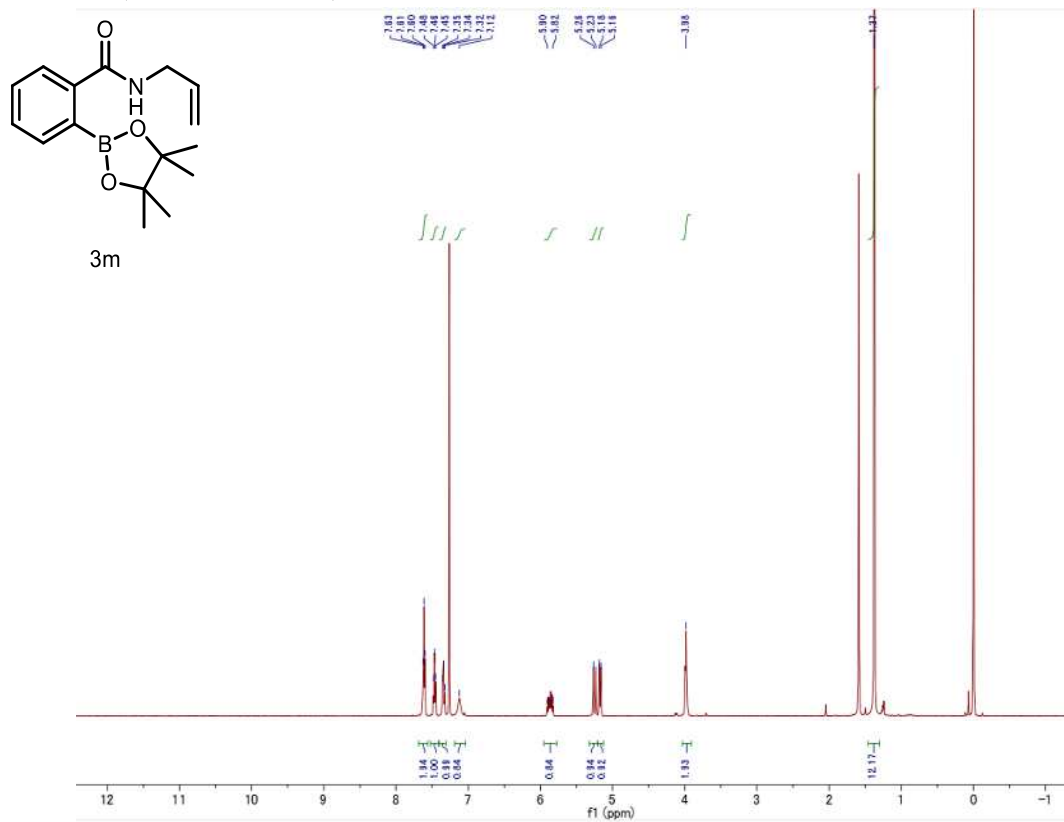
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



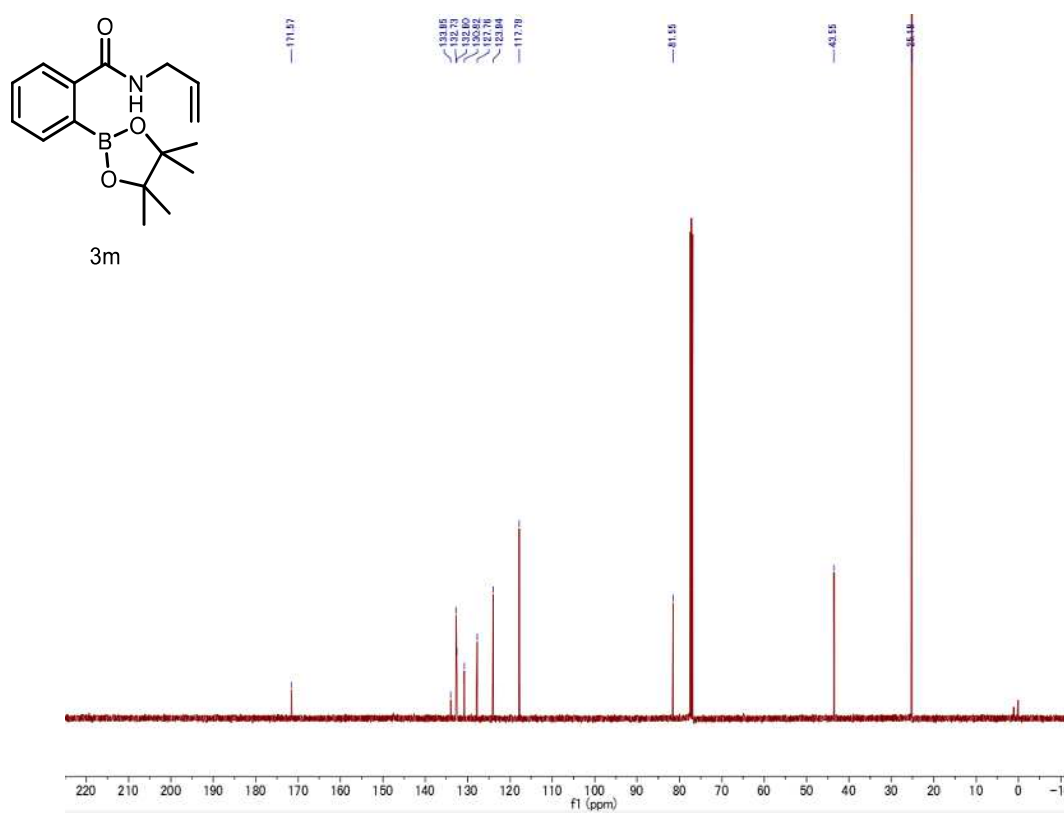
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



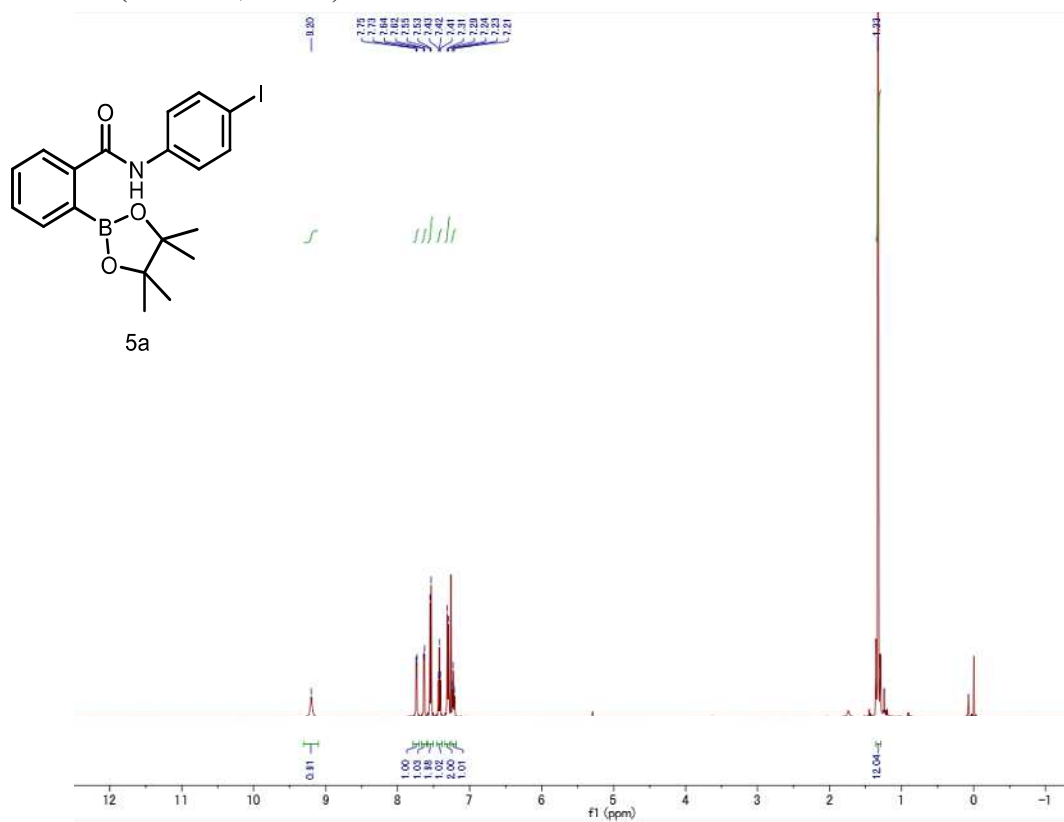
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



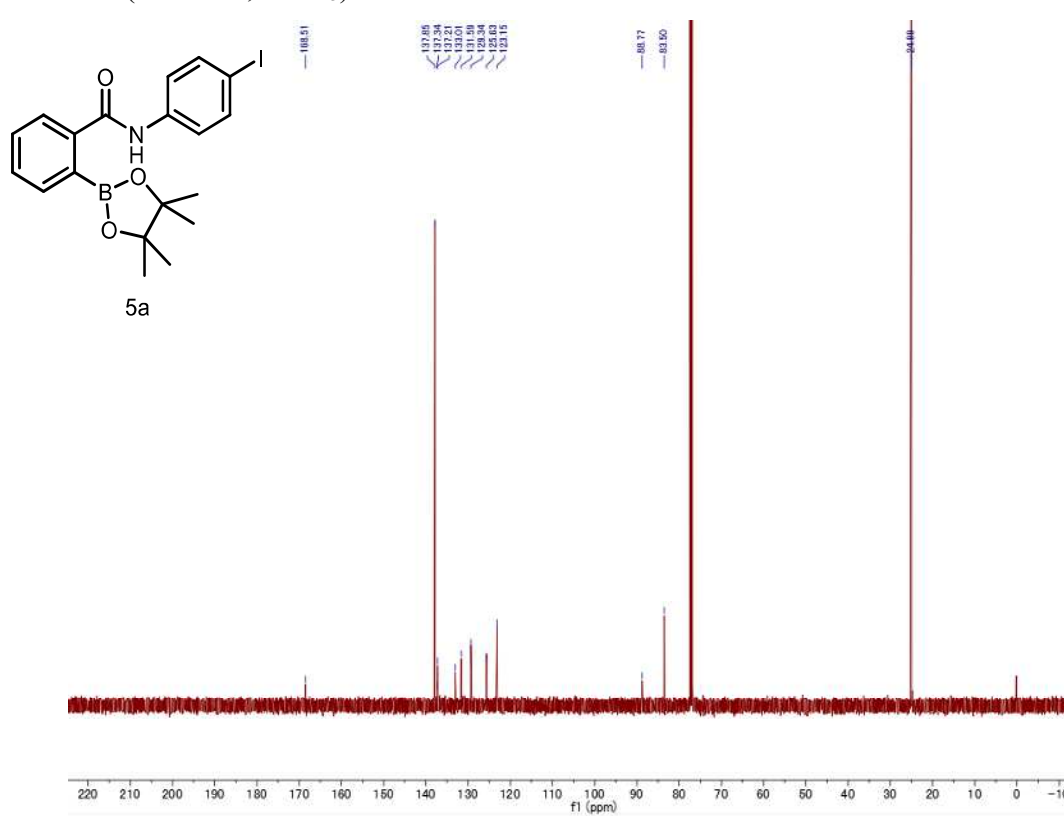
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



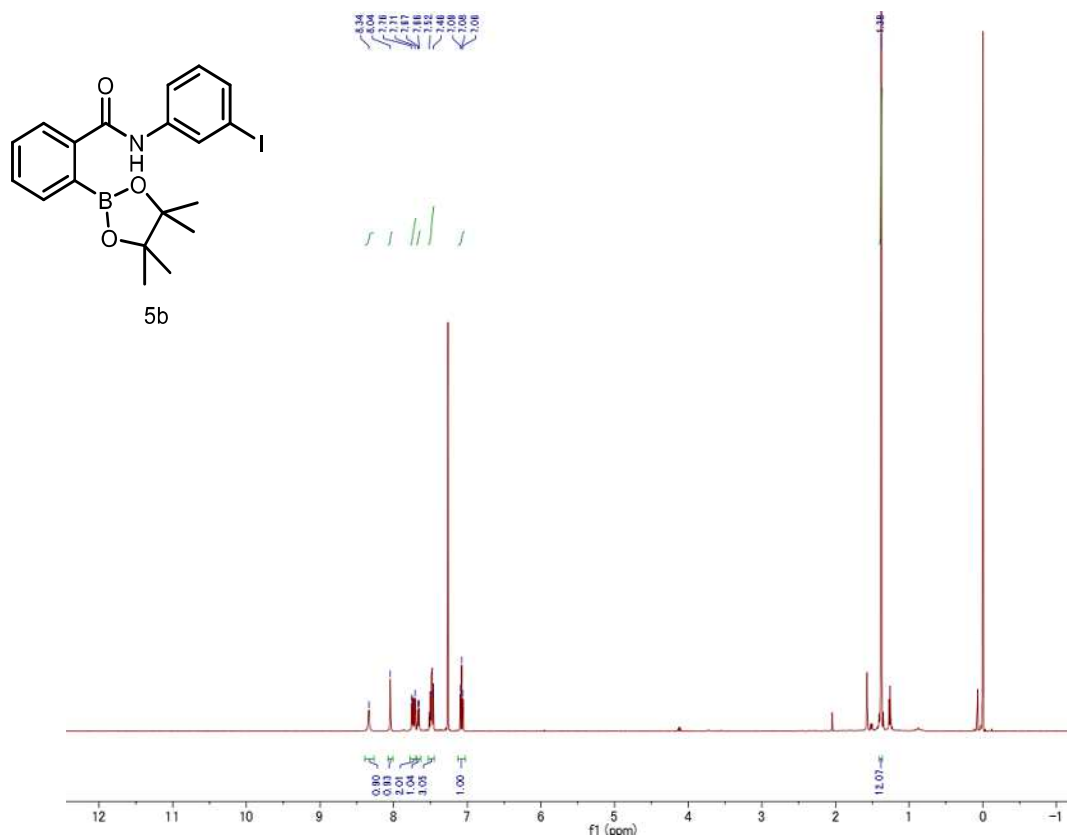
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



