

触媒的炭素 - 炭素結合形成反応を介したヘテロ化合物合成法の開発

著者	種田 宏
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17515号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00121261

触媒的炭素-炭素結合形成反応を介した
ヘテロ化合物合成法の開発

東北大学大学院薬学研究科
分子薬科学専攻
種田 宏

発表論文リスト

1. Direct condensation of functionalized sp^3 carbons with formamides for enamine synthesis using an *in situ* generated HMDS amide catalyst

Taneda, H.; Inamoto, K.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6523–6525.

2. Palladium-Catalyzed Highly Chemoselective Intramolecular C–H Aminocarbonylation of Phenethylamines to Six-Membered Benzolactams

Taneda, H.; Inamoto, K.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2712–2715.

参考論文

1. Organocatalytic deprotonative functionalization of $C(sp^2)$ –H and $C(sp^3)$ –H bonds using *in situ* generated onium amide bases

Inamoto, K.; Okawa, H.; Taneda, H.; Sato, M.; Hirono, Y.; Yonemoto, M.; Kikkawa, S.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9771–9773.

目次

略語表

序章	1
第一章 有機分子触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応	
第一節 系内発生アミド塩基を用いた C(sp ³)-H 結合の触媒的脱プロトン化修飾反応	17
第二節 系内発生アミド塩基による新規エナミン類合成法の開発	24
第三節 推定反応機構	36
第二章 遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応	
第一節 Pd 触媒を用いたエナンチオ選択的 C(sp ²)-H 結合アミノカルボニル化	38
第二節 含ハロゲンフェネチルアミンの C(sp ²)-H 結合選択的アミノカルボニル化	43
第三節 推定反応機構	54
結論	57
参考文献	58
実験の部	62
謝辞	111

略語表

Ac	acetyl
AchE	acetylcholinesterase
<i>Anal.</i>	elemental analysis
aq	aqueous
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl
BQ	benzoquinone
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Calcd.	calculated value
cat.	catalytic
d	doublet
DAST	<i>N,N</i> -diethylaminosulfur trifluoride
dba	dibenzylideneacetone
dd	double doublet
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EDG	electron-donating group
EI	electron ionization
El	electrophile
eq	equivalent
Et	ethyl
EWG	electron-withdrawing group
h	hours

HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	hertz
i	iso
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene
IR	infrared spectroscopy
LDA	lithium diisopropylamide
LRMS	low resolution mass spectrometry
m	multiplet
Me	methyl
min	minutes
mp	melting point
n	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
P5F	tetrakis{[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino}phosphonium fluoride
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
quant	quantitative
r.t.	room temperature
s	singlet
sat	saturated
S _N Ar	aromatic nucleophilic substitution
t	tertiary
t	triplet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride

TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TIPS	triisopropylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TMAF	tetramethylammonium fluoride
temp.	temperature
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
tmp	2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl
TMS	tetramethylsilane
TMS	trimethylsilyl
(TMS) ₃ N	tris(trimethylsilyl)amine

序章

有機化合物は我々の身近のあらゆるところに存在し、我々の生活に強く密着している。ナイロン等の化学繊維は衣服に多く利用されており、また自動車材料や電子材料等の機能性材料は有機化学の発展と共に革新的な変化を遂げてきた。医薬や農薬の分野においても、これまで多くの有機化合物が人類に救いの手を差し伸べてきた。これらの有機化合物に最も偏在している構成要素の一つが炭素-水素 (C-H) 結合である。しかしながらその反応性の低さから、種々の変換反応に対して安定であるため、C-H 結合を直接修飾することは難しいとされてきた。それゆえ、不活性な C-H 結合を活性化し新たな化合物に変換する効率的な方法論の開発は、現代のものづくりに求められる最重要課題の一つであるといえる。

有機合成における効率性を示す指標が複数のグループによって提唱され、2009 年に Hoffmann, Baran らによって体系化された。¹ 即ち、1) アトムエコノミー (atom economy), 2) ステップエコノミー (step economy), 3) レドックスエコノミー (redox economy) の三要素である。アトムエコノミーは Trost によって 1991 年に主張された概念であり、² 最終生成物に出発物質の全原子が最大限組み込まれるよう有機合成反応を設計すべきであるというものである。これには、化学量論量の試薬の使用や高分子量の副生成物といった多数の因子にも気を配る必要がある。例えば、Diels-Alder 反応は、理論上 100% のアトムエコノミーで反応が進行することとなる。ステップエコノミーは Wender によって 2006 年に提唱され、³ 標的化合物を得るための合成段階数を最小限に抑えるべきというものである。これによって合成に要する期間、コスト、労力、環境負荷等の軽減が達成される。またレドックスエコノミーは 2009 年に Hoffmann と Baran によって主張されたものであり、⁴ 不必要な酸化還元反応は最小限に抑えるべきという考え方である。この概念は結果として合成ステップ数の軽減に繋がるものであり、合成戦略を立案するうえでステップエコノミー及びレドックスエコノミーを意識することは特に重要である。

また新たなコンセプトとして、4) ポットエコノミー (pot economy) にも注目が集まっている。岡山理科大学の大寺らのグループは、Integrated Chemical Process をコンセプトに据え、

複数の分子変換を統合することによりワンポットでの医薬品類合成や新規反応開発をかねてより報告してきたが,⁵2007年にClarkeらがポットエコノミーという概念を提唱したことにより,⁶近年より注目されるきっかけとなった。ポットエコノミーは多くの連続する分子変換を同一の反応容器で行うことによって、後処理や単離精製の操作を軽減するというものであり、究極の目標として複数工程を含む反応を単一容器内で完遂させることを据えている。これにより、合成や後処理、単離精製で用いる溶媒量の減少、カラムクロマトグラフィーで用いるシリカゲルや関連物質の節約、器具洗浄によって生じる水溶性廃棄物の低減等様々な恩恵を受けることができる。また東北大の林らのグループは、インフルエンザの特効薬である(-)-Oseltamivir phosphate (Tamiflu®)のワンポット合成をはじめとする数多くのポットエコノミーな医薬品や生理活性物質の全合成を報告しており,⁷注目度はますます高くなってきているといえる。

私はこれまで、効率性の高くかつ前例の無い手法で、C-H結合を活性化し炭素-炭素(C-C)結合を形成する反応の開発研究に取り組んできた。その結果、二つの有用な触媒反応を見出すに至った。一つは有機分子触媒を活用したもので、当研究室で発見された系内発生型のアミド塩基を用いた脱プロトン化修飾反応である。私は酸性度の観点から脱プロトン化のハードルが高いC(sp³)-H結合の修飾反応に着目し、用途の拡大と本法を用いた有用な合成単位の構築を達成した。もう一つは遷移金属触媒を用いた反応であり、分子内により反応性の高い炭素-ハロゲン(C-X)結合を有する化合物の、一酸化炭素雰囲気下におけるC-H結合選択的な閉環反応である。通常条件においては反応点になりうるC-X結合を保持し、より反応性の低いC-H結合の活性化によって、有機合成上有用な構造単位のこれまでにないアプローチでの構築を可能にした。

本論文ではまず二つのテーマに関する研究の背景及び近年の動向を述べたうえで、各章にて実際に取り組んだ研究の目的及び検討について述べるものとする。

炭素-炭素 (C-C) 結合形成反応

C-C 結合形成反応は、あらゆる有機化合物の炭素骨格の構築において基本的でありながらも重要な手法である。数多く存在する C-C 結合形成反応のうち、我々有機化学者が日々利用し、先人たちの知識の宝庫でもある人名反応に注目してみると、代表的な分類として次の二つがある。即ち、1) 脱プロトン化修飾反応と 2) 遷移金属触媒を用いたカップリング反応である。脱プロトン化修飾反応は、ブレンステッド塩基を用いて炭素求核剤の酸性度の高い C-H 結合の脱プロトン化を行い、続く求電子剤への付加反応によって結合形成をするという手法である。塩基による脱プロトン化と続く付加を経る人名反応として、Wittig 反応、Claisen 縮合、Shapiro 反応、Darzens 縮合、Peterson 反応、Robinson 環化反応、Reformatsky 反応等数多くの反応が知られている。一方、遷移金属触媒を用いたカップリング反応は、近年盛んに研究がなされている分野でもある。遷移金属触媒が直接的に C-H 結合や C-X 結合を活性化し、カップリングパートナーと反応することで結合を形成する手法である。用いる遷移金属触媒やカップリングパートナーによって多くの人名反応が知られており、鈴木-宮浦カップリング、根岸カップリング、Stille カップリング、檜山カップリング、溝呂木-Heck 反応等有用な人名反応が知られており幅広く利用されている。

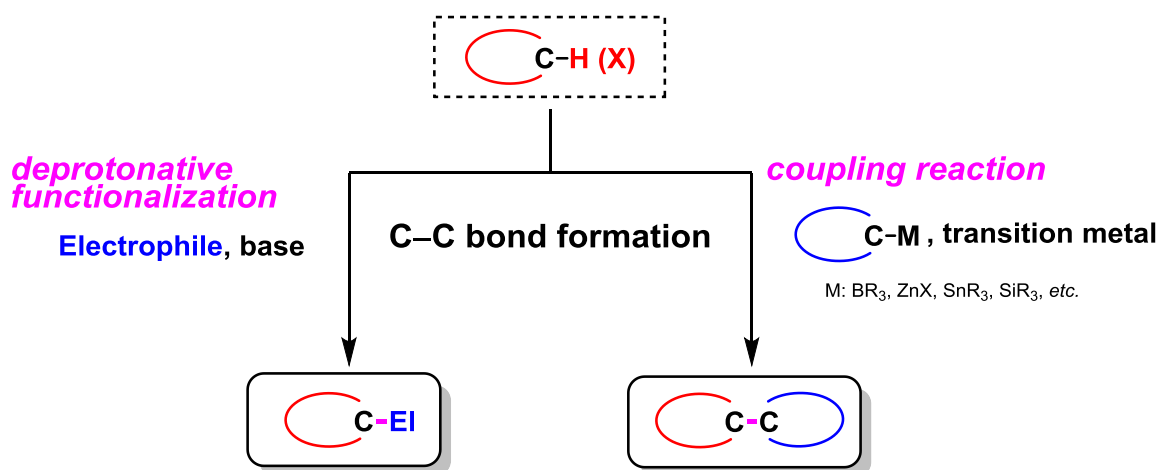


Figure 1 Representative C-C bond formation reactions.

脱プロトン化修飾反応

脱プロトン化修飾反応は、ブレンステッド塩基によって酸性度の高いプロトンを引き抜き、カルボアニオン中間体の生成を経て、求電子剤に付加させることにより C-C 結合を形成するシンプルな手法である (Figure 2).

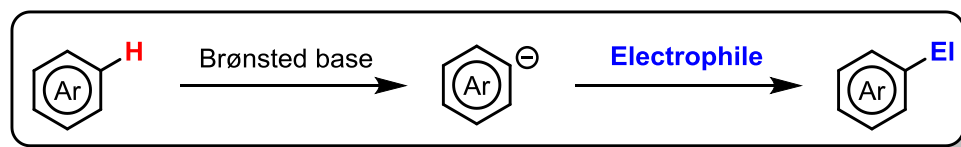
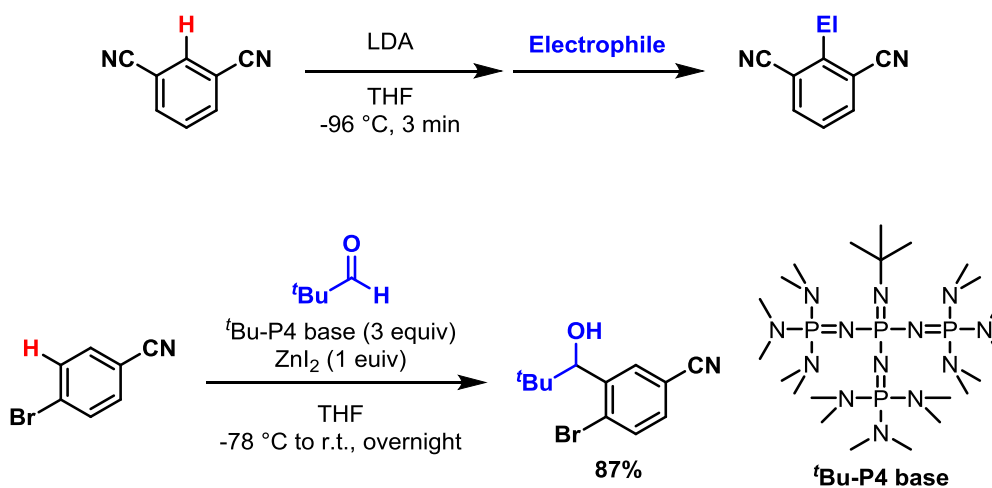


Figure 2 Deprotonative functionalization.

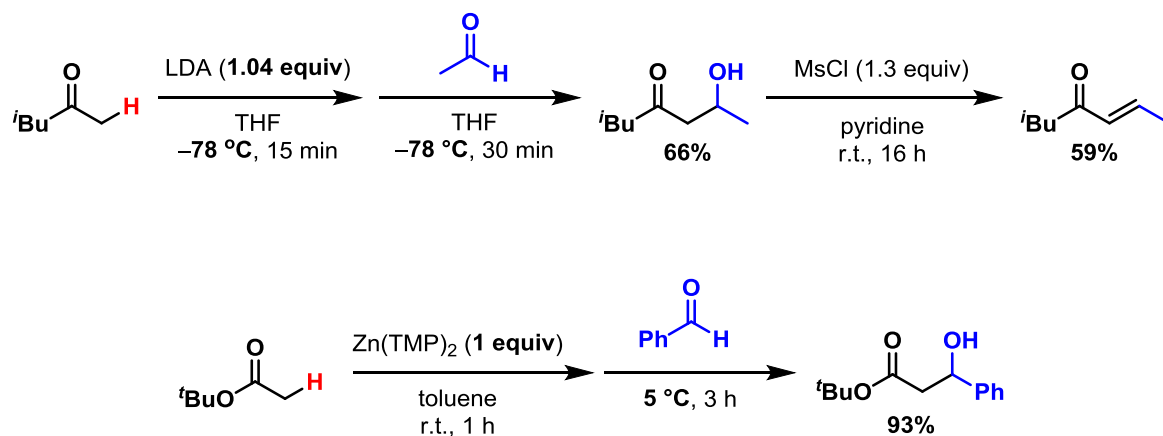
ブレンステッド塩基としては、^tBuLi に代表されるアルキルリチウムや LDA に代表されるリチウムアミド等が汎用されており、カルボアニオン中間体の反応性の高さから、通常は低温条件下にて中間体を発生させた後、求電子剤を添加する操作を行う (Scheme 1 top).⁸ また当研究室では、高いブレンステッド塩基性を有する有機塩基である ^tBu-P4 base を用いて、ベンゼン環上水素原子の脱プロトン化と求電子剤への付加反応が進行することを報告している (Scheme 1 bottom).⁹



Scheme 1 Deprotonative functionalization using Li-amide and phosazene base.

金属アミド塩基を用いた C(sp³)-H 結合の脱プロトン化修飾反応

カルボニル化合物の α 位等の C(sp³)-H 結合を脱プロトン化し求電子剤へ付加させることで、C-C 結合を形成する修飾反応は、医薬品などの精密合成化学の領域で多用されている。特に C(sp³)-H 結合の脱プロトン化では、塩基による求核攻撃を抑えるため、LDA 等の嵩高い構造を有するリチウムアミドや亜鉛アミド等が金属アミド塩基として用いられ、脱プロトン化修飾反応が達成されている (Scheme 2).¹⁰ しかしながら問題点として、1) 金属アミド塩基の調製に低温・厳密無水条件が要求される点、2) 化学量論量の金属アミド塩基が必要である点、3) 金属アミド塩基や活性化により生成した化学種が、反応の過程で電子求引性の官能基を損なうために、適用可能な基質が限られる点等様々な改善すべき問題点を抱えているのが現状である。さらに、 α , β -不飽和カルボニル化合物を得ることを目的とするならば、水酸基の脱離能を上げたうえで塩基を作用させる必要があり複数段階の変換反応を要する (Scheme 2 top)。本プロセスを短工程かつ金属非存在下で触媒的に行うことができれば、医薬品合成において製造コストのカット、及び残留金属問題の解消が達成されるとともに、地球環境に調和した分子変換反応の提供が可能となる。



Scheme 2 C(sp³)-H deprotonative functionalization.

系内発生アミド塩基を用いた脱プロトン化修飾反応

先の問題の解決を目指し、当研究室では触媒量のフッ化物塩とアミノシランとの組み合わせによって系内で発生するアミド塩基を用いた触媒的脱プロトン化修飾反応システムを開発した。これはフッ素-ケイ素結合間の親和性の高さを駆動力にして、フッ化物塩 (Fluoride sources) とほぼ中性であるアミノシラン (Aminosilanes) から強力なブレンステッド塩基性を有するアミド塩基 (*In situ* generated amide bases) を室温にて発生させ、炭素求核剤の脱プロトン化と続く求電子剤への付加反応に利用するという新しい概念に基づいた手法である (Figure 3).¹¹ 本法の特長としては、1) 生成するアミド塩基のブレンステッド塩基性が高いことから、酸性度の低い α 水素を有する基質においても、酸性度を上げるための修飾を必要とせず脱プロトン化が可能であること、2) その反応機構から、添加したフッ化物塩の触媒量だけ塩基が発生することが推定されるため、後処理操作も含めて低温条件を必要とせず温和な条件下にて反応が進行すること、3) 一つの反応容器に全試薬を一度に加えることで反応が進行するため、試薬類の段階的な添加等の操作上の煩雑さが軽減されていること等が挙げられる。これらのメリットがある本システムは冒頭に述べた有機合成の効率性を示す指標のうち、特にステップエコノミーに配慮しているものである。

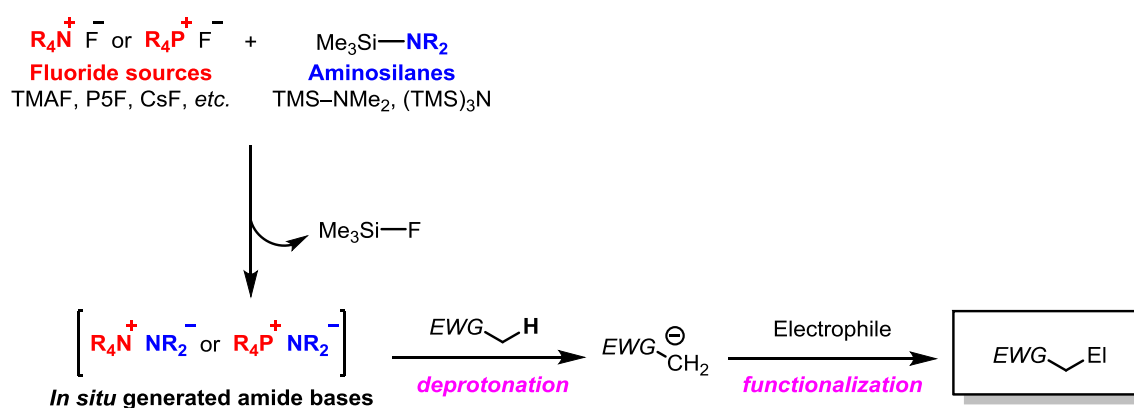
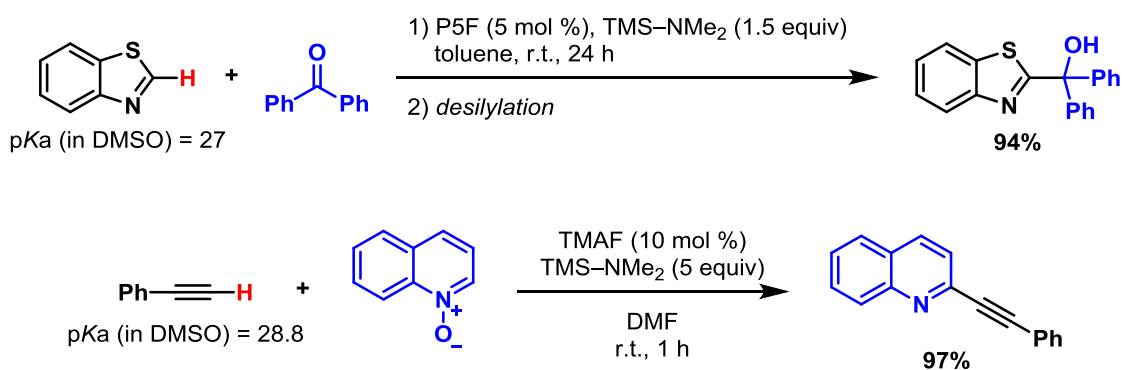


Figure 3 Deprotonative functionalization using *in situ* generated amide bases.

近年当研究室では、複素芳香環化合物 $C(sp^2)-H$ 結合 (**Scheme 3 top**),¹¹ 及びフェニルアセチレン類 $C(sp)-H$ 結合の脱プロトン化修飾反応に対する本手法の有用性を報告している (**Scheme 3 bottom**).¹² そこで私は、本法を $C(sp^3)-H$ 結合の脱プロトン化修飾反応に対して適用させるべく研究に着手した. その結果, *tert*-butyl acetate をはじめとするカルボニル基 α 位の脱プロトン化と, 続くベンゾフェノン及びベンズアルデヒド誘導体への付加反応が穏和な条件下にて円滑に進行することを見出したので本論でその詳細を述べる.



Scheme 3 $C(sp^2)-H$ and $C(sp)-H$ deprotonative functionalization using *in situ* generated amide bases.

β-エナミノン類合成反応

β-エナミノエステルをはじめとする β-エナミノン類は多様な有機合成における鍵中間体として有用な構造であり、幅広い分子変換に用いられている。それらは特にピリジン,¹³ ピロロール,¹⁴ ピリジノン,¹⁵ ピリミジン,¹⁶ トリアゾール¹⁷ 等のヘテロ環合成において極めて有用な前駆体となる。また抗痙攣薬,¹⁸ 抗炎症薬,¹⁹ 抗腫瘍薬,²⁰ キノロン系抗菌薬²¹ を含む医薬品のアナログ合成において基本的な構造単位であるとともに (Figure 4 top), 天然物合成における有用な中間体となる (Figure 4 bottom).²² 加えて β-エナミノン化合物の求核性部位と求電子性部位を併せ持つという構造的な特徴から、多様な形式の反応が可能であり β-エナミノン化合物の化学についての多くの総説が発表されている。²³

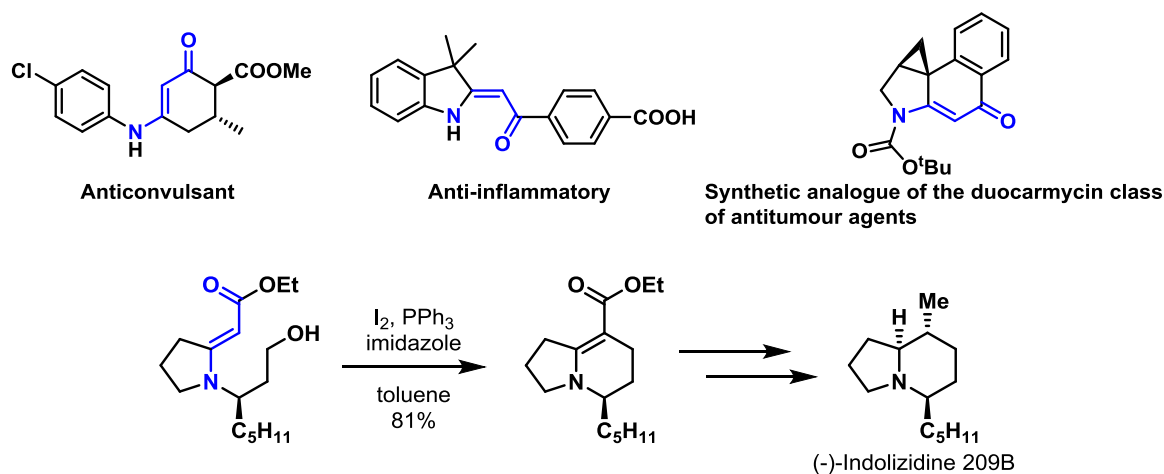
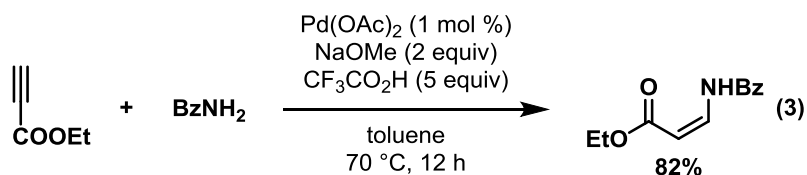
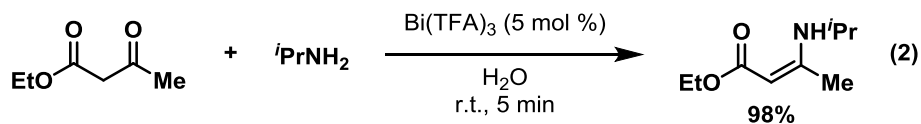
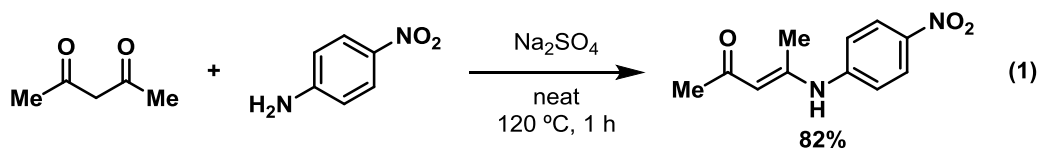


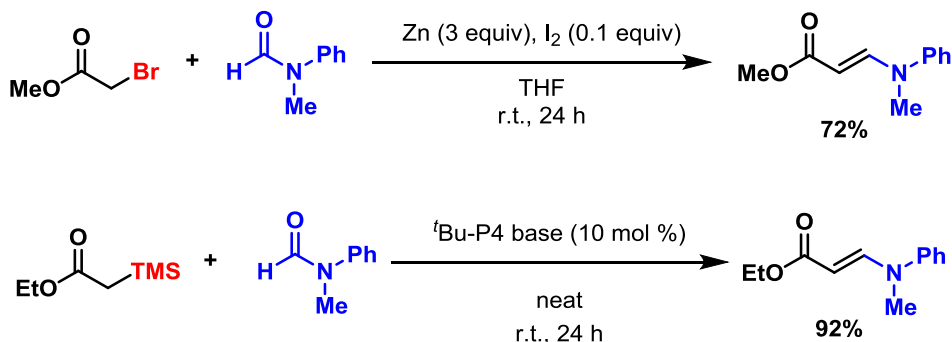
Figure 4 β-enaminone compounds.

β-エナミノン化合物の広範囲に渡る応用と重要性ゆえに、これまでに多くの β-エナミノン化合物の合成法が報告されている。最も古典的な β-エナミノン類の合成法として、アミンと 1,3-ジカルボニル化合物を高温条件下において脱水縮合させる方法が知られている (Scheme 4 eq 1).²⁴ その後この過酷な条件を改善するべく、触媒量のルイス酸存在下にて縮合させる改良法が報告された (Scheme 4 eq 2).²⁵ また 1,3-ジカルボニル化合物を用いないエナミノン類の合成法として、パラジウム触媒存在下アミンとアルキンを用いたヒドロアミノ化によって得る方法も知られている (Scheme 4 eq 3).²⁶



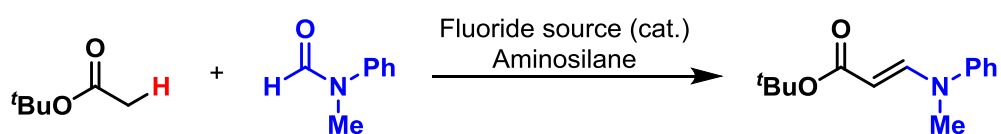
Scheme 4 Well-known routes to obtain β -enaminones.

一方、アミン類を必要としない β -エナミノンの合成法として、ホルムアニリド類と Reformatsky 試薬から得る方法が報告された (**Scheme 5 top**).²⁷ この手法は新しいプロセスでの β -エナミノン類の合成を可能にしたものの、化学量論量の亜鉛を 30 分以上かけて加えなければならないという実験操作上の欠点がある。また当研究室においても、 α -トリメチルシリル化合物とホルムアニリド類のホスファゼン塩基が触媒する Peterson 反応により、 β -エナミノン化合物の合成をマイルドな条件下にて達成している (**Scheme 5 bottom**).²⁸ しかしながらこれらの手法は、予めハロゲン及び TMS 基が導入された求核剤を用いる必要があり基質適用範囲に制限があることが欠点として挙げられる。



Scheme 5 Synthesis of β -enaminones using formanilides.

そこで私は、前述の脱プロトン化修飾反応システムを適用すれば、ホルムアニリド類を求電子剤として選択することで β -エナミノン化合物の合成へと展開可能ではないかと考えた (Scheme 6). ホルムアニリド類を用いる前述の二反応とは異なり、求核剤への修飾反応を必要とせず直接的にエナミン化が可能であるため、より実用的なエナミン合成法を提供できるものと考えられる。また、 β -エナミノン化合物を脱プロトン化修飾反応により得る方法は報告例がなく、有機合成における挑戦的なトピックのひとつでもある。本エナミン合成の条件検討及び基質適用範囲について本論にて詳述する。



Scheme 6 This work.

遷移金属が触媒する C-H 結合官能基化

C-C 結合形成の有力な手法として、遷移金属触媒を用いた C-H 結合等の不活性結合の活性化を介した官能基化も知られている。²⁹ 適切な配向基 (directing group) を設計することにより位置選択な修飾反応が可能であることに加え、触媒量の反応剤を用いることで排出物を抑えた反応を行うことが可能となる (Figure 5).

