



Title	不斉C-H官能基化反応を指向した複核シッフ塩基触媒の創製
Author(s)	文野, 優華
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14404号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14404
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81476
Type	doctoral thesis
File Information	Youka_Bunno.pdf



博士論文

不斉 C-H 官能基化反応を指向した複核シッフ塩基触媒の創製

北海道大学大学院生命科学院
生命科学専攻 生命医薬科学コース
薬品製造化学研究室

文野 優華

2021 年 3 月

謝辞

本研究の遂行に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授に深く感謝いたします。

筆者の研究を直接御指導くださいました、北海道大学大学院薬学研究院 吉野達彦博士、小島正寛博士に心から感謝いたします。

本論文の審査をして頂き、有益なる御教示、御助言を頂きました北海道大学大学院薬学研究院 市川聡教授、浦口大輔教授に深謝いたします。

本研究に着手するにあたり、実験化学における基礎について御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 橋本俊一名誉教授に厚く感謝いたします。

終始有益な御助言、御指摘を賜りました北海道大学大学院薬学研究院（現武蔵野大学教授） 穴田仁洋教授に深謝いたします。

本研究に着手するにあたり、有益な御指導をして頂きました伊藤元気博士（現明治薬科大学助教）、竹田幸司博士に感謝いたします。

実験に際し、日々ご協力、活発な御討論頂きました村上ななみ氏、突廻雄太氏に厚く感謝いたします。

日々活発な御討論、御助言を頂きました薬品製造化学研究室の皆様に感謝いたします。

各種スペクトルデータを測定して頂きました北海道大学共用機器管理センター委託分析部門のオペレーターの皆様に感謝いたします。

最後に、あらゆる面で私を支えてくれた家族、友人に心から感謝いたします。

2021 年春

略語表

本論文において下記の略語を使用した。

Ac	acetyl
acac	acetylacetonato
Ad	1-adamantyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphospino)-1,1'-binaphthalene
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BQ	1,4-benzoquinone
Bu	butyl
<i>ca.</i>	circa
cat.	catalyst
CMD	concerted metalation deprotonation
conc.	concentration
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
dba	(<i>trans,trans</i>)-dibenzylideneacetone
DCE	1,2-dichloroethane
DFT	density functional theory
DG	directing group
dioxane	1,4-dioxane
DIPEA	N, N-diisopropylethylamine
DMBQ	dimethyl-1,4-benzoquinone
dr	diastereomer ratio
EDG	electron donating group
ee	enantiomeric excess
equiv.	equivalent
er	enantiomer ratio
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
GC	gas chromatography
het	heterocyclic
hex.	hexane
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
<i>i</i> Pr	isopropyl
IR	infrared
L	ligand

LA	Lewis acid
M	metal
Me	methyl
MS	Molecular sieves
MOM	methoxymethyl
MS	mass spectrometry
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
N.D.	not detected
<i>n</i> Bu	<i>normal</i> -butyl
NHC	N-heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
OFBA	<i>ortho</i> -fluorobenzoic acid
<i>p</i> -cym	<i>para</i> -cymene
Ph	phenyl
Piv	<i>tert</i> -butylcarboxylate
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolyl
Py	pyridyl
Pym	2-pyrimidyl
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
recryst.	recrystallization
R_f	retention factor (in chromatography)
SM	starting material
sox (SOX)	sulfoxide–oxazoline
SPRIX	spiro bis(isoxazoline) ligands
sub	substrate
TBME	methyl <i>tert</i> -butyl ether
TBTS	<i>tert</i> -buthanethiosulfinate
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>t</i> BuBQ	2- <i>tert</i> -butyl-1,4-benzoquinone
temp	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

目次	
序論	3
第1章 C-H官能基化反応を指向した複核シッフ塩基触媒の設計と合成	6
第1節 複核シッフ塩基触媒開発の背景	6
第2節 金属含有ビススルホキシドシッフ塩基配位子の設計	10
第3節 ビススルホキシドシッフ塩基配位子の合成	12
1. スルホキシド導入の条件最適化	12
2. スルホキシド上の置換基の変更	14
3. シッフ塩基配位子 L1-L20 の調製	15
4. アルデヒド上に置換基を持つ配位子 L21-L23	17
5. サラン配位子 L24-L31 の調製	18
第4節 ビススルホキシドシッフ塩基配位子への金属の導入	19
第2章 複核シッフ塩基触媒のアリル位 C-H官能基化反応への適用	21
第1節 アリル位 C-H官能基化反応の背景	21
第2節 末端オレフィンのアリル位 C-Hアミノ化反応への適用	26
1. カーバメートを求核剤としたアリル位 C-Hアミノ化反応	26
2. ウレアを求核剤としたアリル位 C-Hアミノ化反応	32
第3節 内部オレフィンのアリル位 C-Hアミノ化反応への適用	35
1. アリール基が置換したオレフィンのアリル位 C-Hアミノ化反応	35
2. アルキル基が置換したオレフィンのアリル位 C-Hアミノ化反応	42
第4節 その他求核剤を用いた反応への適用	45
1. アリル位 C-H酸化反応への適用	45
2. アリル位 C-Hアルキル化反応への適用	47
第3章 アリル位 C-Hアミノ化反応に対する反応機構の考察	49
第1節 推定触媒構造	49
1. コントロール実験	49
2. 触媒構造の計算	50
第2節 想定反応機構	52
1. 立体選択性	52
2. 想定メカニズム	53
3. 実験結果からの考察：C-H活性化機構 vs アミノパラデーション機構	56
4. 実験結果からの考察：不斉決定段階	59
5. その他反応機構研究	62
第4章 Cp*Co触媒による C-Hアリル化反応	63
第1節 背景	63

目次

第2節	プリン誘導体を基質とした C-H アリル化反応.....	69
第3節	ベンズアミド誘導体、Weinreb アミドを基質とした C-H アリル化反応	73
第4節	反応機構に関する考察	77
1.	想定反応機構	77
2.	含フッ素アルコール溶媒の効果	77
3.	Rh 触媒との比較	78
4.	アリル化の反応機構について	79
5.	銀塩の添加効果	80
結語	81
参考文献	82
実験項	88

序論

化学の目的は、はるか昔から現代に至るまで、一貫して「容易に手に入る物質を価値あるものへと変換する」ことであった。古代の人々は、容易に手に入る鉱石等を実用的な金属材料や合金へと変換したり、植物を石鹼やガラスや染料などに変換したりして利用してきた。19世紀後半に入ると石油が容易に入手できるようになり、石油を原料として医薬品やプラスチックなどの高付加価値物質へと変換する手法が開発されてきた。この石油由来の単純な有機化合物から複雑で価値のある化合物を合成する研究は、有機合成化学という形で学問として確立され、大きな進歩を遂げている。これまで多くの化合物の合成法が確立され、我々の生活に有機化合物を広く普及させるに至ったが、この有機合成化学の発展には触媒の開発が大きく貢献している。触媒を利用することにより、化合物を変換する際のエネルギー障壁を小さくして反応の速度を増加させ、通常ならば反応しないような低活性な化合物を変換することができる。また触媒自身は反応後に再生することで繰り返し使用でき、現在の有機合成化学において欠くことのできない存在となっている。有機合成化学の更なる発展を目指し、現在も多くの研究者が新規触媒の開発、およびそれを使用した化合物変換法の開発に取り組んでいる。

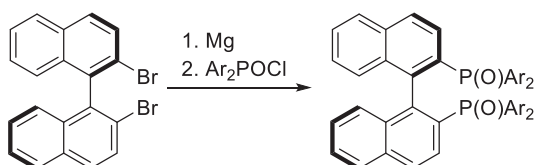
しかしながら近年では、容易に手に入ると考えられていた石油資源にも限りがあることが発覚し、ただ価値のある化合物が合成できるだけでは不十分であると考えられるようになってきた。いかに短工程で、いかに無駄なく効率的に化合物を合成するかが近年の有機合成化学に求められる課題とされ、多くの研究者が化合物の効率的変換法の確立に取り組んでいる。中でも、合成の短工程化の観点から、不活性な C-H 結合を直接 C-C 結合、C-X 結合へと変換する C-H 官能基化反応が着目されている¹。非極性な C-H 結合は通常不活性であり、従来は一度切断しやすい C-X 結合へと変換した後に官能基化する手法が一般的であった。しかしながら C-H 結合切断の活性化エネルギーを下げる触媒が開発されたことにより、C-H 結合が直接切断できるようになった。C-H 結合を予め活性化する工程が削減できるため効率的であり、現在も様々な C-H 官能基化反応のための新規触媒が開発されている。

ところで、高付加価値化合物の代表格とも呼ぶべき医薬品の合成には、不斉制御が欠かせない。不斉点を持つ光学異性体は、沸点や密度などの物理的性質は同じであるが、生体を構成するアミノ酸や糖が光学活性化合物であるために、生体内では異なる分子として認識される。この生体分子による医薬品の光学異性体の識別は、時に重大な副作用を引き起こすため、いかにして光学異性体の一方を効率よく合成するかが課題であった。キラル補助剤やキラル試薬を用いる不斉合成、ラセミ体混合物からエナンチオマーを分離する速度論的光学分割、ラセミ体混合物を単一のエナンチオマー生成物に変換する動的速度論的光学分割など様々な手法が確立されてきた。中でも、触媒量の不斉源を用いて単一エナンチオマーを得る触媒的不斉合成法は効率の良い反応として注目されており、2001年に野依、Sharpless ならびに Knowles らが「不斉触媒による水素化および酸化反応」に関する研究でノーベル賞を受賞したことからもその重要性は明らかである²。これらの報告では、不斉配位子を備えた遷移金属錯体を不斉触媒として使用しており、不斉配位子の開発が

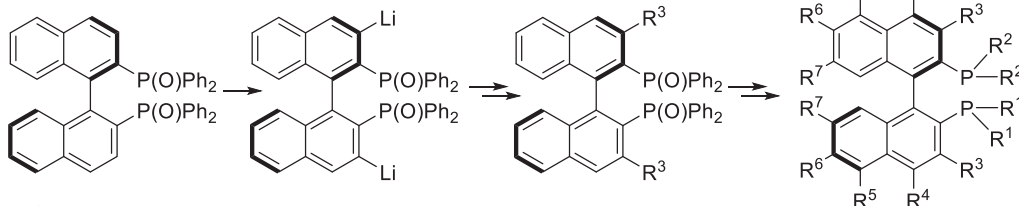
不斉制御の鍵を握る。例えば、ノーベル賞受賞の対象となった触媒的不斉水素化に利用される BINAP は非常に優れた不斉配位子であり、現在でも Rh や Ru などの遷移金属と組み合わせて幅広い反応の不斉制御に用いられている。このように、多様な反応において高い活性、高い選択性を発現する不斉触媒は「privileged chiral catalyst」³と呼ばれ、これらに続く汎用性の高い新規不斉触媒、不斉配位子の開発が求められている。

効率的な合成法である C-H 官能基化反応を医薬品合成へと応用するためには、本反応を触媒的に不斉制御する必要がある。C-H 結合の切断は遷移金属触媒が得意とするため、これら遷移金属に様々な不斉配位子を配位させることで不斉制御が達成されてきた⁴。不斉配位子に求められる条件は、1. 配位した遷移金属が C-H 結合切断に対して高い活性を示すこと、2. 高い不斉制御能を持つこと、そして 3. 汎用性が高いことである。BINAP をはじめ、既存の不斉配位子を C-H 官能基化反応に利用したり、新規配位子が開発されたりして高い活性と高い選択性を C-H 官能基化反応で実現してきた。しかしながら、最適な触媒構造は基質によって異なることが多く、いずれの反応にも適用できる汎用性の高さを実現するために、配位子の誘導体化が必要であった。例えば、BINAP はホスフィン上の置換基を変更した様々な誘導体が開発されており、またビナフチル骨格上の 3, 4, 5, 6, 7 位への置換基導入による活性・選択性の制御や、非対称 BINAP も開発されており、数えきれないほどの改良が重ねられてきた⁵。その合成法についても数多くの研究がなされてきたが、置換基の変更には複数工程を要するものが多く、またその工程ごとに精製を行う必要がある (Figure 1)。ゆえに、反応ごとに最適な触媒構造と不斉環境を持つ触媒を探索するためには、多くの労力とコストがかけられてきた。

<R¹, R² Introduction>



<R³ Introduction>



<R⁶ Introduction>

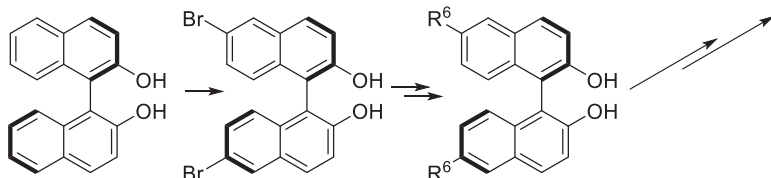


Figure 1. Preparation of BINAP Derivatives

筆者の所属する研究室でも効率的な化合物合成を目指し、C-H 官能基化反応の不斉制御に取り組んでいる。筆者は、1. 高い C-H 結合切断活性、2. 高い不斉制御能、3. 汎用性を併せ持つ、C-H

官能基化反応のための新たな不斉触媒系の確立を目指して、触媒構造のチューニングが容易にできる不斉配位子、金属含有ビススルホキシド Schiff 塩基配位子 $L-M^1$ (Figure 2, 左) を、遷移金属と組み合わせた複核 Schiff 塩基触媒 $L-M^1/M^2$ (Figure 2, 右) の開発に取り組んだので以下で報告する。

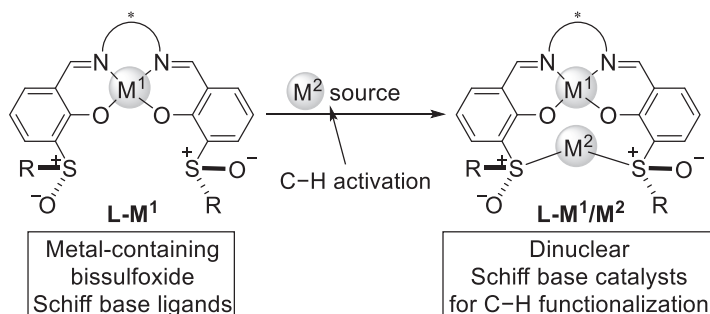


Figure 2. Metal-Containing Bisulfonide Schiff Base Ligands and Dinuclear Schiff Base Catalysts

第 1 章では、C-H 官能基化反応を指向した複核 Schiff 塩基触媒の設計と合成について述べる。

第 1 節では、複核 Schiff 塩基触媒開発の背景について述べる。

第 2 節では、金属含有ビススルホキシド Schiff 塩基配位子の設計について述べる。

第 3 節では、ビススルホキシド Schiff 塩基配位子の合成方法について述べる。

第 4 節では、ビススルホキシド Schiff 塩基配位子への金属の導入結果を述べる。

第 5 節では、複核 Schiff 塩基触媒を用いた初期検討結果を述べる。

第 2 章では、複核 Schiff 塩基触媒のアリル位 C-H 官能基化反応への適用について述べる。

第 1 節では、アリル位 C-H 官能基化反応の背景について述べる。

第 2 節では、末端オレフィンのアリル位 C-H アミノ化反応への適用結果を述べる。

第 3 節では、内部オレフィンのアリル位 C-H アミノ化反応への適用結果を述べる。

第 4 節では、その他求核剤を用いた反応への適用結果を述べる。

第 3 章では、アリル位 C-H アミノ化反応に対する反応機構の考察について述べる。

第 1 節では、推定触媒構造について考察する。

第 2 節では、想定反応機構について考察する。

また筆者は、所属研究室が開発した Cp^*Co 触媒を用いた C-H アリル化反応の基質適用範囲拡大を目指した研究にも別途取り組んだので、その内容は第 4 章で述べる。

実験の部では、詳細な実験手法や化合物のスペクトルデータを記載する。

第1章 C-H 官能基化反応を指向した複核 Schiff 塩基触媒の設計と合成

第1節 複核 Schiff 塩基触媒開発の背景

当研究室では、privileged chiral catalyst の開発を目標に、サレン錯体⁶にもう一原子の金属を導入した複核 Schiff 塩基錯体 **1** の開発を行ってきた (Figure 3) ⁷。サレン錯体の芳香環に配位性官能基として酸素原子を導入し、N₂O₂ 配位場、O₂O₂ 配位場にそれぞれ金属を導入することで(以下、各金属を **M**¹、**M**² と呼ぶ)、一つの触媒上に二つの金属を有する複核構造が構築できる。

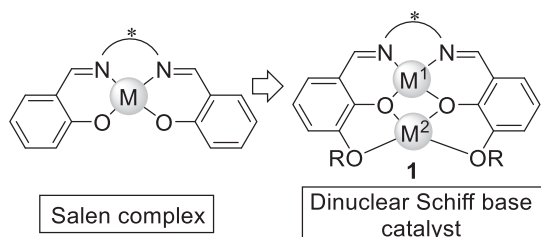
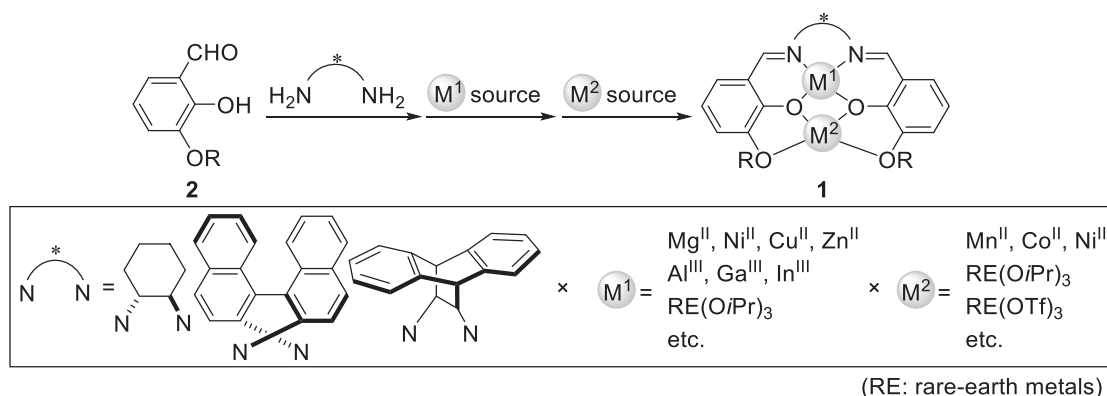


Figure 3. Dinuclear Schiff Base Catalysts

本錯体 **1** の調製は、サリチルアルデヒド誘導体 **2** とジアミンとの縮合、**M**¹ 金属の導入、続く **M**² 金属の導入により段階的に行われる (Scheme 1)。この3つのステップはいずれも試薬を溶媒中で混合し、その後溶媒を留去するだけで定量的に変換でき、ジアミン、**M**¹ 金属、**M**² 金属の組み合わせを容易に変更することができる。ゆえに、本錯体を不斉触媒として利用する際、ジアミン、**M**¹ 金属、**M**² 金属の組み合わせを反応ごとに検討することで、最も適した触媒構造を持つ錯体を選択できるという利点を持つ。

Scheme 1. Preparation of Dinuclear Schiff Base Catalysts

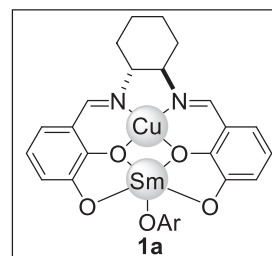
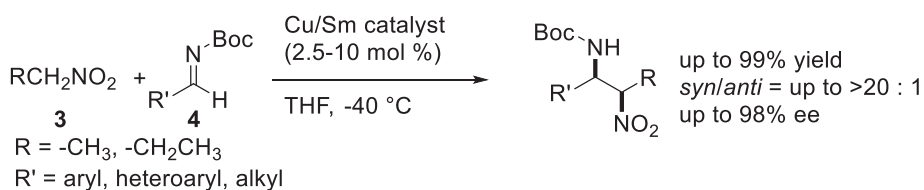


当研究室では、様々なジアミン、**M**¹、**M**² 金属を組み合わせた複核 Schiff 塩基触媒 **1** を用い、多様な反応において高活性、高選択性を実現してきた。特に、直接的な C-C 結合形成反応において本触媒はその効果を遺憾なく発揮している。直接的 C-C 結合形成反応は、Brønsted 塩基により触媒的に脱プロトン化された炭素求核剤 (エノラートなど) が、Lewis 酸により活性化された炭素求電子剤 (カルボニル化合物など) に付加し、プロトン化されることにより生成物が生じる、

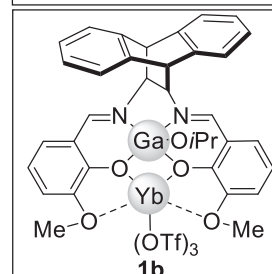
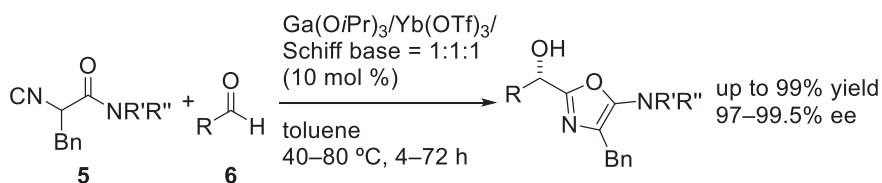
原子効率 100%の反応である。例えば、 $M^1 = \text{Cu}$, $M^2 = \text{Sm}$ を導入した錯体 **1a** を用いると、求核剤であるニトロアルカン **3** が求電子剤である Boc イミン **4** へ求核付加する Nitro-Mannich 反応が高収率、 $>20:1$ 以上の高い *syn* 選択性かつ最高 98%のエナンチオ選択性で進行することが報告された (Scheme 2a) ⁸。その後は希土類金属と 13 族元素を組み合わせたヘテロ 2 核触媒 **1b** によるイソシアニド **5** のアルデヒド **6** への付加反応 (Scheme 2b) ⁹、遷移金属を組み合わせたホモ 2 核触媒 **1c** による触媒的不斉 Mannich 型反応などにおいて高いエナンチオ選択性を示すことが報告された (Scheme 2c) ¹⁰。

Scheme 2. Dinuclear Schiff Base Catalysts for Proton Transfer Reactions

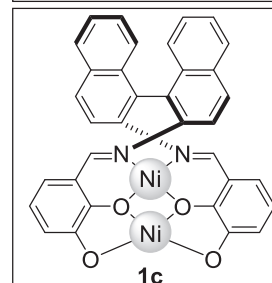
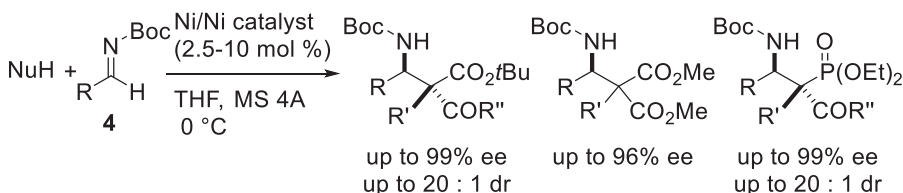
(a) Matsunaga, Shibasaki (2007); Heterobimetallic Cu-Sm Schiff Base Complex



(b) Matsunaga, Shibasaki (2009); Heterobimetallic Ga-Yb Schiff Base Complex

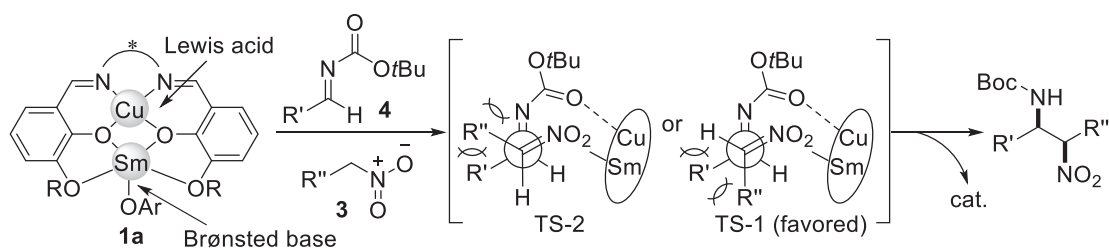


(c) Matsunaga, Shibasaki (2008); Homobimetallic Ni-Ni Schiff Base Complex



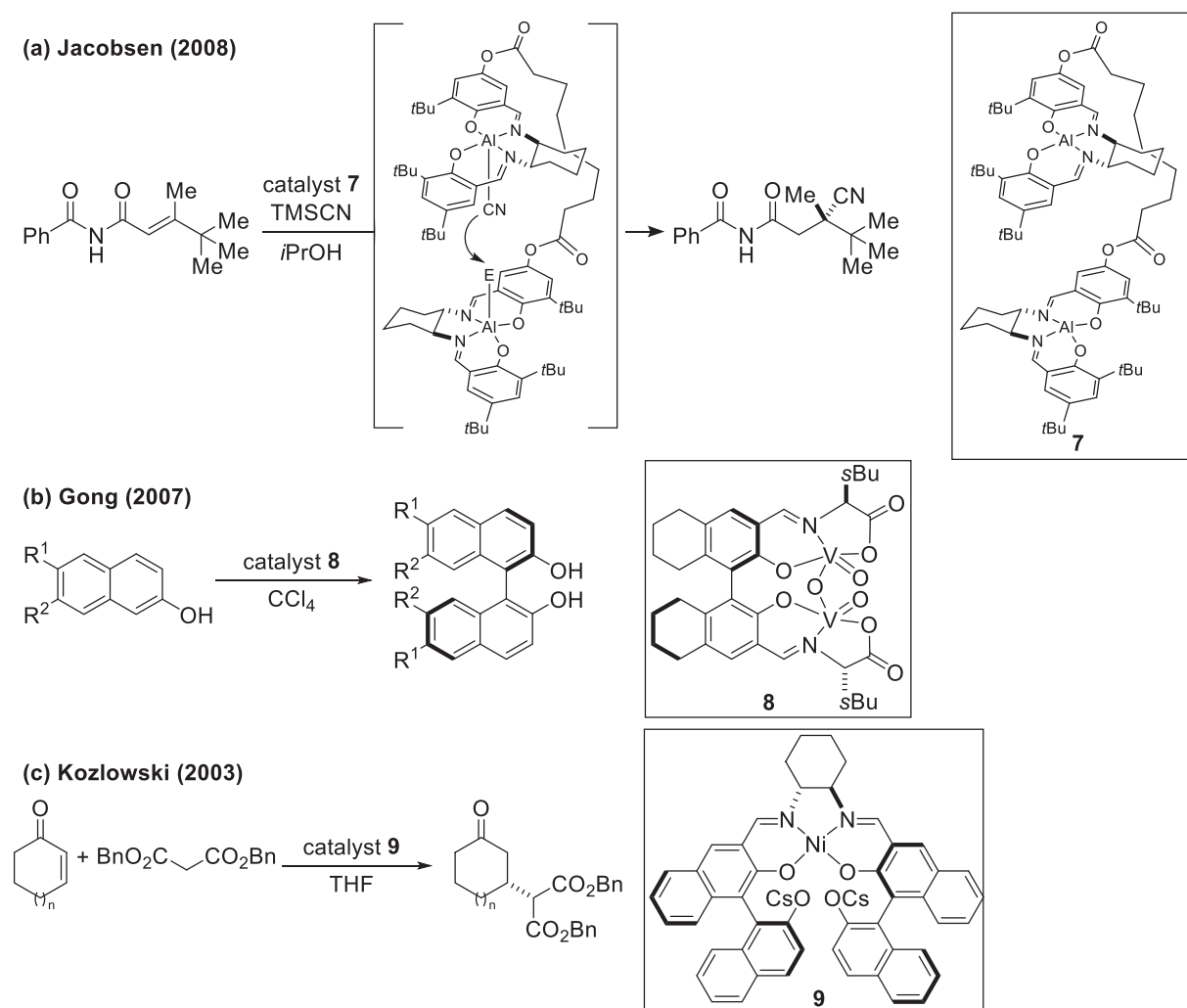
これらの複核触媒 **1** は、一方の金属アルコキシドが Brønsted 塩基として求核剤を活性化すると同時に、もう一方の金属中心が Lewis 酸として求電子剤を活性化し、一つの触媒上に求核剤と求電子剤が固定されることで2つの反応剤が効率よく接近し、高い触媒活性を実現できると想定されている。例に挙げた、Cu-Sm 触媒 **1a** による Nitro-Mannich 反応 (Scheme 2a) では、 M^1 金属の Cu が Lewis 酸として求電子剤 **4** を活性化し、 M^2 金属の Sm-OAr が Brønsted 塩基として求電子剤 **3** を脱プロトン化すると考えられている (Scheme 3)。

Scheme 3. Dual Activation of Nucleophile and Electrophile by the Cu-Sm Schiff Base Catalyst **1a**



サレン錯体の芳香環上に配位性酸素官能基を導入した複核 Schiff 塩基触媒を紹介してきたが、サレン錯体の構造をもとにした複核触媒は他のグループによっても報告されている。例えば、共有結合でサレン錯体 2 分子が結合した形式の複核錯体がその一例である。Jacobsen らは、サレン錯体 2 分子を共有結合で架橋した複核触媒 **7** が、エポキシドの不斉開環反応において高い活性、高い選択性を示すことを見出した (Scheme 4a)¹¹。この架橋サレン触媒 **7** は、単核のサレン錯体を用いたエポキシドの不斉開環反応において、求電子剤と求核剤の両方を別々のサレン錯体が活性化しており、合計 2 分子のサレン錯体がエポキシドの開環に関与していることに着想を得て設計されたものである¹²。また、ジアミン部位に配位性官能基を導入した複核錯体として、Gong らは、ホモ複核バナジウム触媒 **8** を用いたエナンチオ選択的な 2-ナフトールの酸化的カップリングを報告している (Scheme 4b)¹³。サレン錯体の芳香環上に配位性官能基を導入するという当研究室の複核 Schiff 塩基触媒と類似のコンセプトに基づき触媒開発を行っているグループもある。Kozlowski らは、ナフトール部位を配位部位として追加した触媒を開発し、 M^2 金属として Cs を導入した Ni-Cs 触媒 **9** による Michael 付加反応を報告している (Scheme 4c)¹⁴。これらの触媒はいずれも不斉触媒として有用性を示しており、より広い反応に複核触媒が利用可能になれば、汎用性の高い不斉触媒となると考えられる。

Scheme 4. Other Types of Dinuclear Schiff Base Catalysts



複数の金属を有効に反応に利用した複核触媒の報告は、サレン型の錯体の他にも多数報告されている¹⁵。それらの複核触媒は、二つの金属がどのような役割を果たすかという観点において、3つのタイプに分類することができる (Figure 4)^{15d}。まず一方の金属のみが基質と相互作用するタイプ (Figure 4a, b) と、両方の金属が基質や反応剤と相互作用し、協奏的な働きをするタイプ (Figure 4c) に分類される。前者は例えば窒素固定触媒¹⁶などがあてはまり、後者は当研究室がこれまで報告した複核シッフ塩基触媒が良い例である。一つの金属のみが触媒活性を持つタイプでも、もう一方の金属は触媒活性に影響を与えることが多く、電子的に触媒活性金属原子に影響を及ぼしたり (Figure 4a)、触媒自体の立体構造に影響を及ぼしたりする (Figure 4b)。残念ながら、二つの金属の役割を証明することは難しく、これまで報告された触媒においてもどのタイプに分類される触媒であるかを明確にできない例が多いのが現状である。

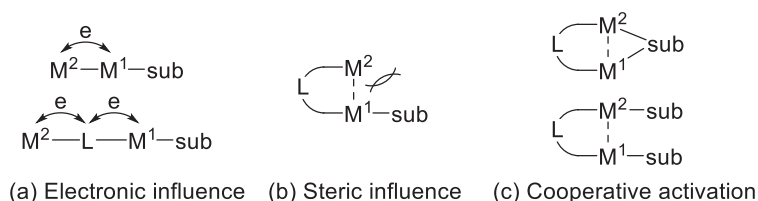
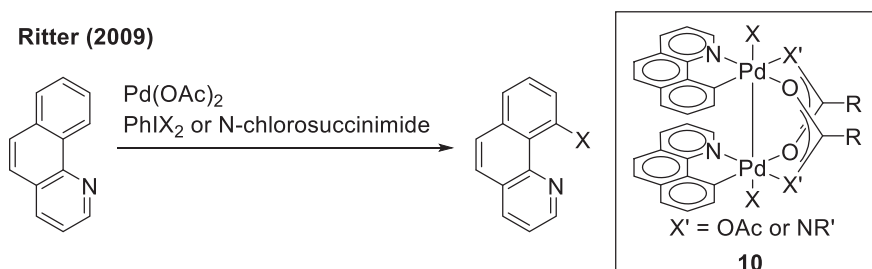


Figure 4. Three Types of Bimetallic Interaction

複核触媒は様々なタイプの反応で利用されているが、C-H 官能基化反応におけるの利用も報告されている。例えば、2009 年 Ritter らは Pd(III)-Pd(III)錯体 **10** が触媒的に回転し、酸化的な C-H 官能基化反応が進行することを報告した (Scheme 5)¹⁷。このほかにも、例えば酸化剤やハロゲンスカベンジャーとして添加した銀塩に C-H 活性化の役割が報告されているように¹⁸、メカニズム研究により当初想定していなかった複数の金属の関与が明らかになる場合もあり、複核触媒による C-H 官能基化反応は認知されているもの以上に存在するのではないかと推測される。複核触媒について未解明の部分が多いという観点からも、また不斉制御への適用例の乏しさから見ても、新規複核触媒を開発し、C-H 官能基化反応における役割や実用性を調査することは科学的に意味があると考えられる。

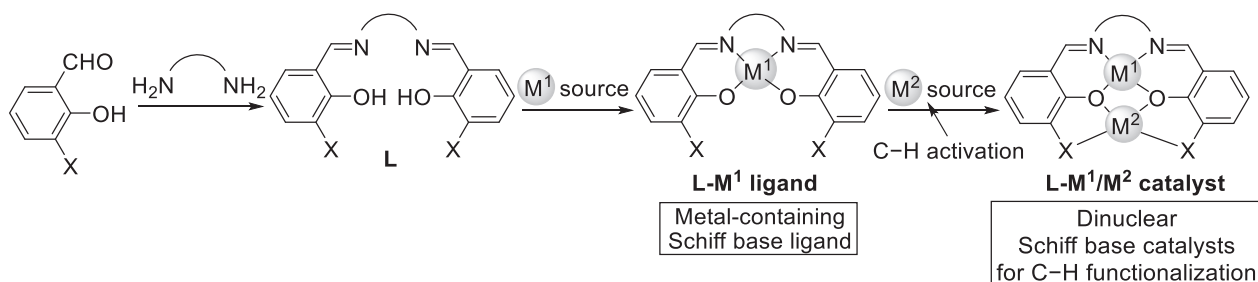
Scheme 5. Bimetallic Pd(III) Catalysis



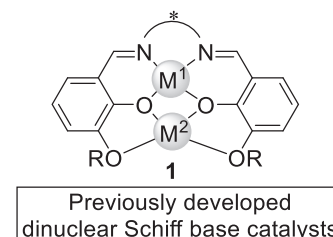
第2節 金属含有ビススルホキシド Schiff 塩基配位子の設計

通常不斉配位子の構造のチューニングに手間がかかることから考えると (序章, Figure 1)、当研究室が開発した複核 Schiff 塩基触媒 **1** の、金属源と混合し溶媒を留去するだけで触媒構造を変えることができる構造多様性は非常に有益な点である (第1節, Scheme 1)。しかしながらこれまで、導入された2つの金属 M^1 , M^2 は Lewis 酸および Brønsted 塩基としての利用に限られ、求核剤や求電子剤を酸塩基反応により活性化する単純な反応にしか適用されてこなかった。本触媒が、C-H 官能基化反応などの合成化学上有用な高度な反応の不斉触媒として利用できれば、Schiff 塩基触媒の汎用性を大幅に拡張できると考えられる。そこで筆者は、Schiff 塩基配位子 **L** に M^1 金属を導入した錯体 **L-M¹** を金属含有配位子としてとらえ、 M^2 金属に C-H 活性化能を有する金属を導入した **L-M¹/M²** 錯体を調製すれば、本複核 Schiff 塩基触媒が不斉 C-H 官能基化反応の不斉触媒として利用できるのではないかと考えた (Scheme 6)。仮に本触媒の利用を不斉 C-H 官能基化反応に拡張できれば、金属含有配位子 **L-M¹** は、ジアミン骨格と M^1 金属の組み合わせを変更することで容易に触媒構造をチューニングでき、従来の C-H 官能基化反応の不斉配位子が持つ構造のチューニングの困難さを克服できると期待した。今回開発を目指す Schiff 塩基触媒 **L-M¹/M²** は、 M^2 金属のみが C-H 結合切断の触媒活性を持つと想定しており、Figure 4 に示した複核錯体の分類に従うと、 M^1 金属が触媒構造に影響を及ぼすタイプ (b) の概念に近い。ただし、二つの金属距離が近いことから、金属間の電子的な影響や (a) や、 M^1 金属が Lewis 酸等の働きを有して基質と相互作用する可能性も期待している (c)。

Scheme 6. Metal-Containing Schiff Base Ligand



C-H 官能基化反応は Pd, Rh, Ru などのソフトな金属を用いた報告例が多い¹。しかしながら、既存の複核 Schiff 塩基配位子 **1** の M^2 金属は4つの酸素原子の配位を受けるため、導入できる M^2 金属が酸素親和性の高いハードな金属に限られており、ソフトな遷移金属を利用する反応には用いられてこなかった。ゆえに、本錯体の利用を C-H 官能基化反応へと拡張するためには、触媒の芳香環上の酸素官能基を変更し、導入できる M^2 金属の多様性を増加させる必要があった。



