

# 博士論文

Cp\*Co<sup>III</sup>触媒特異的な反応性を利用した  
炭素—水素結合官能基化反応の開発

池本 英也

## Abbreviation

|                   |                                                |
|-------------------|------------------------------------------------|
| Ac                | acetyl                                         |
| Ad                | adamantyl                                      |
| acac              | acetylacetonate                                |
| <sup>t</sup> Amyl | 2-methylbutyl                                  |
| <i>aq.</i>        | aqueous solution                               |
| Ar                | aryl                                           |
| Bn                | benzyl                                         |
| Boc               | <i>tert</i> -butoxycarbonyl                    |
| <sup>n</sup> Bu   | butyl                                          |
| <sup>t</sup> Bu   | <i>tert</i> -butyl                             |
| CMD               | concerted metalation-deprotonation             |
| Cp*               | pentamethylcyclopentadienyl                    |
| DBU               | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene             |
| DCE               | 1,2-dichloroethane                             |
| DG                | directing group                                |
| DMF               | <i>N,N</i> -dimethylformamide                  |
| DMSO              | dimethylsulfoxide                              |
| dppen             | <i>cis</i> -1,2-bis(diphenylphosphino)ethylene |
| EDTA              | ethylenediamine tetraacetic acid               |
| equiv.            | equivalent(s)                                  |
| Et                | ethyl                                          |
| FG                | functional group                               |
| H                 | hour(s)                                        |
| L                 | ligand                                         |
| Me                | methyl                                         |
| Mes               | mesityl                                        |
| min               | minute(s)                                      |
| PG                | protecting group                               |
| Ph                | phenyl                                         |
| Phth              | phthaloyl                                      |
| Piv               | pivaloyl                                       |
| <i>p</i> Ns       | 4-nitrobenzenesulfonyl                         |
| <sup>i</sup> Pr   | 2-propyl                                       |

|                 |                                 |
|-----------------|---------------------------------|
| <sup>n</sup> Pr | propyl                          |
| rt              | room temperature                |
| TBDPS           | <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl |
| Tf              | trifluoromethanesulfonyl        |
| THF             | tetrahydrofuran                 |
| TMEDA           | tetramethylethylenediamine      |
| TMP             | 2,2,6,6-tetramethylpiperidine   |
| TMS             | trimethylsilyl                  |
| TON             | turnover number                 |
| Ts              | <i>p</i> -toluenesulfonyl       |

## 目次

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| <b>I. 研究背景</b>                            |    |
| I-1. 序論                                   | 1  |
| I-2. 参考文献                                 | 18 |
| <b>II. Cp*Co<sup>III</sup>触媒特異的反応性の開拓</b> |    |
| II-1. C-H アルケニル化と環化反応                     | 21 |
| II-2. C-H アルケニル化/配向基転移反応                  | 29 |
| II-3. 参考文献                                | 40 |
| <b>III. 総括</b>                            | 43 |
| <b>IV. Experimental Section</b>           |    |
| <b>V. 謝辞</b>                              |    |

# I. 研究背景

## I-1. 序論

21 世紀になり科学技術の発展はさらに加速し人類は地球上において最も影響力の大きい生物として存在している。その技術力は我々の生活様式や思考、政治経済を含め社会そのものを大きく変化させてきた。さらには地球の環境をも変化させ、科学者なしには人類および地球の未来は語れないのが現状である。その中でも人類を含む生物に関する理解は一層深まり、我々の想像をはるかに凌駕する技術が日々生まれている。

ヒトゲノム計画に対し、ヒトの設計図を手に入れすべてを理解できるという期待が抱かれていたが、その淡い夢は打ち砕かれ、ヒトを成立させるシステム、分子ネットワークがいに複雑で我々の理解を超えているのかを思い知る結果となった。

ほとんどすべての人間は生涯において病となる。人類は経験則による治療から脱却し、論理的に設計することで「医薬品」という科学の結晶を作り出すことに成功し、様々な病と闘い克服してきた。しかしながら、ゲノム計画で明らかとなったように、ヒトの複雑さゆえに発症メカニズムさえ明らかにできずまだまだ治療法が確立されていない疾病は数多く存在する。

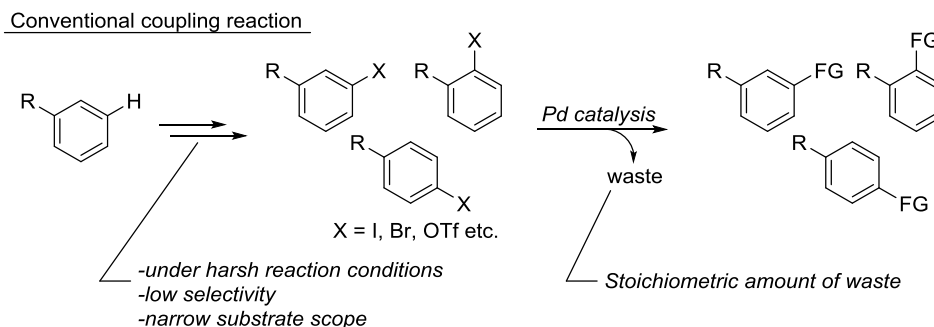
そのような状況下にて、世界中の製薬企業による多額の研究投資にも関わらず、新薬創出数は減少の一途をたどり、大きな壁が立ちはだかっている。それでもなお新規医薬品を創出べく、より複雑な生命現象解明に向けて、生物学は様々な複雑人工分子の創生を必要とすることになった。また抗体-薬物複合体(Antibody-Drug Conjugate)や核酸医薬といった新しいモダリティへの拡張や、より複雑な低分子の創出により医薬品の構造そのものも複雑化している。このような背景のなかで、合成化学者は分子を組み立てるためのツールを拡張し、複雑な化合物の構築経路を考案することで立ち向かってきた。

それらのツールの中でも炭素-炭素結合形成反応は、複雑な有機化合物を合成する中で必ず必要となる骨格構築の段階で最も重要な反応であり、多くの効率的な反応が研究されてきた。20 世紀後半になり、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応が発見され、多くの触媒的な炭素-炭素結合形成反応が実現されてきた。これらの反応は、自由自在な結合形成を実現し、有機合成化学の発展、そして新規医薬品創出に大きく寄与したと言える。

しかしながら、多くの場合、これらのカップリング反応に用いられる基質にはハロゲンやトリフラート基といった置換基を事前に導入しておくことが必要である。また、それらのハロゲン置換基は反応後には等量の廃棄物となるため原子効率の低下を招き、工程数・環境負荷の面で改善の余地を残していた (Figure 1.)。

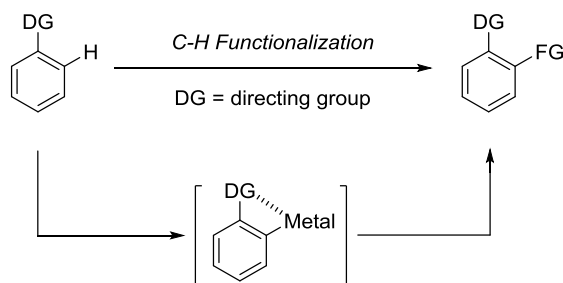
これらの問題に対する解決策としては、ハロゲン化等の事前修飾を経ずに、直接的に炭素-水素結合(C-H 結合)を官能基化する手法が考えられる。ほとんどすべての有機化合物には C-H 結合が数多く存在する。その C-H 結合を自由自在に異なる化学結合に変換できれば誰

**Figure 1.** Conventional functionalization of C-H bonds



でも簡単に分子合成計画を立てられる夢のようなツールとなりうる。しかしそのような反応の実現には大きな困難が伴うことが予想される。第一は、C-H 結合は様々な反応条件において不活性な化学結合であることで知られている点である。逆に言えば安定な結合であるがゆえに、地球上の生物はタンパク質や DNA、脂質等の重要な分子において C-H 結合を主要骨格の構成要素として選んだといえる。従って、そのように安定な C-H 結合の変換には反応性の高い試薬や過酷な条件が必要となる。第二に、C-H 結合は 1 つの分子内に複数存在する化学結合である。したがって望みの C-H 結合のみを切断する化学選択性を実現せねばならない点が挙げられる。先に述べたように、C-H 結合を変換するのに用いられる過酷な反応条件下においては特定の C-H 結合のみを識別して変換を施すことは困難であり、低い選択性にとどまることが多い。また、そのような条件下では基質一般性も乏しい。このような背景のもと、特定の C-H 結合を識別し官能基化するために、配位性の置換基を用い遷移金属触媒を近傍に誘導することで化学選択的にメタラサイクルを形成し、直接的に官能基化する反応、いわゆる「C-H 官能基化反応」が数多く報告されている<sup>1</sup>。これらの反応では配位性の置換基と電気的に陽性な遷移金属触媒との間の相互作用により配向基に隣接する C-H 結合が選択的に切断され高い位置選択性が実現される (Figure 2.)。

Transition metal-catalyzed C-H functionalization

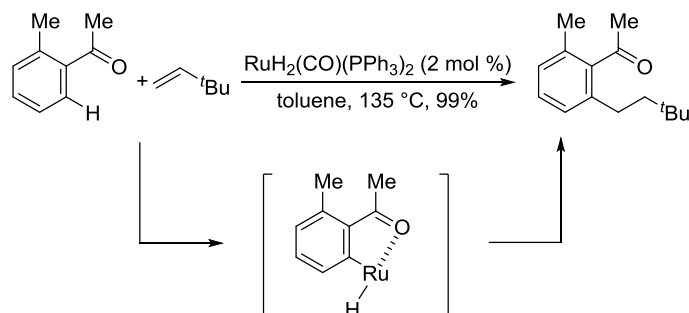


**Figure 2.** C-H functionalization

配向基および等量の強塩基や金属試薬をもちいた C-H 結合切断によるメタラサイクルの形成は古くから知られるが、触媒的に C-H 結合の切断と官能基化を行った例は 1993 年に村

井らによって報告されている(Scheme 1).<sup>2</sup> 村井らはアセトフェノンのカルボニル基を配向基として用い、反応基質としてアルケンを加えることでルテニウム触媒によるオルト位 C-H 結合選択的なアルキル化が進行することを報告している。この反応ではアセトフェノンのカルボニル基が配向基として機能し、オルト位の C-H 結合選択的なルテニウム触媒への酸化的付加が進行することでオルト位 C-H 結合選択的なアルケニル化が実現されている。また、C-H 結合を直接的に官能基化しているため、事前修飾を必要とせずアトム・ステップエコノミーの高い反応が達成されている。この反応の報告以後、様々な研究者により C-H 官能基化反応において研究が進められ多くの変換反応が達成されてきた。配向基に関しては多種多様な置換基が配向基として利用可能であることが示され、基質の適用範囲が広げられた<sup>3</sup>。また遷移金属触媒に関しても後期遷移金属触媒を中心として広範囲の金属触媒が利用可能であることが報告されている。反応基質としても C(sp<sup>2</sup>)-H 結合のみならず C(sp<sup>3</sup>)-H 結合<sup>4</sup>に展開可能であり、求電子剤への付加反応や不飽和結合への挿入反応、酸化的C-H/C-Hカップリング反応などカップリング相手に関しても広範囲の基質が利用可能であることが示されている。

**Scheme 1.** Ruthenium-catalyzed C-H alkylation



Murai, S. *et al. Nature* **1993**, 369, 529.

C-H 結合官能基化反応に関して、現在 3 つの観点について精力的に研究が行われている。

①位置選択性、②配向基、③新規金属触媒の開拓の 3 点である。

#### ① 位置選択性

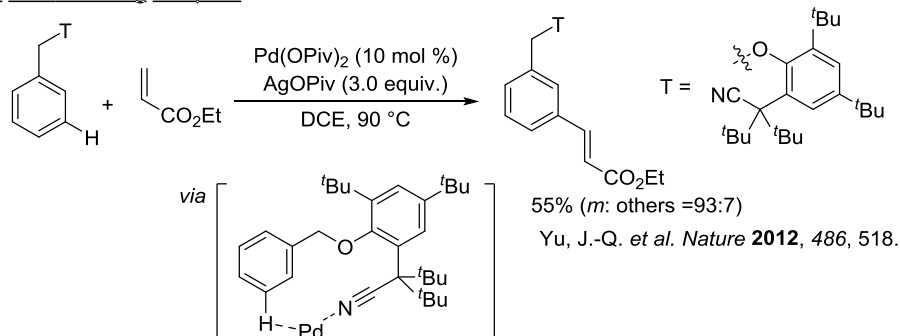
配向基を用いることにより位置選択的に C-H 官能基化を達成することができ、先に述べたように、例えば配向基を用いた芳香環 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合の官能基化においては通常、オルト位が選択的に官能基化される。しかし、立体や電子的要因に左右されることなくメタ位やパラ位に関しても選択的に C-H 官能基化を実現することができなければ、C-H 官能基化反応は真に強力な合成ツールとなり得ない。そこで配向基や反応形式を適切にデザインすることでメタ位<sup>5</sup>やパラ位選択的<sup>6</sup>な C-H 官能基化が達成された例が数多く報告されている。

例えば Yu らは、2012 年にメタ位近傍にパラジウム触媒を誘導することが可能なニトリル

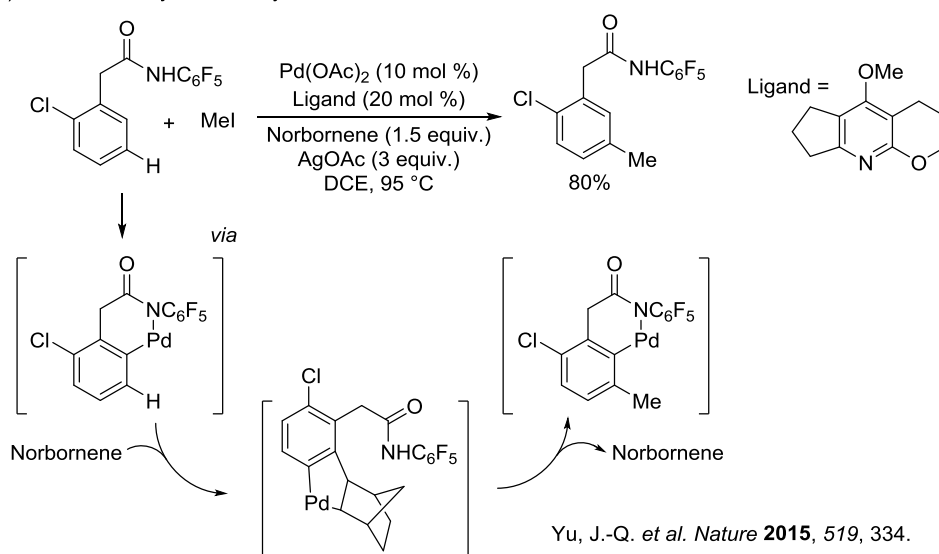
基を有する配向基を開発し初のメタ位選択的な C-H 官能基化反応を達成している(Scheme 2a.)<sup>7</sup>。5員環や6員環メタラサイクルを経由することでオルト位選択的 C-H 官能基化が達成されてきた中で、12員環メタラサイクルを経由してメタ位選択性を達成したという点で革新的であったといえる。この反応で用いる配向基は分子量が大きく、アトムエコノミーが著しく低い反応であったが、Yu らは 2015 年に単純なアミド配向基を用い、ノルボルネンを用いることでメタ位選択的官能基化を達成した(Scheme 2b.)<sup>8</sup>。本反応においてはオルト位 C-H 結合がパラジウム触媒により切断された後に、ノルボルネンによりパラジウムがメタ位に誘導され、官能基化した後に逆反応が進行することでメタ位選択的官能基化が達成されている。また 2017 年には、Yu らはさらに遠隔位での C-H 結合官能基化に向け、パラジウム錯体テンプレートを開発している<sup>9</sup>。このテンプレートは基質との結合部位としてのパラジウム中心と C-H 結合切断用配向基であるニトリル基を有する多機能型テンプレートである。テンプレート自体は等量必要となるが、C-H 結合切断に関しては触媒量のパラジウム触媒で十分であり、キノリンの 7 位選択的官能基化が達成されている(Scheme 3.)。

**Scheme 2.** DG and transient mediator for *meta*-selective C-H functionalization

(a) *meta*-Directing Template

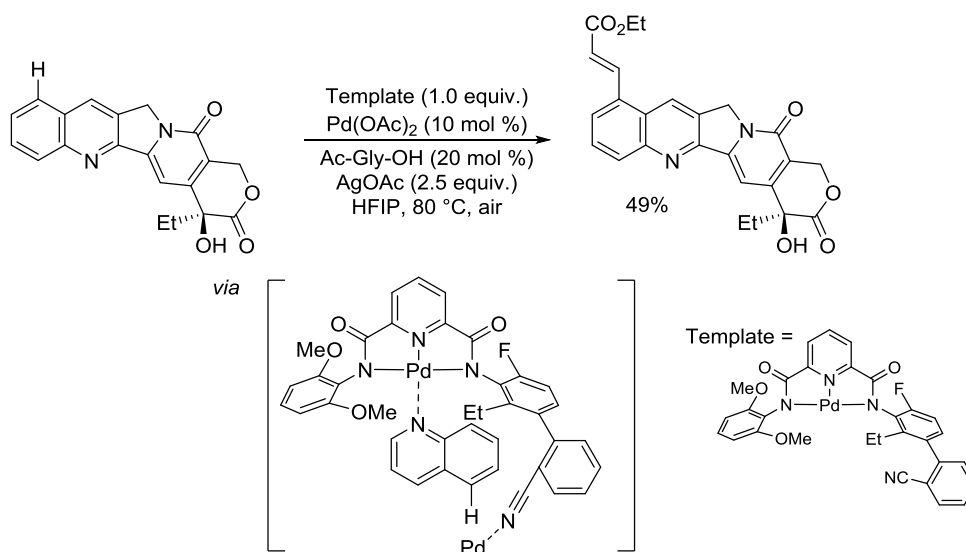


(b) *meta*-Selectivity Enabled by Transient Mediator





**Scheme 3.** Template-enabled remote C-H functionalization



Yu, J.-Q. *et al. Nature* **2017**, 543, 538.

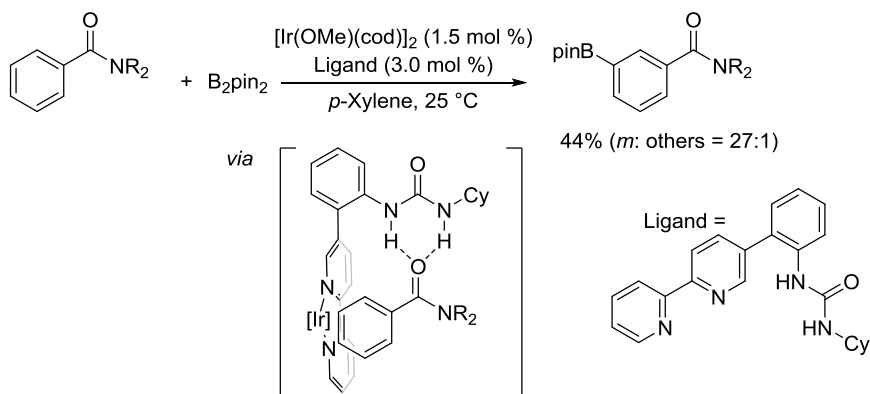
金井・國信らは、水素結合を基質認識に用い、基質認識部位と金属触媒をリンカーにより結合させることで特殊な配向基を必要としないメタ位選択的なボリル化反応を達成している(Scheme 4a.)<sup>10</sup>。また、Ackermannらは2-フェニルピリジンにおいてメタ位選択的官能基化を達成している。この反応では、オルト位選択 C-H 結合官能基化反応と同様のメタラサイクルが形成した際に、メタ位の電子密度が上昇することを利用しメタ位選択的な芳香族求電子反応を実現している(Scheme 4b.)<sup>11</sup>。

近年ではパラ位選択的なC-H官能基化反応もいくつか開発されている。例えば中尾らは、立体障害の大きいルイス酸およびNHCリガンドを用いることでパラ選択的なアルキル化を達成している<sup>12</sup>。この反応においては、かさ高いアルミニウム触媒に対し基質のアミドが配位し、芳香環 C-H 結合の酸性度が上昇する。かさ高い NHC リガンドが配位したニッケル触媒はルイス酸により遮蔽されたオルト位とメタ位には接近できないため、パラ位のみが選択的に酸化的付加しアルケンの挿入、還元的脱離を経てアルキル化が達成される(Scheme 5)。

以上のように位置選択性に関しては、メタ位を中心に様々な触媒反応が達成され徐々にその一般性も高められている。最近になってパラ位選択的触媒反応も実現され、C-H 官能基化反応における位置選択性に関してはある程度の制御が可能になりつつあるといえる。

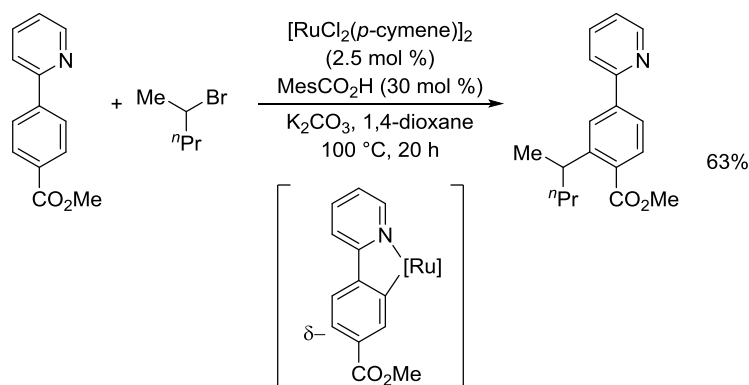
## Scheme 4. *Meta*-selective functionalization with other strategies

### (a) *meta*-Selective Borylation Enabled by Hydrogen-Bond Interaction



Kuninobu, Y.; Kanai, M. *et al. Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712.

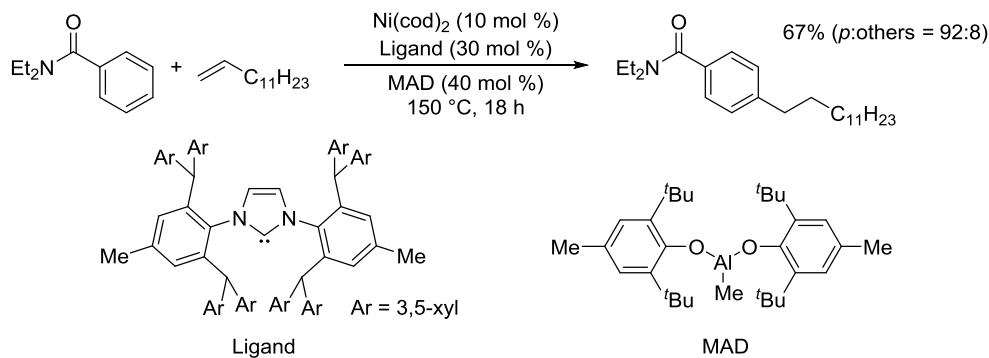
### (b) *meta*-Selective Alkylation by Increasing Electron Density



Ackermann, L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5877.