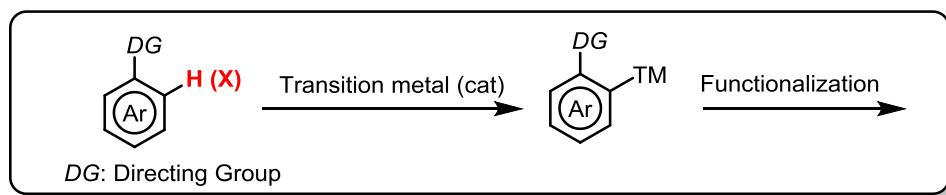
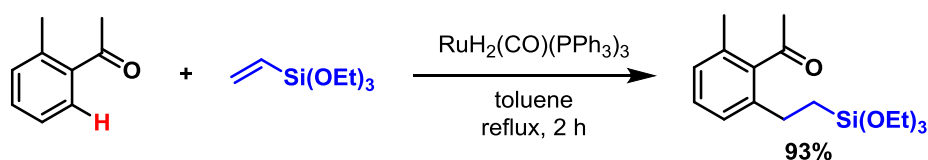


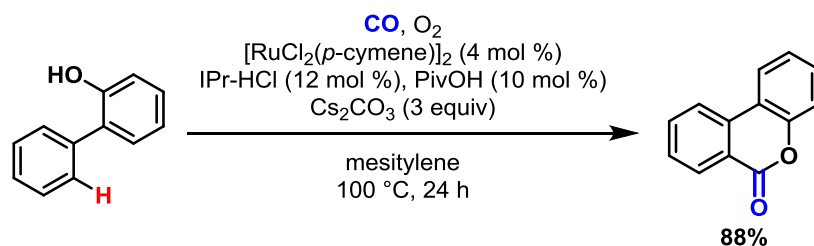
Figure 5 C-H functionalization.

1993 年村井らによって、芳香族ケトンのオルト位 C-H 結合のアルケン類への付加が円滑に進行することが報告された (Scheme 7).³⁰ 配向基であるカルボニル基は、金属へ配位することで金属が反応点である C-H 結合への接近を容易にしていることに加え、反応中間体の安定化にも関与している。村井らのこの報告によって、今日まで配向基を利用した C-H 結合官能基化研究が世界中で盛んになされている。



Scheme 7 Murai's preceding study.

当研究室においても、遷移金属触媒を用いた C-H 結合官能基化を介した分子内環化反応を報告している (Scheme 8).³¹ 特別な配向基を用いる必要のない反応系をデザインし、さらに気体の一酸化炭素を使用することで、ジベンゾピラノン類の効率的な合成を達成した。



Scheme 8 Ru-catalyzed C-H functionalization.

C-H 結合カルボニル化反応

前述の C-H 結合官能基化の中でも一酸化炭素を用いた C-H カルボニル化反応は、カルボニル化合物の合成において大変強力な手法のひとつとして知られている (Figure 6). 反応の前後において基質中の原子の無駄が極めて少ないことから、アトムエコノミーを志向した反応であるとともに、余計な修飾反応を経ることなく直接的に C-H 結合をカルボニル化できることから、ステップエコノミーにも配慮した反応であるといえる. またカルボニル源として使用している一酸化炭素は、最もシンプルな C1 源として、安価で入手容易なことから、有機合成の観点から魅力的な分子であるといえる. 工業的にもアルケン類のヒドロホルミル化によってアルデヒド類の合成を行う Oxo 法での利用や、メタノールの原料として現在幅広く利用されている. またラボスケールにおいては、近年ではその毒性を危惧し気体の一酸化炭素でなくその等価体を用いることで、系内や系外で発生させた一酸化炭素を活用した C-H 結合官能基化の報告も多数なされている.³²

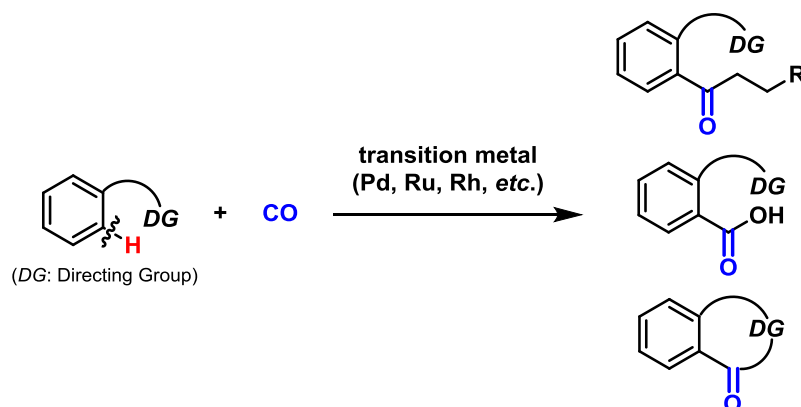
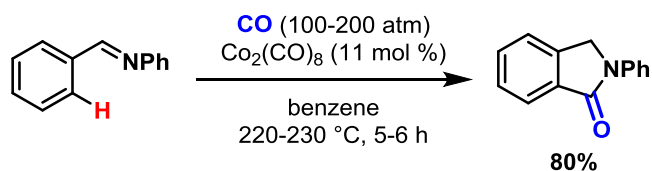


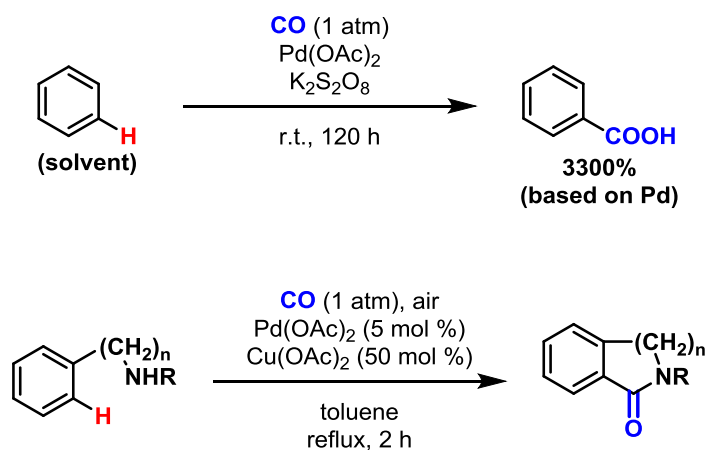
Figure 6 C(sp²)-H carbonylation.

C(sp²)-H 結合のカルボニル化反応の最初の報告は村橋らによって 1956 年になされた (Scheme 9).³³ コバルト触媒を用いイミン類の分子内環化を伴うカルボニル化によってイソインドリノン類を得ることに成功しており、これが触媒的な C(sp²)-H 結合カルボニル化の初の報告例として知られている. しかしながら、高圧・高温条件が要求されることが問題点として挙げられる.



Scheme 9 Co-catalyzed C(sp²)-H carbonylation.

この問題を解決するべく藤原らによってパラジウム触媒を用いた温和な条件下での C-H カルボニル化が報告された (**Scheme 10 top**).³⁴ これは室温かつ常圧にて進行する初の報告例ではあるものの、溶媒量の基質を用いなければならなかった。その後折登らによって報告された手法によって、初めて実用的な C(sp²)-H 結合カルボニル化が達成された (**Scheme 10 bottom**).³⁵ 折登らの報告は C(sp²)-H 結合カルボニル化の中でも、アミン存在下にて行っていることから、特に C-H 結合アミノカルボニル化と呼ばれアミド類の合成における選択肢のひとつとして知られている。



Scheme 10 Pd-catalyzed C(sp²)-H carbonylation.

C-H 結合アミノカルボニル化反応による六員環ベンゾラクタム合成

六員環ベンゾラクタム構造は、抗癌活性を有する PARP 阻害剤の基本骨格として知られているだけでなく、³⁶ アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物の合成前駆体としても知られており、³⁷ 合成化学上大変興味深い構造であると言える (**Figure 7**)。その合成法としては、アミンとカルボン酸による分子内で縮合させる古典的な手法が知られている。一方、近年では、ウレア類に対して酸処理を行うことによってイソシアネート中間体の生成を介した分子内 Friedel-Crafts タイプの合成法³⁸ や Bischler-Napieralski 反応を利用したもの³⁷ 等多くの合成法がこれまでに報告されている。これらの既存法と比較して、前述の C-H 結合アミノカルボニル化による合成は、用いる原料が大変シンプルであり原子効率に優れた手法であるといえる。

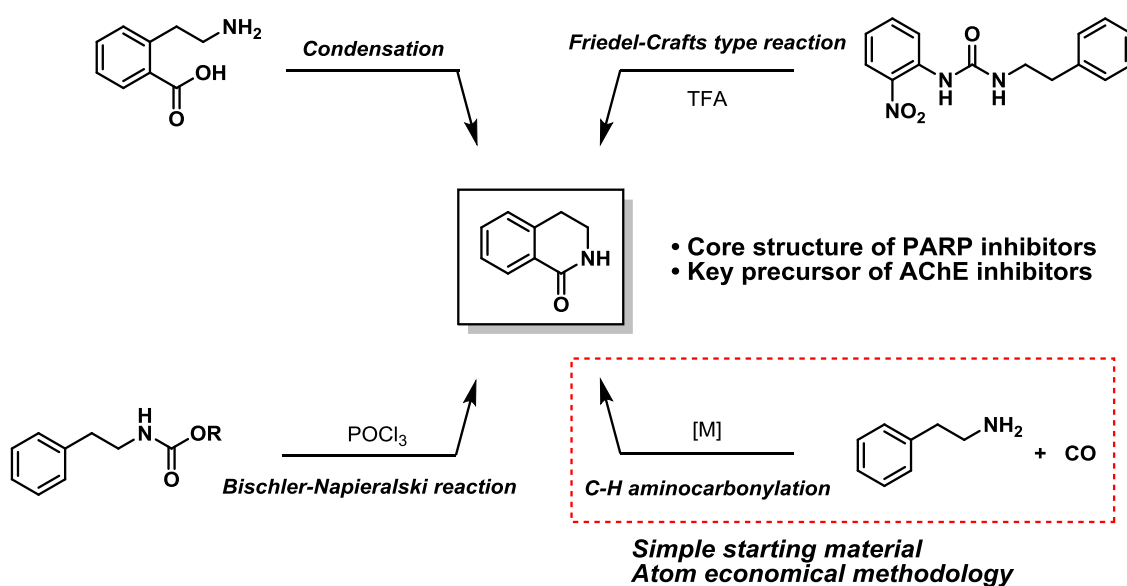
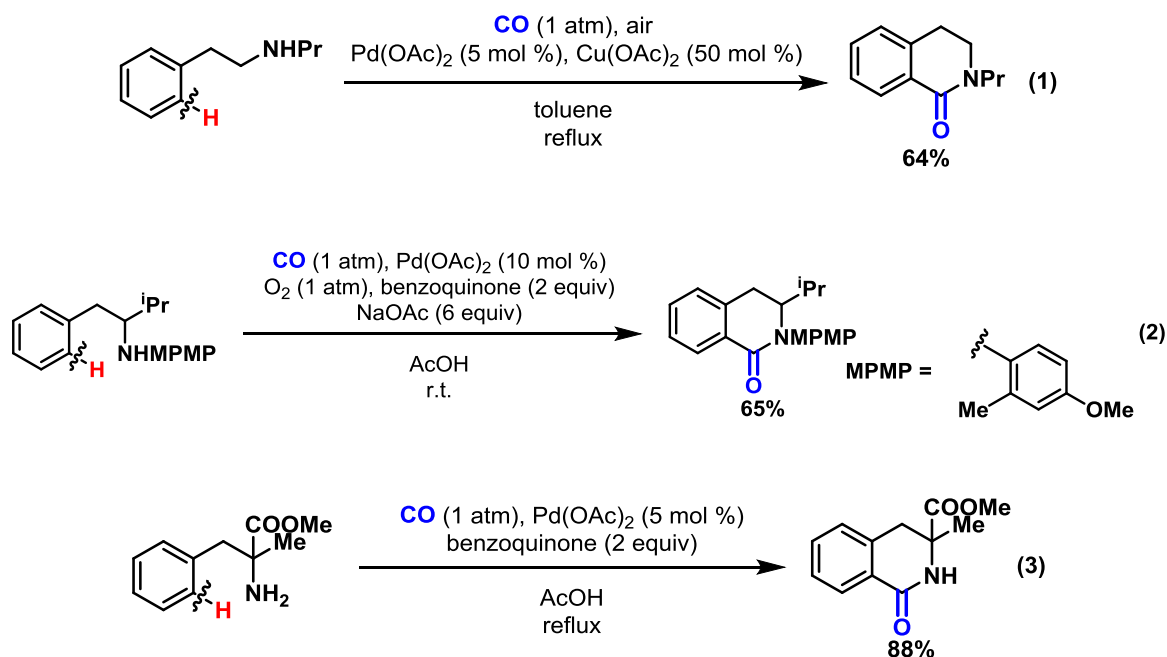


Figure 7 Six-membered benzolactam synthesis.

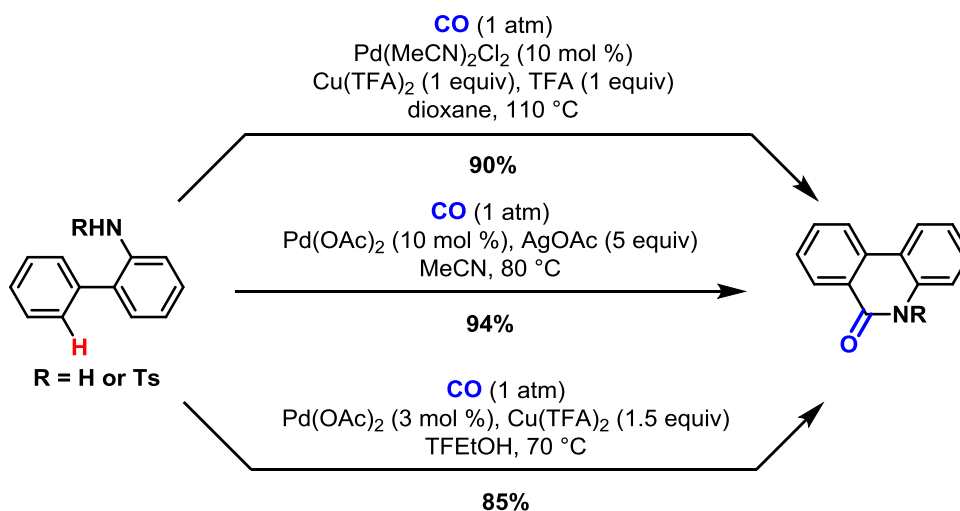
前述の折登らの報告以降、C-H 結合アミノカルボニル化研究は複数のグループによって精力的になされてきており、六員環ベンゾラクタム合成をターゲットとした手法も多く報告されてきた。折登らも前述の論文中にて六員環ベンゾラクタムの合成を報告している (**Scheme 11 eq 1**)。しかしながら、反応は直鎖構造を有する第二級アミンに限られており、基質適用範囲に若干の難があった。その後 2011 年に二つのグループから相次いで六員環ベンゾラクタム合成の報告がなされた。Gaunt らは、枝分かれ構造のアミン類のカルボニル化を室温とい

うマイルドな条件で達成し (Scheme 11 eq 2), ³⁹ Granell らは折登らの条件では副生成物の尿素が生成し適用不可であった第一級アミン類のカルボニル化を報告した (Scheme 11 eq 3). ⁴⁰



Scheme 11 Six-membered benzolactam synthesis via Pd-catalyzed C(sp²)-H aminocarbonylation.

さらに 2013 年には類似した基質に対して、三つのグループが同時期に C-H 結合アミノカルボニル化による六員環ベンゾラクタム類 (ジベンゾラクタム) の合成を報告している (Scheme 12). ⁴¹ このように近年の報告例の多さから、C-H アミノカルボニル化を介した六員環ベンゾラクタム類の合成法の開発研究に対する世界中の関心度の高さが窺える。



Scheme 12 Dibenzolactam synthesis via Pd-catalyzed C(sp²)-H aminocarbonylation.

これらの数多く存在する研究報告を受けて、私は前例の無いアプローチによる $C(sp^2)-H$ 結合アミノカルボニル化研究に着手した (**Figure 8**). 即ち、左右対称な構造を有するフェネチルアミン類に対して遷移金属触媒及び一酸化炭素存在下、不斉配位子を添加することで、エナンチオ選択的な分子内 $C-H$ 結合アミノカルボニル化の進行による対称化合物の非対称化が可能ではないかと考えた. その当時の先行研究として、銅触媒を用いた $C-I$ 結合への Ullmann カップリングによるインドリン構築の例が報告されていた (**Scheme 13**).⁴² しかし、 $C-H$ 結合活性化を介した例は存在しなかったことから、エナンチオ選択的な $C-H$ 結合アミノカルボニル化による、アキラルな原料からキラルな六員環ベンゾラクタムの構築を目標として研究に着手した. 本研究テーマについて、第二章でその詳細を述べることとする.

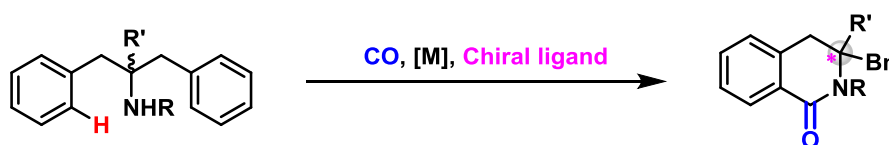
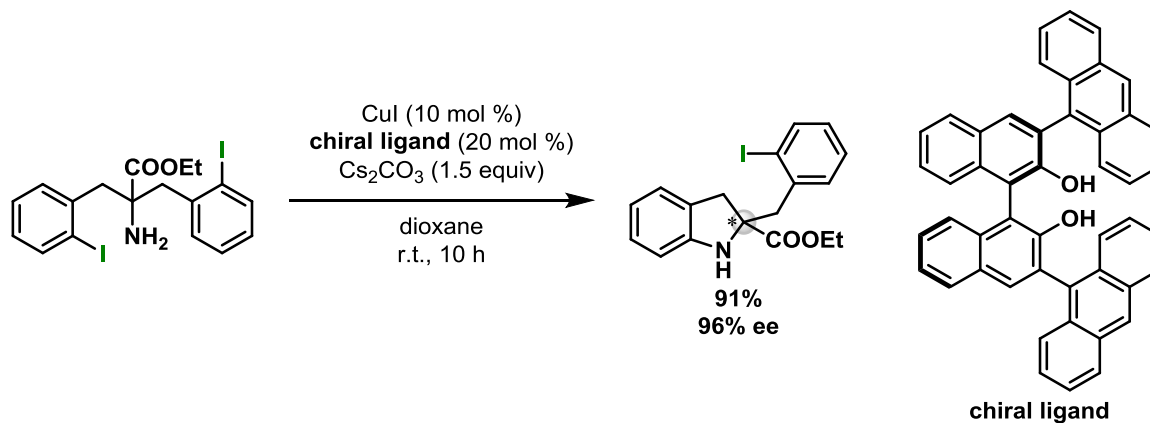


Figure 8 This work.



Scheme 13 Cu-catalyzed desymmetric intramolecular Ullmann Coupling.

第一章

有機分子触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応

第一節 系内発生アミド塩基を用いた C(sp³)-H 結合の触媒的脱プロトン化修飾反応

前述の作業仮説のもと、C(sp³)-H 結合脱プロトン化修飾反応の初期検討の基質として、*tert*-butyl acetate (**1a**) と benzophenone (**2a**) を選択した。**1a** のカルボニル基 α 水素の pK_a は DMSO 中 30.3 であり、⁴³ これまで当研究室にて脱プロトン化修飾反応を報告済しているどの基質よりも酸性度が低い挑戦的な基質である。用いるフッ化物塩としては、tetramethylammonium fluoride (TMAF) の他、1991 年にドイツのフライブルク大学の Schwesinger らのグループによって見出された P5F を選択した (**Figure 9**).

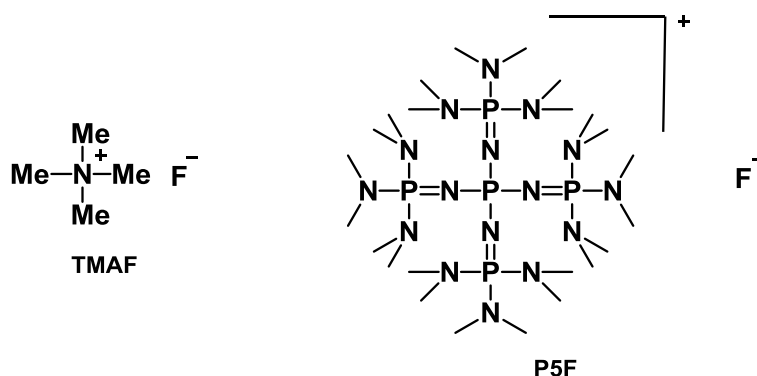
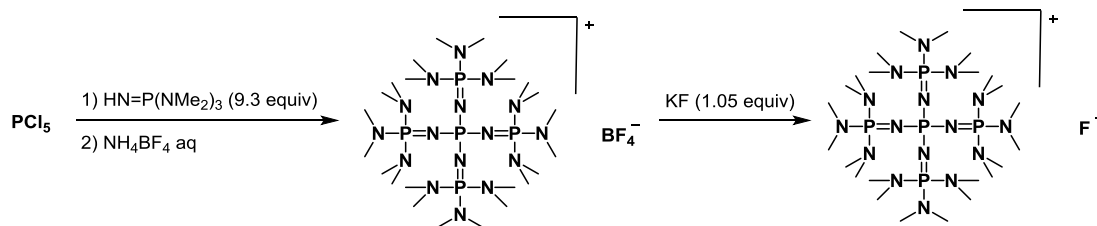
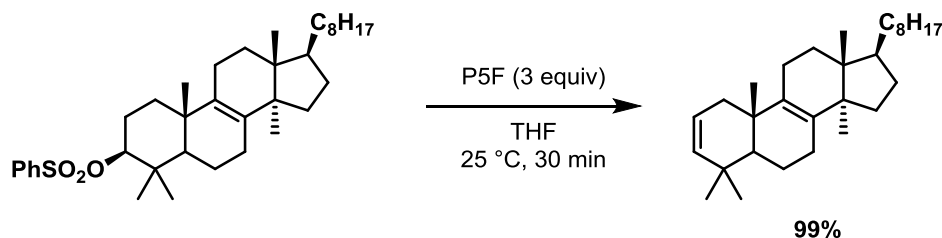


Figure 9 Bulky fluoride salts.

P5F は非常に嵩高いカウンターカチオンを有することを特徴とする phosphazanium fluoride であり、Swesinger らはその合成 (**Scheme 14**) 及び塩基としての利用について報告している (**Scheme 15**).⁴⁴ 我々は P5F を塩基としてでなく、アミノシラン類の活性化試薬として使用し、その特異な構造ゆえの反応の促進効果を期待した。また、用いるアミノシラン類は *N*-(trimethylsilyl)dimethylamine (TMS-NMe₂) 及び tris(trimethylsilyl)amine [(TMS)₃N] を選択した。これらは共に市販されており、比較的安価に入手可能である。



Scheme 14 Synthesis of P5F.



Scheme 15 Reaction using P5F as a base.

これらのフッ化物塩及びアミノシランを組み合わせることで、系内発生するアミド塩基による脱プロトン化修飾反応を試みた (Table 1). フッ化物塩として 5 mol % の TMAF を、アミノシランとして三当量の TMS-NMe₂ を選択し、**1a** の **2a** への付加反応を試みたところ、予想された付加体のアルコールではなく、三置換オレフィン **3aa** を 75% にて与えた (entry 1). 本生成物は系内で発生したアミド塩基が **1a** の α 水素の脱プロトン化を行い、生じたエノラートアニオンが **2a** への付加の後、脱水が連続して起きた結果生じたものと考えられる. TMAF 以外のフッ化物塩の検討を行ったところ (entries 2–4), P5F を選択した場合所望のオレフィンを 91% という高収率にて得ることに成功した (entry 4). アミノシランの当量を二当量に減じたところ収率が 76% に低下し (entry 5), アミノシランを (TMS)₃N に変更したところ収率は僅かに低下した (entry 6). また P5F の触媒量を 2 mol % に低下させた場合においても良好な収率にて目的物が得られることがわかった (entry 7).

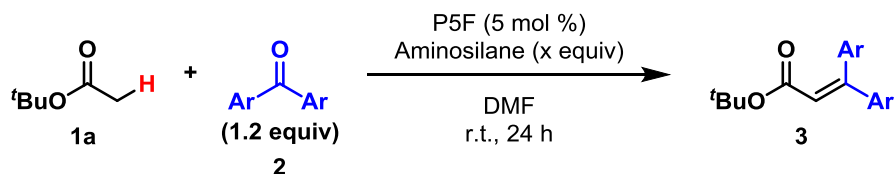
Table 1 Screening of the combinations of fluoride sources and aminosilanes.

Entry	Fluoride source (x mol %)	Aminosilane (y equiv)	Yield (%) ^a
1	TMAF (5)	TMS-NMe ₂ (3)	75
2	TBAF (10)	TMS-NMe ₂ (3)	78
3	CsF (10)	TMS-NMe ₂ (3)	52
4	P5F (5)	TMS-NMe₂ (3)	91
5	P5F (5)	TMS-NMe ₂ (2)	76
6	P5F (5)	(TMS) ₃ N (1.5)	88
7	P5F (2)	TMS-NMe ₂ (3)	84

Reactions were carried out on a 0.2 mmol scale.

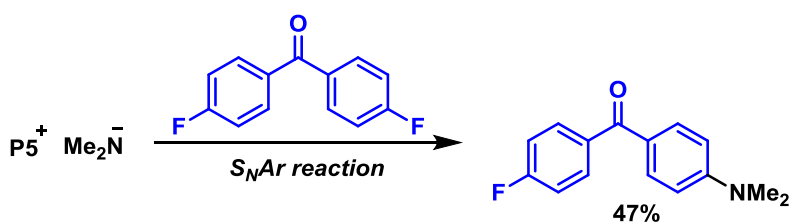
^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

P5F 5 mol %, TMS-NMe₂ 三当量という最適条件のもと、求電子剤であるベンゾフェノンの芳香環上の置換基の効果を見るべく検討を行った (**Table 2**). 電子供与性の置換基であるメトキシ基を 4 位に有する基質 **2b** を用いた場合は、良好な収率にて目的のオレフィン **3ab** を得た (entry 1). 続いて 4 位にフッ素原子が置換したベンゾフェノン誘導体 **2c** との反応では、アミノシランに TMS-NMe₂ を用いた場合目的物 **3ac** は僅か 7% に留まった. この際、予期せぬ副生成物として **2c** 中のフッ素原子の一つがジメチルアミノ基に置換された化合物を 47% の収率で得ている. これは TMS-NMe₂ から生じたアミド塩基 (Me₂N⁻) が、**1a** の脱プロトン化を行うより優先して、**2c** への S_NAr 型の反応が進行したことに起因するものと考えられる (**Scheme 16**). この副反応を抑えるべく、より嵩高いアミド塩基 [(TMS)₂N⁻] を生成可能な (TMS)₃N をアミノシランとして用いたところ、所望の反応が優先して進行し **3ac** を 60% の収率にて得ることに成功した (entry 3). 一方、他のハロゲンである塩素原子及び臭素原子を有する基質 **2d**, **2e** との反応では、前述の副反応は進行せず所望のオレフィン **3ad**, **3ae** を高収率にて得ている (entries 4 and 5). さらに本手法は電子求引性基を有するベンゾフェノン誘導体にも適用可能であり、シアノ基やエステル基が置換した基質 **2f**, **2g** との反応においても良好な収率にて目的物である **3af**, **3ag** を与えた (entries 6 and 7).

Table 2 Addition to benzophenone derivatives.

Entry	Ar	Aminosilane (y equiv)	3	Yield (%) ^a
1	(4-OMe)C ₆ H ₄ (2b)	TMS–NMe ₂ (3)	3ab	72
2	(4-F)C ₆ H ₄ (2c)	TMS–NMe ₂ (3)	3ac	7
3	(4-F)C ₆ H ₄ (2c)	(TMS) ₃ N (1.5)	3ac	60
4	(4-Cl)C ₆ H ₄ (2d)	TMS–NMe ₂ (3)	3ad	72
5	(4-Br)C ₆ H ₄ (2e)	TMS–NMe ₂ (3)	3ae	82
6	(4-CN)C ₆ H ₄ (2f)	TMS–NMe ₂ (3)	3af	80
7	(4-COOEt)C ₆ H ₄ (2g)	TMS–NMe ₂ (3)	3ag	63

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

**Scheme 16** Undesired S_NAr reaction.

続いて **1a** とアルデヒド類との反応の検討を行った (**Table 3**). **1a** と benzaldehyde (**2h**) との反応は良好に進行し, *E* 体の幾何異性のオレフィン **3ah** を 76% にて得ている (entry 1). 電子供与性基が置換した 4-methoxybenzaldehyde (**2i**) との反応においても, 円滑に反応が進行し **3ai** を得た (entry 2). また 4 位にメチル基, 臭素原子を有する基質 **2j**, **2k** では, 中程度の収率にて所望のオレフィン **3aj**, **3ak** を得た (entries 3 and 4). しかしながら電子求引性基の置換した 4-cyanobenzaldehyde (**2l**) との反応では, 室温では全く目的物の生成が確認されなかった. そこで 60 °C に昇温したところ 25% という低収率ではあったものの, 目的の **3al** を得ることに成功した (entry 5). 本基質の更なる収率向上を目指し 100 °C まで昇温させたところ収率が低下し, アミノシランを (TMS)₃N に変更したところ所望の反応は全く進行し

なかった. また 4-nitrobenzaldehyde (**2m**) を基質として用いた場合は, 同様の条件検討を行ったにも関わらず目的物 **3am** を得るには至らなかった (entry 6).

Table 3 Addition to benzaldehyde derivatives.