筆者は、ソフトな遷移金属との親和性が高い官能基として、キラルスルホキシドに着目した。スルホキシドは硫黄原子上の孤立電子対がソフトな金属に配位する配位子としての利用が報告されており¹⁹、ホスフィン配位子や、アミン配位子にはない特異な性質を持つ。例えば、配位する硫黄原子がカチオン性を帯びている点はスルホキシド配位子の最たる特徴である。硫黄原子と酸素原子の結合は大きく分極し、硫黄原子上の孤立電子対の電子供与能が低下するため、 π 逆供与結合により配位した金属から電子を求引し電子不足な金属中心を生じる (Figure 5a)。また硫黄と酸素の2点でそれぞれ異なる金属に配位する点もスルホキシド配位子特有の性質である (Figure 5b)。ソフトな金属には硫黄原子が、ハードな金属には酸素原子が配位する傾向があり、溶媒等によりその配位が切り替わることも知られている²⁰。最後に、不斉配位子としての最も着目すべきスルホキシドの特徴は、硫黄原子上に不斉中心を有する点である (Figure 5c)。金属に配位する硫黄原子上の不斉中心は金属近傍の立体環境を大きく変えることができるが、硫黄原子上の不斉中心を利用した不斉触媒の報告例は乏しく²¹、開発の余地が残されている。

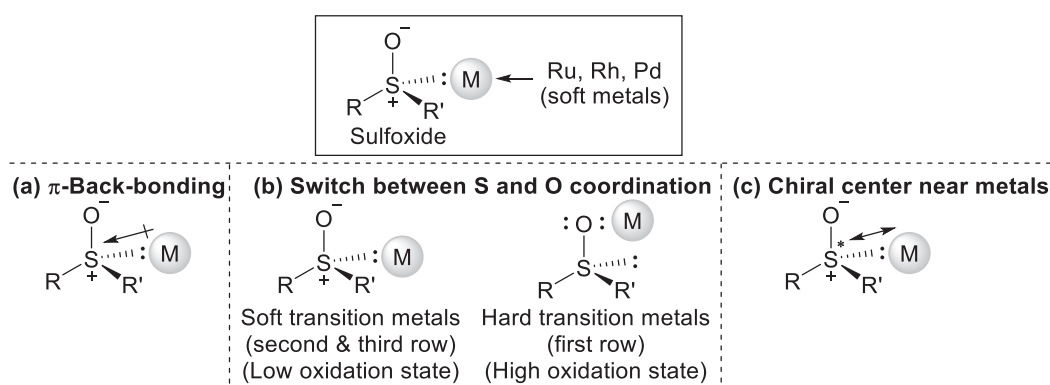


Figure 5. Unique Properties of Sulfoxide Ligands

以上の理由から、筆者はシッフ塩基触媒の酸素原子をスルホキシドに置き換えることでソフトな金属を導入した新規キラルビススルホキシドシッフ塩基触媒を設計し、不斉 C-H 官能基化反応への適用を目指した (Figure 6)。シッフ塩基触媒が持つ構造多様性と、キラルスルホキシドが持つユニークな特徴を活かし、不斉触媒として有用性を示すことを目標とした。

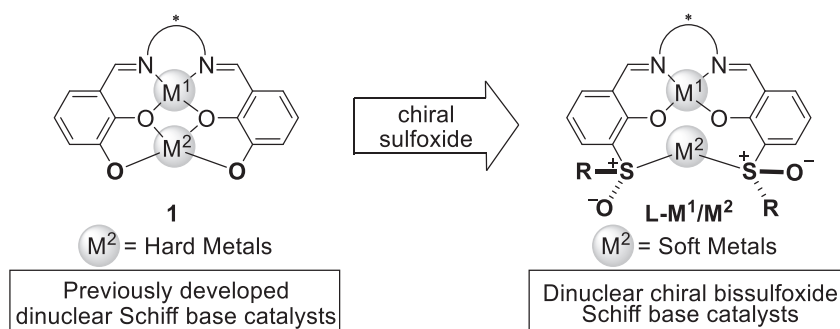


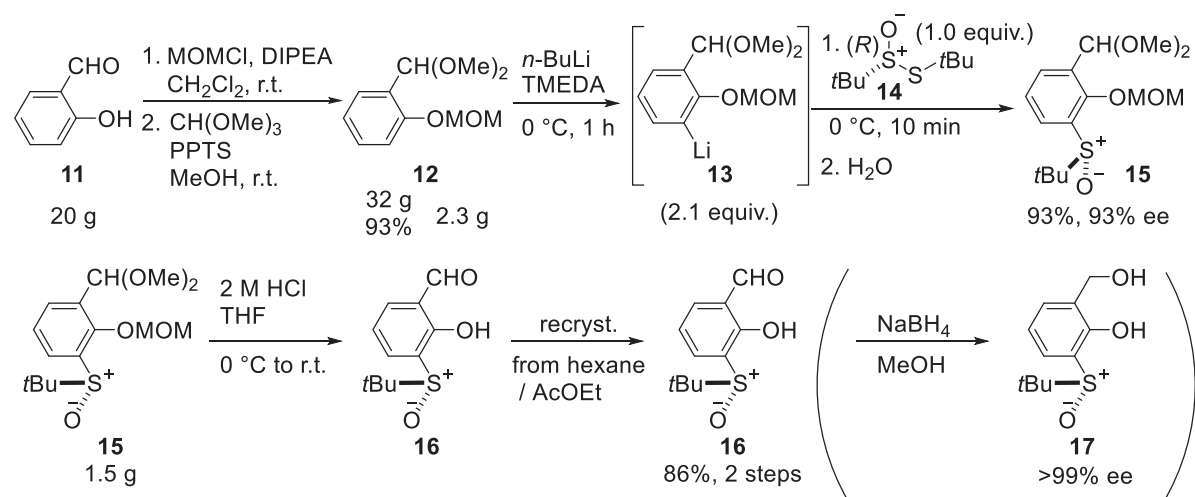
Figure 6. New Catalyst Design for C-H Functionalization Reactions: Dinuclear Chiral Bissulfoxide Schiff Base Catalysts

第3節 ビススルホキシドシッフ塩基配位子の合成

1. スルホキシド導入の条件最適化

まず、ビススルホキシドシッフ塩基配位子の合成法を確立した。スルホキシドを導入したサリチルアルデヒドの最適化した合成経路を Scheme 7 に示す。サリチルアルデヒド **11** を出発原料とし、ヒドロキシ基の MOM 保護、ホルミル基のジメチルアセタール保護の後、蒸留精製により高収率で保護体 **12** を得た。続いて既存の方法²²に従って調製した(*R*)体の *t*-butanethiosulfinate (TBTS, **14**) を用い、オルトリチオ化とそれに続く立体反転を伴うキラルスルホキシドの導入により、化合物 **15** を 93% ee で得た。ラセミ化を完全に防ぐことはできなかったが、脱保護して得られる脱保護体 **16** をヘキサン/酢酸エチルから再結晶することにより、単一のエナンチオマーを得ることができた。化合物 **16** の HPLC 測定において、ピークに幅があり光学純度を決定することができなかったため、水素化ホウ素ナトリウムによりホルミル基をアルコールに還元した化合物 **17** を用いて光学純度を決定した。

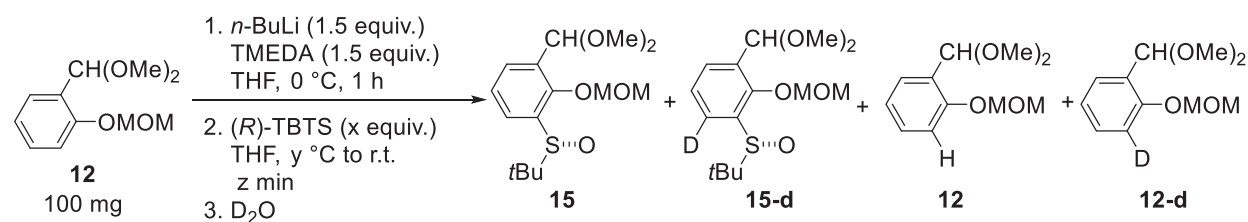
Scheme 7. Preparation of Salicylic Aldehyde Derivative Containing Chiral Sulfoxide



スルホキシドの導入工程 (From **12** to **15**) は反応条件の検討を要したので、その結果を以下に述べる。当初、既存のオルトリチオ化の条件^{23a,23b}を参考にスルホキシドの導入を試みたところ、単一エナンチオマーの(*R*)-TBTS **14** を用いているにも関わらず、生成物 **15** のエナンチオマー過剰率は 57% ee と低い値であった (Table 1, entry 1)。反応時間を 30 分から 2 日間に延長したところ得られた生成物はラセミ体であり、反応条件下で生成物 **15** はラセミすることがわかった (entry 2)^{23c}。また、反応後に TBTS を回収し光学純度を測定したところ、TBTS も系中でラセミ化していることがわかった (entries 1 and 2; recovered TBTS)。これは、TBTS がリチオ化体 **13** と反応するよりも先に *t*-butylthiolate などの求核種と反応し、立体反転が起こったためだと推測される。TBTS が滴下後すぐにリチオ化体 **13** と反応するよう、室温で TBTS を滴下したところ、選択性は 78% ee

まで向上した (entry 3)。TBTS の当量を下げ、TBTS に対するリチオ化体 **13** の割合を増やしたところさらに選択性は向上し、84% ee で目的物を得た (entry 4)。

Table 1. Optimization of Sulfoxide Introduction



entry	reaction time (z min)	temperature (y °C) ^a	SM (equiv.)	TBTS (x equiv.)	15:15-d:12:12-d ^b	15 (% yield)	15+15-d (% ee)	recovered TBTS
1	30	-78	1.0	1.5	50:0:50:0	48	57	-5% ee
2	2 days	-78	1.0	1.5	51:0:49:0	46	0	0% ee
3	30	r.t.	1.0	1.5	37:15:48:0	42	78	0% ee
4	30	r.t.	1.0	0.8	29:23:48:0	59 (74) ^c	84	N.D.

^aThe temperature during the addition of TBTS to ortho lithiated intermediate **13** solution. ^bThe ratio was determined by ¹H NMR analysis of crude mixture. ^cIsolated yield calculated with TBTS as 1 equiv. after silica gel column chromatography.

しかしながら、収率はいずれの条件においても中程度にとどまった。その原因を調べるため、反応後に D₂O で処理し、回収した原料 **12** や生成物 **15** の D 化体の割合を調べた。回収した原料のオルト位は全く D 化されておらず (entries 3 and 4; see the ratio of **12** : **12-d**)、生成物のスルホキシドのオルト位が D 化された生成物 **15-d** が観測された。スルホキシドはオルトリチオ化の配向基として働くことが知られており²⁴、原料由来のリチオ化体 **13** と生成物 **15** の間でプロトン交換が起こり、リチオ化体 **13** が消失したと推測した。(Figure 7)。

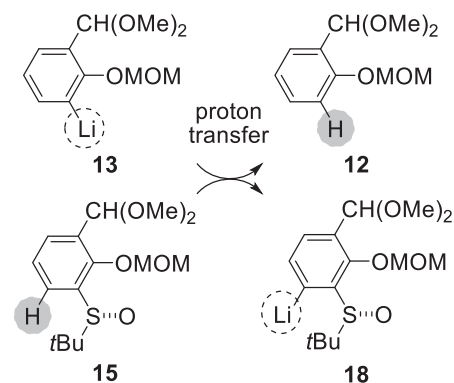


Figure 7. Proton Transfer from 15 to 13

プロトン移動が起こってもなおリチオ化体 **13** が残存するよう、リチオ化体 **13** の量が TBTS に対して過剰量 (2.1 equiv.) になるよう基質、*n*-BuLi, TMEDA の量を増加させたところ、収率は 86% まで向上した (Table 2, entry 1)。これまで反応温度を室温としていたが、再現性を確保するため反応温度を 0 °C に変更し、精製時に冷却することでグラムスケールにおいて調製できた (entry 2)。反応時間を短縮すると収率は低下するが、ラセミ化が抑えられるため選択性は向上した (entry 3)。オルトリチオ化の温度を 0 °C から室温に上昇させたところ収率が向上し、収率 93%、93% ee のエナンチオ選択性で目的物を得た (entry 4)。この結果から、Table 1 に示したこれまでの検討では、Figure 7 で説明したプロトン交換に加えて、原料のリチオ化が十分に進行していなかったことも低収率の原因であったと推測している。

Table 2. Optimization of Sulfoxide Introduction to Improve the Reaction Yield

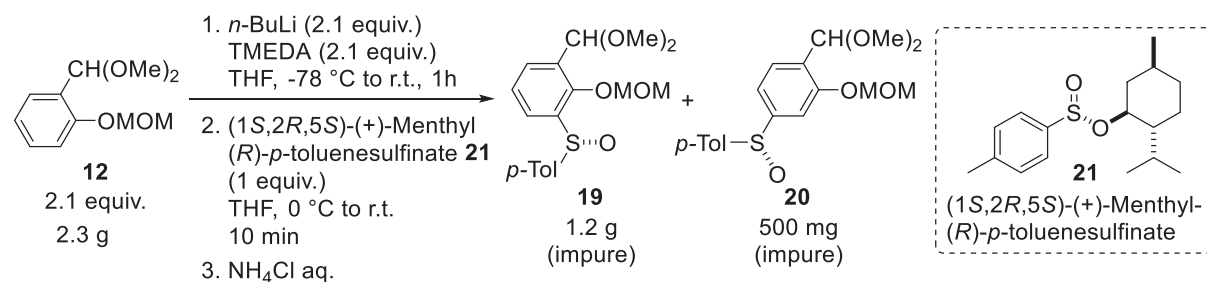
entry	scale (u mmol)	SM (v equiv.)	TBTS (x equiv.)	1st step temp. (w °C) ^c	2nd step temp. (y °C) ^d (z min)	time	15:15-d:12:12-d ^a	15 (% yield) ^c	15 (% ee)
0	0.47	1.0	0.8	0	r.t.	30	13:38:48:0 ^b	74	84
1	0.47	2.1	1.0	0	r.t.	30	0:91:119:0 ^b	86	87
2	4.7	2.1	1.0	0	0	30	-	78	92
3	10.8	2.1	1.0	0	0	10	-	66	95
4	10.8	2.1	1.0	r.t.	0	10	-	93	93

^aThe ratio was determined by ¹H NMR analysis of crude mixture. ^bThe reaction was quenched with D₂O. ^cIsolated yield calculated with TBTS as 1 equiv. after silica gel column chromatography. ^dThe temperature during ortho lithiation.

2. スルホキシド上の置換基の変更

(*R*)-TBTS を用いて最適化した反応条件 (Scheme 7) を参考に、スルホキシド上に *p*-Tolyl 基を有する配位子の調製を行った。(*R*)-TBTS の代替として (1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-menthyl-(*R*)-*p*-toluenesulfinate **21** を用いると、オルト位に *p*-tolylsulfoxide が導入された目的物 **19** に加えて、スルホキシドがメタ位に導入された副生成物 **20** が観測された (Scheme 8)。

Scheme 8. Introduction of *p*-Tolyl Sulfoxide



スルホキシドのオルト位は反応系中で脱プロトン化されると Figure 7 で述べたが、2つの配向基に囲まれたアニオンが熱力学的に安定であることが駆動力になり、化合物 **22** は化合物 **23** へ変換されたと推測している (Figure 8)。

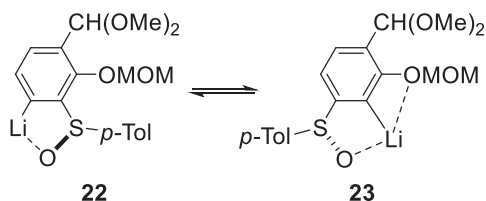
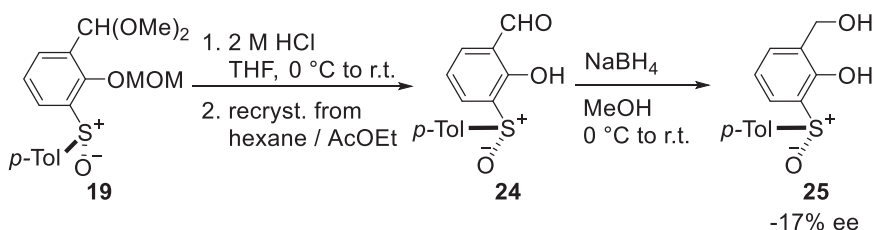


Figure 8. Plausible Isomerization Mechanism

Scheme 8 で得られた生成物 **19** は、ジメチルアセタール基が脱保護された生成物と混合していたため、脱保護と続くアルコールへの変換の後に光学純度を測定した (Scheme 9)。脱保護の後再結晶を行うと、針状結晶と粒状結晶の混合物が得られた。それら全量を溶かした溶液の一部に還元剤を加え、アルコール **25** へ誘導体化して光学純度を測定したところ、-17% ee と低い値であった。針状結晶と粒状結晶をそれぞれ測定したところ、針状の結晶が単一エナンチオマーから、粒状の結晶がラセミ体から成る結晶であった。ラセミ体の結晶のほうがより結晶性が良く、再結晶により単一エナンチオマーを得ることは困難であったため、本配位子の調製はここで中断している。

Scheme 9. Determination of Optical Purity



3. シッフ塩基配位子 L1-L20 の調製

R = *t*Bu として調製したアルデヒド **16** を、様々なジアミンと縮合させ、配位子 **L1-L20** を調製した (Scheme 10 収率は **L10** の結果を記載)。配位子 **L15**²⁵, 配位子 **L16**²⁶, 配位子 **L17**²⁷, 配位子 **L19**²⁵, 配位子 **L20**²⁸ に用いたジアミンは、文献の報告に従って調製した。アルデヒドとの縮合において、3,3'位に置換基を持つ配位子 **L19**, **L20** はその立体障害ゆえか反応が進行しきらず、複雑な混合物を与えた。

Scheme 10. Condensation with Diamines

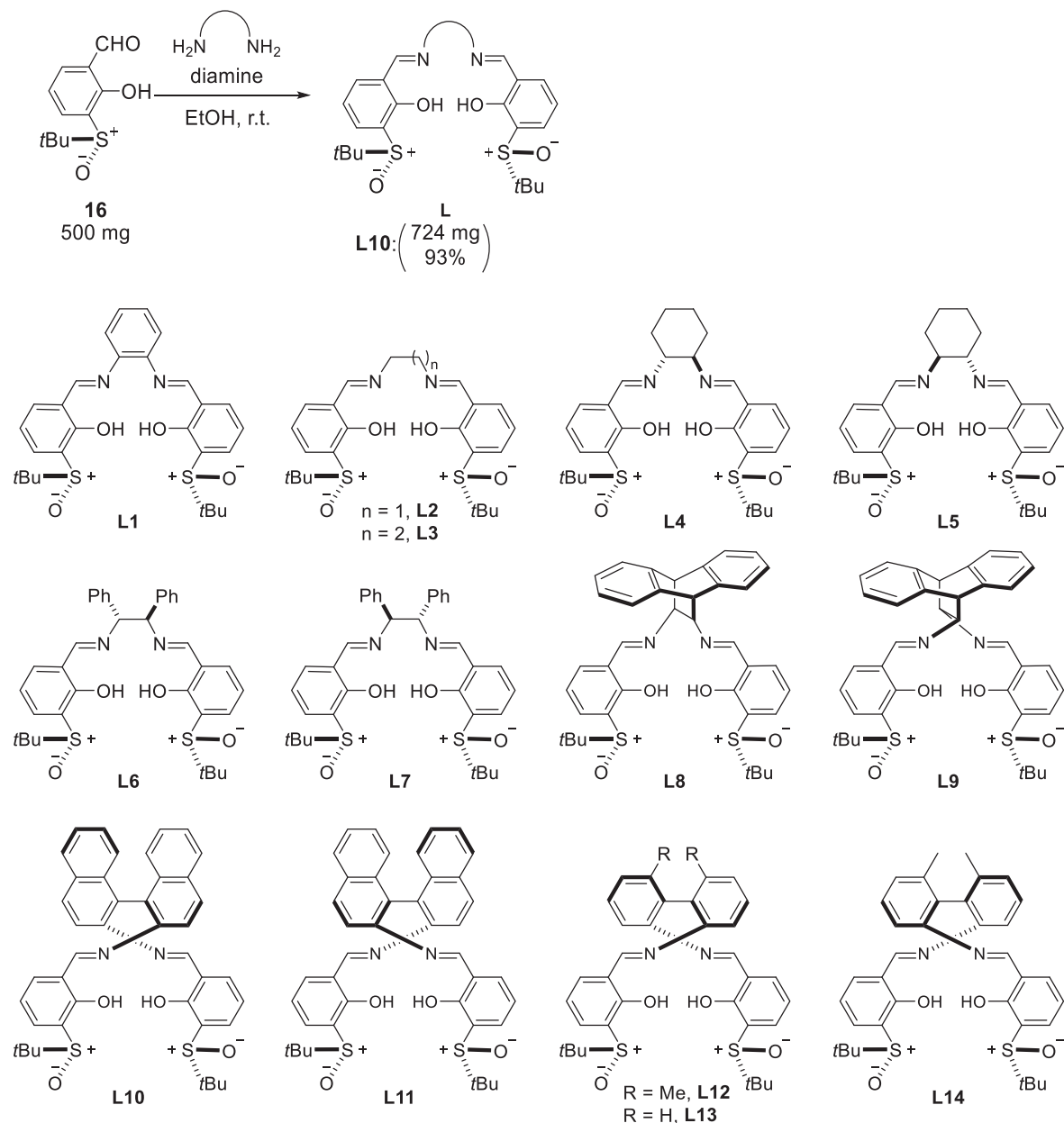


Figure 9. Bissulfonamide Schiff Base Ligands (L1–L14)

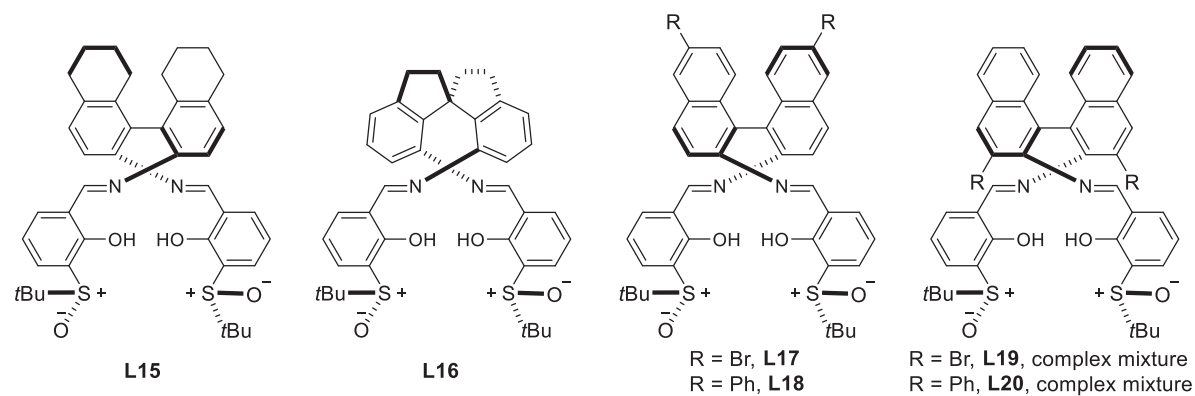
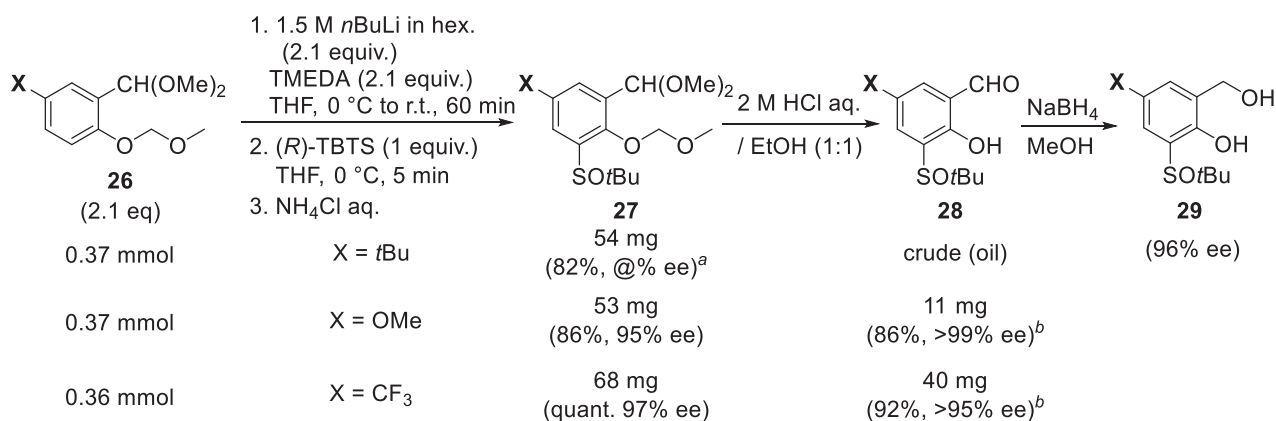


Figure 10. Bissulfonamide Schiff Base Ligands with Substituted Diamine (L15–L20)

4. アルデヒド上に置換基を持つ配位子 L21–L23

錯体の電子的・立体的効果の調査を目的とし、フェノキシドのパラ位に置換基を導入したサリチルアルデヒド誘導体 **28** の調製を行った (Scheme 11)。無置換の配位子と同様にスルホキシドの導入と脱保護、再結晶による精製を行い、*t*Bu 基、OMe 基、CF₃ 基が置換したサリチルアルデヒド誘導体 **28** を単一エナンチオマーとして調製した。その後、Scheme 10 の条件に従い、ジアミンとの縮合により、配位子 L21–L23 を調製した (Figure 11)。

Scheme 11. Preparation of Substituted Salicylic Aldehyde with Chiral Sulfoxide



^a The enantiomer could not be separated by HPLC.

^b Purified by recrystallization from Hexane/AcOEt (40 °C to -20 °C).

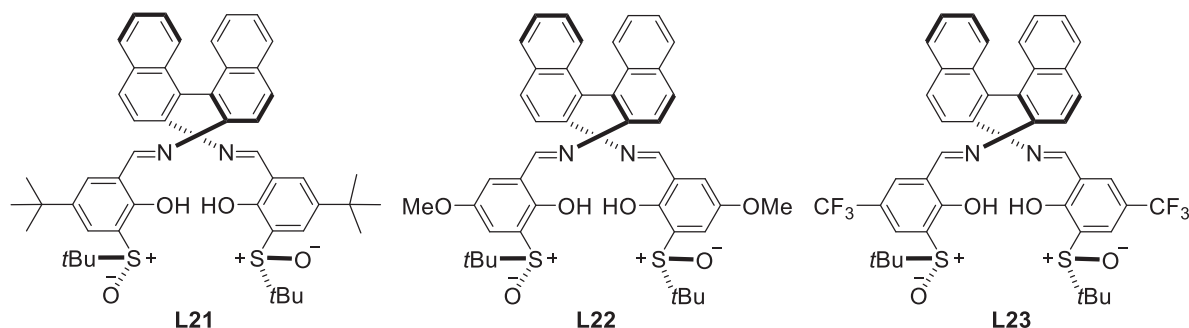


Figure 11. Bisulfonamide Schiff Base Ligands with Substituted Aryl Fragment L21–L23

5. サラン配位子 L24–L31 の調製

続いて、シッフ塩基配位子 L1, L2, L4, L5, L8–L11 のイミン部位を還元したサランリガンド L24–L31 を調製した (Scheme 12, Figure 12)。

Scheme 12. Preparation of Bissulfoxide Salan Ligands

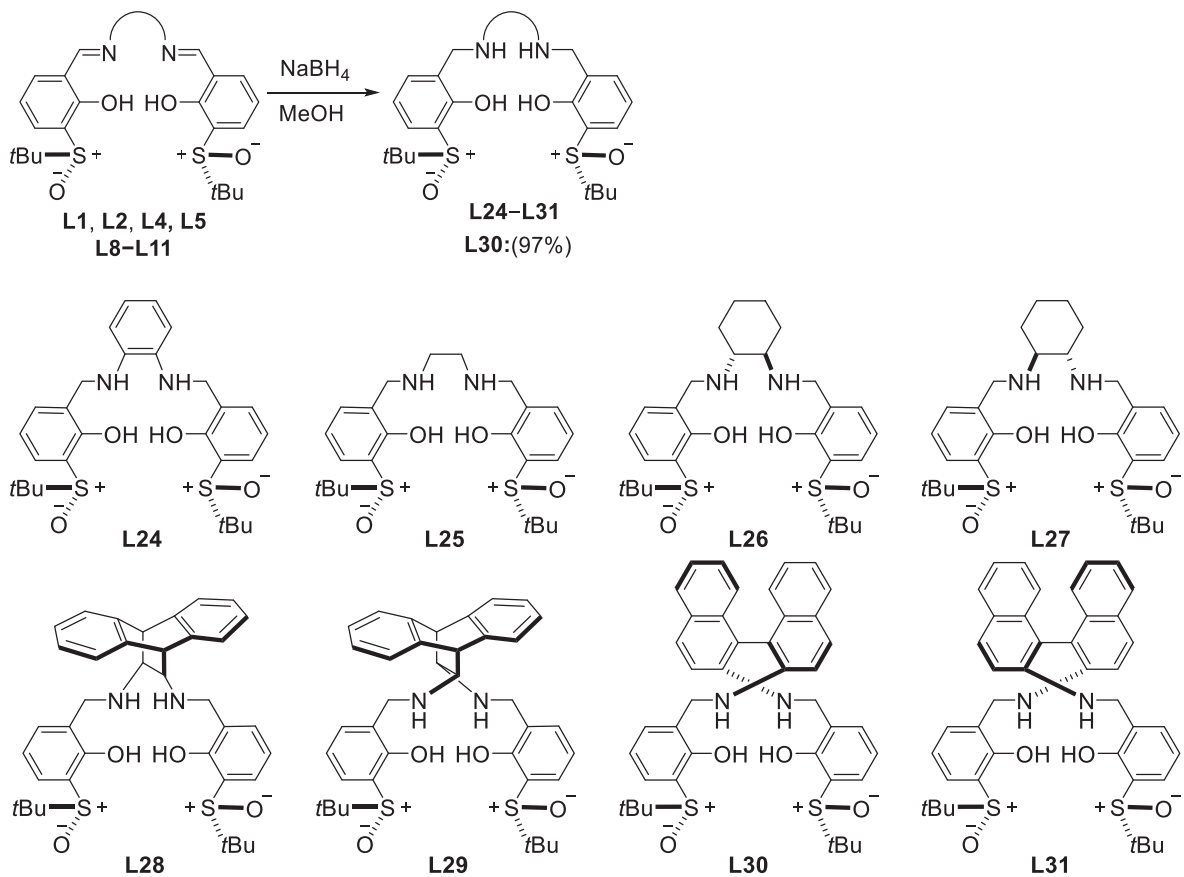
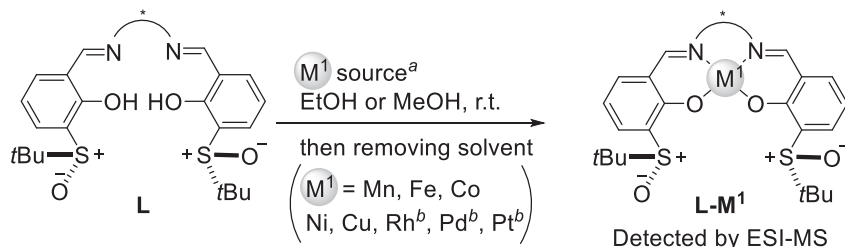


Figure 12. Bissulfoxide Salan Ligands (L24–L31)

第4節 ビススルホキシドシッフ塩基配位子への金属の導入

続いて、調製したスルホキシド上に *t*Bu 基を有するビススルホキシドシッフ塩基配位子 **L1**, **L2**, **L4**, **L5**, **L10**, **L11** の N_2O_2 配位場への M^{I} 金属の導入を試みた (Scheme 13)。配位子と Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Rh, Pd, Pt の 2 価金属源をエタノール中で混合し、ESI-MS スペクトル解析を行った。

Scheme 13. Introduction of M^{I} Metals

^aLigands **L** were mixed with the M^{I} source ($\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ZnEt_2 1.0 M solution in hexane, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PtCl_2) in EtOH at room temperature under Ar atmosphere. ^bNaOMe was added.

ESI-MS スペクトル解析の結果は Table 3 のようになった。白抜きのマスは配位子 **L** の分子量のピークのみが観測された、もしくは同定できない複雑な混合物を与えたことを示しており、グレーのマスは金属が配位子に対して 1 つ導入された分子量のピークが観測されたことを、濃いグレーのマスは配位子に対して 2 つ導入された分子量のピークが観測されたことを示している。例えば、**L4** と Fe を混合した際には、Fe が一つ導入された錯体のピークと、Fe が二つ導入された錯体のピークが観測されることを示している。Rh, Pt 金属は導入されにくい傾向があったが、その他の金属では室温で容易に 1 つまたは 2 つの金属が導入された。特に M^{I} 金属として銅原子の導入を試みたところいずれの配位子においても銅原子が一つ導入され、固体の状態において空气中で保存しても分解は観測されなかった。

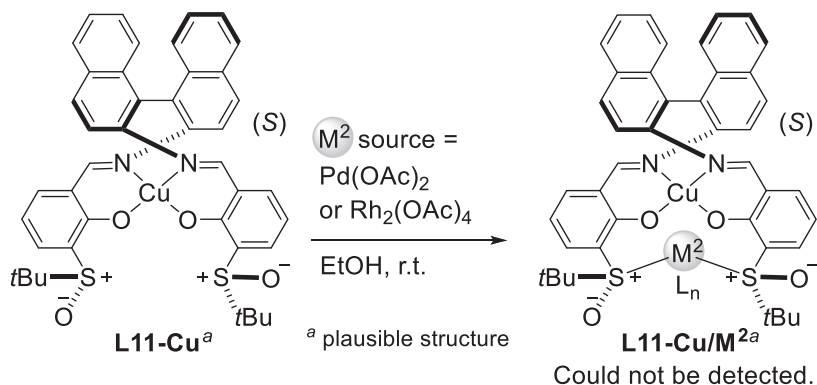
Table 3. Results of Introduction of M^{I} Metals

	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Rh ^a	Pd	Pt ^a
L1								
L2								
L4								
L5								
L10								
L11								

^aL and M^{I} were mixed at 50 °C.