## Scheme 5. *Para*-selective C-H alkylation

### *para*-Selective Alkylation by Bulky Ni and Al Catalysts



Nakao, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14699.

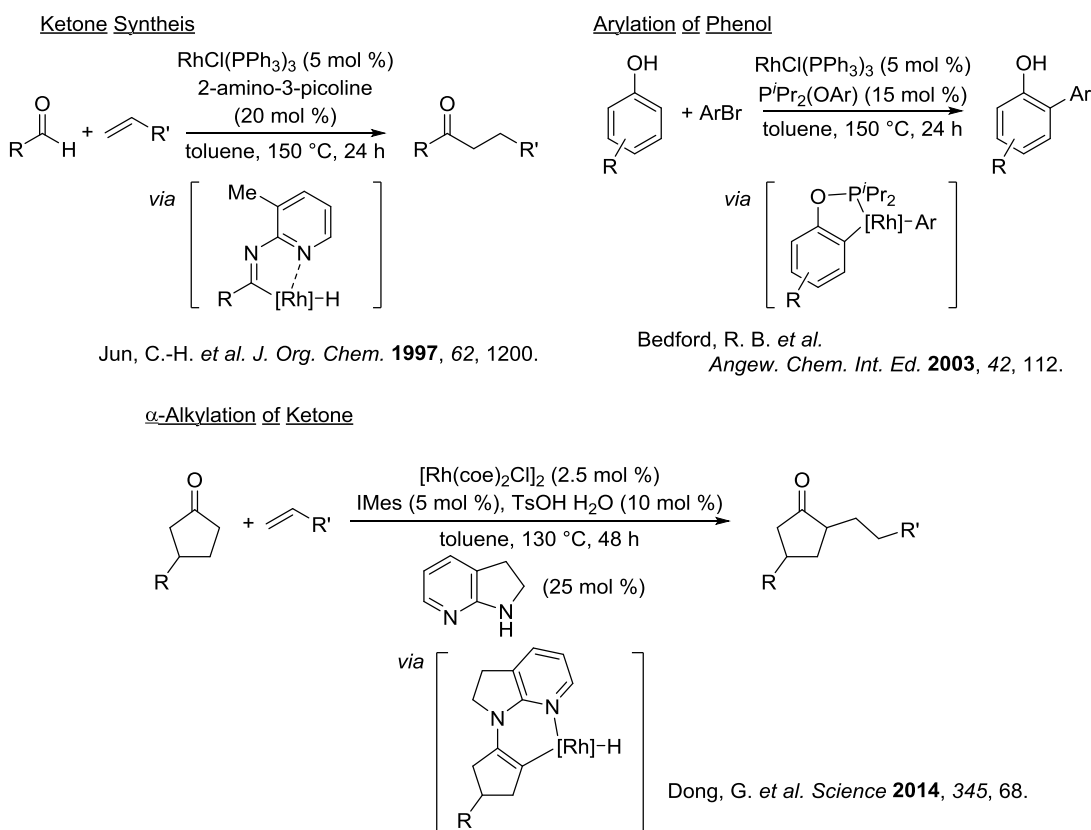
## ②配向基

先に述べたように、化学選択的に C-H 結合を切断するにあたり配向基は重要な役割を果たしている。しかしながら配向基を事前に導入し、除去する工程が必要となるため原子効率、工程数の観点で改善が必要となっていた。配向基の導入と除去段階に必要な反応条件下では基質一般性が限定されることも多く C-H 官能基化反応における一つの問題となっていた。

そこで反応系中にて可逆的に配向基が基質と結合および脱離を繰り返すことで触媒量の配向基を用いる手法が開発されている<sup>13</sup>。

Jun らは2-アミノピコリンを用いることで系中にてアルドイミンを形成し、ピコリン上の窒素による配位を利用することでアルデヒドの C-H 結合を切断しケトン合成することに成功している<sup>14</sup>。反応終了後にイミンの加水分解が進行し、別のアルデヒドとイミンを形成することで配向基が触媒回転する。Bedford らはホスフィナイトにおけるトランスエステル化を利用することで触媒量の配向基によるフェノールオルト位選択的アリール化を達成している<sup>15</sup>。また Dong らはアミノピリジン系を触媒的配向基として用いることでケトンから系中にてエナミンを形成し、 $\alpha$  位の C-H 結合を切断することで形式的にケトンの  $\alpha$  位アルキル化を達成している(Scheme 6.)<sup>16</sup>。これらの例は通常等量必要となる配向基を触媒量に低減することに成功した先駆的な例である。

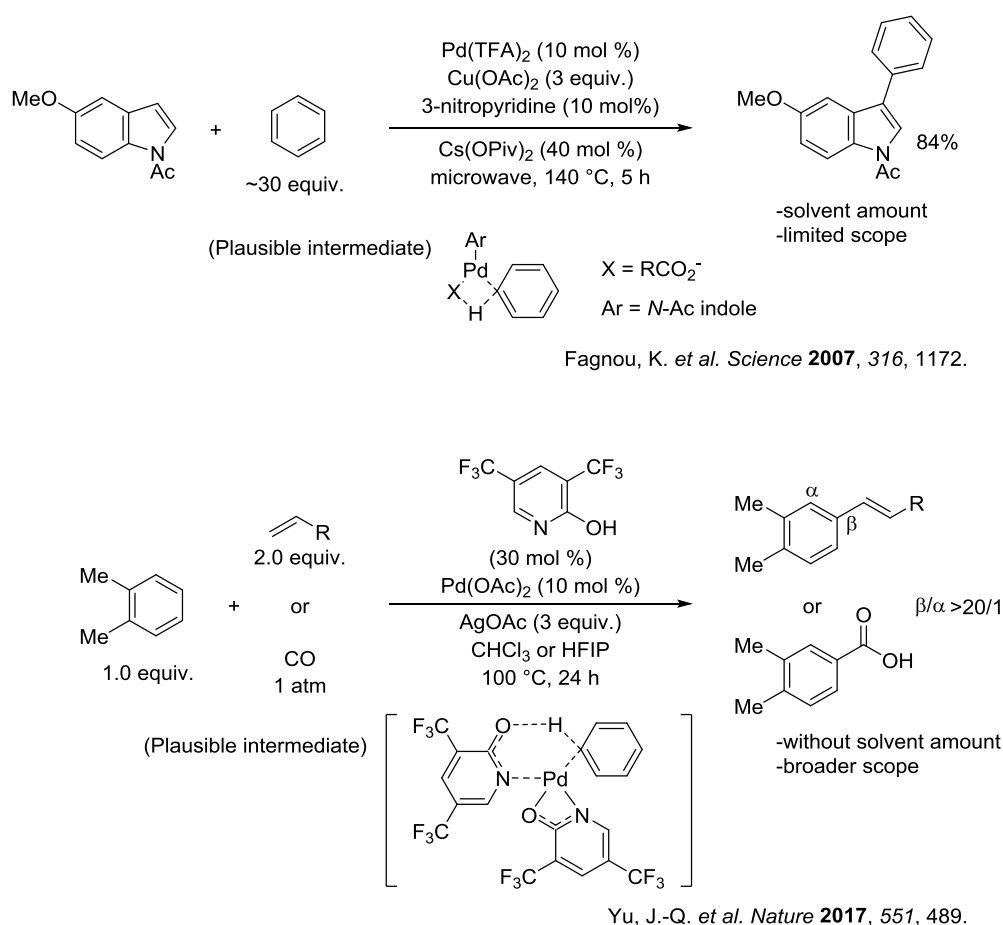
### Scheme 6. Transient DG mediated C-H functionalization



また、基質が限定され、位置選択性にも難が残るが、配向基を利用しない C-H 結合の官能基化も報告されている。

2007年にFagnouらはインドールと溶媒量のベンゼンを用いることで酸化的C-H/C-Hカップリング反応が進行することを見出している(Scheme 7.)<sup>17</sup>。本反応においてはインドール3位がパラジウムに対し求核攻撃した後に、配向基による誘導なくベンゼンのC-H結合が切断され炭素-パラジウム結合が形成すると提唱されている。配向基を用いることなく単純な芳香環のC-H結合を切断できた先駆的な例であるが、溶媒量の基質を必要とする点、そして基質としては電子豊富な芳香環に限定されるという欠点があった。その10年後、2017年にYuらは電子不足なピリドン配位子として用いることで、より広範囲な基質に適応可能な、配向基なしでのC-H官能基化反応を報告している<sup>18</sup>。本反応ではピリドンがパラジウム触媒の安定化に大きく寄与すると同時に、塩基としてC-H結合の切断も大きく加速していることで高反応性が実現されたと想定されている。パラジウム触媒の反応性を大きく向上させることにより、溶媒量の基質を必要とせず、また様々な電子状態の芳香環を用いても円滑に問題なく反応が進行する。配向基を用いずに直接的にC-H官能基化を行う反応において、反応効率、一般性の面で最も最先端の例といえる。

#### Scheme 7. C-H Functionalization without Directing Group



これに対し、配向基を C-H 結合切断に利用した後に、反応剤としても用いることで転位させ有効利用し、高いアトムエコノミーを達成した例も近年報告されている。

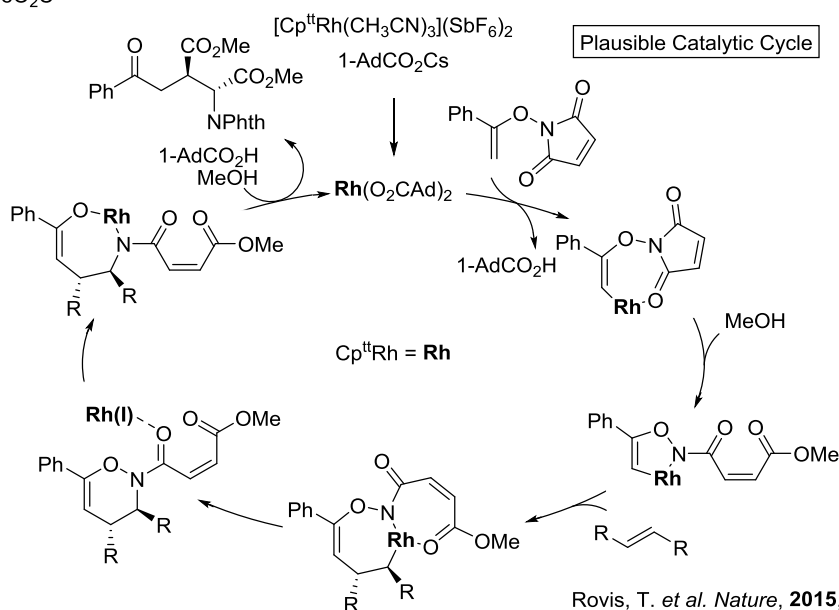
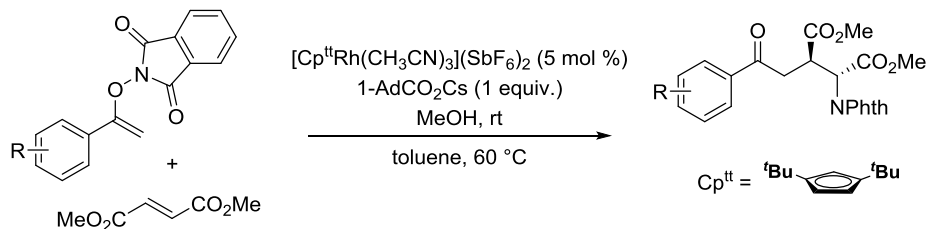
Rovis らは 2015 年にエノキシフタルイミドを基質とし、配向基転位型 C-H 官能基化反応を報告している<sup>19</sup>。本反応では、まずフタルイミドのカルボニル基酸素原子がロジウム触媒に配位することにより C-H 結合が選択的に切断される。ここで溶媒として用いているメタノールがフタルイミドを開環し 5 員環ロダサイクルを生成する。その後、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対する 1,4-付加反応が進行した後に、還元的脱離が進行することで炭素-窒素結合が形成される。次に分子内の酸素-窒素結合が酸化剤として作用することでロジウム触媒の再生と配向基の転位が完了する。反応後にトルエン中加熱することでフタルイミドを再生し、形式的には配向基が転位した目的物を与えることになる(Scheme 8a.)。

Glorius らは 2017 年に、アミド配向基の転位によるオルト位アミド化を達成している<sup>20</sup>。N-フェノキシアセトアミドを基質とした場合に、アミドが配向基として作用することでまずロジウム触媒によるオルト位 C-H 結合の切断が進行する。続いて、共触媒としてテトラフルオロベンゾ-7-オキサノルボルナジエンを用いると、アルケンの挿入後にロジウム(V)ナイトレノイド中間体が生成する。ここで求電子的なナイトレノイドの窒素が電子豊富なフェノールのオルト位炭素に攻撃されることで炭素-窒素結合が形成する。ここからアルケンの脱離と芳香環化が進行しアミドの転位が完了することで形式的にフェノールのオルト位選択的アミド化が達成されている。この例ではアミドは配向基として C-H 結合の切断を促進するだけでなく、分子内アミド化試薬としても作用し、アミド化が実現されている(Scheme 8b.)。

上記の 2 例は配向基としての役割と官能基化としての役割を 1 つのアミドに持たせ、転位させることにより配向基除去のステップを必要とせず、アトムエコノミーとステップエコノミーの問題に同時にアプローチした例だといえる。

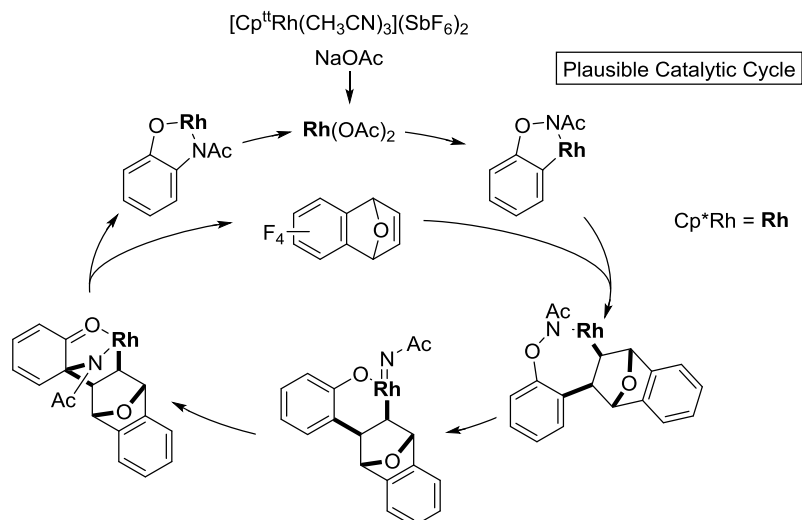
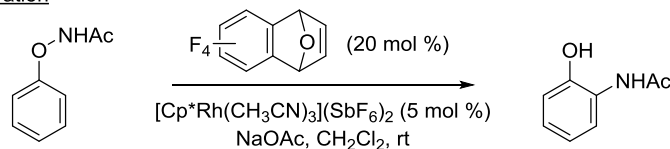
**Scheme 8.** C-H Functionalization and successive DG migration

**(a) Phthalimide Migration**



Rovis, T. *et al. Nature*, 2015, 527, 86.

**(b) Acetamide Migration**



Glorius, F. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 6506.

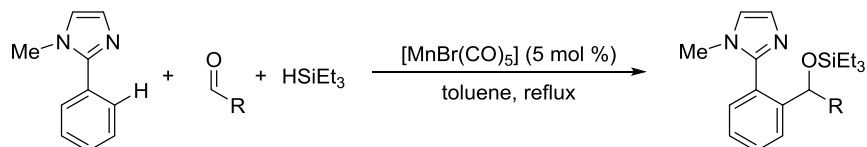
## ② 新規金属触媒

位置選択性、配向基に加えて遷移金属触媒そのものに関しても近年著しく発展がみられている。村井らの報告以後、Ru、Pd、Ir、Rh といった第 2 列、3 列遷移金属触媒を中心に研究が行われ様々な C-H 官能基化反応が実現されてきた。後周期遷移金属触媒は高反応性を示す傾向があるが、埋蔵量が小さいため高価であることも多く、課題を残していた。そこで元素戦略・経済的な観点から、安価で入手が容易な第 1 列遷移金属を用いた C-H 官能基化反応の開発が求められ、Mn、Ni、Fe、Co 等を用いた C-H 官能基化反応が報告されるようになった<sup>21</sup>。

例えば、2007 年に國信・高井らはイミダゾールを配向基とし、マンガン触媒による C(sp<sup>2</sup>)-H 結合のアルデヒドへの付加反応を報告している(Scheme 9.)<sup>22</sup>。本反応では第 1 列遷移金属であるマンガンに触媒として用いることで元素戦略的な課題にアプローチしている例である。また、2013 年には茶谷らによりニッケル触媒を用いた C-H アルキル化<sup>23</sup>、イリエシュ・中村らにより鉄触媒<sup>24</sup>を用いた C-H アリル化が報告されている。これらの反応では、反応中間体を安定化するために 2 座配位子となる 8-アミノキノリンアミドといった特殊な配向基を用いている点で一般性に欠けるが、安価で豊富に存在する第一列遷移金属を用いた点で先駆的な例であると言える。また、2010 年に吉戒らは触媒としてコバルトを用い、当量のグリニャール試薬と添加することでコバルトアート錯体を形成し、C-H 結合のアルキンへの付加反応が進行することを報告している<sup>25</sup>。これらの報告は、1 電子移動反応が進行しやすいため制御が難しい第 1 列遷移金属を触媒とすることに成功し、C-H 官能基化反応の発展に対し大きく貢献した例であるが、第 1 列遷移金属であることに起因する特性は見出されおらず、その反応性に関する理解は乏しいままであった。

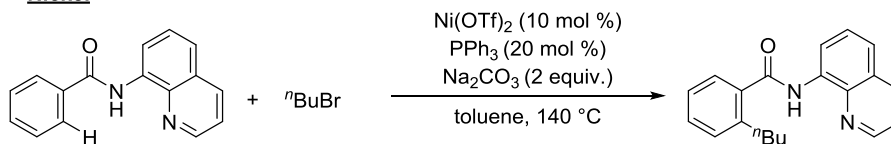
**Scheme 9.** First-row transition metal catalyzed C-H functionalizations

**Manganese**



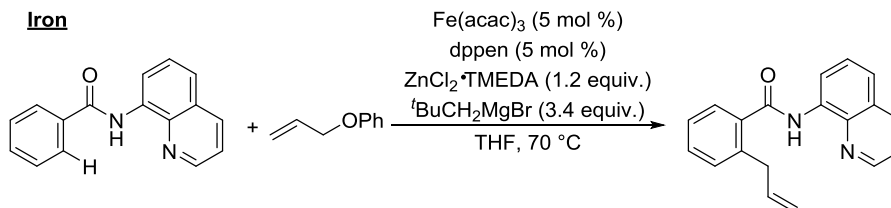
Kuninobu, Y.; Takai, K. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6518.

**Nickel**



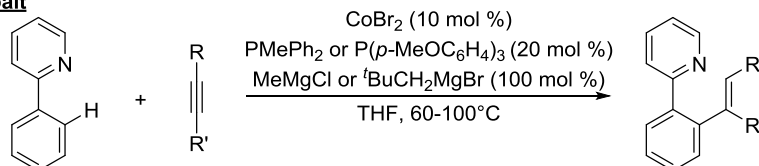
Chatani, N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5308.

**Iron**



Ilies, L.; Nakamura, E. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17755.

**Cobalt**



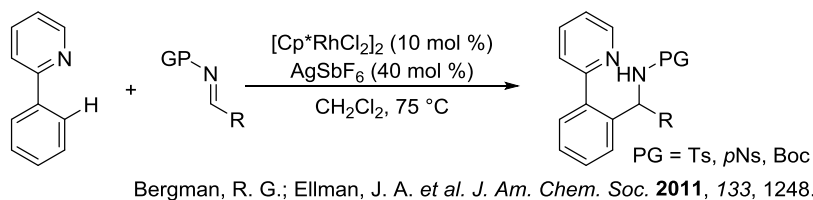
Yoshikai, N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12250.