Reaction scheme: $\text{tBuO-C(=O)-CH}_2\text{-H} + \text{Ar-C(=O)-H} \xrightarrow[\text{DMF, 24 h}]{\text{P5F (5 mol \%), TMS-NMe}_2 \text{ (3 equiv)}} \text{tBuO-C(=O)-CH=CH-Ar}$

Entry	Ar	Temp.	3	Yield (%) ^a
1	C ₆ H ₅ (2h)	r.t.	3ah	76
2	(4-MeO)C ₆ H ₄ (2i)	r.t.	3ai	72
3	(4-Me)C ₆ H ₄ (2j)	r.t.	3aj	47
4	(4-Br)C ₆ H ₄ (2k)	r.t.	3ak	57
5	(4-CN)C ₆ H ₄ (2l)	60 °C	3al	25
6	(4-NO ₂)C ₆ H ₄ (2m)	60 °C	3am	0

^aIsolated yields.

さらに, **1a** 以外の求核剤における本手法の適用を見るべく検討を行った (**Table 4**). **1a** ($\text{pK}_a = 30.3$) と比較して酸性度の低い α 水素を有する acetonitrile (**1b**, $\text{pK}_a = 31.3$ ⁴⁵) と **2a** の反応では, 室温条件下においても非常に高い収率で目的の付加体 **3ba** を与えた (entry 1). *N,N*-diethylacetamide (**3c**, $\text{pK}_a = 35$ ⁴³) を基質として選択した場合, アミノシランに (TMS)₃N を用いることで室温にて 56% の収率で目的のオレフィン **3ca** を得た. さらに 80 °C まで昇温させることで収率は改善し, 良好な収率にて **3ca** を得ている (entry 2). 続いて非末端水素原子を有する基質の脱プロトン化修飾反応の検討を行った (entries 3–5). ラクタム構造を有する *N*-methylpyrrolidone (**1d**) では, 60 °C への昇温を要するものの目的物をシリルエーテル体 **3da** として得た (entry 3). しかしながら, benzyl cyanide (**1e**, $\text{pK}_a = 21.9$ ⁴⁶) を今回の系に適用したところ, その酸性度の高さにも関わらず原料回収に留まっている (entry 4). さらに **1a** に一炭素導入されたエステルである *tert*-butyl propionate (**1f**) との反応では系中が複雑化し, 望む反応は全く進行しなかった (entry 5). このように, 非末端の水素原子を有する直鎖構造基質を用いた際は, その酸性度に関わらず脱プロトン化修飾反応が進行しないという結果となった.

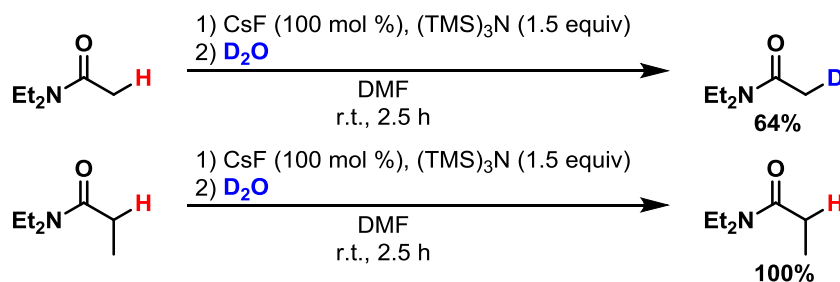
Table 4 Application to other nucleophiles.

Entry	EWG-CH ₂ -H 1	pKa (in DMSO)	Aminosilane (x equiv)	Temp.	Products 3	Yield (%) ^a
1		31.3	TMS-NMe ₂ (3)	r.t.		94
2		35	(TMS) ₃ N (1.5)	80 °C		69
3			(TMS) ₃ N (1.5)	60 °C		47
4		21.9	TMS-NMe ₂ (3)	r.t.	not obtained	0
5			TMS-NMe ₂ (3)	r.t.	not obtained	0

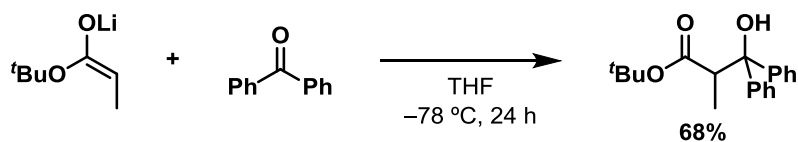
^aIsolated yields.

直鎖構造である非末端水素原子の脱プロトン化修飾反応が進行しなかったことを受けて、この原因として、1) 脱プロトンの過程に問題があるのか、2) 脱プロトン化は進行するが求電子剤への付加の過程に問題があるのかについて明らかにすべく、重水素化実験を行った (Scheme 17). 基質としては後処理の都合上、より沸点の高い *N,N*-diethylacetamide と *N,N*-diethylpropionamide を選択した. 実験操作としては、100 mol % の CsF と 1.5 当量の (TMS)₃N を用いて系内発生するアミド塩基により基質の脱プロトン化を行った後、重水でクエンチすることにより重水素化させることを行った. もし基質中のメチレン水素の脱プロトン化と続く重水による D 化が進行すれば、¹H NMR にて窒素上のエチル基と比較して対応するシグナルの強度の減少が想定され、脱プロトン化の過程は問題ないと結論付けることができる. *N,N*-diethylacetamide を用いた場合は、アミド塩基による脱プロトン化が進行し、α 水素が D 化された化合物の生成を D 化率 64% にて確認している (Scheme 17 top). 一方 *N,N*-diethylpropionamide の検討においては、D 化された生成物は全く見られず原料のピークのみ確認されるという結果であった (Scheme 17 bottom). 以上から、非末端の α 水素を有す

る基質においては最初の脱プロトン化の過程が進行していないことが明らかとなった. **1f** のリチウムエノラート体に対して, benzophenone を付加させている例は存在することから (Scheme 18), ^{10(a)} これらの基質の脱プロトン化の過程が進行するよう反応条件の探索をする必要があるといえる.



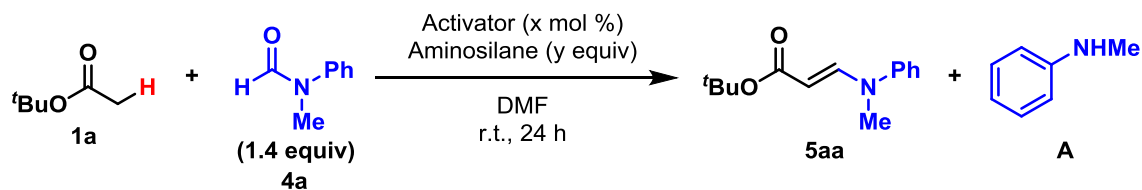
Scheme 17 Deuteration experiments.



Scheme 18 Reaction of lithium enolate with benzophenone.

第二節 系内発生アミド塩基による新規エナミン類合成法の開発

序論で述べたように、求電子剤としてホルムアニリドを選択することによるエナミン類の合成を試みた。フッ化物塩として有用であった P5F は興味深い分子ではあるものの高価であり、また合成過程の煩雑さ、再現性等に難があることから、より実用性の高い手法を開発すべく、P5F に替わるより安価で扱いやすいフッ化物塩及びアルコキシドを用い検討を行うこととした。初期検討の基質として **1a** 及び *N*-methylformanilide (**4a**) を選択し、**1a** の **4a** への付加と続く脱水によりエナミノエステル **5aa** の生成を期待した (Table 5)。まず活性化剤非存在条件下においては、いかなる反応も進行せず原料回収であったことを確認している (entry 1)。続いて、三種類の触媒量のフッ化物塩及びアルコキシド (TMAF, CsF, EtOK) に対して二種類のアミノシラン [TMS-NMe₂, (TMS)₃N] を添加し最適な組み合わせを調査した (entries 2-7)。第一節の検討で P5F と同様に有用なフッ化物塩であった TMAF を選択した場合は、所望の **5aa** の生成は見られたものの、それと同程度の収率にて意図せぬ *N*-methylaniline (**A**) の副生を確認している (entries 2 and 3)。フッ化物塩により安価で入手容易な CsF を選択した場合は、アミノシランとして TMS-NMe₂ を用いると意図した反応はほとんど進行しなかったものの (entry 4), (TMS)₃N を用いた場合は収率は改善し、54% にて **5aa** を得るとともに、同時に 24% の収率で **A** の生成が見られた (entry 5)。フッ化物塩と同様に、ケイ素原子活性化能を有することが知られているアルコキシドを用いた検討においては、**5aa** の生成は痕跡量に留まり **A** が主として得られる結果となった (entries 6 and 7)。また、CsF の触媒量を 20 mol % に増やしたところ、収率は改善され 73% にて **5aa** を得た (entry 8)。

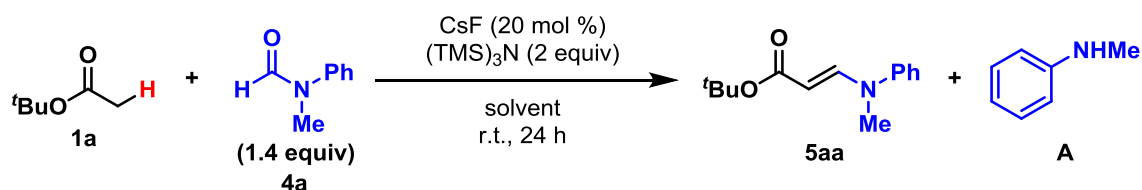
Table 5 Screening of the combination of catalyst and aminosilane.

Entry	Activator (x mol %)	Aminosilane (y equiv)	Yield (%) ^a	
			5aa	A
1	-	(TMS) ₃ N (2)	0	0
2	TMAF (10)	TMS-NMe ₂ (3)	39	46
3	TMAF (10)	(TMS) ₃ N (2)	41	37
4	CsF (10)	TMS-NMe ₂ (3)	4	1
5	CsF (10)	(TMS) ₃ N (2)	54	24
6	EtOK (10)	TMS-NMe ₂ (3)	trace	37
7	EtOK (10)	(TMS) ₃ N (2)	trace	27
8	CsF (20)	(TMS)₃N (2)	73	28

Reactions were carried out on a 0.2 mmol scale.

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

5aa の収率改善及び **A** の生成抑制を期待し、更なる条件検討として溶媒の精査を行った (Table 6)。その結果、DMF 以外にも DMSO を用いた場合において **5aa** を得られることがわかったものの、収率は DMF より低下した。また他のあらゆる極性及び非極性溶媒下においては、原料が回収されるのみであった。

Table 6 Screening of solvents.

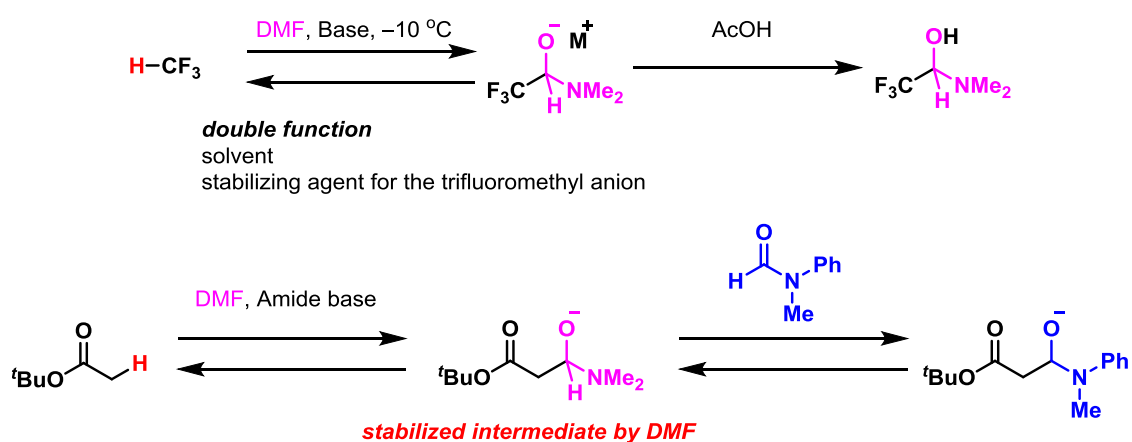
solvent	DMF	DMSO	CH ₂ Cl ₂ , THF, dioxane, toluene, DME, DCE, DMI
yield (%) ^{a,b}	73 (28)	49 (24)	0 (0)

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

^bYield of **A** in parentheses.

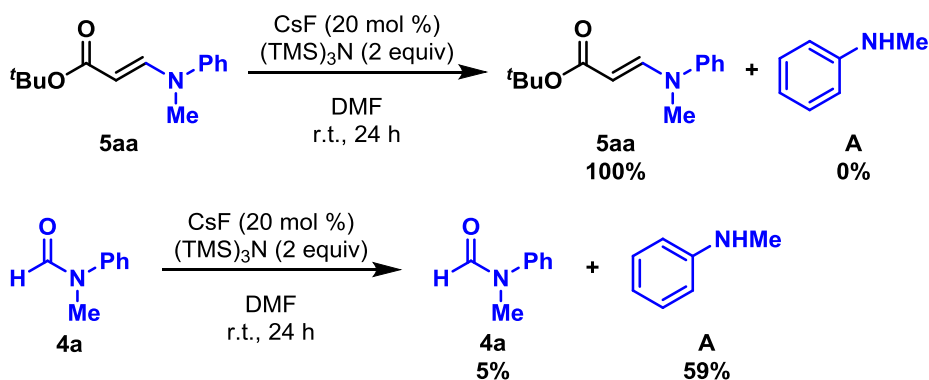
本系における DMF 溶媒の効果として次のようなものが考えられる。1998 年 Roques らは、fluoroform と塩基を用いた DMF 中での求核的トリフルオロメチル化を報告している。⁴⁷ そ

の論文中で Roques らは DMF は単に溶媒としての役割だけでなく、不安定なトリフルオロメチルアニオンの安定化にも寄与している可能性について述べており、実際にそれらの付加体を得ることに成功している (Scheme 19 top). この報告を受けて、本系においても脱プロトン化により生じたカルボアニオン中間体の安定化に寄与し、続く求電子剤への付加反応を円滑に進行させる効果があるものと推察される (Scheme 19 bottom). 今回、DMSO 溶媒においても反応が進行していることも、DMF に類似した安定化効果によるものではないかと考えられる.



Scheme 19 Effect of DMF.

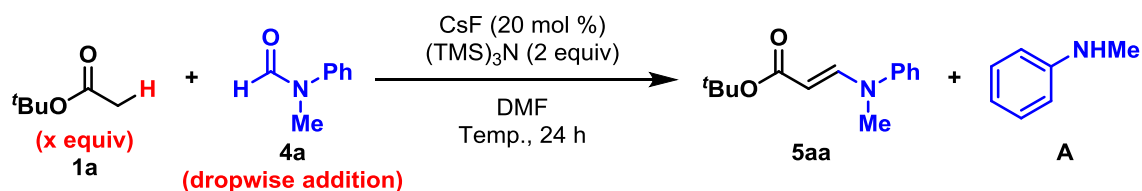
ここまでの検討において、無視できない量の **A** の生成が確認された。ここで本副生成物はどのような経緯で生じているのかについて検証を行った (Scheme 20). 想定される生成経路としては、1) 生成物 **5aa** が本条件にて分解して生じる可能性と、2) 原料 **4a** が本条件にて分解して生じる可能性が挙げられる。前者の可能性の検証のために、まず生成物である **5aa** に対して CsF と (TMS)₃N を作用させた (Scheme 20 top). 結果的には **5aa** が 100% 回収され、**A** の生成は見られなかったことから、生成物の分解の可能性は否定される。一方、原料の分解の可能性を確かめるべく、**4a** に対しても同様の操作を行った (Scheme 20 bottom). その結果、**4a** の回収は僅かな量しか達成されず、**A** が約 60% にて得られることがわかった。以上のことから、**A** は **4a** の分解によって生成していることが示唆される。



Scheme 20 Investigations of byproduct generation.

そこで本副反応の進行を抑える検討を行った (Table 7). 即ち, 1) 求電子剤である **4a** を過剰量用いるのではなく, 求核剤である **1a** を過剰量用いること, 2) **4a** を最後に少量ずつ滴下しながら加えることの二点を実践した. その結果, **A** の収率は顕著に低下することがわかった. 検討の結果 **1a** の当量は 1.6 当量が最も望ましく, それ以上当量を増やすと収率の低下が確認された (entries 1–3). 続いて反応温度についても検討を行ったところ, 40 °C の条件下では収率が改善し, 76% の単離収率にて **5aa** が得られた (entry 4). しかしながら, 60 °C まで昇温した場合は, **5aa** の収率が低下し **A** の生成が増える結果となった (entry 5). 最後にフッ化物塩を TMAF に変更し得られた最適条件に付したところ, 所望の反応は全く進行せず副生成物が得られるのみであった (entry 6). このことから, 本プロセスにおける CsF の有用性が窺える結果となった.

Table 7 Optimizations to prevent side-reaction.



Entry	t-Butyl acetate (x equiv)	Temp.	Yield (%) ^{a,b}	
			5aa	A
1	1.6	r.t.	76 (74)	6
2	2	r.t.	59	5
3	3	r.t.	38	2
4	1.6	40 °C	79 (76)	10
5	1.6	60 °C	56	14
6 ^c	1.6	40 °C	0	42

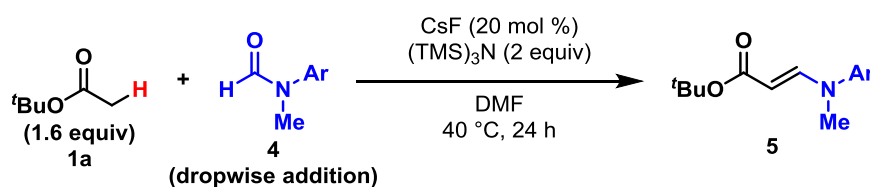
^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

^bIsolated yields in parentheses. ^cTMAF was applied instead of CsF.

続いて先の検討で得られた最適条件をもとに、基質検討として *N*-メチルホルムアニリド類の芳香環上の置換基が反応性に及ぼす影響を調査した (**Table 8**). 電子供与性の置換基であるメトキシ基, ジメチルアミノ基が 4 位に置換している基質 **4b**, **4c** を用いた場合には, それぞれ 81%, 74% と良好な収率にて対応するエナミノエステルである **5ab**, **5ac** を得ることに成功している (entries 1 and 2). 続いてメチル基の置換位置による影響を見るために, メチル基をベンゼン環上 4 位, 3 位, 2 位に有する基質 **4d**, **4e**, **4f** を用いて同様の条件に付した. **4d** 及び **4e** では円滑に反応が進行し目的物 **5ad**, **5ae** を高収率にて得ている (entries 3 and 4). しかしながらベンゼン環上 2 位にメチル基が置換した **4f** を用いた場合には, 目的とする反応は全く進行しないという結果であった (entry 5). またヨウ素原子が含まれる基質においては, 芳香環の 4 位に置換している **4g** で中程度の収率にて目的物 **5ag** を得ているものの, 副生成物である *N*-メチルアニリン類の生成が同程度の収率にて確認された (entry 6). 一方 2 位に置換している **4h** では, 目的物が得られることなく基質の脱ホルミル化が優先し *N*-メチルアニリン類と未反応の原料を与えるのみであった (entry 7). また臭素原子を有する基質 **4i**, **4j** においても同様の傾向が見られ, 4 位と 2 位の置換位置による反応性の顕著な差が認められた (entries 8 and 9). ここまでの検討において *N*-メチルホルムアニリド類のベンゼン環上

2 位の位置に置換基を有する基質において所望の反応は進行せず、基質の脱ホルミル化が進行するのみであった。この原因のひとつとして反応点が立体的に混雑しており、求核剤の反応場への接近が困難であったことが考えられる。そこで他のハロゲン種よりも原子半径の小さいフッ素原子が芳香環の 2 位に置換した基質 **4k** では異なる反応性を期待できるのではと見込んだが、所望の反応は進行しなかった (entry 10)。また電子求引性基であるシアノ基を 4 位に持つ基質 **4l** では、目的のエナミノエステル **5al** は低収率に留まり、副反応である脱ホルミル化が顕著に確認された (entry 11)。

Table 8 Addition to *N*-methylformanilides.

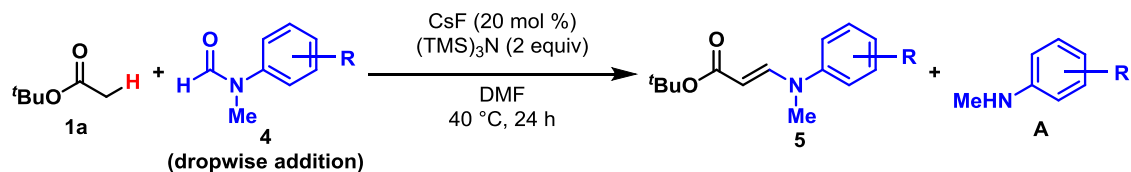


Entry	Ar	5	Yield (%) ^a	Entry	Ar	5	Yield (%) ^a
1	(4-MeO)C ₆ H ₄ (4b)	5ab	81	7	(2-I)C ₆ H ₄ (4h)	5ah	0
2	(4-Me ₂ N)C ₆ H ₄ (4c)	5ac	74	8	(4-Br)C ₆ H ₄ (4i)	5ai	47
3	(4-Me)C ₆ H ₄ (4d)	5ad	82	9	(2-Br)C ₆ H ₄ (4j)	5aj	0
4	(3-Me)C ₆ H ₄ (4e)	5ae	84	10	(2-F)C ₆ H ₄ (4k)	5ak	0
5	(2-Me)C ₆ H ₄ (4f)	5af	0	11	(4-CN)C ₆ H ₄ (4l)	5al	7 ^b
6	(4-I)C ₆ H ₄ (4g)	5ag	44				

^aIsolated yields. ^bDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

ここで副生成物である *N*-メチルアニリン類について考察を行うこととした。先の基質検討の中のうち六基質について、目的物 (**5**)、*N*-メチルアニリン類 (**A**) 及び原料 (**4**) の収率についてまとめた (**Table 9**)。前述のとおり、電子供与性置換基をベンゼン環上 4 位に有する基質は (4-OMe, 4-Me)、所望の反応は円滑に進行し 80% 以上の高収率で目的物を与えた。その際副生成物はほとんど見られず原料の残存は確認できた。一方、電子求引性基を有する基質では (4-CN)、その大部分が *N*-メチルアニリンに変換されていた。また置換基の 4 位と 2 位の置換位置による反応性への影響では、4 位に置換基を有する基質では (4-Me, 4-I)、目的物を与えたものの、それとは対照的に 2 位の場合は (2-Me, 2-I)、目的物は与えず主に観測されたものは未反応の原料であった。

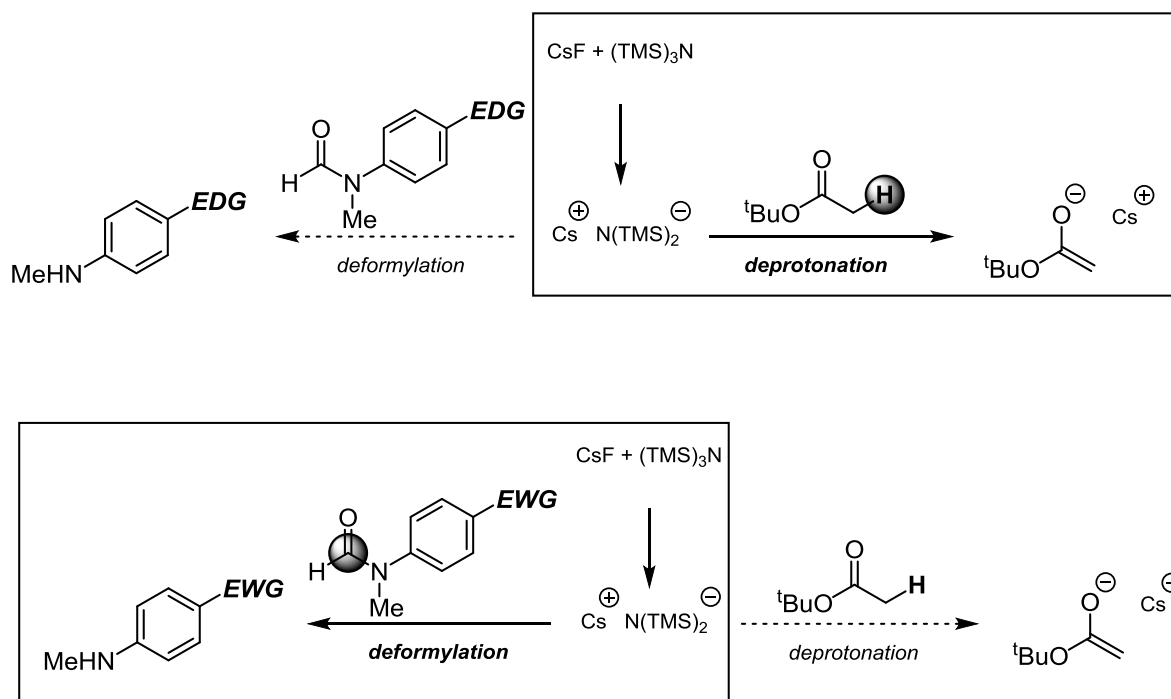
Table 9 Yields of desired product and byproduct.



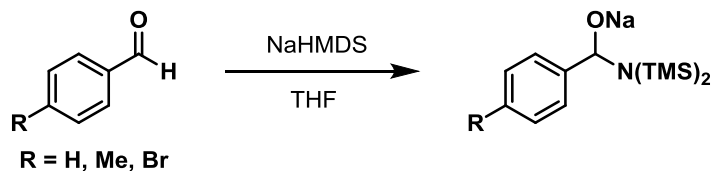
R	Yield (%) ^a		
	5	A	4
4-OMe	81 ^b	trace	24
4-CN	7	74	trace
4-Me	82 ^b	3	10
2-Me	0	trace	58
4-I	44 ^b	26	trace
2-I	0	14	38

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard. ^bIsolated yields.

これらの結果から、CsF と (TMS)₃N の組み合わせにより得られる系内発生アミド塩基のベンゼン環上 4 位の置換基効果による反応性の違いについて、次のことが推察できる (**Scheme 21**). *N*-メチルホルムアニリドの芳香環上 4 位に電子供与性基が置換している場合は、カルボニル炭素の求電子性が電子供与により減少することが予想され、アミド塩基は *tert*-butyl acetate の脱プロトン化に主に作用する。これによりエノラートアニオンが生じることで初めて *N*-メチルホルムアニリドへの求核攻撃が起き、所望の反応が進行することとなる (**Scheme 21 top**). 一方電子求引性基が芳香環上 4 位に置換している場合は、カルボニル炭素の電子密度の減少による求電子性の増加が考えられる。これにより、アミド塩基による求核剤の脱プロトン化より求電子剤への付加が優先されることとなり、エノラートアニオンが関与することなく求電子剤の脱ホルミル化により反応が完結することが実験結果より予想される (**Scheme 21 bottom**). アミド塩基 [(TMS)₂N] のホルムアニリドのカルボニル炭素への求核付加の可能性については、1997 年に Finn らが NaHMDS のベンズアルデヒド類への求核攻撃による α-アミノアルコキシド種の生成を報告している (**Scheme 22**).⁴⁸ これはアミド塩基が塩基としてでなく求核剤としても働く例であり、今回の系内発生型のアミド塩基とホルムアニリドの系においても起こり得る事象である。



Scheme 21 Reactivity of amide bases with *EDG* and *EWG*-substituted electrophiles.

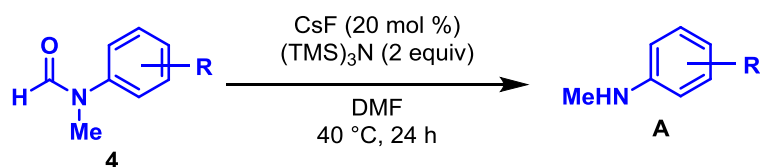


Scheme 22 (TMS)₂N⁻ acts as a nucleophile.

続いて、ベンゼン環上 4 位と 2 位の置換位置による反応性の違いについて検証するべく求核剤非存在下での分解実験を行った (**Table 10**)。この結果より、1) 置換位置に関係なくアミド塩基によるホルムアニリド類の分解反応が進行すること、2) 特に 2 位に置換基を有するものの方がより分解が顕著であることがわかった。しかしながら疑問点として、基質検討においてベンゼン環上 2 位に置換基を有するホルムアニリド類は、立体反発により炭素求核剤の求電子部位への接近が困難であったため目的物が得られなかったと当初は予想していたものの、今回の分解実験により (TMS)₂N⁻ (もしくは他の求核種) による分解が進行したということが挙げられる。これにより求核攻撃の際の立体反発によって目的物が得られなかったという推測は否定されることとなった。2 位と 4 位の分解のされやすさの観点を踏まえ他に

考えられる要因として、ホルムアニリドの共役安定化の寄与の違いが挙げられる。4 位に置換基を有するホルムアニリド類は、平面共役構造を取ることによる安定化が期待できるものの、2 位に置換基を持つものではホルムアミド部位とベンゼン環上 2 位の置換基との分子内での立体反発が生じていることが予想され、構造自体がねじれているものと推定される。そのため平面共役構造をとることがより困難であり、共役安定化の寄与が 4 位のものより小さいものと思われる。したがってベンゼン環上 2 位に置換基を有するものでは、求電子部位の反応性の高さに起因する $(\text{TMS})_2\text{N}$ による求核攻撃の進行によって、4 位のものと比較して分解がより顕著に起きたものと考えている。

Table 10 Decomposition study.