□ …0 つ導入 □ …1 つ導入 □ …2 つ導入

配位子 **L11-Cu** (推定構造を Scheme 14 に示す) に M^2 金属としてソフトな金属である Rh, Pd 原子の導入を試みた。エタノール溶媒中で $Pd(OAc)_2$ 、 $Rh_2(OAc)_4$ と混合し、ESI-MS スペクトル解析を行ったが、Rh や Pd が導入された錯体のピークは ESI-MS スペクトルで確認できなかった。

Scheme 14. Introduction of M^2 Metals

スルホキシドの金属への配位力は弱いため、 M^2 金属は ESI-MS 観測時に錯体から乖離してしまうのではないかと推測した。そこで、スルホキシド配位子により促進される反応に配位子 **L-Cu** を、適用し、反応が促進されるかどうかを調べることで、スルホキシドの M^2 金属への配位の確認と、ビススルホキシドシッフ塩基錯体の触媒活性の評価を行おうと考えた。

ビススルホキシドシッフ塩基配位子への M^1 金属の導入実験において Pd 金属の導入を試みた際に、パラジウムが 2 つ導入されたような錯体が観測されたことから (Table 3)、 M^2 金属として Pd を導入し、**L- M^1 /Pd** 触媒として反応に適用できるのではないかと考えた。次章では、筆者が目的とする C-H 官能基化反応であり、スルホキシド-Pd 触媒により進行する反応、不斉アリル位 C-H 官能基化反応に本触媒を適用し活性を評価したのでその結果を述べる。

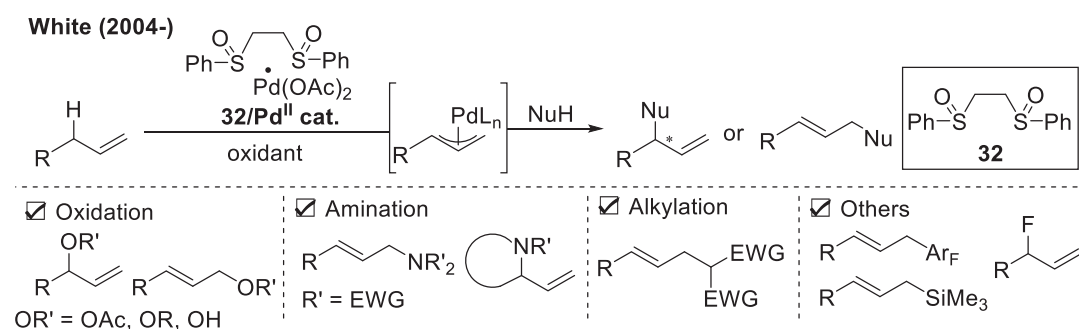
第2章 複核シッフ塩基触媒のアリル位 C-H 官能基化反応への適用

第1節 アリル位 C-H 官能基化反応の背景

アリル位 C-H 官能基化反応は、Pd などの遷移金属触媒がアリル位の sp^3C-H 結合を切断して生じた求電子性の π アリル種に、様々な求核剤を付加させることでアリル位を官能基化する反応である²⁹。古典的な辻トロスト反応も同じ π アリル種を生じる反応だが³⁰、出発原料のアリル位にハロゲンやエステル、カーバメートなどの脱離基の導入が必要である。これに対しアリル位 C-H 官能基化反応は、一段階で C-H 結合を官能基化できる点が利点である。

2004年に White らは、ビススルホキシド配位子 **32**-Pd 触媒 (**32**/Pd^{II} cat.) がアリル位の C-H 結合を効果的に切断することを見出した (Scheme 15)³¹。それ以降、本触媒を用いたアリル位 C-H 官能基化反応が数多く報告され、酸素化³²、窒素化³³、炭素化³⁴をはじめ、フッ素化³⁵、アリール化³⁶、シリル化³⁷、オレフィン化³⁸などが報告されてきた。

Scheme 15. Bissulfoxide-Pd Catalyst for Allylic C-H Functionalization Reactions



本反応は、I. アリル位 C-H 結合の切断、II. 生じた π アリル Pd への求核剤の付加、III. 0 価 Pd の再酸化により触媒サイクルが完結する (Figure 13)。ビススルホキシド配位子 **32** は I. アリル位 C-H 結合の切断の過程を促進するが、II. 求核付加の段階の活性化効果は小さいことが知られている。ゆえに、酸性条件下など、求核付加のエネルギー障壁が大きい反応においては、スルホキシド配位子のみでは π アリル Pd の形成までしか反応が進行しない^{32b,33b,33e}。酸化剤として添加しているベンゾキノンには、求核剤の付加段階を促進する効果があり、ベンゾキノンの添加により II. 求核付加の段階が進行するようになる。スルホキシドの Pd への配位力は弱く、その配位は系中で可逆的であるため、I. C-H 結合切断の段階はビススルホキシド配位子 **32** が、II. 求核付加の段階はベンゾキノン配位子が促進し、触媒サイクル中で配位子が交換する、Serial Ligand Catalysis 機構を White らは提唱している^{32a,39}。

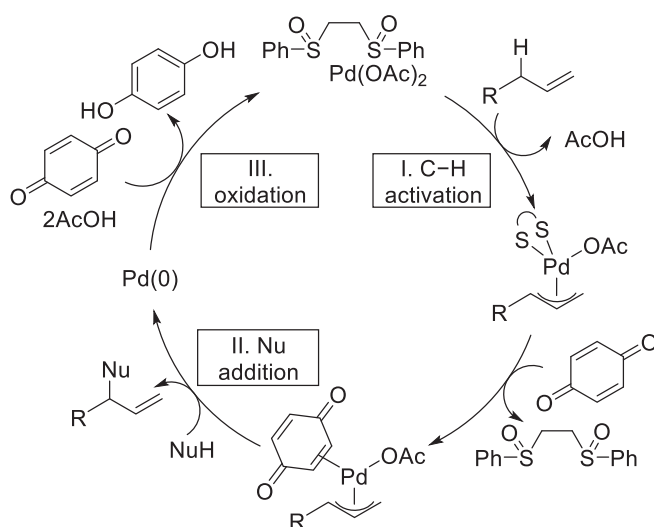
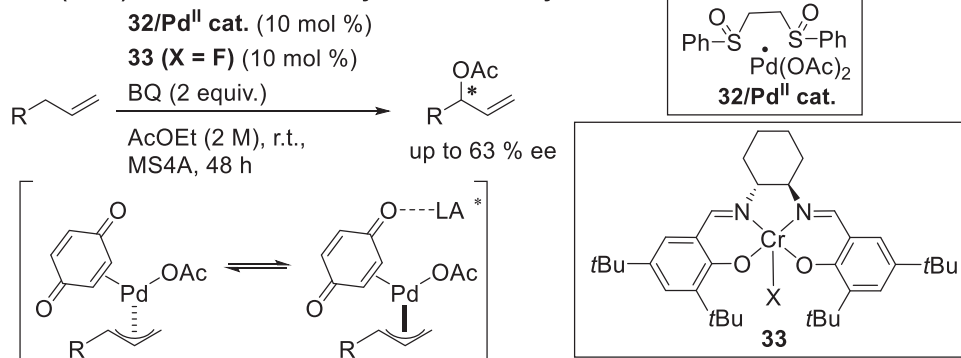


Figure 13. Serial Ligand Catalysis

本反応の初の不斉制御は、2008年に White らが、ビススルホキシド-Pd 触媒 (**32**/Pd^{II} cat.) による反応にキラルなクロムサレン錯体 **33** をルイス酸として添加することで達成した (Scheme 16)⁴⁰。求核付加の段階においてキラルなルイス酸がベンゾキノンに配位し不斉を制御すると考えられている。しかしながら、エナンチオ選択性は中程度にとどまっており、これ以降は、不斉配位子による本反応の不斉制御が盛んに試みられてきた。

Scheme 16. First Enantioselective Allylic C-H Functionalization

White (2008) Enantioselective Allylic C-H Acetoxylation

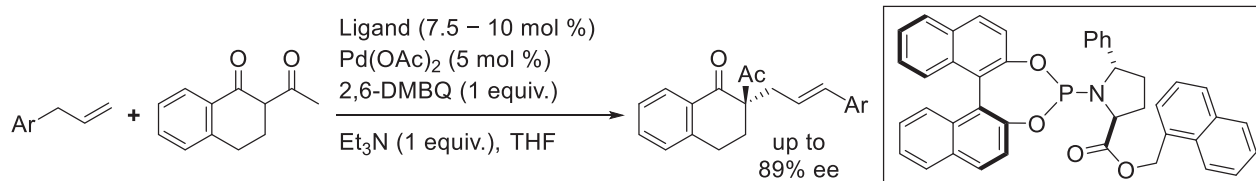


アリル位 C-H 官能基化反応の不斉制御で最もよく用いられる配位子は、ホスホロアミダイト配位子である。Trost, Shi らはほぼ同時に、ホスホロアミダイト配位子を用いた不斉アリル位 C-H アルキル化反応を報告した (Scheme 17a)^{41,42}。Scheme 16 に示した不斉アセトキシ化反応ではπアリルの面識別により不斉を制御しているのに対し、本報告では求核剤と求電子剤の両方の立体がプロキラルであり、絶対立体配置と相対立体配置の両方の立体を制御する必要がある。ホスホロアミダイト配位子は、同じ求核付加メカニズムを経由する辻-Trost 型の反応において詳細に検討がなされているため、それらの知見を活かし高度な不斉制御を要する反応に適用できるという利点がある。Gong らのグループも類似のホスホロアミダイト配位子による不斉アリル位 C-H アルキル化を精力的に研究しており⁴³、C-H 酸素化 (Scheme 17b)⁴⁴、アミノ化反応 (Scheme 17c)⁴⁵の不斉制御も併

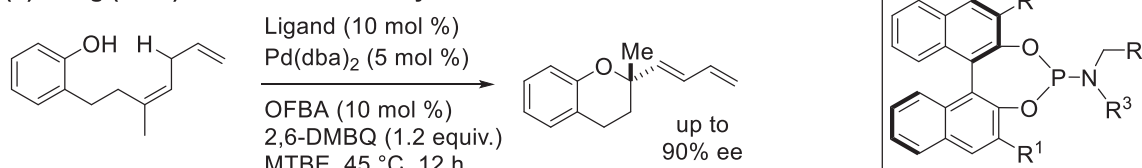
せて達成している。しかしながら、これらホスホロアミダイト配位子を用いた反応は、切断されるアリル位 C-H 結合をアリール基や C=C 二重結合で活性化する必要があった。ただしごく最近 Gong らは、アセテートではなくベンゾキノンによる C-H 結合の引き抜き機構で反応が進行するならば、ホスホロアミダイト配位子でも単純オレフィンの C-H 活性化が可能であることを見出している⁴⁶。

Scheme 17. Asymmetric Allylic C-H Functionalization Reactions using Phosphoramidite Ligands

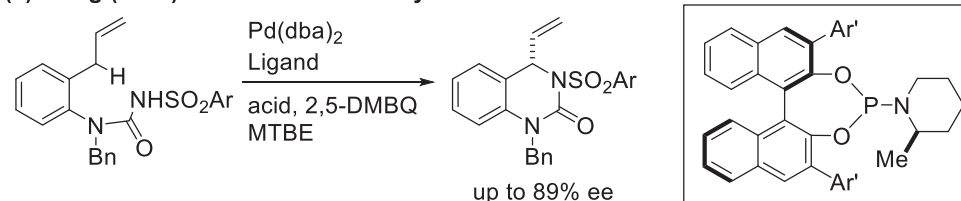
(a) Trost (2013), Shi (2013) Enantioselective Allylic C-H Alkylation



(b) Gong (2015) Enantioselective Allylic C-H Oxidation



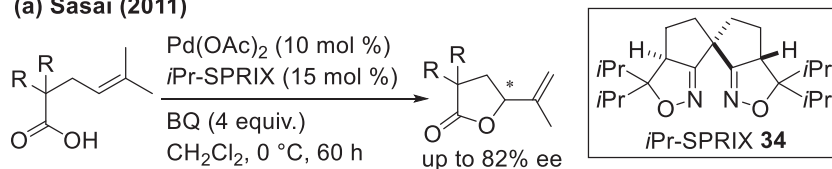
(c) Gong (2017) Enantioselective Allylic C-H Amination



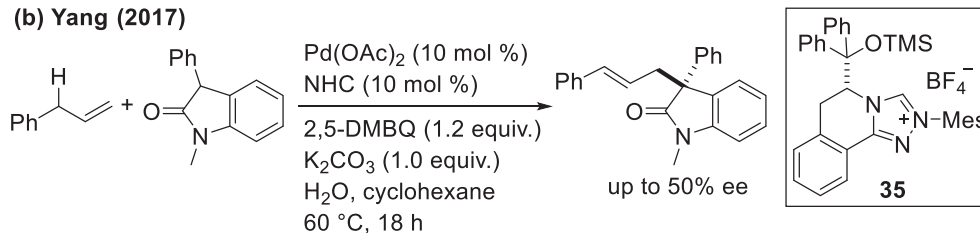
一方笹井らは、Wacker 型の反応に用いられているビスイソキサゾリン配位子 **34** を不斉アリル位 C-H 酸素化反応に適用しているが、本配位子のアリル位 C-H 官能基化反応への適用はこの一例に留まっている (Scheme 18a)^{47, 48}。また、Yang らはキラル NHC 配位子 **35** を用いた不斉アルキル化を報告しているが、50% ee と低い選択性に留まっている (Scheme 18b)⁴⁹。

Scheme 18. Asymmetric Allylic C-H Functionalizations using SPRIX Ligand and Chiral NHC Ligand

(a) Sasai (2011)



(b) Yang (2017)



これに対しスルホキンド配位子は、ホスホロアミダイト配位子やイソオキサゾリン配位子、NHC配位子にはない特徴を持つ (Figure 14 (Figure 5 より抜粋))。π逆供与結合により生じる電子不足な Pd 金属は、高いアリル位 C-H 活性化能を示し、またスルフィド配位子やホスフィン配位子と比較して酸化に安定であるため、アリル位 C-H 官能基化反応のような酸化剤を必要とする反応に適している (Figure 14a)。実際、White らはビススルホキンド配位子 **32** が C-H 結合切断の促進に長けていることを数々の反応において示してきた (Scheme 15)。さらにスルホキンドは硫黄原子上に不斉中心を有する (Figure 14c)。スルホキンドの硫黄上の不斉中心を利用すれば、Pd 近傍の立体環境に大きな影響を与え、有用な不斉配位子となることが期待される。しかしながら、スルホキンド配位子は配位力が弱く、強固な不斉環境を築けないという課題があった。

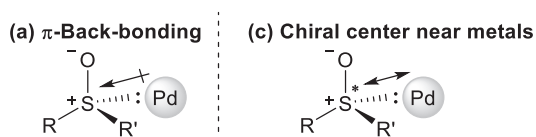
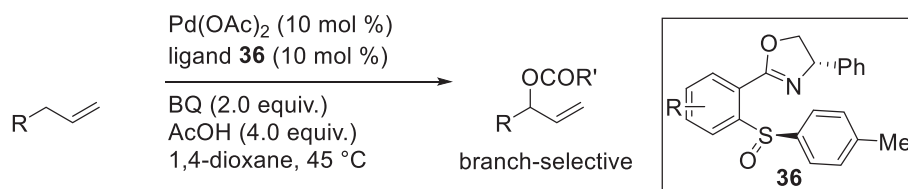


Figure 14. Unique Properties of Sulfoxide Ligand (See Figure 5 for details)

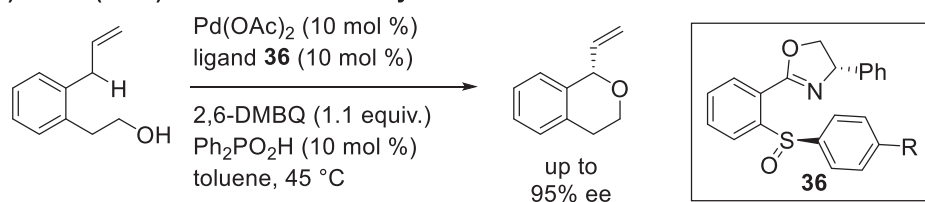
伊丹らは、C-H/C-B カップリング反応において用いられてきたスルホキンド-オキサゾリン配位子 (sox ligand **36**) がアリル位 C-H 官能基化反応に利用できることを見出した⁵⁰ (Scheme 19a)。本配位子は、π-acceptor 性を有するスルホキンドと、σ-ドナー性を有するオキサゾリンの 2 座で配位するハイブリッド型配位子である。伊丹らは、本配位子をアリル位 C-H アセトキシ化反応において分岐型生成物を選択的に得るために利用しているが、White らはこの配位子を不斉反応へと利用した。σ-ドナー性配位子であるオキサゾリンをキラルスルホキンドと組み合わせることで、スルホキンドの配位力の弱さをオキサゾリン部位が補えることを見出し、不斉制御を達成した^{51, 52} (Scheme 19b)。本配位子 **36** はビススルホキンド配位子 **32** で見られた触媒サイクル中における Pd からの乖離は起こらず、またその非対称構造ゆえに^{32b}、C-H 結合切断の過程だけでなく、求核付加の段階も促進できるようになったことも利点である^{52a}。

Scheme 19. Allylic C-H Functionalizations using SOX Ligands

(a) Itami (2014) SOX Ligand in Racemic Reaction



(b) White (2016) Enantioselective Allylic C-H Oxidation

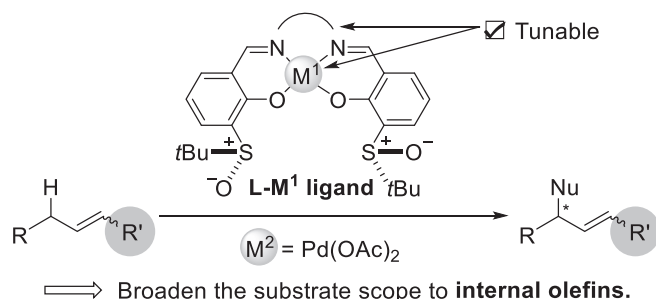


その他の形式の不斉制御として、キラルなリン酸を用いる不斉制御も数例報告されている⁵³。

このように、複数のグループが不斉アリル位 C-H 官能基化反応のための不斉配位子の開発を進めているが、不斉配位子の種類は上記で述べたものですべてであり、バリエーションに乏しい。ゆえに、Pd 触媒によるアリル位 C-H 官能基化反応には基質適用範囲に制限がある。Pd 触媒を用いたアリル位 C-H 官能基化反応は、末端オレフィンを経験した報告がその大部分を占めており、内部オレフィンを経験した反応の報告例は数えるほどしか存在しない⁵⁴。不斉反応に限定すれば、笹井の報告一例のみである (Scheme 18a)⁴⁷。アリル位 C-H 官能基化反応は Pd 触媒で開発が特に進んでいるが、Rh や Ir など、他の遷移金属を用いた例に対し、内部オレフィンへの適用例が極端に少ないため、合成上の非常に大きな制約となっている。

そこで筆者は、今回設計した金属を含むキラルスルホキニド配位子 $L-M^1$ に M^2 金属として Pd を導入した触媒 ($L-M^1/Pd$ cat.) をアリル位 C-H 官能基化反応の不斉触媒として用いることで、本反応の基質適用範囲拡大に貢献したいと考えた。ジアミン骨格と M^1 金属の組み合わせを基質ごとに最適化し、触媒活性や不斉環境をチューニングすることで、アリル位 C-H 官能基化反応の新規触媒ライブラリーが構築でき、これまで適用例が乏しかった内部オレフィンのアリル位 C-H 官能基化が達成できるのではないかと考え、研究に着手した (Scheme 20)。

Scheme 20. Research Purpose: Broaden the Substrate Scope of Asymmetric Allylic C-H Functionalization Reactions



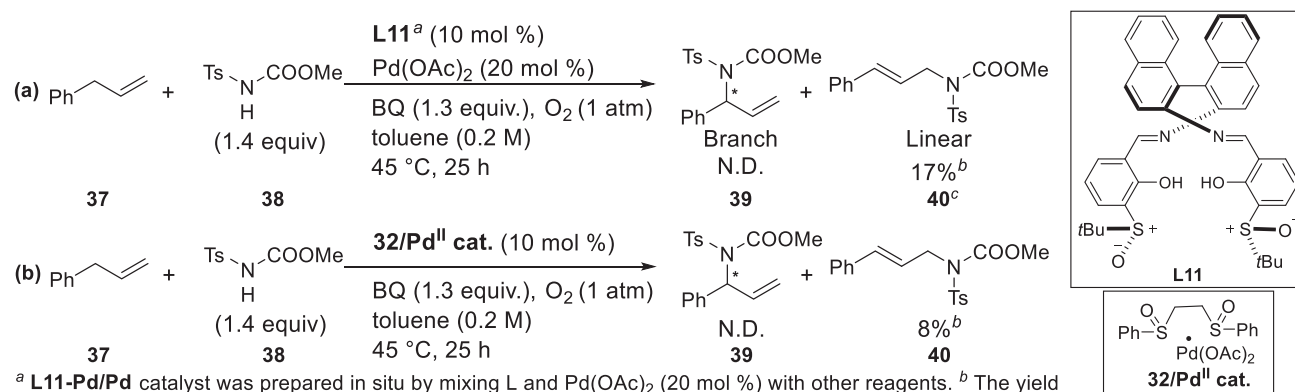
第2節 末端オレフィンのアリル位 C-H アミノ化反応への適用

1. カーバメート求核剤としたアリル位 C-H アミノ化反応

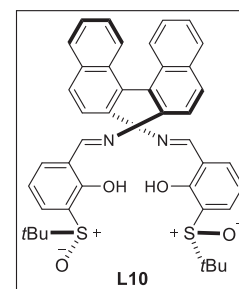
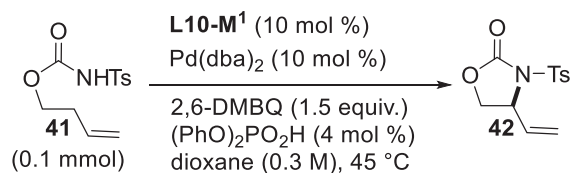
アミノ化反応の不斉制御の報告例は、Scheme 17c の Gong らの報告 1 例のみである⁴⁵。そこで筆者は、新規開発したシッフ塩基触媒によるアリル位 C-H アミノ化反応の不斉制御を目指した。はじめはアリル位 C-H 官能基化反応に広く用いられる末端オレフィンモデル基質として、触媒活性を調査した。

White の報告を参考に^{33b, 33e, 33k}、分子間アリル位 C-H アミノ化反応に新規配位子を適用した。配位子 **L11** (10 mol %)、Pd(OAc)₂ (20 mol %) を他の試薬と共に混合した、**M**¹ = **M**² = Pd の錯体 **L11-Pd/Pd**⁵⁵ を用いたところ、低収率ながらアリル位 C-H アミノ化反応が進行し、直鎖型の生成物 **40** が得られた (Scheme 21a)。しかしながら、不斉点を有する分岐型の生成物 **39** は得られなかった。White 触媒を用いた際にも直鎖型の生成物 **40** しか得られず (Scheme 21b)、また過去のアリル位 C-H アミノ化反応の報告においても直鎖型の生成物が選択的に得られることから^{33b}、分子間反応では不斉点を持つ分岐型生成物 **39** を得ることが困難であると判断した。

Scheme 21. Intermolecular Allylic C-H Amination Reaction Using L11-Pd/Pd catalyst



不斉点を有する分岐型生成物を選択的に得るため、White らのジアステレオ選択的な分子内アミノ化反応を参考に^{33a}、末端オレフィン有するトシルカーバメート **41** の分子内アリル位 C-H アミノ化反応へ新規配位子を適用した (Table 4)。まず、最適な配位子構造の初期スクリーニングとして、**L10** を用いて **M**¹ 金属の検討を行った。実験操作は、反応直前に THF 中で配位子 **L** (10 mol %) と **M**¹ 金属 (10 mol %) を混合し、溶媒を留去して得られた固体を配位子 **L-M**¹ として、**M**² 金属である Pd(OAc)₂ (10 mol %) や他の試薬と混合し、反応に用いている (Table 5, 脚注参照)。以後、注意書きのない場合はこの手法で **L-M**¹/**M**² 触媒を調製している。(触媒構造に関する考察は、第3章第1節を参照。) **M**¹ 金属として、2 価の Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn を検討したところ、**M**¹ = Cu の結果が最も良好であり、アミノ化体 **42** が 92% 収率、81:19 の選択性で得られた (entry 5)⁵⁶。錯体への **M**¹ 金属の導入を EIS-MS で観測した際に金属が導入されたピークが観測されなかった **M**¹ = Fe および、二つ導入されたピークが観測された **M**¹ = Ni では低収率となった (Table 3 参照)。

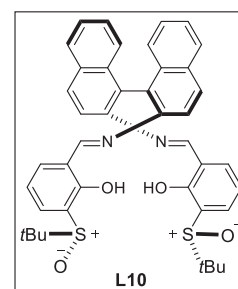
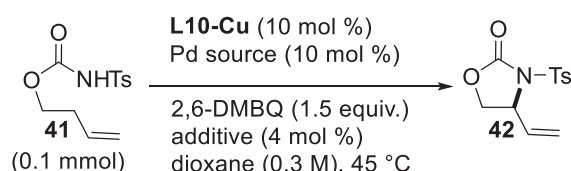
Table 4. Optimization of M^I metals

entry	L-M ^I ligand ^a		yield (%) ^b	er
	L	M ^I source		
1	L10	Mn(OAc) ₂	13	62/38
2	L10	Fe(OAc) ₂	16	52/48
3	L10	Co(OAc) ₂	48	75/25
4	L10	Ni(OAc) ₂	29	62/38
5	L10	Cu(OAc) ₂	92	81/19
6	L10	Zn(OAc) ₂	44	79/21

^aLigand **L10** was mixed with the M^I source (Mn(OAc)₂·4H₂O, Fe(OAc)₂, Co(OAc)₂·4H₂O, Ni(OAc)₂·4H₂O, Cu(OAc)₂·H₂O, ZnEt₂ 1.0 M solution in hexane) in THF at 40 °C. After removing the solvent, Pd(OAc)₂ and other reagents were added to the mixture. ^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard.

選択性の向上を目指し、反応条件の検討を行った (Table 5)。Pd 源の検討を行ったところ、Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂, Pd(OPiv)₂, Pd(TFA)₂ において同程度の収率、選択性で目的物が得られた (entries 1–4)。Pd(acac)₂ では収率が大幅に低下した (entry 5)。収率、選択性がともに良好で、再現性の確保しやすい Pd(OAc)₂ を最適とし、添加剤の検討を行った。添加剤は、アリル位 C–H 官能基化反応においてしばしば添加される Brønsted 酸、Lewis 酸を検討した (entries 6–10)^{32e, 33c, 51a}。添加剤として B(C₆F₅)₃ を 15 mol % 添加する条件において、選択性が 86:14 まで向上した (entry 8)。さらに、MS3A を添加すると選択性が 89:11 まで向上した (entry 10)。

Table 5. Optimization of Pd source and additives

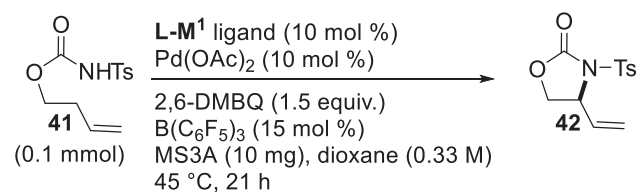


entry	Pd source	Additive	desiccant	yield (%) ^b	er
1	Pd(dba) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	-	92	81/19
2	Pd(OAc) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	-	93	82/18
3	Pd(OPiv) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	-	85	81/19
4	Pd(TFA) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	-	87	78/22
5	Pd(acac) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	-	<5	68/32
6	Pd(OAc) ₂	AgOTf	-	21	82/18
7	Pd(OAc) ₂	AcOH ^b	-	95	80/20
8	Pd(OAc) ₂	B(C ₆ F ₅) ₃	-	67	85/15
9	Pd(OAc) ₂	B(C ₆ F ₅) ₃ ^b	-	45	86/14
10	Pd(OAc) ₂	B(C ₆ F ₅) ₃ ^b	MS3A	66	89/11

^a**L10** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L10-Cu**. ^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard. ^c15 mol %.

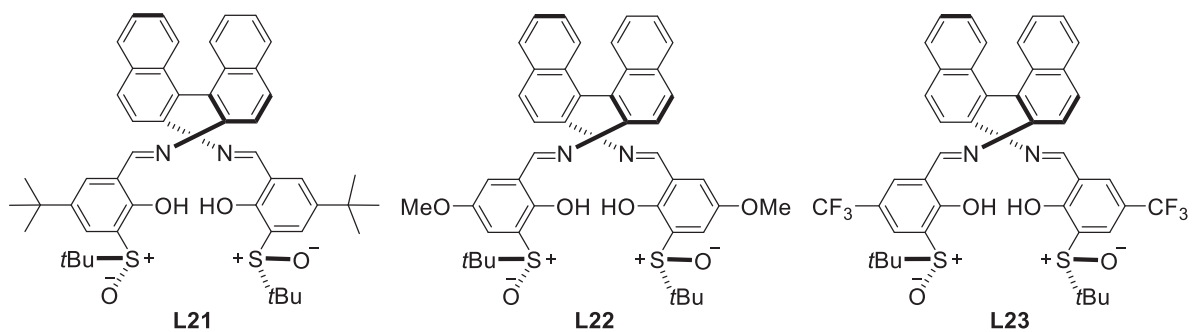
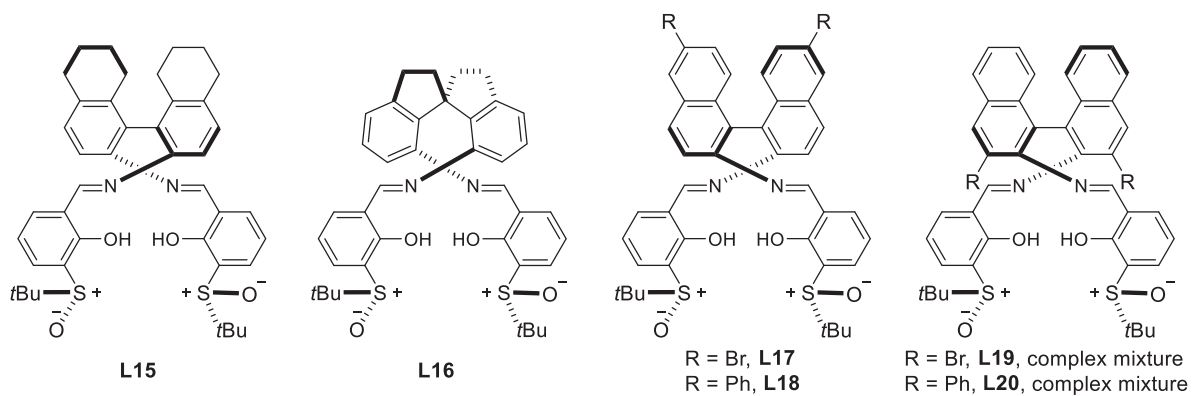
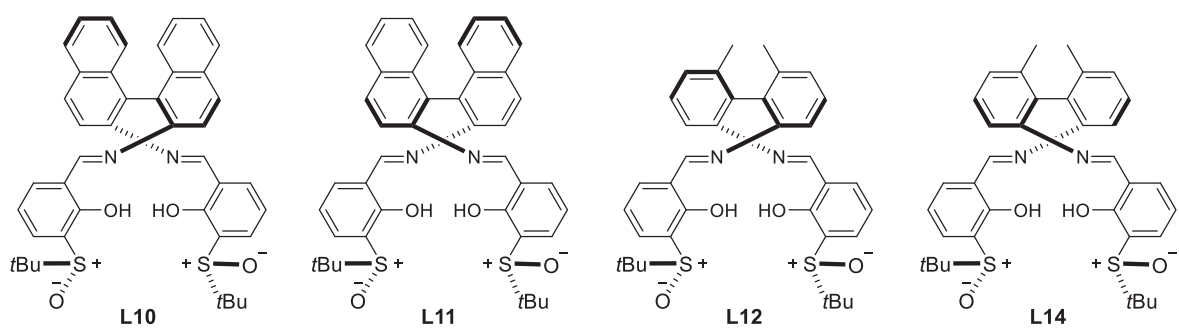
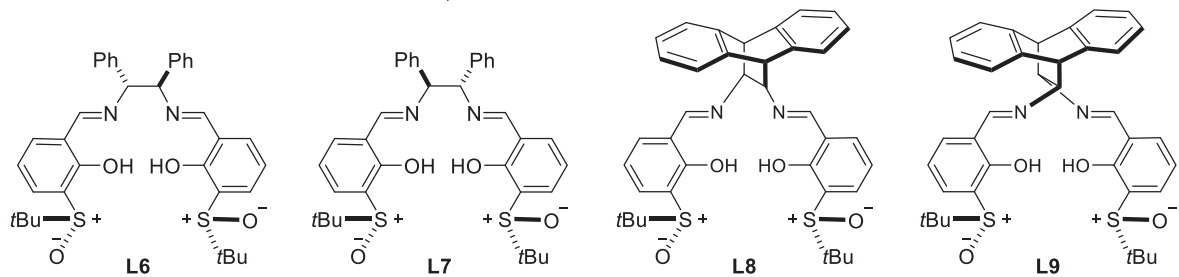
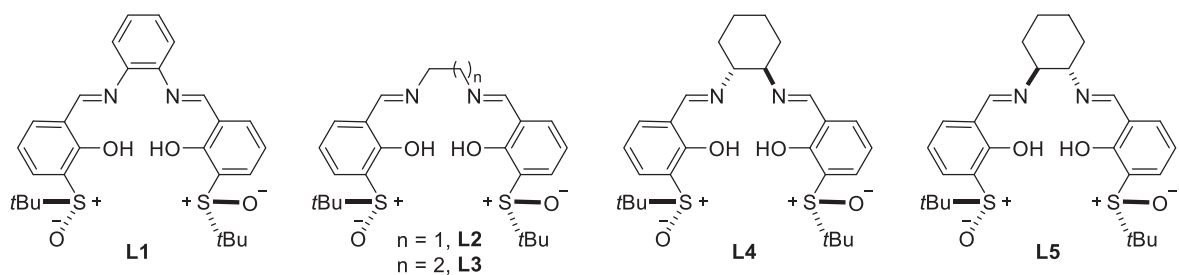
本基質に最も適した配位子構造を探索するため、 $M^1 = Cu$ に固定してジアミン骨格の検討を行った (Table 6, 配位子構造は次頁参照)。その結果、アントラセン骨格を有する **L8, L9** (entries 8, 9) (*R*)-ビナフチル骨格 **L10** およびその類似骨格を有する **L12** (entries 10, 12) において選択性が誘起されたが、**L10** を上回る選択性は見られなかった。*(R)*-ビナフチル骨格のマイナーチューニングを行ったが、**L10** が最適であり、 $M^1 = Co, Zn$ を用いると収率が下がる傾向がみられた (entries 14–25)。次に、スルホキシドが置換した芳香環上に *t*Bu 基、OMe 基、 CF_3 基を導入した錯体を検討したところ、電子供与性の *t*Bu 基、OMe 基において選択性がわずかに向上し (entries 28, 29)、電子求引性の CF_3 基では大幅に選択性が低下した (entry 30)。

Table 6. Optimization of Ligand Structures for Intramolecular Allylic C–H Amination Reaction



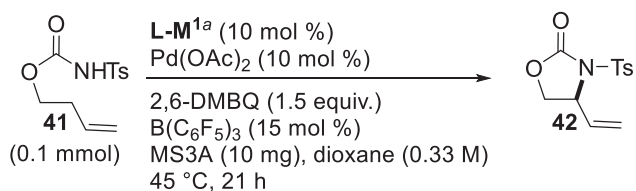
entry	L- M^1 ligand ^a		yield (%) ^b	er
	L	M^1 source		
1	L1	$Cu(OAc)_2$	15	52/48
2	L2	$Cu(OAc)_2$	56	44/56
3	L3	$Cu(OAc)_2$	55	57/43
4	L4	$Cu(OAc)_2$	13	52/48
5	L5	$Cu(OAc)_2$	22	52/48
6	L6	$Cu(OAc)_2$	25	45/55
7	L7	$Cu(OAc)_2$	18	52/48
8	L8	$Cu(OAc)_2$	27	28/72
9	L9	$Cu(OAc)_2$	18	37/63
10	L10	$Cu(OAc)_2$	66	89/11
11	L11	$Cu(OAc)_2$	13	50/50
12	L12	$Cu(OAc)_2$	15	72/28
13	L14	$Cu(OAc)_2$	9	52/48
14	L15	$Cu(OAc)_2$	44	79/21
15	L15	$Co(OAc)_2$	7	82/18
16	L15	$ZnEt_2$	10	80/20
17	L16	$Cu(OAc)_2$	17	57/43
18	L16	$Co(OAc)_2$	18	51/49
19	L16	$ZnEt_2$	5	50/50
20	L17	$Cu(OAc)_2$	16	72/28
21	L17	$Co(OAc)_2$	8	77/23
22	L17	$ZnEt_2$	5	80/20
23	L18	$Cu(OAc)_2$	39	87/13
24	L18	$Co(OAc)_2$	8	86/14
25	L18	$ZnEt_2$	7	84/16
26	L19	$Cu(OAc)_2$	32	52/48
27	L20	$Cu(OAc)_2$	9	54/46
28	L21	$Cu(OAc)_2$	22	91/9
29	L22	$Cu(OAc)_2$	27	90/10
30	L23	$Cu(OAc)_2$	36	61/39

^aLigand **L10** was mixed with the M^1 source ($Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, $ZnEt_2$ 1.0 M solution in hexane) in THF at 40 °C. After removing the solvent, $Pd(OAc)_2$ and other reagents were added to the mixture. ^bDetermined by 1H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard.



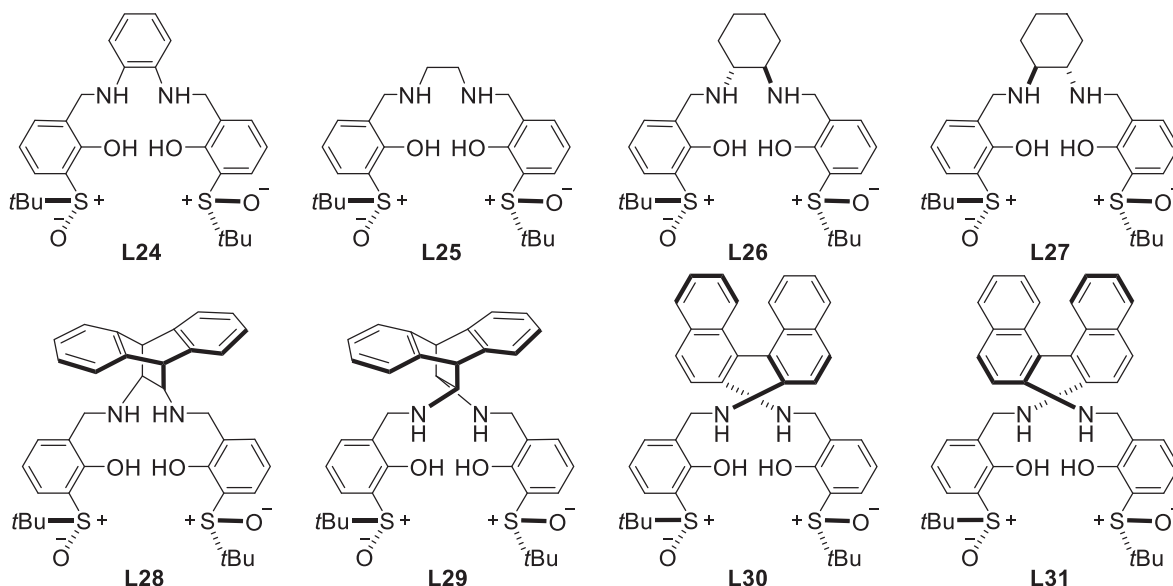
次に、サランリガンドの検討を行った。その結果、いずれの配位子を用いても収率は低く、また選択性も制御できなかった (Table 7, entries 1–8)。また、金属を変えても低収率、低い選択性に留まった (entries 9–12)。

Table 7. Intramolecular Allylic C–H Amination using Schiff Base Catalysts



entry	L-M ¹ ligand ^a		yield (%) ^b	er
	L	M ¹ source		
1	L24	Cu(OAc) ₂	8	51/49
2	L25	Cu(OAc) ₂	4	49/51
3	L26	Cu(OAc) ₂	5	53/47
4	L27	Cu(OAc) ₂	7	51/49
5	L28	Cu(OAc) ₂	6	55/45
6	L29	Cu(OAc) ₂	15	50/50
7	L30	Cu(OAc) ₂	9	51/49
8	L31	Cu(OAc) ₂	8	48/52
9	L30	Mn(OAc) ₂	4	51/49
10	L30	Fe(OAc) ₂	4	54/46
11	L30	Co(OAc) ₂	6	57/43
12	L30	Ni(OAc) ₂	11	57/43

^aLigand **L10** was mixed with the M¹ source (Mn(OAc)₂·4H₂O, Fe(OAc)₂, Co(OAc)₂·4H₂O, Ni(OAc)₂·4H₂O, Cu(OAc)₂·H₂O, ZnEt₂ 1.0 M solution in hexane) in THF at 40 °C. After removing the solvent, Pd(OAc)₂ and other reagents were added to the mixture. ^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard.