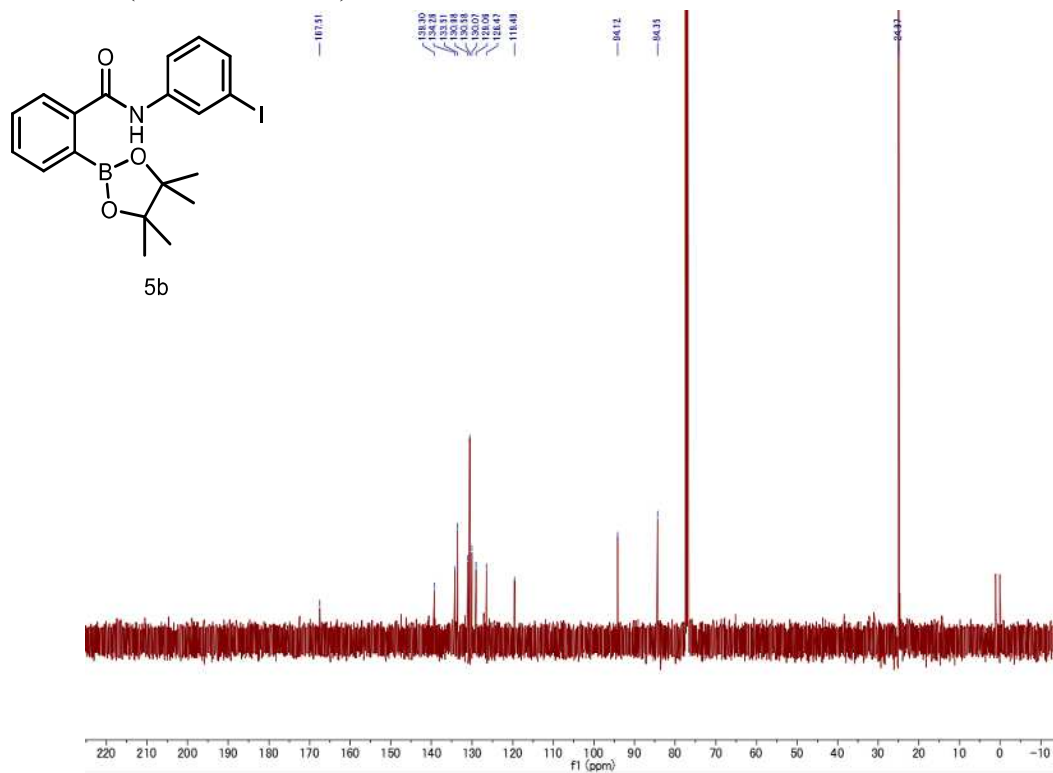
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

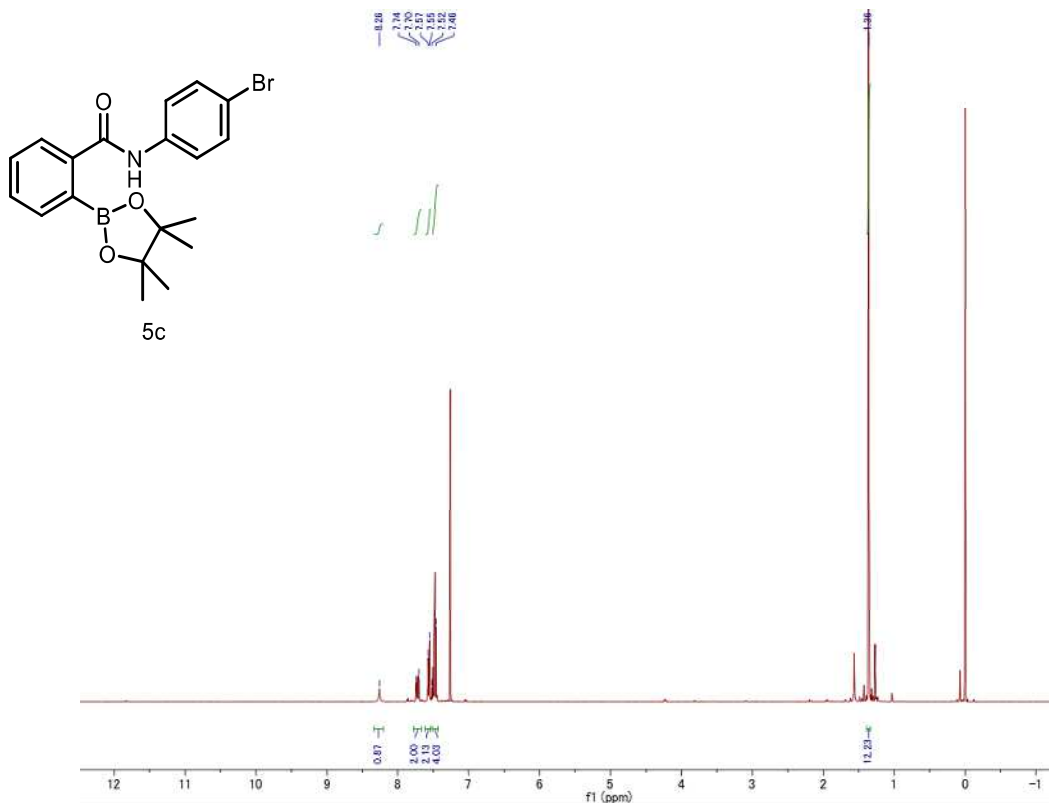


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

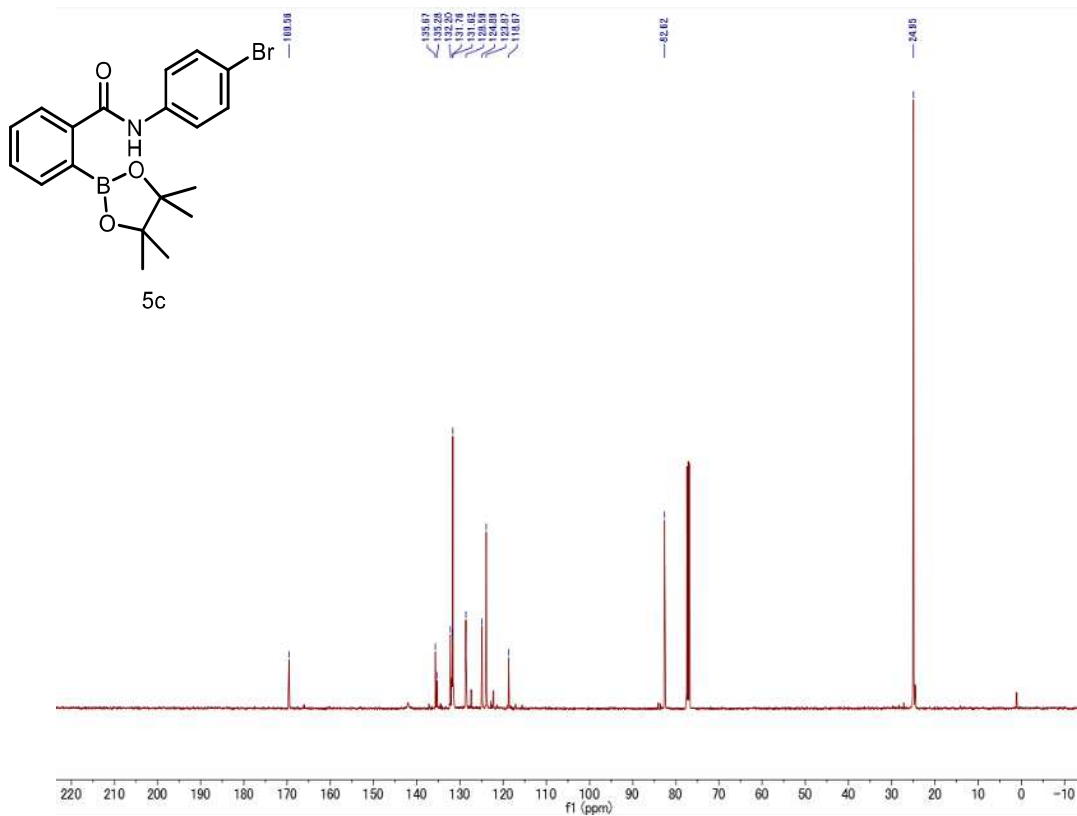




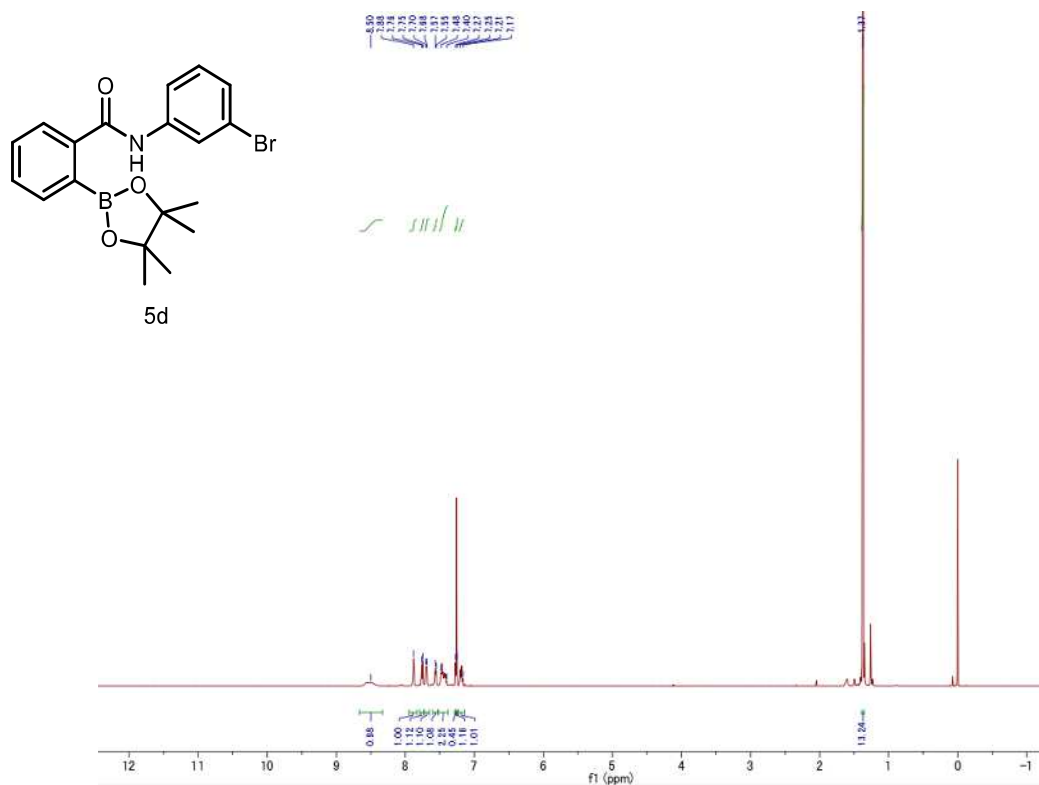
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



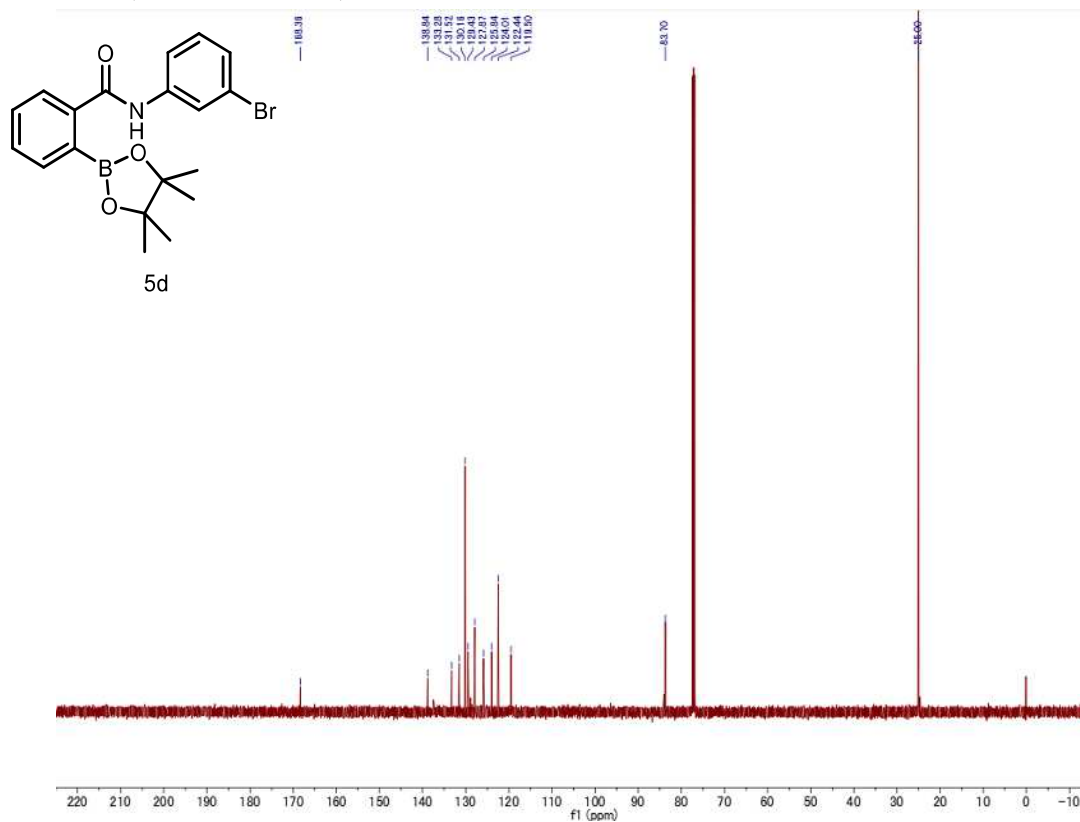
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



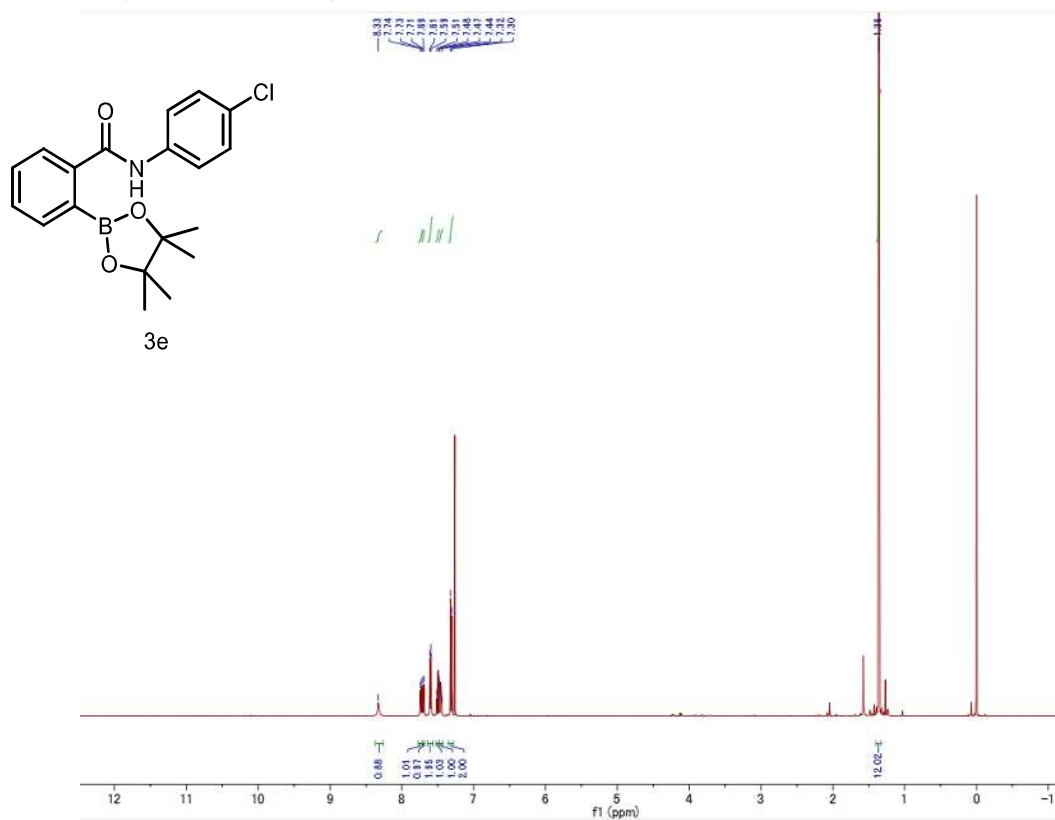
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