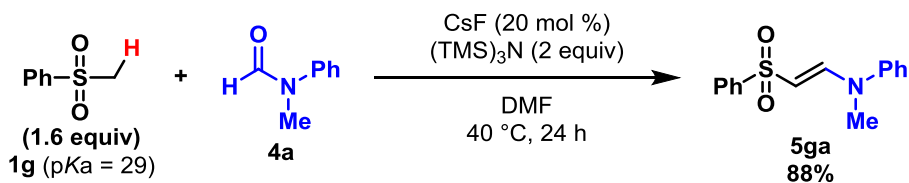
R	Yield (%) ^a	
	A	4
4-Me	17	81
2-Me	14	15
4-I	0	quant
2-I	30	39

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

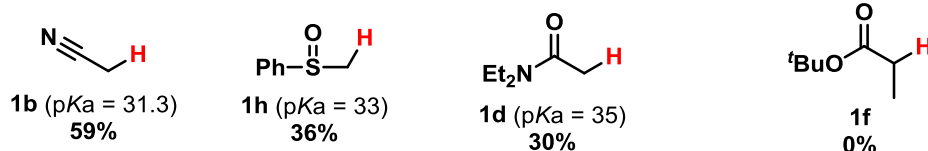
先の検討にて得られた最適条件を用いて、**1a** 以外の求核剤と **4a** によるエナミン類の合成を行った (Scheme 23). **1a** と比較して酸性度の高い α 水素を有する methyl phenyl sulfone (**1g**, $\text{pKa} = 29$ ⁴⁵) と **4a** の反応は円滑に進行し、目的のエナミン **5ga** を 88% にて得た (entry 1). 一方、**1a** より酸性度の低い α 水素を有する acetonitrile (**1b**, $\text{pKa} = 31.3$ ⁴⁵), methyl phenyl sulfoxide (**1h**, $\text{pKa} = 33$ ⁴⁹), *N,N*-diethylacetamide (**1d**, $\text{pKa} = 35$ ⁴³) と **4a** の反応では満足できる収率で反応は進行しなかった。それらの収率から、本反応の進行は pKa に大きく依存する結果となることがわかった。また今回の系においても, *tert*-butyl propionate (**1f**) を選択した場合は目的物を全く得ることができなかった。

Scheme 23 Initial investigations for reactions of other nucleophiles.

- more acidic than **1a**



- less acidic than **1a**



- methylene C(sp³)-H

酸性度の低い求核剤でのエナミン合成を達成するために新たな検討に着手した。先の検討にて *N*-メチルホルムアニリドの芳香環上 4 位に電子供与性置換基が置換している場合、副反応である基質の脱ホルミル化が抑えられ所望の反応が良好に進行することがわかっている (Table 8 entries 1 and 2)。ここで求電子剤を 4'-methoxy-*N*-methylformanilide (**4b**) に変更し所望のエナミン体の収率改善を目指した (Table 11)。求核剤として acetonitrile (**1b**) を選択した場合、所望のエナミン **5bb** は得られたものの収率は予想に反して若干の低下が見られた。そこで更なる検討の結果、フッ化物塩を TMAF とし、無溶媒条件下に付すことによって収率の改善が見られ 73% にて **5bb** を得ることに成功した。なおこの **1b** を用いた無溶媒条件下での検討において、CsF を用いた際は所望の反応は全く進行せず原料回収であったことを確認している。したがって今後の検討においては CsF / DMF 系と TMAF / neat 系の二つの条件下にてエナミン化を試みた。methyl phenyl sulfoxide (**1h**) においては両条件に顕著な差が見られ、TMAF / neat 条件にて非常に高い収率で目的物 **5hb** を与えた (entries 3 and 4)。最も pKa が高く脱プロトン化が困難とされる *N,N*-diethylacetamide (**1d**) をそれぞれの条件に付した場合も、収率の改善効果が見られ TMAF / neat 条件にて 57% という中程度の収率にてエナミン **5eb** を得た (entries 5 and 6)。

Table 11 Application to other nucleophiles.

Entry	EWG-CH ₂ -H	1	x (equiv)	Conditions	Products	5	Yield (%) ^a
1		1b	3	CsF / DMF		5bb	47
2			19 (0.2 mL)	TMAF / neat			73
3		1h	1.6	CsF / DMF		5hb	48
4			1.6	TMAF / neat			93
5		1e	5	CsF / DMF		5db	50
6			5	TMAF / neat			57

^aIsolated yields.

最後に 2-メチルピリジン類に対する反応性について検討を行った (Table 12). 2-methylpyridine (**1i**, pKa = 34⁵⁰) の脱プロトン化修飾反応の検討の初期段階にて、これまでに示したどの求核剤よりもエナミン化が困難であることがわかった. そのため本基質のエナミン化達成には詳細な条件検討を要すると考えられたことから、求電子剤の *N*-メチルホルムアニド類は、メトキシ基を芳香環上 4 位に有する **4b** の他、ジメチルアミノ基及び臭素原子を有する **4c**, **4i** に関しても検討を行った. さらに反応温度についても場合によっては昇温させることで収率向上を試みている. その結果 **1i** の脱プロトン化修飾反応では、**4c** を用いフッ化物塩に TMAF を選択することで、100 °C までの昇温を要したものの、29% という低収率ながら目的物 **5ic** を得ることに成功している (entry 1). ピリジン上の置換基効果を見るために、電子求引性基の置換基である臭素原子をピリジン環上に有する基質 (**1j**) を用いたところ、**4b** との反応において、フッ化物塩に CsF を選択し 120 °C まで昇温させることで、

無置換のものと比較して収率の向上が認められ 52% にて所望のエナミン **5jb** を与えた (entry 2). さらに 2-methylquinoline (**1k**) の反応においては, 興味深いことに臭素原子を有するホルムアニリド **4i** との反応が最も収率良く進行し **5ki** を得た (entry 3).

Table 12 Application to methylpyridines.

Entry	pyridines	1	R	4	"F ⁻ "	Temp.	Products	5	Yield (%)
1		1i	NMe ₂	4c	TMAF	100 °C		5ic	29 ^a
2		1j	OMe	4b	CsF	120 °C		5jb	52 ^b
3		1k	Br	4i	CsF	50 °C		5ki	29 ^a

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard. ^bIsolated yields.

第三節 推定反応機構

反応機構を考察するにあたり、まず反応系中に生じた物質の同定を試みた。即ち反応溶媒として重 DMF を選択し、クエンチ操作をせずに反応終了後の ^1H NMR を測定することで反応系中に存在する化合物の確認を行った (Figure 10)。tert-butyl acetate (1a) の N-methylformanilide (4a) への脱水縮合によりエナミノエステル (5aa) を得る反応において、その ^1H NMR によると、0.3 ppm 以下の高磁場領域に計三本のシグナルが観測された (Figure 10 bottom)。なおこれらのピークは標品化合物の測定により、アミノシラン $(\text{TMS})_3\text{N}$ の他、TMSOH、 $(\text{TMS})_2\text{O}$ のピークの化学シフト値と良い一致を示した (Figure 10 top)。

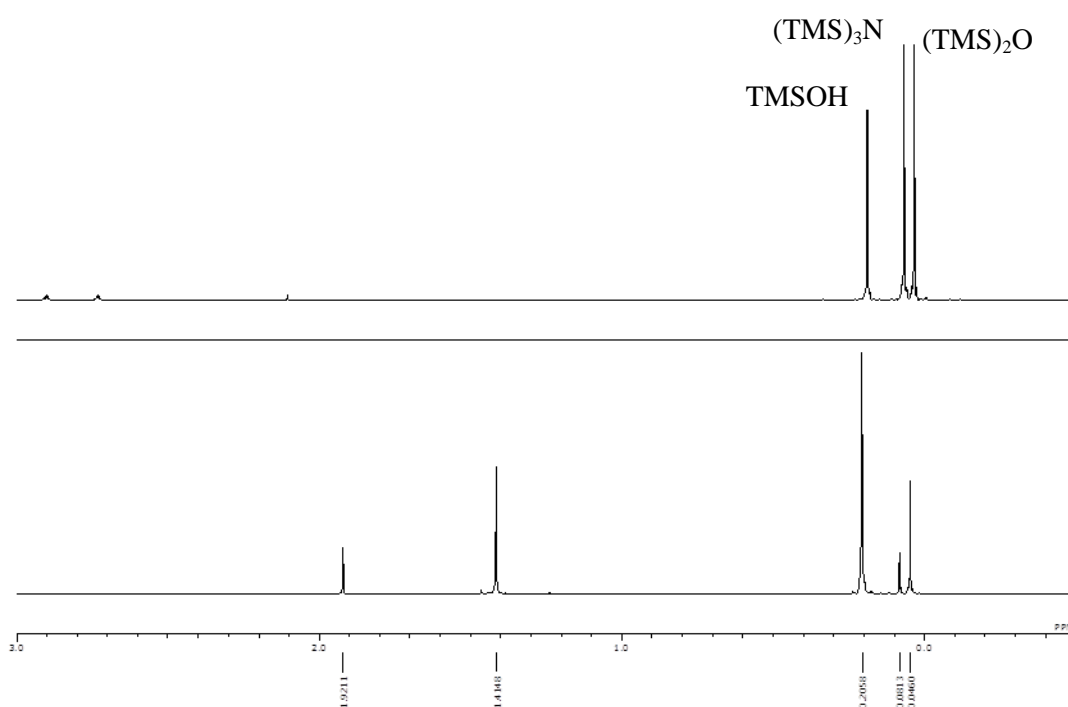


Figure 10 ^1H NMR spectra comparison between the reference (top) and the reaction mixture (bottom).

これらの生成を踏まえたうえで 1a と 4a から 5aa が生じる反応機構を次のように推定した (Figure 11)。まず CsF と $(\text{TMS})_3\text{N}$ の組み合わせにより系内発生するアミド塩基が、1a の α 水素の引き抜きを行いエノラートアニオン I が生成する。次に I が 4a へ求核攻撃することで付加体 II が生じるが、芳香環上 4 位に電子求引性基が置換した求電子剤を用いると、基質の脱ホルミル化が付加反応より優先しその結果副生成物である N-メチルアニリン類が生成する。付加体 II が再度 $(\text{TMS})_3\text{N}$ の活性化をすることで、シリルエーテル III が得ら

れるとともに系内発生アミド塩基が再生される. **III** はアミド塩基もしくはシロキシアニオンの関与により, E1cB 型の脱離を経て目的のエナミノエステル **IV** を与える. さらに副生するシロキシアニオンはそれ自身が E1cB 脱離に関与することや, (TMS)₃N の活性化に関与することが推定される. この触媒サイクルは本節のエナミノエステル合成のみならず, 前節にて示した P5F を用いた反応系にも適用可能なものであると考えられる. そして更なる機構解析の研究がこのメカニズムを支持するために必要であるといえる.

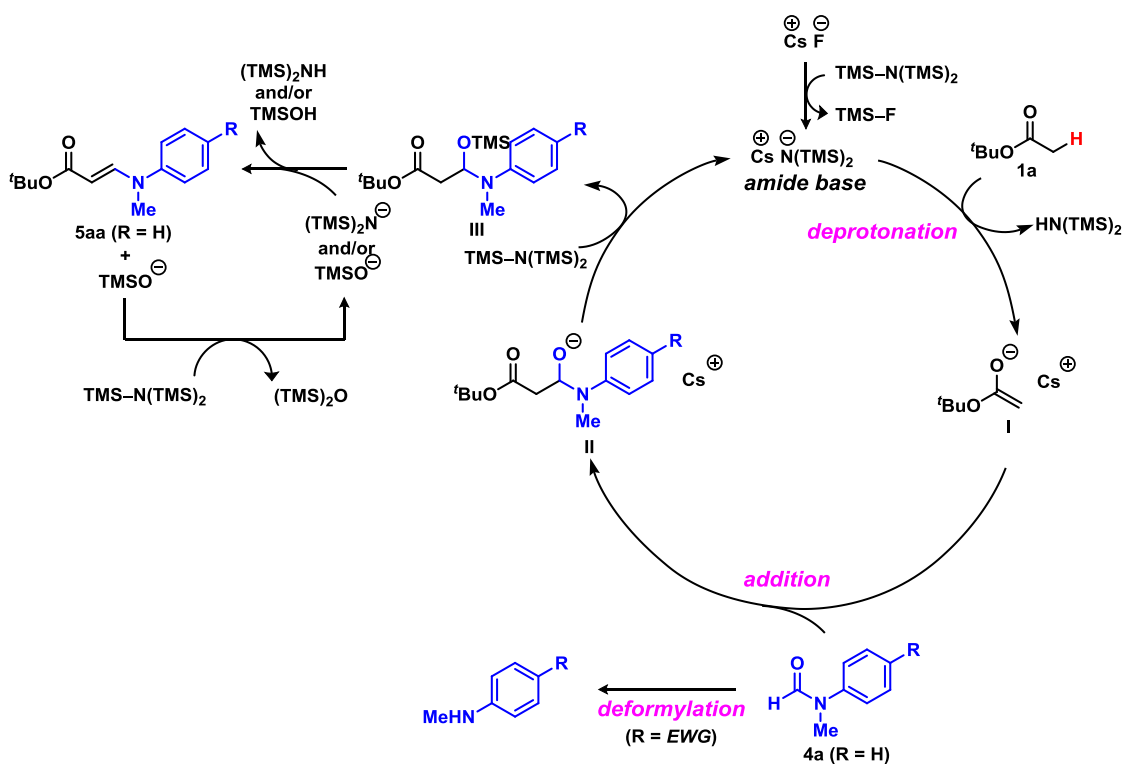


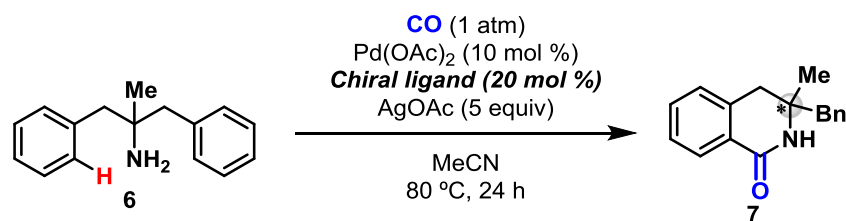
Figure 11 Plausible reaction mechanism for formation of enamines and *N*-methylanilines as byproducts.

第二章

遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合形成反応

第一節 Pd 触媒を用いたエナンチオ選択的 C(sp²)-H 結合アミノカルボニル化

エナンチオ選択的 C(sp²)-H 結合アミノカルボニル化を介した対称化合物の非対称化研究の初期検討の基質として、アキラルな構造を有するフェネチルアミン (**6**) を選択した。また条件は 2013 年に Chuang らによって見出された条件を参考に、^{41(b)} 不斉リガンドを添加することによるエナンチオ選択的な分子内アミノカルボニル化を介した、キラルな六員環ベンゾラクタム **7** の生成を期待した (**Table 13**)。まず不斉リガンド非存在下においては、所望の **7** の収率は添加したパラジウムの触媒量である 10% 程度であった (entry 1)。そこで種々の不斉リガンドを添加したところ (entries 2-5), (*S*)-BINOL を選択した場合において、他のリガンドより優位な結果が認められた (entry 5)。しかしながら 38% と低収率であること、及び不斉収率については 50 : 50 のラセミ体であったことから、これらの改善を目指し更なる検討に着手した。

Table 13 Chiral ligand screening.

Entry	Chiral ligand	Yield (%) ^a	e.r. ^b
1	-	11	50 : 50
2	di- <i>tert</i> -butyl L-(+)-tartrate	17	-
3	Boc-Val-OH	14	-
4	Boc-Leu-OH (monohydrate)	10	-
5	(<i>S</i>)-BINOL	38	50 : 50
6	(<i>S</i>)-BINAP	6	-
7	(<i>S</i>)-tol-BINAP	4	-

Reactions were carried out on a 0.15 mmol scale.

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

^bChiralcel OJ-H column, ⁿhexane/ⁿPrOH = 96 : 4.

収率の改善のため、より詳細な条件の検討を行った (**Table 14**)。最初に AgOAc 以外の銀塩の精査に取り組んだ (entries 1–5)。その結果、銀塩の選択によって収率に大きな影響を及ぼすことが明らかとなり (10–61%)、その中でも Ag₃PO₄ を選択した場合に最も良好な収率にて **7** が得られた (entry 5)。さらにリガンドの触媒量を 20 mol % から 40 mol % に増やしたところ、収率の改善が見られた (entry 6)。最後にパラジウム触媒の検討を行ったところ (entries 7–9)、Pd(OTf)₂ を用いることで 81% という高収率にて目的物を得られることがわかった (entry 8)。

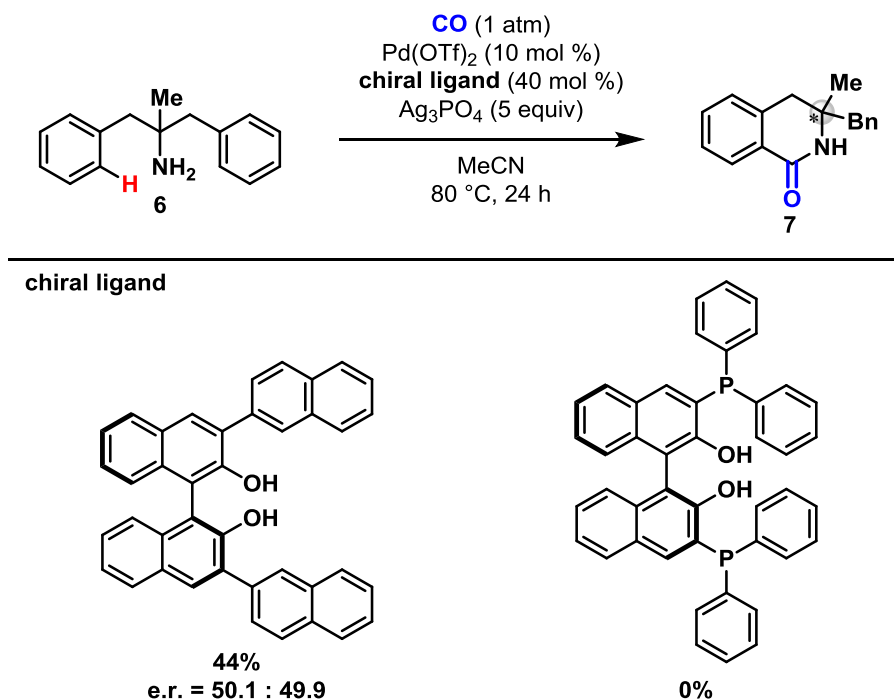
Table 14 Reaction optimization.

Entry	[Pd]	(S)-BINOL (x mol %)	Oxidant	Yield (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	20	AgF	14
2	Pd(OAc) ₂	20	AgOTf	51
3	Pd(OAc) ₂	20	Ag ₂ CO ₃	20
4	Pd(OAc) ₂	20	Ag ₂ SO ₄	10
5	Pd(OAc) ₂	20	Ag ₃ PO ₄	61
6	Pd(OAc) ₂	40	Ag ₃ PO ₄	71
7	Pd(TFA) ₂	40	Ag ₃ PO ₄	67
8	Pd(OTf)₂	40	Ag₃PO₄	81
9	PdI ₂	40	Ag ₃ PO ₄	9

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

目的物の収率改善は達成されたため、続いて不斉収率の改善を目指し BINOL の水酸基の隣接部位に置換基を有する BINOL 誘導体を用いて最適条件に付した (Table 15). なお BINOL 誘導体については文献既知の手法を用いることで容易に合成可能である.⁵¹ 水酸基の隣接部位にナフチル基を有する BINOL を用いた場合は、収率は低下したものの目的の **7** が 44% にて得られた. しかしながら、不斉収率については改善が見られず、ラセミ体の混合物を与えるのみとなった. また、ジフェニルホスフィン基が導入された BINOL を用いたところ、所望の反応は全く進行しないという結果であった. ここまでの検討において、**6** の分子内 C-H アミノカルボニル化によって良好な収率で **7** を得ることはできたものの、不斉収率については、別途不斉リガンドを合成し検討したものの、その改善には至らなかった.

Table 15 Reaction using chiral BINOL.



今回良い結果を与えなかったことについて考察するにあたり、まず先行研究を参考に不斉発現のメカニズムについて次のようなものを期待した (**Figure 11**). 一般的な分子内 C-H 結合アミノカルボニル化では、C-H 結合活性化後パラダサイクル中間体の形成を経て、その後の一酸化炭素の挿入、還元的脱離によって六員環ベンゾラクタム **7** が得られることが考えられる。今回の不斉発現に直接的に関与する過程は、パラダサイクル中間体の形成である。Pd/(*S*)-BINOL の複合体に対して基質のアミンが配位することとなるが、その配位様式として **TS-I** 及び **TS-II** が想定される。これらのうち、**TS-II** の場合 BINOL 側鎖の Ar 基と基質中のベンジル基との立体的な反発が予想され、**TS-I** と比較してより不利な様式であることが推定される。したがって二種類想定されるパラダサイクル中間体のうち、**palladacycle I** が優先して生成し、その後立体保持をしたまま各過程が進行することで、アキラルな **6** からキラルな (*S*)-**7** のみが生成するということを期待した。しかしながら、今回の検討においてはラセミ体の混合物のみを与えたため、その主たる要因には **TS-I** と **TS-II** に有意差が認められなかったことが大きいと考えられる。先行研究である C-I 結合への Ullmann カップリングを介した非対称化の例では、⁴² BINOL の側鎖置換基とヨウ素原子の立体反発の寄与を主張して

いるため、C-H 結合官能基化を志向した今回の系では、それが水素原子との反発となることから、有利な立体的な効果が得られずラセミ体の混合物として **7** を与えたものと考えられる。したがって本目的の達成には、立体的な影響をより受けやすい基質をデザインし、再度検討を行う必要があると思われる。

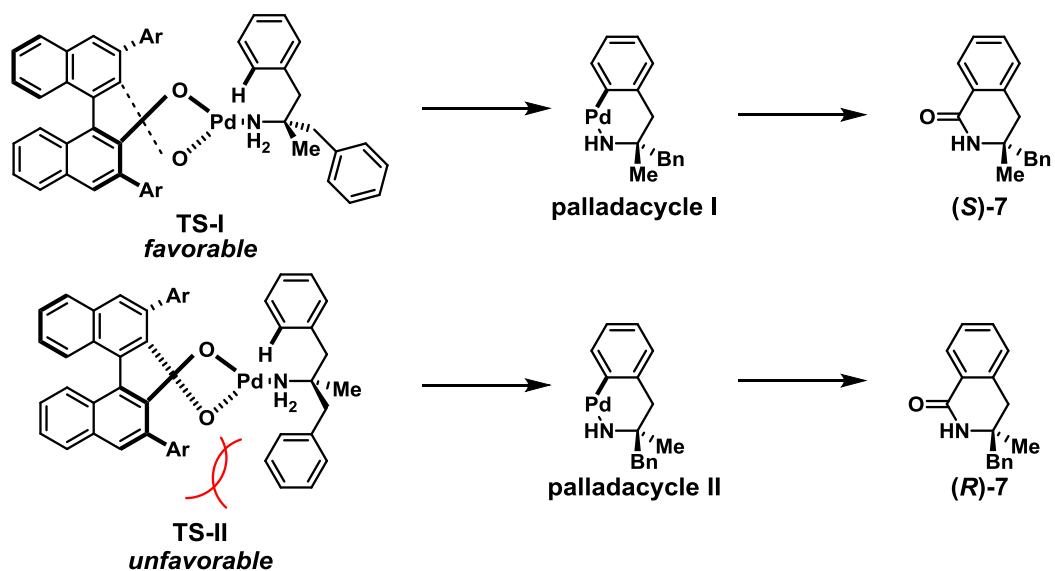
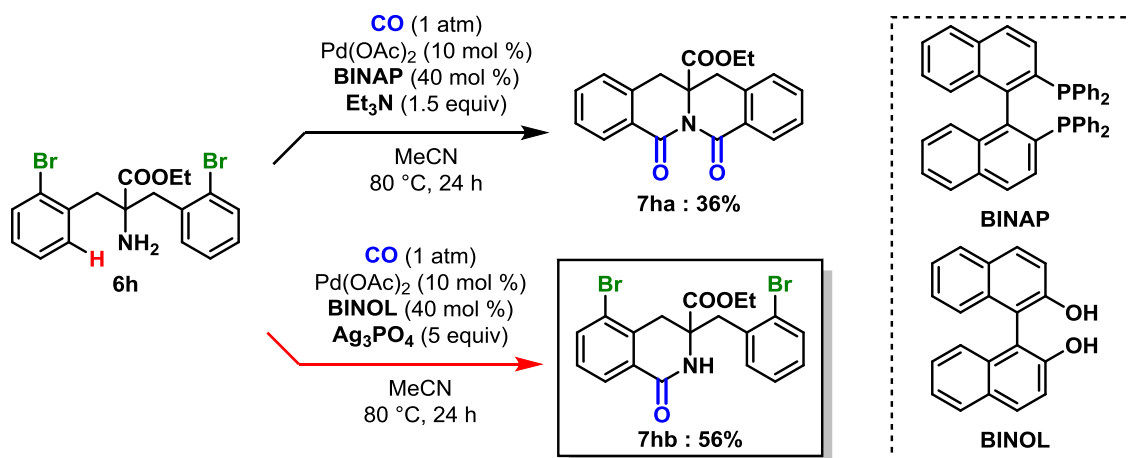


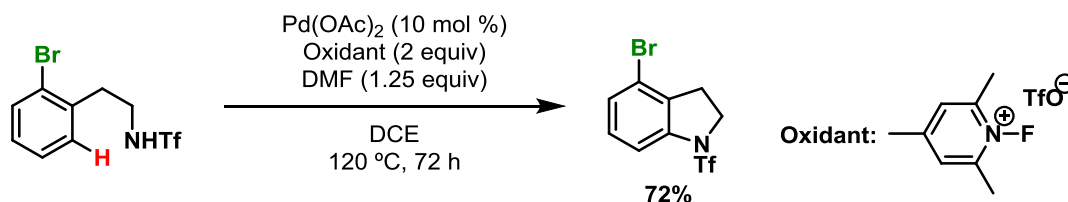
Figure 11 Plausible reaction mechanism for enantioselective C-H aminocarbonylation.

第二節 含ハロゲンフェネチルアミンの C(sp²)-H 結合選択的アミノカルボニル化

前節での Pd 触媒を用いたエナンチオ選択的 C(sp²)-H 結合アミノカルボニル化の検討において、C-H 結合の活性化を介した非対称化が困難であることが考えられたため、新たに C-Br 結合活性化による非対称化を試みた。その結果予想外の知見を得ることができた (Scheme 24)。アキラルな構造を有するジブロモフェネチルアミン **6h** に対して、反応条件によってその反応点を制御でき、生成物を作り分けることが可能であることが明らかになった。C-Br 結合が Pd 触媒へ酸化的付加することで C-Br 結合がアミノカルボニル化された **7ha** の生成を想定したものの、前節の検討にて得られた最適条件に付したところ、興味深いことに C-H 結合がアミノカルボニル化された **7hb** を選択的に得られることがわかった。このように分子内の反応競合位置に C-Br 結合を有しながらも、一酸化炭素雰囲気中 C-H 結合を選択的にアミノカルボニル化している例はない。一方、一酸化炭素挿入を経ないパラジウム触媒 C-H 結合アミノ化反応においては C-Br 結合を保持した例が存在する。⁵² 2009 年 Yu らは、分子内の反応競合位置に C-Br 結合が存在するフェネチルアミンに対して C-H 結合選択的なアミノ化によって、インドリン類が得られたことを報告している (Scheme 25)。この反応は、二価の六員環パラダサイクル中間体がフッ素を含む一電子酸化剤の働きによって金属中心が四価という高酸化状態となることから、C-Br 結合への酸化的付加は進行せず C-H 結合の活性化に寄与することで進行すると考えられている。このように触媒サイクルが Pd(II)/Pd(IV)⁵³ によって進行するものは C-Br 結合を保持可能な例があるが、今回は還元力の強い一酸化炭素雰囲気下という条件であるため、二価パラジウムは容易に 0 価パラジウムへと還元されてしまうことが予想される。そのため一酸化炭素雰囲気下においては Pd(II)/Pd(0)^{40,48} のサイクルを経ることが一般的に知られており、Pd(II)/Pd(IV) を経ることは考えづらく報告例も存在しない。したがって今回の発見は Pd(II)/Pd(0) の触媒サイクルで進行しているにも関わらず、C-Br 結合が保たれるという不可思議なものである。そのため当初の目的とは異なるものの、この予想外の結果をより探求するべく新たな研究に着手した。

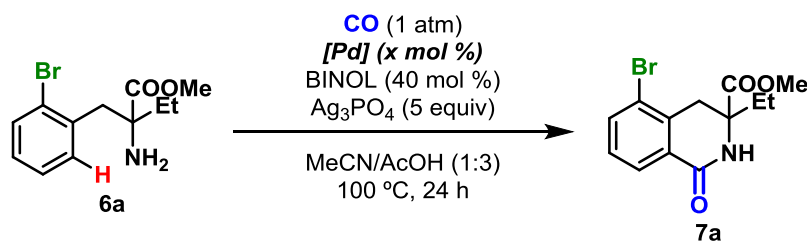


Scheme 24 C–H vs C–Br aminocarbonylation.



Scheme 25 Pd-catalyzed C–H selective amination.