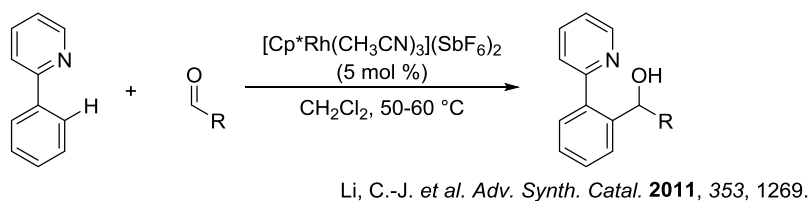
当研究室も同様に、第1列遷移金属触媒でC-H官能基化反応を実現することを目標とし、研究を行っている。我々は近年精力的に研究が行われている  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒によるC-H官能基化反応に着目した(Scheme 10.)<sup>26</sup>。例えば2011年に Bergman、Ellman らにより2-フェニルピリジンのオルト位選択的なイミンへの付加反応が  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒により促進されることが報告されている<sup>27a</sup>。同様の反応がアルデヒド(Li)<sup>27b</sup>、エノンおよびエナール(Li)<sup>27c</sup>、イソシアネート(Bergman、Ellman)<sup>27d</sup>を求電子剤とした場合も進行することがそれぞれ報告されている。また、Fagnou<sup>28</sup>らはカルバモイル基を配向基とすることでインドールの2位選択的な切断、アルキンへの挿入を経るC-Hアルケニル化反応が進行することを報告している。

**Scheme 10.** First-row transition metal catalyzed C-H functionalizations

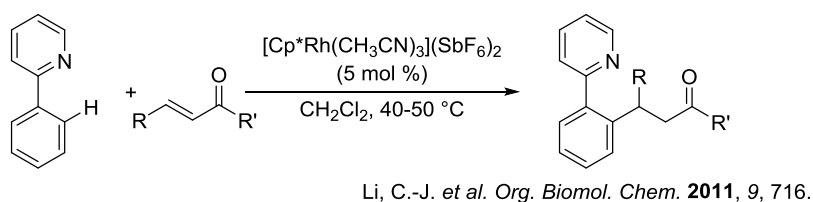
**Imine**



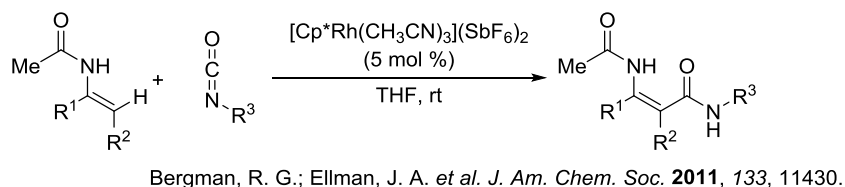
**Aldehyde**



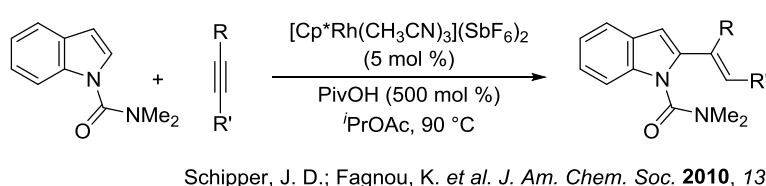
**Enone and Enal**



**Isocyanate**

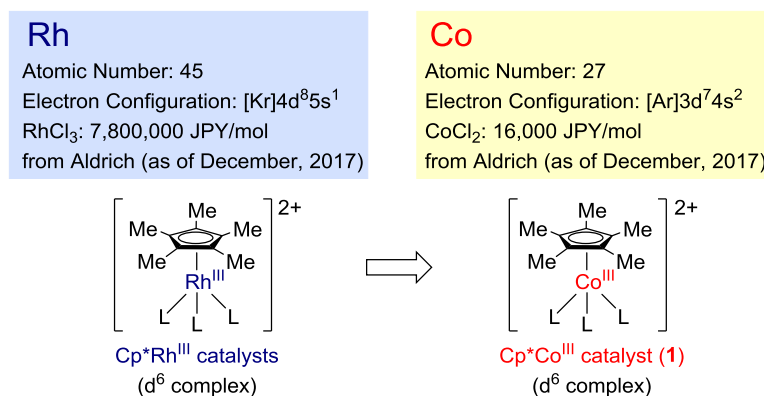


**Alkyne**



以上のように、 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒は強力な触媒として知られていたが、非常に高価な試薬であり、工業的スケールへの応用が難しいという欠点を抱えていた(7,800,000 円/mol、2017 年 12 月)。我々はこれを安価な第 1 列遷移金属触媒で置き換えることを計画した(Figure 3.)。ロジウムは周期表において 9 族に位置する遷移金属元素である。そこで同じく 9 族の第 1 列遷移金属であり低コストに抑えられるコバルト(16,000 円/mol、2017 年 12 月)を用いることとした。吉野博士により、 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒と同じ d 電子状態であると考えられる  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒を用いた場合に、2-フェニルピリジンのオルト位 C-H 結合選択的なイミン、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への求核付加反応が進行することが見いだされた<sup>29</sup>。本反応はロジウム触媒と同様の C-H 官能基化反応を高原子価コバルト触媒により実現した世界初の例である。また、インドールについてもピリミジル基を配向基とした場合に 2 位選択的なイミンへの付加反応が進行することが見いだされている<sup>30</sup>。インドールが求電子剤と反応する際は、最も電子密度が高い 3 位において反応が進行するが、本系においては配向基により 2 位選択的な反応が実現されている。

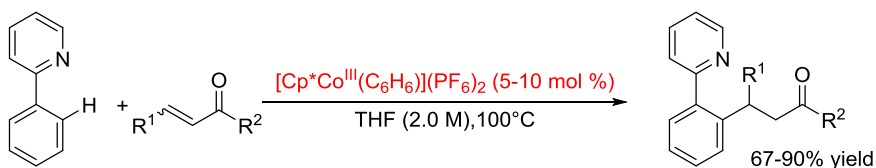
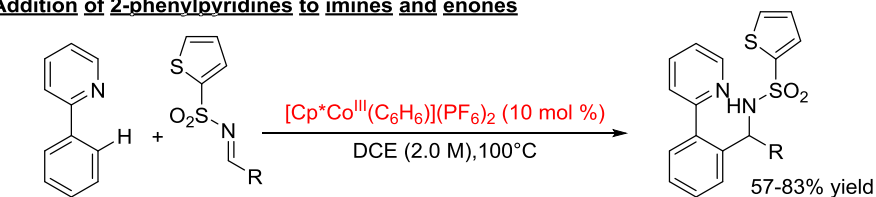
我々の報告以後、世界中の研究者により  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒の有用性が示されており<sup>31</sup>、 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  結合のアルデヒドへの付加反応<sup>32a</sup>、ハロゲン化<sup>32b</sup>、アリル化<sup>32b</sup>、シアノ化<sup>32c</sup>、アルケニル化<sup>32d</sup>、アミド化<sup>32e</sup>をはじめとして様々な官能基化反応に展開されている(Scheme 11.)。第 1 列遷移金属触媒であるものの、ロジウム触媒と同様に広範囲の C-H 官能器化に用いられることが示された。そこで次に、その独自の反応性を探索することが基礎研究に求められる重要な役割といえる。



**Figure 3.** Catalyst Design

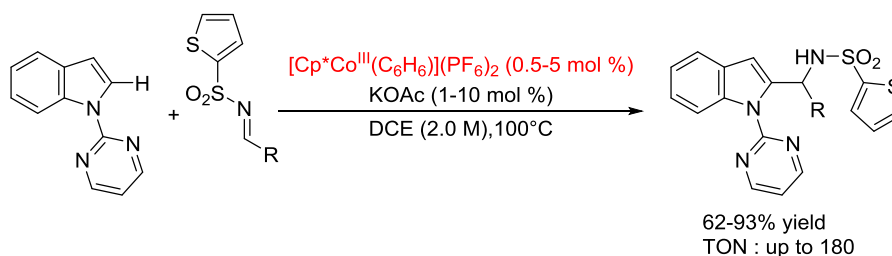
**Scheme 11.** Cp\*Co<sup>III</sup>-catalyzed C-H functionalizations

**Addition of 2-phenylpyridines to imines and enones**



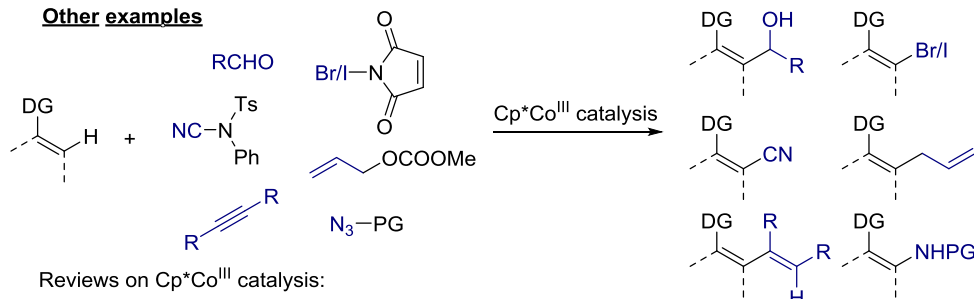
Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207.

**Addition of indoles to imines**



Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9142.

**Other examples**

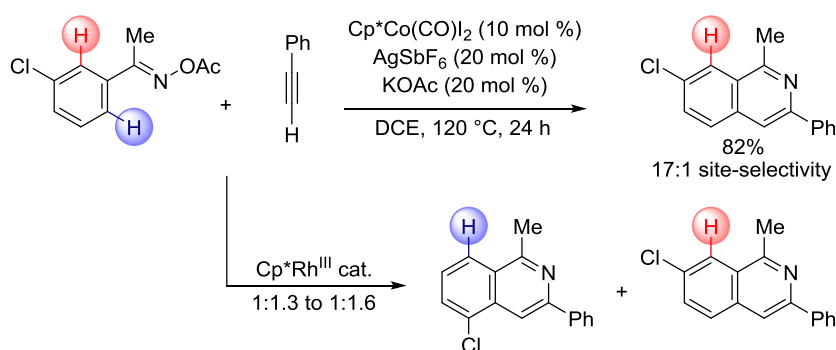


当研究室は  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒と  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒の反応性の違いについても研究を行っている。

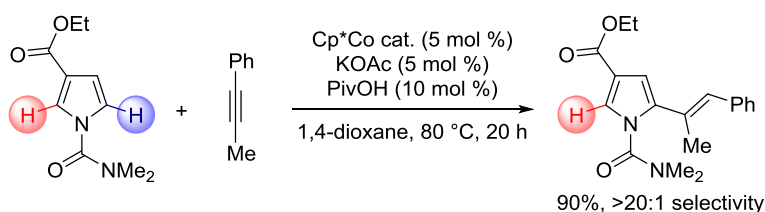
コバルトは第 1 列遷移金属であるためロジウムに比べて原子半径が小さい。そのため  $\text{Cp}^*$  リガンドとの距離も小さくなり、立体的要因が大きく反応の選択性に寄与することとなる。例えば、非対称に置換されたアシロキシムベンゼンにおいては 2 つの C-H 結合が配向基に隣接しているため 2 種類の生成物を与える可能性がある。この場合において、 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒を用いた場合は  $\text{Cp}^*$  リガンドとの立体反発のために、立体的にすいている C-H 結合選択的に反応が進行し、高い選択性を示す (Scheme 12.)<sup>33a</sup>。一方で  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒を用いた場合はどちらの C-H 結合も切断できるため、選択性はほとんど発現しない。ピロールの C-H 官能基化においても、立体的によりすいている C-H 結合選択的に C-H アルケニル化が進行することが見いだされており、コバルト触媒が立体要因に対しより高い識別能を有していることが示されている<sup>33b</sup>。

**Scheme 12.** Difference of steric factor between  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ -catalysis and  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ -catalysis

**Regioselectivity**



Sun, B.; Yoshino, T.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12968.



Tanaka, R.; Ikemoto, H.; Kanai, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5732.

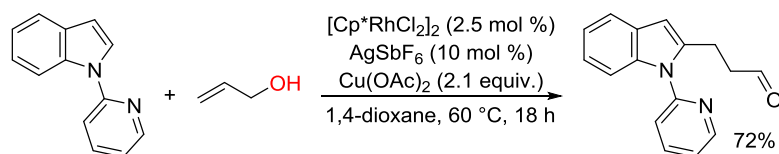
コバルトの原子半径が小さいため、コバルトはロジウムに比べてよりハードな性質を有する。そのためハードなコバルト触媒とソフトなロジウム触媒の間で異なる反応性が見いだされる例も報告されている (Scheme 13.)。

Glorius はピリジル基を配向基とすることで、 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒によるアリルアルコールを用いたインドールのアルキル化を報告している (Scheme 13a.)<sup>34</sup>。本反応ではアリルアルコールの二重結合が挿入した後に  $\beta$ -ヒドリド脱離が進行しエノールが形成されアルデヒドに異性化

することで生成物が生じている。一方で、 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒を用いた場合は、アリルアルコールが挿入した後に  $\beta$ -ヒドロキシ脱離が進行することでアリル化体を与える(Scheme 13b).<sup>35</sup> これはコバルト中心がハードな性質であるために酸素との親和性が高く  $\beta$ -ヒドロキシ脱離が優先した一方で、ロジウム中心はソフトであるために  $\beta$ -ヒドリド脱離が優先した結果だと考えられている。

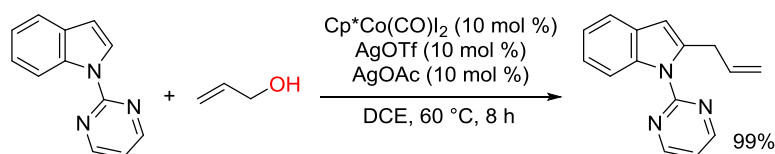
**Scheme 13.** Different selectivity on  $\beta$ -elimination between  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ -catalysis and  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ -catalysis

(a) **Rh**

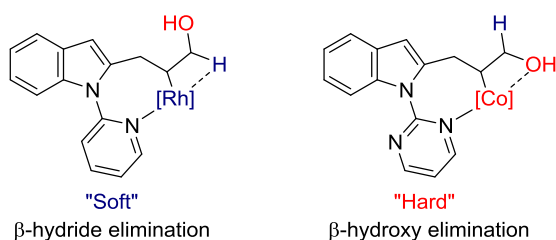


Glorius, F. *et al. Chem. Commun.* **2013**, 49, 6489.

(b) **Co**



Suzuki, Y.; Sun, B.; Sakata, K.; Yoshino, T.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12968.



以上のように大きく 3 つの観点において C-H 官能基化反応は発展を遂げてきた。位置選択性に関しては Yu をはじめとする研究者により大きく進歩しているため、第 2、3 の課題に向けて研究を行うこととした。私は本学博士課程において、 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒の特性に関して研究を行い、配向基転位反応を開発するに至ったので、次章より詳細について述べる。

## I-2. 参考文献

1. Recent reviews on C-H bond functionalization: (a) *C-H Activation, Topics in Current Chemistry*, vol. 292, Eds. By Yu, J.-Q.; Shi, Z.-J., Springer, **2010**. (b) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624. (c) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. (d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (e) McMurray, L.; O'hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (f) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976. (g) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740. (h) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068. (i) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315. (j) Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1502. (k) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236. (l) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788. (m) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (n) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588. (o) Beatrice Arockiam, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879. (p) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 369. (q) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726. (r) Hummel, J. A.; Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163.
2. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature*, **1993**, 369, 529.
3. Reviews on recent advances in directing group: (a) Zhang, M.; Zhang, Y.; Jie, X.; Zhao, H.; Li, G.; Su, W. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 843. (b) Zhu, R.-Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y.-Q.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10578.
4. Recent review on palladium catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H bond functionalization: He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
5. For reviews on recent advances in *meta*-selective C-H functionalizations: (a) Yang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1930. (b) Dey, A.; Agasti, S.; Maiti, D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5440. For recent examples of *meta*-selective C-H functionalizations: (c) Lee, S.; Lee, H.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18778. (d) Dai, H.-X.; Li, G.; Zhang, X.-G.; Stepan, A. F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7567. (e) Yang, Y.-F.; Cheng, G.-J.; Liu, P.; Leow, D.; Sun, T.-Y.; Chen, P.; Zhang, X.; Yu, J.-Q.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 344. (f) Yang, G.; Lindovska, P.; Zhu, D.; Kim, J.; Wang, P.; Tang, R.-Y.; Movassaghi, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10807. (g) Bera, M.; Modak, A.; Patra, T.; Maji, A.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5760. (h) Deng, Y.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 888. (i) Bera, M.; Maji, A.; Sahoo, S. K.; Maiti, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8515.

6. (a) Tsai, C.-C.; Shih, W.-C.; Fang, C.-H.; Li, C.-Y.; Ong, T.-G.; Yap, G. P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11887. (b) Ciana, C.-L.; Phipps, R. J.; Brandt, J. R.; Meyer, F.-M.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 458. (c) Sun, K.; Li, Y.; Xiong, T.; Zhang, J.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1694. (d) Wang, X.; Leow, D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864. (e) Imahori, T.; Tokuda, T.; Taguchi, T.; Takahata, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1172. (f) Kamata, K.; Yamaura, T.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7275. (g) Wu, Z.; Luo, F.; Chen, S.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7653. (h) Liu, W.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3484. (i) Yu, Z.; Ma, B.; Chen, M.; Wu, H.-H.; Liu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6904. (j) Pialat, A.; Berges, J.; Sabourin, A.; Vinck, R.; Liegault, B.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10014.
7. Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486*, 518.
8. Wang, X.-C.; Gong, W.; Fang, L.-Z.; Zhu, R.-Y.; Li, S.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *Nature* **2015**, *519*, 334.
9. Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, *543*, 538.
10. Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712.
11. (a) Hofmann, N.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5877. (b) Li, J.; Warratz, S.; Zell, D.; Sarkar, S. D.; Ishikawa, E. E.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13894.
12. Okumura, S.; Tang, S.; Saito, T.; Semba, K.; Sakaki, S.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14699.
13. For reviews on transient directing group strategy: (a) Rousseau, G.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450. (b) Zhao, Q.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Synthesis* **2017**, *49*, 4808. (c) Gandeepan, P.; Ackermann, L. *Chem* **2017**, DOI: 10.1016/j.chempr.2017.11.002.
14. Jun, C.-H.; Lee, H.; Hong, J.-B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1200.
15. Bedford, R. B.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Limmert, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 112.
16. Mo, F.; Dong, G. *Science* **2014**, *345*, 68.
17. Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
18. Wang, P.; Verma, P.; Xia, G.; Shi, J.; Qiao, J. X.; Tao, S.; Cheng, P. T. W.; Poss, M. A.; Farmer, M. E.; Yeung, K.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, *551*, 489.
19. Piou, T.; Rovis, T. *Nature*, **2015**, *527*, 86.
20. Wang, X.; Gensch, T.; Lerchen, A.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6506.
21. Reviews on first-row transition metal-catalyzed C–H functionalization reactions: (a) Kulkarni A. A.; Daugulis, O. *Synthesis* **2009**, 4087. (b) Nakamura, E.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061. (c) Nakao, Y. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 242. (d) Yamaguchi, J.; Muto K.;

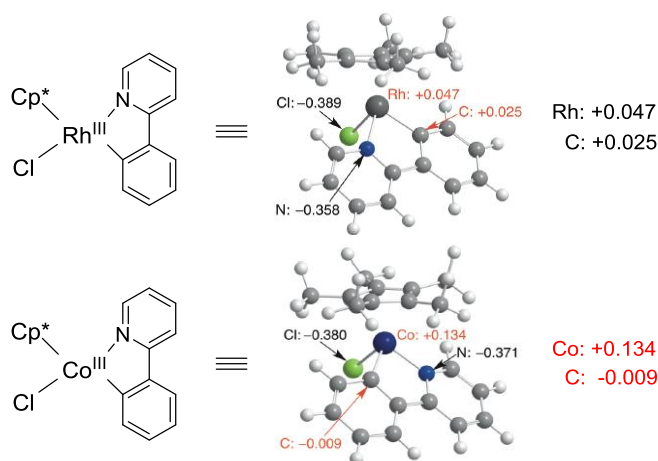
- Itami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19. (e) Guo, X.-X.; Gu, D.-W.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1622. (f) Liu, W.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, 6, 3743.
22. Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Takeuchi, T.; Takai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6518.
23. Aihara, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5308.
24. Asako, S.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17755.
25. Gao, K.; Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12250.
26. Reviews on Cp\* $\text{Rh}^{\text{III}}$  catalysis: (a) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11212. (b) Patureau, F. W.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 31. (c) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3651. (d) Chiba, S. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 1554.
27. (a) Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1248. (b) Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1269. (c) Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7176. (d) Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11430.
28. Schipper, D. J.; Hutchinson, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6910.
29. (a) Yoshino, T. 博士論文 (2014 年 3 月、東京大学薬学系研究科) (b) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2207.
30. Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9142.
31. For reviews on cobalt-catalyzed C-H functionalization including Cp\* $\text{Co}^{\text{III}}$  catalysis: (a) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1245. (b) Wang, S.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3165. (c) Usman, M.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Synthesis* **2017**, 1419. (d) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, 6, 498.
32. (a) Hummel, J.R.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 490. (b) Yu, D.-G.; Gensch, T.; Azambuja, de F.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17722. (c) Li, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 3635. (d) Kong, L.; Yu, S.; Zhou, X.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 588. (e) Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1491.
33. (a) Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 12968. (b) Tanaka, R.; Ikemoto, H.; Kanai, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5732.
34. Shi, Z.; Boultadakis-Arapinis, M.; Glorius F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6489.
35. Suzuki, Y.; Sun, B.; Sakata, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 9944.