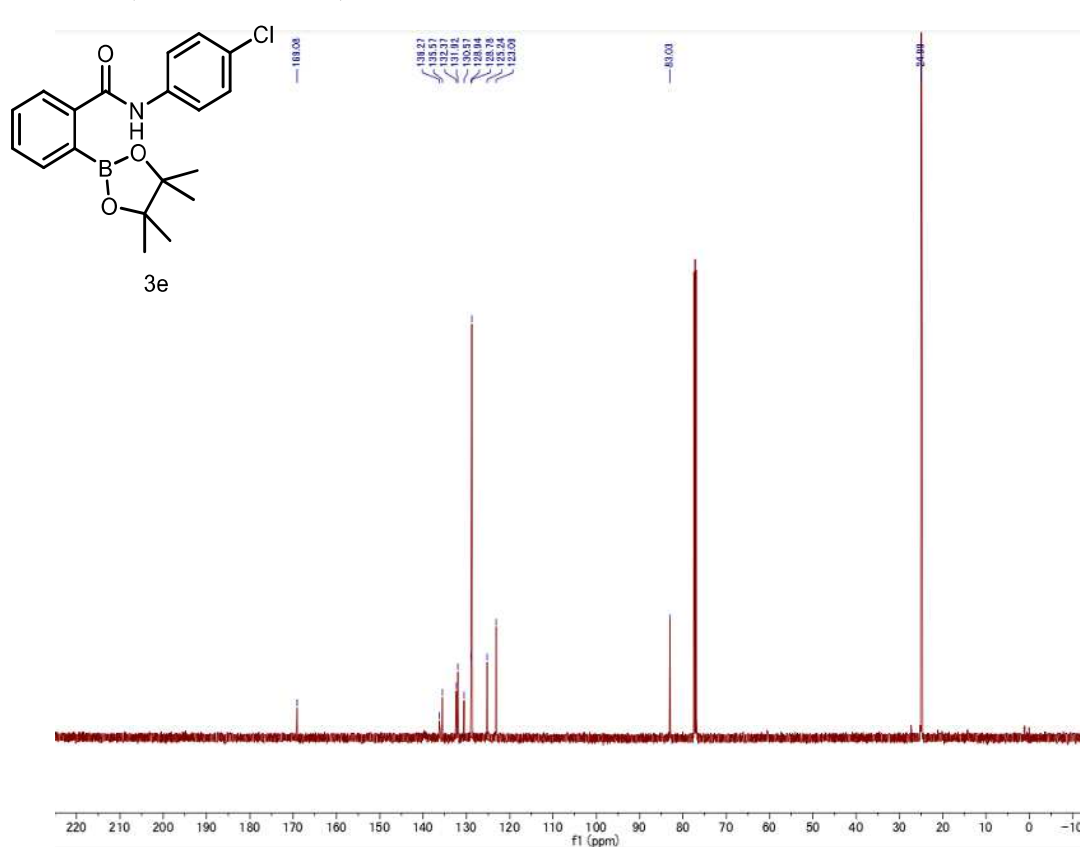
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



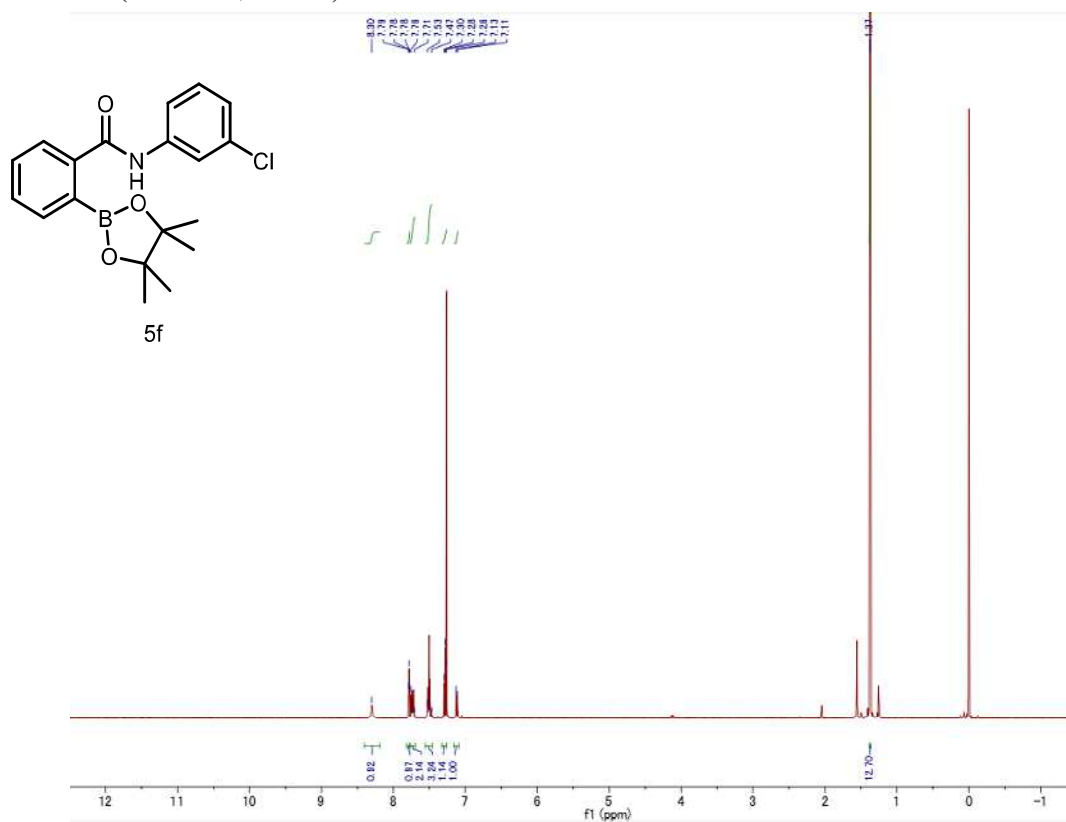
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



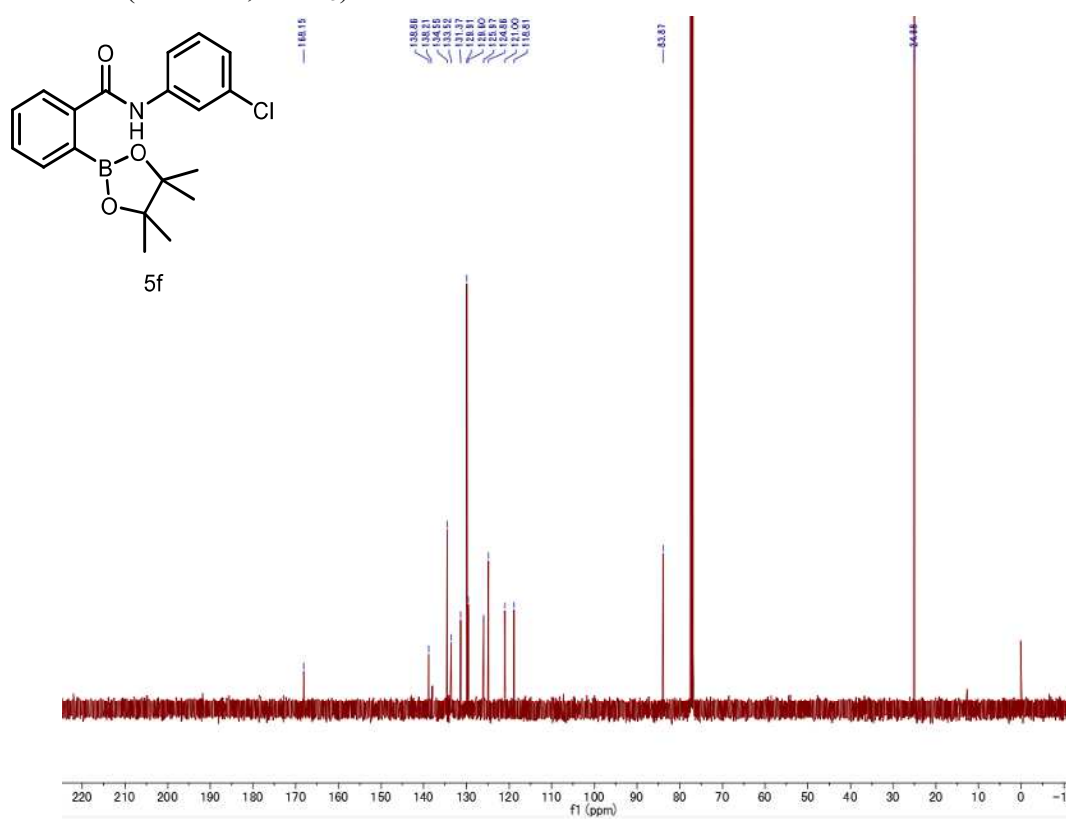
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



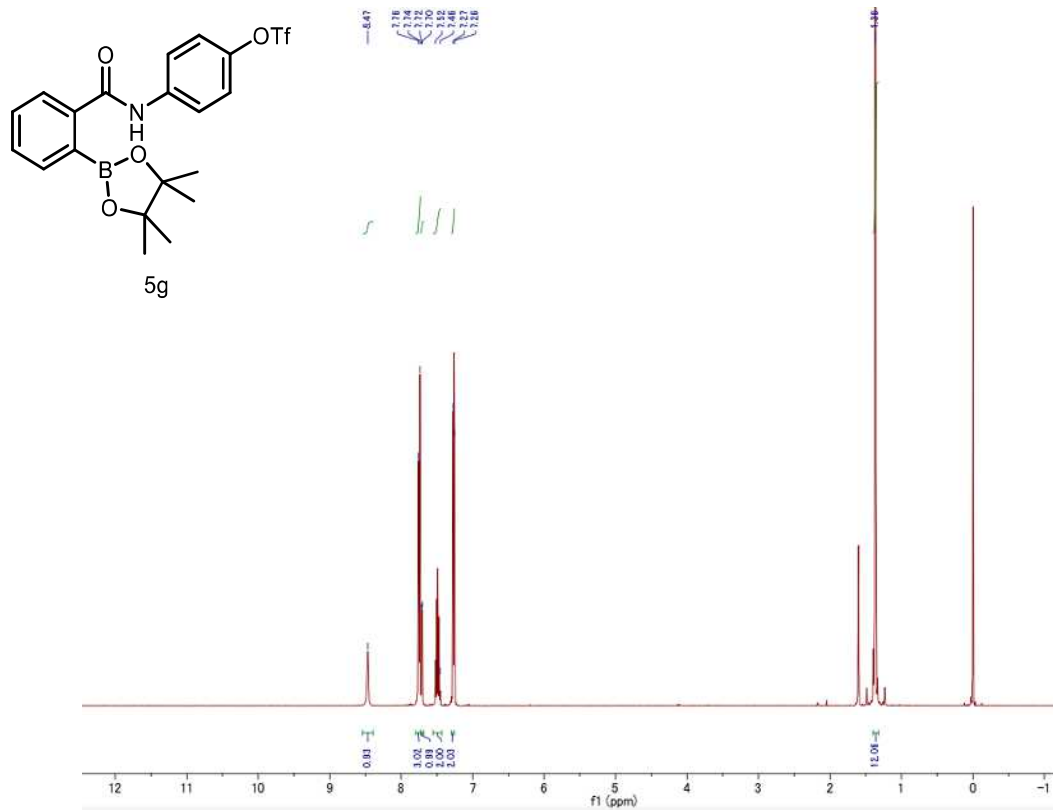
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



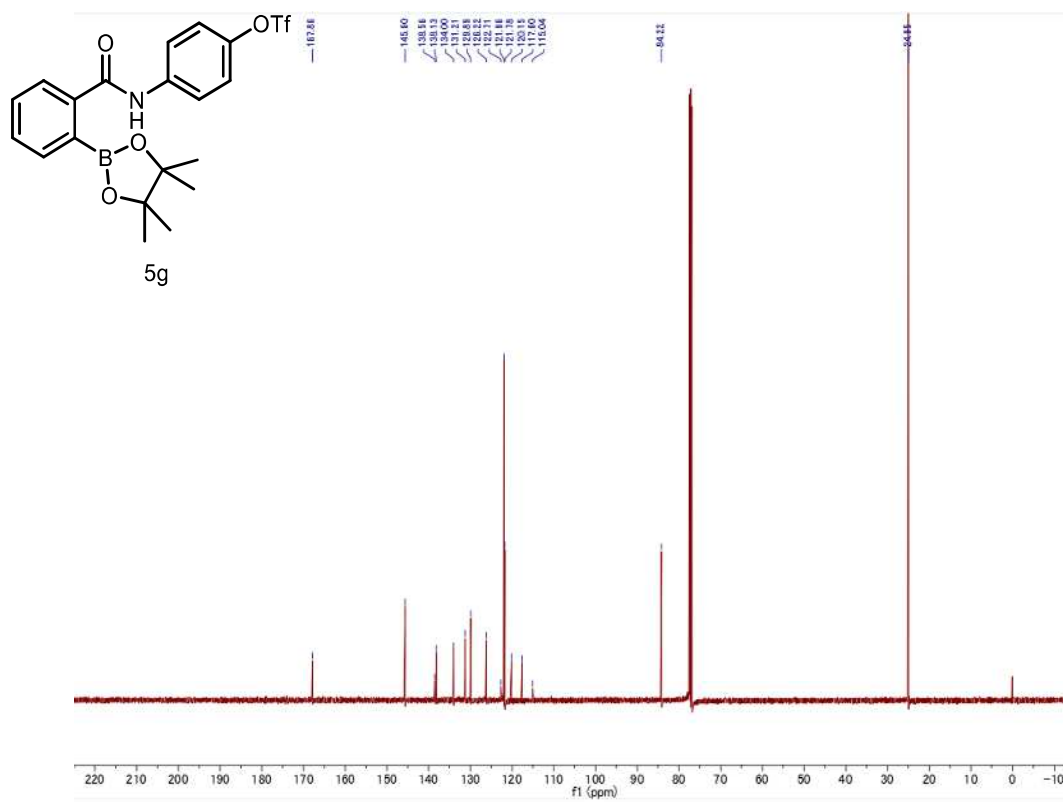
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