C–H 結合選択的アミノカルボニル化の初期検討の基質として、よりシンプルな構造を有するアミノ酸のフェニルアラニンから誘導可能なブロモフェネチルアミン **6a** を選択した。**6a** の分子内 C–H 結合アミノカルボニル化により、六員環ベンゾラクタム **7a** の生成を期待し条件検討に着手した。その際、第一節での検討を通して有用であることが確認されていた反応剤及び溶媒を参考にして、条件の設定を行った。初めにパラジウム触媒の検討を行った (**Table 16**)。触媒非存在条件下においては、いかなる反応も進行しなかった (entry 1)。続いて種々のパラジウム触媒の検討を行ったところ (entries 2–5), Pd(TFA)₂ を用いた場合において他のパラジウム種と比較して優位性が認められ、所望のベンゾラクタム **7a** を単離収率 99% と高収率かつ高選択的に得られることがわかり (entry 3), 本条件を最適と結論付けた。なおパラジウムの触媒量を 5 mol % に減じた場合においても八割程度の収率で **7a** を得た (entry 6)。

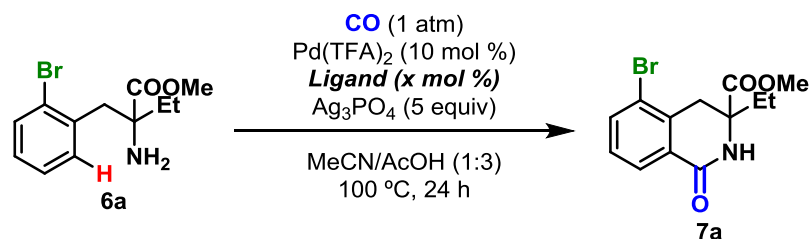
Table 16 Catalyst screening.

Entry	[Pd] (x mol %)	Yield (%) ^{a, b}
1	-	0
2	Pd(OAc) ₂ (10)	78
3	Pd(TFA)₂ (10)	quant (99)
4	Pd(dba) ₂ (10)	70
5	Pd(P ^t Bu ₃) ₂ (10)	80
6	Pd(TFA) ₂ (5)	75 (79)

Reactions were carried out on a 0.15 mmol scale.

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard. ^bIsolated yield in parentheses.

前節の検討にてリガンドとして BINOL を選択することが、円滑な分子内アミノカルボニル化の進行において必須であったが、C-H 結合選択的なアミノカルボニル化においても重要であるかについて確認するべく BINOL 以外のリガンドを選択して反応に付した (Table 17). 最初にリガンド非存在下の条件においては **7a** の収率が僅か 4% であった (entry 1). また他のリガンドの場合では顕著な収率の低下が見られ (entries 2–5), BINOL と同じジオール型のリガンドである Di-*tert*-butyl L-(+)-tartrate を選択した場合においても添加したパラジウムの触媒量に相当する 11% の **7a** を与えるのみであった (entry 3). また BINOL の触媒量を 20 mol % 及び 10 mol % に減じた場合は, **7a** の収率は八割程度に落ち込むことも明らかになった (entries 6 and 7).

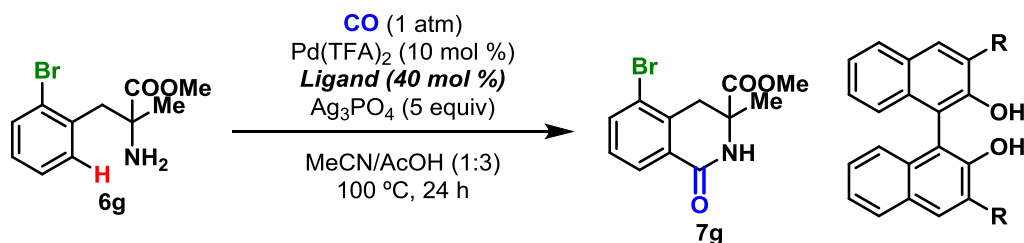
Table 17 Ligand screening.

Entry	Ligand (x mol %)	Yield (%) ^a
0	BINOL (40)	99
1	-	4
2	BINAP (40)	0
3	Di- <i>tert</i> -butyl L-(+)-Tartrate (40)	11
4	IPr•HCl (40)	0
5	Phenanthroline (40)	0
6	BINOL (20)	79
7	BINOL (10)	78

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

またリガンド検討の一環として、第一節のエナンチオ選択的 C-H アミノカルボニル化の検討において合成済みであった BINOL 誘導体の適用を試みた (Table 18). なおここでは使用する基質として、窒素原子の根元の炭素原子にメチル基が置換した **6g** を選択した. **6g** の C-H 結合選択的アミノカルボニル化により **7g** を得る反応は、次節にて後述するがその収率が 57% と中程度のものであったことから、先の検討にて合成済みの BINOL 誘導体を用いてその改善を目指すこととした. 様々な置換基が導入された BINOL 誘導体を適用したところ (entries 1–4), 無置換の BINOL と比較して収率は同程度かむしろ低下するという結果であった (0%–56%). そのため、今後の検討においてはこれまで通り無置換の BINOL を用いて行うこととした.

Table 18 Application of BINOL derivatives.

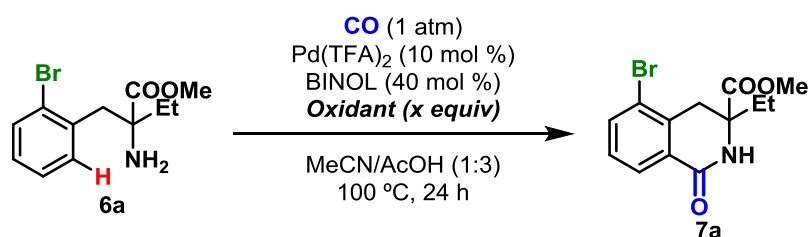


Entry	R	Yield (%) ^{a,b}
0	H (BINOL)	(57)
1	Me	42
2	MeO	56
3	Ph ₂ P	0
4	Naphthyl	49

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

^bIsolated yield in parentheses.

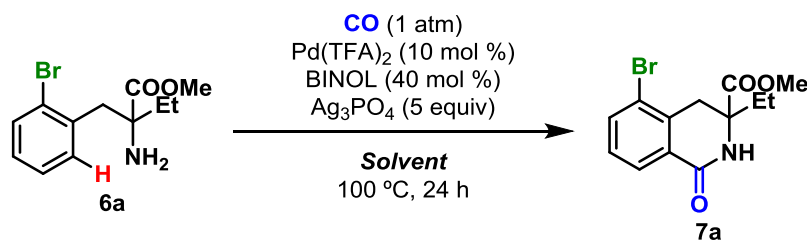
前節での酸化剤の検討において、銀塩のうち Ag_3PO_4 を選択することが他の銀塩を用いるより効果的であることがわかった。先のリガンド検討と同様、他の銀塩及び銅塩を適用させることで Ag_3PO_4 との反応性を比較した (Table 19)。酸化剤非存在下の条件に付したところ、目的とする反応は全く進行しなかった (entry 1)。また Ag_3PO_4 以外の銀塩及び銅塩等の酸化剤の検討においても、**7a** の収率は大きく低下することがわかった (entries 2–5)。この結果から C–H 結合選択的アミノカルボニル化の進行には、リガンドに BINOL、酸化剤に Ag_3PO_4 を選択することが重要な役割を演じていることがわかった。また Ag_3PO_4 の当量を 5 当量から 3 当量に減じた場合でも 91% という高収率にて **7a** が得られたものの (entry 6)、さらに減じたところそれに伴い収率も低下する結果となった (entries 7 and 8)。

Table 19 Oxidant screening.

Entry	Oxidant (x equiv)	Yield (%) ^a
0	Ag ₃ PO ₄ (5)	99
1	-	0
2	Cu(OAc) ₂ (5)	12
3	AgOAc (5)	35
4	Ag ₂ CO ₃ (5)	41
5	Ag ₂ SO ₄ (5)	23
6	Ag ₃ PO ₄ (3)	91
7	Ag ₃ PO ₄ (2)	75
8	Ag ₃ PO ₄ (1)	48

^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

最後に溶媒の検討を行った (Table 20). 遷移金属触媒を用いた C-H 結合活性化の系で汎用される溶媒を選択したところ (entries 1–5), いずれの溶媒においても所望の 7a を得ることはできたものの, 特に MeCN と AcOH を用いた場合良好な収率で目的物を得られることがわかった (entries 4 and 5). そこでこれらの混合溶媒系を検討したところ, MeCN と AcOH を 1:3 の混合比にて調製した溶媒を用いた場合, 他の混合比の系と比較して収率の向上が認められた (entries 0, 6 and 7).

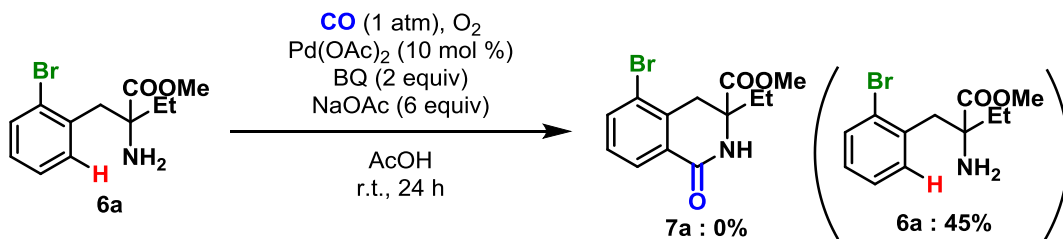
Table 20 Solvent screening.

Entry	Solvent	Yield (%) ^a
0	MeCN/AcOH (1:3)	99
1	DMSO	7
2	DMF	32
3	Toluene	41
4	MeCN	57
5	AcOH	88
6	MeCN/AcOH (1:1)	74
7	MeCN/AcOH (3:1)	66

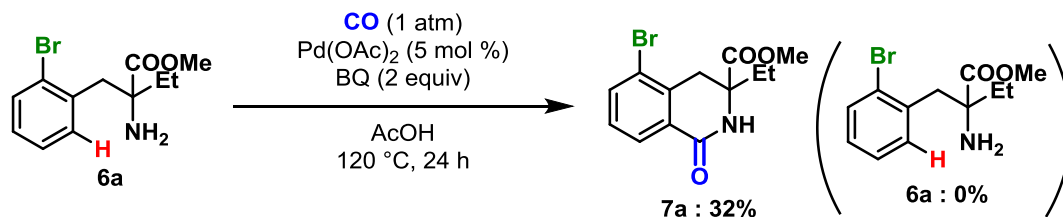
^aDetermined by ¹H-NMR analysis using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard.

ここまでの検討によって最適条件が決定した。初めに本条件が既存の条件と比較して、より C-H 結合選択的アミノカルボニル化に適したものであることを確認するために、2011 年に相次いで報告のあった二条件を今回用いた基質である **6a** に適用させることを試みた (Scheme 26)。まず Gaunt らによって報告された条件³⁹を適用したところ目的の **7a** は得られず、原料が回収されるのみという結果であった (Scheme 26 top)。また Granell らによって見出された条件⁴⁰を用いた際は目的とする **7a** は得られたものの低収率に留まり、また原料である **6a** は回収できなかった (Scheme 26 bottom)。今回見出した最適条件を用いた際は定量的に **7a** を得られたことから、既存法を選択した場合は効果的に C-H 結合選択的なアミノカルボニル化を進行させることは難しく、本条件の有用性を確認できる結果となった。

Gaunt, M. J. (2011)



Graneli, J. (2011)

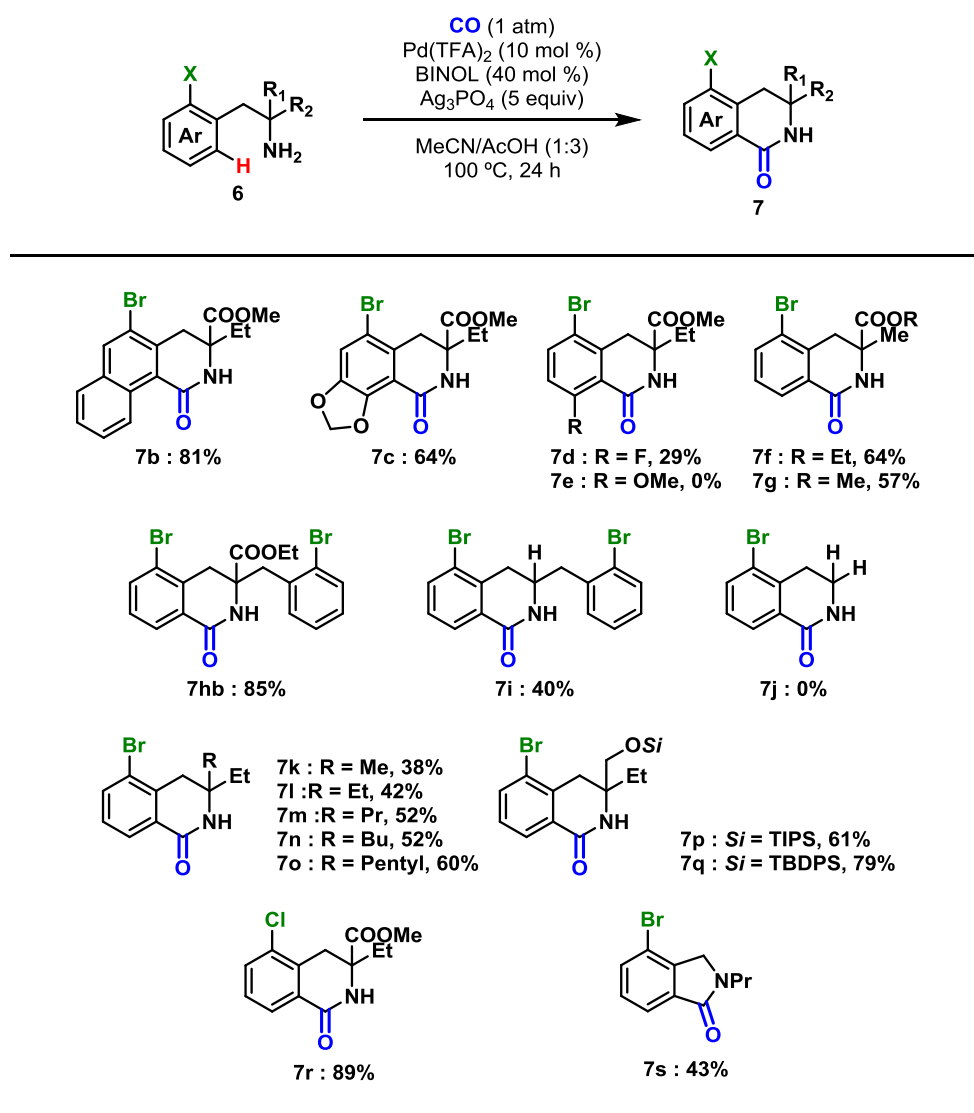


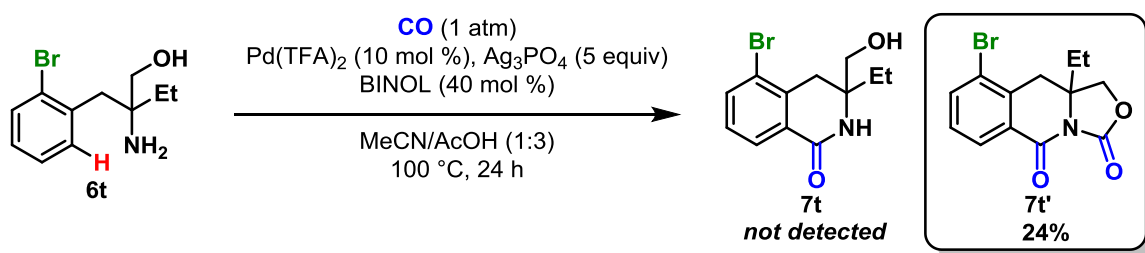
Scheme 26 Present vs precedent reaction condition.

続いて得られた最適条件を用いて、基質適用範囲の検討に着手した (Table 21). 本手法は二環性骨格を有する原料にも適用可能であり、C-Br 結合が残存した **7b** 及び **7c** をいずれも良好な収率にて得た。しかしながら芳香環上にフッ素原子やメトキシ基といった置換を有する基質を用いた際は、系中の複雑化により対応するベンゾラクタム **7d** 及び **7e** は低収率もしくは目的物が全く得られないという結果に留まった。また窒素原子の根元の炭素原子上のエチル基をメチル基に変更した場合は、収率の低下が見られたものの中程度の収率にて望む **7f** と **7g** を得た。ここで窒素原子の根元の炭素原子の級数の違いによる反応性の差異を見るべく、別途基質を合成し検討を行った。その結果 4 級炭素原子を有する基質では対応するベンゾラクタム **7h** を 85% という高収率にて得たが、3 級のものでは (**7i**) 収率が 40%、2 級のものでは (**7j**) 原料回収であったことから、窒素原子の根元の炭素原子の級数の減少に伴う反応性の低下が認められた。さらに窒素原子根元の炭素原子周りの立体的な混雑度の違いによる反応性を確かめるべく、異なるアルキル鎖を有する基質を用いて最適条件に付した。その結果、最も炭素数の少ないメチル基を有する基質では、対応するベンゾラクタム **7k** の収率は 38% だったものの、最も炭素数の多いペンチル基が置換した基質では、目的物 **7o** を 62% にて与えた。このように、アルキル鎖の炭素数が増す程、目的物の収率もそれに伴い向上することがわかった。また、アルコールがシリル系保護基で保護された構造を有する基質

でも検討を行った。その結果 TBS 保護されたアルコールを有するものでは、脱保護の進行により目的物を得ることはできなかった。なお遊離のアルコール構造を有する基質 **6t** を用いた際、目的とする化合物 **7t** は得られず、アルコール部位でもさらに環化が進行しカルバマート構造を含む化合物 **7t'** が得られた (Scheme 27)。しかし TIPS 及び TBDPS 基を有する基質では、これらを損ねることなく、対応するベンゾラクタム **7p**, **7q** を良好な収率にて与えた。また本手法は、臭素原子だけでなく塩素原子を有するものであっても適用可能であり、C-Cl 結合が保持された **7r** を 89% にて得た。加えて収率の面で改善の余地があるものの、五員環構築にも本手法は適用でき、**7s** を得られることがわかった。

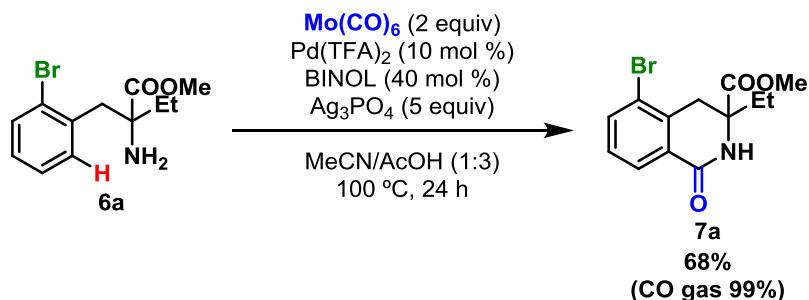
Table 21 Substrate scope.





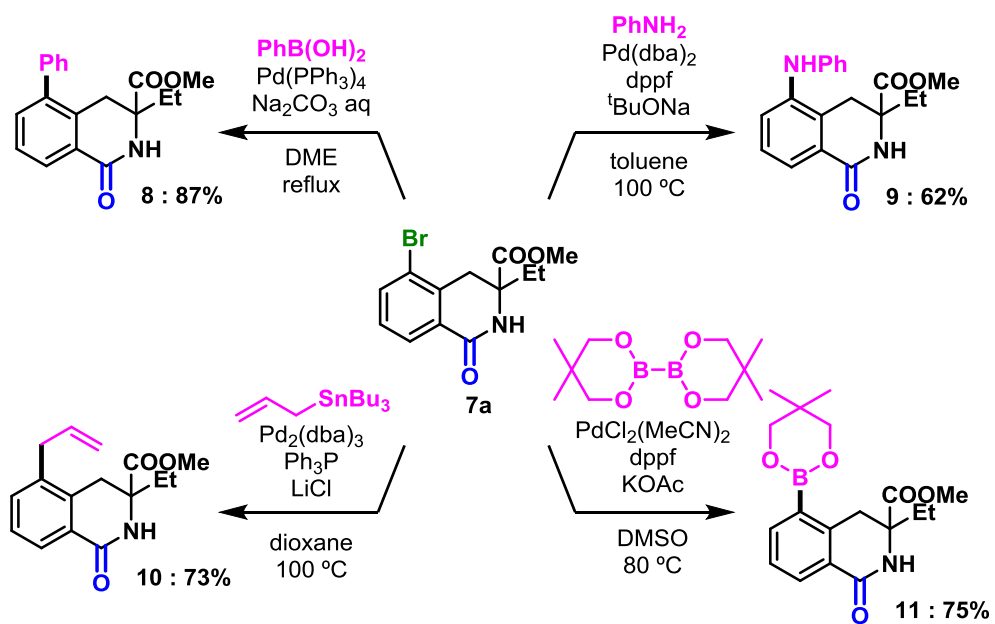
Scheme 27 Aminocarbonylation of alcohol without protecting group.

本手法が気体の一酸化炭素だけでなくその等価体を用いた場合においても適用可能か調べるべく、一酸化炭素等価体として知られている $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を使用した検討を行った (**Scheme 28**). その結果 **6a** から **7a** を得る反応が、収率は気体の一酸化炭素を用いた場合より低下したものの、68% の収率にて所望の反応が進行することがわかった。



Scheme 28 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ was used instead of CO gas.

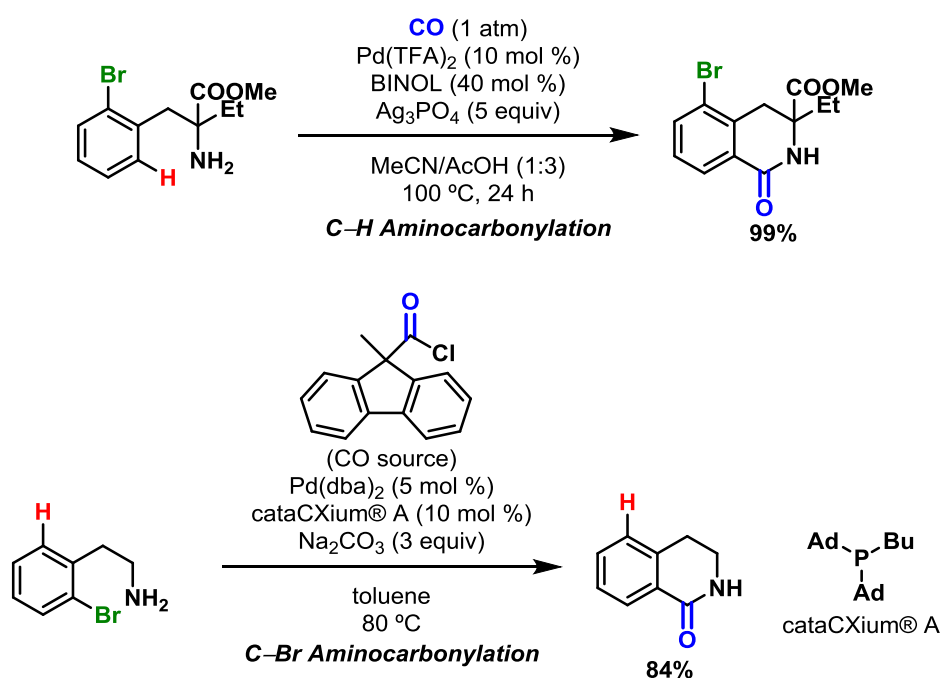
C-H 結合選択的アミノカルボニル化にて得られた C-Br 結合を有する **7a** に対して、残存する C-Br 結合を反応点とする修飾を行うべく検討に取り組んだ (**Scheme 29**). その結果、鈴木-宮浦カップリング、Buchwald-Hartwig アミノ化反応、Stille カップリング、宮浦-石山ホウ素化反応の四種のパラジウム触媒を用いた修飾反応がいずれも円滑に進行し、修飾体 **8-11** を良好な収率にて与えることがわかった。この結果から、今回見出した C-H 結合選択的アミノカルボニル化反応では、パラジウム触媒に対して反応性の高い C-Br 結合を有しながらも、C-H 結合選択的な環化反応の進行により **7a** が得られたこと、及びこれらの修飾反応と組み合わせることで、六員環ベンゾラクタム構造を有する化合物群の誘導体合成の新たなアプローチを提供できるものと考えられる。



Scheme 29 Further functionalization of C-Br bond.

第三節 推定反応機構

今回私は分子内の反応競合位置に C-Br 結合を有するフェネチルアミン類に対して、C-H 結合選択的な分子内アミノカルボニル化の進行による六員環ベンゾラクタム類の効率的合成の手法を見出した (Scheme 30 top). 一方, 近年の六員環ベンゾラクタム合成の報告例として, 酸クロライド類を一酸化炭素源とした C-Br 結合活性化を介したものが 2011 年に報告された (Scheme 30 bottom).^{32(a)} これは C-Br 結合アミノカルボニル化を介したものであり, 今回の C-H 結合アミノカルボニル化による合成法とは対照的なものである. これらの差異は, 反応の起点となる活性種の価数が違うために反応プロセスが異なることによるものと思われる.



Scheme 30 Six-membered benzolactam synthesis via different pathway.

この差異を踏まえたうえで, 今回の C-H 結合選択的なアミノカルボニル化の推定される反応機構を次のように考えた (Figure 12). Pd(TFA)₂ と BINOL 存在下にて生じる二価パラジウム種アミンに配位後, **6a** の C-H 結合の活性化を行い, 六員環パラダサイクル中間体 **I** が形成される. その後一酸化炭素がパラジウムへ配位することで中間体 **II** が生じ, さらに続く一酸化炭素の挿入を経て七員環パラダサイクル中間体 **III** が形成される. その後の還元的

脱離の進行により、目的の六員環ベンゾラクタム化合物 **7a** が得られるとともに 0 価パラジウム種が副生する. 0 価パラジウムは酸化剤の Ag_3PO_4 によって 二価パラジウムへと再酸化されることで, 0 価パラジウムによる C-Br 結合への酸化的付加を抑制し, 二価パラジウムによる C-H 結合の活性化を優先させたものと考えられる.

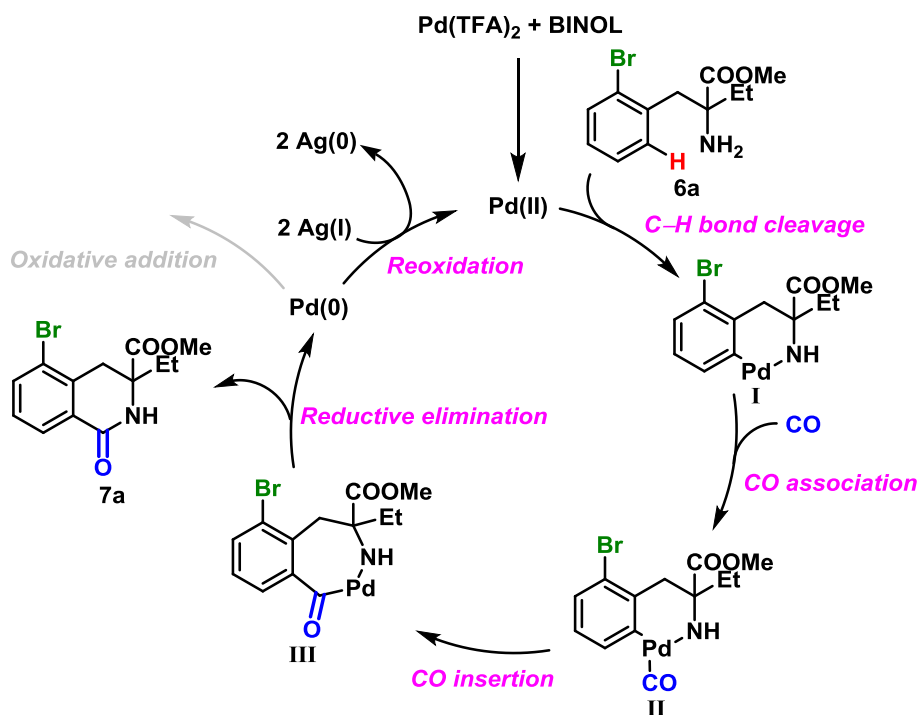
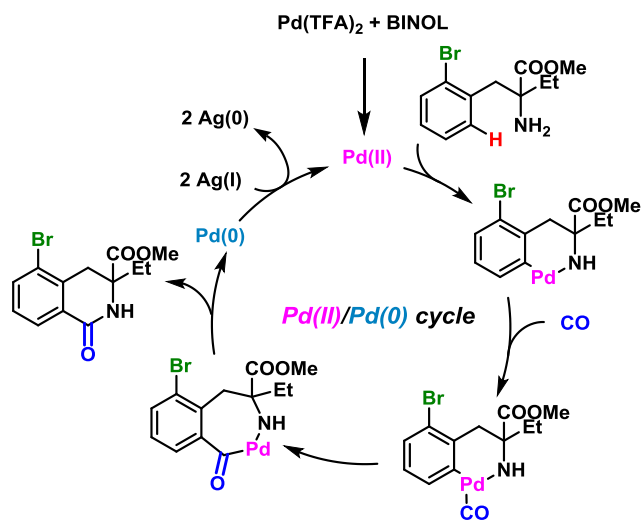


Figure 12 Plausible reaction mechanism for C-H selective aminocarbonylation.

今回見出した C-H 結合選択的なアミノカルボニル化では二価パラジウムが起点となる Pd(II)/Pd(0) の触媒サイクルによって反応が進行するものと考えられる (**Figure 13 left**). 一方, 一般的な C-Br 結合アミノカルボニル化では, 0 価パラジウムが起点となる触媒サイクルが提唱されている (**Figure 13 right**). まず C-Br 結合が 0 価パラジウムへ酸化的付加することで六員環パラダサイクル中間体が形成される. その後一酸化炭素のパラジウムへの配位と, 続く挿入により七員環パラダサイクル中間体が生じた後, 還元的脱離によって所望のベンゾラクタム及び 0 価パラジウム種の再生によって触媒サイクルが達成される. このように C-Br 結合アミノカルボニル化では 0 価パラジウムが起点となる Pd(0)/Pd(II) の触媒サイクルとなり, 今回見出した C-H 結合アミノカルボニル化とは起点となる活性種の価数が異なるため選択性の違いが生じたものと推測される.