## II. Cp\*Co<sup>III</sup>触媒特異的反応性の開拓

### II-1. C-H アルケニル化と環化反応

私は、本学修士課程において、Cp\*Co<sup>III</sup>触媒の第1列遷移金属としての特性を活用した反応性を開拓するにあたり電気陰性度に注目した。一般に、同族の遷移金属において第1列遷移金属の電気陰性度が最も小さな値をとることが知られている。実際に、9族において第1列遷移金属であるコバルトの電気陰性度は1.88であるのに対して、ロジウムは2.28である。したがって、コバルトはロジウムより電氣的に陽性であり、Cp\*Co<sup>III</sup>触媒のコバルト中心はロジウム中心に比べて高いカチオン性を有していることが予想される。実際に2-フェニルピリジンのC-H官能基化において反応中間体と想定されているコバルタサイクル<sup>36a</sup>および既に報告されているロダサイクル<sup>36b</sup>のX線結晶解析情報を元に、Natural Population Analysis法を用いてメタラサイクルにおける電荷分布を計算し比較した(Figure 4.)。結果として、ロダサイクルにおいてはロジウム中心が+0.047、ロジウムに結合している炭素が+0.025の電荷を有しているのに対し、コバルタサイクルにおいてはコバルト中心が+0.134、コバルトに結合している炭素が-0.009の電荷を有していることがわかった。すなわち、炭素-コバルト結合は炭素ロジウム結合に比べて大きく分極しており、より高い反応性を有する求核種が生成することが示唆された。これは先に述べた電気陰性度の違いによると考えており、第1列遷移金属の特徴が錯体中の電荷分布の差となって現れた結果だと考えている。このコバルト触媒特異的な反応性を利用すれば、ロジウム触媒には実現不可能な反応が進行すると期待された。



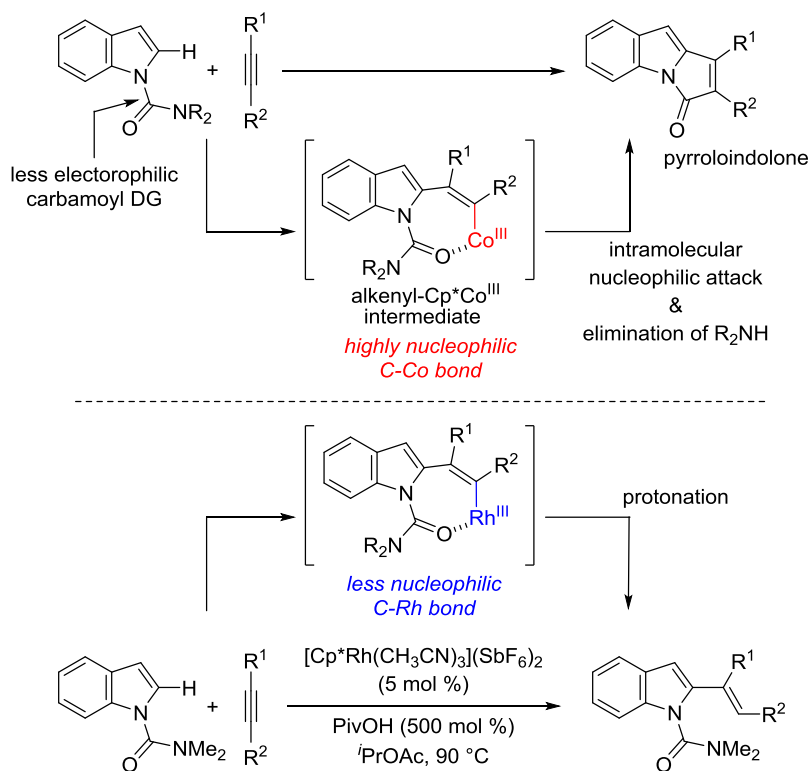
**Figure 4.** Atomic charge estimated by natural population analysis (B3LYP/6-31LAN)

求核性の差を確かめるべく、以下のように反応を設計することとした(Scheme 14.)。すなわち、インドールの2位C-H結合選択的な切断、アルキンの挿入を経て生成されるアルケニルメタル種の反応性を利用するという設計である。Cp\*Rh<sup>III</sup>触媒を用いた場合、カルバモ

イル基を配向基とすると、インドール2位選択的C-Hアルケニル化が進行することが Fagnou らによって報告されている<sup>28</sup>。この反応ではアルケニルロジウム種が中間体として生成し、これがプロトン化されることでアルケニル化体を与えると考えられている。私は、Cp\*Co<sup>III</sup>触媒を用いれば、プロトン化ではなくカルバモイル配向基への分子内求核付加反応が進行し、アミンが脱離することでピロロインドロン骨格を構築できないかと考えた。

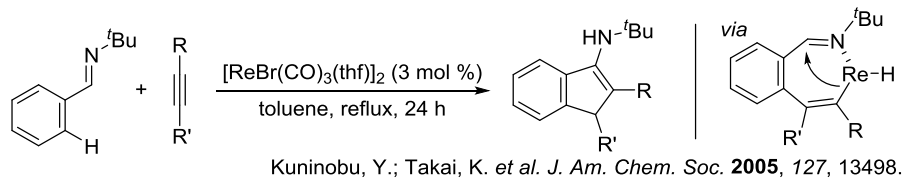
C-H 結合切断、アルキン挿入の後に連続的に配向基への付加反応が進行する例は数例報告されている。例えば、國信・高井らはレニウム触媒(Scheme 15.)を用いた場合に、イミン配向基によるオルト位 C-H 結合選択的なレニウム触媒への酸化的付加およびアルキンの配位・挿入の後に配向基への求核付加反応が連続的に進行し異性化が進行することで目的物が得られることを報告している<sup>37</sup>。三浦・佐藤<sup>38</sup>、Glorius<sup>39</sup>、Cheng<sup>40</sup>、Shi<sup>41</sup>らも同様に、ロジウム触媒を用いた場合に(Scheme 16.)、アルキン挿入後に連続的に配向基への付加反応が進行することを報告しているが、いずれも求電子性が高い配向基やルイス酸の添加が必要であった。これは中間体であるアルケニルメタル種の求核力が低いためであると考えられる。そのため、今回私が設計したカルバモイル配向基への付加反応においては、配向基の求電子性が低く、ロジウム触媒では実現不可能でありコバルト触媒を用いた場合にのみ実現できるのではないかと想定した。

#### Scheme 14. Reaction Design

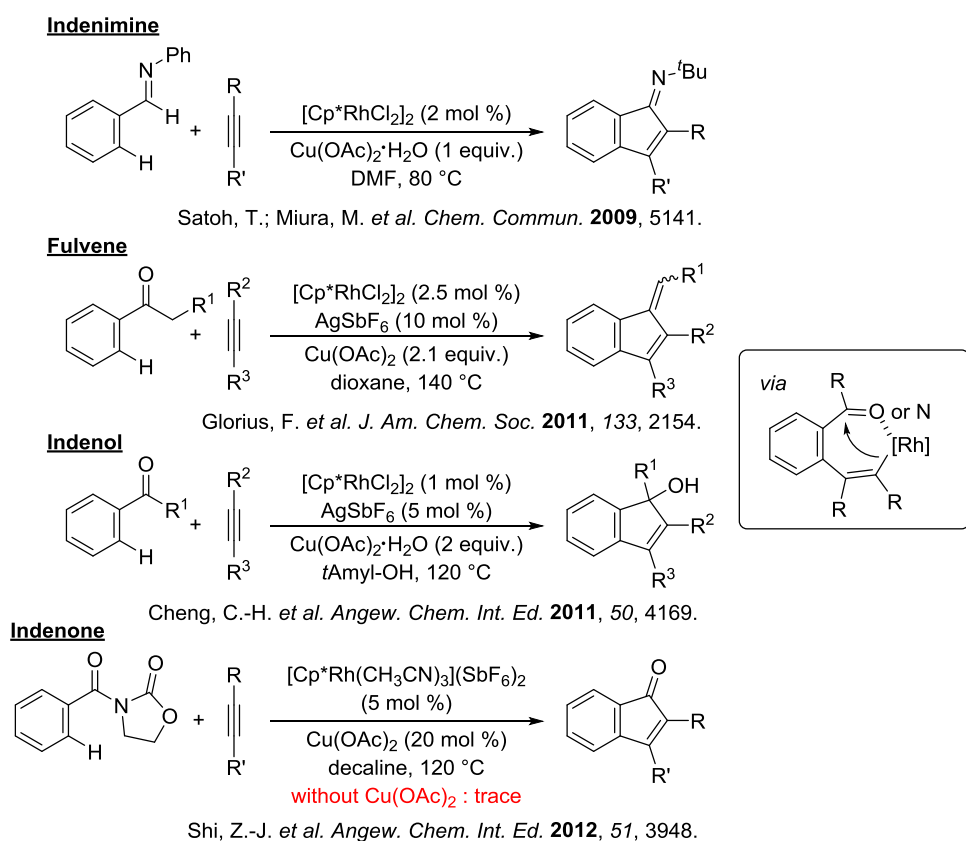


Schipper, J. D.; Fagnou, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910.

**Scheme 15.** Rhenium-catalyzed indene synthesis

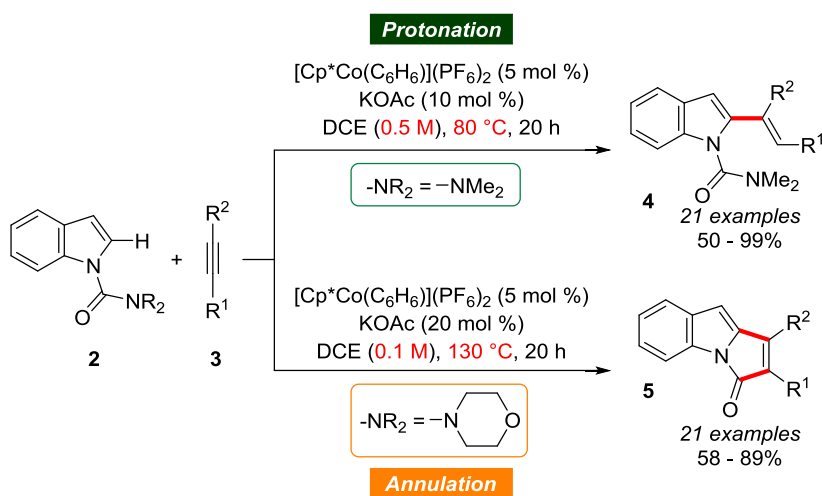


**Scheme 16.** Cp<sup>\*</sup>Rh<sup>III</sup>-catalyzed C-H alkenylation/annulation sequences



実際にインドールとアルキンを用いて  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒存在下にて反応条件の検討を行ったところ、酢酸カリウムを添加した場合に、Fagnou らが報告している  $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$  触媒と同様の C-H アルケニル化だけでなく、環化反応も進行することを見出した(Scheme 17.)<sup>42</sup>。アルケニル化反応に関しては 0.5 M、80 °Cにて高い収率、広い基質一般性にて進行した。一方、配向基を 4-モルフォリノカルバモイル基に変更し、0.1 M、130 °Cにて加熱したところ、環化反応が進行することを見出した(反応経路の選択性に関しては後述)。

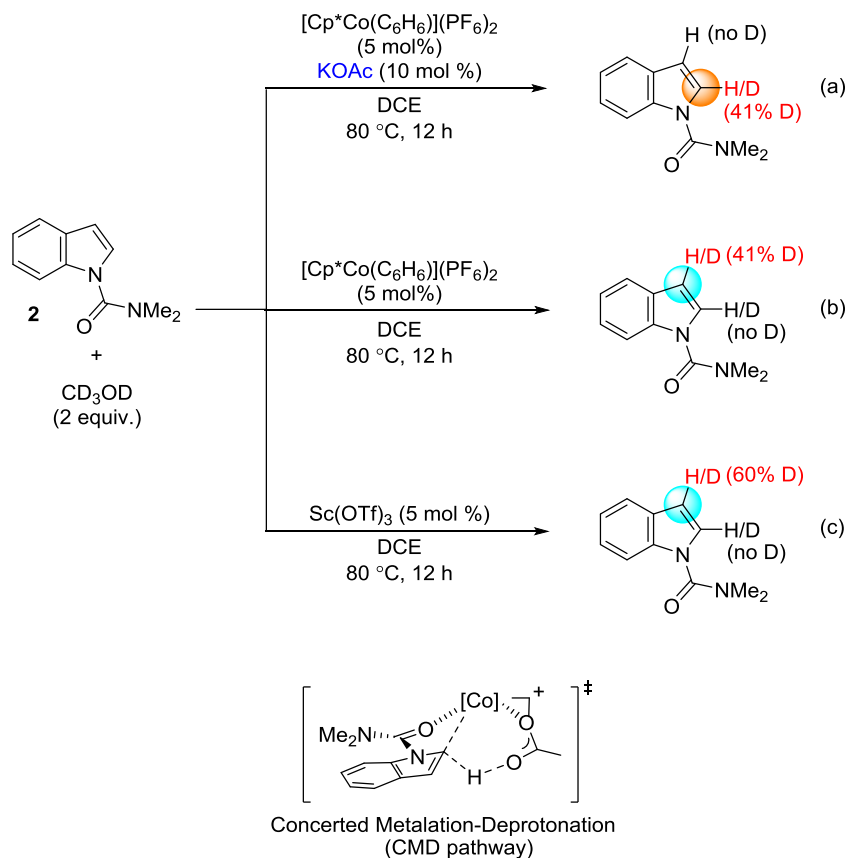
**Scheme 17.**  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ -catalyzed C-H alkenylation and C-H alkenylation/Annulation sequence



環化反応に関しては、ロジウム触媒を用いた場合には一切進行しないことを確認しており、コバルト触媒特異的な求核性により実現された反応であると考えている。私は、これらの反応の反応機構を解析し、コバルト触媒特異的な反応性をさらに拡大することを目標とした。

まず、C-H 結合切断段階に関して重水素交換実験を行った(Scheme 18.)。2 等量の重メタノール存在下、ジメチルカルバモイル基を有するインドールと種々の触媒を加え、加熱した。  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒と酢酸カリウムを加えた場合は 2 位において選択的に重水素化が観測されたのに対し、  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  触媒を単独で用いた場合、およびルイス酸として  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を用いた場合には、インドールの 3 位においてのみ重水素化が観測された。これは本来最も求核的なインドールの 3 位において芳香族求核置換反応が進行し、その後に重メタノールによるプロトン化が起きたためプロトン交換が 3 位で進行したからだと考えている。コバルト触媒と酢酸カリウムが共存する場合にのみ重水素化が観測された結果は、2 つの触媒が協同的に作用していることを示唆し、また酢酸カリウムを加えない場合には全く反応が進行しない事実とも一致している。また、DFT 計算によって、C-H 結合の切断と炭素-コバルト結合の形成が協奏的に進行する CMD 機構(Figure 5.)<sup>43</sup> が妥当であることが確認されており、重水素交換実験の結果と一致していると言える。

**Scheme 18.** H/D exchange experiment



**Figure 5.** Transition state of C-H bond activation

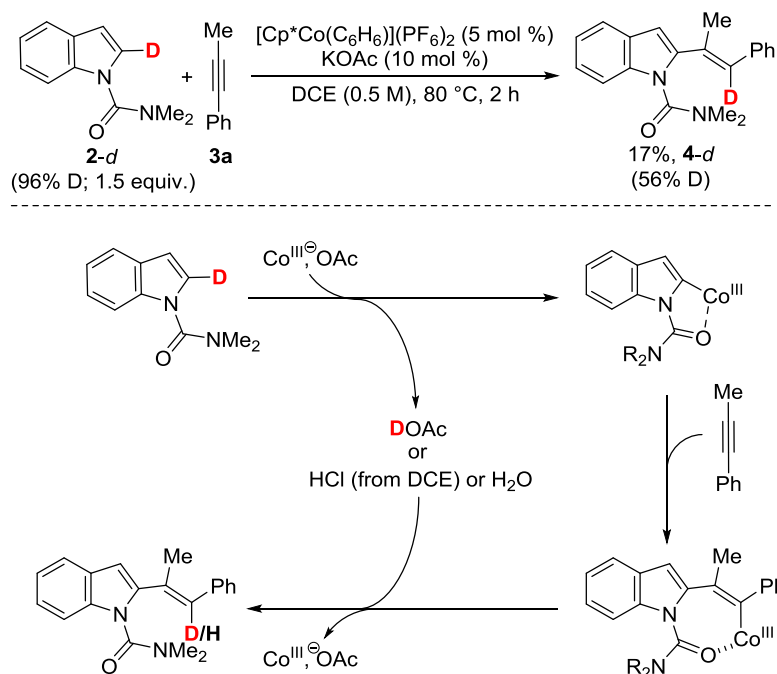
次に、アルケニル化反応の機構に関して調べるために、あらかじめ2位が重水素化された出発物質を用意し反応を行った。2時間経過したところで反応を停止させると、17%収率にてC-Hアルケニル化体が得られ、アルケン上のC-H結合が56%重水素化されていることがわかった。この結果から、C-H結合切断、アルキン挿入の後に生じるアルケニルコバルト種は、C-H結合切断時に系中に放出される酢酸によってプロトン化されていることが示唆された(Scheme 19.)。重水素化率が56%にとどまる理由としては、反応溶媒として用いているDCEの分解により生じる塩化水素や微量に含まれる水と酢酸の間でプロトン交換が進行した後アルケニル化コバルト種のプロトン化が進行しているためだと考えている。

次に、環化反応の機構に関して調査するべく、C-Hアルケニル化体(4)を単離したものを、 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 触媒および酢酸カリウム存在下130 °Cにて加熱したところ、まったく環化体は得られず原料のアルケニル化体が回収された。この結果より、アルケニルコバルト種のプロトン化は不可逆反応であり、配向基への付加反応はプロトン化を経由せずに直接的に進行していることが示唆された(Scheme 20.)。

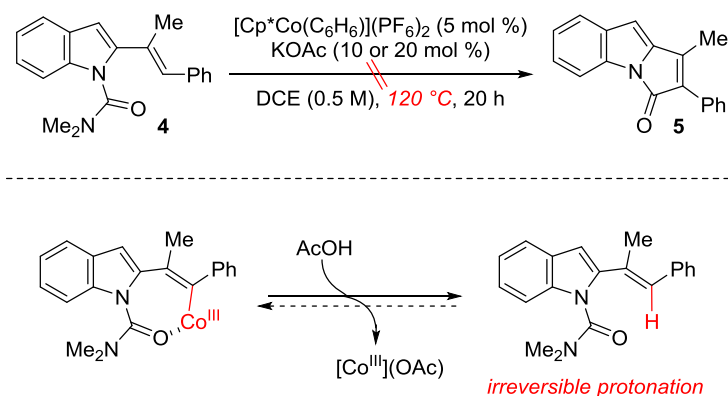
以上を踏まえ想定される触媒サイクルを示す(Scheme 21.)。まず、系中においてコバルト触媒からベンゼン環が熱解離し、アセテートイオンが1つ配位した触媒活性種(I)、および2

つ配位し不活性種となったジアセテート錯体が生成する。インドール窒素上のカルバモイル配向基によりコバルト触媒が2位に誘導され、CMD機構によりC-H結合の切断が進行し酢酸を放出しながらコバルタサイクル(II)が生成する。ここにアルキン(3)が配位・挿入することでアルケニルコバルト種(III)が生成する。ここで系中に存在する酢酸によりプロトン化が進行すればC-Hアルケニル化体(4)が生成すると考えられる。ロジウム触媒の場合と異なり、コバルト触媒を用いた場合は反応条件を適切にコントロールすることで、配向基への付加反応も促進することが可能であり、中間体IVを与える。ここからアミンが脱離することで環化体(5)を与えたと考えられる。

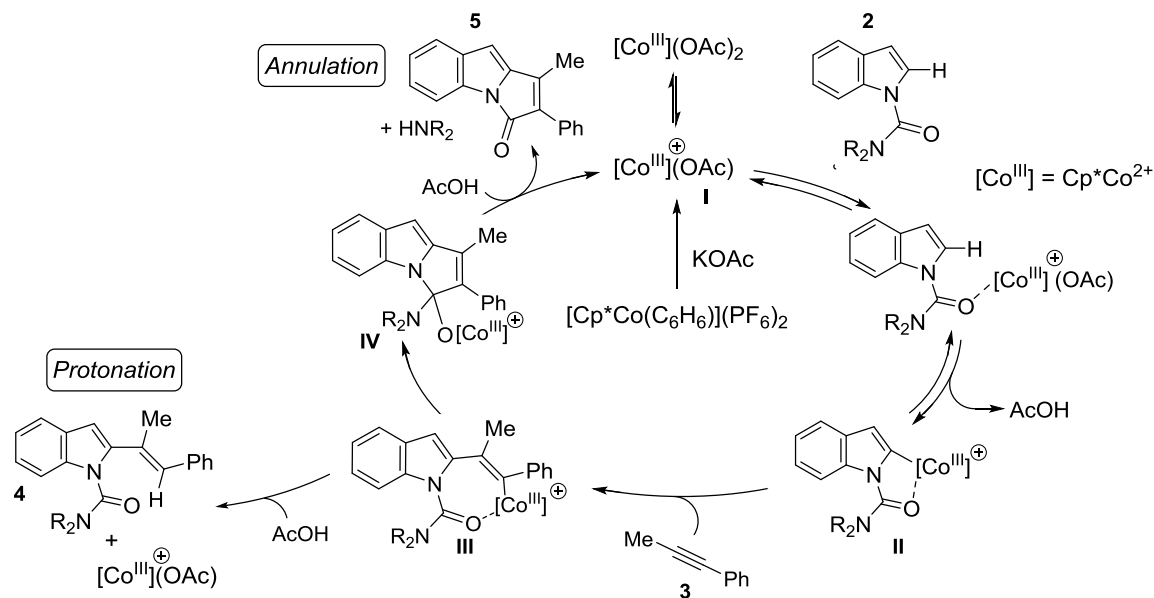
**Scheme 19.** Deuterium Labeling Experiment



**Scheme 20.** Irreversible protonation of Alkenyl-Co species



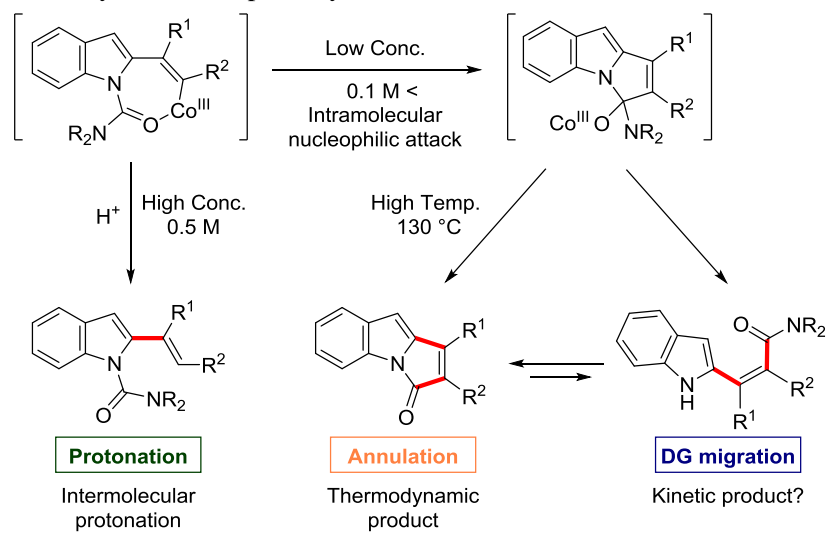
**Scheme 21.** Plausible catalytic cycle of C-H alkenylation and C-H alkenylation/Annulation sequence



ここで、反応経路の選択性に関して述べる(Scheme 22.)。まず、反応濃度が十分に高い場合は(0.5 M)、分子間反応が円滑に促進されるため、アルケニルコバルト種の酢酸によるプロトン化が進行し C-H アルケニル化体を選択的に与える。次に、反応濃度が低い場合は(0.1 M)、分子内反応が優先するため配向基への付加反応が進行する。ここで、ロジウム触媒を用いた場合は、低濃度下であっても一切配向基への付加反応は進行せず、高い求核性を有するコバルト触媒の場合のみ、この付加反応が進行する。次に、反応温度が高い場合は、エントロピー的に有利であるために直接的にアミンが脱離すると考えられる。また、脱離能としてはインドールの方が高いため、速度論的に有利なインドールの脱離がまず進行し、配向基がアルケン上に転位した後に、再びインドールが脱プロトン化され分子内求核付加反応を行うことで熱力学的に安定な環化体に平衡が偏り環化体を与える経路も考えられる。いずれの経路かを特定することは困難であり、現状は両方の経路が進行しているものと想定しており、高温化においては環化体を選択的に得られる。配向基としては 4-モルフォリノカルバモイル基が最適であったが、これはジメチルアミノカルバモイル基に比べてアミンの脱離能が高いことが理由の 1 つだと想定している。

私はここで、もしインドールの脱離のみを優先して促進し配向基転位体にて反応を停止させることができれば、前章で述べたように配向基を再利用することでアトムエコノミーを高められるだけでなく、立体選択的に構築することが困難な 4 置換アルケンに導くことができる考えた。また、本反応はコバルト触媒特異的な反応性を利用して初めて実現できる反応であり、この観点からも配向基転位反応を開発することとした。