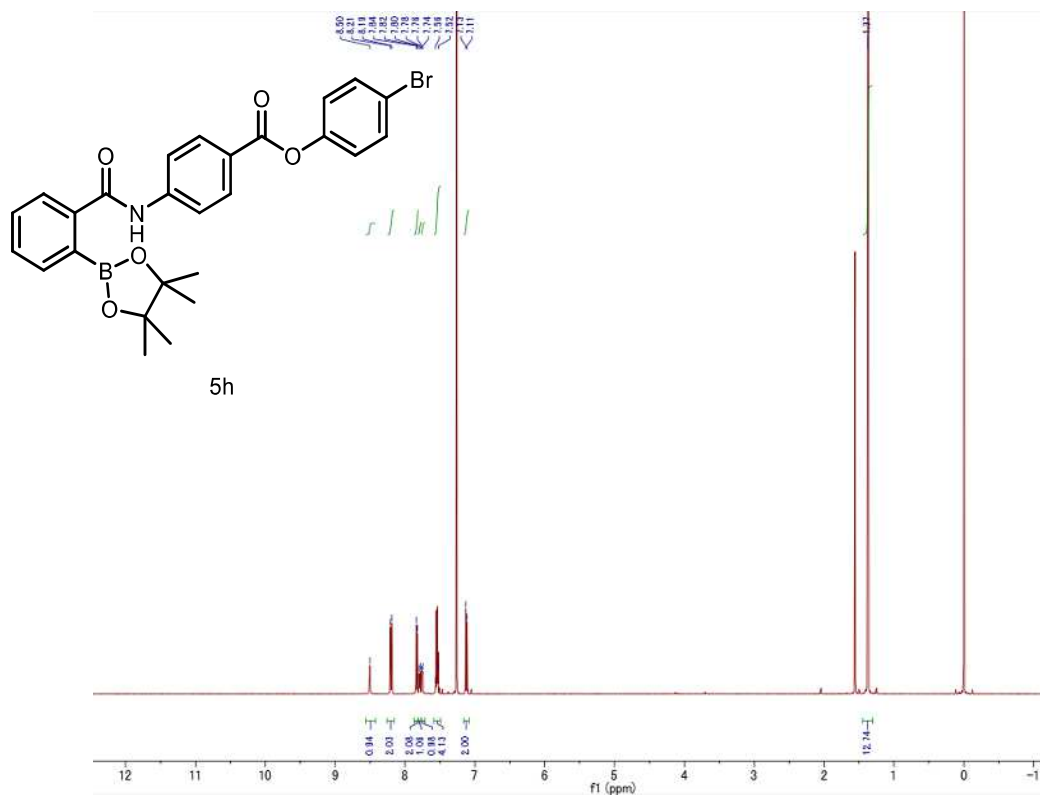
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



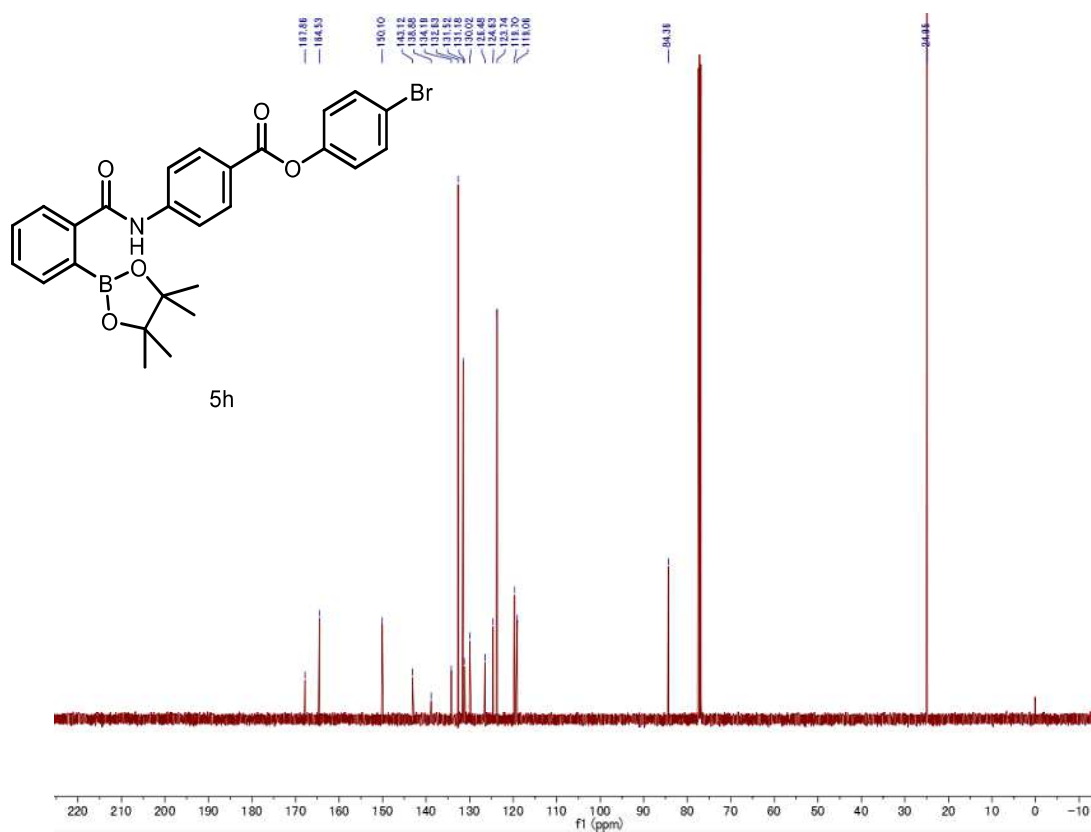
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



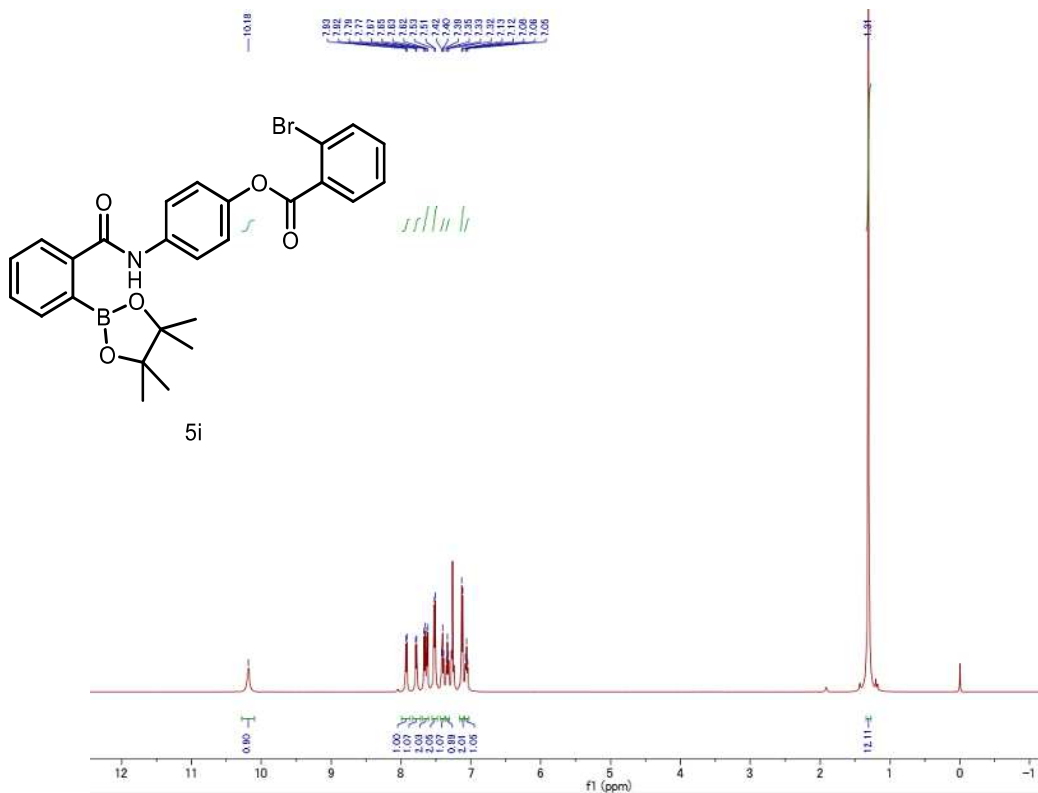
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



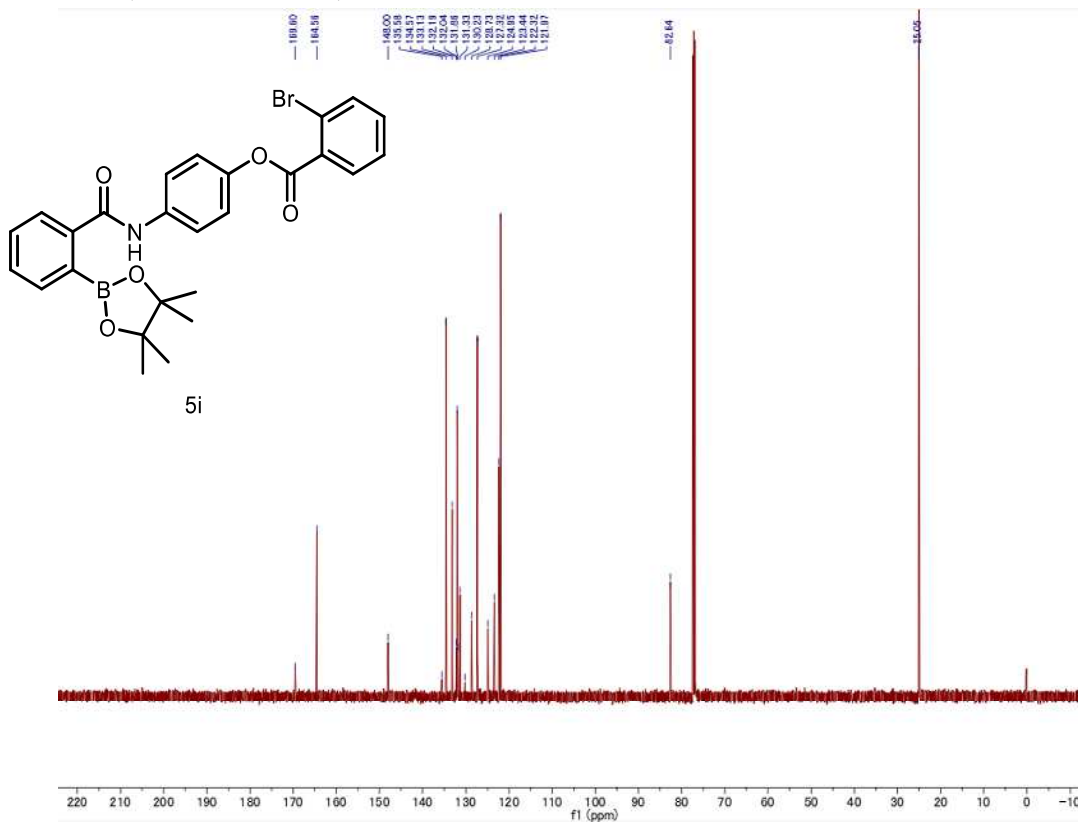
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



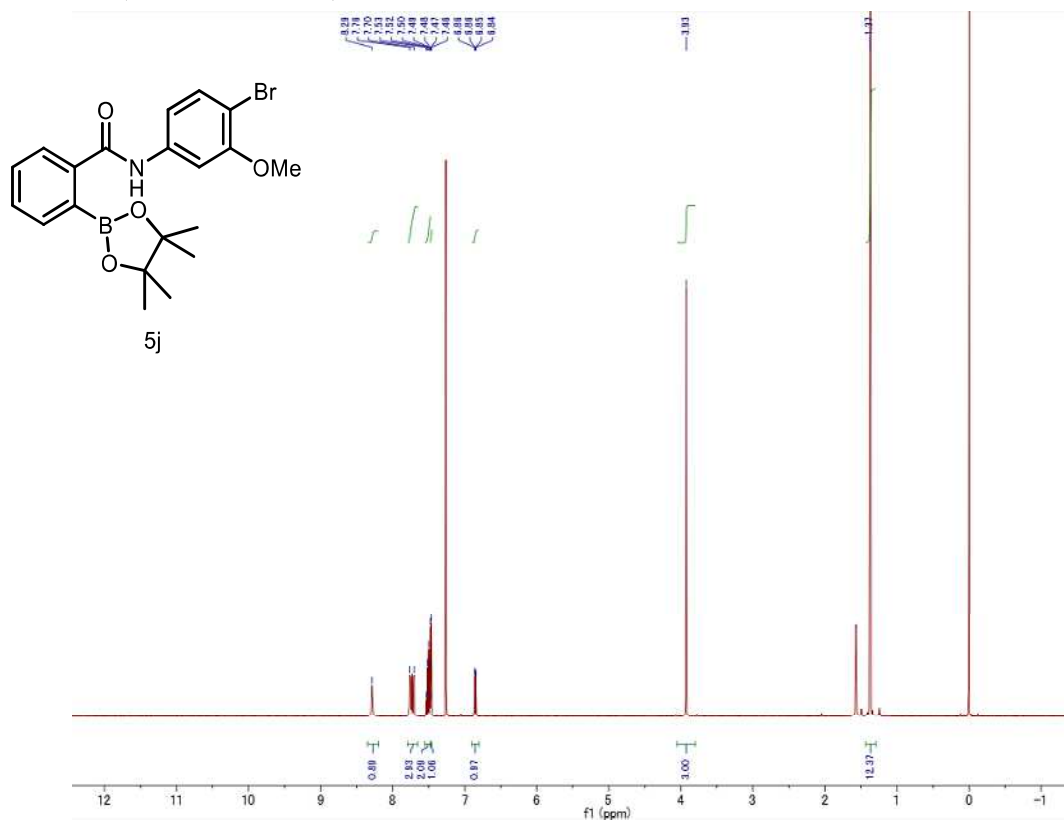
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