収率と選択性がともに良好であった配位子 **L10-Cu** の組み合わせ (Table 7, entry 10) を最適として、収率向上を目指して濃度と反応時間の検討を行った。濃度を 1.0 M へ、反応時間を 72 h へ変更したところ、選択性はわずかに低下したが、収率は 81% まで向上した (Table 8, entry 1)。MS3A の効果を再確認したところ、高濃度な条件においては MS3A に選択性向上の効果は確認されず、非添加でも 93% 収率、91:9 の選択性で目的物を得た (entry 2)。乾燥剤は反応系中の水分量やカチオン・アニオンの量、酸性度等の絶妙なバランス調整をしているのではないかと推測しており、明確な役割については未だ解明できていない。MS3A を添加しない条件で、0.3 mmol スケールで単離収率を算出したところ、90% 収率、91:9 の選択性で目的物を単離した (entry 3)

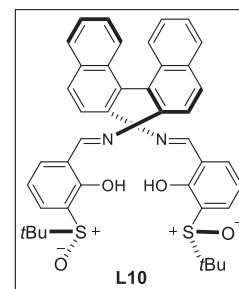
Table 8. Optimization of Reaction Conditions for Intramolecular Allylic C–H Amination

41
(0.1 mmol)

L10-Cu^a (10 mol %)
Pd(OAc)₂ (10 mol %)
2,6-DMBQ (1.5 equiv.)
B(C₆F₅)₃ (15 mol %)
MS3A (10 mg), dioxane (x M)
45 °C, y h

42

entry	conc. (x M)	time (y h)	desiccant	yield (%)	er
0	0.33	21	MS3A	66	89/11
1	1.0	72	MS3A	81	87/13
2	1.0	72	-	93	91/9
3 ^b	1.0	48	-	90	91/9

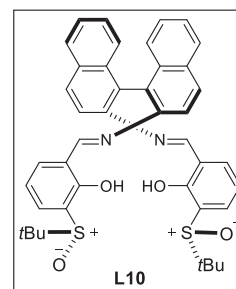
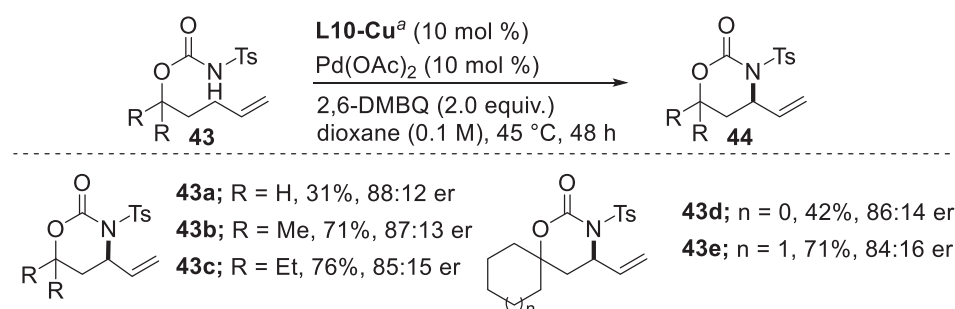


^a**L10** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L10-Cu**.

^b0.3 mmol scale. Isolated yield was given.

続いて、6員環形成反応への適用を目指した。共同研究者の突廻学士が行った検討より、基質 **43** に対する反応は酸を添加しない条件が最適であることが明らかにされた (Scheme 22)⁵⁷。また、ジェミナルジアルキルの導入による Thorpe-Ingold Effect により収率が向上することも報告しており、メチル基が置換した基質 **43b**、エチル基が置換した基質 **43c** やシクロヘキシル基が置換した基質 **43e** において、7割程度の収率、84:16 から 87:13 の選択性で6員環環化反応が進行した。

Scheme 22. 6-Membered Ring Formation Reactions

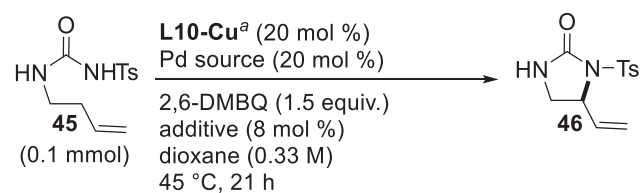


^a**L10** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L10-Cu**.

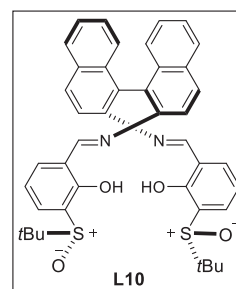
2. ウレアを求核剤としたアリル位 C-H アミノ化反応

さらなる基質適用範囲の拡大を目指し、Gong らが報告した不斉アリル位 C-H アミノ化反応を参考に⁴⁵、ウレア **45** への反応拡張を目指した (Table 9)。なお、本基質における最適な配位子構造は、共同研究者である突廻学士の初期検討により、**L10-Cu** に決定した。Table 9 に示した条件で、Pd 源、添加剤の検討を行ったところ、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₂ のいずれの Pd 源を用いた際にも、B(C₆F₅)₃ および (PhO)₂PO₂H の添加による収率、選択性の向上が見られ (entries 2, 4, 6, 7)、Pd(dba)₂ と (PhO)₂PO₂H の組み合わせにおいて 73% 収率、95/5 の高いエナンチオ選択性で目的物を得た (entry 7)。その他の Pd 源も検討したが、Pd(dba)₂ を用いた際の選択性が最も良好であった (entries 8–10)。

Table 9. Optimization of Reaction Conditions for Allylic C–H Amination Reaction using Urea



entry	Pd source	Additives	yield (%) ^b	er
1 ^c	Pd(OAc) ₂	-	48	66/34
2	Pd(OAc) ₂	B(C ₆ F ₅) ₃	58	82/18
3 ^c	Pd(OAc) ₂	PhCO ₂ H	43	66/34
4 ^c	Pd(OAc) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	61	82/18
5	Pd(dba) ₂	-	46	67/33
6	Pd(dba) ₂	B(C ₆ F ₅) ₃	61	84/16
7	Pd(dba) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	73	95/5
8	Pd(OPiv) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	76	79/21
9	Pd(TFA) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	43	68/32
10	Pd(acac) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	48	75/25



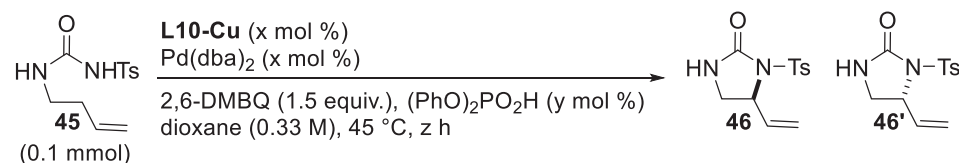
^a**L10** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L10-Cu**.

^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard. ^c*t*BuBQ (= 2-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone) was used which afford almost the same result as 2,6-DMBQ. The product **46** was obtained in 65%, 83:17 er with 2,6-DMBQ (1.24 equiv.), 49%, 82:18 er with *t*BuBQ (1.24 equiv.).

以下では、本基質における選択性誘起の仕組みについて得られた実験結果より考察する。

これまで、本基質 **45** では触媒量を 20 mol% 用いて検討を行っていたが、触媒量 10 mol% に低減すると大幅に選択性が低下した (Table 10, entry 1)。なお、リン酸の量も触媒量に比例して減少させている^{33c}。また、反応時間を検討すると、14 時間後では 9 割近い生成物が得られたが、反応時間の延長に伴って収率が低下し (entries 2–4)、選択性は時間経過に伴って向上することがわかった。

Table 10. Relationship between Enantioselectivity and Amount of Catalyst / Reaction Time



entry	L10-Cu ^a , Pd(dba) ₂ (x mol %)	(PhO) ₂ PO ₂ H (y mol %)	Time (z h)	yield (%) ^b	er
0	20	8	21	73	95/5
1	10	4	21	59	70/30
2	20	8	2	-	79/21
3	20	8	14	89	80/20
4	20	8	44	64	96/4

^aL10 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L10-Cu. ^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard.

化合物の分解と、選択性の時間経過に伴う変動についてより詳細な情報を得るため、時間経過に伴う原料 45 (SM)、major enantiomer 生成物 46 (major)、minor enantiomer 生成物 46' (minor) の物質量変化を触媒量ごとに調べた (Figure 15, 粗データは実験項を参照)⁵⁸。いずれの触媒量においても、約 20 時間で原料が消失して生成物量が最大となり、その後は徐々に生成物が分解していく傾向がみられた。また、14 時間後~20 時間後にかけて、触媒量 20 mol %におけるマイナーエナンチオマー量の減少が顕著であり、選択性の時間経過に伴う向上はマイナーエナンチオマーの分解に由来することがわかった。

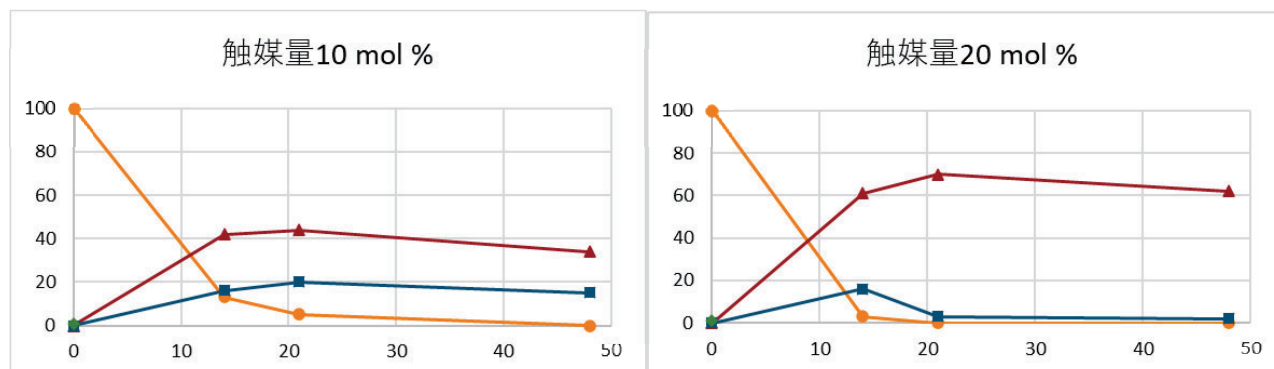
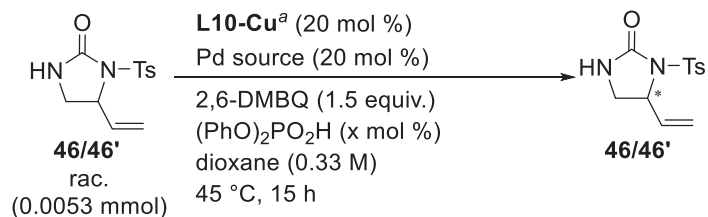


Figure 15. Changing of Amounts of Products over Time

—●— SM —▲— major —■— minor

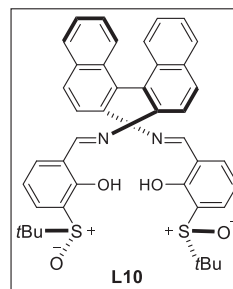
Minor enantiomer 生成物 46' の分解を受けて、速度論分割の有無を調べるため、ラセミ体の生成物 46/46' を反応条件に付した (Table 11)。その結果、リン酸存在下でのみ光学純度の上昇がみられた (entry 1,2)。ラセミ体生成物の大量合成調製が困難であり、スケールが小さいため参考程度のデータであるが、リン酸の添加により速度論分割が起こる可能性が示唆された。

Table 11. Kinetic Resolution of Urea Compounds



entry	Pd source	(PhO) ₂ PO ₂ H (x mol %)	er
1	Pd(dba) ₂	-	50/50
2	Pd(dba) ₂	8	69/31
3	Pd(OAc) ₂	8	77/23

^aL10 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L10-Cu.



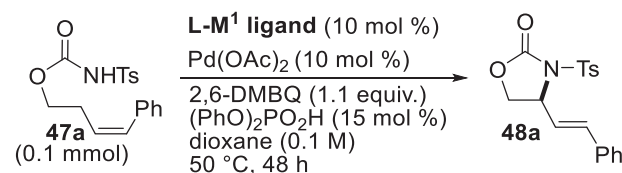
Minor enantiomer 生成物 **46'** の分解は、Pd 非存在下では起こらず、分解による副生成物は複数生じることがわかっているが、分解メカニズムや副生成物の同定には至っていない。

第3節 内部オレフィンのアリル位 C-H アミノ化反応への適用

1. アリール基が置換したオレフィンのアリル位 C-H アミノ化反応

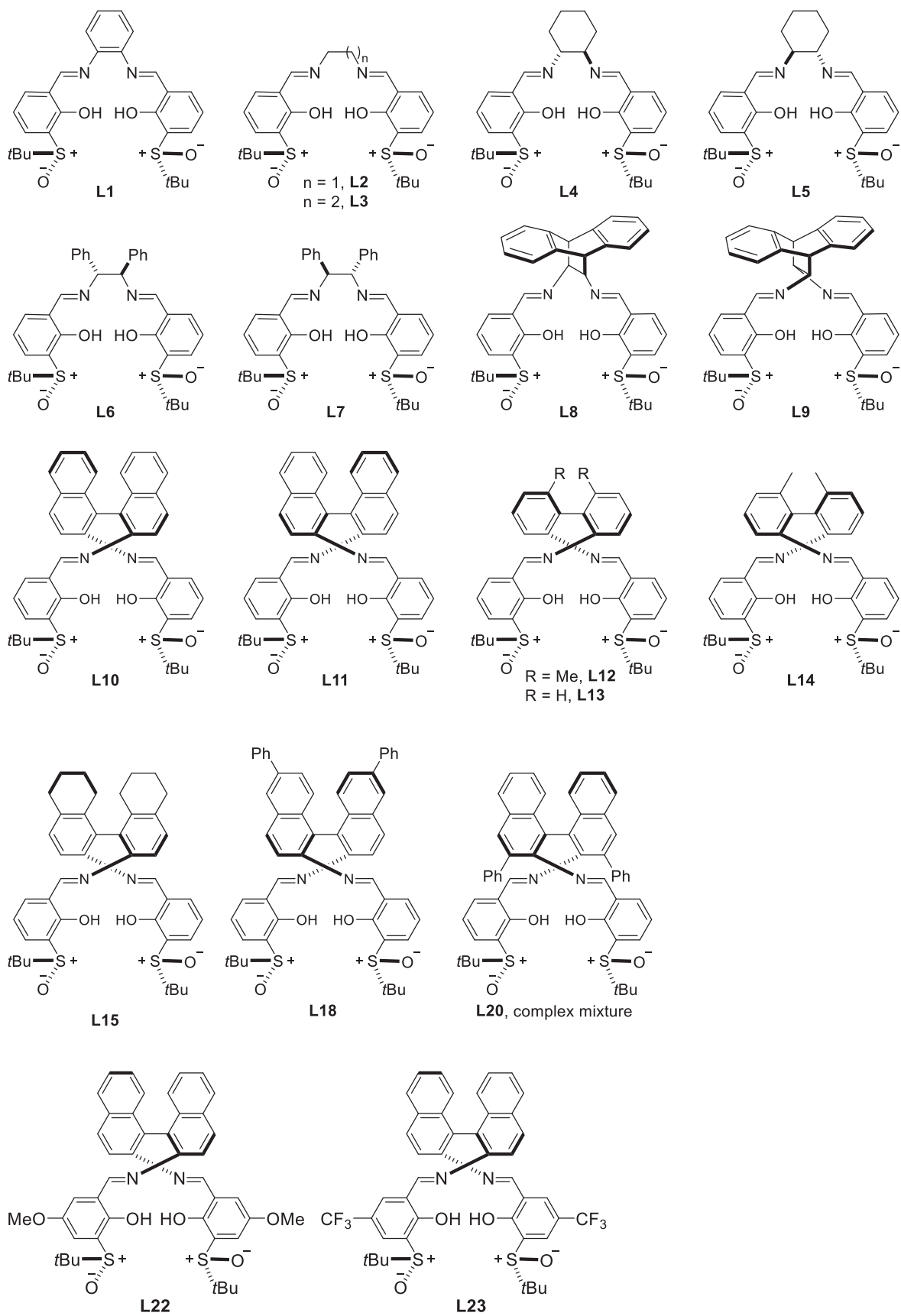
第1節で述べた通り、Pd触媒によるアリル位 C-H 官能基化反応は内部オレフィンへの適用例が極めて少ない。そこで、本反応の内部オレフィンへの拡張を目指した。末端にフェニル基を有する基質 **47a** を用い、最適な触媒構造を探索するべく、 M^1 金属を Cu に固定してジアミン骨格の検討を行った (Table 12, 配位子構造は次頁を参照)。アキラルで平面性の高い配位子 **L1** では目的物はほぼラセミ体だが (entry 1)、エチレン骨格を持つ配位子 **L2** においては立体選択的に目的物 **48a** が得られ (entry 2)、スルホキシドのキラリティーのみで立体制御が可能であった。さらなる選択性の向上を目指し、キラルジアミン骨格を検討したところ、(*R*)-ビナフチル骨格を有する配位子 **L10** を用いた時に 90:10 の選択性で目的物が得られた (entry 10)。(S)-ビナフチル骨格を有する配位子 **L11** では目的物はほぼラセミ体であることから、ジアミンとスルホキシドのキラリティーのマッチミスマッチが重要であることがわかる (entry 11)。(R)-ビナフチル骨格のマイナーチューニングでは、**L10** を上回る結果は得られなかった (entries 15–17)。スルホキシドが置換した芳香環上の置換基を検討したところ、電子供与基である OMe を導入した基質において、76%収率、90/10 の選択性で目的物が得られた (entry 18)。

Table 12. Optimization of Diamine Structures



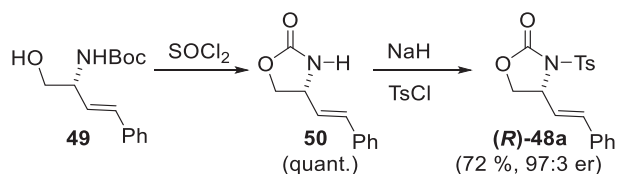
entry	L- M^1 ligand		yield (%) ^b	er
	L	M^1 source		
1	L1	Cu(OAc) ₂	18	52/48
2	L2	Cu(OAc) ₂	55	76/24
3	L3	Cu(OAc) ₂	68	66/34
4	L4	Cu(OAc) ₂	15	62/38
5	L5	Cu(OAc) ₂	35	63/37
6	L6	Cu(OAc) ₂	42	70/30
7	L7	Cu(OAc) ₂	32	64/36
8	L8	Cu(OAc) ₂	39	58/42
9	L9	Cu(OAc) ₂	1	49/51
10	L10	Cu(OAc) ₂	56 ^b	90/10
11	L11	Cu(OAc) ₂	41	56/44
12	L12	Cu(OAc) ₂	34	81/19
13	L13	Cu(OAc) ₂	59	72/28
14	L14	Cu(OAc) ₂	21	44/56
15	L15	Cu(OAc) ₂	52	84/16
16	L18	Cu(OAc) ₂	62	71/29
17	L20	Cu(OAc) ₂	51	53/47
18	L22	Cu(OAc) ₂	76	90/10
19	L23	Cu(OAc) ₂	37	62/38

^a**L10** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L10-Cu**. ^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard. ^cIsolated yield after purification by column chromatography.



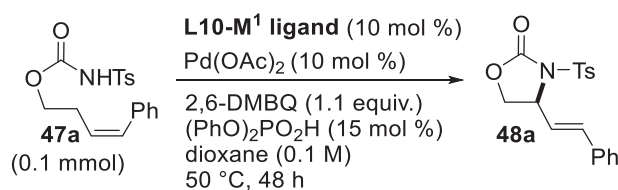
生成物の絶対立体配置は、市販の Garner's aldehyde から文献の方法⁵⁹に従って調製した化合物 **49** を、カーバメート化、トシル化して標品(**R**)-**48a** を調製し、生成物の HPLC チャートと比較することで、反応の主生成物 **48a** が **S** 体であることを確認した (Scheme 23)。

Scheme 23. Determination of Absolute Configuration of **48a**

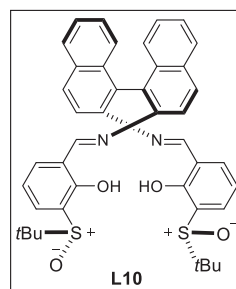


触媒の調製が容易な **L10** を用いて M^1 金属の検討を行った (Table 13)。2 価の Cr, Mn, Fe において反応はほとんど進行せず (entries 1–3)、Co, Ni では低収率ながら良い選択性で反応が進行した (entries 4, 5)。Zn, Pd においては中程度の選択性であったが、Pd では収率が良好であった (entries 6, 7)。

Table 13. Optimization of M^1 Metal



entry	L-M ¹ ligand		yield (%) ^b	er
	L	M ¹ source ^a		
0	L10	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	56	90/10
1	L10	CrCl_2	N.D.	-
2	L10	$\text{Mn}(\text{OAc})_2$	trace	76/24
3	L10	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	trace	78/22
4	L10	$\text{Co}(\text{OAc})_2$	15	87/13
5	L10	$\text{Ni}(\text{OAc})_2$	7	82/18
6	L10	ZnEt_2	22	70/30
7	L10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	70	70/30



^aLigands **L10** were mixed with the M^1 source ($\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ZnEt_2 1.0 M solution in hexane) in THF at 40 °C. After removing the solvent, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and other reagents were added to the mixture. ^bIsolated yield after purification by column chromatography.

選択性が良好であった、**L10** と Cu の組み合わせにおいて、反応条件の検討を行った (Table 14)。Pd 源を検討したところ、 $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ ではやや収率が向上するものの、選択性が低下し、他のパラジウム源では、収率・選択性がともに低下した。添加剤の検討により、リン酸、カルボン酸などのブレンステッド酸を添加すると、総じて収率が向上することがわかった (entries 5 vs 0, 6–8)。一方、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ や塩基の添加は逆効果であり、収率、選択性が低下した (entries 9, 10)。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用い、 $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ を添加した際が最も選択性が良好であり、最適な Pd 源、添加剤とした (entry 0)。

Table 14. Optimization of Pd Source and Additives

entry	Pd source	Additives	yield (%) ^b	er
0	Pd(OAc) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	56	90/10
1	Pd(OPiv) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	66	87/13
2	Pd(TFA) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	8	88/12
3	Pd(dba) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	5	78/22
4	Pd(acac) ₂	(PhO) ₂ PO ₂ H	5	76/24
5	Pd(OAc) ₂	-	39	66/34
6	Pd(OAc) ₂	(ⁿ BuO) ₂ PO ₂ H	69	52/48
7	Pd(OAc) ₂	Ph ₂ PO ₂ H	72	78/22
8	Pd(OAc) ₂	PhCO ₂ H	58	63/37
9	Pd(OAc) ₂	B(C ₆ F ₅) ₃	26	54/46
10	Pd(OAc) ₂	DIPEA	22	59/41

^aL10 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L10-Cu.

^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard.

White が報告したビススルホキシド-Pd 触媒 (**32**/Pd^{II} cat.) では、C-H 結合切断の過程はスルホキシド配位子が、求核付加の段階はベンゾキノン配位子が促進すると紹介した (Figure 13)。このベンゾキノンとの配位子交換の有無は反応条件によって変わり、分子間アミノ化反応においては、Lewis 酸存在下では求核剤の付加段階にベンゾキノンの配位が必要であり、Brønsted 塩基存在下では配位が不要であると報告している (Table 15, 右図)^{33e}。これらの2条件において、それぞれベンゾキノンの置換基を検討すると、ベンゾキノンが配位子として機能する酸性条件下ではベンゾキノンの立体障害の増加に伴って収率が大幅に低下するが (Table 15, entry 1)、ベンゾキノン配位子が不要な系では立体障害に関わらず収率が一定になるという実験結果が得られている (entry 2)。

Table 15. Proof of BQ Coordination

White (2009)

entry	conditions					
1	Acidic ^a (coordinating)	50%	35%	39%	11%	7%
2	Basic ^b (non-coordinating)	66%	71%	60%	60%	75%

^aCr(salen) **33** (X = Cl, see Scheme 17) was added. ^bDIPEA was added.

今回の触媒系においてもベンゾキノンの配位が必要かどうかを調べるため、ベンゾキノンの置換基を検討した (Table 16)。その結果、もっとも配位力の強いベンゾキノンは、大幅に収率が低下した (entry 1)。これは、ベンゾキノンの配位力が強く、**L10-Cu** スルホキシド配位子と配位競合を起こしたためだと推測している。収率は 2-メチルベンゾキノンの最も高く、嵩高くなるにつれて徐々に収率が低下する傾向がみられた (entries 2-5)。求核付加の段階でベンゾキノンの配位が必要なのか、それとも配位子 **L10-Cu** は White のビススルホキシド配位子 **32** と比較して立体的に嵩高く、Pd(0)の再酸化の過程でベンゾキノンの立体障害が影響するのか、反応機構のどの段階でベンゾキノンの立体障害が影響するのかわからないが、いずれかの段階においてベンゾキノンの立体障害の影響を受けていることがわかった。

Table 16. Optimization of BQ Derivatives

L10-Cu ligand (10 mol %)
Pd(OAc)₂ (10 mol %)
 quinone (1.1 equiv.)
 (PhO)₂PO₂H (15 mol %)
 dioxane (0.1 M)
 50 °C, 48 h

Sterically hindered

entry	1	2	3	4	5
yield (%)	12%	75%	66%	56%	33%
er	71:29 er	87:13 er	89:11 er	90:10 er	88:12 er
Pd black	-	+	+	+	+

L10

^a**L10** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L10-Cu**.

一方選択性は、ベンゾキノンの最も低く 2,6-DMBQ で最大となった (Table 16, entry 4)。ベンゾキノンは、Pd(0)の酸化剤、求核付加を促進する配位子としての役割だけでなく、C-H 結合切断の際にアセートの代わりにプロトンアクセプターとしても働くことが知られている (Figure 16)^{44b, 60}。後の考察で、不斉決定段階は C-H 結合切断の過程であることが分かっているため (3章2節参照)、ベンゾキノンの立体障害に応じて選択性が変化する理由は、配位力の強いベンゾキノンをを用いるとベンゾキノンの関与した C-H 結合切断の機構が競合するためではないかと推測している。

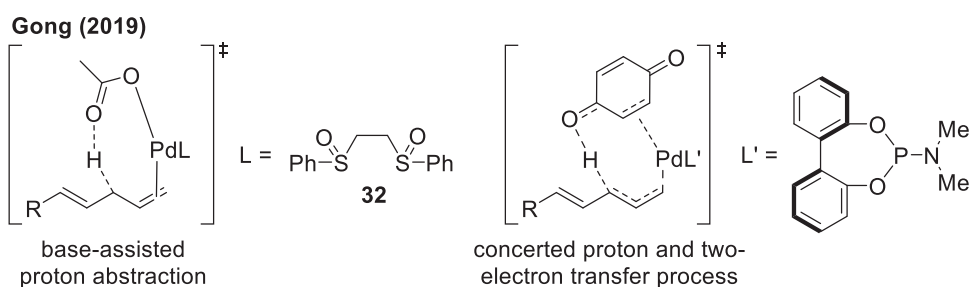


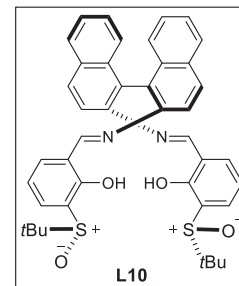
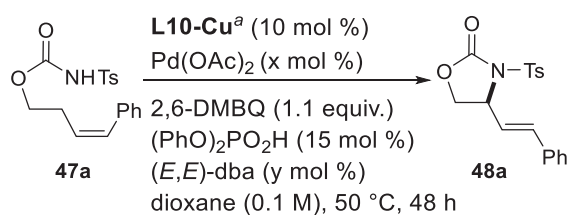
Figure 16. Two Possible C-H Activation Mechanisms

第2章第3節

検討を通じて、多くの条件において反応終了後には Pd black の沈殿がしばしばみられるが、無置換のベンゾキノンを用いた検討では Pd black の沈殿が観測されなかった (Table 16, +は Pd black が観測されたことを、-は観測されなかったことを表す)。これは、ベンゾキノンが Pd(0)の配位子として働き、Pd(0)を安定化したためだと推測した。

そこで、Pd(0)の安定化を期待して dba を添加したところ、L10-Cu を用いた反応においても、選択性を損なうことなく収率 75%まで向上した (Table 17)。また、Pd を 15 mol %と過剰量用いると収率はより良好な値となったが、わずかに選択性が低下した。

Table 17. Stabilization of Pd(0) or Excess Amount of Pd Source Gave Good Yields.

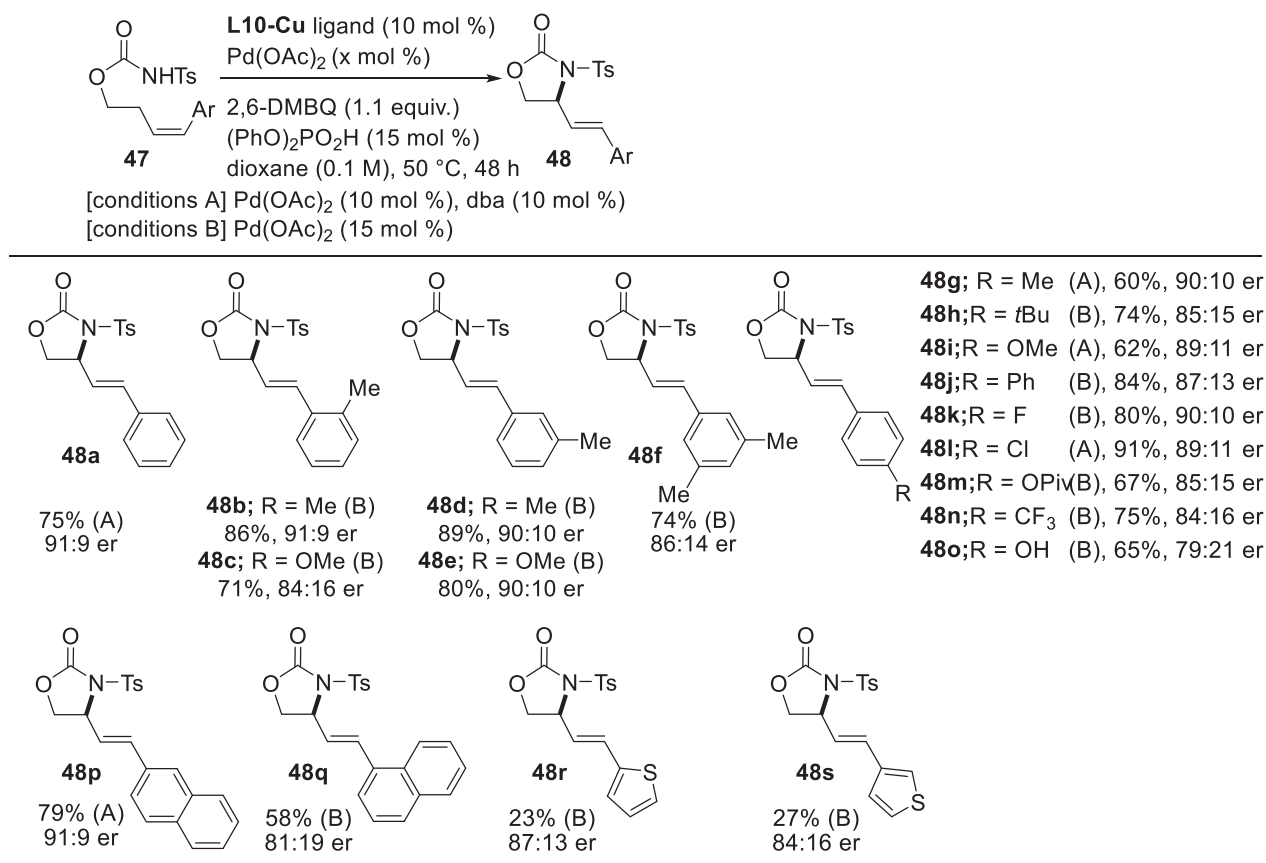


entry	(<i>E,E</i>)-dba (y mol %)	Pd(OAc) ₂ (x mol %)	yield (%) ^b	er
0	-	10	56	90/10
1	10	10	75	91/9 = Condition A
2	-	15	84	89/11 = Condition B

^aL10 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L10-Cu. ^bIsolated yield.

以上、本節では配位子構造および条件検討によって、L10 を用いる最適条件 (Table 17 entry 1: Condition A, entry 2: Condition B) と、L22 を用いる最適条件 (Table 12, entry 18) を見出したが、配位子の調製しやすさから、L10 を用いて基質適用範囲を調査した (Scheme 24)。オルト位、メタ位、パラ位いずれの位置にメチル基を導入しても選択性は 90:10 以上であり (48b, 48d, 48g)、3,5 位にジメチル基を導入しても 86:14 の選択性で目的物 48f が得られた。次に、パラ位に様々な置換基を導入して、官能基許容性を調べた。メチル基や *t*Bu 基などのアルキル基やメトキシ基、アリール基に加え、ハロゲン、エステル、トリフルオロメチル基などの電子求引基も 84:16 から 90:10 の選択性で目的物が得られた (48g–48n)。ヒドロキシ基ではやや収率選択性が劣るものの反応に用いることが可能であった (48o)。2-ナフチル基を有する基質 48p でも高収率、91:9 の良好な選択性で目的物が得られた。1-ナフチル基を有する基質 48q ではやや収率、選択性が劣り、チオフェンが置換した基質 48r, 48s では配位性官能基ゆえか、収率は 20%台にとどまりまった。

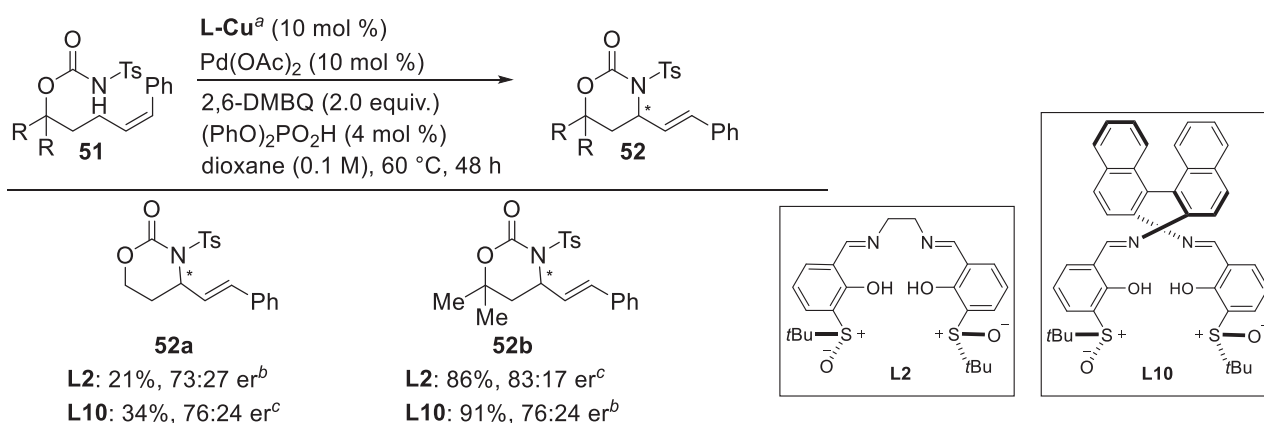
Scheme 24. Substrate Scope of Aryl Substituted Olefine



^aL10 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L10-Cu.

続いて、6員環形成反応への適用を目指した (Scheme 25)。共同研究者の突廻学士の検討により、ジェミナルジメチル基の導入による Thorpe-Ingold Effect により収率が向上することがわかった⁵⁷。無置換の基質 **52a** では (*R*)-ビナフチル骨格を有する配位子 L10 で、ジェミナルジメチル基を持つ基質 **52b** ではアキラルなエチレン骨格を有する配位子 L2 でより良好な選択性が得られた。

Scheme 25. 6-Membered Ring Formation Reactions

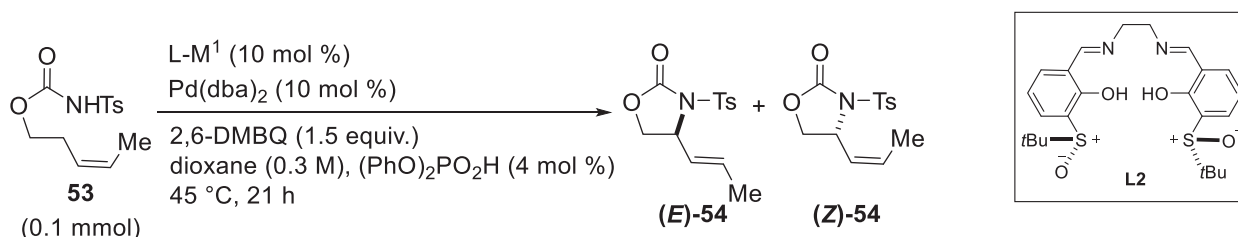


^aL10 or L2 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L10-Cu or L2-Cu. ^b0.1 mmol scale. The yield was determined by ¹H NMR analysis using dimethylsulfone as internal standard. ^c0.3 mmol scale. Isolated yield.