**Scheme 22.** Selectivity of reaction pathways

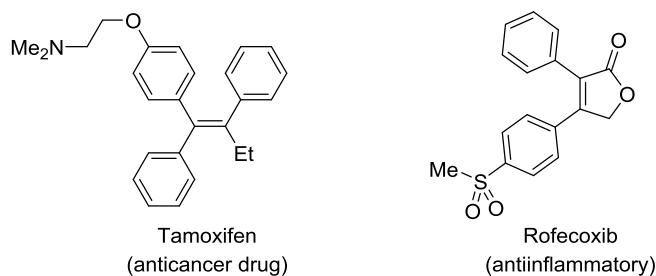




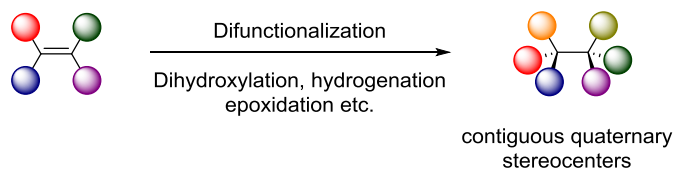
## II-2. C-H アルケニル化/配向基転位反応

4 置換アルケンには医薬品等の生物活性物質にみられる骨格であり、乳がん治療薬として古くから用いられるタモキシフェン等が知られている<sup>44</sup>。また、4 置換アルケンに対し、オレフィンのジヒドロキシル化<sup>45</sup>やエポキシ化<sup>46</sup>、水素添加反応<sup>47</sup>などを行えば 2 連続 4 級炭素などの立体選択的な構築も可能となる。これらの理由から、4 置換アルケンの構築法は古くから研究が盛んにおこなわれており、有機化学者の興味を引き付けてきた(Figure 6.)<sup>48</sup>。

### Biologically active tetrasubstituted alkenes



### Synthetic utilities of tetrasubstituted alkenes

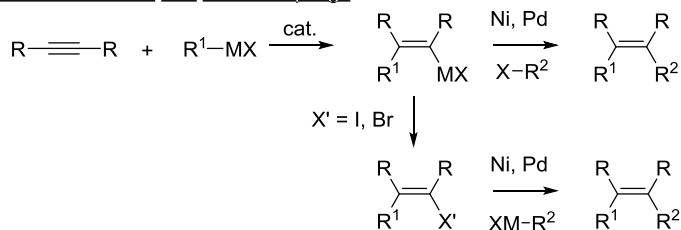


**Figure 6.** Tetrasubstituted alkenes

4 置換アルケンを信頼性高く立体選択的に構築する方法は大きく 2 種類に大別される (Scheme 23.)。1 つ目はアルキンのカルボメタレーションを経由する手法である<sup>49</sup>。アルキンに対し触媒存在下にて有機金属試薬が付加したのちに、続いてカップリング反応を行う

### Scheme 23. How to construct tetrasubstituted alkenes

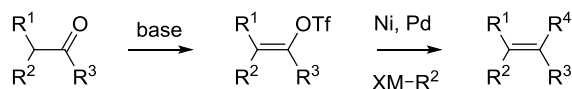
#### Carbometalation and cross-couplings



#### Drawbacks

- Highly reactive reagents
- Narrow substrate scope
- Multistep synthesis

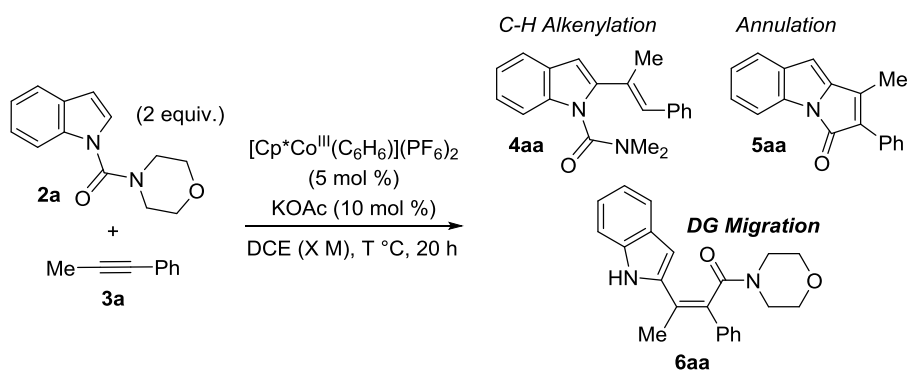
#### Enolate formation and cross-coupling



か、一度ヨウ化物や臭化物として単離した後にカップリング反応を行う手法である。2つ目はエノラートを経由する手法である。ケトンやエステルより立体選択的にエノラートを形成し、トリフラートなどで補足することで、続くカップリング反応により置換基を導入する手法である<sup>50</sup>。これらの方法は4置換アルケンを立体選択的に構築する手法として広く研究が行われているが、高反応性の試薬を用いる点、そのために基質一般性に欠ける点、カップリング反応を多用するなど多段階合成が必要となる点で改善の余地を残していた。

以上の観点から、化合物としても興味深い構造であるため、実際に反応条件の検討を行った(Table 1)。環化反応の最適条件を entry 1 に示している。130 °Cにおいては環化体が高い選択性で得られる。反応機構解析で考察したように、高温条件下では直接的なアミンの脱離および配向基転位体から環化体への平衡反応が進行していると考えられるため、反応温度を 100 °Cに低下させたところ(entry 2)、予想通り目的とする配向基転位体が 37%収率にて得られた。しかしながら、依然として環化体は生成しており、さらに反応温度を低下させたことにより配向基への付加反応も抑制され C-H アルケニル化体の生成比率も上昇する結果となった。さらに反応温度を 90 °Cまで低下させた場合(entry 3)、環化体は全く生成せず、配向基転位体と C-H アルケニル化体のみが観測されたが、選択性は満足できるものではなかった。次に、分子間反応であるアルケニルコバルト種のプロトン化を防ぎ、C-H アルケニル化体の生成を抑制すべく、さらに低濃度下(0.05 M、100 °C)にて反応を行った(entry 4)。この場合、配向基転位体を中程度の選択性で与え、C-H アルケニル化体は 10%にとどまり、環化体は観測されなかった。反応性の向上を目指し、反応温度を 110 °Cに変更したが、この

**Table 1.** Initial optimiazation of reaction conditions



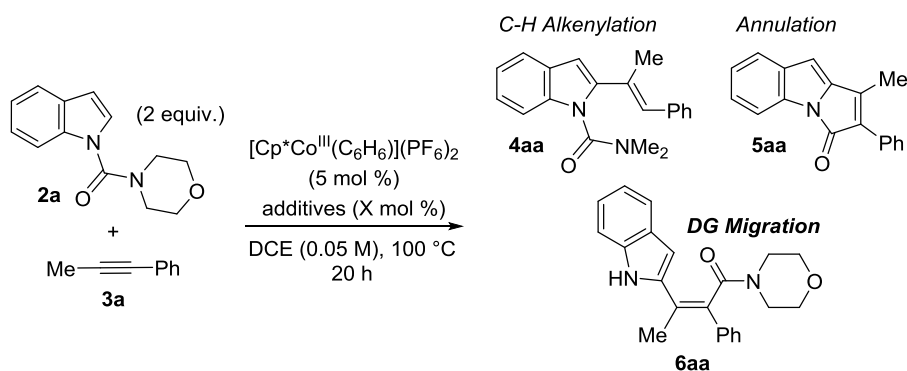
| entry | X M    | T °C   | % yield <sup>a</sup> |     |     |
|-------|--------|--------|----------------------|-----|-----|
|       |        |        | 4aa                  | 5aa | 6aa |
| 1     | 0.1 M  | 130 °C | 10%                  | 82% | 0%  |
| 2     | 0.1 M  | 100 °C | 22%                  | 23% | 37% |
| 3     | 0.1 M  | 90 °C  | 25%                  | 0%  | 30% |
| 4     | 0.05 M | 100 °C | 10%                  | 0%  | 40% |
| 5     | 0.05 M | 110 °C | 6%                   | 3%  | 25% |

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR

場合は反応性が向上しなかったことに加え、わずかながら環化体の生成が確認された。反応温度と濃度に関するこれ以上の検討を行っても改善は見込めなかった。

次に、プロトン化を抑制する目的で塩基の検討も行った(Table 2.)。酢酸の水中の pKa が 4.75 なのに対し、プロピオン酸は 4.87 である。そのため、プロピオン酸イオンを用いて反応を行えば、系中に放出されるプロピオン酸は酸性度が低くアルケニルコバルト種のプロトン化が進行しづらくなると仮定した。実際にプロピオン酸ナトリウム、プロピオン酸カリウムを用いて検討を行ったところ(entries 1,2)、後者は反応が一切進行せず、プロピオン酸ナトリウムの場合も反応は進行するものの大きく反応性が低下した。これは、酢酸に比べてわずかながら立体障害が大きくなったため C-H 結合が切断できなくなったからだと考えている。系中に放出される酢酸を捕捉しプロトン化を抑える目的でカーボネートや 2,6-di-*t*Bu ピリジンを加え検討を行った(entries 3-7)。カーボネートを用いた場合はナトリウム、セシウムカーボネートの場合のみ反応が進行し、たしかにアルケニル化体が全く観測されず目的物のみを与えたが、反応性も大きく低下する結果となった。ピリジン系の塩基の場合は、塩基を加えない場合とほとんど同じ結果になるか、反応性が低下するのみであった。

**Table 2.** Addition of stronger bases



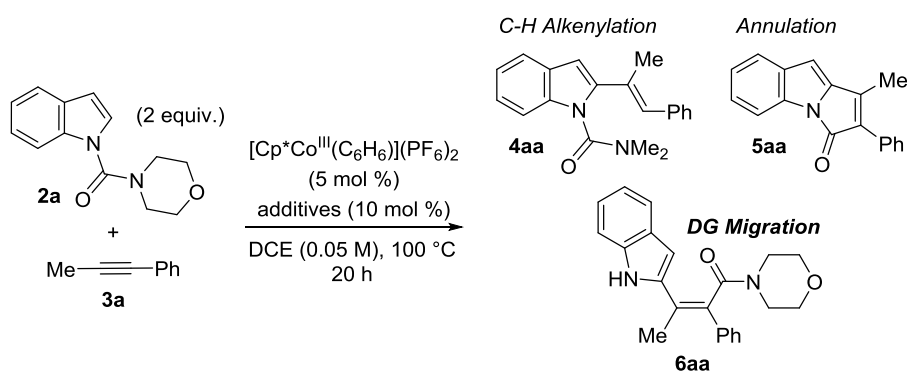
| entry | additives (X mol %)                                     | % yield <sup>a</sup> |     |     |
|-------|---------------------------------------------------------|----------------------|-----|-----|
|       |                                                         | 4aa                  | 5aa | 6aa |
| 1     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COONa (10)              | 7%                   | 0%  | 16% |
| 2     | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOK (10)               | 0%                   | 0%  | 0%  |
| 3     | KOAc (10) + Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)        | 0%                   | 0%  | 25% |
| 4     | KOAc (10) + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)         | 0%                   | 0%  | 0%  |
| 5     | KOAc (10) + Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)        | 0%                   | 0%  | 5%  |
| 6     | KOAc (10) + 2,6- <i>t</i> Bu <sub>2</sub> pyridine (20) | 15%                  | 0%  | 42% |
| 7     | KOAc (10) + 2,6- <i>t</i> Bu <sub>2</sub> pyridine (50) | 10%                  | 0%  | 21% |

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR

置換基による酸性度の調整が可能な安息香酸誘導体のカリウム塩に関しても検討を行った(Table 3.)。インドールに関しては安息香酸カリウムおよびパラトリフルオロメチル、パラヨード、パラメトキシ安息香酸カリウムいずれを用いた場合も反応は一切進行せず、原料

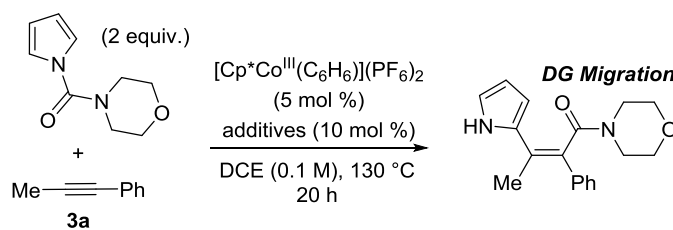
のみが回収された。これはプロピオン酸を用いた場合と同様に立体障害のために C-H 結合の切断が進行しなかったためだと考えている。同様の反応条件を、立体障害が小さいと考えられるピロールに対しても適応したところ、安息香酸とパラヨード安息香酸カリウムの場合に反応は進行したものの選択性は低かった。この際、酸性度が高いパラヨード安息香酸の場合にアルケニル化体の比率が向上していることから酸性度が高いほどアルケニルコバルト種のプロトン化が進行しやすいものと考えている。

**Table 3. Benzoate derivatives**



| entry | additives (pKa)                                              | % yield <sup>a</sup> |     |     |
|-------|--------------------------------------------------------------|----------------------|-----|-----|
|       |                                                              | 4aa                  | 5aa | 6aa |
| 1     | 4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOK (3.66) | 0%                   | 0%  | 0%  |
| 2     | 4-I-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOK (4.02)                | 0%                   | 0%  | 0%  |
| 3     | PhCOOK (4.19)                                                | 0%                   | 0%  | 0%  |
| 4     | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOK (4.46)              | 0%                   | 0%  | 0%  |

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR



| entry | additives (pKa)                                              | % yield <sup>a</sup> |              |
|-------|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|
|       |                                                              | alkenylation         | DG migration |
| 1     | 4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOK (3.66) | 0%                   | 0%           |
| 2     | 4-I-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOK (4.02)                | 33%                  | 15%          |
| 3     | PhCOOK (4.19)                                                | 29%                  | 29%          |
| 4     | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOK (4.46)              | 0%                   | 0%           |

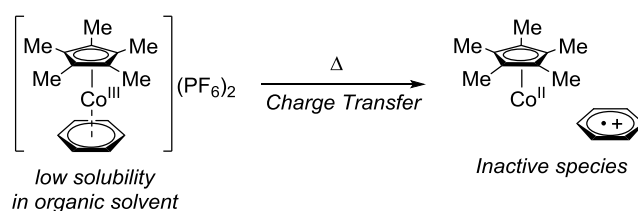
<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR

以上のように、反応条件や添加物に関して検討を行ったが、十分な反応性と選択性を得ることはできなかった。配向基への付加反応の促進には低濃度条件が必要であり、環化体への平衡を抑制するためには低温条件が必要となる。これらの条件下では、

[Cp\*Co<sup>III</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> 触媒は十分な反応性を有しておらず、収率が上昇しないと考えた。そこでコバルト触媒の構造を最適化することで、十分な反応性を獲得することを次の目標とした。

これまで用いてきた[Cp\*Co<sup>III</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> 触媒は系中にて加熱することで、3 座配位子としてコバルト中心に強く配位するベンゼンをコバルト中心から放出する必要がある。メタルアレーン錯体においては、アレーン配位子から中心金属に電荷移動が起きることが知られており<sup>51</sup>、[Cp\*Co<sup>III</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> 触媒においてもベンゼンが熱解離する際に 1 電子移動が起き一部が Co<sup>II</sup> 錯体に変化している可能性がある。Co<sup>II</sup> 錯体に関しては触媒活性がないと考えられ、反応性を低下させている原因だと考えられる。また、[Cp\*Co<sup>III</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> 触媒の有機溶媒に対する溶解性は低く、先に述べた触媒失活の経路と合わせて低反応性の原因と考えられた(Scheme 24.)。

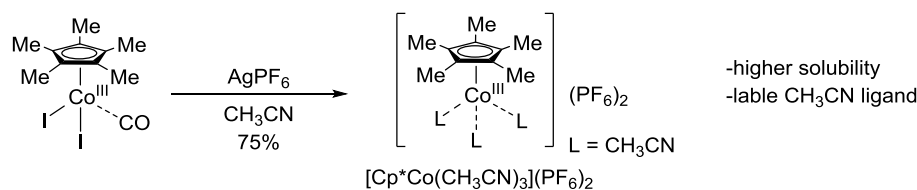
**Scheme 24.** Low reactivity of [Cp\*Co<sup>III</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> complex



Charge transfer in metal-arene complex: Kochi, J. K. *et al. Coord. Chem. Rev.* 2000, 831.

そこで溶解性の改善とリガンド交換が円滑に進行することが期待できるアセトニトリル錯体に注目した(Scheme 25.)。アセトニトリル錯体はジヨードカルボニル錯体に対し、アセトニトリル中、銀塩を作用させることで調整可能である<sup>52</sup>。この手法では様々なカウンターイオンを有する触媒を調整可能であるため、実際に合成し検討を行った。

**Scheme 25.** Preparation of [Cp\*Co<sup>III</sup>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> complex

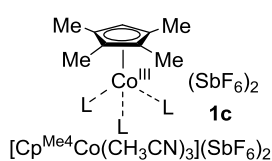
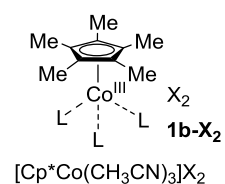
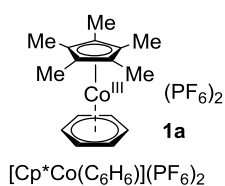
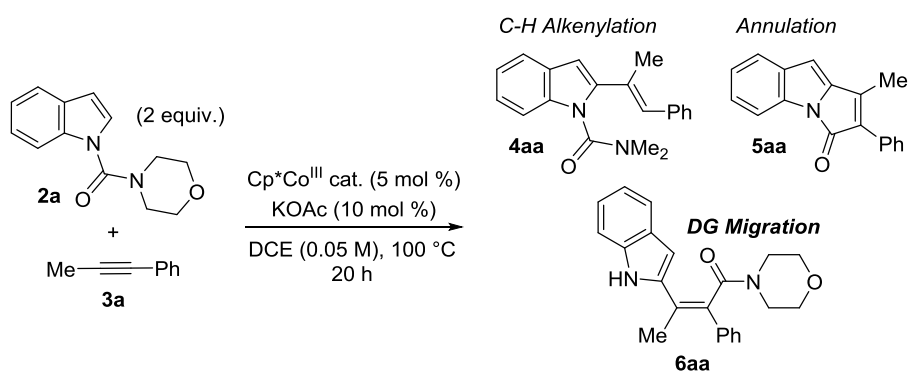


White, C. *et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1979, 1524.

まずカウンターアニオンについて検討を行った(Table 4.)ところ、[Cp\*Co<sup>III</sup>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> にくらべ、ほとんどすべての場合において選択性が悪化することなく反応性の向上がみられた。そのなかでもヘキサフルオロアンチモネートをカウンターイオンとして有する際に最良の反応性をしめし、69%収率にて目的物を与えた(entries 2-6)。さらなる反応性の向上を目指し、Cp リガンドに関しても検討を行った。メチル基を 1 つ減らしたテトラメチルシクロ

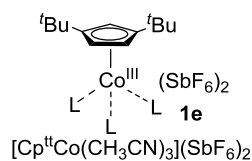
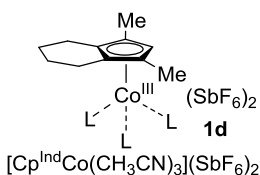
ペンタジェニル基( $\text{Cp}^{\text{Me4}}$ )をリガンドとした場合は、リガンドによる電子供与が十分でなく高原子価コバルト触媒の安定性が大きく損なわれるために反応性が大きく低下した(entry 7)。そこでメチル基を 1 つ減らしながらもシクロヘキサン環を有するインデニル型のリガンド( $\text{Cp}^{\text{Ind}}$ )を配位子としたところ、反応性の低下と選択性の悪化がみられた(entry 8)。これは、置換基が 1 つ減少したことで触媒の安定性が低下し反応性も低下したうえに、立体障害が少なくなったために酢酸が近づきやすくなりアルケニルコバルト種のプロトン化が容易に進行するためアルケニル化体の比率が上昇したと考えている。*t*Bu 基が 2 つ置換した Cp リガンド( $\text{Cp}^{\text{tBu}}$ )は、ロジウム触媒に用いた場合は高い反応性を示すことが一部の反応において報告されているが<sup>19</sup>、コバルト触媒に用いた場合は Cp リガンドと反応場がより近接しているため立体障害の効果を大きく受け、反応は全く進行しなかった(entry 9)。Cp リガンドによる反応性の向上は期待できないと判断し、コバルト触媒 **1b-SbF<sub>6</sub>** を用いて再度反応条件の検討を行ったところ、5 mol % の酢酸カリウムを用いた際に最良の反応性および選択性にて目的物が得られることを見出した。

**Table 4.** Optimization of  $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$  acetonitrile catalysts



| entry                 | Cp*Co <sup>III</sup> cat.                           | 4aa       | 5aa       | 6aa        |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|
| 1                     | <b>1a</b>                                           | 10%       | 0%        | 40%        |
| 2                     | <b>1b-PF<sub>6</sub></b>                            | 6%        | 5%        | 50%        |
| 3                     | <b>1b-BF<sub>4</sub></b>                            | 6%        | 4%        | 50%        |
| 4                     | <b>1b-B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub></b> | 0%        | 0%        | 32%        |
| 5                     | <b>1b-OTf</b>                                       | 3%        | 3%        | 53%        |
| 6                     | <b>1b-SbF<sub>6</sub></b>                           | 5%        | 7%        | 69%        |
| 7                     | <b>1c</b>                                           | 0%        | 8%        | 0%         |
| 8                     | <b>1d</b>                                           | 2%        | 14%       | 15%        |
| 9                     | <b>1e</b>                                           | 0%        | 0%        | 0%         |
| <b>10<sup>b</sup></b> | <b>1b-SbF<sub>6</sub></b>                           | <b>6%</b> | <b>5%</b> | <b>80%</b> |

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR <sup>b</sup>5 mol % of KOAc was used.