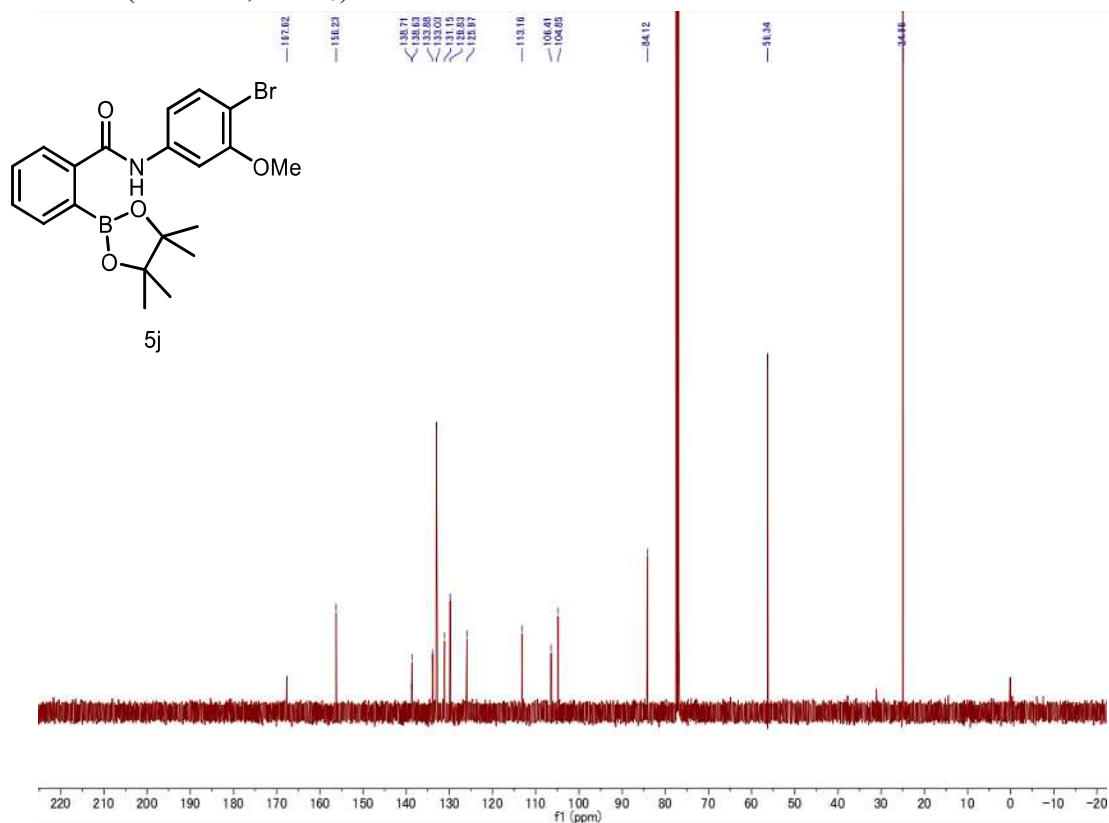
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

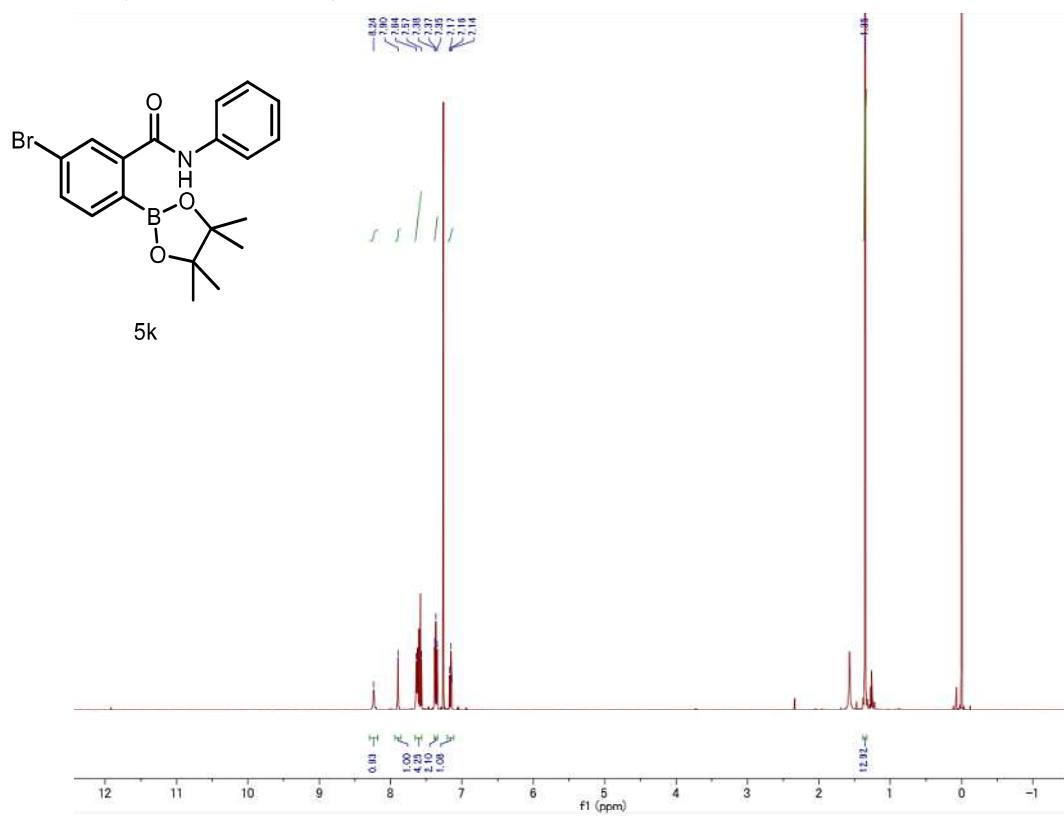


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

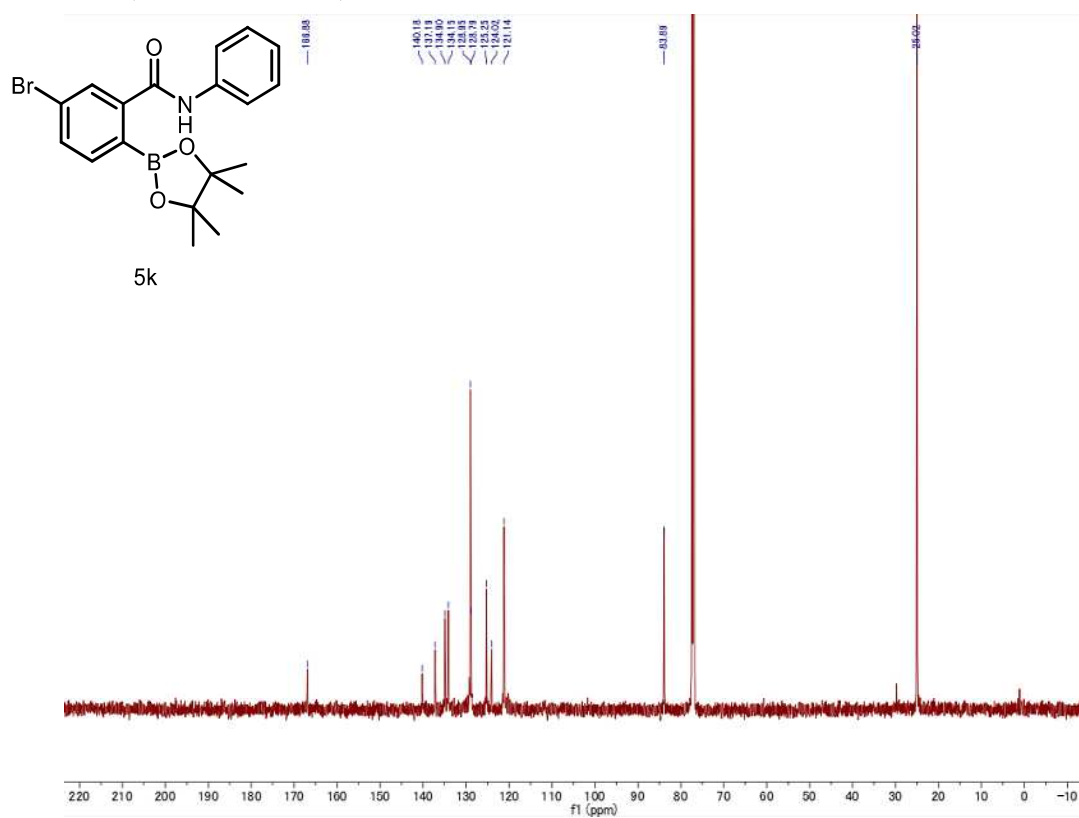




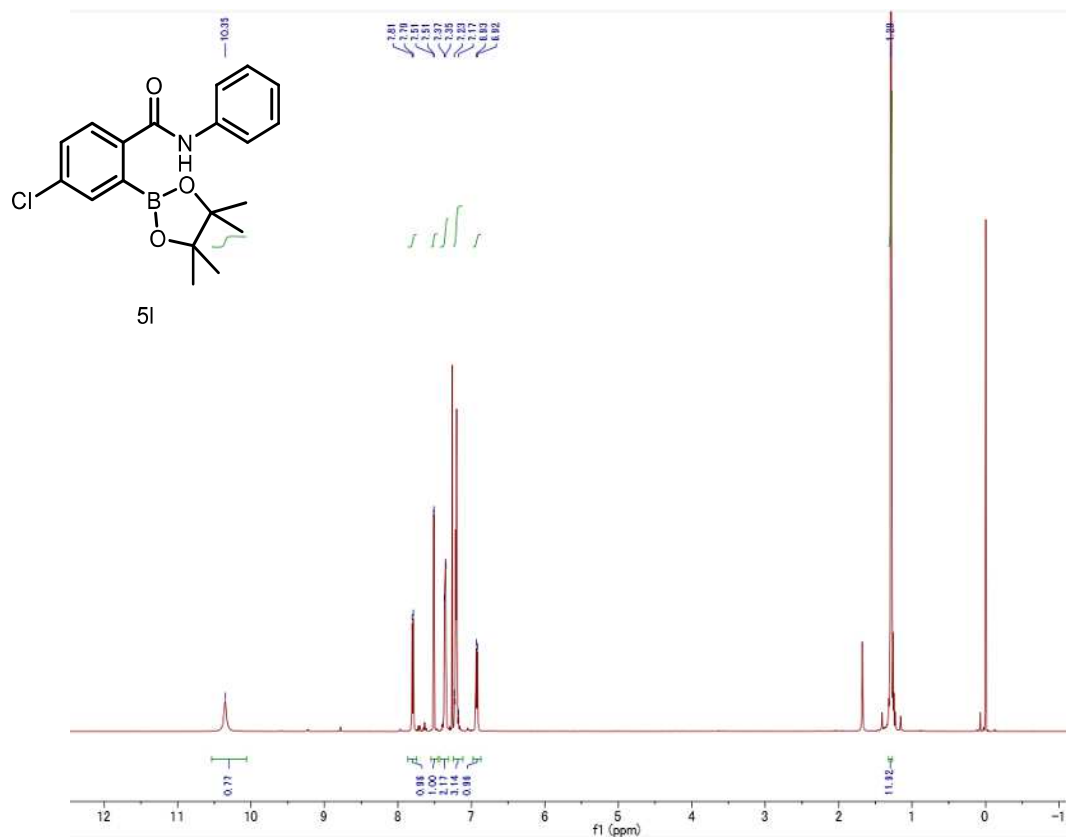
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



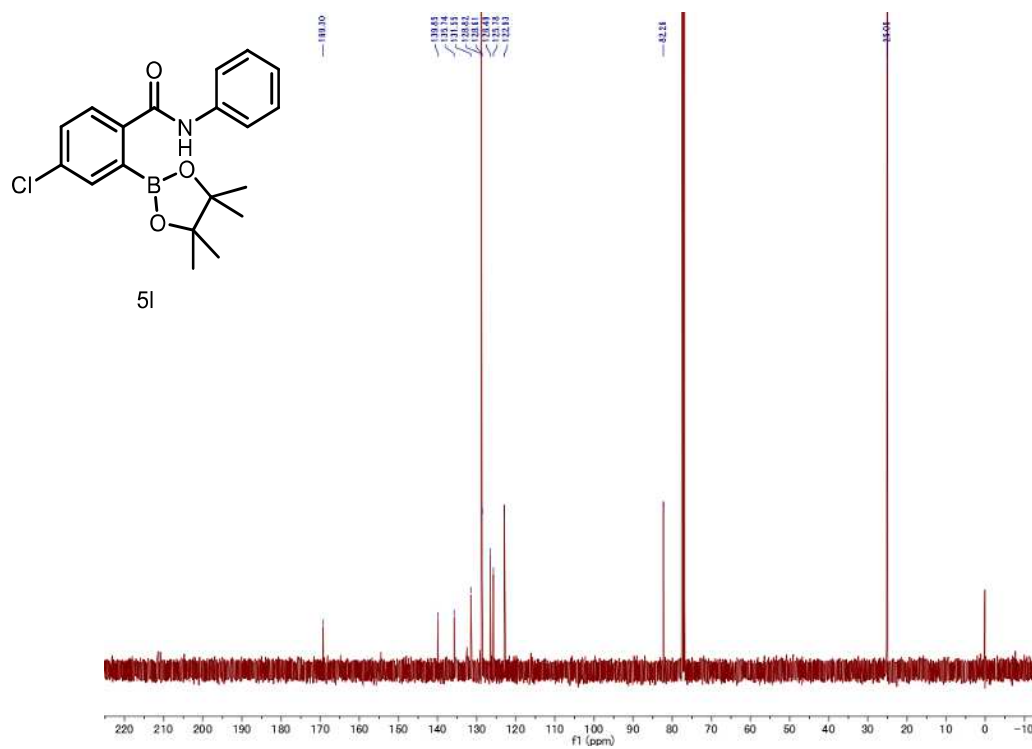
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