2. アルキル基が置換したオレフィンのアリル位 C-H アミノ化反応

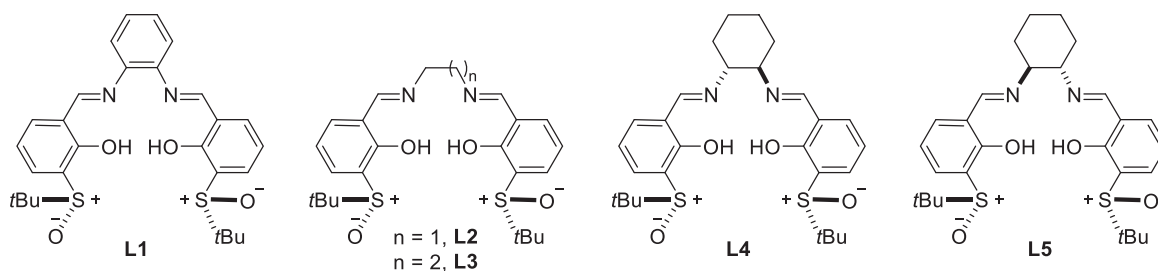
更なる基質適用範囲拡張を目指し、末端にメチル基が置換した基質 **53** への適用を試みた。突廻学士が配位子 **L** と M^1 金属の組み合わせを検討したところ、エチレン骨格を有する配位子 **L2** と Cu の組み合わせにおいて、64%収率、90/10 の選択性で *E* 体の目的物(**E**)-**54** が得られた (Table 18, entry 2, 配位子構造は次頁を参照)。

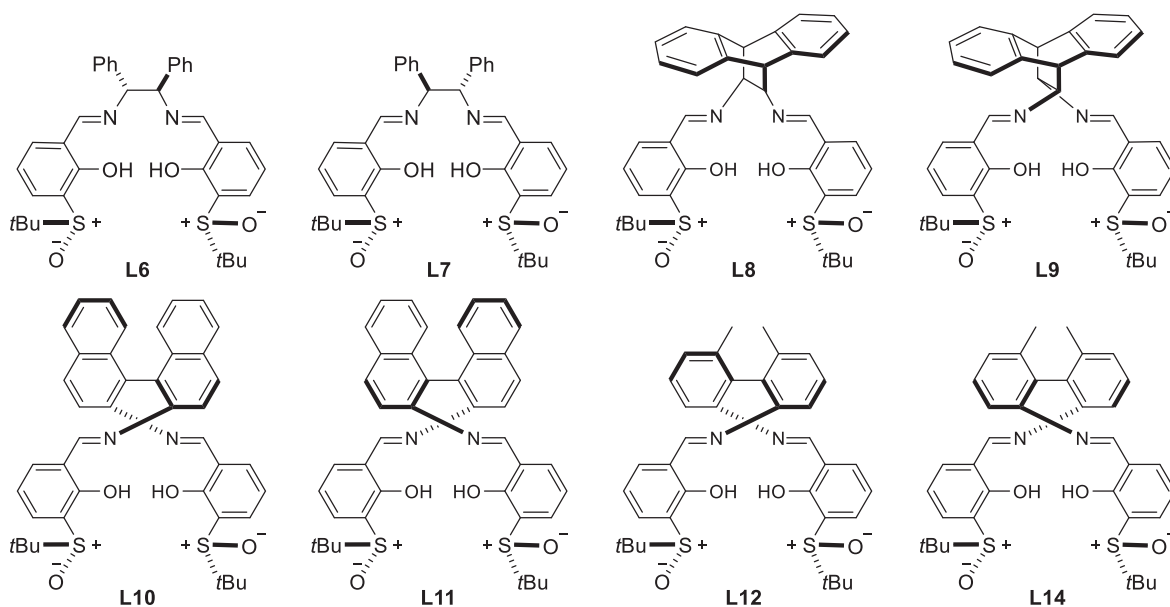
Table 18. Optimization of Ligand Structure



entry	L- M^1 ligand		yield(%) ^b		er	
	L	M^1 source ^a	(<i>E</i>)- 54	(<i>Z</i>)- 54	(<i>E</i>)- 54	(<i>Z</i>)- 54
1	L1	Cu(OAc) ₂	4	1	63/37	58/42
2	L2	Cu(OAc) ₂	64	6	90/10	57/43
3	L3	Cu(OAc) ₂	34	5	83/17	76/24
4	L4	Cu(OAc) ₂	9	1	76/24	77/23
5	L5	Cu(OAc) ₂	15	2	67/33	57/43
6	L6	Cu(OAc) ₂	13	trace	82/18	62/38
7	L7	Cu(OAc) ₂	6	trace	67/33	-
8	L8	Cu(OAc) ₂	12	1	69/31	62/38
9	L9	Cu(OAc) ₂	3	trace	-	-
10	L10	Cu(OAc) ₂	27	4	74/26	76/24
11	L11	Cu(OAc) ₂	2	trace	67/33	66/34
12	L12	Cu(OAc) ₂	12	1	66/34	49/51
13	L14	Cu(OAc) ₂	5	trace	69/31	64/36
14	L2	CrCl ₂	N.D.	N.D.	-	-
15	L2	Mn(OAc) ₂	trace	N.D.	-	-
16	L2	Fe(OAc) ₂	18	4	59/41	59/41
17	L2	Co(OAc) ₂	4	1	75/25	42/58
18	L2	Ni(OAc) ₂	16	2	68/32	56/44
19	L2	Zn(OAc) ₂	3	Trace	67/33	49/51
20	L2	Pd(OAc) ₂	20	2	71/29	14/86

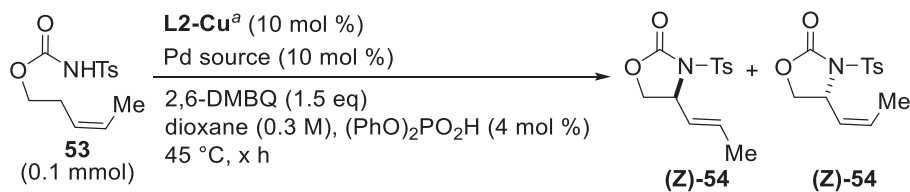
^aLigand **L** was mixed with the M^1 source (Mn(OAc)₂·4H₂O, Fe(OAc)₂, Co(OAc)₂·4H₂O, Ni(OAc)₂·4H₂O, Cu(OAc)₂·H₂O, ZnEt₂ 1.0 M solution in hexane) in THF at 40 °C. After removing the solvent, Pd(OAc)₂ and other reagents were added to the mixture. ^bDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dimethylsulfone as the internal standard.





収率のブレを無くし、再現性を確保するため、反応時間を 48 時間に延長し、Pd 源を Pd(OAc)₂ に変更した条件を最適条件とした (Table 19)。単離収率を算出したところ、73%収率、91:9 の選択性で E 体のアミノ化体が、5%収率、56:44 の選択性で Z 体のアミノ化体が得られた (entry 2)。

Table 19. Optimization of Reaction Conditions for Methyl Substituted Olefin



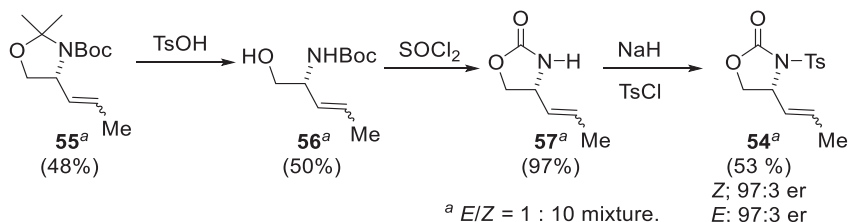
entry	time (h)	Pd source	yield(%) ^c			
					er	
			(E)-54	(Z)-54	(E)-54	(Z)-54
0	21	Pd(dba) ₂	64	6	90/10	57/43
1	48	Pd ₂ (dba) ₃ ^b	71	7	90/10	57/43
2 ^c	48	Pd(OAc) ₂	73	5	91/9	56/44

^a**L2** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L2-Cu**.

^b 5 mol %. ^c0.3 mmol scale. Isolated yield. 50 °C.

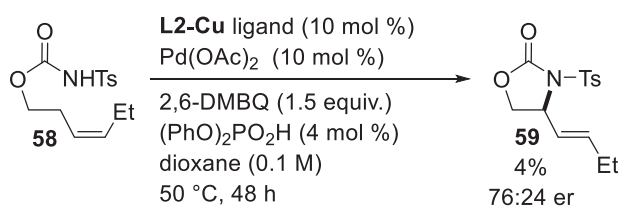
生成物の絶対立体配置は、市販の Garner's aldehyde から文献の方法⁶¹に従って調製した化合物 **55** から、脱ヘミアミナル化、カーバメート化、トシル化により標品 **54** を調製し、生成物の HPLC チャートと比較することで、反応の主生成物の絶対立体配置を決定した (Scheme 26)。E 体と Z 体の混合物のまま調製し、アミノ化反応で得られる E 体主生成物(**E**)-**54** は S 体、Z 体主生成物(**Z**)-**54** は R 体と決定した。

Scheme 26. Determination of Absolute Configuration of **54**



末端のアルキル鎖をエチル基に伸長した基質 **58** を用いたところ、極端に収率が低下した (Scheme 27)。さらにアルキル鎖を伸長すると全く反応が進行しなくなることから、アルキル置換基の立体障害に弱いと推測している。

Scheme 27. Allylic C–H Amination Reaction of Ethyl Substituted Olefin



^aL2 and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L2-Cu.

第4節 その他求核剤を用いた反応への適用

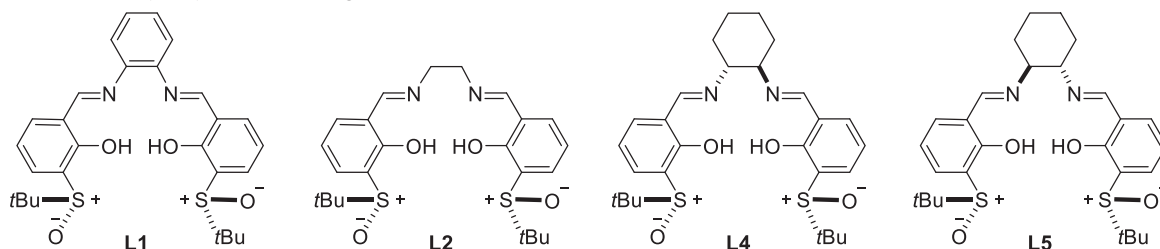
1. アリル位 C-H 酸素化反応への適用

次に、不斉アリル位 C-H アセトキシ化反応への適用を目指した。White らが 2008 年に報告した、キラルなルイス酸による不斉制御を参考に（第 1 節, Scheme 16）、1-decene **60** のアリル位 C-H アセトキシ化反応を行った（Table 20）。まず、 M^1 金属を Pd に固定して、ジアミン骨格の検討を行い最適な触媒構造を探索したところ、**L11-Pd** 配位子において 39% 収率で分岐型のアセトキシ化体 **61** が得られたが、選択性は 55:45 に留まった（entry 6）。 M^1 金属サレン部位がルイス酸として働くことを期待して、 M^1 金属の検討を行ったが、いずれの金属においても目的物はほとんど得られなかった（entries 7–12）。

Table 20. Allylic C–H Acetoxylation using Sciff Base Catalysts

entry	L- M^1 ligand		% yield (GC) ^a	er ^b
	L	M^1 source ^d		
1	L1	Pd(OAc) ₂	N.D.	-
2	L2	Pd(OAc) ₂	N.D.	-
3	L4	Pd(OAc) ₂	N.D.	-
4	L5	Pd(OAc) ₂	7	-
5	L10	Pd(OAc) ₂	N.D.	-
6	L11	Pd(OAc) ₂	39	55/45
7 ^c	L11	CrCl ₂	N.D.	-
8 ^c	L11	Mn(OAc) ₂	N.D.	-
9	L11	Fe(OAc) ₂	N.D.	-
10	L11	Co(OAc) ₂	trace	50/50
11	L11	Ni(OAc) ₂	trace	51/49
12	L11	Cu(OAc) ₂	N.D.	-

^aDetected by GCMS analysis using nonane as an internal standard. ^bDetermined by GC analysis on a chiral stationary phase. ^cReaction time was 10 h. ^dLigands **L** were mixed with the M^1 source (Pd(OAc)₂, CrCl₂, Mn(OAc)₂·4H₂O, Fe(OAc)₂, Co(OAc)₂·4H₂O, Ni(OAc)₂·4H₂O, Cu(OAc)₂·H₂O) in dioxane at r.t.. After stirring for 10 min, Pd(OAc)₂ and other reagents were added to the mixture.



より活性の高いアリルベンゼン **62** を基質とした反応にもシッフ塩基触媒を適用し、配位子 **L** と M^1 金属の検討を行ったが、いずれの配位子においても選択性は誘起されなかった (Table 21)。

Table 21. Optimization of Catalysts using Allylbenzene

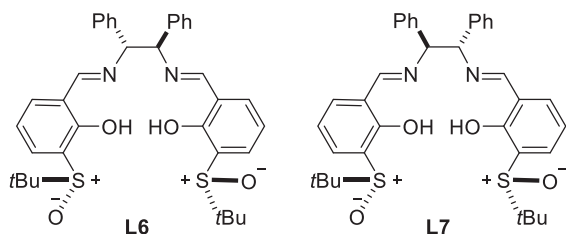
1. $L-M^1$ (10 mol %)
Pd(OAc)₂ (20 mol %)
dioxane, 10 min

2. BQ (2 equiv.)
AcOH (4 equiv.)
45 °C, 14 h

Ph-CH=CH₂ (**62** SM) → Ph-CH(OAc)-CH=CH₂ (**63** Branch) + Ph-CH=CH-CH₂-OAc (**64** Linear)

entry	L-M ¹ ligand		% yield (GC)		er
	L	M ¹ source	Branch	Linear	
1	L1	Pd(OAc) ₂ ^a	1	N.D.	51:49
2	L2	Pd(OAc) ₂ ^a	2	N.D.	51:49
3	L4	Pd(OAc) ₂ ^a	3	N.D.	51:49
4	L5	Pd(OAc) ₂ ^a	3	1	51:49
5	L6	Pd(OAc) ₂ ^a	2	N.D.	52:48
6	L7	Pd(OAc) ₂ ^a	6	3	51:49
7	L10	Pd(OAc) ₂ ^a	2	4	-
8	L11	Pd(OAc) ₂ ^a	3	trace	49:51
9	L4	Cu(OAc) ₂ ^b	2	0	53:47
10	L5	Cu(OAc) ₂ ^b	4	2	52:48
11	L10	Cu(OAc) ₂ ^b	5	1	-
12	L11	Cu(OAc) ₂ ^b	4	0	-

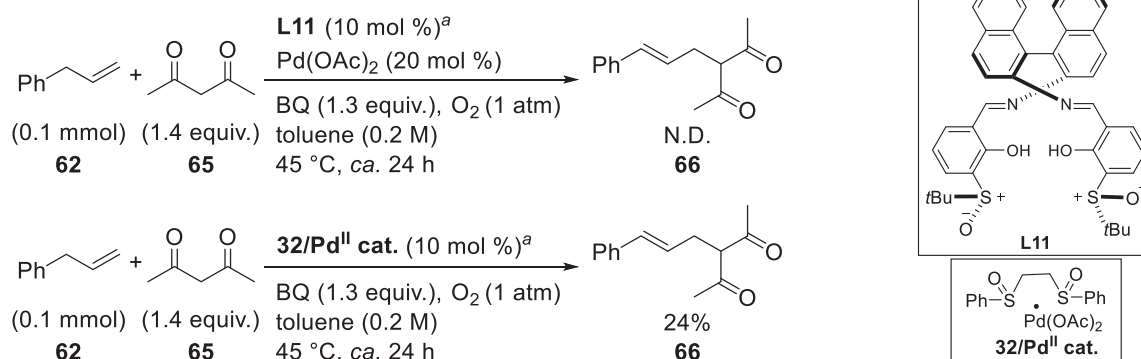
^a**L-Pd/Pd** was prepared by mixing **L** and Pd(OAc)₂ (20 mol %) in dioxane for 10 min before the addition of other reagents. ^b**L** and Cu(OAc)₂·H₂O were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare **L-M¹ ligand**. Pd(OAc)₂ (10 mol %) and other reagents were added to the vial filled with **L-M¹ ligand** and prepared **L-Cu/Pd** in situ.



2. アリル位 C-H アルキル化反応への適用

Shi らが 2008 年に報告したアセチルアセトン **65** を求核剤としたアリル位 C-H アルキル化反応^{34a} を参考に、M¹ 金属に Pd を導入した配位子 **L11**-Pd を本反応に適用した。しかしながら、White 触媒 (**32**/Pd^{II} cat.) では反応が進行する条件下においてもシッフ塩基触媒では反応は全く進行しなかった (Scheme 28)。アリル位 C-H アセチル化反応では、同じアリルベンゼンを基質として用いて、わずかながら目的物が得られたため (Table 21)、C-H 結合切断の過程ではなく求核付加の段階が進行していないと推測した。

Scheme 28. Allylic C-H Alkylation of Allylbenzene using Acetylacetone



求核付加の段階を促進するため、求核剤を検討した。よりα位が脱プロトン化されやすいニトロケトン **67** を用いたところ、目的物 **68** が観測された (Table 22)。目的物 **68** は不斉点を有するが、α位のプロトンの酸性度が高く、ラセミ化を防ぐことは困難であると推測されたため、選択性は測定していない。また、BQ を嵩高い 2,6-DMBQ に変更すると収率が低下し、BQ が Pd に配位して C-H 結合切断の過程を促進している可能性が示唆された (entry 1 vs 2)。

Table 22. Allylic C-H Alkylation using Nitroketone as a Nucleophile

entry	catalyst ^a		Oxidant	% yield ^b
	L	M ¹ , M ² source ^a		
1	L11	Pd(OAc) ₂	BQ	19
2	L11	Pd(OAc) ₂	2,6-DMBQ	7
3	White's cat. (32 /Pd ^{II} cat.)		BQ	22
4	White's cat. (32 /Pd ^{II} cat.)		2,6-DMBQ	14

^a L-M¹/M² catalyst was prepared in situ by mixing L and Pd(OAc)₂ (20 mol %) with other reagents. ^b These yields were calculated from the ratio of starting materials and products.

第2章第4節

本反応の不斉制御を目指し、White らが 2014 年に報告した反応^{34d}を参考に、 α 位にメチル基を導入したニトロケトン **69a**、ニトロエステル **69b**、ニトロスルホン **69c** を求核剤として用いた (Table 23)。しかしながら、いずれの求核剤においても目的物 **70** は観測されず (entries 1, 3, 5)、 α 位の脱プロトン化を期待して塩基を触媒量添加しても効果はなかった (entries 2, 4, 6)。

Table 23. Allylic C–H Alkylation using α -Methyl Nitro Compounds

Ph-CH=CH2
62

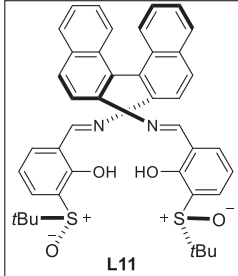
+

EWG-C(Me)-NO2
69
(2 equiv.)

→

Ph-CH=CH-C(Me)(EWG)-NO2
70

L11 (10 mol %)^a
 Pd(OAc)₂ (20 mol %)
 2,6-DMBQ (1.5 equiv.)
 base (10 mol %), Ar
 dioxane, 45 °C to 60 °C
 >24 h

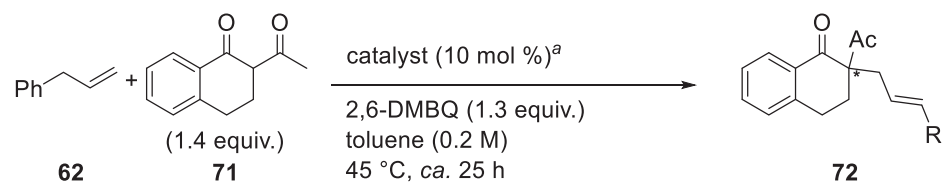


entry	EWG	base	% yield
1	COPh 49a	-	N.D.
2	COPh 49a	DIPEA	N.D.
3	CO ₂ Et 49b	-	N.D.
4	CO ₂ Et 49b	DIPEA	N.D.
5	SO ₂ Ph 49c	-	N.D.
6	SO ₂ Ph 49c	DIPEA	N.D.

^aL-M¹/M² catalyst was prepared in situ by mixing L and Pd(OAc)₂ (20 mol %) with other reagents. ^bThe product was detected by ¹H NMR and GCMS analysis.

次に、Trost らの報告を参考に^{41a}、アセチルテトラロン **71** を求核剤として用いた (Table 24)。配位子のジアミン骨格を検討したが、**L1**, **L2**, **L4–L7**, **L10**, **L11** においても反応は進行しなかった。**L7**, **L11**を用いた際にわずかながら目的物が観測されたが、痕跡量であり、ここで検討を中断した。

Table 24. Allylic C–H Alkylation using Acetylacetone as Nucleophile



entry	catalyst		% yield ^b
	L	M ¹ , M ² source ^a	
0	White's cat. (32 /Pd ^{II} cat.)		38
1	L1	Pd(OAc) ₂	N.D.
2	L2	Pd(OAc) ₂	N.D.
3	L4	Pd(OAc) ₂	N.D.
4	L5	Pd(OAc) ₂	N.D.
5	L6	Pd(OAc) ₂	N.D.
6	L7	Pd(OAc) ₂	trace
7	L10	Pd(OAc) ₂	N.D.
8	L11	Pd(OAc) ₂	5

^aL-M¹/M² catalyst was prepared in situ by mixing L and Pd(OAc)₂ (20 mol %) with other reagents. ^bThe product was detected by GCMS analysis.

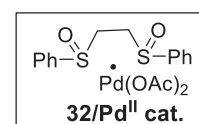
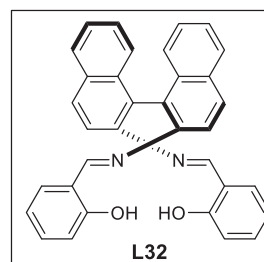
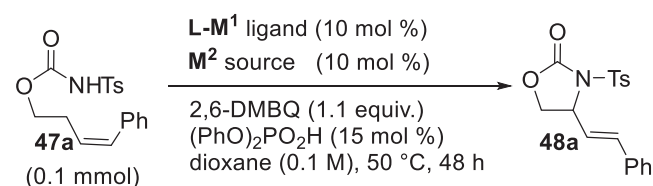
第3章 アリル位 C-H アミノ化反応に対する反応機構の考察

第1節 推定触媒構造

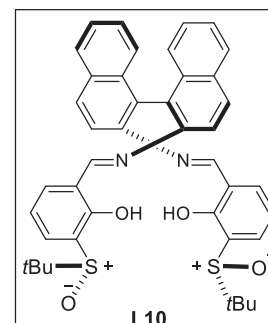
1. コントロール実験

触媒活性種を考察するため、スルホキンドを持たない配位子 **L32-Cu** と Pd(OAc)₂ を用いたところ、全く反応は進行せず、スルホキンド配位子の重要性が示唆された (Table 25, entry 1)。また、**L32-Cu** と White が報告したアキラルなビススルホキンド-Pd 触媒 (**32/Pd^{II} cat.**) を組み合わせても不斉が制御できないことから、シッフ塩基配位子上に組み込まれたキラルスルホキンドが重要であると考えられる (entry 2)。ビススルホキンド-Pd 触媒のみでも低収率であり (entry 3)、Cu(OAc)₂ を加えても収率は改善しなかった (entry 4)。Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂ のみでは全く目的物は得られず、スルホキンド配位子の配位により反応が促進されていることがわかった (entries 5, 6)。また、キラルスルホキンド構造を持つシッフ塩基配位子 **L10** を用いても、パラジウム非存在下では反応が進行せず (entry 7)、また M^I 金属として Pd を導入した錯体においても反応が進行しなかった (entry 8)。これらの結果から、シッフ塩基触媒上のキラルスルホキンドが Pd に配位した複核錯体の構造が重要であることが推測される。ただし、M² 金属として Cu(OAc)₂ を加えると、やや選択性は劣るものの entry 0 と同程度の収率で反応が進行した (entry 9)。M^I 金属として導入された Pd が系中で外れ、M^I = Cu, M² = Pd の錯体が生じているのではないかと推測している。この過程で L-Pd/Pd 錯体が生じ、選択性が低下したと推測している (Table 13, entry 7 を参照)。

Table 25. Control Experiments



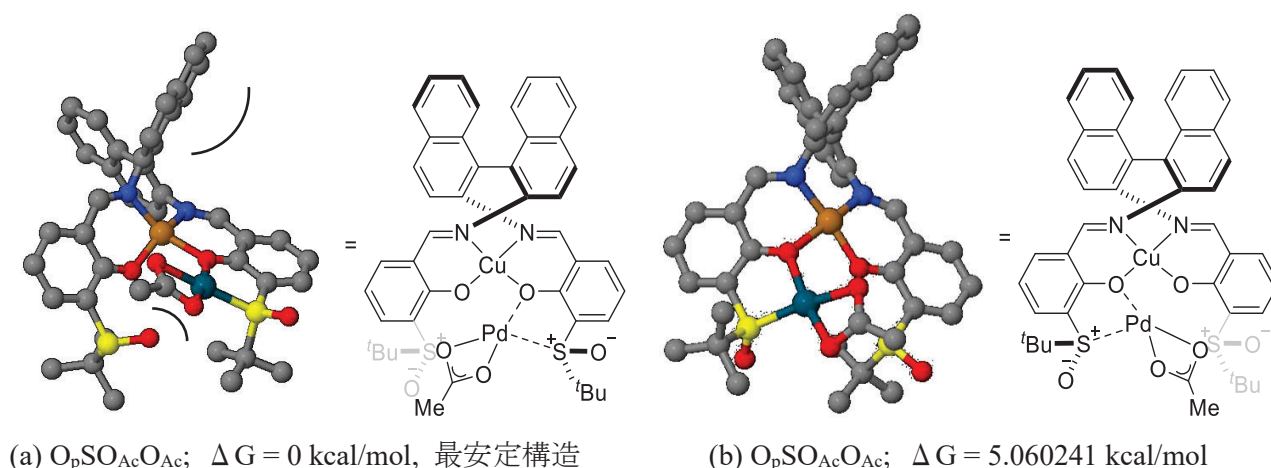
entry	L-M ^I ligand		M ² source	yield (%)	ee (%)
	L	M ^I source			
0	L10	Cu(OAc) ₂	Pd(OAc) ₂	56	80
1	L32	Cu(OAc) ₂	Pd(OAc) ₂	ND	-
2	L32	Cu(OAc) ₂	32/Pd^{II} cat.	7	-1
3	-	-	32/Pd^{II} cat.	14	0
4	-	Cu(OAc) ₂	32/Pd^{II} cat.	9	0
5	-	-	Pd(OAc) ₂	ND	-
6	-	-	Pd(dba) ₂	ND	-
7	L10	Cu(OAc) ₂	-	ND	-
8	L10	Pd(OAc) ₂	-	ND	-
9	L10	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	51	55



^aL and M^I source were mixed in THF at 40 °C and removed solvent to prepare L-M^I.

2. 触媒構造の計算

スルホキシドがどのようにパラジウムに配位しているかを調べるため、配位子 **L10-Cu/Pd(OAc)** 錯体の安定配座を DFT 計算により調査した。錯体上のアセテートを一分子としたモノカチオン性錯体を用いた理由は、これまで報告されたビススルホキシド配位子 **32** や SOX 配位子 **36**, その他既存のキラルスルホキシド配位子²¹ が Pd へ二座で配位すると考えられており、かつ C-H 結合切断の際の触媒活性種は、Pd の 4 つの配位場のうち 1 つをアセテートが占め、一つを基質が占めた構造であると推測したためである。なお、これまでの検討においてリン酸の添加が選択性に影響を及ぼす系も見つかっており (Table 14)、C-H 引き抜きの際にアセテートではなくリン酸アニオンが関与している可能性があるため、本計算結果は大まかな触媒構造の推定のための利用に留まる。Grimme らにより報告された crest 2.9 program⁶² と xtb 6.2.3 program⁶³ を用いて、初期配座探索を行い、69 の構造を得た。そのうち、1. Cu が N,N,O,O 配位を受け、2. Pd に配位する原子が異なる 10 の構造を抽出し、それぞれ M06L/def2SVP 計算レベルでギブス自由エネルギーを見積もった。その結果を Figure 17 に示す。各構造の下には、構造番号、Pd への配位形式 (フェノキシド酸素 = O_p, スルホキシド酸素 = O_s, スルホキシド硫黄 = S, アセテート酸素 = O_{Ac}) と、最も安定な構造 (Figure 17a) と比較した際のギブスエネルギー差を記載している。比較により、一方のフェノキシドの酸素原子とスルホキシドの硫黄原子がシスで配位した (Figure 17a) の構造が最も安定であることがわかり、White らが報告したスルホキシドの硫黄原子が二座で配位するビススルホキシド配位子 **32** よりも、オキサゾリンの窒素原子とキラルスルホキシドの硫黄原子の二座で配位する SOX 配位子 **36** に近い構造を取ることがわかった (Figure 17a vs 17e, 17f)。最も安定であった触媒構造 Figure 17a は、Pd へ配位しないほうのスルホキシドが立体的に Pd 平面の背面をブロックするような構造を取っている。また、ビナフチル骨格のナフチル基が錯体上部に壁を作っており、Pd 周囲の立体的環境を制御しているのではないかと推測される。



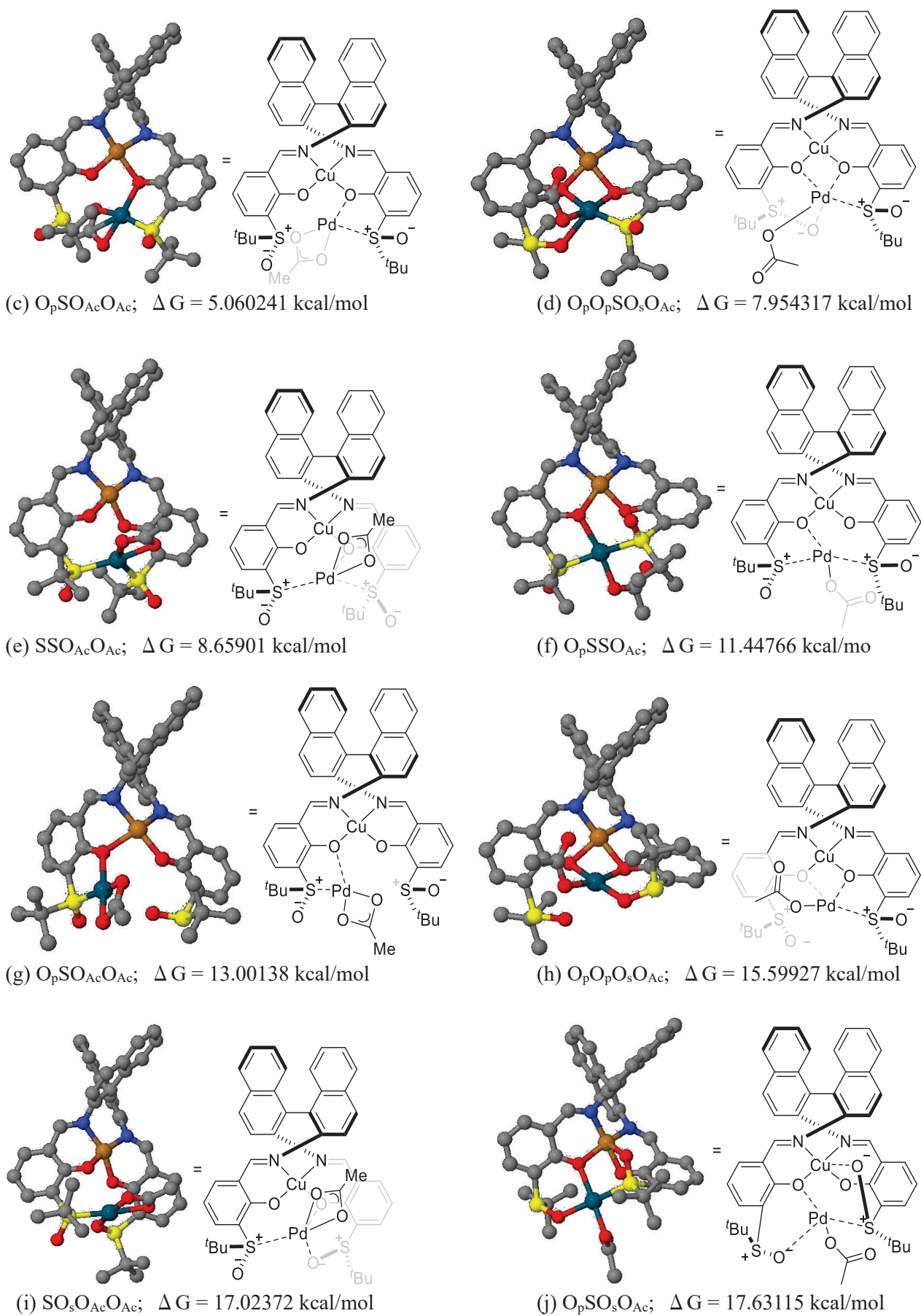
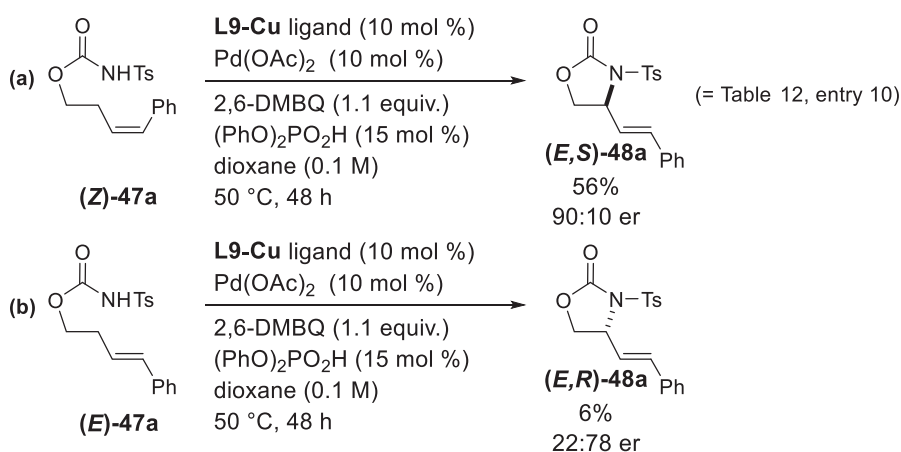


Figure 17. Calculation of the Plausible Structures of L10-Cu/Pd(OAc) Complex

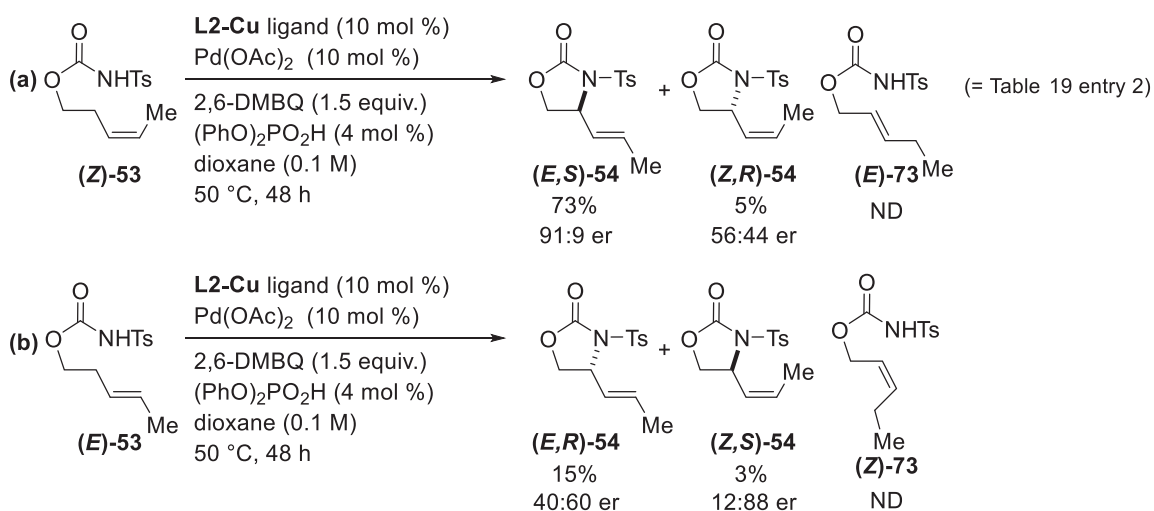
第2節 想定反応機構

1. 立体選択性

本節では反応機構に関する考察を、今回有用性を示すことができた内部オレフィンの基質 **47a**, **53** (第2章第3節) の結果をもとに行う。内部オレフィン基質は、より反応性の良好な *Z* 体の原料を用いてこれまで検討を行ってきた。末端にフェニル基を有する基質 **47a** では、*Z* 体の原料(**Z**-**47a**) を反応条件に付すとアミノ化体(**E,S**-**48a**) が得られると前章において述べた (Scheme 29a, 第2章第3節, Table 12, entry 10 と同じ)。一方、*E* 体の原料(**E**-**47a**) を出発原料とし、同一反応条件に付すと、生成物エナンチオマー比が *Z* 体の原料(**Z**-**47a**) から生じる生成物とは逆の *R* 体の生成物(**E,S**-**48a**) が主生成物として得られることがわかった (Scheme 29b)。

Scheme 29. Allylic C–H Amination of Phenyl Substituted (*Z*- and *E*-)Alkenes

同様に末端にメチル基を有する基質 **53** を *Z* 体と *E* 体で比較すると、*Z* 体の原料(**Z**-**53**) からは生成物(**E,S**-**54**, **Z,R**-**54**) が、*E* 体の原料からは生成物(**E,R**-**54**, **Z,S**-**54**) が得られ、立体選択的に生成物が得られた (Scheme 30)。さらに、*E* 体の主生成物と *Z* 体の主生成物で絶対立体配置が逆転する傾向がみられた。本節では、この立体選択性をもとに本アミノ化反応の反応機構について考察する。