ここで、アセトニトリル錯体の効果について検証すべく、コントロール実験を行った (Table 5.)。アレーン錯体を用いた際に、15 mol %のアセトニトリルを添加した場合、反応性は全く改善されなかった(entry 2)。この結果よりアセトニトリルが配位子として何らかの反応中間体を安定化しているわけではないことがわかる。また、アセトニトリル錯体を用いた際に、5 mol %のベンゼンを加えても反応性は悪化しなかった(entry 4)。この結果よりベンゼンが配位子としてコバルトに配位し反応性を低下させているわけでもないことがわかった。以上の結果より、アセトニトリル錯体を用いることで、アレーン錯体からベンゼンが熱解離する際に触媒失活を起こす経路を抑制したことが高反応性に大きく寄与しているのではないかと考えている。

**Table 5.** Effect of acetonitrile complex

| Entry | Cp*Co Cat.                                                               | additive                      | 4aa | 5aa | 6aa |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|
| 1     | [Cp*Co(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>   | none                          | 10% | 0%  | 40% |
| 2     | [Cp*Co(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>   | CH <sub>3</sub> CN (15 mol %) | 13% | 0%  | 34% |
| 3     | [Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> | none                          | 6%  | 5%  | 50% |
| 4     | [Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> | benzene (5 mol %)             | 10% | 5%  | 68% |

最適条件を見出したので、次に基質一般性を検討した。まずアルキンに関して検討を行った (Table 6.)。1-フェニルプロピンのフェニル基上に電子供与基や電子求引基が置換していても問題なく目的物を与えた (entries 1-5)。電子求引基を有する場合はその誘起効果によりアルケニルコバルト種における炭素-コバルト結合の求核力が低下したためかアルケニル化体を生成してしまうため、0.033 Mにて反応を行う必要があった。ナフチル基のようなかさ高いアリール基が置換していても良好な収率にて目的物を与えた (entries 6, 7)。1-フェニル-1-ブチンや 1-フェニル 1-ペンチンを用いた場合も問題なく反応は進行し、完璧な立体選択性にて 4 置換アルケンを生成した (entries 8, 9)。ジアリールアルキンを用いた場合も反応は進行するが、100 °Cにおいては熱力学的に安定な環化体を与えてしまうため、90 °Cに変更したところ、電子供与基、電子求引基いずれが置換している場合も高い収率で目的物を与えた (entries 10-13)。末端にシリル基で保護された水酸基を有していても、保護基を損なうことなく良好な収率で目的物を与えた (entry 14)。チオフエンを有するアルキンを用いた場合も完璧な立体選択性で反応は進行し、インドールとチオフエンといった二つの複素芳香環を有する 4 置換アルケンを高収率で構築できた (entry 15)。TMS-フェニルアセチレンを用いた場合も問題なく 4 置換アルケンを与えた。本化合物をカップリング反応条件に付すことでさ

らに炭素鎖を導入できると考えられる(entry 16)。ジアルキルアルキンを用いた場合はアルケニルコバルト種のプロトン化が進行してしまうため、目的物は一切観測されなかった(entry 17)。ジアルキルアルキンの場合は、生成するアルケニルコバルト種の塩基性が高すぎるために配向基への付加反応よりもプロトン化が速く進行してしまうことが原因だと考えている。末端アルキンを用いた場合は全く反応が進行せず原料が回収されたのみであった(entry 18)。

**Table 6.** Substrate scope of alkynes

| Entry           | R <sup>1</sup>                        | R <sup>2</sup>                                     | 3  | 6   | % Yield |
|-----------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 1               | Me                                    | Ph                                                 | 3a | 6aa | 74      |
| 2               | Me                                    | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 3b | 6ab | 55      |
| 3 <sup>a</sup>  | Me                                    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 3c | 6ac | 77      |
| 4 <sup>a</sup>  | Me                                    | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me              | 3d | 6ad | 58      |
| 5 <sup>a</sup>  | Me                                    | 4-CO <sub>2</sub> Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 3e | 6ae | 74      |
| 6               | Me                                    | 2-naphthyl                                         | 3f | 6af | 71      |
| 7               | Me                                    | 6-MeO-naphth-2-yl                                  | 3g | 6ag | 69      |
| 8               | Et                                    | Ph                                                 | 3h | 6ah | 76      |
| 9               | Pr                                    | Ph                                                 | 3i | 6ai | 69      |
| 10 <sup>b</sup> | Ph                                    | Ph                                                 | 3j | 6aj | 87      |
| 11 <sup>b</sup> | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>    | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 3k | 6ak | 85      |
| 12 <sup>b</sup> | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>    | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 3l | 6al | 71      |
| 13 <sup>b</sup> | 4-TMS-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 4-TMS-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 3m | 6am | 99      |
| 14              | TBDPSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | Ph                                                 | 3n | 6an | 76      |
| 15              | Bu                                    | 2-thienyl                                          | 3o | 6ao | 70      |
| 16              | TMS                                   | Ph                                                 | 3p | 6ap | 54      |
| 17              | Pr                                    | Pr                                                 | 3q | 6aq | 0       |
| 18              | H                                     | Ph                                                 | 3r | 6ar | 0       |

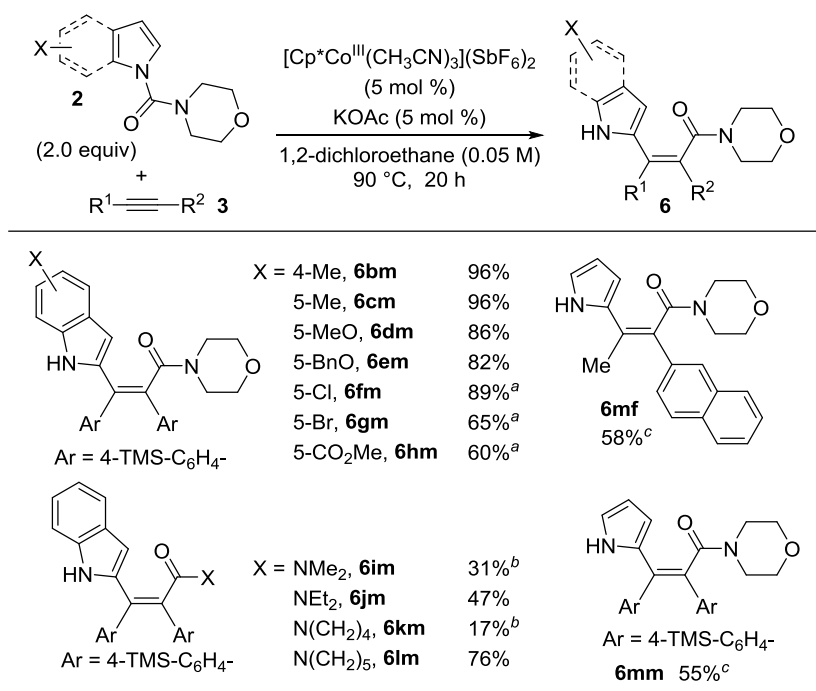
<sup>a</sup>Reaction was run at 0.033 M. <sup>b</sup>Reaction was run at 90 °C.

インドールについても基質一般性の検討を行った(Table 7.)。電子供与基が置換したインドールを用いた場合は高い収率で目的物を与えた。一方で、電子求引基が置換したインドールの場合は、80 °C、12 hにて反応を行うことで環化体への平衡を抑制する必要があったがいずれも中程度から良好な収率にて目的物を与えた。本反応はモルフォリンアミド以外の配向基に対しても適応可能であり、反応性は配向基によって大きく変化するが、ジメチルアミド、ジエチルアミド、シクロペンチルアミド、シクロヘキシルアミドが転位した生成物を与えた。モルフォリンアミドが最もよい反応性をしめす理由としては次のように考察している。モルフォリンの酸素原子はアルケニルコバルト種においてコバルト中心に配位し得る位置に存在している(Figure 7.)。この配位により出発物質のインドールが3座配位子としてアルケニルコバルト種を安定化している効果が考えられる。また、この際、配向基



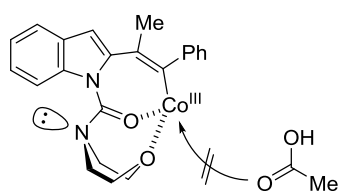
アミドの窒素の非共有電子対とカルボニル炭素は共役できない位置関係になっており、アミドの求電子性が増大している可能性も示唆される。さらに、アルケニルコバルト種のプロトン化においては酢酸がコバルト触媒に一度配位し、その後プロトン化が進行する経路が計算結果により妥当だと示されている。そのため、モルフォリンアミドの酸素原子の配位により酢酸の接近が妨げられている可能性も考えられる。しかしながらシクロヘキシルアミドの場合も高反応性を示すので単に立体的要因のみで決定されている可能性もあると考えられる。また、本反応はピロールに適応することも可能であり中程度の収率ではあるが4置換アルケンを与えた。通常、ピロールのC-H官能基化において、窒素上に配向基を導入した場合は2つのC-H結合において官能基化が進行することが問題となるが<sup>53</sup>、本反応においては、1度目のC-H官能基化後に連続的に配向基が転位するため、1回目のC-H官能基化のみが進行する。同様に、カルバゾール、ピリドン、フェノールに対しても本条件を適応したが、C-H結合が全く切断できず、配向基転位体は観測できなかった(Scheme 26.)。

**Table 7.** Substrate scope of indoles and pyrrole



<sup>a</sup>Reaction was run at 80 °C for 12 h. <sup>b</sup>Reaction was run at 100 °C.

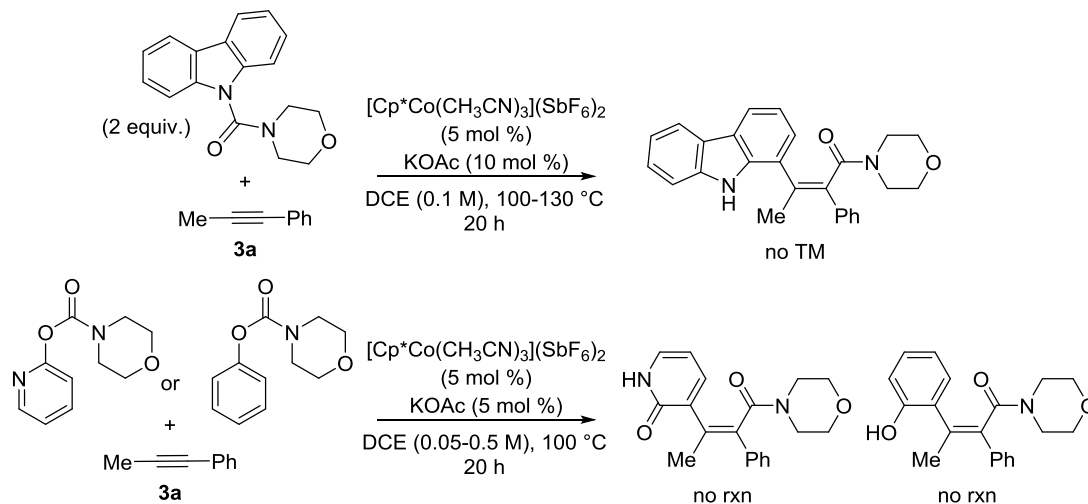
<sup>c</sup>Reaction was run with KOAc (10 mol %) at 0.1 M.



- Alkenyl-Co species is stabilized by oxygen coordination.
- Twisted amide might have higher electrophilicity.
- Oxygen coordination prevents acetate approach.

**Figure 7.** How morpholinocarbonyl DG shows better reactivity

**Scheme 26. Failed substrates**



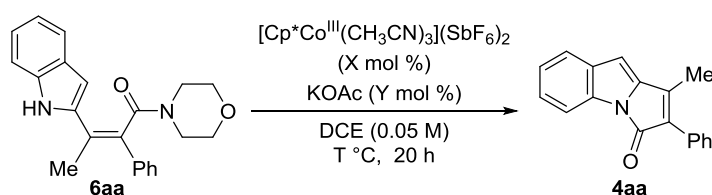
反応機構に関してさらに情報を得るべく、単離した配向基転位体を用いて検討した (Table 8.). 環化反応の最適条件である 130 °Cにて Cp\*Co<sup>III</sup> 触媒および酢酸カリウムを配向基転位体 (**6aa**) に対し加え加熱したところ、ほぼ定量的に環化体 (**4aa**) を与えることが分かった (entry 1). これは前章で述べたように配向基転位体から環化体への平衡反応が存在することを示している。酢酸カリウムのみを加えて加熱した場合は 130 °Cでさえ完全には環化が進行しなかったことより、この平衡反応にも両触媒が必要となることが示唆される (entry 2). 100 °Cにおいては環化体への平衡反応は進行しないと予想し、両触媒を加えて検討を行った (entry 3). しかしながら本条件においては 130 °Cの場合と比較し完全ではなかったものの、予想外にも 70%収率にて環化反応が進行した。実際の最適条件下においてはインドール (**2a**) を 2 等量加えており、これがコバルト触媒に配位するかメタラサイクルを形成することによって環化反応を抑制している可能性を考慮し、1 等量のインドールを加えて検討を行った (entry 4). 結果として、インドールを加えた条件下においては、環化体への平衡反応は大きく抑制される結果となった。以上の結果より、そもそも配向基転位反応条件下である 100 °Cにおいては速度論的に有利な配向基転位反応が有利であることに加え、コバルト触媒がインドールによって捕捉されていることにより平衡反応が抑制されている可能性が示唆された。

また配向基転位反応においては、非対称アルキンを用いた場合にも、すべての場合において位置異性体が観測されていない。この理由に関しては以下のように考察している。

まず、アルキンの挿入段階に関して、アリール基が置換している場合にはコバルト触媒がアリール基の置換した炭素に結合する方が有利である (Figure 8.). 計算結果としてもそちらのほうが 1 kcal/mol 有利であることがわかっている<sup>54</sup>. この理由としては、挿入の過程でアリール基の  $\pi$  電子とコバルトの d 軌道が相互作用していることなどが考えられる。次にアルキンの挿入方向によって 2 種類のアルケニルコバルト種 **A** および **B** が生成する可能性が考えられるが、アルケニルコバルト種 **B** においては **A** の場合と異なりプロトン化が速い

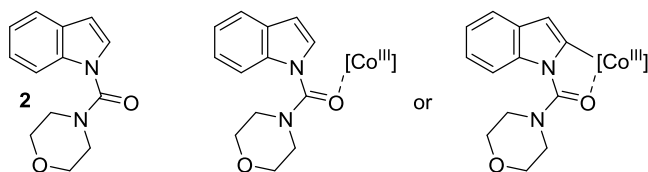
ため配向基への付加反応が進行せずアルケニル化体を与えるため **B** 由来の配向基転位体は生成しえない。以上のように挿入段階、および挿入後の反応性の二段階において位置異性体の形成は不利であるため完璧な位置選択性で反応は進行し、さらにインドールと配向基はシス選択的にアルキンに対して導入されるため、完璧な立体選択性にて 4 置換アルケンを与えていると考えられる。

**Table 8.** Annulation starting from DG migration

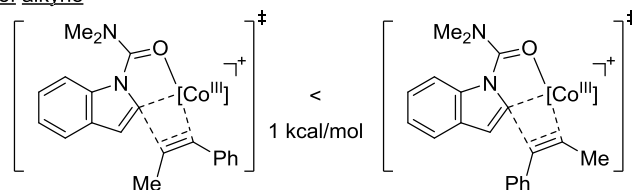


| Entry          | X mol % | Y mol %  | T °C   | 6aa | 4aa |
|----------------|---------|----------|--------|-----|-----|
| 1              | 5 mol % | 20 mol % | 130 °C | 0%  | 98% |
| 2              | 0 mol % | 20 mol % | 130 °C | 14% | 84% |
| 3              | 5 mol % | 20 mol % | 100 °C | 28% | 70% |
| 4 <sup>a</sup> | 5 mol % | 10 mol % | 100 °C | 69% | 21% |

<sup>a</sup>Reaction was run with 1 equiv. of indole **2**.



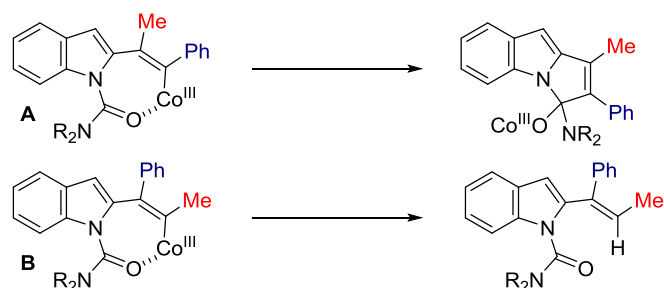
Insertion of alkyne



$\Delta G^{393K}$  using M06-level DFT calculations

Sakata, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *et al. J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7379.

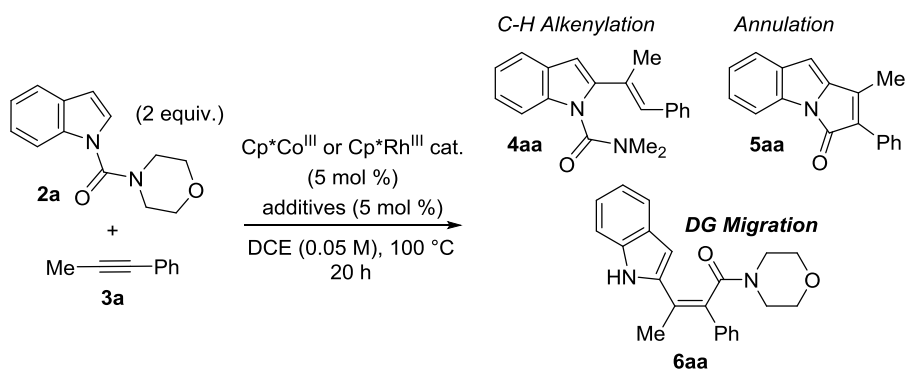
Reactivity of alkenyl-Co species



**Figure 8.** Selectivity of alkyne insertion and reactivity of alkenyl-Co species

最後に、この配向基転位反応がロジウム触媒では進行しないことを確認した(Table 9)。[Cp\*Rh<sup>III</sup>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>](SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>を用い、添加剤として酢酸カリウム、酢酸セシウム、ピバル酸セシウムを加えても(entries 2-4)、まったく反応が進行しないか、C-Hアルケニル化のみが進行する結果となった。この結果より、配向基転位反応に関してもコバルト触媒特異的な求核力により初めて実現された反応であることを確認した<sup>55</sup>。

**Table 9.** DG migration with Cp\*Rh<sup>III</sup> catalyst



| Entry | Catalyst                                                                  | additive | 4aa | 5aa | 6aa |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|----------|-----|-----|-----|
| 1     | [Cp*Co(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> ](SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> | KOAc     | 6%  | 5%  | 80% |
| 2     | [Cp*Rh(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> ](SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> | KOAc     | 0%  | 0%  | 0%  |
| 3     | [Cp*Rh(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> ](SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> | CsOAc    | 3%  | 0%  | 0%  |
| 4     | [Cp*Rh(CH <sub>3</sub> CN) <sub>3</sub> ](SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> | CsOPiv   | 8%  | 0%  | 0%  |

### II-3. 参考文献

36. (a) 池本英也 修士論文 (2015 年 3 月、東京大学薬学系研究科) (b) Tauchert, M. E.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1482.
37. Kuninobu, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13498.
38. Fukutani, T.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2009**, *34*, 5141.
39. Patureau, F. W.; Besset, T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154.
40. Muralirajan, K.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4169.
41. Li, B.-J.; Wang, H.-Y.; Zhu, Q.-L.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3948.
42. Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424.
43. Review on concerted metalation-deprotonation mechanism: (a) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118. (b) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
44. (a) Levenson, A. S.; Jordan, V. C. *Eur. J. Cancer* **1999**, *35*, 1628. (b) Prasit, P.; Wang, Z.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Ethier, D.; Evans, J. F.; Ford-Hutchinson, A. W.; Gauthier, J. Y.; Gordon, R.; Guay, J.; Gresser, M.; Kargman, S.; Kennedy, B.; Leblanc, Y.; Leger, S.; Mancini, J.; O'Neill, G. P.; Ouellet, M.; Percival, M. D.; Perrier, H.; Riendeau, D.; Rodger, I.; Tagari, P.; Therien, M.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.-J.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Boyce, S.; Rupniak, N.; Forrest, M.; Visco, D.; Patrick, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1773. (c) Rychlet Elliot, M.; Dhimane, A.-L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427. (d) Arnone, A.; Brambilla, U.; Nasini, G.; de Pava, O. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13357.
45. For reports on asymmetric dihydroxylation of tetrasubstituted alkenes: (a) Morikawa, K.; Park, J.; Andersson, P. G.; Hashiyama, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463. (b) Dębler, C.; Mehlretter, G. M.; Sundermeier, U.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10289. For a review on asymmetric dihydroxylation: (c) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
46. For reports on epoxidation of tetrasubstituted alkenes: (a) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5123. (b) Poon, T.; Mundy, B. P.; Favaloro, F. G.; Goudreau, C. A.; Greenberg, A.; Sullivan, R. *Synthesis* **1998**, 832. For a review on asymmetric epoxidation, see: (c) Xia, Q.-H.; Ge, H.-Q.; Ye, C.-P.; Liu, Z.-M.; Su, K.-X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603.
47. For recent reports on hydrogenation of tetrasubstituted alkenes: (a) Woodmansee, D. H.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7912. (b) Zou, Y.; Millar, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4224. (c) Cardinal, S.; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5178. For a report on asymmetric hydrogenation: (d) Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*,

9570.

48. For reviews on the synthesis of tetrasubstituted alkenes: (a) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698. (b) Negishi, E.; Hunag, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474.
49. For recent report on the synthesis of all-carbon tetrasubstituted Alkenes *via* carbometalation of alkyne: Xue, F.; Zhao, J.; Hor, T. S. A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3189.
50. For recent report on the synthesis of all-carbon tetrasubstituted Alkenes *via* enolate formation: (a) You, W.; Li, Y.; Brown, M. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1610. (b) Kotek, V.; Dvořáková, H.; Tobrman, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 608.
51. Hubig, S. M.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 831.
52. Fairhurst, G.; White, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 1524.
53. (a) Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072. (b) Li, B.; Ma, J.; Xie, W.; Song, H.; Xu, S.; Wang, B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1863. (c) Tang, C.-Y.; Tao, Y.; Wu, X.-Y.; Sha, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 609. (d) Yang, L.; Zhang, G.; Huang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1509.
54. Sakata, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *et al. J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7379.
55. Ikemoto, H.; Tanaka, R.; Sakata, K.; Kanai, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7156.