C-H aminocarbonylation



C-Br aminocarbonylation

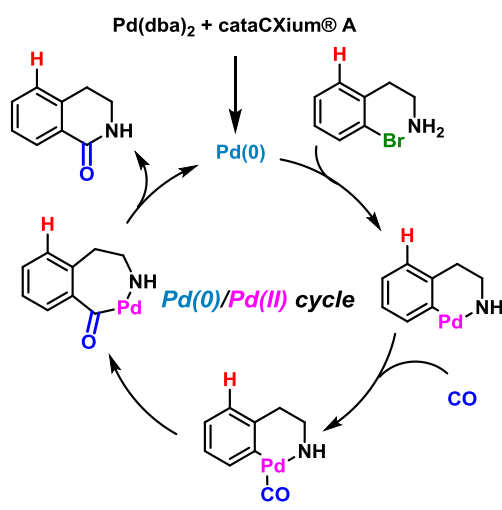


Figure 13 Comparison C-H and C-Br aminocarbonylation.

結論

今回私は効率性の高かつ前例の無い触媒反応の開発を目指し、有機分子触媒及び遷移金属触媒を用いた二つの新規反応を見出すことができた。

第一章の有機分子触媒を用いた反応では、当研究室で開発された系内発生型のアミド塩基を用いた脱プロトン化修飾反応システムを、当研究室での報告例より酸性度の低い $C(sp^3)-H$ 結合へと適用させる研究に取り組んだ。触媒量のフッ化物塩とアミノシランの組み合わせによって生じるアミド塩基を用いて、炭素求核剤の脱プロトン化と続く求電子剤への脱水を伴う付加反応により、温和な条件下における三置換オレフィン類の合成を達成した。このようなオレフィン類を金属アミド塩基によって合成するためには、複数工程の分子変換が求められることから、ステップエコノミーの観点から有用な手法を提供することができた。

また本手法の応用研究として、求電子剤にホルムアニリド類を選択することによるエナミン類の合成を達成した。既存法では予めハロゲンやトリアルキルシリル基といった置換基が導入されている必要があったものの、本手法ではそういった修飾を必要とせず、初の脱プロトン化修飾反応による直接的なエナミン類の合成を達成した。

第二章の遷移金属触媒を利用した反応では、分子内の反応競合位置に $C-Br$ 結合を有するフェネチルアミン類の、一酸化炭素存在下、 $C-H$ 結合選択的なアミノカルボニル化反応によるベンゾラクタム合成について取り組んだ。これは前研究テーマの失敗から偶然見つかった研究課題でもある。還元力の高い一酸化炭素存在下にて、反応性の高い $C-Br$ 結合が保持されたまま $C-H$ 結合が優先してカルボニル化される例は存在しない。パラジウム種が 0 価に還元されず 2 価の状態を維持できる反応系を発見し、今までには考えられなかった反応の進行による六員環ベンゾラクタム類の合成を達成した。

また残存する $C-Br$ 結合を足掛かりとした、パラジウム触媒を用いた修飾反応の円滑な進行も明らかにした。これにより有機合成上重要な構造単位である六員環ベンゾラクタム類の効率的な誘導体合成法開発に繋がる手法となることが期待される。

参考文献

1. Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.
2. (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1478. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
3. (a) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Wittulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505. (b) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40. (c) Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433.
4. Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.
5. (a) Orita, A.; Yamashita, Y.; Toh, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 779. (b) Orita, A.; Watanabe, A.; Tsuchiya, H.; Otera, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2889. (c) Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Braier, A.; Beckmann, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355. (d) Kitaori, K.; Furukawa, Y.; Yoshimoto, H.; Otera, J. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 95. (e) Kitaori, K.; Miwa, K.; Uehara, G.; Otera, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2136.
6. (a) Clarke, P. A.; Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438. (b) Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 886.
7. (a) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616. (b) Mukaiyama, T.; Ishizuka, H.; Koshino, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789. (c) Ishikawa, H.; Honma, Y.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2184. (d) Hayashi, Y.; Umemiya, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450.
8. Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2681.
9. Imahori, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8082.
10. (a) Oare, D. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 157. (b) Hlavinka, M. L.; Hagadon, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5049.
11. Inamoto, K.; Okawa, H.; Taneda, H. Sato, M.; Hirono, Y.; Yonemoto, M.; Kikkawa, S.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9771.

12. Inamoto, K.; Araki, Y.; Kikkawa, S.; Yonemoto, M.; Tanaka, Y.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4438.
13. Reddy, G. J.; Latha, D.; Thirupathaiah, C.; Rao, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 301.
14. (a) Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2084. (b) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Leite, F. S.; Nunes, M. R. S.; and Payret-Arrúa, M. E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10915.
15. (a) Alberola, A.; Calvo, L. A.; Ortega, A. G.; Ruíz, M. C. S.; Yustos, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9493. (b) Abdelkhalik, M. M.; Eltoukhy, A. M.; Agamy, S. M.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 431.
16. Spivey, A. C.; Srikanan, R.; Diaper, C. M.; Turner, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1638.
17. Al-Sader, B. H.; Kadri, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4661.
18. Bower, J. F.; Szeto, P.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3283.
19. Dannhardt, G.; Bauer, A.; Nowe, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 256.
20. Boger, D. L.; Ishizaki, T.; Wysocki, R. J. Jr.; Munk, S. A.; Kitos, P. A.; Suntornwat, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6461.
21. Appelbaum, P. C.; Hunter, P. A. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *16*, 5.
22. Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979.
23. (a) Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277. (b) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463. (c) Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 461.
24. Zhuo, J.-C. *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 311.
25. Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Kookhazadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1725.
26. Panda, N.; Mothkuri, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407.
27. Ke, Y.-Y.; Li, Y.-J.; Jia, J.-H.; Sheng, W.-J.; Han, L.; Gao, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1389.
28. Kobayashi, K.; Ueno, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 3128.

29. 日本化学会編, 「不活性結合・不活性分子の活性化－革新的な分子変換反応の開拓－」, 化学同人, 2011
30. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
31. Inamoto, K.; Kadokawa, J.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3962.
32. (a) Hermange, P.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Lupp, D.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061. (b) Friis, S. D.; Taaning, R. H.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18114. (c) Lescot, C.; Nielsen, D. U.; Makarov, I. S.; Lindhardt, A. T.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6142. (d) Gockel, S. N.; Hull, K. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3236. (e) Dong, Y.; Sun, S.; Yang, F.; Zhu, Y.; Zhu, W.; Qiao, H.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 720.
33. Murahashi, S.; Horiie, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4816.
34. Taniguchi, Y.; Yamaoka, Y.; Nakata, K.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 345.
35. Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, H.; Tokuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14342.
36. (a) Miyake, Y.; Shimadzu, H.; Hashimoto, N.; Ishida, Y.; Shibakawa, M.; Nishimura, T. *J. Label Compd. Radiopharm* **2000**, *43*, 983. (b) Lehtiö, L.; Jemth, A.-S.; Collins, R.; Loseva, O.; Johansson, A.; Markova, N.; Hammarström, M.; Flores, A.; Holmberg-Schiavone, L.; Weigelt, J.; Helleday, T.; Schüler, H.; Karlberg, T. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3108.
37. Decker, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 305.
38. Raja, E. K.; Lill, S. O. N.; Klumpp, D. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8143.
39. Haffemayer, B.; Gulias, M.; Gaunt, M. J. et al. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 312.
40. López, B.; Rodríguez, A.; Santos, D.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1054.

41. (a) Liang, D.; Hu, Z.; Peng, J.; Huang, J.; Zhu, Q. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 173. (b) Rajeshkumar, V.; Lee, T.-H.; Chuang, S.-C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1468. (c) Liang, Z.; Zhang, J.; Liu, Z.; Wang, K.; Zhang, Y. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 6519.
42. Zhou, F.; Guo, J.; Liu, J.; Ding, K.; Yu, S.; Cai, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14326.
43. see the values of pKa table at: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>.
44. (a) Schwesinger, R.; Link, R.; Thiele, G.; Rotter, H.; Honert, D.; Limbach, H.-H.; Männle, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1372. (b) Schwesinger, R.; Link, R.; Wenzl, P.; Koseek, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 438.
45. Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. G.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7006.
46. Bordwell, F. G.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; McCollum, G. J.; van der Puy, M.; Vanier, N. R.; Matthews, W. S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 321.
47. Russel, J.; Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13771.
48. Reynolds, K. A.; Finn, M. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2574.
49. Bordwell, F. G.; Branca, J. C.; Johnson, C. R.; Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3884.
50. Wiley, "Heterocyclic Chemistry", Joule J. A.; Mills, K., 2013.
51. Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9266.
52. Mei, T.-S.; Wang, X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10806.
53. Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300.

実験の部

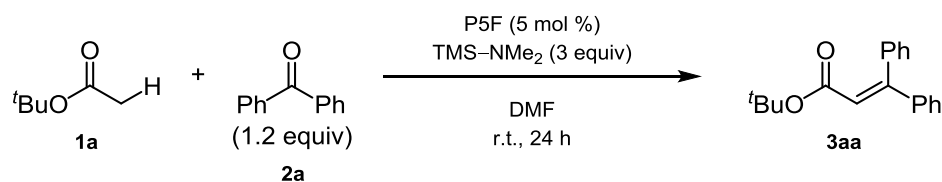
General Comments.

Unless otherwise noted, reactions were carried out under an argon atmosphere using dry solvents. Melting points (mp) were determined with a Yazawa micro melting point apparatus and are uncorrected. Infrared (IR) data were recorded on Shimadzu software. The spectra were acquired in 32 scans per spectrum at a resolution of four, and absorbance frequencies are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). NMR data were recorded on either a JEOL AL400 spectrometer (395.75 MHz for ^1H , 99.50 MHz for ^{13}C) or a JEOL ECA600 spectrometer (600.172 MHz for ^1H , 150.907 for ^{13}C). Chemical shifts are expressed in δ (parts per million, ppm) values, and coupling constants (J) are expressed in hertz (Hz). ^1H NMR spectra were referenced to a tetramethylsilane (TMS) as an internal standard or to a solvent signal (CDCl_3 : 7.26 ppm). ^{13}C NMR spectra were referenced to a solvent signal (CDCl_3 : 77.0 ppm). The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = double doublet, dt = double triplet, br = broad signal. Low and high resolution mass spectra (LRMS and HRMS) were obtained from Mass Spectrometry Resource, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, on a JEOL JMS-DX303 and JMS-700 spectrometer respectively. Elemental analyses (*Anal.*) were performed on Yanaco CHN CORDER MT-6 at Central Analytical Center, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University.

Materials.

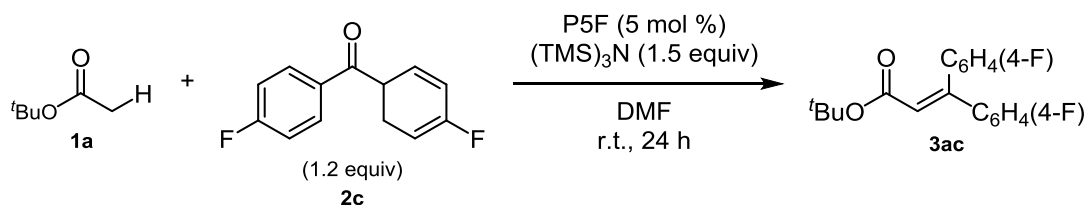
Unless otherwise noted, commercially available materials were purchased from Tokyo Kasei Co., Aldrich Inc., and other commercial suppliers, and were used after appropriate purification (distillation and recrystallization). Flash column chromatography was performed with Kanto silica gel 60 N (spherical, neutral, 40–50 μm). Reactions were monitored by thin-layer chromatography on precoated plates of silica gel (Merck Silica gel 60 F254).

General procedure for the deprotonative functionalization of *tert*-butyl acetate catalyzed by P5F
(Table 1, entry 4).



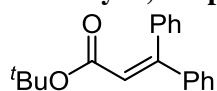
A 0.3 M benzene solution of P5F (10.0 μ mol, 33 μ L) was added to the mixture of benzophenone (0.24 mmol, 44 mg), TMS-NMe₂ (0.60 mmol, 94 μ L) and *tert*-butyl acetate (0.20 mmol, 23 mg) in DMF (0.80 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. Quenched with sat NH₄Cl aq, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The organic layers were collected, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded the compound.

Typical procedure for the deprotonative functionalization of *tert*-butyl acetate catalyzed by P5F
(Table 2, entry 3).



A 0.3 M benzene solution of P5F (10.0 μ mol, 33 μ L) was added to the mixture of benzophenone (0.24 mmol, 44 mg), (TMS)₃N (0.30 mmol, 70 mg) and *tert*-butyl acetate (0.20 mmol, 23 mg) in DMF (0.80 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. Quenched with sat NH₄Cl aq, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The organic layers were collected, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under a reduced presser. Purification by column chromatography on silica gel afforded the compound.

***tert*-Butyl 3,3-Diphenylpropenoate (3aa)**⁴⁹



Pale yellow oil {91% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2977, 1718, 1692, 1446, 1366, 1292, 1258, 1140, 990, 767 cm^{-1} .

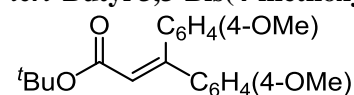
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 6.27 (s, 1H), 7.18–7.37 (m, 10H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27.71, 80.19, 119.85, 127.77, 127.80, 128.12, 128.22, 128.98, 129.17, 139.38, 140.91, 154.21, 165.67.

LRMS (EI) m/z : 280 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 280.1463, found: 280.1464.

***tert*-Butyl 3,3-Bis(4-methoxyphenyl)propenoate (3ab)⁵⁴**



Pale yellow oil {72% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2975, 1711, 1690, 1597, 1507, 1456, 1366, 1288, 1244, 1135, 1032, 830 cm^{-1} .

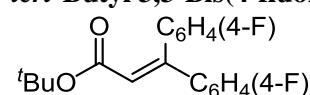
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.33 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27.90, 55.19, 55.26, 79.91, 113.17, 113.57, 117.39, 129.80, 130.81, 131.73, 133.97, 154.23, 159.47, 160.45, 166.04.

LRMS (EI) m/z : 340 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 340.1675, found: 340.1677.

***tert*-Butyl 3,3-Bis(4-fluorophenyl)propenoate (3ac)⁵⁴**



White solid (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 98–100 $^{\circ}\text{C}$) {60% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2982, 2360, 1680, 1598, 1505, 1366, 1299, 1219, 1162, 1149, 991, 884, 848, 837 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.31 (s, 9H), 6.23 (s, 1H), 6.98-7.25 (m, 8H).

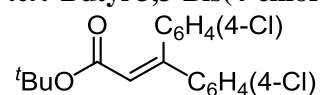
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27.84, 80.56, 115.01 (d, $J = 21.6$ Hz), 115.38 (d, $J = 21.5$ Hz), 119.93, 130.02 (d, $J = 8.6$ Hz), 131.04 (d, $J = 7.2$ Hz), 134.99 (d, $J = 4.4$ Hz), 137.00 (d, $J = 2.9$ Hz), 152.32, 162.65 (d, $J = 245.7$ Hz), 163.39 (d, $J = 248.6$ Hz), 165.40.

LRMS (EI) m/z : 316 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$: 316.1275, found: 316.1271.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$: C, 72.14; H, 5.74. Found: C, 72.17; H, 5.80.

***tert*-Butyl 3,3-Bis(4-chlorophenyl)propenoate (3ad)⁵⁴**



Colorless needles (recrystallized from hexane, mp 122–124 °C) {72% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2926, 2358, 1684, 1587, 1490, 1364, 1313, 1300, 1161, 1150, 1093, 1013, 830 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 6.25 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

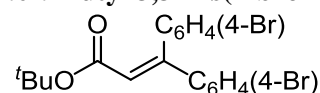
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27.83, 80.79, 120.54, 128.27, 128.64, 129.40, 130.62, (131.30), 134.21, 135.43, 137.27, 139.04, 151.97, 165.15.

LRMS (EI) m/z : 348 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_2$: 348.0684, found: 348.0684.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_2$: C, 65.34; H, 5.19. Found: C, 65.26; H, 5.20.

***tert*-Butyl 3,3-Bis(4-bromophenyl)propenoate (3ae)**



White solid (recrystallized from hexane/acetone, mp 128–130 °C) {82% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2359, 1685, 1653, 1490, 1364, 1314, 1302, 1161, 1009, 828 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 6.26 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

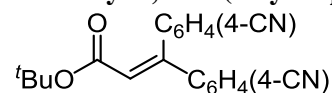
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27.83, 80.84, 120.55, 122.43, 129.67, 130.92, 131.23, 131.41, 131.63, 131.76, 137.68, 152.06, 165.13.

LRMS (EI) m/z : 438 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_2$: 453.9674, found: 435.9677.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_2$: C, 52.08; H, 4.14. Found: C, 52.06; H, 4.19.

***tert*-Butyl 3,3-Bis(4-cyanophenyl)propenoate (3af)**



Colorless needles (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 167–168 °C) {80% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2922, 2361, 2231, 1694, 1604, 1499, 1458, 1409, 1366, 1300, 1163, 1163, 993, 847, 840 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.32 (s, 9H), 6.41 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 4H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

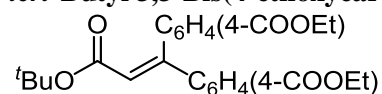
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27.80, 81.64, 112.35, 113.16, 118.15, 118.42, 123.57, 128.49, 129.88, 132.04, 132.39, 142.97, 143.93, 150.28, 164.19.

LRMS (EI) m/z : 330 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 330.1368, found: 330.1383.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48. Found: C, 76.26; H, 5.53; N, 8.44.

***tert*-Butyl 3,3-Bis(4-ethoxycarbonylphenyl)propenoate (3ag)**



Colorless oil {63% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2979, 1715, 1608, 1457, 1405, 1392, 1367, 1296, 1145, 1100, 1020, 992, 917, 857, 774, 706 cm^{-1} .

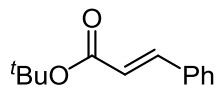
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.30 (s, 9H), 1.39-1.43 (m, 6H), 4.35-4.41 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 5H), 7.98 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.29, 14.34, 27.80, 61.05, 61.14, 81.03, 122.05, 127.96, 129.15, 129.33, 129.62, 130.15, 131.06, 143.52, 144.42, 152.17, 164.94, 166.02, 166.28.

LRMS (EI) m/z : 424 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 424.1886, found: 424.1885.

***tert*-Butyl (*E*)-Cinnamate (3ah)⁵⁵**



Pale yellow oil (31.0 mg, 76%).

IR (neat): 2978, 1704, 1637, 1328, 1315, 1145, 978, 767 cm^{-1} .

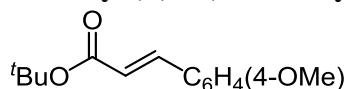
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.54 (s, 9H), 6.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.36-7.37 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.16, 80.46, 120.14, 127.91, 128.78, 129.91, 134.62, 143.50, 166.29.

LRMS (EI) m/z : 204 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 204.1150, found: 204.1151.

***tert*-Butyl (*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)propenoate (3ai)⁵⁵**



Colorless oil (35.4 mg, 72%)

IR (neat): 2977, 1701, 1634, 1604, 1576, 1511, 1458, 1421 cm^{-1} .

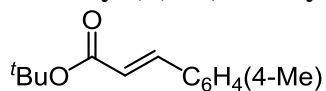
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.24 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.19, 55.28, 80.17, 114.20, 117.67, 127.35, 129.50, 143.15, 161.08, 166.64.

LRMS (EI) m/z : 234 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 234.1256, found: 234.1257.

***tert*-Butyl (*E*)-3-(4-Methylphenyl)propenoate (3aj)⁵⁵**



Brown oil (20.5 mg, 47%).

IR (neat): 2977, 1705, 1636, 1609, 1367, 1323, 1282, 1145, 981, 812 cm^{-1} .

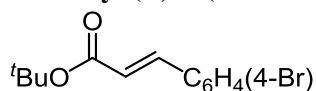
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 6.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.41, 28.19, 80.33, 119.05, 127.91, 129.52, 131.89, 140.27, 143.52, 166.52.

LRMS (EI) m/z : 218 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 218.1307, found: 218.1302.

***tert*-Butyl (*E*)-3-(4-Bromophenyl)propenoate (3ak)⁵⁵**



Colorless plates (32.1 mg, 57%; recrystallized from acetone/hexane, mp 55–56 °C).

IR (neat): 2964, 1707, 1634, 1487, 1309, 1259, 1144, 1067, 1011, 994, 814 cm^{-1} .

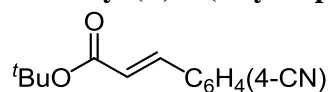
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 6.35 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49–7.53 (m, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.14, 80.68, 120.90, 124.10, 129.29, 132.02, 133.58, 142.10, 165.97.

LRMS (EI) m/z : 282 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_2$: 282.0255, found: 282.0229.

***tert*-Butyl (*E*)-3-(4-cyanophenyl)propenoate (3al)⁵⁶**



Colorless needles (10.2 mg, 25%; recrystallized from hexane, mp 161–162 °C).

IR (neat): 2925, 2854, 2226, 1705, 1637, 1316, 1149, 991, 829 cm⁻¹.

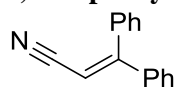
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 6.44 (d, *J* = 16.1 Hz), 7.53–7.67 (m, 5H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.12, 81.21, 113.10, 118.41, 123.83, 128.26, 132.58, 139.01, 141.08, 165.38.

LRMS (EI) *m/z*: 229 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₅NO₂: 229.1103, found: 229.1118.

3, 3-Diphenylacrylonitrile (3ba)⁵⁷



Colorless oil (38.5 mg, 94%).

IR (neat): 2923, 2213, 1445, 775, 761, 731 cm⁻¹.

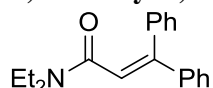
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 5.74 (s, 1H), 7.25–7.46 (m, 10H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 94.82, 117.79, 128.38, 128.47, 128.58, 129.47, 129.94, 130.34, 136.99, 138.85, 163.05.

LRMS (EI) *m/z*: 205 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₅H₁₁N: 205.0892, found: 205.0883.

***N,N*-Diethyl 3,3-Diphenylpropenamide (3ca)²⁸**



Colorless crystal (38.5 mg, 69%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 83–84 °C).

IR (neat): 2970, 1625, 1430, 1277, 1138, 788, 773, 706 cm⁻¹.

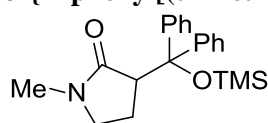
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.26–7.35 (m, 10H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.26, 13.97, 38.75, 42.36, 121.71, 128.03, 128.08, 128.17, 128.26, 128.31, 129.43, 138.84, 141.30, 146.78, 167.60.

LRMS (EI) m/z : 279 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$: 279.1623, found: 279.1612.

3-{Diphenyl[(trimethylsilyl)oxy]methyl}-1-methyl-2-pyrrolidone (3da)



Yellow oil (34.4 mg, 47%).

IR (neat): 2954, 1684, 1446, 1250, 1067, 890, 839, 750 cm^{-1} .

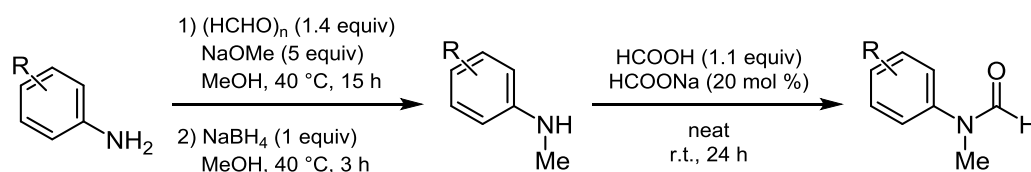
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): -0.15 (s, 9H), 1.98–2.17 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.82–2.87 (m, 1H), 3.72–3.75 (m, 1H), 7.24–7.29 (m, 6H), 7.38–7.47 (m, 2H), 7.486–7.491 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.55, 21.22, 29.44, 46.71, 49.42, 82.32, 127.04, 127.30, 127.42, 127.97, 129.25, 144.29, 144.31, 172.95.

LRMS (EI) m/z : 353 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$: 353.1811, found: 353.1825.

General procedure for the synthesis of *N*-methylformanilides (4c, 4g, 4h, 4i, 4j, 4k, 4l)⁵⁸

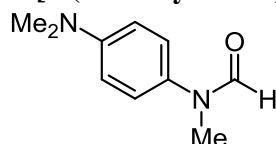


To a solution of anilines (10.0 mmol) and sodium methoxide (14.0 mmol, 2.8 g) in MeOH (25 mL) was added paraformaldehyde (14 mmol, 443 mg). The reaction mixture was warmed to 40 °C and stirred for 15 h. NaBH_4 (10 mmol, 411 mg) was added to the reaction mixture and the reaction was stirred at 40 °C for 3 h. Quenched with sat. NaHCO_3 aq, the reaction mixture was extracted with

diethyl ether. The organic layers were collected, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under a reduced presser. Purification by column chromatography on silica gel afforded *N*-methylanilines.

To a mixture of *N*-methylanilines (10 mmol) and formic acid (11 mmol, 419 μL) was added sodium formate (2 mmol, 139 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After the reaction was complete, EtOAc was added to the reaction mixture, and sodium formate was removed by filtration. The organic layers were washed with brine and sat NaHCO_3 aq, dried over Na_2SO_4 and concentrated under a reduced presser. Purification by column chromatography on silica gel afforded *N*-methylformanilides (**4c**, **4g**, **4h**, **4i**, **4j**, **4k**, **4l**).

***N*-[4-(Dimethylamino)phenyl]-*N*-methylformamide (**4c**)**



Colorless needles (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 105–106 °C).

IR (neat): 2889, 1658, 1521, 1343, 1232, 979, 818 cm^{-1} .

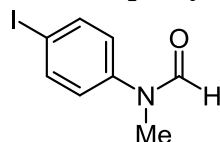
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.96 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.30 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 32.71, 40.50, 112.77, 124.60, 162.46.

LRMS (EI) m/z : 178 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 178.1106, found: 178.1092.

***N*-(4-Iodophenyl)-*N*-methylformamide (**4g**)**



Yellow crystal (recrystallized from hexane/chloroform, mp 91–94 °C).

IR (neat): 1665, 1486, 1330, 1108, 1006, 814, 710 cm^{-1} .

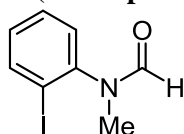
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.29 (s, 3H), 6.92–6.95 (m, 2H), 7.72–7.74 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.84, 123.92, 138.67, 161.84.

LRMS (EI) m/z : 261 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}$: 260.9651, found: 260.9640.

***N*-(2-Iodophenyl)-*N*-methylformamide (4h)**



Colorless liquid.

IR (neat): 2860, 1671, 1472, 1337, 1018, 762, 721 cm^{-1} .

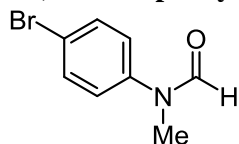
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.19 (s, 3H), 7.12 (dt, $J = 2.0, 6.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 1.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 1.5, 6.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.00, 98.55, 128.87, 129.50, 129.93, 139.94, 143.88, 162.61.

LRMS (EI) m/z : 261 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_8\text{INO}$: 260.9651, found: 260.9656.

***N*-(4-Bromophenyl)-*N*-methylformamide (4i)**



White solid (recrystallized from petroleum ether/EtOAc, mp 71–72 $^{\circ}\text{C}$).

IR (neat): 2904, 1669, 1489, 1332, 1112, 1010, 980, 845, 814, 712 cm^{-1} .

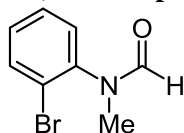
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.30 (s, 3H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.96, 123.76, 132.72, 161.89.

LRMS (EI) m/z: 213 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₈H₈⁷⁹BrNO: 212.9789, found: 212.9789.

***N*-(2-Bromophenyl)-*N*-methylformamide (4j)**



Pale yellow liquid.

IR (neat): 2860, 1675, 1479, 1337, 1046, 1029, 980, 760, 724 cm⁻¹.

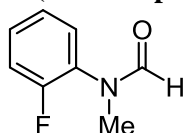
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.23 (s, 3H), 7.25–7.28 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.84, 123.92, 138.67, 161.84.

LRMS (EI) m/z: 213 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₈H₈⁷⁹BrNO: 212.9789, found: 212.9783.

***N*-(2-Fluorophenyl)-*N*-methylformamide (4k)**



Pale yellow liquid.

IR (neat): 1679, 1503, 1339, 1261, 1222, 1097, 981, 837, 757 cm⁻¹.

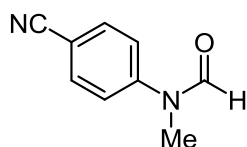
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 3.28 (s, 3H), 7.17–7.23 (m, 3H), 7.30–7.35 (m, 1H), 8.27 (s, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.69, 116.78, 116.98, 124.85 (d, *J* = 16.4 Hz), 127.25, 128.83, 128.91, 162.72.

LRMS (EI) m/z: 153 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₈H₈FNO: 153.0590, found: 153.0592.

***N*-(4-Cyanophenyl)-*N*-methylformamide (4l)**



Colorless crystal (recrystallized from petroleum ether/EtOAc, mp 105–106 °C).

IR (neat): 2223, 1669, 1603, 1507, 1341, 1316, 1261, 1113, 972, 854, 827 cm^{-1} .

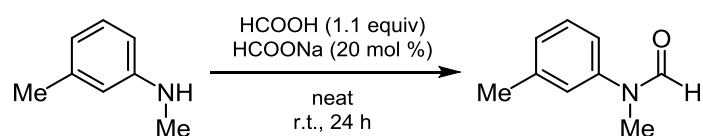
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.36 (s, 3H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.67 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.18, 109.19, 118.08, 120.95, 133.64, 145.75, 161.45.

LRMS (EI) m/z : 160 $[\text{M}]^+$.

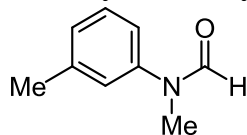
HRMS: Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: 160.0637, found: 160.0624.