Scheme 30. Allylic C–H Amination of Methyl Substituted (*Z*- and *E*-)Alkenes

2. 想定メカニズム

2 価の Pd 触媒および酸化剤存在下、アルケン化合物への求核剤の付加反応は、同一反応条件下で二つの反応が競合する。一つ目の機構が、これまで想定していたアリル位 C-H 活性化の機構 (Figure 18, path A) である。本機構では、2 価の Pd 触媒がオレフィンに配位し (I-1)、アリル位の C-H 結合が切断されて求電子的な π -アリルパラジウム中間体 I-2 が生じる。続いて、生じた π -アリルの末端及び内部のいずれかの炭素に求核剤が付加し、末端に付加すると直鎖型の生成物 (TM-4) が、内部に付加すると分岐型の生成物 TM-5 が生じる。二つ目の機構が、Nucleopalladation と続く β -水素脱離による求核剤の付加機構である (Figure 18, path B)。本機構では、初めに 2 価の Pd が配位したオレフィン I-1 へ求核剤が付加し、Markovnikov 付加により中間体 I-3 が、*anti*-Markovnikov 付加により中間体 I-4 が生じる。この中間体において、Pd が β 位水素と脱離し、中間体 I-3 からは TM-1 および TM-2 が、中間体 I-4 からは TM-3 および TM-4 が生じる。この機構は H₂O を求核剤とした際の Wacker 酸化反応において古くから研究され、近年では窒素求核剤を用いた Aza-Wacker 反応なども精力的に研究されている⁶⁴。

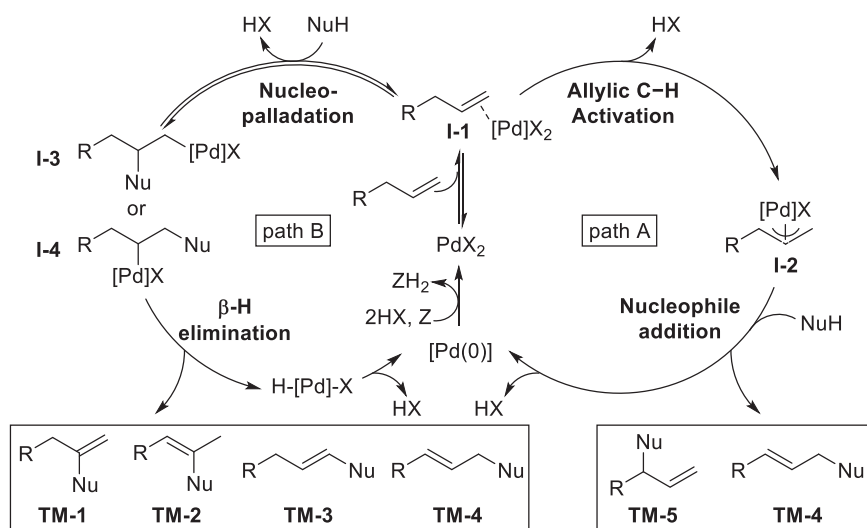
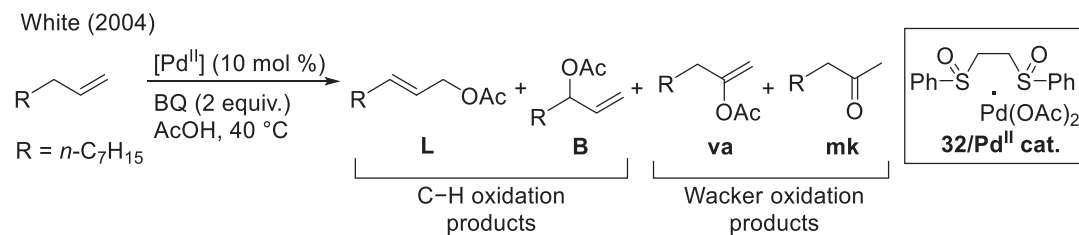


Figure 18. Possible Paths for the Oxidative Pd^{II}-Catalyzed Addition of Nucleophiles to Alkenes^{35h}

White らは 2004 年、末端オレフィンに対し、AcOH 溶媒中 2 価の Pd 触媒を用いると、Wacker 酸化型の反応が進行しアセトキシ化体 **va** およびケトン **mk** が生成するが (Table 26, entry 1)、DMSO 溶媒やビススルホキシドなどのスルホキシド源を Pd 触媒の配位子として添加すると、Wacker 酸化型の反応に対してアリル位 C-H アセトキシ化反応が優先し、直鎖型生成物 **L** と分岐型生成物 **B** が得られることを見出した (entries 2, 3)³¹。このように、競合する二つの経路は、配位子や反応条件によって主な反応経路が変わることが知られている。一般的に、より電子不足な Pd 金属を用いると C-H 結合切断の機構が優先することが知られており^{54b}、スルホキシド配位子には π 逆供与結合により Pd 金属の電子密度を低下させ、選択性を逆転する効果があるのではないかと推測される。また、窒素求核剤の場合には、窒素をスルホニル基等の電子求引基で保護し、求核性を低下させた際にも C-H 結合切断の過程がより優先しやすくなることが知られている^{33a, 65}。

Table 26. Effect of DMSO and Bis-sulfoxide Ligand on the Pd(II)-Catalyzed Allylic C–H Oxidation³¹

entry	[Pd ^{II}]	% yield (GC)			
		L	B	va	mk
1	Pd(OAc) ₂	3	5	17	14
2	Pd(OAc) ₂ , DMSO (as solvent)	40	2	3	6
3	32/Pd^{II} cat. (10 mol %), CH ₂ Cl ₂ (as solvent)	8	66	<1	<1

Table 26 の結果では、C–H 結合切断の機構と Wacker 酸化型の機構で得られる生成物が異なり、反応機構の区別が可能である。しかしながら、Figure 18 の生成物 **TM-4** のように、基質によってはどちらの機構からも同一の生成物が生じる場合がある。これまでアリル位 C–H 結合活性化反応は数多く報告されてきたが、その主な反応経路がどちらの機構であるか度々議論になってきた。

多くの場合、C–H 結合切断の機構に特徴的な、 π アリル Pd 中間体を観測または単離して、 π -アリル Pd 中間体に対して求核剤を付加させることにより、アリル位 C–H 結合切断の過程が含まれることが証明されてきた。 π -アリル Pd の ¹H NMR による観測および単離は、その後の求核付加の段階を抑制することで達成される。例えば、分子間反応においては、求核剤を添加しない条件において π -アリル Pd を単離することができる⁵¹。また、BQ^{34a, 34b, 35b}、アセテート等の塩基^{35a}など、求核付加を促進する試薬を添加しない条件においても π -アリル Pd で反応を止めることができる。しかしながら、 π アリル Pd 中間体の安定性は基質ごとに異なり、すべての基質に適用できる手法ではない。

π -アリル Pd 中間体の観測以外にも、実験的に反応機構の特定が試みられてきた。White らは、末端オレフィン **74** を用いた分子内アミノ化反応において、内部にオレフィンを異性化させた基質 **75**, **76** を同一の反応条件に付し収率や選択性を比較したところ、末端オレフィン **74** は反応時間を延長しても目的物のジアステレオ選択性が変化しないのに対し (Table 27, entry 1)、異性化体 **75** は時間経過に伴って選択性が低下することを示した (entries 2,3)^{33a}。これはアミノパラデーション機構の進行に伴い、Pd–H 種が生じたためにアルケンが系中で異性化しているためだと彼女らは考察している。一方、末端オレフィン **76** の反応系中で異性化体は確認されず、またジアステレオ選択性にも変化がないことから、Pd–H 種が生成するアミノパラデーション機構ではなく、アリル位 C–H 結合切断の機構であると結論を出している。そのほかにも、D 化原料を用いた反応機構の特定も報告されている^{47, 51a, 66, 67, 68}。

Table 27. Testing for a Possible Aminopalladation Mechanism^{33a}

White (2007)

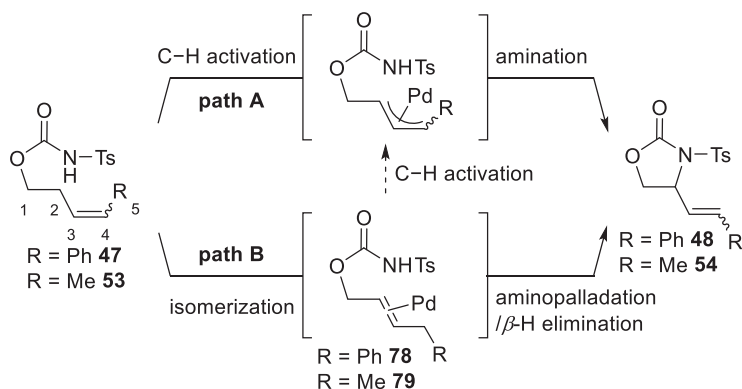
74 **75** **76** **77**

^a 2-phenyl-1,4-benzoquinone

entry	olefin isomer	Isolate yield (%)	5 h dr (<i>anti/syn</i>)	72 h dr (<i>anti/syn</i>)
1	α -olefin 74	20	9:1	8:1
2	<i>E</i> -olefin 75	9	13:1	11:1
3	<i>Z</i> -olefin 76	72	6:1	6:1

今回の分子内アミノ化反応の内部オレフィン基質 **47**, **53** においては、アリル位 C-H 結合活性化の機構 (Figure 18, Path A) で反応が進行すると、2 位の C-H 結合が切断されると 2 位の炭素もしくは 4 位に窒素が付加した 5 員環、7 員環生成物が、R = Me の基質 **53** においては 5 位の C-H 結合が切断されると 3 位の炭素もしくは 5 位に窒素が付加した 6 員環、8 員環生成物が生じる (Scheme 31, path A)。一方、アミノパラデーシオンの機構 (Figure 18, Path B) で進行すると、3 位の炭素に窒素が付加した 6 員環生成物および 4 位の炭素に窒素が付加した 7 員環生成物が得られる。検討において、ほとんどの場合で 5 員環生成物しか得られておらず、基質 **47**, **53** からの直接的アミノパラデーシオン機構は否定される。しかしながら、オレフィンの内部への異性化が生じると、アミノパラデーシオン機構による 2 位への窒素の付加が可能になり、C-H 結合切断の機構で得られる 5 員環生成物と同一の生成物 **48**, **54** が生じる (Scheme 31, path B)。オレフィンの異性化は、Pd ブラックや Pd ナノパーティクル、Pd-H により進行することが知られており、メカニズムの詳細は明らかにされていないものの、アリル位 C-H 官能基化反応の条件においても異性化する系が知られている^{35k,68,69}。ゆえに、本基質において異性化体 **78**, **79** を経由しない場合、アミノパラデーシオン機構により目的物が生じないことが証明できる。ただし、たとえ異性化体を経由して進行していても、アミノパラデーシオン機構により進行するとは限らない (Scheme 32, 点線矢印)

Scheme 31. Plausible Mechanisms of Allylic Amination

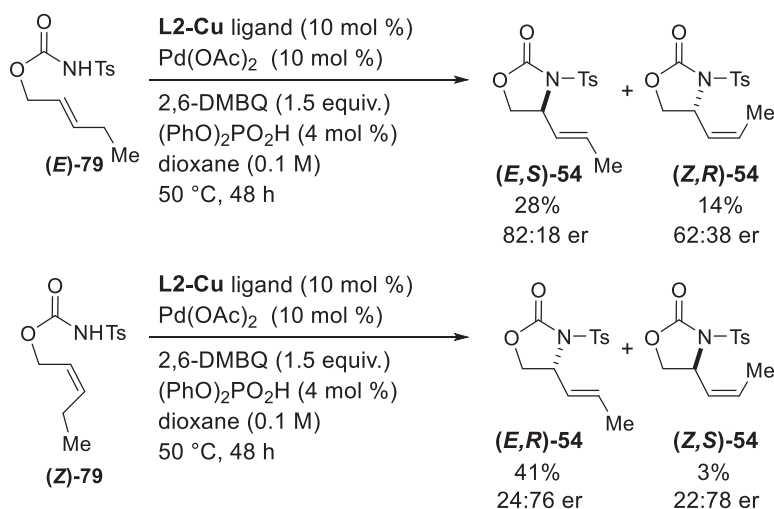


3. 実験結果からの考察：C-H 活性化機構 vs アミノパラデーション機構

今回開発した触媒系においても、これら二つの機構のどちらで進行しているのかを調べるため、 ^1H NMR による π -アリル Pd 中間体の観測を試みたが、ピークを同定することができなかった。そこで、異性化体の経路の有無を調べる White らの実験 (Table 26) を参考に、本反応においても異性化体を経由するかどうかを調査した。異性化体の調製が容易であるため、以下の実験は末端にメチル基を有する基質 **53** およびその異性化体 **79** を用いた。

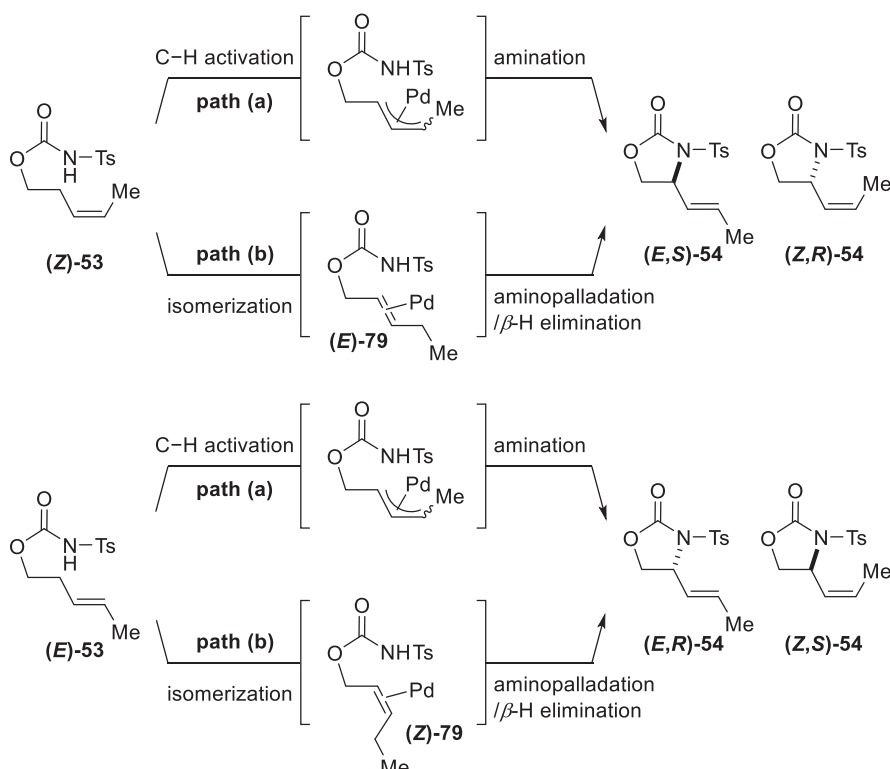
まず初めに、異性化体 **79** を同一反応条件に付して、同一の生成物が生じるかどうかを調べた (Scheme 32)。末端にメチル基を有する基質の異性体 (*E*)-**79**、(*Z*)-**79** をそれぞれ調製し、アミノ化反応の反応条件に付したところ、異性化体 (*E*)-**79** からは、基質 (*Z*)-**53** から得られる生成物と同一の生成物 (*E,S*)-**54** が 28% 収率、82:18 の選択性で得られ、また (*Z,R*)-**54** が 14% 収率、62:38 の選択性で得られた。また、異性化体 (*Z*)-**79** からは、基質 (*E*)-**53** から得られる生成物と同一の生成物 (*E,R*)-**54** が 41% 収率、24:76 の選択性で得られ、また (*Z,S*)-**54** が 3% 収率、22:78 の選択性で得られた (基質 **53** の結果は Scheme 30 参照)。

Scheme 32. Amination Reactions from Alken Isomers



本結果を、Scheme 30 の結果と比較すると、(*Z*)-**53** から得られる主生成物の立体と異性体 (*E*)-**79** から得られる主生成物の立体が同一であり、(*E*)-**53** から得られる主生成物の立体と異性体 (*Z*)-**79** から得られる主生成物の立体が同一であった。ゆえに、Scheme 30 の基質 **53** の反応が異性化体 **79** を経由する場合、(*Z*)-**53** が (*E*)-**79** へ、(*E*)-**53** が (*Z*)-**79** へ立体選択的に異性化していると考えられる (Scheme 33)。この仮説を前提に、以下三つの理由から総合的に判断し、異性化体を経由するかどうかを考察する。

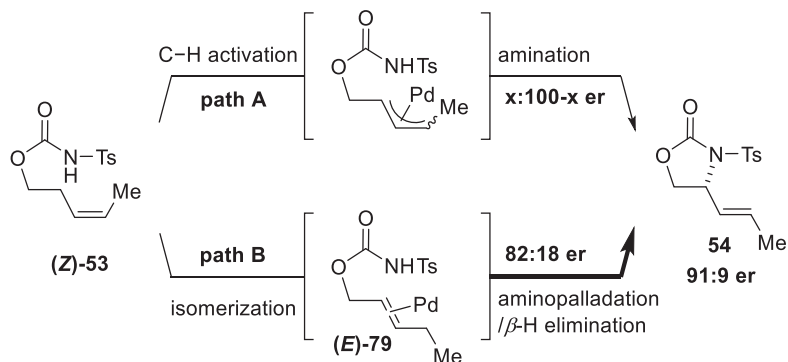
Scheme 33. Plausible Stereoselective Isomerization



まず一つ目は、アミノ化反応において異性化体が観測されない点について考察する。異性化体 **(E)-79** から得られるアミノ化体の収率が 28%に留まることから、異性化体 **(E)-79** から目的物を生じる反応速度は高くないと考えられる。ゆえに、もし Scheme 30 の反応が異性化体を経由する機構で進行するならば、反応系中に残存する異性化体が観測されると予想されるが、反応終了後に異性化体 **(E)-79** は全く観測されず、15 時間で反応を止めても原料 **53** のみが残存した。この結果から、**(E)-79** への立体選択的な異性化は起きていない可能性が高いと考えられる。ただし、異性化体 **(E)-79** のオレフィンが Pd へ配位する過程が律速である可能性があり、異性化体からの反応速度が遅いとは断言できない。

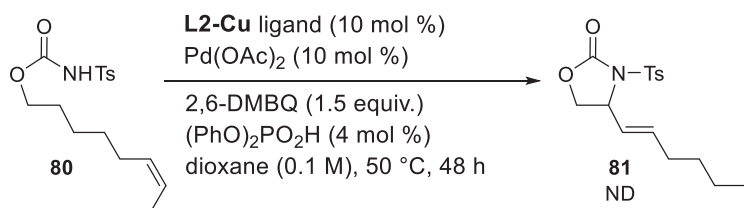
二つ目は、異性化体 **(E)-79** を反応させたときの生成物の選択性 82:18 と、実際にアミノ化反応で得られる生成物の 91:9 の選択性が異なる点から考察する。本アミノ化反応が、C-H 活性化の機構と異性化体を経由する機構の両方で進行する場合、得られる生成物の *S* 体と *R* 体の比率 (91:9) は、C-H 活性化の生成物比率 (選択性は不明) \times path A で進行する割合 + 異性化体からの生成物の比率 (82:18) \times path B で進行する割合により算出される (Scheme 34)。仮に一つ目の考察を考慮せず、path A の機構で 50%、path B の機構で 50%進行する場合、反応生成物が 91:9 の選択性で得られるためには、C-H 活性化が 100:0 の完璧な選択性で進行する必要がある。さらに、*Z* 体原料が *E* 体の異性化体に異性化する際に、わずかにでも *Z* 体の異性化体が生じると、*Z* 体の異性化体は逆の立体の生成物を生じるため、path B から得られる生成物の選択性はさらに低下する。ゆえに、本反応は C-H 活性化のパスが少なくとも、メジャーな反応経路であると推測している。

Scheme 34. Enantioselectivity of Path A and Path B



最後に、異性化が反応系中でどのくらい起こりやすいかを調べて考察した。遠隔位に C=C 二重結合構造を有する基質 **80** を同一条件下に付したところ、反応は進行せず、また異性化も進行しなかった (Scheme 35)。反応が少し進行しないと C=C 二重結合の異性化を促す Pd 種が生じない、窒素の近傍に C=C 二重結合が存在しないと異性化しないなどの可能性を否定できないが、異性化は起こりづらいと推測している。

Scheme 35. Isomerization from Remote Olefin

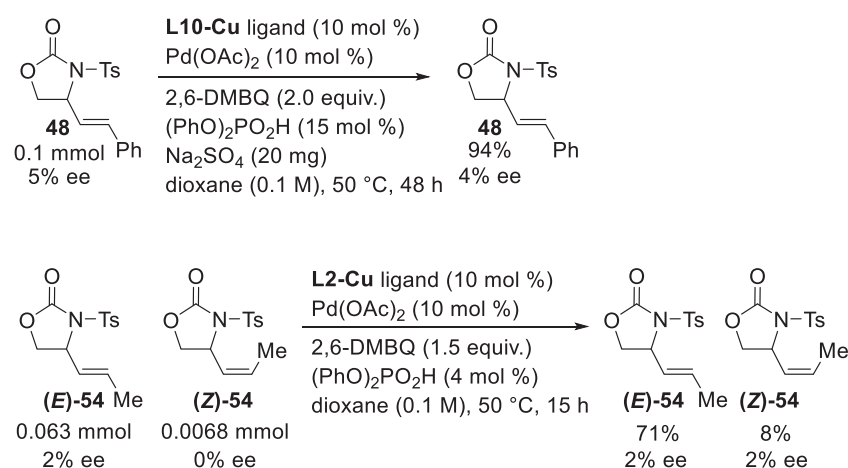


以上三つの理由から、異性化体を經由する可能性は低く、仮に異性化体を經由したとしてもアミノパラデーションではなくアリル位 C-H 結合切断の機構で進行していると推測している。

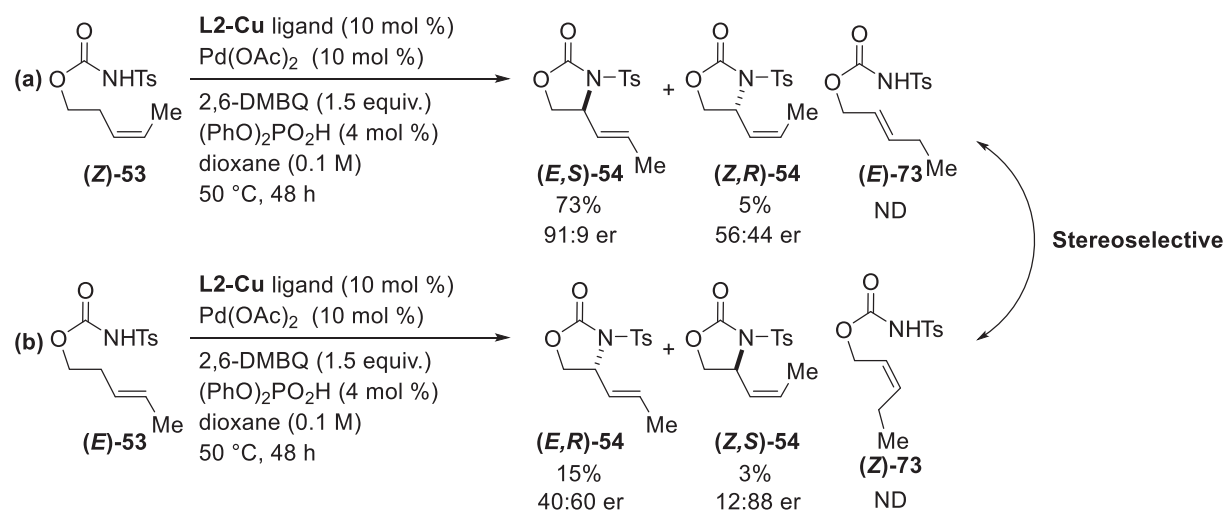
4. 実験結果からの考察：不斉決定段階

まず、内部オレフィンの基質を用いたアミノ化反応において光学分割が起こらないことを確認した。ラセミ体の生成物 **48** および **54** を反応条件に付し、分解および速度論分割の有無を調べたところ、末端にフェニル基を有する生成物 **48** において分解は見られず、エナンチオマー過剰率にも変化は見られなかった。また、末端にメチル基を有する生成物 **54** においても ¹HNMR から分解等は見られず、エナンチオマー過剰率にも変化は見られなかった。回収率が計 79%と低いのは、スケールが小さく実験手技による誤差だと考えている。

Scheme 36. Kinetic Resolution



以上の知見を元に、本反応が C-H 活性化の機構で進行すると仮定すると、Scheme 30 で得られた立体選択性 (Scheme 37 に再掲) は次のようなメカニズムで発現していることがわかる (Figure 19)。

Scheme 37. Allylic C-H Amination of Methyl Substituted (*Z*- and *E*-)Alkenes

まず、Scheme 30 の結果において、*E* 体生成物と *Z* 体生成物の優先絶対立体配置が逆であることから、*E* 体の生成物(**E**)-54 は *Z* 体の生成物(**Z**)-54 の異性化により生じているわけではないことがわかる。また、*Z* 体原料(**Z**)-53 からも、*E* 体原料(**E**)-53 からも *E* 体の生成物(**E**)-54 が主生成物として得られていることから、*Z* 体原料(**E**)-53 から生じる π アリルパラジウム中間体 π -1 と、*E* 体原料(**E**)-53 から生じる π アリルパラジウム中間体 π -2 はともに π - σ - π 異性化を十分に速くおこし、より熱力学的に安定な *E* 体の π アリルパラジウム π -2 からアミノ化が進行していると推測される。 π アリルパラジウム中間体において、Pd の乖離や π アリルの 2 量化などを経る立体のスクランブリングが起きないこと、C-N 結合形成の過程において、Inner-sphere 型の付加 (=Pd 上に窒素が付加し、還元的脱離が進行する機構) と Outer-sphere 型の付加 (=窒素求核剤が π アリル Pd 求電子剤に求核付加する機構、Figure 19 ではこちらの機構で記載している) が共存しないと仮定すると、 π アリルパラジウム中間体 π -1 からは立体特異的に生成物(**R,Z**)-54 が生じ、逆の立体の生成物(**S,E**)-54 は得られないことが古典的な辻トロスト反応の化学において知られている⁷⁰。同様に、 π アリルパラジウム中間体 π -2 からは立体特異的に生成物(**S,E**)-54 が、 π アリルパラジウム中間体 π -3 からは立体特異的に生成物(**S,Z**)-54 が、 π アリルパラジウム中間体 π -4 からは立体特異的に生成物(**R,E**)-54 が立体特異的に生じる。どの π アリルパラジウム中間体を経由するかは、切断される C-H 結合に依存する。*Z* 体の原料からは、C-H_a 結合が切断されると上段の π アリルパラジウム中間体 π -1 および π -2 が、C-H_b が切断されると下段の π アリルパラジウム中間体 π -3 および π -4 が生じる。*E* 体の原料からは、C-H_b が切断されると上段の π アリルパラジウム中間体 π -1 および π -2 が、C-H_a が切断されると下段の π アリルパラジウム中間体 π -3 および π -4 が生じる。仮に、C-H_a 結合と C-H_b 結合の切断エネルギー障壁が同一で、その後の N-C 結合形成課程で選択性が誘起されているとすると、*Z*、*E* いずれの原料からも共通の π アリルパラジウム中間体が生じ、原料の立体に関わらず同じ比率で生成物が得られるはずである。しかしながら、実際は *Z* 体の原料からは上部の生成物が、*E* 体の原料からは下段の生成物が主生成物として得られた。この実験結果は、本反応の選択性決定段階が、C-H 結合切断の過程であることを示唆している。

実際の結果を当てはめて考えると、*Z* 体の原料からは、(**R,Z**)-54 が 2.8%、(**S,E**)-54 が 66.4%、(**S,Z**)-54 が 2.2%、(**R,E**)-54 が 6.6%生じている。ゆえに、C-H_a 結合を切断して得られた π アリルパラジウムは 69%、C-H_b 結合を切断して得られた π アリルパラジウムは 9%であり、 π -1 と π -2 の平衡定数は $K_{Za} = 24$ 、 π -3 と π -4 の平衡定数は $K_{Zb} = 3$ と求められる。一方、*E* 体の原料からは、(**R,Z**)-54 が 0.36%、(**S,E**)-54 が 6%、(**S,Z**)-54 が 2.6%、(**R,E**)-54 が 9%生じている。ゆえに、C-H_b 結合を切断して得られた π アリルパラジウムは 6%、C-H_a 結合を切断して得られた π アリルパラジウムは 12%であり、 π -1 と π -2 の平衡定数は $K_{Za} = 17$ 、 π -3 と π -4 の平衡定数は $K_{Zb} = 3$ と求められ、*Z* 体の結果から求めた平衡定数と *E* 体の結果から求めた平衡定数は誤差の範囲であり、本結果が示した反応機構に矛盾がないことを示唆している。

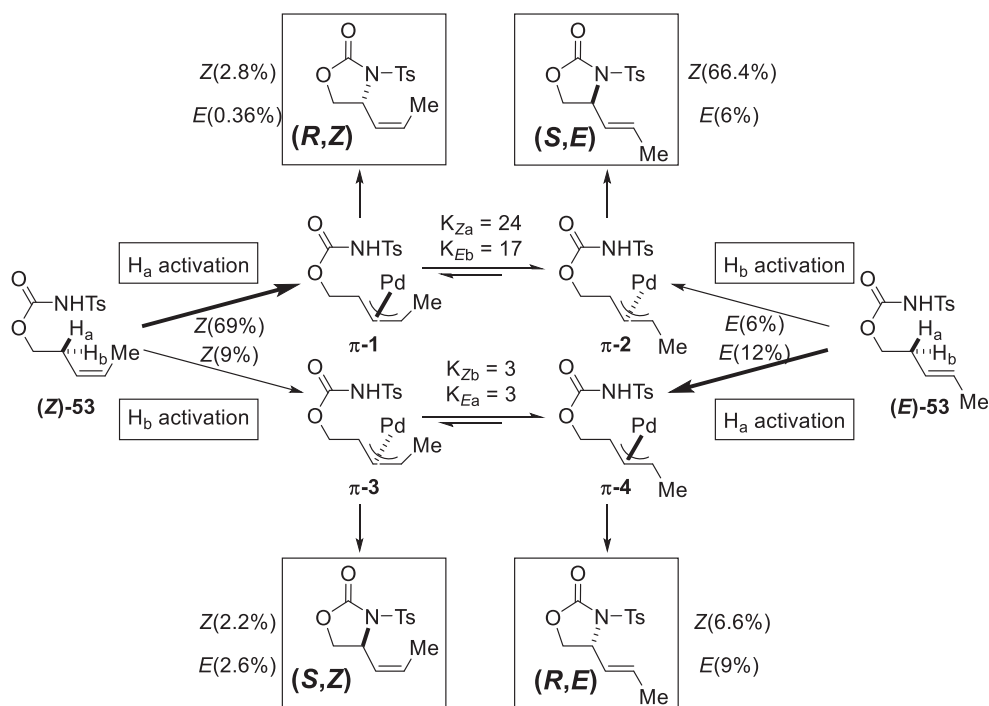
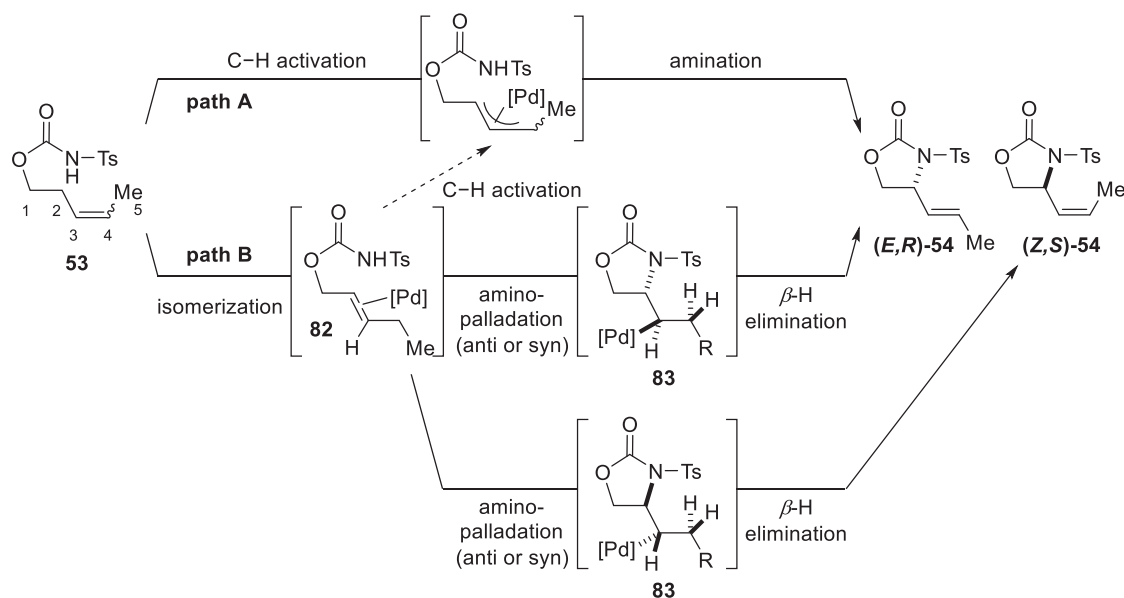


Figure 19. Plausible Mechanism of Allylic C–H Activation from (*Z*)-53 and (*E*)-53

なお、異性化と続くアミノパラデーションで本反応が進行している場合、生成物の絶対立体配置はアミノパラデーションの過程で、生成物の幾何異性は β -水素脱離の過程で決定する。不斉触媒は各過程においてそれぞれ立体を制御し、アミノパラデーションの過程で紙面奥側から窒素が付加した際は*E*体生成物が、紙面手前から窒素が付加した際は*Z*体生成物が生じるように立体を制御していることになる (Scheme 38)。

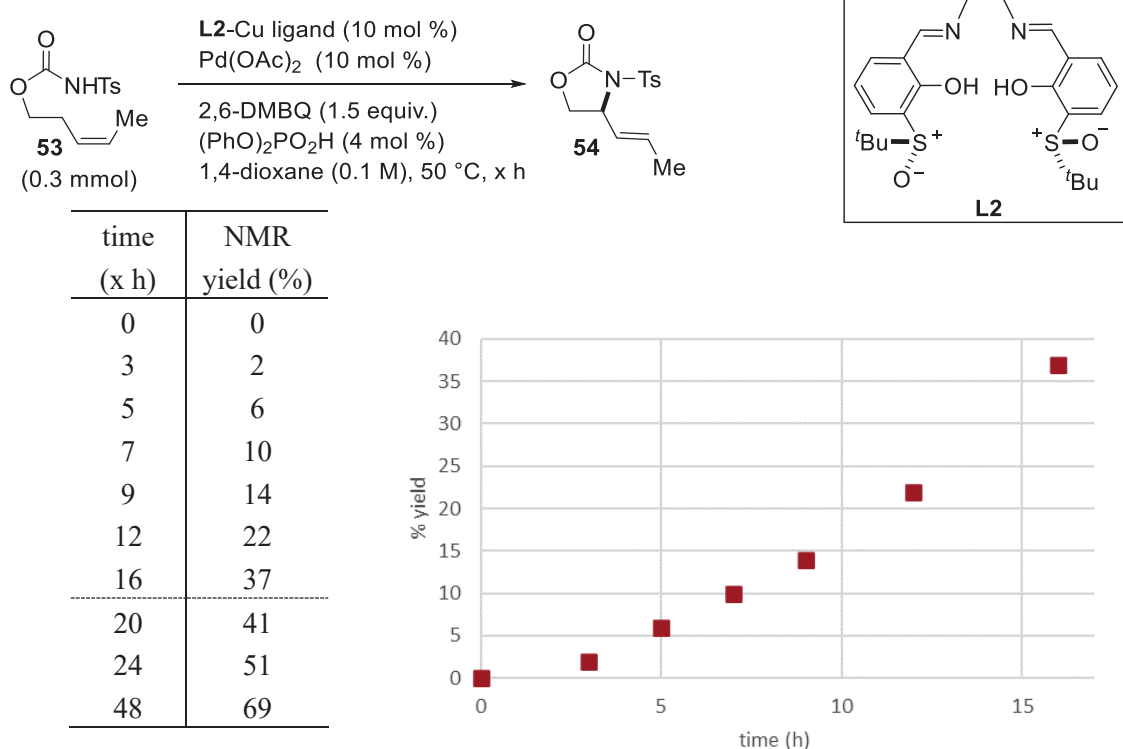
Scheme 38. Stereoselective Amination via Aminopalladation



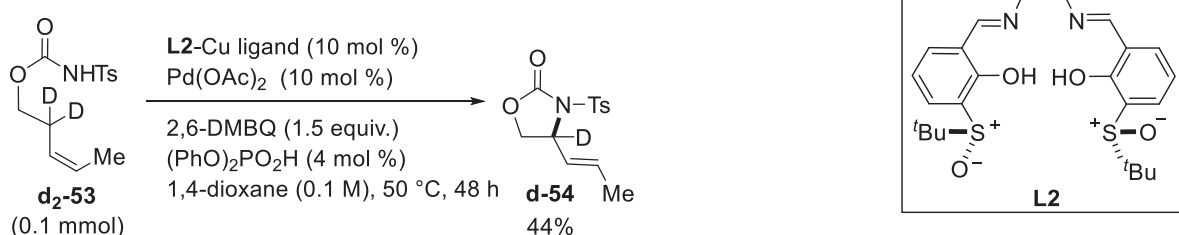
5. その他反応機構研究

反応機構についてより詳細な知見を得るため、KIE 実験の予備調査として、反応時間の経過に伴う収率変化を調査した。アルケン **53** を 0.3 mmol スケールで反応条件に付し、一定時間後 (3, 5, 7, 9, 12, 16, 20, 24, 48 時間後) の生成物の収率を算出した。その結果、本反応は初期速度が遅く、Induction period が存在することがわかった (Scheme 39, グラフは反応開始時から 16 時間後までの **2o** の収率をプロットした)。この結果から、初速を用いて正確な k_H/k_D 値を求めるのは難しいことがわかった。

Scheme 39. Time Course Experiment



反応の可逆性を調査するため、反応時間を 48 時間として D 化体を反応条件に付した (Scheme 40)。¹H NMR 解析により、H/D のスクランブリングは起きておらず、**d-54** が単一生成物として生じることがわかった (実験項参照)。したがって、Pd-H が系中で生じてオレフィンが異性化する反応機構の可能性は低いと推測される。また、窒素が付加する炭素上の重水素が水素に変換されていないことから、C-H 結合切断の過程が不可逆的な過程であると考えられる。