### III. 総括

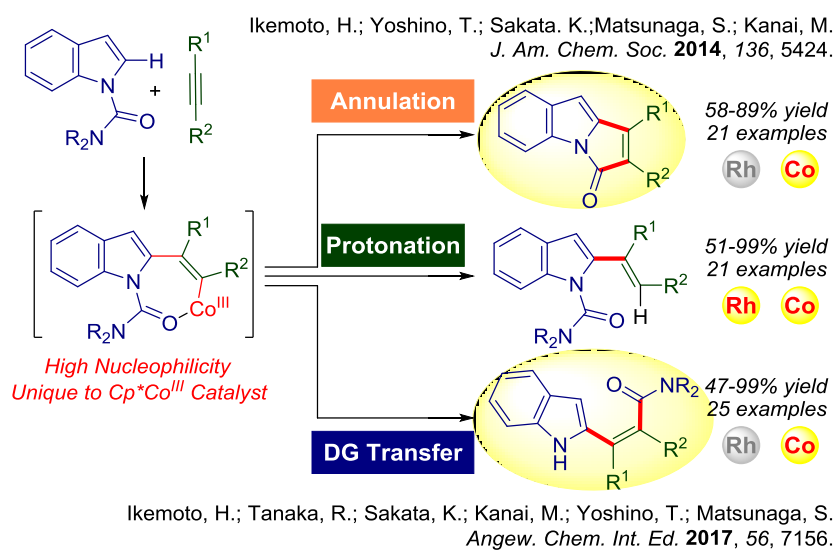
私は有機合成化学の発展において C-H 官能基化反応がさらに大きな役割を果たすために解決すべき課題に対してアプローチすることとし研究を開始した。

まず第 1 列遷移金属触媒による C-H 官能基化反応を達成し、触媒コストの面での解決策を示すことができた。

第二に、その触媒が単に後期遷移金属触媒の代替触媒に終わるわけではなく、第 1 列遷移金属触媒が潜在的に有する新規反応性を見出すに至った。コバルト触媒を用いた場合に、ロジウム触媒と同様の C-H アルケニル化が進行するのみならず、環化反応も進行することも見出した。

このコバルト触媒特異的反応性は C-H 官能基化が抱えるもう 1 つの大きな課題である配向基の必要性に対して 1 つの解決策を提示することにもつながった。すなわち、同様の出発物質を用いる場合に配向基転位反応を進行させることも可能であった。

これらの反応の開発は、今後の C-H 官能基化反応の発展において戦略的に課題を解決する方法論・思考法を提示し、創薬研究や最終的には人類の未来に貢献しうる結果であると考えている。



## IV. Experimental Section

### Experimental Section

**General:** Infrared (IR) spectra were recorded on JASCO FT/IR 410 spectrophotometer and JASCO FT/IR 5300 spectrophotometer. NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometer, JNM-ECX500 spectrometer, and JNM-ECA500 spectrometer. Chemical shifts in CDCl<sub>3</sub> were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for <sup>1</sup>H NMR) and CDCl<sub>3</sub> (77.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer. Column chromatography was performed with Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh) or silica gel Merck 60 (230–400 mesh ASTM). Commercially available anhydrous acetonitrile (Wako Ltd., anhydrous grade) stored over activated molecular sieves 4A under argon atmosphere was used for the synthesis of cobalt complexes. 1,2-Dichloroethane (DCE) (Aldrich, anhydrous grade) was used after degassed. Other solvents were purchased from Wako or Kanto, and preserved under argon atmosphere. They were used without any manipulation. Tetrahydrofuran (THF) was purified by Glass Contour solvent purification system before use. All other commercially available reagents were used as received, except that commercially available alkynes were purified through distillation. Carbamoyl-protected indoles **2** were prepared by following the same procedure as described in the literature.<sup>[1]</sup> Commercially unavailable alkynes were prepared by following the same procedure as described in the literature.<sup>[2,3]</sup> Cobalt catalysts **1a**<sup>[4]</sup> and **1b**<sup>[5]</sup> were synthesized according to the literatures.

[1] Illi, V. O. *Synthesis* **1979**, 387.

[2] Okuno, Y; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3951.

[3] Takimoto, M; Usami, S.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18226.

[4] Yoshino, T.; Ikemoto, H; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207.

[5] Yu, D.-G.; Gensch, T.; de Azambuja, F.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722.

### General Procedure of Cobalt<sup>III</sup>-catalyzed C-H alkenylation/DG migration sequence

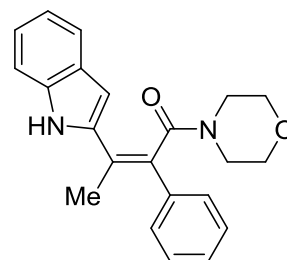
To a dried screw-capped vial were added indole **2** (0.40 mmol), alkyne **3** (0.20 mmol), KOAc (1.0 mg, 0.01 mmol), cobalt catalyst **1b-SbF<sub>6</sub>** (7.9 mg, 0.01 mmol), and 1,2-dichloroethane (4.0 mL) under Ar atmosphere. The vial was capped and the mixture



was heated at 100 °C for 20 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sat. EDTA·2Na *aq.* was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give a corresponding product **6**. The geometry of **6ad** was confirmed by a difference NOE experiment with irradiation at Me signal.

**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2-phenylbut-2-en-1-one**

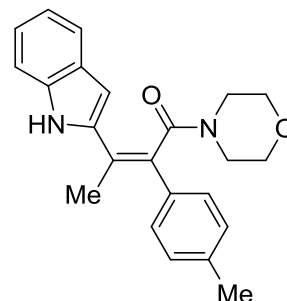
**(6aa)**: a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3290, 2964, 2929, 2852, 1616, 1459, 1112, 698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.21 (s, 3H), 2.80–3.85 (brm, 8H), 6.64 (s, 1H), 7.05–7.12 (m, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.33 (brd, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.38–7.42 (m, 4H), 7.58 (brd, 1H, *J* = 8.0 Hz), 9.07 (brs, 1H); <sup>13</sup>C



NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  19.0, 42.1, 47.2, 66.3, 66.4, 99.9, 103.5, 111.2, 120.2, 120.6, 123.0, 127.7, 127.9, 128.6, 128.9, 132.2, 136.3, 136.4, 137.4, 171.1; HRMS (ESD): *m/z* calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> [*M*+Na<sup>+</sup>]: 369.1573, found: 369.1562.

**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2-(*p*-tolyl)but-2-en-1-one**

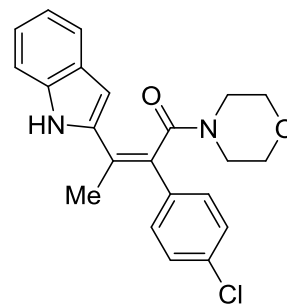
**(6ab)**: a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3288, 2976, 2921, 2852, 1615, 1459, 1112, 800, 754 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.80–3.83 (brm, 8H), 6.62 (s, 1H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.15–7.22 (m, 3H), 7.26–7.30 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.57 (brd, 1H, *J* = 7.5 Hz), 9.07 (brs, 1H); <sup>13</sup>C



NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  19.0, 21.2, 42.1, 47.2, 66.3, 66.4, 103.4, 111.1, 120.1, 120.6, 122.9, 127.3, 128.0, 128.7, 129.3, 132.2, 133.4, 136.3, 137.6, 137.8, 171.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub><sup>+</sup> [*M*+Na<sup>+</sup>]: 383.1730, found: 383.1735.

**(*Z*)-2-(4-chlorophenyl)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholinobut-2-en-1-one**

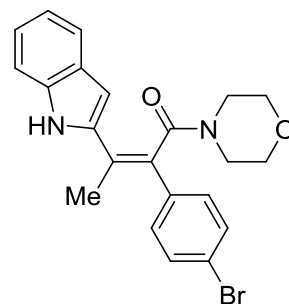
**(6ac)**: a pale yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3308, 2961, 2913, 1617, 1435, 1109, 813, 743 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.70–3.90 (brm, 8H), 6.65 (s, 1H), 7.07–7.13 (m, 1H), 7.17–7.22 (m, 1H), 7.30–7.38 (m, 3H), 7.39 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 7.58 (brd, 1H, *J* = 8.0 Hz), 9.01 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  19.0, 42.1, 47.2, 66.3, 66.4,



103.8, 111.2, 120.3, 120.7, 123.2, 127.9, 128.3, 128.8, 130.2, 130.9, 133.9, 134.8, 136.4, 137.1, 170.7; HRMS (ESD):  $m/z$  calculated for  $C_{22}H_{21}ClN_2NaO_2^+$   $[M+Na^+]$ : 403.1184, found: 403.1174.

**(*Z*)-2-(4-bromophenyl)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholinobut-2-en-**

**1-one (6ad):** a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3290, 2979, 2913, 2861, 1616, 1457, 1113, 799, 751  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.80–3.90 (brm, 8H), 6.64 (s, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.28 (dd, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, 2.3 Hz), 7.32 (brd, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.54 (dd, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, 2.3 Hz), 7.57 (brd, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 9.00 (brs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ,

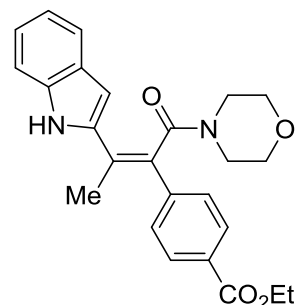


100 MHz)  $\delta$  19.0, 42.1, 47.2, 66.3, 66.4, 103.9, 111.2, 120.3, 120.8, 122.2, 123.7, 128.3, 130.5, 131.0, 131.8, 135.3, 136.4, 137.1, 140.8, 170.6; HRMS (ESD):  $m/z$  calculated for  $C_{22}H_{21}BrN_2NaO_2^+$   $[M+Na^+]$ : 447.0679, found: 447.0678.

**Ethyl**

**(*Z*)-4-(3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-1-oxobut-2-en-2-yl)benzo-**

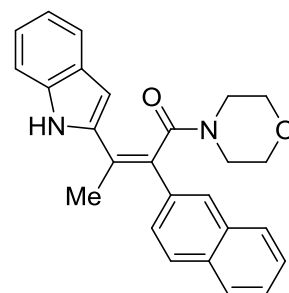
**ate (6ae):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3290, 2977, 2856, 1716, 1616, 1463, 1281, 1112, 743  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  1.41 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz), 2.22 (s, 3H), 2.80–3.90 (brm, 8H), 4.40 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.05–7.13 (m, 1H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.34 (brd, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.47 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.58 (brd, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 8.08 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz),



9.04 (brs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  14.3, 19.1, 42.2, 47.2, 61.1, 66.3, 66.3, 104.1, 111.2, 120.3, 120.8, 123.3, 127.9, 128.8, 128.9, 129.8, 129.9, 131.3, 136.5, 137.0, 141.0, 166.1, 170.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{25}H_{26}N_2NaO_4^+$   $[M+Na^+]$ : 441.1785, found: 441.1796.

**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2-(naphthalen-2-yl)but-2-en-**

**1-one (6af):** a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3308, 2974, 2909, 2861, 1617, 1109, 800, 743, 665  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.80–3.80 (brm, 8H), 6.68 (s, 1H), 7.08–7.12 (m, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.36 (brd, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.48–7.54 (m, 3H), 7.60 (brd, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.82–7.90 (m, 4H), 9.13 (brs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  19.1, 42.2, 47.3,

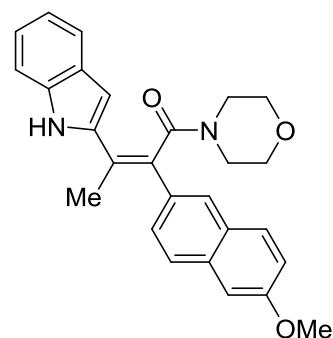


66.3, 66.4, 103.7, 111.2, 120.2, 120.7, 123.1, 126.5, 126.5, 126.6, 127.7, 128.0, 128.1,

128.1, 128.2, 128.2, 132.2, 132.7, 133.1, 133.8, 136.4, 137.5, 171.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{26}H_{24}N_2NaO_2^+$   $[M+Na^+]$ : 419.1730, found: 419.1734.

**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-1-morpholinobut-2-en-1-one (6ag):**

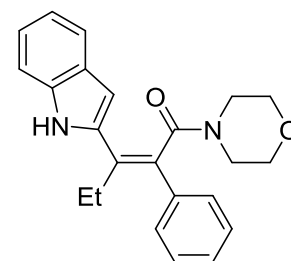
a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3303, 3052, 2965, 2900, 2855, 1616, 1458, 1230, 1112, 797  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.27 (s, 3H), 2.80–3.90 (brm, 8H), 3.93 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H,  $J$  = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.14–7.22 (m, 3H), 7.35 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.59 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.72–7.82 (m, 3H), 9.13 (brs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  19.1, 42.1,



47.3, 55.4, 66.3, 66.4, 103.5, 105.6, 111.2, 119.4, 120.2, 120.6, 123.0, 127.0, 127.1, 127.6, 127.9, 128.0, 128.6, 129.6, 131.5, 132.3, 133.9, 136.4, 137.6, 158.2, 171.2; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{27}H_{26}N_2NaO_3^+$   $[M+Na^+]$ : 449.1836, found: 449.1828.

**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2-phenylpent-2-en-1-one (6ah):**

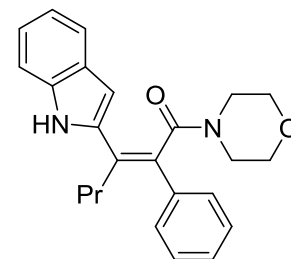
a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3244, 2966, 2853, 1602, 1433, 1227, 1111, 805, 697  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  1.04 (t, 3H,  $J$  = 7.5 Hz), 2.57 (brm, 2H), 2.80–3.75 (brm, 8H), 6.61 (s, 1H), 7.06–7.11 (m, 1H), 7.15–7.20 (m, 1H), 7.30–7.36 (m, 2H), 7.36–7.42 (m, 4H), 7.58 (brd, 1H,  $J$  = 8.1 Hz),



8.93 (brs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  14.0, 25.3, 41.9, 47.2, 66.3, 66.5, 102.7, 111.1, 120.2, 120.6, 122.8, 128.0, 128.1, 128.5, 128.7, 132.3, 134.2, 135.9, 136.5, 171.1, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{23}H_{24}N_2NaO_2^+$   $[M+Na^+]$ : 383.1730, found: 383.1727.

**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2-phenylhex-2-en-1-one (6ai):**

a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3245, 2961, 2926, 2851, 1601, 1432, 1227, 1112, 697  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  0.78 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz), 1.39–1.50 (m, 2H), 2.51 (brm, 2H), 2.80–3.80 (brm, 8H), 6.59 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.18 (dd, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.34 (d, 2H,  $J$  = 7.5

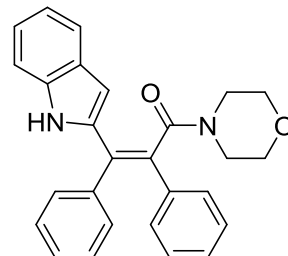


Hz), 7.35–7.43 (m, 4H), 7.58 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 8.95 (brs, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13.9, 22.4, 33.9, 41.9, 47.2, 66.3, 66.5, 102.6, 111.1, 120.2, 120.6, 122.8, 127.9, 128.0, 128.6, 128.6, 132.8, 133.0, 136.1, 136.5, 170.9, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $C_{24}H_{26}N_2NaO_2^+$   $[M+Na^+]$ : 397.1886, found:

397.1872.

**(Z)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-diphenylprop-2-en-1-one**

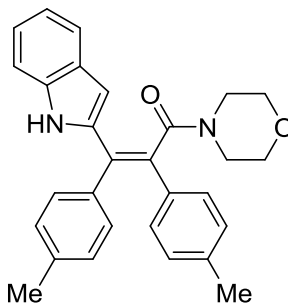
**(6aj):** a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3287, 3057, 2856, 1618, 1434, 1112, 744, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.90–3.80 (brm, 8H), 6.38 (s, 1H), 7.04–7.10 (m, 3H), 7.10–7.16 (m, 2H), 7.16–7.32 (m, 8H), 7.51 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 8.72 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  42.1, 47.2, 66.4 (2C), 106.7,



111.0, 120.3, 121.0, 123.4, 127.6, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 129.1, 130.9, 132.7, 132.9, 136.3, 136.5, 137.1, 138.7, 170.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 431.1730, found: 431.1743.

**(Z)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-di-*p*-tolylprop-2-en-1-one**

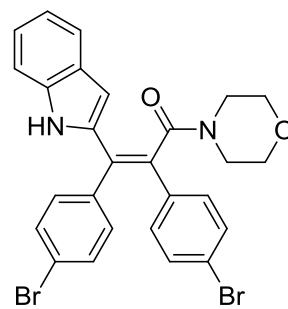
**(6ak):** a brown solid; IR (KBr)  $\nu$  3398, 2970, 2918, 2855, 1620, 1433, 1302, 1112, 751  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.00–3.80 (brm, 8H), 6.37 (s, 1H), 6.92–6.97 (m, 4H), 7.02–7.10 (m, 5H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.28 (brd, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 8.67 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  21.2, 21.2, 42.0, 47.1, 66.4, 106.2, 111.0, 120.2, 120.8,



123.1, 128.0, 128.9, 128.9, 129.1, 130.7, 132.1, 132.3, 133.5, 135.8, 136.4, 137.4, 137.4, 137.8, 171.0; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 459.2043, found: 459.2024.

**(Z)-2,3-bis(4-bromophenyl)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholinoprop-2-en-1-one**

**(6al):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3386, 2922, 2852, 1622, 1483, 1112, 1010, 793, 739  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  3.00–3.80 (brm, 8H), 6.34 (s, 1H), 6.89–6.94 (m, 2H), 7.02–7.10 (m, 3H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 3H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.51 (d, 1H,  $J$  = 6.4 Hz), 8.71 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  42.1, 47.2, 66.3,

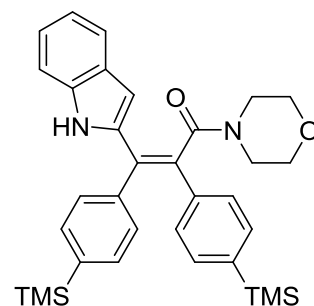


66.4, 107.2, 111.1, 120.6, 121.1, 122.1, 122.7, 123.8, 127.8, 130.6, 131.7, 131.8, 132.4, 132.4, 135.0, 136.3, 136.7, 137.3, 170.0. One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 586.9920, found: 586.9924.

**(Z)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one**

**(6am):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3291, 2965, 2928, 2856, 1608, 1408, 1111, 742, 701  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.25 (s, 9H), 3.00–3.80 (brm, 8H), 6.38 (s, 1H), 7.00–7.08 (m, 3H), 7.14–7.19 (m, 3H), 7.26–7.32 (m, 3H), 7.38 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 8.71 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 42.0, 47.2, 66.4 (2C), 106.7, 111.0, 120.3, 120.9, 123.3, 128.0, 128.2, 130.1, 132.7, 132.7, 133.1, 133.3, 136.5, 137.2, 139.0, 140.1, 140.6, 170.9, One of the aromatic

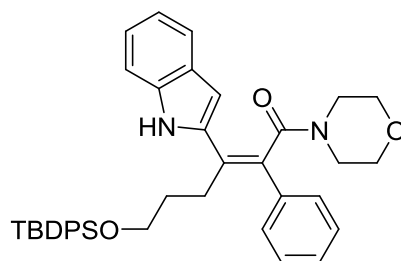


peaks was overlapped.; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 575.2521, found: 575.2507.

**(Z)-6-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-3-(1H-indol-2-yl)-1-**

**-morpholino-2-phenylhex-2-en-1-one (6an):** a yellow

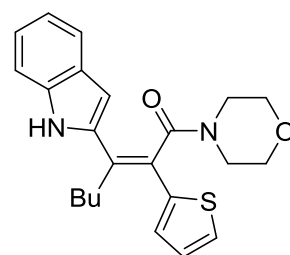
solid; IR (KBr)  $\nu$  3397, 3065, 2861, 1623, 1432, 1248, 1112, 841, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  0.99 (s, 9H), 1.59–1.71 (m, 2H), 2.50–3.80 (brm, 12H), 6.61 (s, 1H), 7.08–7.12 (m, 1H), 7.15–7.20



(m, 1H), 7.26–7.32 (m, 6H), 7.32–7.40 (m, 6H), 7.50–7.60 (m, 5H), 8.92 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  19.1, 26.8, 28.5, 32.2, 41.9, 47.2, 63.4, 66.3, 66.4, 103.0, 111.1, 120.1, 120.6, 122.8, 127.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.7, 129.5, 132.4, 132.9, 133.7, 135.4, 136.0, 136.2, 136.4, 170.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Si}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 651.3013, found: 651.3035.

**(E)-3-(1H-indol-2-yl)-1-morpholino-2-(thiophen-2-yl)hept-2-en-1-one (6ao):** a pale yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3270, 2952, 2922, 2852, 1604, 1458,

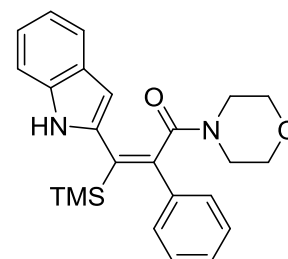
1235, 1111, 800  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  0.87 (t, 3H,  $J$  = 7.4 Hz), 1.30–1.42 (m, 2H), 1.50–1.60 (m, 2H), 2.40–3.85 (brm, 10H), 6.33 (s, 1H), 7.02–7.12 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.33 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz), 7.58 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 9.00 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR



( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13.8, 22.8, 31.4, 32.7, 42.0, 47.3, 66.3, 66.5, 103.2, 111.1, 120.2, 120.6, 123.0, 125.9, 126.4, 127.2, 127.5, 127.9, 133.2, 136.4, 136.4, 137.5, 170.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 417.1607, found: 417.1628.

**(E)-3-(1H-indol-2-yl)-1-morpholino-2-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-en-1-one (6ap):** a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3406, 2962, 2898, 1594, 1465, 1435, 1252, 1108, 840, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  -0.08 (s, 9H), 2.49–2.64 (brm, 1H), 2.77–2.91 (brm, 1H),

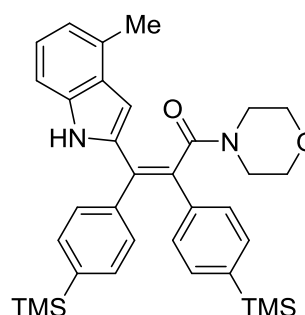
3.00-3.12 (brm, 1H), 3.14-3.23 (brm, 1H), 3.23-3.33 (brm, 1H), 3.34-3.48 (brm, 2H), 3.67-3.80 (brm, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.34 (brd, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.57 (brd, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.65 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  0.5, 41.4, 46.7, 66.2, 66.5, 101.5, 110.8, 119.8, 120.1, 121.9, 128.3, 128.4, 128.6,



128.7, 135.0, 135.4, 137.2, 137.8, 149.8, 170.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 427.1812, found: 427.1809. The regioselectivity of alkyne insertion was confirmed by a difference NOE experiment with irradiation at the TMS signal.

**(*Z*)-3-(4-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6bm):** a yellow solid; IR

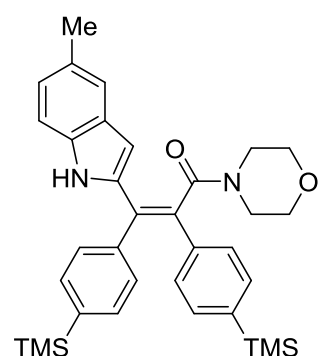
(KBr)  $\nu$  3396, 2955, 2856, 1619, 1436, 1249, 1112, 839, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  0.20 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.00-3.80 (brm, 8H), 6.41 (s, 1H), 6.87 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.01 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.18 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 7.27 (d,



2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.38 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 8.68 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 18.8, 42.0, 47.1, 66.4, 66.4, 105.1, 108.6, 120.3, 123.4, 128.0, 128.2, 130.1, 130.5, 132.5, 132.9, 133.1, 133.2, 136.2, 136.5, 136.6, 139.0, 140.0, 140.6, 170.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 589.2677, found: 589.2695.