Synthesis of **4e**⁵⁸



To a mixture of *N*-methyl-*m*-toluidine (10.0 mmol, 1.3 mL) and formic acid (11.0 mmol, 419 μL) was added sodium formate (2.0 mmol, 139 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After the reaction was complete, EtOAc was added to the reaction mixture, and sodium formate was removed by filtration. The organic layers were washed with brine and sat NaHCO_3 aq, dried over Na_2SO_4 and concentrated under a reduced presser. Purification by column chromatography on silica gel afforded **4e**.

N-Methyl-*N*-(*m*-tolyl)formamide (**4e**)



Colorless liquid.

IR (neat): 2917, 1671, 1607, 1588, 1494, 1334, 1116, 780 cm^{-1} .

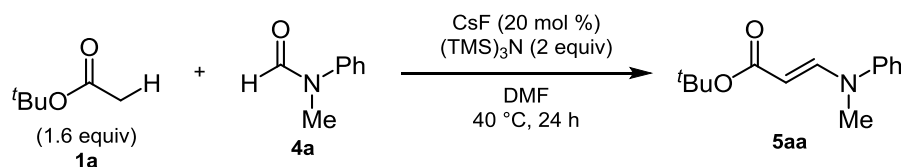
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 6.96–6.98 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.84, 123.92, 138.67, 161.84.

LRMS (EI) m/z : 149 $[\text{M}]^+$.

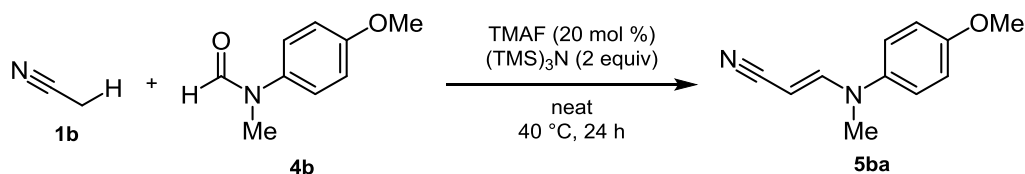
HRMS: Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: 149.0841, found: 149.0843.

General procedure for the deprotonative functionalization of *tert*-butylacetate catalyzed by CsF (Table 7, entry 4).



A solution of $(\text{TMS})_3\text{N}$ (0.40 mmol, 96 mg) and CsF (0.040 mmol, 6.1 mg) in DMF (0.20 mL) was added *tert*-butyl acetate (0.32 mmol, 44 μL) and *N*-methylformanilide (0.20 mmol, 27 mg) by a syringe over 3 minutes. The reaction mixture was warmed to 40 °C and stirred for 24 h. Quenched with sat NH_4Cl aq, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The organic layers were collected, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under a reduced presser. Purification by column chromatography on silica gel afforded the compound.

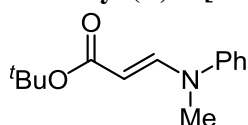
General procedure for the deprotonative functionalization of *tert*-butyl acetate catalyzed by TMAF (Table 10, entry 2).



A mixture of acetonitrile (0.20 mL), $(\text{TMS})_3\text{N}$ (0.40 mmol, 96 mg) and TMAF (0.040 mmol, 3.8 mg) was added 4'-methoxy-*N*-methylformanilide (0.20 mmol, 34 mg) by a syringe over 3 minutes. The reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 24 h. Quenched with sat NH_4Cl aq, the reaction

mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The organic layers were collected, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under a reduced presser. Purification by column chromatography on silica gel afforded the compound.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[methyl(phenyl)amino]acrylate (5aa)**



Pale yellow oil (35.4 mg, 76%).

IR (neat): 2975, 1688, 1617, 1587, 1500, 1262, 1145, 1111, 976, 800, 755 cm⁻¹.

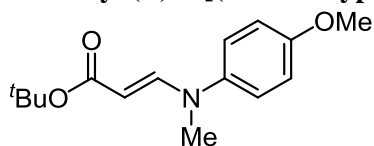
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 4.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 7.09–7.13 (m, 3H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.47, 36.40, 78.77, 92.32, 119.57, 123.82, 129.36, 146.68, 147.71, 168.75.

LRMS (EI) *m/z*: 233 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₉NO₂: 233.1416, found: 280.1402.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[(4-methoxyphenyl)(methyl)amino]acrylate (5ab)**



Pale yellow oil (42.6 mg, 81%).

IR (neat): 2975, 1684, 1599, 1511, 1242, 1144, 1111, 1034, 979, 798 cm⁻¹.

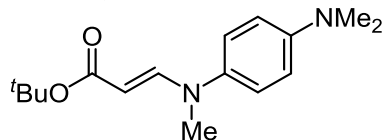
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.49 (s, 9H), 3.18 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.84, 55.46, 78.51, 90.86, 114.50, 121.81, 140.34, 148.68, 156.49, 168.91.

LRMS (EI) *m/z*: 263 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₅H₂₁NO₃: 263.1521, found: 263.1519.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[[4-(dimethylamino)phenyl](methyl)amino]acrylate (**5ac**)**



Pale yellow oil (40.8 mg, 74%).

IR (neat): 2977, 1684, 1598, 1520, 1265, 1114, 1008, 980, 810, 794 cm⁻¹.

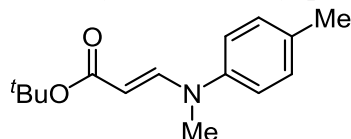
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.48 (s, 9H), 2.93 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 4.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.52, 30.87, 37.71, 40.81, 78.34, 89.90, 113.20, 122.00, 148.00, 149.16, 169.13.

LRMS (EI) *m/z*: 276 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₆H₂₄N₂O₂: 276.1838, found: 276.1844.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[methyl(*p*-tolyl)amino]acrylate (**5ad**)**



Pale yellow oil (40.5 mg, 82%).

IR (neat): 2975, 1689, 1621, 1597, 1514, 1364, 1334, 1254, 1144, 1109, 1005, 978, 800 cm⁻¹.

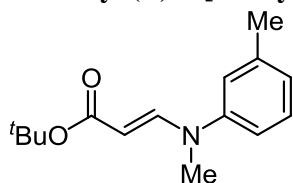
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 1.49 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.60, 28.46, 36.65, 78.60, 91.53, 119.73, 129.85, 133.58, 144.36, 148.03, 168.83.

LRMS (EI) *m/z*: 247 [M]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₅H₂₁NO₂: 247.1572, found: 247.1571.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[methyl(*m*-tolyl)amino]acrylate (**5ae**)**



Pale yellow oil (41.5 mg, 84%).

IR (neat): 2975, 1690, 1619, 1598, 1581, 1496, 1364, 1275, 1141, 1113, 1017, 975, 801, 778 cm^{-1} .

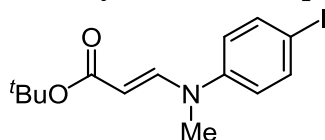
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.43, 28.47, 36.39, 78.70, 91.95, 116.61, 120.31, 124.64, 129.12, 139.33, 146.66, 147.81, 168.83.

LRMS (EI) m/z : 247 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 247.1572, found: 247.1583.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[(4-iodophenyl)(methyl)amino]acrylate (**5ag**)**



Red needles (31.6 mg, 44%; recrystallized from hexane, mp 104–105 $^{\circ}\text{C}$).

IR (neat): 2972, 1689, 1614, 1576, 1492, 1366, 1274, 1257, 1153, 1125, 969, 917, 813 cm^{-1} .

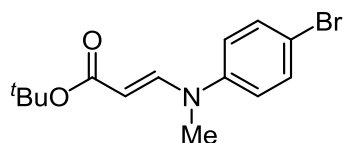
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.49 (s, 9H), 3.19 (s, 3H), 4.93 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.43, 36.14, 79.01, 86.82, 93.57, 121.17, 138.24, 146.28, 146.72, 168.43.

LRMS (EI) m/z : 359 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_2$: 359.0382, found: 359.0386.

***tert*-Butyl (*E*)-3-[(4-bromophenyl)(methyl)amino]acrylate (**5ai**)**



Pale yellow oil (29.2 mg, 47%).

IR (neat): 2974, 1688, 1615, 1581, 1494, 1274, 1258, 1153, 1125, 1005, 813 cm^{-1} .

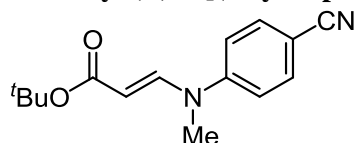
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 3.19 (s, 3H), 4.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.43, 36.31, 79.00, 93.39, 116.54, 120.93, 132.32, 145.66, 146.95, 168.47.

LRMS (EI) m/z : 311 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2$: 311.0528, found: 311.0502.

tert-Butyl (E)-3-[(4-cyanophenyl)(methyl)amino]acrylate (5al)



Colorless crystal (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 147–148 $^{\circ}\text{C}$).

IR (neat): 2977, 2222, 1693, 1623, 1587, 1511, 1277, 1263, 1153, 1114, 983, 847, 808 cm^{-1} .

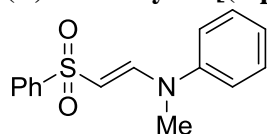
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 3.25 (s, 3H), 5.10 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.38, 35.45, 79.58, 96.58, 105.91, 118.14, 118.74, 135.60, 145.04, 149.42, 167.89.

LRMS (EI) m/z : 258 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 258.1368, found: 258.1354.

(E)-N-Methyl-N-[(2-phenylsulfonyl)vinyl]aniline (5ga)



White solid (48.0 mg, 88%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 89–90 °C).

IR (neat): 3080, 1609, 1584, 1498, 1285, 1136, 1083, 884, 760, 726 cm^{-1} .

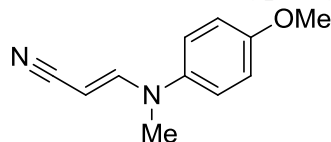
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.21 (s, 3H), 5.31 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.13–7.19 (m, 3H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.47–7.53 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 37.26, 98.70, 120.31, 125.02, 126.43, 128.92, 129.57, 131.94, 144.22, 145.97, 147.09.

LRMS (EI) m/z : 273 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 273.0823, found: 273.0816.

(E)-3-[N-(4-Methoxyphenyl)-N-(methyl)amino]acrylonitrile (5bb)



Orange oil (27.4 mg, 73%).

IR (neat): 2929, 2197, 1616, 1509, 1344, 1244, 1131, 1032, 829, 737 cm^{-1} .

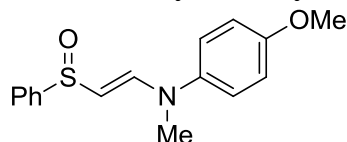
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.21 (s, 3H), 5.31 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.13–7.19 (m, 3H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.47–7.53 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 37.26, 98.70, 120.31, 125.02, 126.43, 128.92, 129.57, 131.94, 144.22, 145.97, 147.09.

LRMS (EI) m/z : 188 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 188.0950, found: 188.0963.

(E)-4-Methoxy-N-methyl-N-[(2-phenylsulfinyl)vinyl]aniline (5hb)



White solid (53.4 mg, 93%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 132–133 °C).

IR (neat): 3042, 3009, 2934, 2843, 1597, 1517, 1349, 1294, 1247, 1129, 1015, 945, 834 cm^{-1} .

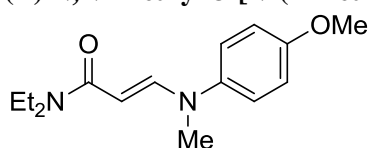
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.16 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 37.59, 55.55, 104.56, 114.74, 122.11, 124.52, 128.80, 129.72, 139.90, 146.83, 147.30, 156.88.

LRMS (EI) m/z : 287 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: 287.0980, found: 287.0987.

(E)-N,N-Diethyl-3-[N-(4-methoxyphenyl)-N-(methyl)amino]acrylamide (5db)



Orange oil (29.9 mg, 57%).

IR (neat): 2971, 1635, 1511, 1263, 1241, 1120, 1034, 828, 779 cm^{-1} .

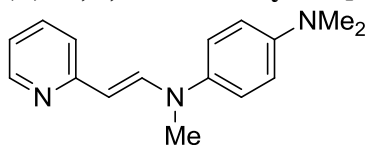
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.18 (s, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (br, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.65-14.49, 37.41, 40.74-41.97, 55.50, 89.16, 114.45, 121.55, 140.74, 147.95, 156.13, 167.84.

LRMS (EI) m/z : 262 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: 262.1681, found: 262.1678.

(E)-N¹,N¹,N⁴-Trimethyl-N⁴-[2-(pyridine-2-yl)vinyl]benzene-1,4-diamine (5ic)



Yellow crystal (recrystallized from hexane, mp 121 $^{\circ}\text{C}$) {29% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 2927, 2792, 1628, 1517, 1466, 1319, 1262, 1228, 1146, 966, cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.92 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 5.51 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.3$ Hz), 7.44 (dt, $J = 1.6$,

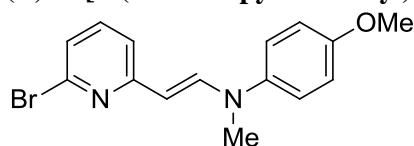
7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 8.35–8.36 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 37.11, 41.09, 99.91, 113.65, 118.03, 119.08, 121.28, 135.98, 138.40, 139.78, 147.19, 149.00, 158.33.

LRMS (EI) m/z : 253 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3$: 253.1579, found: 253.1580.

(E)-N-[2-(6-Bromopyridine-2-yl)vinyl]-4-methoxy-N-methylaniline (5jb)



Brown oil (33.1mg, 52%).

IR (neat): 2953, 2931, 2903, 2834, 1625, 1572, 1507, 1435, 1240, 1155, 1111, 1034, 978, 910 cm^{-1} .

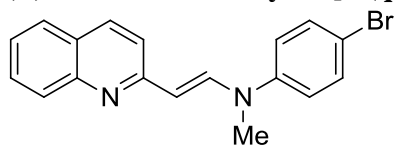
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.44 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.89, 37.16, 55.55, 99.22, 114.54, 117.50, 121.50 (d, $J=23.0$ Hz), 138.18, 140.83, 141.05, 141.62, 155.89, 159.69.

LRMS (EI) m/z : 318 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$: 318.0368, found: 318.0369.

(E)-4-Bromo-N-methyl-N-[2-(quinoline-2-yl)vinyl]aniline (5ki)



Yellow oil {29% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard)}.

IR (neat): 3047, 1633, 1580, 1544, 1491, 1304, 1274, 1257, 1115, 933 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 3.35 (s, 3H), 5.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.44-7.747 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.67-7.69 (m,

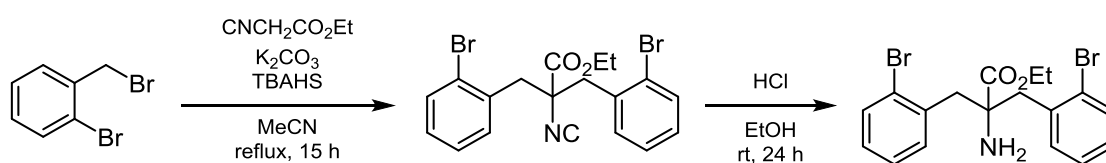
1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36.00, 103.95, 115.11, 119.08, 120.27, 124.41, 126.22, 127.34, 128.18, 129.38, 132.22, 135.81, 138.97, 146.27, 148.37, 157.52.

LRMS (EI) m/z : 338 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_2$: 338.0419, found: 338.0407.

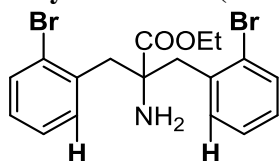
Synthesis of phenethylamine **6h**⁴²



To a solution of ethyl isocyanoacetate (3.0 mmol), K_2CO_3 (13.2 mmol), and TBAHS (0.30 mmol) in MeCN (7.5 mL) was added 2-bromobenzyl bromide (6.0 mmol). The reaction mixture was stirred and heated to reflux for 15 h. The reaction mixture was cooled and concentrated under a reduced pressure. Water was added into the mixture, and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. The resulting isocyanide was used to the next reaction without further purification.

To a solution of isocyanide in EtOH (6 mL) was added 6 M HCl (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was concentrated under a reduced pressure and the residue was treated with a mixture of water and EtOAc. The aqueous layer was neutralized by Na_2CO_3 and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **1a**.

Ethyl 2-amino-2-(2-bromobenzyl)-3-(2-bromophenyl)propanoate (**6h**)



Colorless oil.

IR (neat): 2979, 1727, 1472, 1438, 1197, 1023, 746 cm^{-1} .

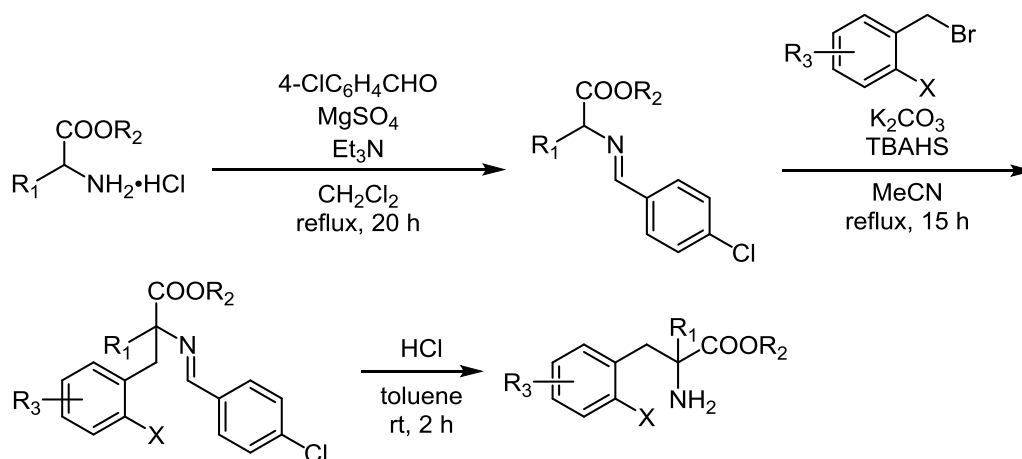
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.58 (br, 2H), 3.30–3.44 (m, 4H), 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.02, 44.74, 61.49, 63.58, 126.35, 127.24, 128.46, 131.64, 133.10, 136.31, 175.09.

LRMS (FAB) m/z : 440 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_2$: 439.9861, found: 439.9854.

General procedure for synthesis of phenethylamines (**6a–g**, **6r**).^{42, 59}



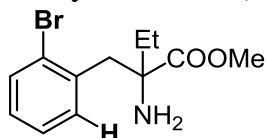
To a solution of amino acid ester hydrochloride (12.0 mmol), MgSO_4 (16.0 mmol), and Et_3N (14.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added 4-chlorobenzaldehyde (10.0 mmol). The reaction mixture was stirred and heated to reflux for 20 h. The resulting precipitate was removed by filtration, and the filtrate was washed with water. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 3) and the combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under a reduced pressure. The resulting iminoester was used to the next reaction without further purification.

To a solution of an iminoester, K_2CO_3 (22.0 mmol), and TBAHS (1.0 mmol) in MeCN (25 mL) was added benzyl bromide (10.0 mmol). The reaction mixture was stirred and heated to reflux for 15 h. The reaction mixture was cooled and concentrated under a reduced pressure. Water was added into the

mixture, and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL × 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under a reduced pressure. The resulting benzyl iminoester was used to the next reaction without further purification.

To a solution of a benzyl iminoester in toluene (30 mL) was added 6 N HCl (1.6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under a reduced pressure and the residue was treated with a mixture of water and CH₂Cl₂. The aqueous layer was neutralized by aqueous NaOH under an ice bath and extracted with CH₂Cl₂ (15 mL × 3), and the combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded phenethylamines **6a–g** and **6r**.

Methyl 2-amino-2-(2-bromobenzyl)butanoate (**6a**)



White needles (recrystallized from hexane, mp 54–55 °C).

IR (neat): 2961, 1727, 1429, 1124, 1028, 752 cm⁻¹.

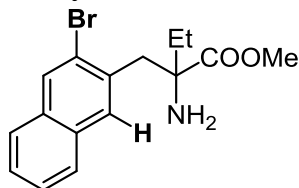
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.56–1.65 (m, 3H), 1.98–2.04 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.20–7.21 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06, 32.73, 44.31, 51.79, 62.59, 125.72, 126.91, 128.10, 131.29, 132.78, 136.12, 176.21.

LRMS (EI) *m/z*: 286 [M+1]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₂H₁₇⁷⁹BrNO₂: 286.0443, found: 286.0427.

Methyl 2-amino-2-[(3-bromonaphthalen-2-yl)methyl]butanoate (**6b**)



Orange oil.

IR (neat): 2967, 1729, 1500, 1445, 1213, 1194, 908, 824, 729 cm^{-1} .

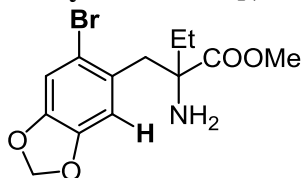
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.67–1.71 (m, 3H), 2.03–2.10 (m, 1H), 3.41–3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.24, 33.09, 45.85, 52.01, 63.00, 125.78, 126.12, 127.16, 127.26, 127.76, 127.80, 128.36, 132.42, 133.38, 134.47, 176.47.

LRMS (EI) m/z : 336 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}_2$: 336.0599, found: 336.0596.

Methyl 2-amino-2-[(6-bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)methyl]butanoate (6c)



Orange oil.

IR (neat): 2968, 1730, 1478, 1228, 1115, 1037, 931, 830, 731 cm^{-1} .

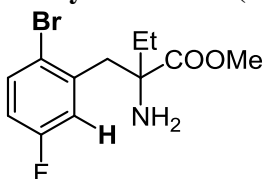
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.54–1.57 (m, 3H), 1.91–1.96 (m, 1H), 3.01–3.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.93 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88, 32.53, 44.02, 51.66, 62.45, 101.30, 110.29, 112.26, 115.65, 128.75, 146.77, 146.80, 176.07.

LRMS (EI) m/z : 330 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_4$: 330.0341, found: 330.0338.

Methyl 2-amino-2-(2-bromo-5-fluorobenzyl)butanoate (6d)



Colorless oil.

IR (neat): 2970, 1730, 1578, 1471, 1233, 1156, 1029, 806 cm^{-1} .

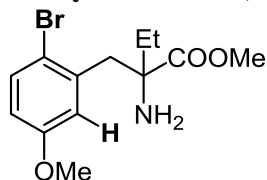
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.58–1.66 (m, 3H), 1.97–2.03 (m, 1H), 3.14–3.21 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.81–6.84 (m, 1H), 6.98–7.00 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16, 32.97, 44.42, 52.11, 62.77, 115.53 (d, $J_{\text{FC}} = 22.8$ Hz), 118.28 (d, $J_{\text{FC}} = 22.8$ Hz), 119.97 (d, $J_{\text{FC}} = 4.3$ Hz), 133.92 (d, $J_{\text{FC}} = 7.3$ Hz), 138.51 (d, $J_{\text{FC}} = 7.3$ Hz), 161.43 (d, $J_{\text{FC}} = 245.5$ Hz), 176.19.

LRMS (EI) m/z : 304 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{79}\text{BrFNO}_2$: 304.0348, found: 304.0364.

Methyl 2-amino-2-(2-bromo-5-methoxybenzyl)butanoate (6e)



Yellow oil.

IR (neat): 2950, 2836, 1730, 1570, 1473, 1238, 1164, 1016, 803, 731 cm^{-1} .

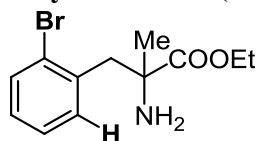
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.59–1.68 (m, 3H), 1.99–2.04 (m, 1H), 3.12–3.22 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.66 (dd, $J = 9.3$ Hz, 3.4 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93, 32.77, 44.30, 51.68, 54.85, 62.50, 113.85, 115.97, 116.63, 133.02, 136.90, 158.21, 176.03.

LRMS (EI) m/z : 316 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}_3$: 316.0548, found: 316.0535.

Ethyl 2-amino-3-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoate (6f)



Colorless oil.

IR (neat): 2979, 1723, 1473, 1193, 1097, 1022, 861, 748 cm^{-1} .

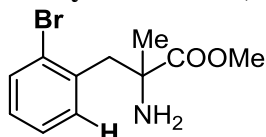
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.63 (s, 2H), 3.15–3.23 (m, 2H), 4.14–4.21 (m, 2H), 7.07–7.09 (m, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.96, 26.05, 45.16, 58.79, 61.09, 125.92, 126.97, 128.25, 131.65, 132.93, 136.33, 176.51.

LRMS (FAB) m/z : 286 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_2$: 286.0443, found: 286.0446.

Methyl 2-amino-3-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoate (6g)



Colorless scales (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 54–55 $^{\circ}\text{C}$).

IR (neat): 2950, 1722, 1190, 1124, 1096, 758 cm^{-1} .

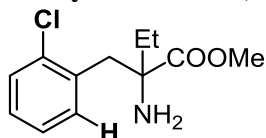
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.41 (s, 3H), 3.14–3.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.09–7.11 (m, 1H), 7.22–7.27 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.16, 45.34, 52.27, 59.01, 125.98, 127.11, 128.42, 131.75, 133.08, 136.32, 177.09.

LRMS (EI) m/z : 270 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}_2$: 270.0130, found: 270.0110.

Methyl 2-amino-2-(2-chlorobenzyl)butanoate (6r)



Colorless needles (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 48–49 $^{\circ}\text{C}$).

IR (neat): 2962, 1727, 1445, 1235, 1184, 1107, 1038, 988, 852, 755 cm^{-1} .

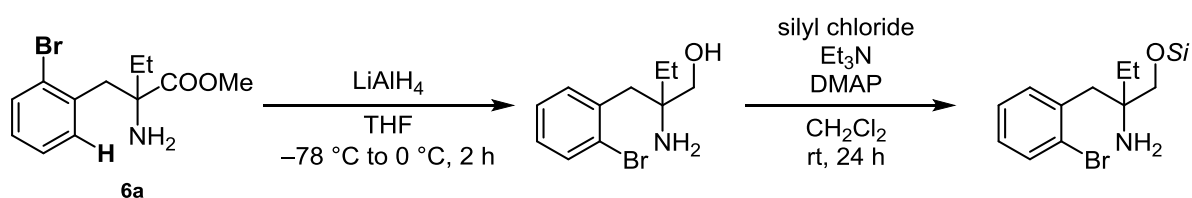
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.55–1.66 (m, 3H), 1.98–2.05 (m, 1H), 3.13–3.23 (m, 2H), 3.72 (s, 3 H), 7.17–7.20 (m, 3H), 7.35–7.37 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.31, 32.90, 42.29, 52.06, 62.74, 126.53, 128.16, 129.70, 131.80, 134.54, 135.09, 176.61.

LRMS (FAB) m/z : 242 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}^{35}\text{ClNO}_2$: 242.0948, found: 242.0951.

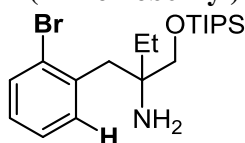
Synthesis of phenethylamine 6p–q, 6t



To a solution of **6a** (5.0 mmol) in THF (50 mL) was added LiAlH_4 (6.0 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h and $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$ was added at the same temperature. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under a reduced pressure. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **6t**.

To a solution of **6t**, Et_3N (10.0 mmol), and DMAP (0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added silyl chloride (5.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **6p–q**.

2-(2-Bromophenyl)-1-[(triisopropylsilyl)oxy]butan-2-amine (6p)



Pale yellow oil.

IR (neat): 2942, 2865, 1462, 1099, 882, 804, 741 cm^{-1} .

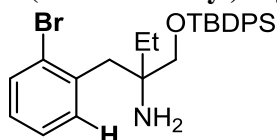
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.04–1.22 (m, 23H), 1.43–1.61 (m, 2H), 2.91–3.03 (m, 2H), 3.45–3.58 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.90, 11.98, 18.01, 29.92, 41.68, 56.90, 69.03, 126.29, 126.83, 127.71, 132.54, 132.90, 137.92.

LRMS (EI) m/z : 413 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}^{79}\text{BrNOSi}$: 413.1750, found: 413.1738.

2-(2-Bromobenzyl)-1-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]butan-2-amine (6q)



Pale yellow oil.

IR (neat): 2931, 2858, 1472, 1427, 1105, 824, 738 cm^{-1} .

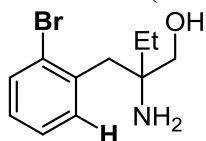
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09–1.21 (m, 11H), 1.46–1.62 (m, 2H), 2.95–3.06 (m, 2H), 3.41–3.50 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35–7.43 (m, 6H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (m, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77, 19.36, 27.03, 29.99, 41.82, 56.90, 68.98, 126.37, 126.87, 127.64, 127.66, 127.76, 129.67, 132.51, 132.95, 133.43, 133.47, 135.74, 135.75, 137.79.

LRMS (FAB) m/z : 496 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}^{79}\text{BrNOSi}$: 496.1671, found: 496.1682.

2-Amino-2-(2-bromobenzyl)butan-1-ol (6t)



Pale orange oil.

IR (neat): 3058, 2964, 2927, 1589, 1470, 1437, 1023, 907, 729 cm^{-1} .