Scheme 40. H/D Scrambling Experiment Using **d**₂-**53**

第4章 Cp*Co 触媒による C-H アリル化反応

第1節 背景

アリル基を有する芳香族化合物は多くの生物活性物質や天然物にみられ、またアリル基そのものは様々な構造に変換可能であるため、芳香族アリル化反応の開発研究は古くから行われてきた。クロスカップリング反応はその代表例だが、芳香族の C-H 結合を直接官能基化することはできず、予めアリル基導入部分に適切な官能基を導入する必要があった (Figure 20a)⁷¹。多工程かつ量論量の廃棄物が生じる本法よりも原子効率の高い手法として、不活性な芳香族 C-H 結合を直接アリル化する方法の開発が望まれている。Friedel-Crafts アリル化反応は芳香族化合物に直接アリル基を導入する古典的な手法だが、過剰なアリル化、基質の電子的制約が問題であった (Figure 20b)⁷²。近年、これに代わる直接的アリル化法として、遷移金属触媒を用いた C-H 官能基化反応によるアリル化反応が盛んに研究されている (Figure 20c)⁷³。本反応は位置選択的なモノアリル化が可能であるという利点を有し、これまで Ru⁷⁴, Pd⁷⁵, Re⁷⁶, Ir⁷⁷, Mn⁷⁸, Ni⁷⁹, Fe⁸⁰, Cu⁸¹, Rh^{82,83,84,85,86,87,88,89} 触媒を用いたアリル化が報告されてきた。

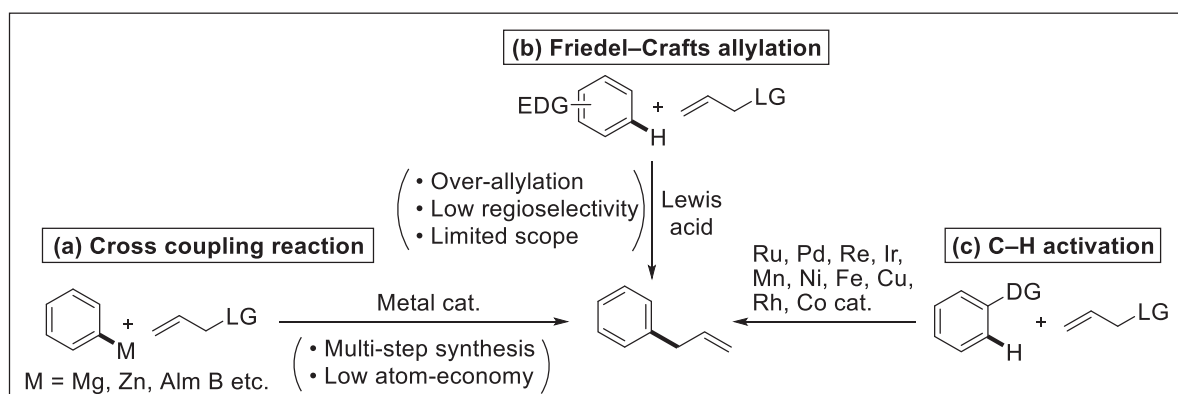
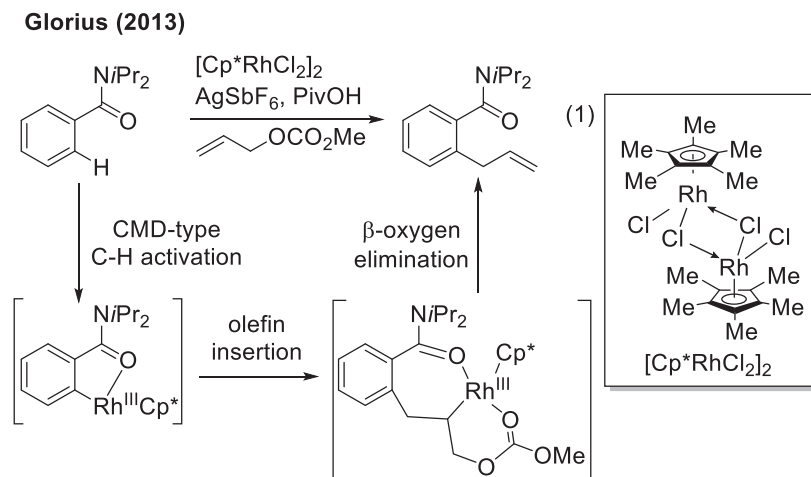


Figure 20. Aromatic C-H Allylation Reactions

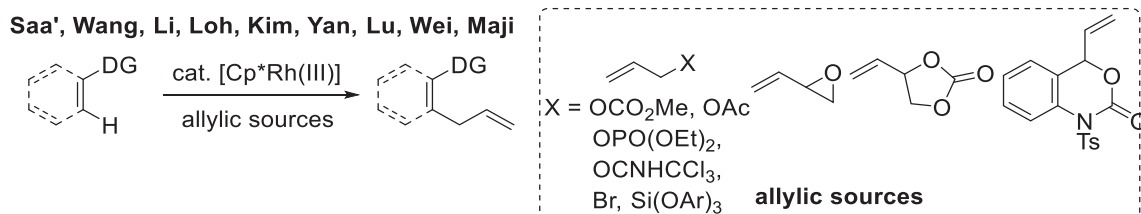
様々な金属によるアリル化反応が報告されてきたが、中でも Cp*Rh(III)触媒を用いたアリル化反応は温和な条件下で反応が進行する点において優れている。2013年に Glorius らがアリルカーボネートによるアリル化反応を報告して以来 (Scheme 41)^{84a}、多くのグループが開発に取り組んでいる。本反応では、三価の Rh 触媒が芳香族の C-H 結合を直接活性化し、生じたローダサイクル中間体にアリル化剤の不飽和二重結合が挿入、続く β -O 脱離によりアリル化体を得られる。Heck 型のアルケニル化反応ではなくアリル化反応を優先させるためには、競合する β -H 脱離に対して β -X 脱離が選択的に起こる必要があり⁸⁵、Glorius らはカーボネートを脱離基として用いることで 6 員環遷移状態を経由する β -O 脱離を実現している。

Scheme 41. Aromatic C–H Alkylation with Cp*Rh(III) Catalyst



その後、2017年に至るまでに Cp*Rh(III)触媒によるアリル化反応は数多く報告され、アリルカーボネート⁸⁴以外にもアリルアセテート⁸⁶、アリルホスフェート⁸⁷、アリルハライド⁸⁸など、様々な脱離基を有するアリル化剤が使用できるようになった (Scheme 42)⁸⁹。また、Liらは 2-vinyloxiranes を⁹⁰、Wang, Kimらは 4-vinyl-1,3-dioxolane-2-ones をアリル化剤として用い⁹¹、開環を伴うβ-O脱離も反応の駆動力となることを示した。これらの成果により、本反応はインドール類縁体やヘテロアレーン化合物、ベンズアミド誘導体からアクリルアミドに至る幅広い基質に適用されてきた。

Scheme 42. Allylic Sources Used in C–H Alkylation



このように、Cp*Rh(III)触媒は C–H アリル化反応において優れた触媒活性を示すが、実用化を視野に入れた際には Rh 触媒の値段が高価であること、および脱離基や環構造を有する活性化されたアリル化剤を用いる必要があることが問題となった。

2013年に当研究室は Rh と同族原子でかつ Rh よりも安価な Co を利用し、Cp*Co(III)触媒が C–H 官能基化に利用できることを報告した (Figure 21)⁹⁰。中でも Cp*Co(CO)I₂ 錯体は Co₂(CO)₈ から 2 工程で容易に調製可能で (Scheme 43)^{90b}、空気中でも安定に取り扱いできるため、現在に至るまで Rh 触媒の代替として様々な C–H 官能基化反応に適用されてきた⁹¹。

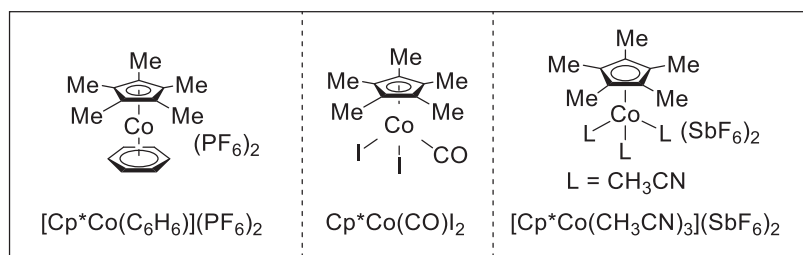
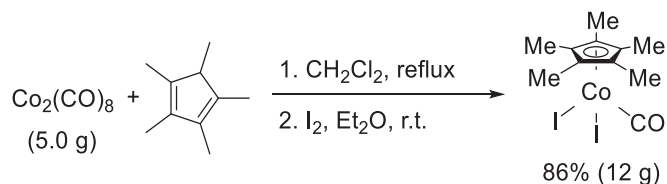


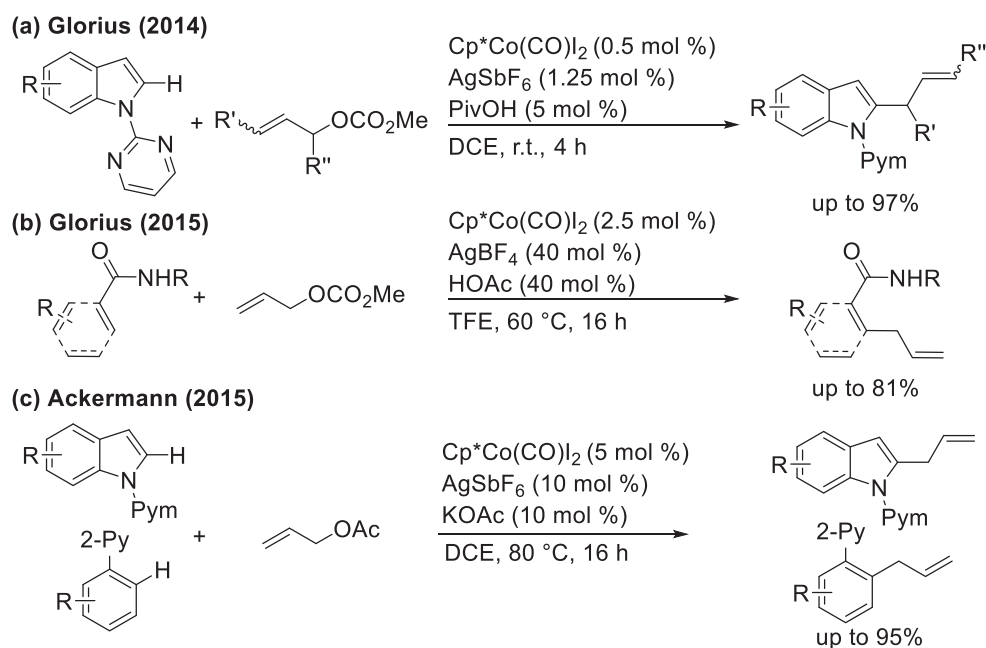
Figure 21. Cp*Co(III) Catalysts Used in C–H Activation Reactions

Scheme 43. Preparation of Cp*Co(III) Catalyst



Cp*Co(III)触媒を用いた C–H アリル化反応は 2014 年に Glorius らにより初めて報告された (Scheme 42a) ^{92a}。アリルカーボネートをアリル化剤として用い、ピリミジル配向基をもつインドールのアリル化を達成しており、Cp*Co(III)触媒は様々な置換インドールにおいて高い触媒回転数を発揮している。翌年同グループは基質適用範囲をベンズアミドやアクリルアミドにまで拡大した (Scheme 42b) ^{92b}。彼らは置換基を有するアリル化剤についても検討しており、 α 位に置換基を有するアリル化剤を用いると *E* 体、*Z* 体の混合物が得られ、 γ 位に置換基を有するアリル化剤を用いると γ 位で付加した生成物のみが選択的に得られることを示した。また 2015 年に Ackermann らにより、アリルアセテートをアリル化剤として用いた様々なヘテロアレン化合物のアリル化が報告された (Scheme 42c) ^{92c}。

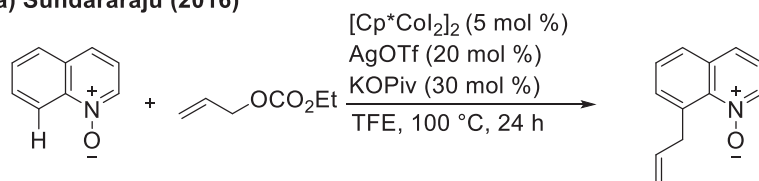
Scheme 44. Cp*Co(III)-Catalyzed C–H Allylation Reactions



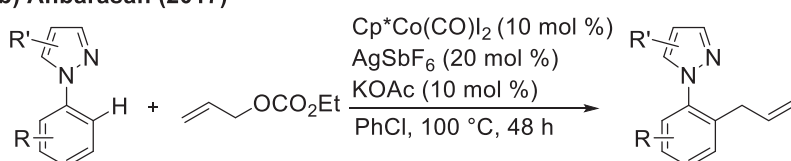
その後も Cp*Co(III)触媒存在下、アリルカーボネートをアリル化剤として用いたアリル化反応の報告は続き、2016年には Sundararaju らがキノリン-*N*-オキシドのアリル化を (Scheme 43a)^{92d}、2017年には Anbarasan らが *N*-フェニルピラゾールと 2-フェニルピリジンのアリル化を報告している (Scheme 43b)^{92e}。

Scheme 45. Following Reports of Cp*Co(III)-Catalyzed C–H Allylation Reactions

(a) Sundararaju (2016)



(b) Anbarasan (2017)

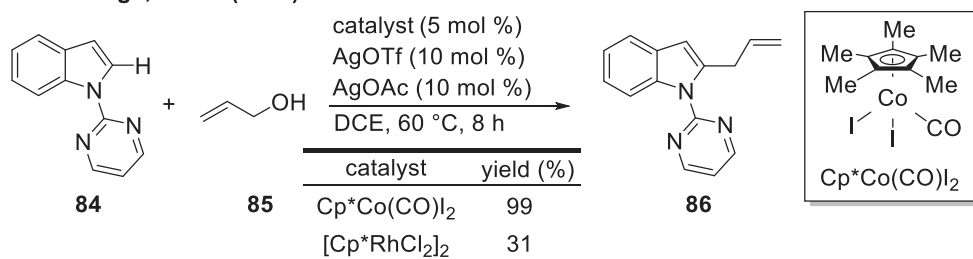


しかし、これまで報告されてきた Cp*Rh(III)触媒、Cp*Co(III)触媒によるアリル化は、いずれの触媒を用いた場合にも活性化されたアリル化剤を用いる必要があり、工程数や基質適用範囲の面で改善の余地を残していた。

2015年、当研究室は Cp*Co(III)触媒存在下、インドール **84** に対して活性化されていないアリルアルコール **85** を作用させてもアリル化反応が進行することを見出した (Scheme 44)⁹³。本反応は Cp*Co(III)触媒存在下では定量的に反応が進行するのに対し、Cp*Rh(III)触媒を用いた場合には低収率にとどまる。この報告は Co 触媒が Rh 触媒にはない特有の有用性を発揮した一例であり、前頁で紹介したような Rh 触媒の代替としての利用の範囲を超えた Co 触媒特有の反応といえる。

Scheme 46. Cp*Co(III)-Catalyzed C–H Allylation Reaction using Unactivated Free Allyl Alcohols

Matsunaga, Kanai (2015)



本反応において、メカニズム解析が行われており、次のような機構が提唱されている (Figure 22)⁹³。触媒前駆体である $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 触媒から AgOTf によるヨウ素の引き抜きがおこり、系中でアセテートが配位した $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{OAc})_2$ 錯体が生じる。ここからアセテート配位子が1つ脱離した3価のモノカチオン性コバルト種 (A) が本反応の触媒活性種だと考えられている⁹⁴。ここに基質 **1** の配向基が配位し (B)、concerted metalation-deprotonation 機構 (CMD 機構)⁹⁵ による C-H 結合の活性化を経由してメタラサイクル中間体 C を形成する。その後、アリルアルコール (85) の C=C 二重結合が挿入し (D)、続く β -ヒドロキシド脱離とリガンド交換により $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{OAc})$ (A) が再生する。DFT 計算の結果より、 β -ヒドロキシド脱離は β -ヒドリド脱離よりも 2.4 kcal/mol だけ有利であるため、 β -ヒドロキシド脱離が優先して進行すると述べられている。

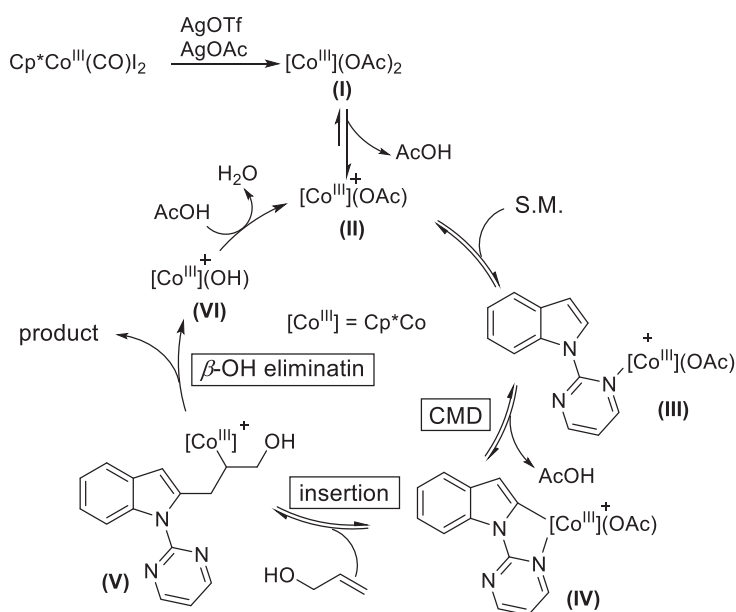
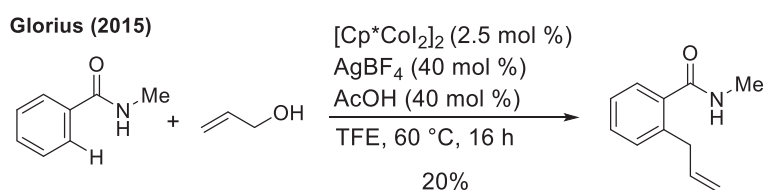


Figure 22. Plausible Catalytic Cycle of Dehydrative Direct C–H Allylation with Unactivated Free Allyl Alcohols via β -Hydroxide Elimination

本反応はアリル化剤をアセテートやカーボネートとして活性化する必要がないため、工程数の削減に寄与し、また反応後生じるものは生成物と水分子のみという環境への負荷の少ない優れた反応であるが、本反応が適用できる基質はインドール誘導体と 1-フェニルピラゾールのみであった。

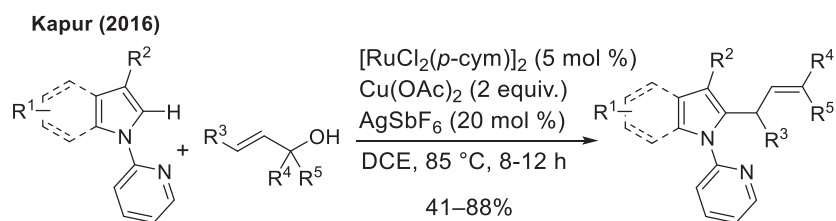
2015 年の Glorius の報告において、活性化されていないアリルアルコールを用いたベンズアミドのアリル化の結果が一例のみ報告されているが 20%と低収率である (Scheme 45)^{92b}。

Scheme 47. $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ -Catalyzed C–H Allylation of Benzamide Using Unactivated Allyl Alcohol



また最近、Ru 触媒存在下、活性化されていないアリルアルコールによるアリル化が可能であることが報告されたが、本報告においても基質はインドール類縁体にとどまっている (Scheme 46)^{74d}。

Scheme 48. Ru(II) Catalyzed C–H Allylation of Indole Derivatives Using Unactivated Allyl Alcohol



そこで筆者は、活性化されていないアリルアルコールによるアリル化をより一般的な手法へと発展させることを目標に、本反応の基質適用範囲の拡大を目指し研究に着手した。

第2節 プリン誘導体を基質とした C-H アリル化反応

近年、プリン骨格が配向基として利用できることが見いだされ、C-H 官能基化反応の基質として用いられるようになった⁹⁶。筆者は、アリールプリン誘導体の多くが生物活性を示すことに着目し⁹⁷、プリン誘導体をモデル基質として選択した (Table 28)。プリン誘導体 **87a** を以前当研究室が報告したインドールのアリル化反応 (Scheme 44)⁹³ と同様の反応条件に付したところ、C-H アリル化体 **88a** は 13% と低収率にとどまった (entry 1)。そこで種々の溶媒を用いて検討を行ったところ、HFIP や TFE などの含フッ素アルコールを用いた際に収率が大幅に向上し、最高 81% の NMR 収率、78% の単離収率で目的物を得た (entry 6)。オルト位モノアリル化体のみを選択的に、異性体である内部アルケンを生じることなく目的物 **88a** を得た。

Table 28. Optimization of Solvents

entry	solvent	SM ^a	yield (%) ^a
1	DCE	71	13
2	THF	67	trace
3	MeOH	86	3
4	toluene	64	6
5	HFIP	13	72
6	TFE	0	81 (78%) ^b

^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

^b 0.3 mmol scale, isolated yield.

続いて銀塩の検討を行ったが、カウンターアニオンの反応への影響は小さかった。(Table 29)。銀塩を添加しないと収率は大幅に低下することから (entry 6)、銀塩には反応の加速効果があると考えられる。

Table 29. Optimization of Ag Salts

entry	Ag salt	SM (%) ^a	yield (%) ^a
1	AgOTf	0	81 (78%) ^b
2	AgSbF ₆	0	78
3	AgNTf ₂	0	79
4	AgBF ₄	0	80
5	AgPF ₆	0	73
6	none	41	42

^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

^b 0.3 mmol scale, isolated yield.

次に塩基の検討を行った (Table 30)。その結果、AgOAc を塩基として添加した際に顕著に収率が高く (entry 1)、Na, K, Cs 塩および Ag₂CO₃ では低収率にとどまった (entries 2-5)。また塩基を添加しない条件では全く反応が進行しなかった (entry 6)。これはカルボキシレート存在下で起こる CMD 機構⁹⁵で C-H 活性化が進行していることを支持する結果である。

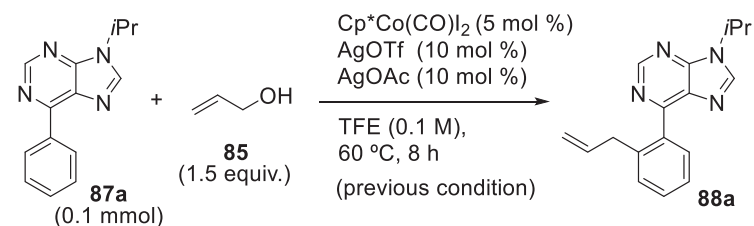
Table 30. Optimization of Bases

entry	base	SM ^a	yield (%) ^a
1	AgOAc	0	81 (78%) ^b
2	NaOAc	67	8
3	KOAc	48	29
4	CsOAc	70	12
5	Ag ₂ CO ₃	49	31
6	none	77	trace

^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.
^b 0.3 mmol scale, isolated yield.

その他、試薬の当量や温度など、反応条件の検討による収率向上を図った (Table 31)。アリルアルコールの当量を3当量に増加させても収率は向上せず (entry 1)、また溶媒量を減らし濃度を1 Mにすると収率がやや低下した (entries 2,3)。反応時間を24時間に延長し、温度を80 °Cに上昇させたが収率は変化しなかった (entry 4,5)。触媒量を2.5 mol %まで減少させると収率は大幅に低下し、触媒量1 mol %では収率8%にまで低下したことから、触媒は最低でも5 mol %は必要であることが伺える。

Table 31. Optimization of Reaction Conditions



entry	reaction conditions	SM ^a	yield (%) ^a
0	previous condition	0	81 (78%) ^b
1	allyl alcohol (3 equiv.)	trace	74
2	TFE (1 M)	trace	62
3	allyl alcohol (3 equiv.), TFE (1 M)	trace	63
4	24 h	trace	78
5	80 °C, 24 h	trace	71
6	Cp*Co (2.5 mol %)	12	54
7	Cp*Co (1 mol %)	73	8

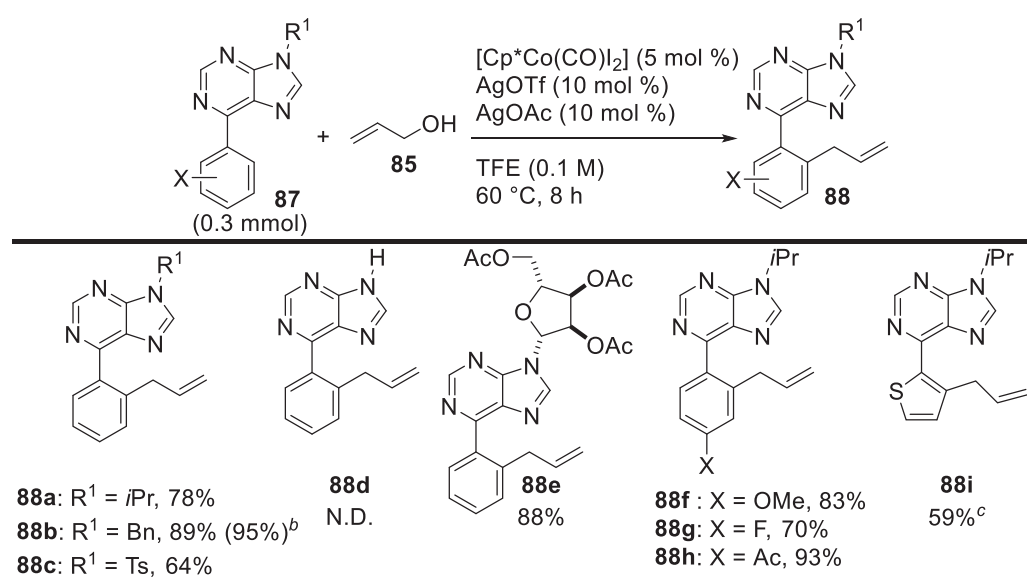
^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

^b 0.3 mmol scale, isolated yield.

以上の反応条件の検討結果より、Cp*Co(CO)I₂ (5 mol %)、AgOTf (10 mol %)、Ag(OAc) (10 mol %)、アリルアルコール (1.5 equiv.)、TFE (0.1 M)、60°C、8 h で反応を行う初期の条件 (Table 28, entry 6) が最適であり、最高81%の¹H NMR収率、78%の単離収率で目的物を得た (Table 32, 88a)。

上記最適化条件下、本反応の基質適用範囲を調べた (Table 32)。ベンジル基、トシル基で保護したプリン誘導体も問題なくアリル化が進行し、アリル化体 **88b**, **88c** を得た。本反応はスケールを大きくしても問題なく反応が進行し、95%の収率でベンジル保護体 **88b** を得た。しかし無保護のプリン誘導体 **87d** は溶媒への溶解度が極めて小さく、原料を回収する結果となった。リボシド構造を有する基質においても高収率でアリル化体 **88e** が得られた。続いてベンゼン環上の置換基を検討した。電子求引基、供与基のどちらを導入した場合にも収率への影響は少なく、いずれも良好な収率で目的物 **88f**~**88h** が得られた。ベンゼン環のみならず複素環に対しても本反応が適用可能であった (**88i**)。いずれの基質においてもアリル基が過剰に導入されたビスアリル化合物は観測されず、位置選択的に高収率でアリル基の導入に成功した。

Table 32. Substrate Scope of C–H Allylation of Purine Derivatives^a



^aThe indicated yields are isolated yields after silica gel column chromatography. ^b1.0 g (3.5 mmol) of **87b** was used, and 1.08 g of **88b** was isolated. ^cThe reaction time was 24 h.

続いて、様々な置換基を有するアリルアルコールを用いて反応を行った (Table 33)。Entries 1-3 では内部標準物質のケミカルシフト値がアリルアルコールのそれと近いと収率を正確に算出することができなかったが、いずれのアリルアルコールを用いた場合にも反応が進行し、原料が消失した。 α 位に置換基を有するアリルアルコール **85a**, **85b** を用いると、*E* 体と *Z* 体の混合物として目的物 **88aa-1**, **88aa-2** および **88ab-1**, **88ab-2** が得られ、その生成比はいずれも *E* 体がやや多かった (entries 1, 2)。 γ 位に置換基を有するアリルアルコール **85c** は γ 位が付加した生成物 **88ac** が主生成物として観測されたが、わずかながら α 位付加体 **88aa-1** も観測された。3-buten-2-ol **85a** が系中で観測されたことから、**85c** から異性化したて生じた **85a** が反応し、生成物 **88aa-1** が生じたと予想している (entry 3)。 α 位に2つのメチル基を有するアリルアルコール **85d** は γ 選択的に基質に付加し、プレニル化体 **88ad** を良好な収率で得た。

Table 33. Substrate Scope of Allyl Alcohols

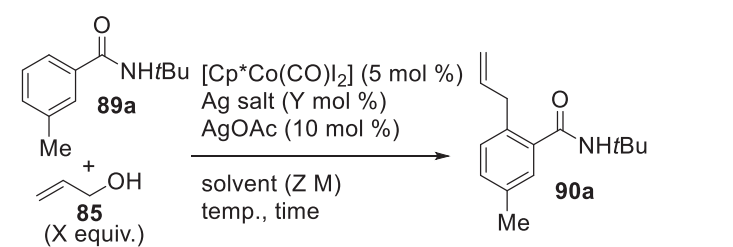
entry	allyl alcohols	products
1		 <i>E/Z</i> mixture (39 : 23) ^a
2		 <i>E/Z</i> mixture (1.3 : 1) ^a
3		 88ac major 88aa-1 minor (<10%)
4		 88ad 78% ^{b, c}

^aThe ratio was determined by ¹H NMR. ^bThe indicated yield is isolated yield after silica gel column chromatography. ^cThe reaction was run at 80 °C for 24 h using 4.5 equiv. of allyl alcohol.

第3節 ベンズアミド誘導体、Weinreb アミドを基質とした C-H アリル化反応

さらなる基質適用範囲拡大を目指し、従来の Glorius の報告^{92b}ではアリルアルコールを用いた場合に低収率にとどまったベンズアミド **89a** への適用を試みた。プリン誘導体のアリル化の最適条件をベンズアミドに適用したところ、41%と収率は中程度であったため再度反応条件の最適化を行った (Table 34, entry 1)。銀塩を AgNTf₂に変更して、添加量を増やすとわずかに収率が向上した (entries 2,3)。温度を 80 °Cで、反応時間を 24 時間に延長すると 57%まで収率は向上し (entry 4)、アリルアルコールの当量を 3 当量を増やすとさらに収率は向上した (entry 5)。最後に再度溶媒の検討を行ったがプリン誘導体と同様に含フッ素アルコール溶媒が最適であった (entry 6)。HFIP を用いた際にわずかに収率が向上したので、ベンズアミドを基質としたアリル化では HFIP を最適溶媒とした (entry 7)。

Table 34. Optimization of Reaction Conditions for Benzamide



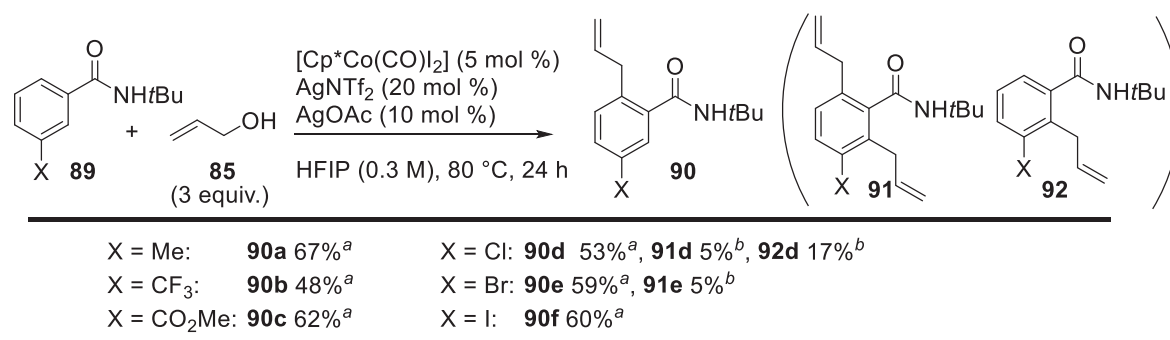
entry	Ag salt (Y mol %)	solvent (Z M)	allyl alcohol (X equiv.)	temp. (°C)	time (h)	yield ^a (%)
1	AgOTf (10)	TFE (0.1)	1.5	60	8	41
2	AgNTf ₂ (10)	TFE (0.1)	1.5	60	8	45
3	AgNTf ₂ (20)	TFE (0.1)	1.5	60	8	48
4	AgNTf ₂ (20)	TFE (0.1)	1.5	80	24	57
5	AgNTf ₂ (20)	TFE (0.1)	3.0	80	24	69
6	AgNTf ₂ (20)	DCE (1)	3.0	80	24	34
7	AgNTf ₂ (20)	HFIP (1)	3.0	80	24	71 (67 ^b)

^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

^b Isolated yield after silica gel column chromatography at 0.30 mmol scale.

Table 34, entry 7 の最適条件を用い、ベンズアミド誘導体の基質適用範囲を調査した (Table 35)。メタ位に置換基を有する基質 **89a-89f** では置換基の電子的性質によらずいずれも中程度の収率で反応が進行し、置換基の立体障害によってはビスアリル化体 **91**、位置異性体 **92** が観測された。置換基が塩素の時に位置選択性が最も低く、その他 **89a-89c**、**89e**、**89f** においていずれも 10 : 1 以上の良好な選択性で立体的に空いた側へアリル基が導入された。

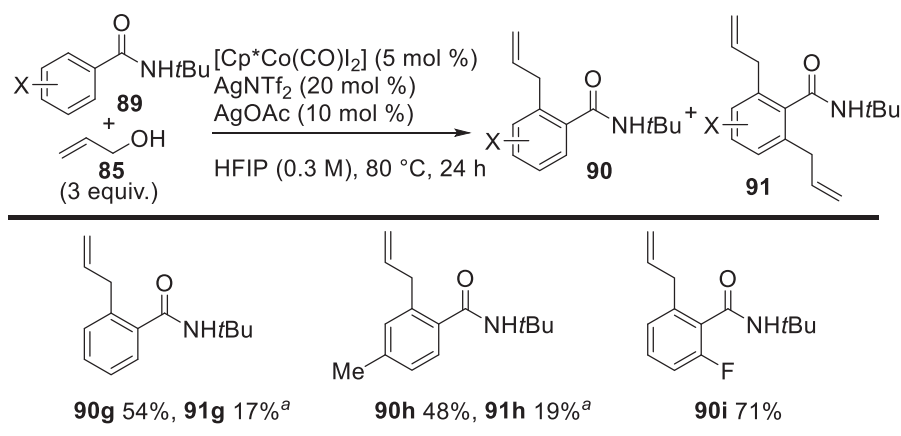
Table 35. Substrate Scope of Meta-substituted Benzamide Derivatives



^aThe indicated yields are isolated yields after silica gel column chromatography. ^bDetermined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

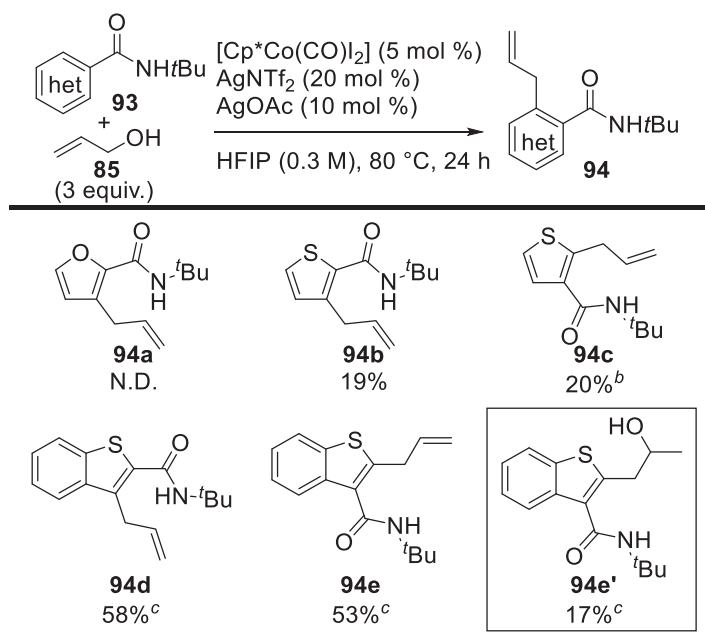
無置換のベンズアミド **89g** や、パラ位に置換基を有するベンズアミド **89h** は、目的物 **90g**, **90h** の他にももう一方のオルト位もアリル化されたビスアリル化合物 **91g**, **91h** が副生した (Table 36)。オルト位に置換基を導入した基質 **89i** では C-H 切断の位置選択性が問題にならず、高収率で反応は進行した。

Table 36. Substrate Scope of Benzamide Derivatives



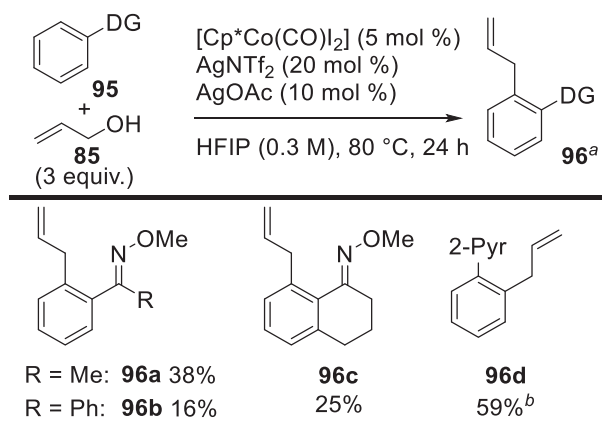
^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard. The indicated yields are isolated yields after silica gel column chromatography unless otherwise noted.