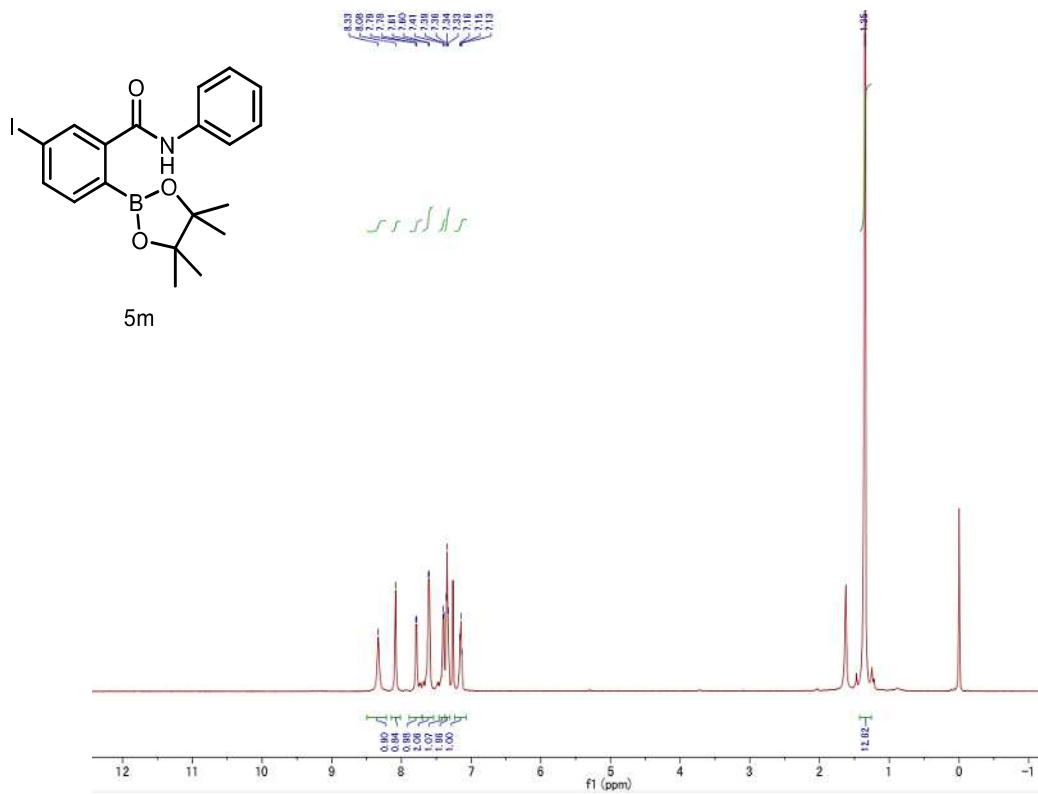
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



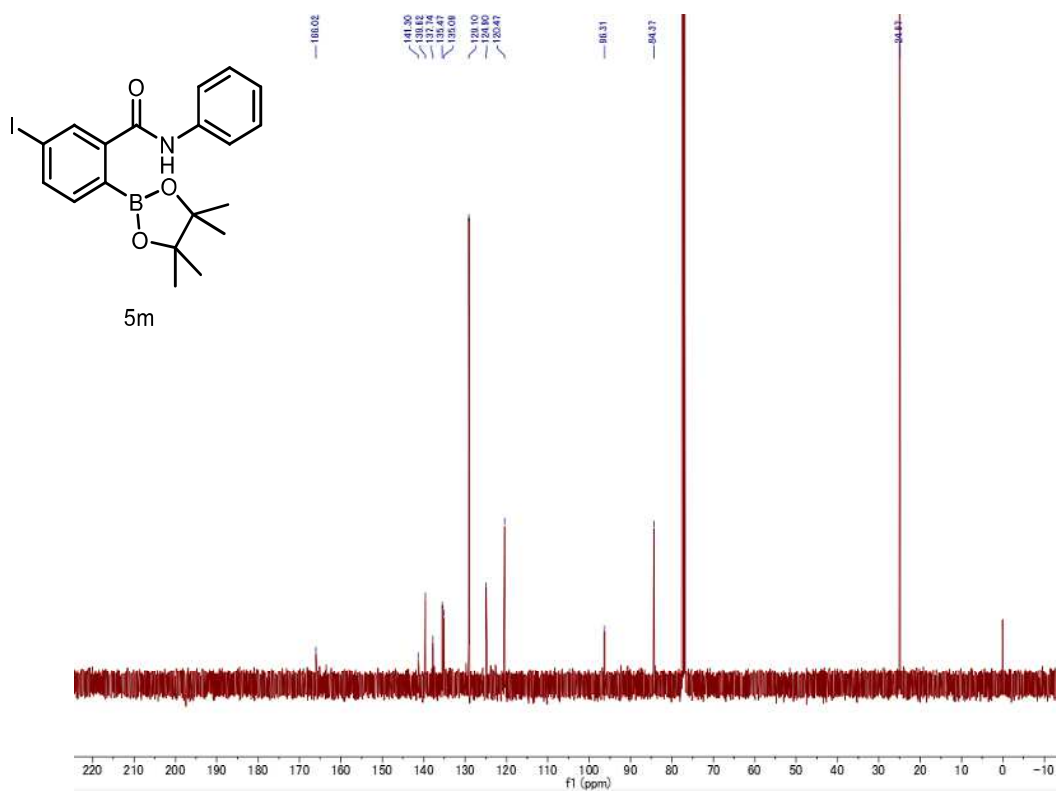
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



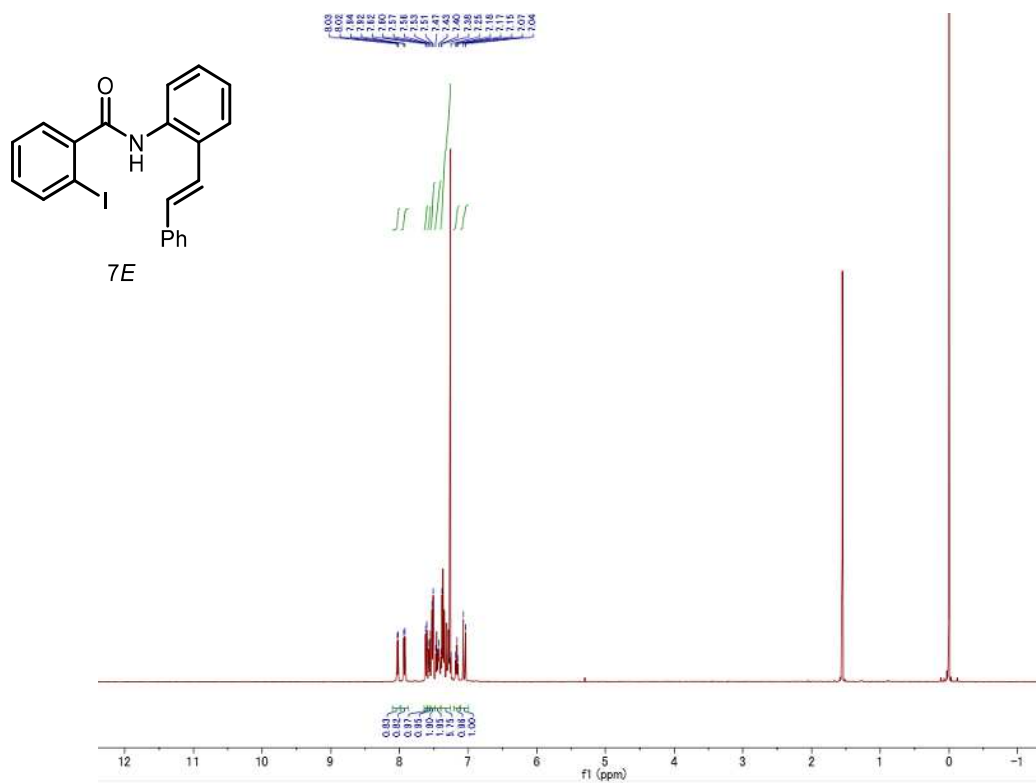
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



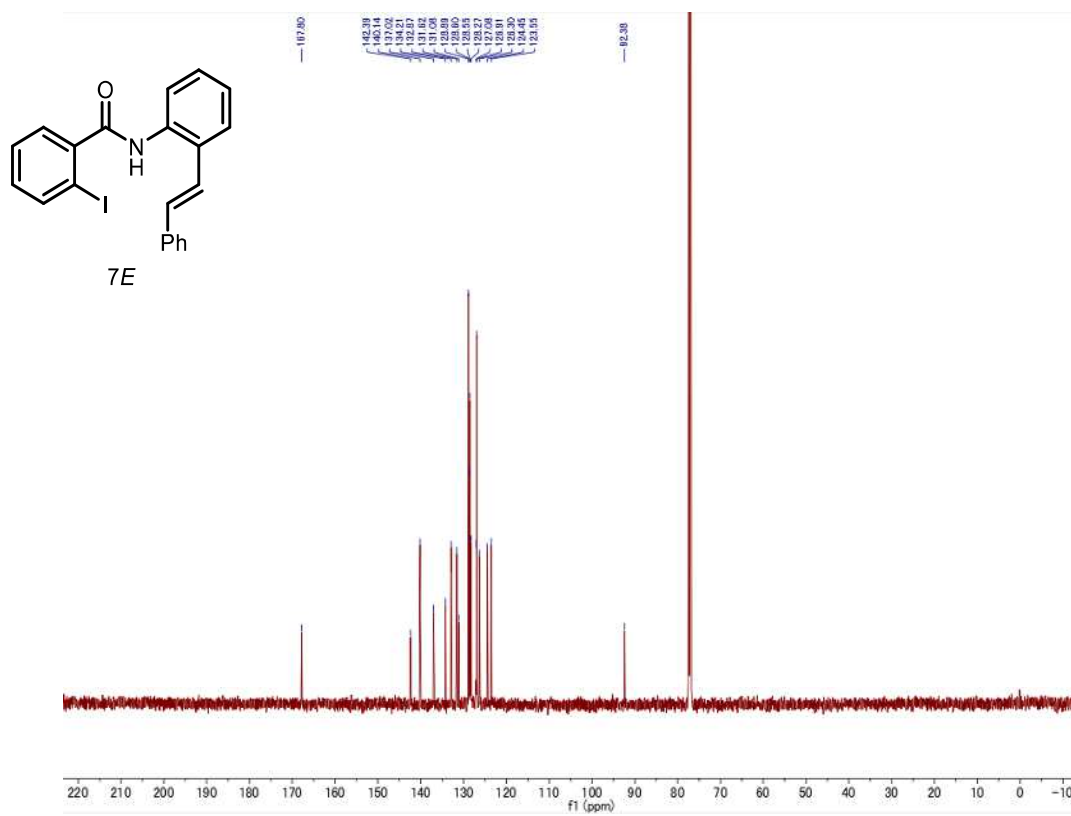
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



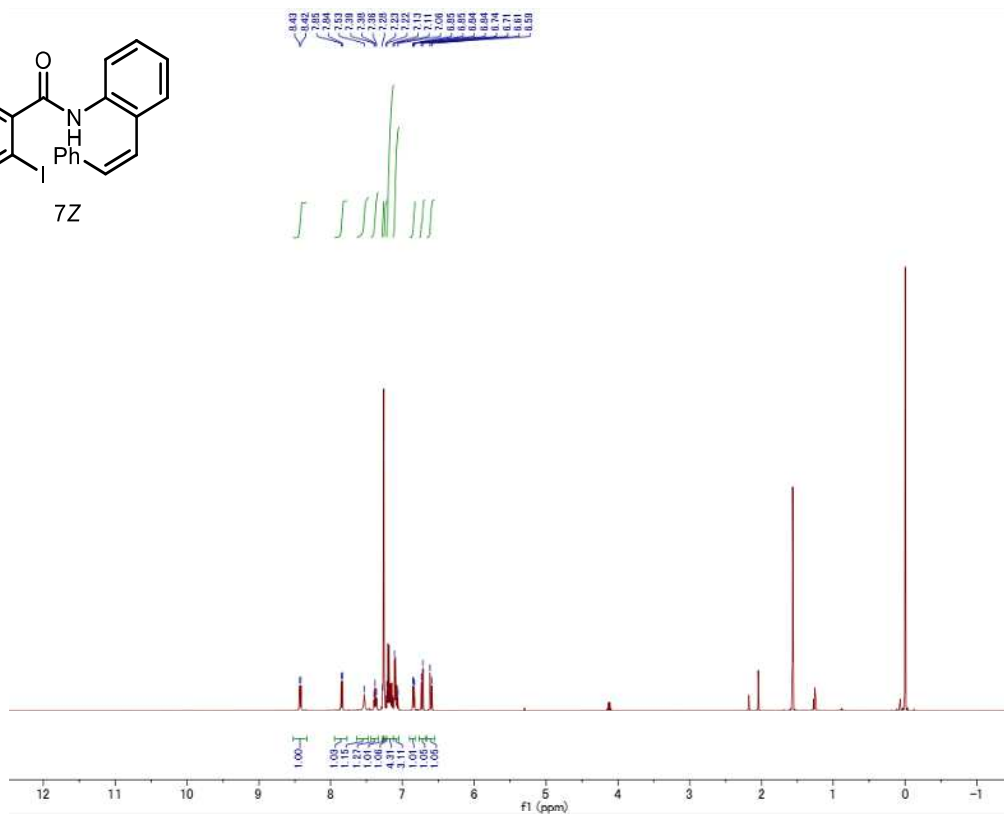
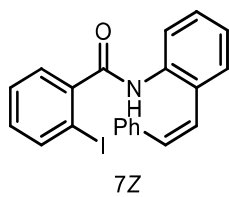
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



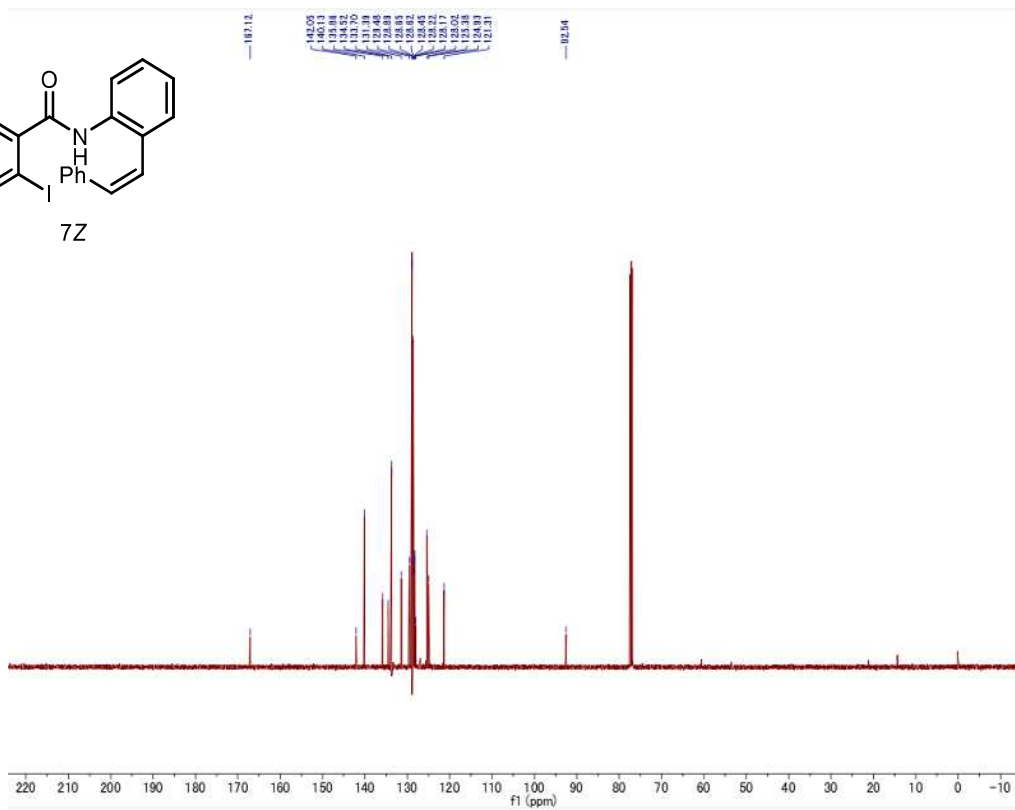
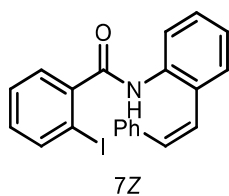
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