**(*Z*)-3-(5-methyl-1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6cm):** a brown solid; IR

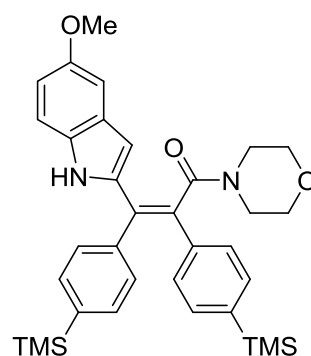
(KBr)  $\nu$  3400, 2955, 2852, 1618, 1433, 1248, 1114, 837, 756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55 °C)  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.00-3.83 (brm, 8H), 6.29 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.20 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 8.61 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 21.4, 42.0, 47.1,



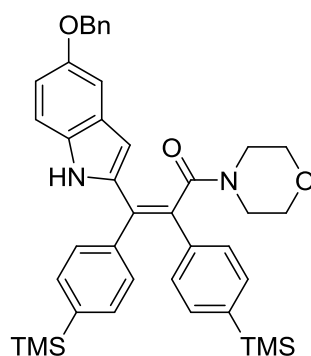
66.4 (2C), 106.2, 110.7, 120.4, 125.0, 128.1, 128.2, 129.5, 130.1, 132.3, 132.9, 133.1, 133.2, 134.9, 136.6, 137.2, 139.1, 140.0, 140.5, 170.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 589.2677, found: 589.2677.

**(*Z*)-3-(5-methoxy-1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-e**

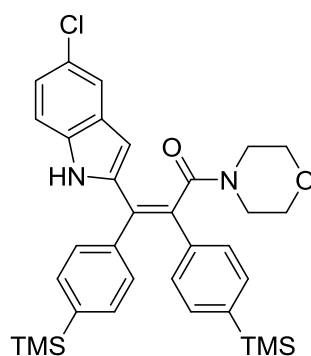
**n-1-one (6dm):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3400, 2954, 2861, 1618, 1436, 1248, 1113, 839, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 3.00–3.83 (brm, 8H), 3.81 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.84–6.88 (m, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.00–7.04 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 3H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.35–7.40 (m, 2H), 8.60 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 42.0, 47.1, 55.6, 66.4 (2C), 101.9, 106.4, 111.8, 114.0, 128.1, 128.3, 130.1, 131.7, 132.3, 132.8, 133.1, 133.2, 136.5, 137.8, 139.0, 140.0, 140.5, 154.4, 170.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Si}_2^+$  [M+Na $^+$ ]: 605.2626, found: 605.2650.



**(*Z*)-3-(5-(benzyloxy)-1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6em):** a brown solid; IR (KBr)  $\nu$  3398, 3060, 2954, 2900, 2861, 1618, 1457, 1248, 1212, 1112, 840, 753  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 3.00–3.85 (brm, 8H), 5.07 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.91–6.95 (m, 1H), 6.99–7.04 (m, 3H), 7.16 (d, 2H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.20 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.25–7.31 (m, 3H), 7.33–7.39 (m, 4H), 7.44 (d, 2H,  $J$  = 7.5 Hz), 8.61 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 42.0, 47.1, 66.4 (2C), 70.6, 103.5, 106.4, 111.8, 114.6, 127.5, 127.7, 128.1, 128.3, 128.5, 130.0, 131.9, 132.4, 132.8, 133.1, 133.2, 136.5, 137.5, 137.8, 139.0, 140.0, 140.5, 153.6, 170.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Si}_2^+$  [M+Na $^+$ ]: 681.2939, found: 681.2971.



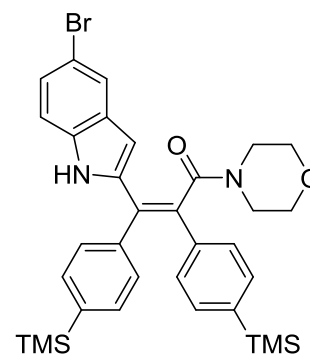
**(*Z*)-3-(5-chloro-1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6fm):** a pale yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3400, 3200, 3062, 2955, 2855, 1606, 1436, 1249, 1114, 841  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.20 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 3.05–3.83 (brm, 8H), 6.32 (s, 1H), 7.02 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.11–7.17 (m, 3H), 7.22 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.28 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.47 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 42.1, 47.2, 66.4 (2C), 105.9, 112.1, 120.1, 123.6, 125.9, 128.1, 128.9, 130.0, 132.4, 133.2, 133.3, 133.6, 134.8, 136.3, 138.7, 138.8, 140.4, 140.9, 170.7; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{NaO}_2\text{Si}_2^+$  [M+Na $^+$ ]: 609.2131, found: 609.2124.



**(*Z*)-3-(5-bromo-1*H*-indol-2-yl)-1-morpholino-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6gm):** a pale yellow solid; IR

(KBr)  $\nu$  3231, 3062, 2955, 2897, 2855, 1605, 1436, 1248, 1113, 840, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.20 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 3.14–3.80 (brm, 8H), 6.31 (s, 1H), 7.02 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.15 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.18 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.24–7.30 (m, 3H), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.63 (d, 1H,  $J$  = 1.5 Hz), 8.81 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

$\delta$  -1.3, -1.2, 42.1, 47.2, 66.5 (2C), 105.8, 112.5, 113.4, 123.3, 126.1, 128.1, 129.6, 130.0, 132.3, 133.2, 133.3, 133.6, 135.0, 136.3, 138.5, 138.8, 140.4, 140.9, 170.7; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{Si}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 653.1626, found: 653.1640.

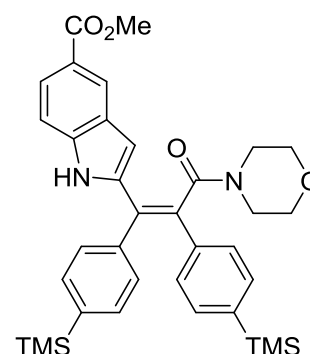


### Methyl

**(*Z*)-2-(3-morpholino-3-oxo-1,2-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-1-en-1-yl)-1*H*-indole-5-carboxylate (6hm):** a pale yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3291, 2953, 2900, 2852, 1716, 1611, 1436,

1249, 1113, 842, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 3.00–3.88 (brm, 8H), 3.90 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 7.03 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.17 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.27–7.33 (m, 3H), 7.40 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.89 (dd, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, 1.7 Hz), 8.28 (brs, 1H), 8.96 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 42.1, 47.2, 51.9, 66.4 (2C),

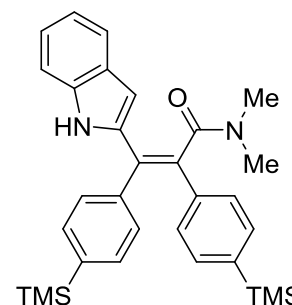
107.5, 110.7, 122.5, 123.9, 124.5, 127.5, 128.2, 130.0, 132.2, 133.3, 133.3, 133.8, 136.2, 138.7, 138.7, 138.8, 140.5, 140.9, 167.9, 170.6; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 633.2575, found: 633.2580.



**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-*N,N*-dimethyl-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)acrylamide (6im):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3249, 2952,

1624, 1392, 1254, 839  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.20 (s, 9H), 0.27 (s, 9H), 3.05 (s, 6H), 6.37 (dd,  $J$  = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.04–7.10 (m, 1H), 7.15–7.22 (m, 3H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.33 (brd,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (brd,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.77 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,

100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.1, 34.9, 38.0, 106.3, 111.1, 120.0, 120.8, 122.9, 128.1, 128.2, 130.0, 132.1, 133.11, 133.13, 133.5, 136.5, 136.6, 137.6, 139.4, 139.8, 140.3, 172.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ON}_2\text{NaSi}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 533.2415, found: 533.2421.

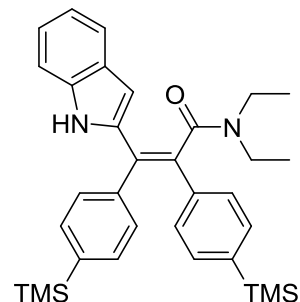




**(*Z*)-*N,N*-diethyl-3-(1*H*-indol-2-yl)-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)acrylamide (6jm):** a colorless solid; IR (KBr)  $\nu$  3349, 2954,

2892, 1609, 1248, 1109, 850, 752  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.26 (s, 9H), 0.79 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.17 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 3.50 (brq, 4H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.30 (s, 1H), 7.00–7.06 (m, 3H), 7.12–7.17 (m, 1H), 7.20–7.26 (m, 4H), 7.28 (brd, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.40 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz),

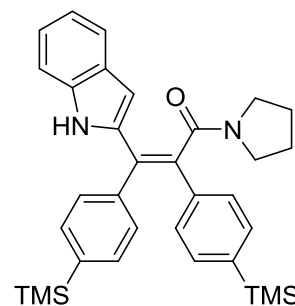
7.47 (brd, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 9.05 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.2, -1.1, 12.4, 13.4, 39.2, 43.5, 106.8, 111.1, 119.9, 120.7, 122.9, 128.0, 128.3, 130.1, 131.9, 133.0, 133.1, 133.7, 136.7, 136.7, 137.9, 139.7, 139.8, 140.2, 171.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaOSi}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 561.2728, found: 561.2730.



**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6km):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3238,

2953, 1613, 1438, 1249, 839, 736;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.27 (s, 9H), 1.71–1.84 (m, 4H), 3.44 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 6.35 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.15–7.23 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.49–7.52

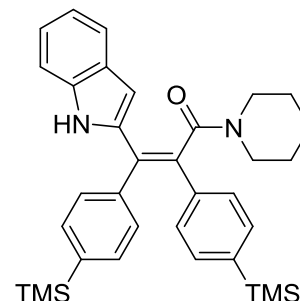
(m, 1H), 8.94 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.1, 24.3, 25.8, 45.6, 47.4, 106.48, 106.50, 111.1, 119.9, 120.8, 122.9, 128.0, 128.2, 130.1, 132.0, 133.1, 134.5, 136.2, 136.7, 137.6, 139.5, 139.7, 140.2, 170.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ON}_2\text{NaSi}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 559.2571, found: 559.2578.



**(*Z*)-3-(1*H*-indol-2-yl)-1-(piperidin-1-yl)-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6lm):** a yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3234,

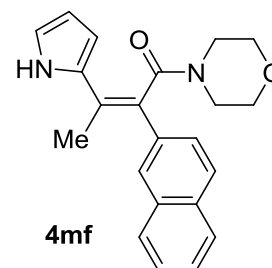
2953, 1614, 1445, 1251, 1111, 840  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.19 (s, 9H), 0.27 (s, 9H), 1.20–1.60 (brm, 6H), 3.40–4.00 (brm, 4H), 6.32 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.00–7.09 (m, 3H), 7.15–7.22 (m, 3H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.34 (brd,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (brd,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.95 (brs,

1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 24.2, 25.3, 25.8, 42.5, 47.9, 106.6, 111.0, 119.9, 120.7, 122.9, 127.9, 128.2, 130.1, 131.7, 133.0, 133.1, 133.4, 136.5, 136.7, 137.6, 139.5, 139.6, 140.1, 170.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{ON}_2\text{NaSi}_2$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]:

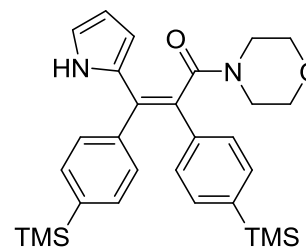


573.2728, found: 573.2736.

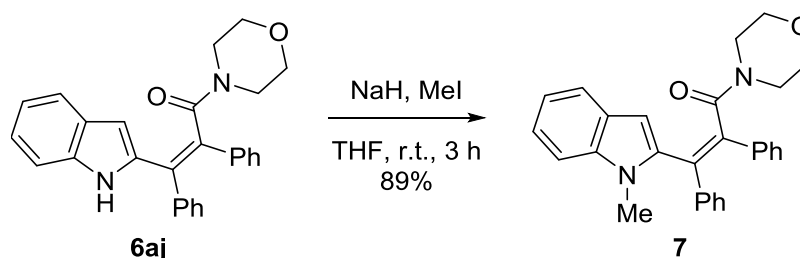
**(Z)-1-morpholino-2-(naphthalen-2-yl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)but-2-en-1-one (6mf):** a purple solid; IR (KBr)  $\nu$  3297, 3057, 2922, 1613, 1462, 1111, 742  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.17 (s, 3H), 2.95–3.80 (brm, 8H), 6.22–6.26 (m, 1H), 6.35–6.39 (m, 1H), 6.78–6.81 (m, 1H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.79–7.85 (m, 4H), 9.26 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  19.0, 42.2, 47.4, 66.6, 66.6, 109.3, 109.7, 119.1, 126.3, 126.4, 126.9, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 128.6, 131.7, 132.5, 133.2, 134.3, 171.6, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESD):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 369.1573, found: 369.1565.



**(Z)-1-morpholino-3-(1H-pyrrol-2-yl)-2,3-bis(4-(trimethylsilyl)phenyl)prop-2-en-1-one (6mm):** a pale yellow solid; IR (KBr)  $\nu$  3380, 2954, 1604, 1434, 1248, 1108, 838, 754  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, VT = 55  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  0.18 (s, 9H), 0.24 (s, 9H), 3.10–3.80 (brm, 8H), 6.04–6.09 (m, 1H), 6.16–6.20 (m, 1H), 6.76–6.80 (m, 1H), 6.96 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.14 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.21–7.24 (m, 2H), 7.35 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 8.86 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  -1.3, -1.2, 42.1, 47.2, 66.5, 66.7, 109.7, 112.8, 119.5, 128.1, 129.0, 130.1, 131.6, 133.0, 133.0, 133.2, 136.9, 139.4, 139.4, 140.3, 171.5; HRMS (ESD):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Si}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 525.2364, found: 525.2382.



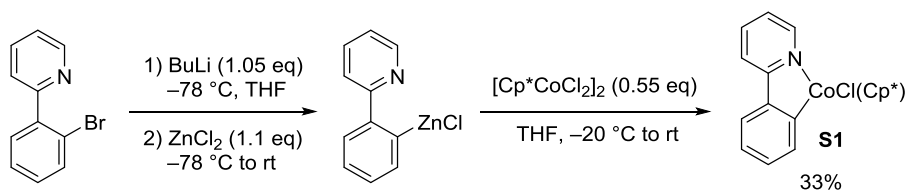
#### Transformation of 6aj:



To a suspension of NaH (34.8 mg, 0.87 mmol) in THF (1.7 mL) was added **6aj** (235.6 mg, 0.58 mmol) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 30 min. To the mixture was added MeI (72  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) and allowed to warm to room temperature. After 3 h, the mixture was quenched by sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq., and extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/acetone = 5/1)

to give **7** (219.2 mg, 0.52 mmol, 89%) as a yellow solid. IR (KBr)  $\nu$  3430, 2918, 2853, 1625, 1434, 1273, 1237, 1115, 774, 750, 734, 702;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.10-3.70 (m, 11 H), 6.70 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.09-7.25 (m, 11H), 7.63 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  30.7, 41.7, 46.9, 66.1, 66.4, 103.8, 109.4, 119.5, 120.7, 122.1, 127.5, 127.9, 127.9, 128.2, 128.5, 129.3, 130.3, 133.1, 136.1, 137.9, 138.1, 138.2, 139.0, 169.0; HRMS (ESD):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_2^+[\text{M}+\text{Na}^+]$ : 445.1886, found: 445.1867.

### Synthesis of Cyclometalated Complex **S1**



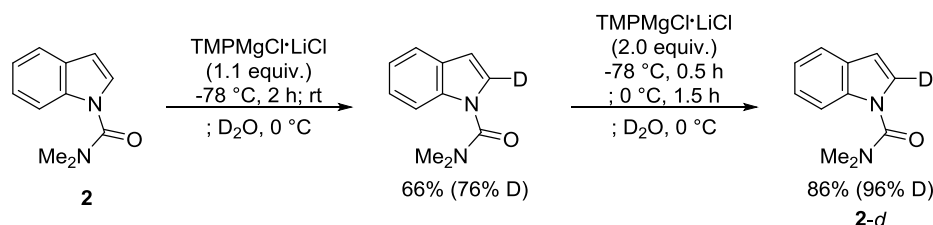
To a flame-dried test tube was added 2-(2-bromophenyl)pyridine (224 mg, 0.96 mmol) and THF (3.0 mL). The solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and BuLi (2.65 M in hexane, 0.38 mL, 1.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at  $-78^\circ\text{C}$ , and then  $\text{ZnCl}_2$  (144 mg, 1.06 mmol) in THF (1.2 mL) was slowly added. After stirred at the same temperature for 10 min, the mixture was warmed to room temperature to afford a solution of the arylzinc reagent.

To another flame-dried 30 mL-flask was added  $[\text{Cp}^*\text{CoCl}_2]_2$  (281 mg, 0.53 mmol) and THF (7.0 mL). The suspension was cooled with ice/salt bath and the above prepared arylzinc reagent solution was added dropwise. After the mixture was stirred for 30 min at the same temperature and for 1 h at room temperature, the solvent was removed by evaporation. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and loaded onto a silica gel column cooled with dry ice. A deep purple band was quickly eluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 1/1$  and the solvent was evaporated. After recrystallization from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane, cyclometalated complex **S1** was obtained as a deep purple crystal (120 mg, 33%). A single crystal suitable for X-ray analysis was obtained by slow vapor diffusion of hexane to a solution of **S1** in toluene/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . IR (KBr)  $\nu$  3034, 2979, 2908, 2205, 1600, 1574, 1477, 1414, 1014, 921, 759, 734  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.28 (s, 15H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.32 (ddd,  $J$  = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.25-8.30 (m, 1H), 9.20-9.25 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  9.4, 93.4, 118.1, 121.4, 122.9, 123.0, 129.4, 136.8, 140.1, 146.4, 153.7, 167.3, 181.2; HRMS (ESD):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NCo}^+ [\text{M}-\text{Cl}^+]$ : 348.1157, found: 348.1145.

### H/D-Exchange Experiments

To a dried screw-capped vial were added indole **2a** (56.5 mg, 0.30 mmol), appropriate catalysts (0.015 mmol), 1,2-dichloroethane (0.60 mL), and CD<sub>3</sub>OD (24 μL, 0.60 mmol) under Ar atmosphere. The vial was capped, and the mixture was heated at 80 °C for 20 h with stirring. After dilution with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, saturated EDTA·2Na *aq.* (for Co catalyst) or saturated NaHCO<sub>3</sub> *aq.* (for Sc(OTf)<sub>3</sub>) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, deuterium incorporation was evaluated by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude mixture.

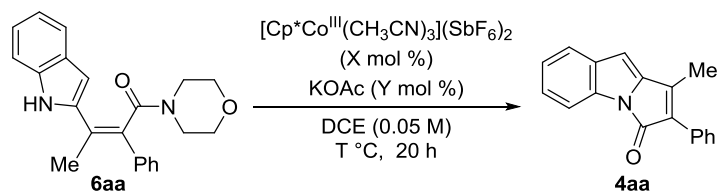
### Preparation of **2-d**



To an Ar-filled dried flask was added TMPMgCl · LiCl solution in THF (4.3 ml, ca. 0.46 M, 2.0 mmol) which was prepared by following the procedure reported by Knochel.<sup>[6]</sup> To the flask was added indole **2** (339 mg, 1.8 mmol) in THF (1.8 ml) at -78 °C. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C, then at room temperature for 2 h. Then, to the mixture was added D<sub>2</sub>O at 0 °C and the mixture was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/acetone = 2/1) to give **2** (225 mg, 1.19 mmol, 66%, 76% deuterium incorporation on C-2 position) as a colorless solid. The same procedure was repeated again, though the amount of base and conditions were changed as shown above, which gave **2-d** (182 mg, 0.96 mmol, 86%, 96 % deuterium incorporation on C-2 position).

[6] Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *18*, 2958.

## Cyclization of 6aa to 5aa



| Entry          | X mol % | Y mol %  | T °C   | 6aa | 4aa |
|----------------|---------|----------|--------|-----|-----|
| 1              | 5 mol % | 20 mol % | 130 °C | 0%  | 98% |
| 2              | 0 mol % | 20 mol % | 130 °C | 14% | 84% |
| 3              | 5 mol % | 20 mol % | 100 °C | 28% | 70% |
| 4 <sup>a</sup> | 5 mol % | 10 mol % | 100 °C | 69% | 21% |

<sup>a</sup>Reaction was run with 1 equiv. of indole **2**.

To a dried screw-capped vial were added **6aa** (17 mg, 0.050 mmol), KOAc (1.0 mg, 0.010 mmol, Y = 20 or 0.5 mg, 0.0050 mmol, X = 10), **1a** (1.4 mg, 0.0025 mmol, X = 5), and 1,2-dichloroethane (1.0 mL) under Ar atmosphere. 1 equiv. of **2a** (11.5 mg, 0.050 mmol) was added in entry 4. The vial was capped and the mixture was heated at 130 °C or 100 °C for 20 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sat. EDTA · 2Na *aq.* was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the crude mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR with dibenzylether as an internal standard. The <sup>1</sup>H NMR spectrum of **5** was reported in our previous report,<sup>[7]</sup> and the yield of **5** was calculated to be as shown above.

[7] Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424.

## V. 謝辞

本研究の遂行に際し、御指導御鞭撻を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に心より御礼を申し上げます。

本研究を直接御指導いただき、研究以外の面でも常に有益なる御助言をいただきました、北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授に心から感謝申し上げます。

私が研究に取り組み始めた頃より現在まで、基本的な実験手技や科学に対する姿勢、科学の面白さなど多くのことを御教授下さった師匠であり共同研究者でもある北海道大学大学院薬学研究院 吉野達彦助教に心から感謝申し上げます。

ピロールの C-H 官能基化反応、配向基転位反応の変換反応検討を担当して下さった北海道大学大学院薬学研究院 田中亮学士に感謝いたします。

本研究の遂行に当たり、有機コバルト錯体および有機ロジウム錯体における電荷分布、反応経路の妥当性について DFT 計算を用いて評価して下さりました、星薬科大学薬学部 坂田健准教授に感謝申し上げます。

研究を行うにあたり御助言をいただくだけでなく研究以外についても様々な学びを与えて下さりました、東京大学大学院薬学系研究科 生長幸之助講師、北海道大学大学院理学研究院 清水洋平講師に心から感謝致します。

研究生活において日々お世話になりました、東京大学薬学系研究科有機合成化学教室の皆様へ深く感謝致します。

最後に、私の東京での大学生活、大学院における研究生活を長きに渡り様々な面から支えて下さり応援して下さった母 祐子、祖母 上野ふみ子に心から感謝致します。