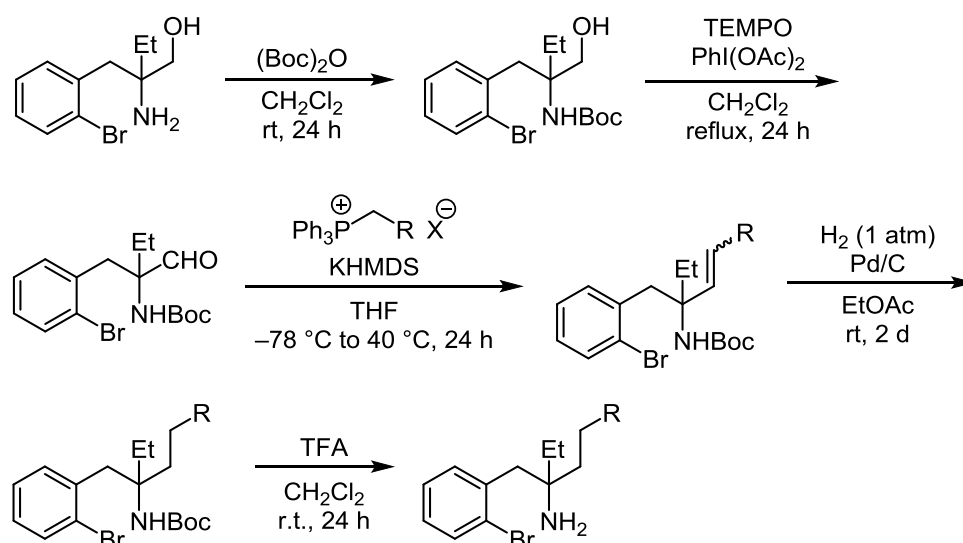
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.47–1.53 (m, 2H), 2.29 (br, 2H), 2.85–2.97 (m, 2H), 3.29–3.43 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87, 29.73, 41.49, 56.53, 66.59, 126.06, 126.97, 127.87, 132.38, 132.89, 137.18.

LRMS (FAB) m/z : 258 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}$: 258.0415, found: 258.0489.

Synthesis of phenethylamine 6k–o



To a solution of an above mentioned alcohol **6t** (20.0 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20.7 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , quenched with 1 M aqueous KHSO_4 , and extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded a Boc-protected amine.

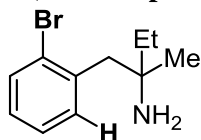
To a solution of a Boc-protected amine (13.4 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (14.7 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added TEMPO (2.7 mmol). The reaction mixture was stirred and heated to 40 °C for 24 h. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded an aldehyde.

To a solution of a triphenylphosphonium halide (4.0 mmol) in THF (8 mL) was added KHMDS (4.2 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min and an aldehyde (2.0 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise. Stirring was continued at -78 °C for 2 h and then at 40 °C for 17 h. Water was added and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded an alkene.

To a mixture of an alkene (1.0 mmol) and Pd/C (0.10 mmol) was added EtOAc (20 mL). The reaction vessel was connected to a H_2 balloon and purged with H_2 for three times. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 days. Pd/C was removed by filtration and the filtrate was concentrated under a reduced pressure. The resulting hydrogenated products were used to the next reaction without further purification.

To a solution of a hydrogenated product in CH_2Cl_2 (15 mL) was added trifluoroacetic acid (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **6k-o**.

1-(2-Bromophenyl)-2-methylbutan-2-amine (**6k**)



Colorless prisms (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 108–110 °C).

IR (neat): 2978, 1654, 1540, 1204, 1179, 1136, 804, 766, 719 cm^{-1} .

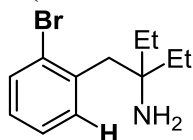
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.69–1.74 (m, 1H), 1.82–1.86 (m, 1H), 3.17–3.30 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (br, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.57, 22.10, 31.13, 42.63, 58.90, 125.98, 127.66, 129.10, 132.29, 133.61, 134.67.

LRMS (FAB) m/z : 242 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}^{79}\text{BrN}$: 242.0544, found: 242.0551.

3-(2-Bromobenzyl)pentan-3-amine (6l)



Colorless needles (recrystallized from hexane/EtOAc, mp 99–100 °C).

IR (neat): 2976, 1669, 1623, 1603, 1540, 1178, 1135, 832, 799, 720 cm^{-1} .

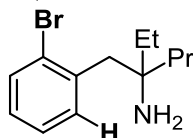
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.70–1.84 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.81 (br, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.27, 27.52, 40.82, 61.53, 126.12, 127.74, 128.99, 131.96, 133.52, 134.72.

LRMS (FAB) m/z : 256 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}^{79}\text{BrN}$: 256.0701, found: 256.0701.

3-(2-Bromobenzyl)hexan-3-amine (6m)



Yellow oil.

IR (neat): 2962, 1671, 1539, 1465, 1437, 1201, 1134, 1024, 832, 800, 738, 719 cm^{-1} .

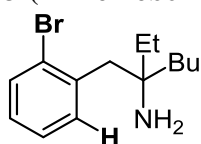
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.91–0.97 (m, 6H), 1.35–1.68 (m, 6H), 3.05 (s, 2H), 3.98 (br, 2H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99, 14.66, 16.81, 31.64, 41.21, 44.39, 56.02, 126.51, 126.98, 127.91, 132.34, 133.11, 137.78.

LRMS (FAB) m/z : 270 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}$: 270.0857, found: 270.0857.

3-(2-Bromobenzyl)heptan-3-amine (6n)



Brown oil.

IR (neat): 2961, 1669, 1623, 1522, 1183, 1134, 1026, 834, 800, 759, 719 cm^{-1} .

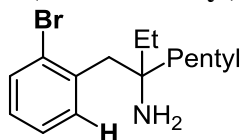
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.90–0.94 (m, 6H), 1.33–1.55 (m, 10H), 2.89 (s, 2H), 7.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.06, 14.13, 23.38, 25.83, 31.92, 38.95, 44.76, 55.47, 126.57, 126.91, 127.80, 132.38, 133.08, 138.12.

LRMS (FAB) m/z : 284 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}$: 284.1014, found: 284.1006.

3-(2-Bromobenzyl)octan-3-amine (6o)



Colorless oil.

IR (neat): 2956, 1675, 1522, 1462, 1184, 1135, 1027, 833, 803, 719 cm^{-1} .

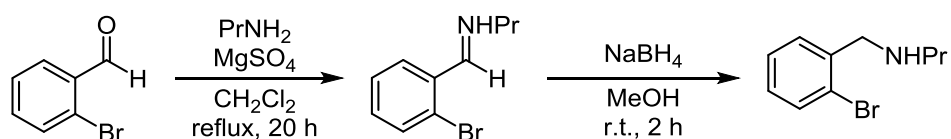
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.88–0.94 (m, 6H), 1.24–1.55 (m, 12H), 2.89 (s, 2H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.06, 14.09, 22.68, 23.29, 31.95, 32.56, 39.22, 44.78, 55.45, 126.56, 126.88, 127.78, 132.36, 133.06, 138.12.

LRMS (FAB) m/z : 298 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}^{79}\text{BrN}$: 298.1170, found: 298.1155.

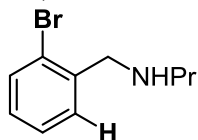
Synthesis of benzylamine **6s**



A mixture of 2-bromobenzaldehyde (5.0 mmol), propylamine (6.0 mmol) and MgSO_4 (8.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10.0 mL) was stirred and heated to reflux for 20 h. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. The resulting imine was used to the next reaction without further purification.

To a solution of an imine in MeOH (10 mL) was added NaBH_4 (2.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **6s**.

N-(2-Bromobenzyl)propan-1-amine (**6s**)³⁵



Pale yellow oil.

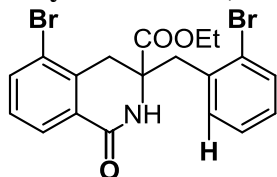
IR (neat): 2958, 2931, 1457, 1439, 1126, 1024, 746 cm^{-1} .

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.49, 38.74, 62.34, 66.15, 126.62, 128.20, 129.50, 129.99, 133.04, 133.84, 164.15, 171.42.

LRMS (FAB) m/z : 335 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 335.1158, found: 335.1112.

Ethyl 5-bromo-3-(2-bromobenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (7hb)



White amorphous (49.8 mg, 71%; recrystallized from hexane/ CHCl_3 , mp 147–148 °C).

IR (neat): 3191, 3070, 2916, 1730, 1674, 1393, 1202, 1054, 745 cm^{-1} .

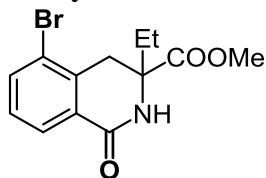
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H), 3.31–3.40 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.16–4.26 (m, 2H), 6.40 (br, 1H), 7.08–7.12 (m, 2H), 7.21–7.27 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.91, 36.26, 43.07, 61.82, 62.51, 123.47, 125.78, 127.40, 127.51, 128.55, 129.22, 130.08, 131.88, 133.34, 133.91, 135.28, 136.50, 163.90, 171.61.

LRMS (FAB) m/z : 466 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_3$: 465.9653, found: 465.9659.

Methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (7a)



Yellow plates (46.2 mg, 99%; recrystallized from hexane, mp 166–167 °C).

IR (neat): 3210, 3093, 2894, 1730, 1669, 1560, 1458, 1383, 1227, 1126, 1009, 928, 809 cm^{-1} .

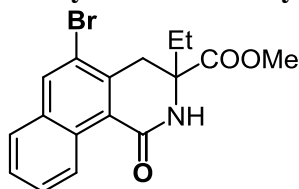
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.938 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.85–1.91 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.55 (br, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04, 31.75, 36.00, 52.91, 61.82, 123.38, 127.43, 128.45, 129.88, 135.72, 136.46, 164.21, 172.84.

LRMS (EI) m/z : 311 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_3$: 311.0157, found: 311.0150.

Methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*h*]isoquinoline-3-carboxylate (7b)



Pale brown prisms (44.1 mg, 81%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 219–221 °C).

IR (neat): 3179, 3060, 2919, 1734, 1672, 1456, 1378, 1269, 1225, 913, 741 cm^{-1} .

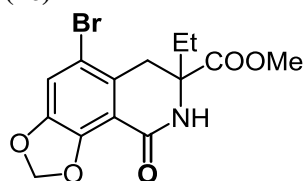
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.86–1.96 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.64 (br, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13, 31.95, 37.54, 52.97, 61.98, 123.38, 126.34, 127.05, 127.26, 129.38, 129.64, 129.92, 131.99, 132.83, 134.19, 164.44, 172.80.

LRMS (EI) m/z : 361 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_3$: 361.0314, found: 361.0322.

Methyl 5-bromo-7-ethyl-9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isoquinoline-7-carboxylate (7c)



White prisms (33.8 mg, 64%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 210–212 °C).

IR (neat): 3190, 3085, 2869, 1718, 1675, 1457, 1250, 1056, 925, 759 cm^{-1} .

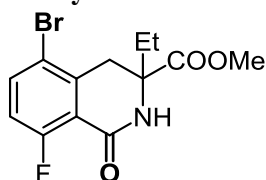
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.81–1.88 (m, 2H), 3.13 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.13 (s, 2H), 6.35 (br, 1H), 7.10 (s, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04, 31.45, 36.29, 52.93, 62.12, 103.05, 112.12, 113.43, 115.55, 127.75, 148.03, 148.67, 162.31, 172.61.

LRMS (EI) m/z : 355 $[\text{M}]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_5$: 355.0055, found: 355.0049.

Methyl 5-bromo-3-ethyl-8-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (7d)



White prisms (14.6 mg, 29%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 190–191 °C).

IR (neat): 3209, 3095, 2954, 1727, 1675, 1599, 1464, 1377, 1258, 1228, 1187, 1112 cm^{-1} .

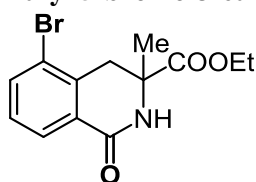
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.92 (t, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.82–1.90 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H), 3.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.45 (br, 1H), 6.97–7.00 (m, 1H), 7.66–7.68 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.06, 31.37, 37.10, 53.05, 61.58, 117.72 (d, $J_{\text{FC}} = 23.0$ Hz), 117.82 (d, $J_{\text{FC}} = 40.2$ Hz), 117.85 (d, $J_{\text{FC}} = 40.2$ Hz), 137.41 (d, $J_{\text{FC}} = 8.6$ Hz), 138.00, 161.27, 161.56 (d, $J_{\text{FC}} = 262.8$ Hz), 172.40.

LRMS (FAB) m/z : 330 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrFNO}_3$: 330.0141, found: 330.0144.

Ethyl 5-bromo-3-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (7f)



Yellow prisms (30.0 mg, 64%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 134–135 °C).

IR (neat): 3194, 3076, 2928, 1739, 1677, 1384, 1186, 1116, 1009, 810, 749 cm^{-1} .

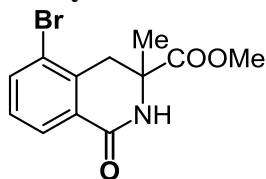
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.16–4.18 (m, 2H), 6.35 (br, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.97, 25.67, 37.68, 58.18, 62.09, 123.26, 127.39, 128.49, 129.80, 135.74, 136.40, 164.51, 172.99.

LRMS (FAB) m/z : 312 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNO}_3$: 312.0235, found: 312.0231.

Methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (7g)



Yellow needles (25.6 mg, 57%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 178–179 °C).

IR (neat): 3183, 3067, 2919, 1730, 1669, 1559, 1388, 1195, 1114, 807, 748 cm^{-1} .

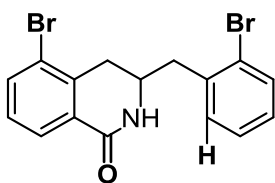
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1.58 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.52 (br, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25.93, 37.61, 53.12, 58.22, 123.34, 127.48, 128.55, 129.67, 135.67, 136.52, 164.34, 173.53.

LRMS (FAB) m/z : 298 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}_3$: 298.0079, found: 298.0066.

5-Bromo-3-(2-bromobenzyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7i)



Brown prisms (22.8 mg, 40%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 172–175 °C).

IR (neat): 3182, 3065, 2925, 1663, 1560, 1472, 1442, 1398, 1347, 1214, 1109, 1027, 935, 747 cm^{-1} .

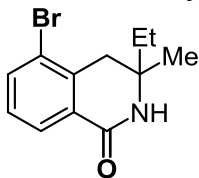
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 2.90–3.01 (m, 2H), 3.08–3.13 (m, 1H), 3.22–3.27 (m, 1H), 4.07–4.13 (m, 1H), 6.02 (br, 1H), 7.14–7.32 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.59, 41.81, 49.88, 123.34, 124.76, 127.43, 127.90, 128.27, 129.01, 130.55, 131.60, 133.39, 135.94, 136.29, 137.14, 164.85.

LRMS (FAB) m/z : 396 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{Br}_2\text{NO}$: 393.9364, found: 393.9434.

5-Bromo-3-ethyl-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7k)



Brown prisms (14.7 mg, 37%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 125–126 °C).

IR (neat): 3183, 3069, 2971, 1663, 1560, 1391, 1111, 811, 737 cm^{-1} .

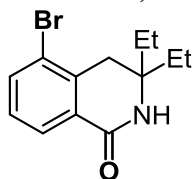
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.95 (t, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.57–1.66 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.07 (br, 1H), 7.22 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.31, 26.34, 34.07, 39.18, 54.22, 123.59, 127.21, 128.02, 130.14, 136.19, 137.10, 164.56.

LRMS (FAB) m/z : 268 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNO}$: 268.0337, found: 268.0336.

5-Bromo-3,3-diethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7l)



Colorless prisms (17.8 mg, 42%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 136–137 °C).

IR (neat): 3164, 3054, 2966, 2916, 1667, 1562, 1398, 1117, 1065, 925, 817, 798 cm^{-1} .

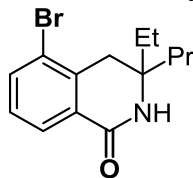
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.91 (t, $J = 4.9$ Hz, 6H), 1.55–1.67 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 5.93 (br, 1H), 7.20–7.22 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.94, 30.97, 36.76, 56.68, 123.64, 127.16, 127.94, 130.25, 136.19, 137.13, 164.61.

LRMS (FAB) m/z : 282 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}$: 282.0494, found: 282.0487.

5-Bromo-3-ethyl-3-propyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7m)



White amorphous (23.3 mg, 52%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 104–105 °C).

IR (neat): 3174, 3060, 2962, 2928, 1666, 1562, 1462, 1398, 1114, 817, 800, 742 cm^{-1} .

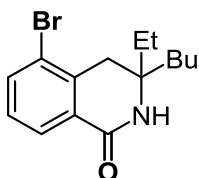
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.89–0.93 (m, 6H), 1.26–1.64 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 6.01 (br, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02, 14.39, 16.85, 31.59, 37.19, 40.85, 56.53, 123.60, 127.15, 127.92, 130.25, 136.17, 137.15, 164.55.

LRMS (FAB) m/z : 296 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}$: 296.0650, found: 296.0652.

5-Bromo-3-butyl-3-ethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7n)



52% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard).

IR (neat): 3191, 3070, 2958, 2931, 1666, 1560, 1458, 1392, 1111, 802, 745 cm^{-1} .

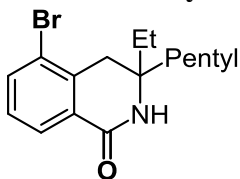
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.88–0.92 (m, 6H), 1.26–1.29 (m, 4H), 1.50–1.65 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 6.00 (br, 1H), 7.20–7.22 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02, 13.95, 22.99, 25.65, 31.49, 37.23, 38.14, 56.51, 123.62, 127.15, 127.93, 130.25, 136.18, 137.15, 164.56.

LRMS (FAB) m/z : 310 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}$: 310.0807, found: 310.0802.

5-Bromo-3-ethyl-3-pentyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7o)



60% NMR yield (based on ^1H NMR spectroscopy using 1,1,2-trichloroethane as an internal standard).

IR (neat): 3190, 3075, 2930, 1666, 1560, 1460, 1392, 1111, 800, 744 cm^{-1} .

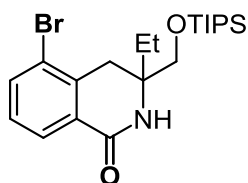
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.86–0.92 (m, 6H), 1.24–1.32 (m, 6H), 1.48–1.64 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 5.91 (br, 1H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04, 13.94, 22.50, 23.18, 31.51, 32.06, 37.23, 38.40, 56.55, 123.62, 127.16, 127.95, 130.25, 136.20, 137.15, 164.54.

LRMS (FAB) m/z : 324 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}$: 324.0963, found: 324.0961.

5-Bromo-3-ethyl-3-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7p)



Brown prisms (40.9 mg, 61%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 109–110 °C).

IR (neat): 3192, 3075, 2938, 2863, 1667, 1565, 1458, 1398, 1111, 884, 804, 737 cm^{-1} .

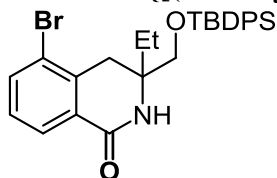
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.93 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.01–1.09 (m, 21H), 1.66–1.79 (m, 2H), 2.97–3.05 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 7.19–7.27 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.17, 11.85, 12.04, 17.90, 17.93, 29.20, 33.49, 57.57, 67.56, 123.60, 127.19, 127.96, 130.29, 136.16, 136.60, 164.41.

LRMS (FAB) m/z : 440 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}^{79}\text{BrNO}_2\text{Si}$: 440.1620, found: 440.1618.

5-Bromo-3-[[*tert*-butyldiphenylsilyl]oxy]methyl]-3-ethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (7q)



White prisms (61.8 mg, 79%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 208–210 °C).

IR (neat): 3181, 3072, 2929, 2856, 1669, 1473, 1392, 1113, 826, 744 cm^{-1} .

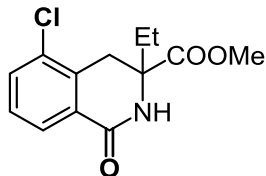
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.86 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.69–1.83 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.01 (br, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.30–7.42 (m, 6H), 7.54–7.60 (m, 4H), 7.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.95, 19.16, 26.78, 29.40, 33.65, 57.54, 67.52, 123.56, 127.24, 127.74, 127.82, 127.97, 129.84, 129.89, 130.25, 132.47, 132.54, 135.51, 136.18, 136.58, 164.45.

LRMS (FAB) m/z : 522 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $C_{28}H_{33}^{79}BrNO_2Si$: 522.1464, found: 522.1465.

Methyl 5-chloro-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (7r)



White plates (35.4 mg, 89%; recrystallized from hexane/AcOEt, mp 171–172 °C).

IR (neat): 3211, 3090, 2895, 1729, 1669, 1458, 1386, 1126, 1009, 933, 807, 745 cm^{-1} .

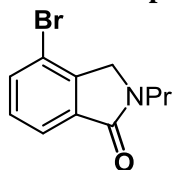
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.86–1.93 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.58 (br, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.03, 31.77, 33.17, 52.91, 61.77, 126.72, 128.02, 129.70, 133.06, 133.17, 133.94, 164.22, 172.87.

LRMS (FAB) m/z : 268 $[M+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $C_{13}H_{15}^{35}ClNO_3$: 268.0740, found: 268.0739.

4-Bromo-2-propylisoindolin-1-one (7s)³⁵



Orange oil (16.4 mg, 42%).

IR (neat): 2964, 2931, 2874, 1684, 1579, 1458, 1411, 1266, 1090, 970, 799, 744 cm^{-1} .

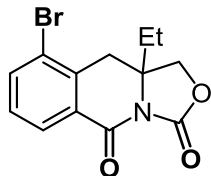
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$) δ (ppm): 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68–1.77 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 11.24, 21.56, 44.07, 50.54, 117.43, 122.55, 129.83, 133.95, 135.16, 141.48, 167.51.

LRMS (EI) m/z : 253 $[M]^+$.

HRMS: Calcd. for C₁₁H₁₂⁷⁹BrNO: 253.0102, found: 253.0111.

9-Bromo-10a-ethyl-10,10a-dihydro-3H-oxazolo[3,4-b]isoquinoline-3,5(1H)-dione (7t')



Dark blue oil (9.1 mg, 24%).

IR (neat): 3020, 2971, 2928, 1813, 1790, 1684, 1364, 1315, 1248, 1133, 903, 742 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.56–1.62 (m, 1H), 1.76–1.83 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97, 29.55, 36.78, 61.40, 72.16, 123.83, 128.89, 129.15, 130.24, 135.73, 137.78, 151.20, 159.66.

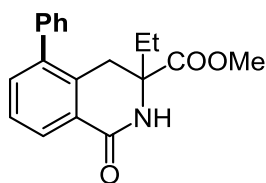
LRMS (FAB) *m/z*: 268 [M+1]⁺.

HRMS: Calcd. for C₁₃H₁₂⁷⁹BrNO₃: 309.0001, found: 309.0030.

Suzuki–Miyaura coupling of 7a

In a glove box, methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**7a**, 46.8 mg, 0.15 mmol), PhB(OH)₂ (20.7 mg, 0.165 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17.9 mg, 0.015 mmol), and Na₂CO₃ (41.3 mg, 0.27 mmol) were added into a vial and then DME (1 mL) was added. Water (0.2 mL) was added and the reaction mixture was stirred and heated to reflux for 16 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂. The resulting precipitate was removed by filtration and the filtrate was washed with water. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3) and the combined organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **8**.

Methyl 3-ethyl-1-oxo-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (8)



Colorless prisms (40.5 mg, 87%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 179–181 °C).

IR (neat): 3228, 3080, 2952, 2898, 1739, 1663, 1587, 1389, 1194, 1122, 1008, 760, 708 cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76–1.81 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.40 (br, 1H), 7.30–7.31 (m, 2H), 7.39–7.47 (m, 5H), 8.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99, 31.36, 33.97, 52.70, 62.23, 126.92, 127.42, 127.47, 128.35, 128.45, 129.01, 133.36, 134.04, 139.89, 141.24, 165.36, 173.15.

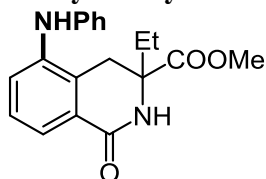
LRMS (FAB) m/z : 310 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 310.1443, found: 310.1441.

Buchwald–Hartwig amination of **7a**

Methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**7a**, 46.8 mg, 0.15 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (8.6 mg, 0.015 mmol), dppf (12.5 mg, 0.023 mmol), and $^t\text{BuONa}$ (17.3 mg, 0.18 mmol) were added into a vial and then toluene (0.15 mL) was added. PhNH_2 (16.8 mg, 0.18 mmol) was added and the reaction mixture was stirred and heated to 100 °C for 15 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **9**.

Methyl 3-ethyl-1-oxo-5-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**9**)



White amorphous (29.6 mg, 62%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 152–153 °C).

IR (neat): 3394, 3202, 3087, 2960, 1726, 1669, 1582, 1391, 1310, 1206, 1123, 1006, 820 cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.38 (br, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.23–7.31 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.08, 31.24, 31.79, 52.84, 61.94, 116.98, 120.76, 123.10, 125.58, 127.70, 128.45, 129.10, 129.43, 140.16, 144.16, 165.25, 173.18.

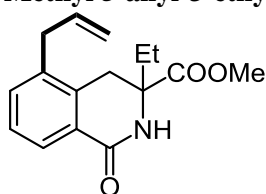
LRMS (FAB) m/z : 325 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: 325.1552, found: 325.1552.

Stille coupling of **7a**

Methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**7a**, 46.8 mg, 0.15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13.7 mg, 0.015 mmol), PPh_3 (7.87 mg, 0.030 mmol), and LiCl (19.1 mg, 0.45 mmol) were added into a vial and then dioxane (1.3 mL) was added. Allyltributylstannane (76.8 mg, 0.23 mmol) was added and the reaction mixture was stirred and heated to 100 $^\circ\text{C}$ for 26 h. 20% aqueous KF was added and the mixture was extracted with EtOAc (10 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **10**.

Methyl 5-allyl-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**10**)



Colorless prisms (29.9 mg, 73%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 131–131 $^\circ\text{C}$).

IR (neat): 3218, 3079, 2953, 1743, 1669, 1595, 1389, 1180, 1126, 1013, 902, 809, 768 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.83–1.88 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.93 (dd, $J = 17.1, 2.0$

Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.92–5.99 (m, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.05, 31.63, 32.66, 36.99, 52.74, 61.94, 116.30, 126.56, 127.06, 128.19, 133.94, 134.45, 135.82, 137.07, 165.41, 173.23.

LRMS (FAB) m/z : 274 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 274.1443, found: 274.1445.

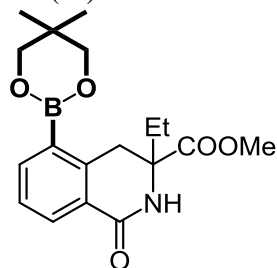
Pd-catalyzed borylation of **7a**

Methyl 5-bromo-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**7a**, 46.8 mg, 0.15 mmol), bis(neopentyl glycolato)diboron (88.0 mg, 0.33 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (3.9 mg, 0.015 mmol), dppf (12.5 mg, 0.023 mmol), and KOAc (44.2 mg, 0.45 mmol) were added into a vial and then DMSO (0.9 mL) was added. The reaction mixture was stirred and heated to 80 °C for 26 h. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (10 mL \times 3). Combined organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under a reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded **11**.

Methyl

5-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-ethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate (**11**)

ate (**11**)



Colorless prisms (39.0 mg, 75%; recrystallized from hexane/EtOAc, mp 174–176 °C).

IR (neat): 3219, 3085, 2928, 1733, 1661, 1472, 1326, 1296, 1248, 1140, 1126, 1016, 807 cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.83–1.89 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 6.32 (br, 1H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11, 21.81, 31.58, 31.66, 35.40, 52.68, 62.17, 72.40, 126.27, 127.76, 130.23, 136.34, 139.47, 141.66, 165.61, 173.54.

LRMS (FAB) m/z : 346 $[\text{M}+1]^+$.

HRMS: Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BNO}_5$: 346.1826, found: 346.1822.

References.

54. Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *75*, 4360.
55. Zhu, M.-K.; Zhao, J.-F.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6308.
56. Declerck, V.; Colacino, E.; Bantreil, X.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11778.
57. Tobisu, M.; Kinuta, H.; Kita, Y.; Rémond, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115.
58. Goutam, B.; Sujay, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2319.
59. Xue, Z.-Y.; Fang, X.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3622.

謝辞

本研究を行うにあたり、御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科分子変換化学分野 根東義則教授に謹んで感謝申し上げます。

本論文の審査にあたり、御指導並びに御助言を賜りました本学大学院薬学研究科反応制御化学分野 土井隆行教授、合成制御化学分野 叶直樹准教授に深く感謝致します。

研究の遂行及び論文の執筆に際し終始具体的な指針を示し、異動後もなお有益なお力添えを賜り本研究の完成まで導いて下さいました稲本浄文助教（現武庫川女子大学薬学部准教授）に深く感謝致します。

研究テーマや学会発表、研究室での生活に至る様々な疑問点に対して、お忙しいにも関わらず常に親身に相談に乗って頂いた重野真徳講師、並びに熊田佳菜子助手に感謝申し上げます。ありがとうございました。

研究室に配属された学部三年次、右も左もわからない私に有機化学に関する多くの知識、様々な実験操作、研究者としての姿勢に至るまで、短い期間ではありましたが懇切丁寧な指導をして下さいました本学の OB でもあります富山大学大学院医薬薬学研究部 松谷裕二教授、並びに杉本健士准教授に感謝致します。

本研究に対し、終始貴重な御助言及び御指導を賜りました田中好幸准教授（現徳島文理大学薬学部教授）、吉川晶子助手（現東邦大学薬学部助教）に心から感謝致します。

本学の研究室に配属されて間もない頃から実験操作、論文執筆、学会発表、日常生活に関する様々なことを、同じ目線に立ち面倒を見て下さった小林みさと博士に感謝致します。

質量分析、元素分析の測定を行って頂きました本学大学院薬学研究科中央機器室の諸氏に御礼申し上げます。

研究室生活を共にし、毎日に刺激を与えてくれた個性的な分子変換化学分野の皆様感謝致します。

最後に、暖かい励ましと多くの援助をくれた家族に心から感謝致します。

平成 29 年 3 月

種田宏