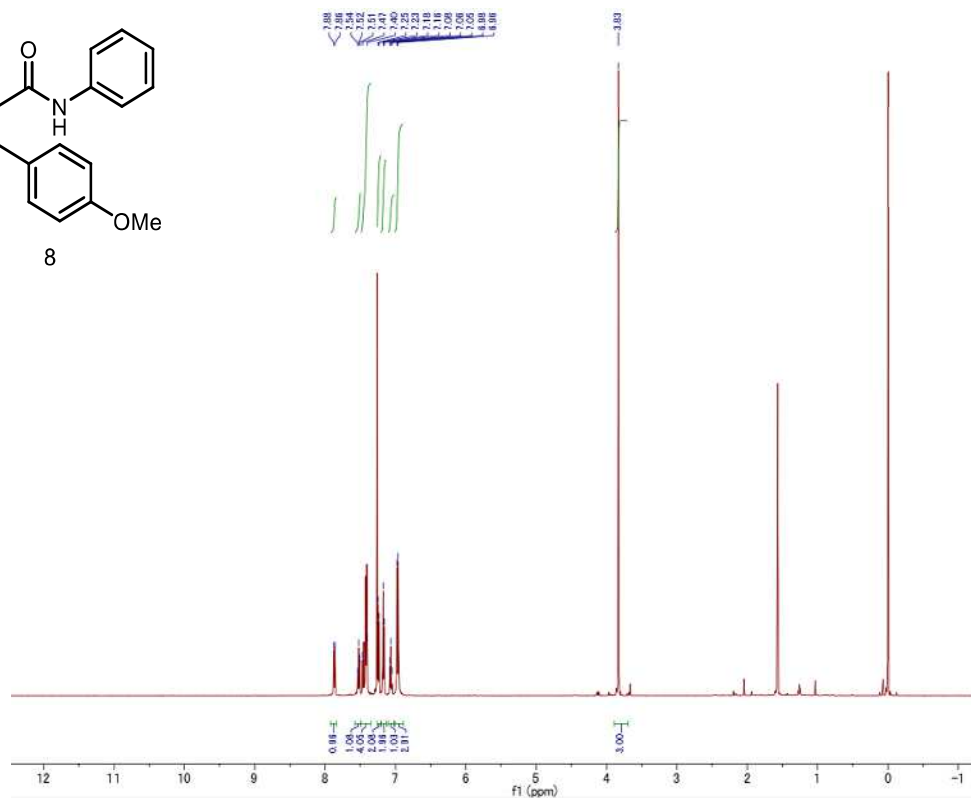
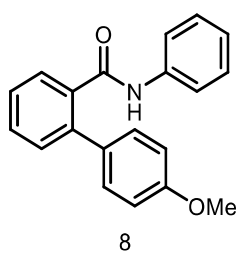
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



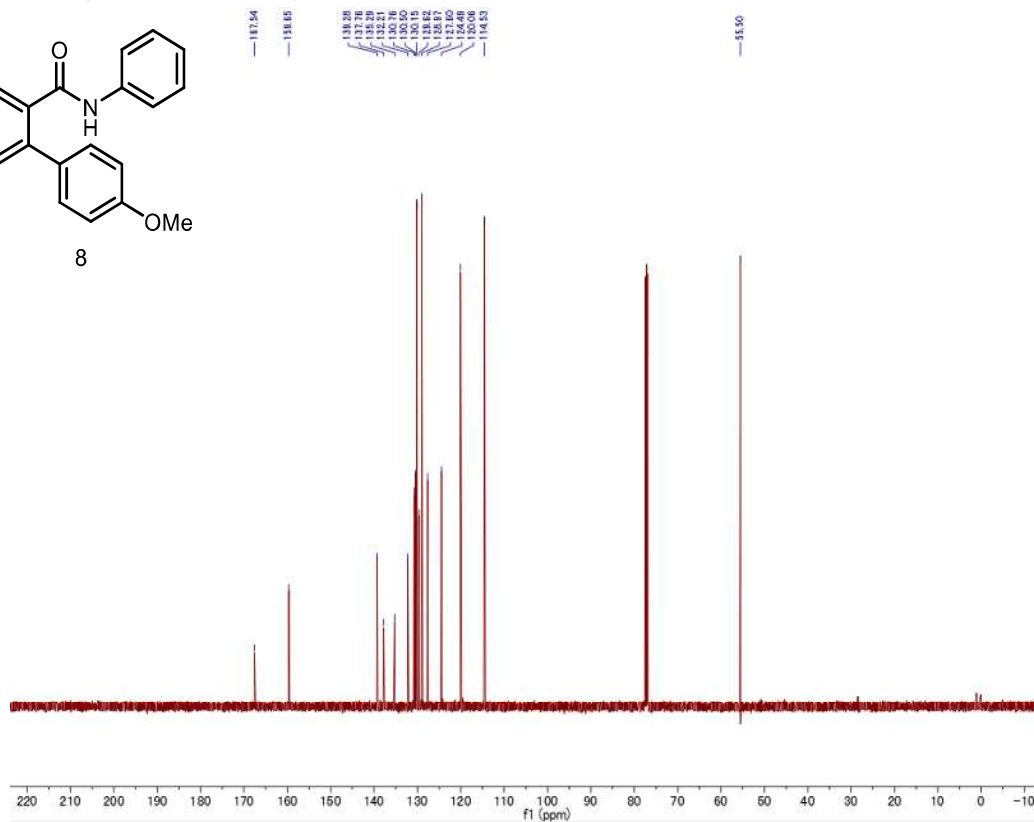
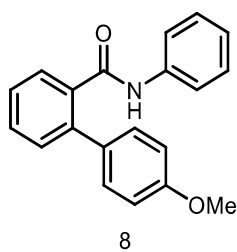
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



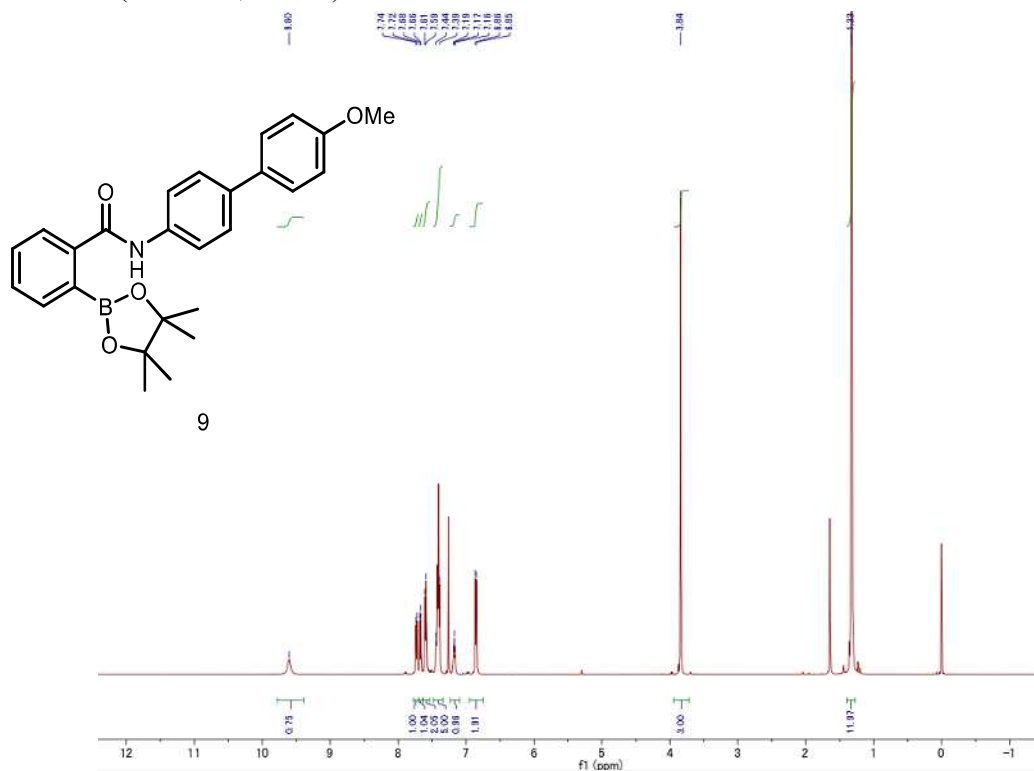
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



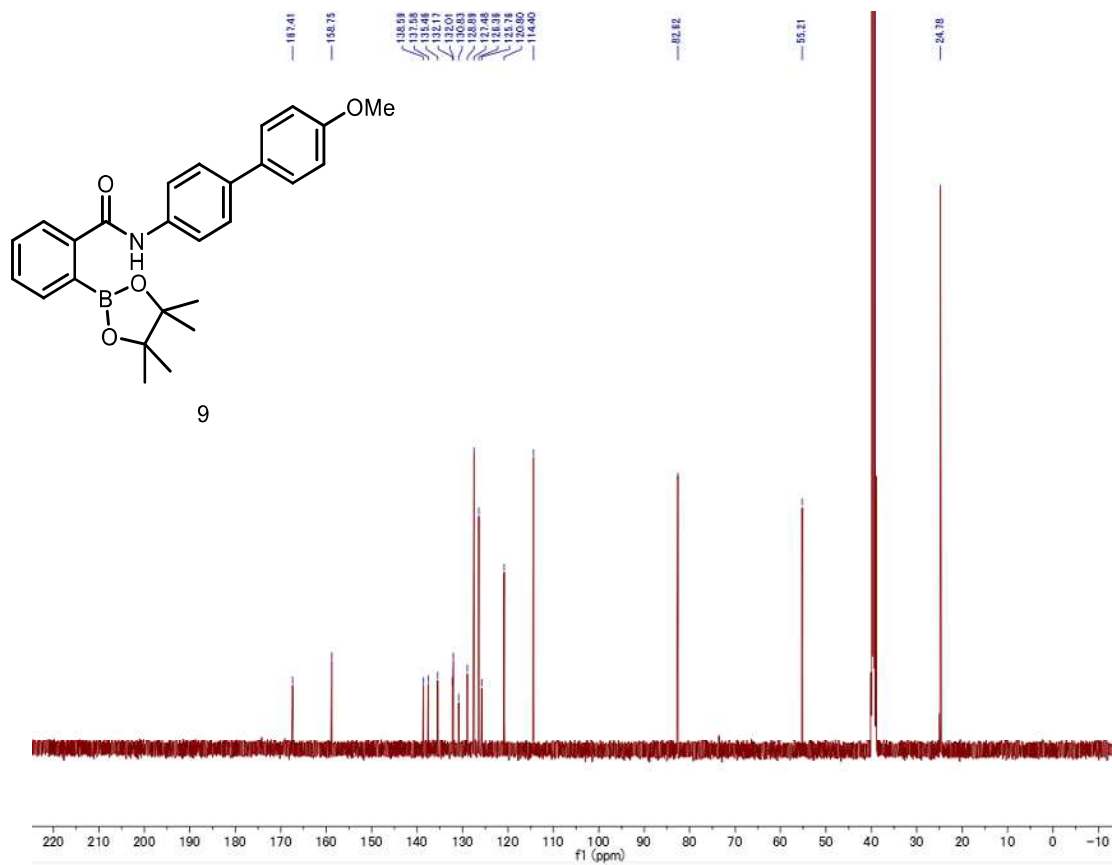
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



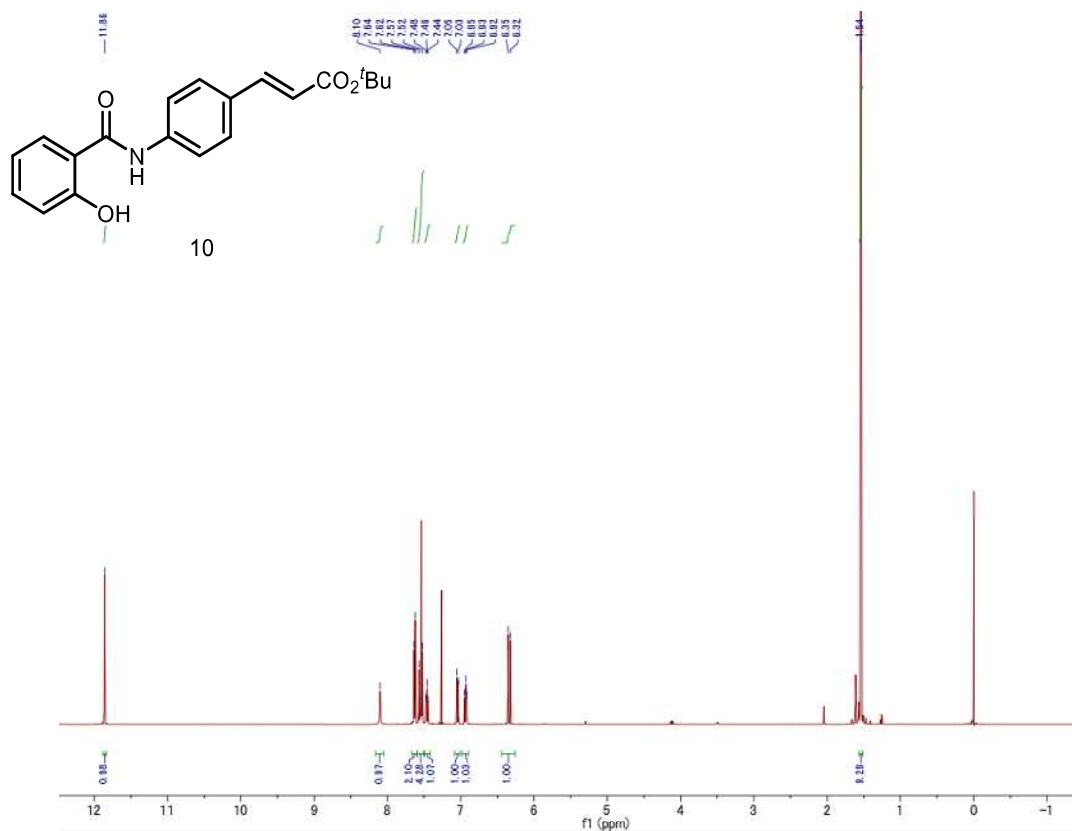
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



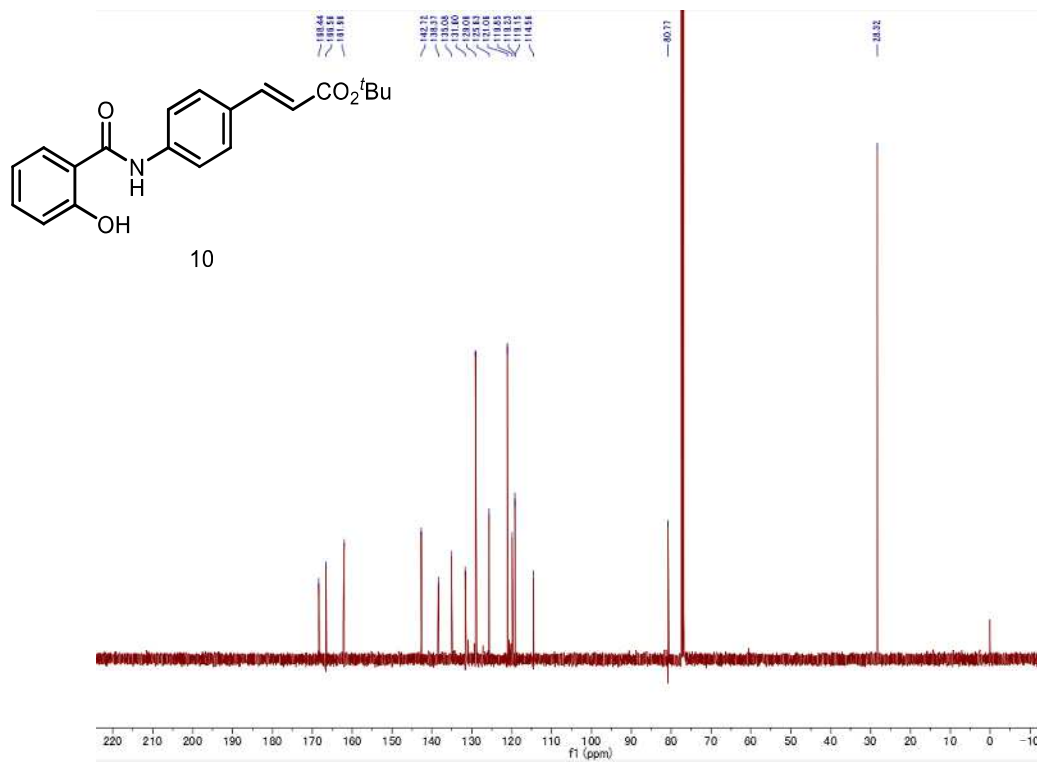
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )





第 1 1 節 参考文献

- [1] Zhou, Z.; Wakamiya, A.; Kushida, T.; Yamaguchi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4529-4532.
- [2] Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics*, **1983**, *2*, 1316-1319.
- [3] Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- [4] Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589-5591.
- [5] Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450.
- [6] Cho, J. Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E., Jr.; Smith, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305-308.
- [7] Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390-391.
- [8] Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589-5591.
- [9] Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Moldoveanu, C.; Resmerita, A.-M. Corcoran, P.; Hoang, L. M.; Rosen, B. M.; Percec, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1800-1801.
- [10] a) Nguyen, V. D.; Nguyen, V. T.; Jin, S.; Dang, H. T.; Larionov, O. V. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 584-602.; b) Yadagiri, B.; Daipule, K.; Singh, S. P. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 7-37; c) Lai, D.; Ghosh, S.; Hajra, A. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4397-4428.; d) Tian, Y.-M.; Guo, X.-N. Braunschweig, H.; Radius, U.; Marder, T. B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 3561-3597.
- [11] Jiang, M.; Yang, H. J.; Fu, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5248-5251.
- [12] Mfuh, A. M.; Doyle, J. D.; Chhetri, B.; Arman, H. D.; Larionov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2985-2988.
- [13] (a) Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Science* **2017**, *357*, 283-286. (b) Cheng, Y.; Mgck-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16832-16836.

## 総括

本論文は第四級炭素中心構築のための第三級アルキルラジカルを利用した反応開発における課題に着目し、新しい第三級アルキルラジカル前駆体を利用した反応開発及び、第三級アルキルラジカルを利用した立体選択的合成法の開発について述べたものである。

第1章では安定なエステルを第三級アルキルラジカル前駆体として利用した、第四級炭素中心の構築について検討を行った。第三級アルキルラジカル前駆体は一電子酸化または一電子還元を受け、対応するラジカル種を生じる。前駆体は一電子移動によってラジカルが生成しやすいよう設計されていることから、安定性や保存性が懸念される。一方、安定なラジカル前駆体からラジカル種を発生させるためには強力な一電子還元剤または一電子酸化剤を必要とするため反応制御が困難となる。そこで本研究は安定性の高いエステルをラジカル前駆体として利用した反応開発を目指し、ラジカルアクセプターとしてオレフィンを用いて反応の検討を行った。その結果、還元電位の高いエステルを還元するためには、より強力な還元力を有するビスジアリールアミノベンゼン誘導体を光触媒として利用することが重要であることがわかった。種々の機構解明実験の結果から、BNPB 光触媒はエステルを一電子還元しうることがわかり、添加剤としてブレンステッド酸と水が有効であることがわかった。本反応は反応制御が困難なエステルをラジカル前駆体とし、第四級炭素中心の構築を伴うラクトン合成に成功した。

第2章から第4章では *E/Z* 混合内部オレフィンに対する分子変換が困難であることに着目した。内部オレフィンは末端オレフィンと比較すると数十倍から数千倍ほど反応性が低く、立体選択的に目的生成物を得ることは困難である。反応性が低く、立体制御が困難な内部オレフィンに対して、ラジカルの高い反応性と第三級アルキル基の立体的な高さを利用すればこれらの課題を解決しながら、立体選択的に第四級炭素中心を構築可能であるとの仮説を立て、研究に着手した。

第2章では *E/Z* 混合内部オレフィンに対する立体選択的置換反応を行った。本反応では鉄触媒を利用し、 $\alpha$ プロモエステルから第三級アルキルラジカルを生成することで、反応性の低い内部オレフィンと炭素-炭素結合形成および立体選択的に Heck 型の置換生成物が得られることがわかった。本反応では原料として使用している内部オレフィンの *E* 体と *Z* 体の異性体が如何なる比率であっても、100%の立体選択性で生成物を与えることがわかった。従来内部オレフィンに対する置換反応は立体選択性の制御が困難であったという背景もあり、*E/Z* 混合内部オレフィンに対して立体選択的に置換体を得ることができる例は初である。機構解明実験の結果から原料の *E* 体と *Z* 体に反応速度の差がないことがわかり、原料が異性化してから生成物を与える機構や、生成物が形成されてから安定な *E* 体へと異性化する機構ではなく、生成物が生じる際に立体選択性が発現することがわかった。

第3章では第2章で見出した内部オレフィンに対する第三級アルキルラジカルの反応性を利用し、分子内環化反応へと応用した。鉄触媒を利用することで第三級アルキルラジカルを生成し、分子内原子移動ラジカル付加-置換反応を達成した。本反応では七員環遷移状態ではなく、より安定な六員環遷移状態を経由するためスチレン誘導体の $\alpha$ 位へと付加することがわかった。また反応条件を変更することで分子内原子移動ラジカル付加反応が進行することを見出した。同じ基質から反応条件をスイッチングするだけで、原子移動ラジカル付加体と脱離体を選択的に得ることが可能である。アプリケーションでは加水分解を行うことで見かけ上、スチレン誘導体の $\alpha$ 位を第三級アルキル化した生成物を得ることができた。

第4章では第2章で使用した $\alpha$ ブロモエステルを $\alpha$ ブロモアミドへと変更することで、立体選択的に $\gamma$ ラクタムを得ることを可能とした。内部オレフィンに対する環化反応は内部オレフィンの反応性の低さのためか、ほとんど研究が進んでいなかった。本反応では不斉配位子などを必要とせず、ジアステレオ選択的にラクタムが得られることを見出した。検討の結果、立体的に嵩高いリン配位子を利用することで高い収率でトランス体の $\gamma$ ラクタムを生成することがわかった。機構解明実験では第2章と同様に原料の異性体の比率に関わらず、立体選択的にトランス体の $\gamma$ ラクタムを得ることが可能である。

第5章ではこれまでに培った電子移動の化学を芳香族ハロゲン化物へと展開し、アミドを利用したオルト位特異的ホウ素化反応に挑戦した。芳香族ハロゲン化物に対するホウ素化反応は立体的に込みいった部位への反応性は著しく低いことが知られている。また複数の反応点を有する基質、例えばジハロゲン化合物に対して選択的にホウ素化反応を行うことは困難である。従来の光を利用したホウ素化反応では芳香族ハロゲン化物を一電子還元することで生じるアリールラジカルの高い反応性を利用した方法が知られていた。本反応では二級のアミドを選択的に一電子酸化し、アミジルラジカルを生じさせることができれば、ホウ素のアミドへの配位を利用しながら、アミドオルト位への選択的ホウ素化を達成できないかと仮説を立てた。比較的酸化力の高いIr光触媒を使用することで、アリールラジカルの生成を抑えながら、アミジルラジカルを利用したオルト位特異的ホウ素化反応を見出した。本反応ではジハロゲン化合物を用いた場合でも、立体的に空いたハロゲンではなく、立体的に込みいったアミドオルト位のハロゲンのみを選択的にホウ素化可能ながわかった。DFT計算の結果から、 $B_2pin_2$ がアミドへと配位し、Irによって一電子酸化されることで活性なラジカル種が生じ、これにより近接したハロゲンのみを選択的にホウ素化されることがわかった。

以上のとおり本研究では、エステルを第三級アルキルラジカル前駆体として利用した有機光触媒による  $C(sp^3)-O$  結合開裂を伴うラクトン合成、*E/Z* 混合内部オレフィンに対する立体選択的 Heck 型カップリング、分子内原子移動ラジカル付加反応と脱離反応の作り分け可能な合成法の開発、トランス選択的ラクタム合成、芳香族ハロゲン化物に対するオルト位特異的ホウ素化反応を達成した。これらの反応は第四級炭素中心を有する複雑な骨格を有する分子の合成およびそのライブラリー合成への応用が可能であり、また選択的に目的生成物を得ることができることから精密合成を要する場面での活躍が期待できるため、有機合成化学的に有用である。

論文目録

関連論文

1

著者氏名： Yusei Nakashima, Goki Hirata, Tom D. Sheppard, and Takashi Nishikata

論文題目： The Mizoroki-Heck Reaction with Internal Olefins: Reactivities and Stereoselectivities

学術雑誌名： Asian Journal of Organic Chemistry

巻、号、頁: 9巻、4号、480-491頁

発行年月：2020年1月発行

本文との関連：第2章に関連

2

著者氏名： Yusei Nakashima, Junki Matsumoto, and Takashi Nishikata

論文題目： Iron-Catalyzed Stereoconvergent Tertiary Alkylation of (*E*)- and (*Z*)-Mixed Internal Olefins with Functionalized Tertiary Alkyl Halides

学術雑誌名： ACS Catalysis

巻、号、頁: 11巻、18号、11526-11531頁

発行年月：2021年9月発行

本文との関連：第2章に関連

3

著者氏名： Junki Matsumoto, Yusei Nakashima, and Takashi Nishikata

論文題目： Cu- or Fe-catalyzed Atom-Transfer Radical Reactions in Cyclizations

学術雑誌名： Chemistry Letters

巻、号、頁: 51巻、3号、278-280頁

発行年月：2022年1月発行

本文との関連：第3章に関連

4

著者氏名： Yusei Nakashima, Shinya Ishimaru and Takashi Nishikata

論文題目： Trans-selective cyclizations of alpha-bromocarboxamides and *E/Z*-mixed internal olefins catalyzed by a Fe salt

学術雑誌名： Chemical Communications

巻、号、頁: 58巻、11977-11980頁

発行年月：2022年10月発行

本文との関連：第4章に関連

5

著者氏名：Yusei Nakashima, Michinori Sumimoto, Takashi Nishikata

論文題目：Carboxamide-accelerated Chemoselective Borylation of Iodoarenes under  
Photoirradiation

学術雑誌名：Synthesis

DOI: 10.1055/a-2202-2263

発行年月：2023年11月発行

本文との関連：第5章に関連

参考論文

1

著者氏名：Naoki Tsuchiya, Yusei Nakashima, Goki Hirata, Takashi Nishikata

論文題目：Atom-transfer radical cyclization of  $\alpha$ -bromocarboxamides under organophotocatalytic  
conditions

学術雑誌名：Tetrahedron Letters

巻、号、頁：69巻、13号、152952頁

発行年月：2021年4月発行

## 謝辞

本研究の遂行ならびに本学位論文をまとめるにあたり，学部4年時から博士後期課程まで終始ご指導，ご鞭撻を賜りました山口大学大学院創成科学研究科，西形孝司教授に心より感謝するとともに厚く御礼申し上げます。

本論文の副査をお願いしました同大学大学院創成科学研究科，上村明男教授，鬼村謙二郎教授，川本拓治准教授，山吹一大講師には有益なご助言を頂き，心からお礼を申し上げます。

本研究における実験に際し，多大なご協力を頂いた山口大学大学院創成科学研究科，隅本倫徳准教授，日本工業大学基幹工学部応用化学科，小池隆司准教授に深く感謝申し上げます。

また研究遂行にあたり多大なご協力を頂いた平田剛輝博士，山口大学大学院創成科学研究科有機化学研究室の土屋直輝氏，松本淳希氏，石丸真也氏，草野慎二郎氏，新田恭之氏に深く感謝申し上げます。

最後に修了まで温かく，そして辛抱強く支援していただいた両親に深い感謝の意を表して謝辞と致します。

2024年3月  
中島 悠成