続いて、ヘテロ環のアリル化を検討した (Table 37)。フラン誘導体では目的のアリル化体 **94a** は全く観測されなかったが、チオフェン誘導体 **93b**, **93c** ではアリル化が進行した。3位にアミド構造を有するチオフェン **93c** では2位選択的にアリル化が進行したが、微量の4位アリル化体も観測された。ベンズチオフェンのアリル化は水和体 **94e'** が得られたため、脱水剤として MgSO₄ を添加したところ収率が向上し、中程度の収率で目的のアリル化体 **94d**, **94e** を得ることができた。しかし **94e** とともに生じた水和体 **94e'** は脱水剤を添加しても減少しなかった。

Table 37. Substrate Scope of Heteroaromatic Derivatives^a

^a The yields were determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard. ^b Trace amount of regio isomer and bisallylated product was detected. ^c The reaction was run with MgSO_4 (20 mg) at 0.1 mmol scale.

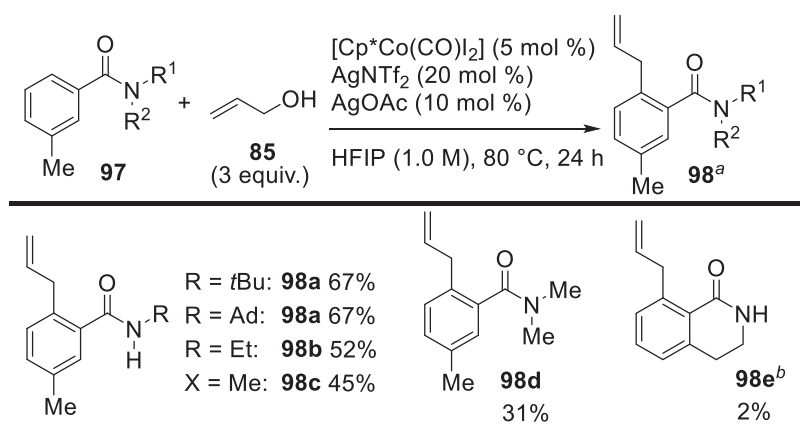
続いて、配向基の検討を行った (Table 38)。オキシムエーテル誘導体は低収率ながら目的物 **96a**, **96b** を与えた。また多くの C-H 官能基化反応で用いられている 2-フェニルピリジン (**95c**) のアリル化も試みたが、目的物の他にも分離困難なビスアリル化体やその他多数の副生成物が生じ、複雑な混合物を与えた。

Table 38. Optimization of Directing Groups^a

^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard. ^b Combined yield of **96c** and a bisallylated product.

続いてメタ位にメチル基を有するベンズアミドを用いてアミド窒素上の置換基の検討を行った (Table 39)。N 上の置換基が嵩高いアダマンチル基の時、*t*Bu 基と同程度の収率で目的物 **98a** を与え、立体障害が小さくなるにつれて収率が低下した (**98b**, **98c**)。N 上に水素を持たないアミドでも低収率ながら目的物 **98d** が得られた。この結果から、アミドの窒素原子ではなく酸素原子が配向基としてコバルトに配位していると考えられる。一方、環状アミドはほとんど反応が進行しなかったことから、配向基の配座自由度が必要であることが推測される (**98e**)

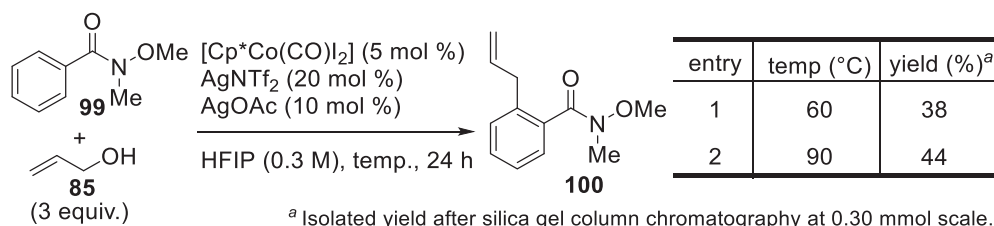
Table 39. Effect of Directing Groups



^b Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

合成的に有用な Weinreb アミド **99** に対しても本反応は適用でき、収率に改善の余地は残るものの位置選択的にモノアリル化体 **100** を得た (Scheme 47, entry 1)。温度を 90 °C に上昇させるとわずかながら収率が向上した (entry 2)。これは、 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{III})$ 触媒を用いた C–H 官能基化反応において Weinreb アミドを配向基として利用した初の例である⁹⁸。

Scheme 49. C–H Allylation of Weinreb Amide



第4節 反応機構に関する考察

1. 想定反応機構

Cp*Co(III)触媒を用いたアリル化反応は、これまで報告されたアリル化反応⁹⁵を参考にすると (Figure 22 参照)、次のようなメカニズムで進行していると推測される。触媒前駆体である Cp*Co(CO)I₂ から銀塩とアセタートの添加により生じた三価のモノカチオン性錯体 (II) が、CMD 機構により基質の C-H 結合を切断する。生じたメタラサイクル中間体 (IV) にアリルアルコールが配位・挿入する (V)。その後、βヒドロキシ脱離によりアリル化体が生成し、酢酸によるリガンド交換を経て活性種 (II) が再生する。

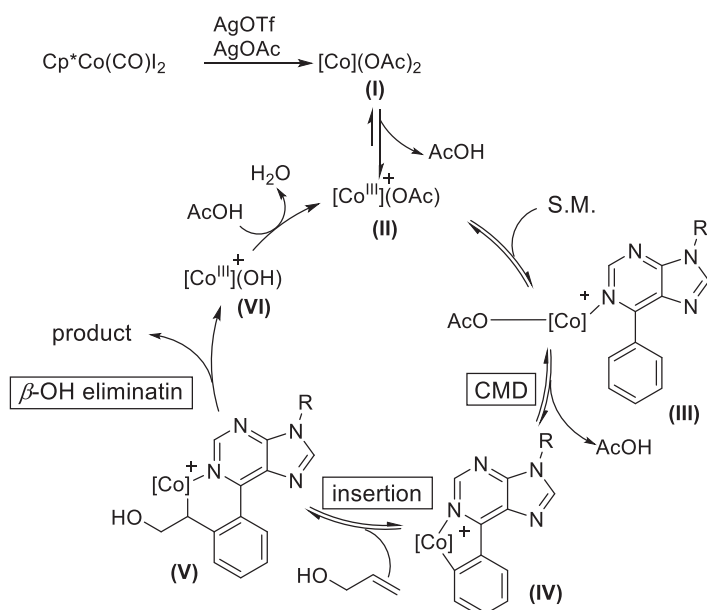


Figure 23. Plausible Reaction Mechanism

2. 含フッ素アルコール溶媒の効果⁹⁹

溶媒を検討した結果、HFIP や TFE などの含フッ素アルコール溶媒で顕著に収率が向上した (Table 28)。含フッ素アルコール溶媒の特徴として、①プロトン性極性溶媒であること、②配位能が低いこと、③弱酸性 (HFIP ; pKa = 9.3) であることが挙げられる。本反応の触媒活性種は配位場の空いたモノカチオン性コバルト種であるため (Figure 24, B)、①より、高極性溶媒である含フッ素アルコール溶媒は活性種を安定化すると考えられる。また配位能が高い溶媒は基質や試薬の配位と競合して反応の進行を阻害するため、②に示した配位能が低い性質も本反応に用いる溶媒の必要条件である。最後に、系中で活性種が生じるためにはアニオン性の配位子がコバルトから解離する必要がある (Figure 24, A to B)。③より、弱酸性のアルコール溶媒は水素結合によりアニオンを安定化することで、活性種であるカチオン性錯体が生じやすくなると予想している。

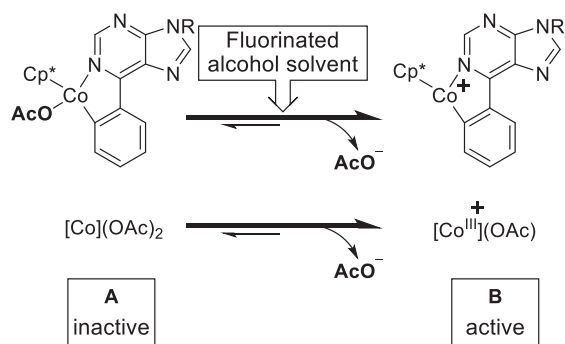
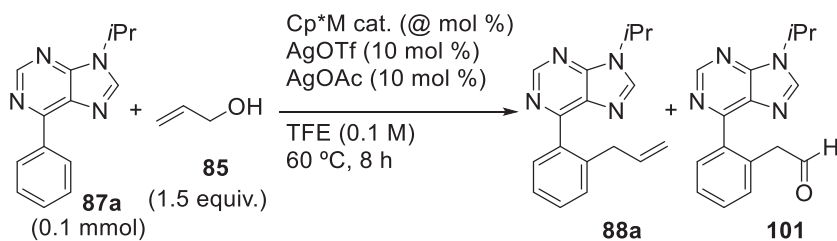


Figure 24. Active and Inactive Spaces

3. Rh 触媒との比較

先行研究において当研究室では、Co 触媒は Rh 触媒と比較してアリルアルコールを用いたアリル化反応に適していることを報告している⁹³。今回用いたプリン誘導体においても同様の傾向があるかどうかを調べるため、Rh 触媒との比較実験を行った。その結果、Co 触媒で最適化した反応条件において、Rh 触媒を用いた際の収率は 19%にとどまった (Table 40)。また副生成物としてアルデヒド **101** が、Co 触媒存在下では 3%、Rh 触媒存在下では 8%観測された。

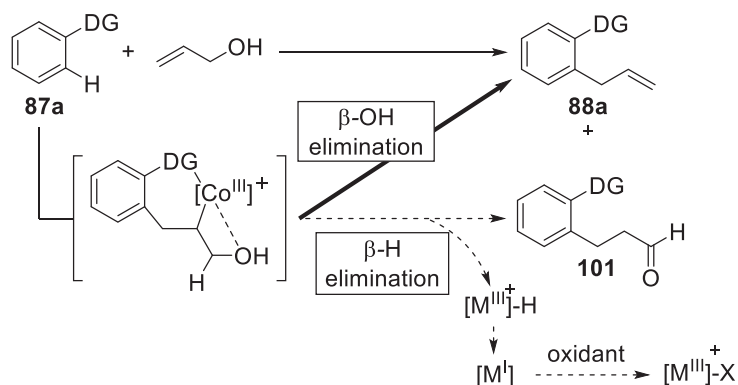
Table 40. Catalytic Activity of Cp*Rh(III) Catalyst



entry	Cp*M(III) cat.	88a ^a	101 (%) ^a
1	Cp*Co(CO) ₂ (5 mol %)	81	3
2	[Cp*RhCl ₂] ₂ (2.5 mol %)	19	8

^a Determined by ¹H NMR analysis using dibenzyl ether as an internal standard.

これらの結果から、Co は Rh よりも酸素親和性が高く、β-H 脱離に対して β-O 脱離が優先して進行するためアリル化体が得られるが、Rh はヒドリドとの親和性が高く、β-H 脱離が β-O 脱離と競合して進行するためアリル化体が低収率にとどまったと予想される (Figure 25)。β-H 脱離が進行すると金属ヒドリド種が生じて副反応を起こしたり、1 価の金属種が生じて触媒サイクルから外れたりすることにより失活経路となる。還元された 1 価の Rh 触媒を再酸化することでアルデヒドを優先的に得た例は近年 Glorius により報告されている¹⁰⁰。また、Co 触媒の β-O 脱離しやすさ、および Rh 触媒の β-H 脱離の進行しやすさを利用したアリル化とアルデヒド化の制御をのちに Sundararaju らが報告している^{94d}。

Figure 25. β -O Elimination vs β -H Elimination

4. アリル化の反応機構について

Cp*Co(III)触媒によるアリル化反応は、メタラサイクル中間体にアルケンの二重結合が挿入し、 β -O 脱離を経由してアリル化体が得られる機構 (Figure 26, A) と、 π -アリルコバルト中間体を經由する機構 (B)、メタラサイクル中間体がアリルカチオンに求核付加する Friedel-Crafts 型の機構 (C) が考えられ、多くの報告では置換基を有するアリル化剤の付加が γ -選択的に進行することから機構 A が提唱されている^{92b}。筆者が今回報告した反応において γ 位に置換基によるアリル化を試したところ、 γ 位付加体が選択的に得られ、また少量の α 位付加体とアリルアルコールの異性体が観測されたと述べた (Table 33)。この結果から、 α 位付加体は異性化したアリルアルコールから生じており、 γ -選択的に進行する β -O 脱離を経由してアリル化体が得られる機構 (A) により進行していると考えられる。また β -H 脱離により生じるアルデヒドが Co 触媒を用いた際にも少量観測されたことも (Table 40)、アリルアルコールが挿入した中間体 **102** を經由していることを示している。

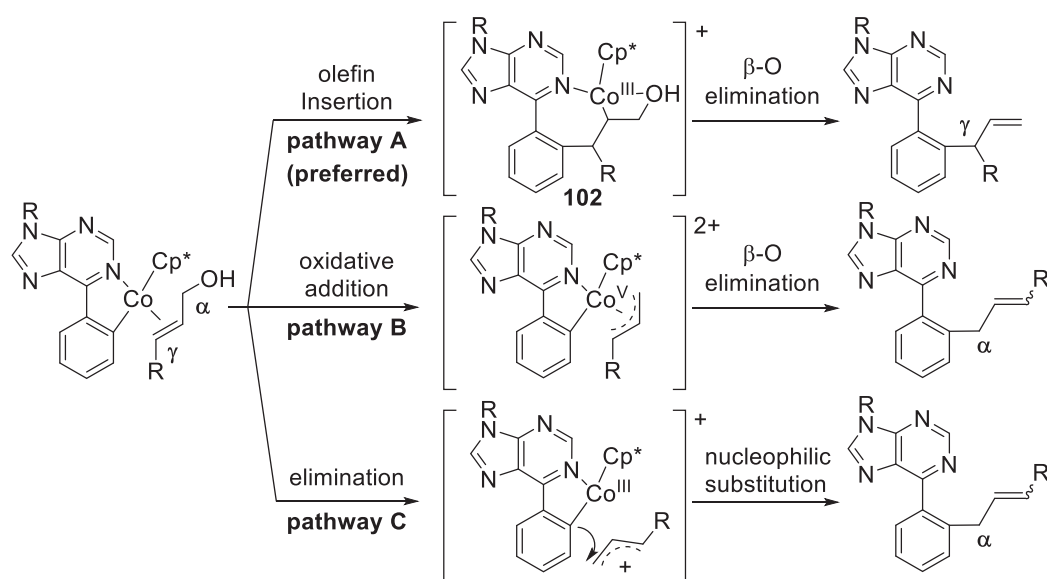


Figure 26. Three Plausible Reaction Mechanisms of Allylation

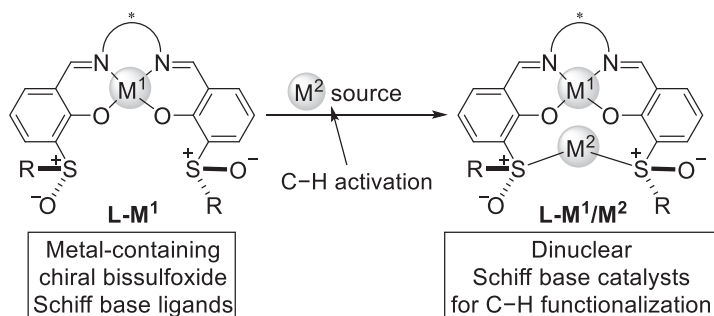
5. 銀塩の添加効果

本反応では AgOAc と AgOTf の 2 種類の銀塩を添加している。Figure 23 に示した反応機構より、 Ag^+ は $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ のヨウ素を引き抜くため Co 触媒に対して 2 当量必要であるが、過剰に銀塩を添加すると収率の向上がみられた (Table 29)。カウンターアニオンの種類は収率に影響しないことから、 Ag^+ が反応を促進していると考えられる。実験による証拠はないため Ag^+ の効果を述べることはできないが、ヨウ素の引き抜きに過剰な Ag^+ が必要である、もしくは銀塩が酸化剤として機能しているのではないかと予想している。銀塩は弱い酸化剤として C-H 官能基化反応に使用された例もあり³²⁾、 β -H 脱離により生じた還元された 1 価のコバルト種を再酸化する役割があるのではないかと考えている (Figure 25 参照)。AgOAc を過剰に添加しても収率は向上しないため、配位不飽和な活性種に配位して活性種の配位場を埋め、不活性化してしまうアセテートの増加は好ましくなく (Figure 24)、非配位性のカウンターアニオンを持つ銀塩を添加する必要があると推測している。

結語

第1章～第3章 C-H官能基化反応を指向した複核シッフ塩基触媒の開発

以上筆者は、金属含有キラルビススルホキシドシッフ塩基配位子 $L-M^1$ に対し、C-H活性化能を有する遷移金属を導入した複核シッフ塩基錯体 $L-M^1/M^2$ をアリル位 C-H官能基化反応の不斉触媒として利用した。ジアミン部位と M^1 金属の組み合わせを容易に変更できるという利点を活かして、基質ごとに触媒構造のチューニングを行うことで、従来の Pd 触媒によるアリル位 C-H官能基化反応では報告例が乏しかった内部オレフィンのアリル位官能基化や、アミノ化反応の不斉制御を達成した。反応機構研究により、複核構造が重要であること、および本反応がアリル位 C-H活性化機構で進行し、C-H結合切断の過程が不斉決定段階であることを示した。



以上の結果は、構造のチューニングが容易な不斉配位子という概念の元に新規配位子を開発し、C-H官能基化反応を例に有用性を示したものである。本報告ではアリル位 C-H官能基化反応への適用に留まるが、C-H官能基化反応という高度な反応において不斉制御を行った本研究は、複核シッフ塩基触媒の更なる利用の可能性を示すものである。複核錯体の開発と発展が効率的な合成法確立の一助となることを期待する。

第4章 Cp*Co触媒によるC-Hアリル化反応

Cp*Co(III)触媒による活性化されていないアリルアルコールを用いたアリル化反応の反応条件を改良し、溶媒として含フッ素アルコール溶媒を用いることで、これまで適用できなかった基質にまで本反応の基質適用範囲を拡大した。様々な保護基、置換基を有するプリン誘導体やベンズアミド誘導体、合成化学上有用な Weinreb アミドのアリル化に適用できるようになった。これは Cp*Co 触媒を用いた C-H官能基化反応に Weinreb アミドを用いた初めての例である。

- ¹ (a) Colby, D. A.; Bergmann, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655. (b) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802. (c) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946. (d) Brückl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826–839. (e) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976–1991. (f) Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374. (g) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898. (h) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009. (i) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375. (j) Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040–1052. (k) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, T.; *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295. (l) Iwai, T.; Sawamura, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5031–5040. (m) Ackermann, L. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 260–269. (n) Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936. (o) Davies, H. M. L.; Morton, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343–350. (p) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247–9301. (q) Hummel, J. R.; Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163–9227.
- ² Selected reports for the Nobel Prize in Chemistry 2001; (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446. (b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934. (c) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- ³ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- ⁴ Yoshino, T.; Satake, S.; Matsunaga, S. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 7346–7357. (b) Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908–8976. (c) Zheng, C.; You, S.-L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6173–6214. (d) Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14010–14017. (e) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272.
- ⁵ Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801–1836.
- ⁶ Katsuki, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 437–444.
- ⁷ (a) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1044–1057. (b) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 421–437.
- ⁸ Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900–4901.
- ⁹ Mihara, H.; Xu, Y.; Shepherd, N. E.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8384–8385.
- ¹⁰ Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170–2171.
- ¹¹ Mazet, C.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762–1765.
- ¹² (a) Nielsen, L. P.; Stevenson, C. P.; Blackmond, D. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360–1362. (b) Nielsen, L. P. C.; Zuend, S. J.; Ford, D. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2486–2495.
- ¹³ Guo, Q.-X.; Wu, Z.-J.; Luo, Z.-B.; Liu, Q.-Z.; Ye, J.-L.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927–13938.
- ¹⁴ Annamalai, V.; DiMauro, E. F.; Carroll, P. J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1973–1981.
- ¹⁵ (a) Kumagai, N.; Kanai, M.; Sasai, H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4699–4709. (b) Buchwalter, P.; Rosé, J.; Braunstein, P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 28–126. (c) Powers, I. G.; Uyeda, C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 936–958. (d) Xiong, N.; Zhang, G.; Sun, X.; Zeng, R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 185–201.
- ¹⁶ One example of nitrogen fixation catalyst: Eizawa, A.; Arashiba, K.; Tanaka, H.; Kuriyama, S.; Matsuo, Y.; Nakajima, K.; Yoshizawa, K.; Nishibayashi, Y. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14874.
- ¹⁷ (a) Powers, D. C.; Ritter, T. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 302–309. (b) Powers, D. C.; Geibel, M. A. L.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050–17051. (c) Powers, D. C.; Ritter, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 840–850. (d) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234–11241.
- ¹⁸ Whitaker, D.; Bures, J.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8384–8387.
- ¹⁹ Sipos, G.; Drinkel, E. E.; Dorta, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834–3860.
- ²⁰ Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I.; Hasegawa, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3797–3817.
- ²¹ Trost, B. M.; Rao, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043.

- ²² Liao, J.; Sun, X.; Cui, X.; Yu, K.; Zhu, J.; Deng, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2611–2615.
- ²³ (a) Chen, J.; Chen, J.; Lang, F.; Zhang, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4552–4553. (b) Liable-Sands, L. M.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2147–2155. (c) Racemization of sulfoxide by strong base: Satoh, T.; Momochi, H.; Noguchi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 382–384.
- ²⁴ Ogawa, S.; Furukawa, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5723–5726.
- ²⁵ Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7387–7389.
- ²⁶ Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790.
- ²⁷ Sakakura, A.; Suzuki, K.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2457–2465.
- ²⁸ Scarborough, C. C.; McDonald, R. I.; Hartmann, C.; Sazama, G. T.; Bergant, A.; Stahl, S. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2613–2615.
- ²⁹ For selected reviews, see: (a) Liron, F.; Oble, J.; Lorion, M. M.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5863–5883. (b) Wang, R.; Luan, Y.; Ye, M. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 720–743. (c) For a review of asymmetric allylic C–H functionalization, see: Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2841–2854.
- ³⁰ (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387–4388. (b) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294. (c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943. (d) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747–760.
- ³¹ Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347.
- ³² Selected examples for bissulfoxide-Pd catalyzed Allylic C–H Oxidation: Acetoxylation: (a) Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970–6971. Macrolactonization: (b) Fraunhofer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032. Sequential Hydrocarbon Functionalization: (c) Delcamp, J. H.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15076. Intramolecular C–H carboxylation: (d) Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12584. N-Boc amine oxidation: (e) Osberger, T. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11176. Isochromans synthesis: (f) Ammann, S. E.; Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10834.
- ³³ Selected examples for bissulfoxide-Pd catalyzed Allylic C–H amination: First example: (a) Fraunhofer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274. First intermolecular C–H amination: (b) Reed, S. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316. 6-membered ring formation: (c) Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707. AcOH acceleration: (d) Nahara, F.; Liron, F.; Prestat, G.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078. Brønsted base strategy: (e) Reed, S. A.; Mazzotti, A. R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11701. Lewis acid strategy: (f) Qi, X. B.; Rice, G. T.; Lall, M. S.; Plummer, M. S.; White, M. C. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4816. Sequential allylic C–H amination/benzylic C–H arylation: (g) Jiang, C.; Covell, D. J.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; White, M. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1386. Aminopalladation vs C–H amination: (h) Rajabi, J.; Lorion, M. M.; Ly, V. L.; Liron, F.; Oble, J.; Prestat, G.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1539. Preparation of 1,2- and 1,3-Cyclic Ureas: (i) Nishikawa, Y.; Kimura, S.; Kato, Y.; Yamazaki, N.; Hara, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 888. Mechanistic study: (j) Duarte, F. J. S.; Poli, G.; Calhorda, M. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1772. Aerobic allylic C–H amination (k) Pattillo, C. C.; Strambeanu, I. I.; Calleja, P.; Vermeulen, N. A.; Mizuno, T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1265.
- ³⁴ Bissulfoxide-Pd catalyzed Allylic C–H alkylation: First example: (a) Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H. Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901. (b) Young, A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090. Unactivated α -olefins: (c) Young, A. J.; White, N. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6824. Tertiary nucleophiles (d) Howell, J. M.; Liu, W.; Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5750.
- ³⁵ Braun, M.-G.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12990–12993.
- ³⁶ (a) Jiang, H.; Yang, W.; Chen, H.; Li, J.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7202–7204. (b) Wang, G.-W.; Zhou, A.-X.; Li, S.-X.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3118–3121.
- ³⁷ Larsson, J. M.; Zhao, T. S. N.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1888–1891.

- ³⁸ (a) Stang, E. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14892–14895. (b) Wang, P.-S.; Lin, H.-C.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3332–3335.
- ³⁹ Young, A. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6824–6827.
- ⁴⁰ (a) Covell, D. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448–6451. Application of bissulfoxide-Pd/Cr-salen catalysis for streamlining chemical synthesis: (b) Covell, D. J.; White, M. C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7771–7778.
- ⁴¹ (a) Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A.; Donckele, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1523–1526. (b) Trost, B. M.; Donckele, E. J.; Thaisrivongs, D. A.; Osipov, M.; Masters, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2776–2784.
- ⁴² Chen, G.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1289–1290.
- ⁴³ (a) Lin, H.-C.; Wang, P.-S.; Tao, Z.-L.; Chen, Y.-G.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14354–14361. (b) Lin, H.-C.; Xie, P.-P.; Dai, Z.-Y.; Zhang, S.-Q.; Wang, P.-S.; Chen, Y.-G.; Wang, T.-C.; Hong, X.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5824–5834. (c) Wang, T.-C.; Fan, L.-F.; Shen, Y.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10616–10620. (d) Fan, L.-F.; Wang, T.-C.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Organometallics* **2019**, *38*, 4014–4021. (e) Fan, L.-F.; Luo, S.-W.; Chen, S.-S.; Wang, T.-C.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16806–16810. (f) Wang, T.-C.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 454–459.
- ⁴⁴ Wang, P.-S.; Liu, P.; Zhai, Y.-J.; Lin, H.-C.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12732–12735.
- ⁴⁵ Wang, P.-S.; Shen, M.-L.; Wang, T.-C.; Lin, H.-C.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16032–16036.
- ⁴⁶ Fan, L.-F.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6720–6725.
- ⁴⁷ Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506–3509.
- ⁴⁸ For the use of SPRIX Ligand in Wacker types reactions, see: Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907–2908, and following reports.
- ⁴⁹ Hu, R.-B.; Wang, C.-H.; Ren, W.; Liu, Z.; Yang, S.-D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7400–7404.
- ⁵⁰ Kondo, H.; Yu, F.; Yamaguchi, J.; Liu, G.; Itami, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4212–4215.
- ⁵¹ (a) Ammann, S. E.; Liu, W.; White, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9571–9575. (b) Liu, W.; Ali, S. Z.; Ammann, S. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10658–10662.
- ⁵² For the use of SOX ligand in racemic allylic C–H functionalization reactions, see: (a) Ma, R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3202–3205. (b) Ma, R.; Young, J.; Promontorio, R.; Dannheim, F. M.; Pattillo, C. C.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9468–9473.
- ⁵³ (a) Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3615–3618. (b) Wang, P.-S.; Lin, H.-C.; Zhai, Y.-J.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12218–12221. (c) Li, L.-L.; Tao, Z.-L.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 102–105.
- ⁵⁴ 内部オレフィンのアリル位 C–H 官能基化反応は、反応機構が不明の報告が多い。形式的に内部オレフィンのアリル位 C–H 官能基化反応に分類される反応を以下に引用する。(a) McMurry, J. E.; Kočovský, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4187–4190. (b) Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T.; Åkermark, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 975–984. (c) Åkermark, B.; Larsson, E. M.; Oslob, J. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5729–5733. (d) Mo, H.; Bao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2845–2849. (e) Pilarski, L. T.; Selander, N.; Böse, D.; Szabó K. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 5518–5521. (f) Pilarski, L. T.; Janson, P. G.; Szabó, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1503–1506. (g) Chen, H.; Jiang, H.; Cai, C.; Dong, J.; Fu, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992–994. (h) Check, C. T.; Henderson, W. H.; Wray, B. C.; Eynden, M. J. V.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18503–18505. (i) Alam, R.; Pilarski, L. T.; Pershagen, E.; Szabó K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8778–8781.
- ⁵⁵ Plausible catalyst structure.
- ⁵⁶ 反応条件や配位子骨格の選択は、初期検討や他の基質の反応条件等を参考にしている。配位子骨格の効果は Table 7 を参照。
- ⁵⁷ 突廻雄太, 北海道大学, 2019, 学士発表会。

- ⁵⁸ 生成物の絶対立体配置は本基質では決定しておらず、生成物 **48a** の絶対立体配置を参考に化合物 **46** を major enantiomer と仮定している。
- ⁵⁹ Felpin, F.-X.; Boubekeur, K.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4518–4527.
- ⁶⁰ Engelin, C.; Jensen, T.; Rodriguez-Rodriguez, S.; Fristrup, P. *ACS Catal.* **2013**, 3, 294–302.
- ⁶¹ Goff, R. D.; Gao, Y.; Mattner, J.; Zhou, D.; Yin, N.; Cantu, C.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13602–13603.
- ⁶² (a) Pracht, P.; Bohle, F.; Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, 22, 7169–7192. (b) Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, 155, 2847–2862.
- ⁶³ Bannwarth, C.; Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Pracht, P.; Seibert, J.; Spicher, S.; Grimme, S. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, e01493. DOI: 10.1002/wcms.1493
- ⁶⁴ Recent review of Wacker oxidation: Fernandes, R. A.; Jha, A. K.; Kumar, P. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, 10, 7448–7470.
- ⁶⁵ Liu G.; Yin, G.; Wu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4733–4736.
- ⁶⁶ Yin, G.; Wu, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11978–11987.
- ⁶⁷ Chen, H.; Cai, C.; Liu, X.; Li, X.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12224–12226.
- ⁶⁸ Wu, L.; Qiu, S.; Liu, G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2707–2710.
- ⁶⁹ Strambeanu, I. I.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12032–12037.
- ⁷⁰ Frost, C. G.; Howarth, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089–1992.
- ⁷¹ (a) Pigge, F. C. *Synthesis* **2010**, 2010, 1745. Recent selected examples: (b) Farmer, J. L.; Hunter, H. N.; Organ, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17470. (c) Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10642 and references therein.
- ⁷² Review of Friedel-Crafts allylation: Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, doi: 10.3762/bjoc.6.6.
- ⁷³ Review of aromatic C-H allylation reactions: Mishra, N. K.; Sharma, S.; Park, J.; Han, S.; Kim, I. S. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2821.
- ⁷⁴ Ru catalyzed C-H allylation: (a) Oi, S.; Tanaka, Y.; Inoue, Y. *Organometallics* **2006**, 25, 4773. (b) Kim, M.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Han, S.; Park, J.; Kim, M.; Shin, Y.; Kwak, J. H.; Han, S. H.; Kim, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11303. (c) Manikandan, R.; Madasamy, P.; Jeganmohan, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 13934. (d) Kumar, G. S.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1112. (e) Manikandan, R.; Jeganmohan, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7691.
- ⁷⁵ Pd catalyzed C-H allylation: (a) Fan, S.; Chen, F.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5918. (b) Yu, Y.-B.; Fan, S.; Zhang, X. *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 14643. (c) Ying, C.-H.; Duan, W.-L. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 546. (d) Bae, S.; Jang, H.-L.; Jung, H.; Joo, J. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 690. (e) Lee, J. Y.; Ha, H.; Bae, S.; Han, I.; Joo, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3458. (f) Lee, S. Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 15278.
- ⁷⁶ Re catalyzed C-H allylation: Kuninobu, Y.; Ohta, K.; Takai, K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10791.
- ⁷⁷ Ir catalyzed C-H allylation: (a) He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8346. (b) Zhang, Y. J.; Skucas, E.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4248.
- ⁷⁸ Mn catalyzed C-H allylation: (a) Liu, W.; Richter, S. C.; Zhang, Y.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 7747. (b) Lu, Q.; Klauck, F. J. R.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 3379.
- ⁷⁹ Ni catalyzed C-H allylation: (a) Cong, X.; Li, Y.; Wei, Y.; Zeng, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3926. (b) Aihara, Y.; Wuelbern, J.; Chatani, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 438. (c) Barsu, N.; Kalsi, D.; Sundararaju, B. *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 9364.
- ⁸⁰ Fe catalyzed C-H allylation: (a) Asako, S.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17755. (b) Asako, S.; Norinder, J.; Ilies, L.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1481. (c) Cong, X.; Zeng, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3716. (d) Cera, G.; Haven, T.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 1484.
- ⁸¹ Cu catalyzed C-H allylation: Yao, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 2990.
- ⁸² Rh catalyzed C-H allylation using allyl carbonates: (a) Wang, H.; Schröder, N.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 5386. (b) Cajaraville, A.; López, S.; Varela, J. A.; Saá, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4576. (f)

- Park, J.; Mishra, N. K.; Sharma, S.; Han, S.; Shin, Y.; Jeong, T.; Oh, J. S.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1818. (g) Mei, S.-T.; Wang, N.-J.; Ouyang, Q.; Wei, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2980. (h) Debbarma, S.; Bera, S. S.; Maji, M. S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11716. (i) Tsai, A. S.; Brasse, M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 540.
- ⁸³ Reactions through other mechanisms such as β -H or β -C elimination, Rh migration: (a) Zeng, R.; Fu, C.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9597. (b) Wu, J.-Q.; Qiu, Z.-P.; Zhang, S.-S.; Liu, J.-G.; Lao, Y.-X.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S.; Li, J.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 77. (c) Takahama, Y.; Shibata, Y.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2934. (d) Korkis, S. E.; Burns, D. J.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12252.
- ⁸⁴ Rh catalyzed C-H allylation reactions using allyl acetates: (a) Feng, C.; Feng, D.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 342. (b) Dai, H.; Yu, C.; Wang, Z.; Yan, H.; Lu, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3410.
- ⁸⁵ Rh catalyzed C-H allylation reactions using allyl phosphates: Jo, H.; Han, S.; Park, J.; Choi, M.; Han, S. H.; Jeong, T.; Lee, S.-Y.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 571.
- ⁸⁶ Rh catalyzed C-H allylation reactions using allyl halides: Dai, H.; Yu, C.; Lu, C.; Yan, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1255.
- ⁸⁷ There are other types of allylation reagents. For example, allylsilane can also be used: Lu, M.-Z.; Wang, C.-Q.; Song, S.-J.; Loh, T.-P. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 303.
- ⁸⁸ Rh catalyzed C-H allylation reactions using 2-vinylloxiranes: Yu, S.; Li, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1200.
- ⁸⁹ Rh catalyzed C-H allylation reactions using 4-vinyl-1,3-dioxolane-2-ones (a) Zhang, S.-S.; Wu, J.-Q.; Lao, Y.-X.; Liu, X.-G.; Liu, Y.; Lv, W.-X.; Tan, D.-H.; Zeng, Y.-F.; Wang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6412. (b) Sharma, S.; Shin, Y.; Mishra, N. K.; Park, J.; Han, S.; Jeong, T.; Oh, Y.; Lee, Y.; Choi, M.; Kim, I. S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2435. (c) Zhang, S.-S.; Wu, J.-Q.; Liu, X.; Wang, H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 210. Using vinyl benzoxazinones: (d) Qi, Z.; Kong, L.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4392.
- ⁹⁰ First report of Cp*Co catalysis: Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207. Improved catalysts: (b) Sun, B.; Yoshino, T.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491.
- ⁹¹ Review of Cp*Co catalyzed C-H functionalizations: (a) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498. (b) Wang, S.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3165. (c) Usman, M.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Synthesis* **2017**, *49*, 1419. (d) Yoshino, T.; Matsunaga, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245.
- ⁹² Cp*Co catalyzed C-H allylation using activated allyl alcohols: (a) Yu, D.-G.; Gensch, T.; de Azambuja, F.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722. (b) Gensch, T.; Vásquez-Céspedes, S.; Yu, D.-G.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3714. (c) Moselage, M.; Sauermann, N.; Koeller, J.; Liu, W.; Gelman, D.; Ackermann, L. *Synlett* **2015**, *26*, 1596. (d) Kalsi, D.; Laskar, R. A.; Barsu, N.; Premkumar, J. R.; Sundararaju, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4198. (e) Ramachandran, K.; Anbarasan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3965.
- ⁹³ Suzuki, Y.; Sun, B.; Sakata, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9944.
- ⁹⁴ Previous mechanistic studies: Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491.
- ⁹⁵ CMD; (a) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118. (b) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, *2008*, 3707 and references therein.
- ⁹⁶ Selected examples of C-H functionalization of 6-arylpurine: (a) Guo, H.-M.; Jiang, L.-L.; Niu, H.-Y.; Rao, W.-H.; Liang, L.; Mao, R.-Z.; Li, D.-Y.; Qu, G.-R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2008. (b) Guo, H.-M.; Rao, W.-H.; Niu, H.-Y.; Jiang, L.-L.; Meng, G.; Jin, J.-J.; Yang, X.-N.; Qu, G.-R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5608. (c) Lakshman, M. K.; Deb, A. C.; Chamala, R. R.; Pradhan, P.; Pratap, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11400. (d) Chamala, R. R.; Parrish, D.; Pradhan, P.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7423. (e) Kim, H. J.; Ajitha, M. J.; Lee, Y.; Ryu, J.; Kim, J.; Lee, Y.; Jung, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1132. (f) Patel, P.; Chang, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 853. (g) Pawar, A. B.; Chang, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 660. (h) Liang, Y.; Liang, Y.-F.; Tang, C.; Yuan, Y.; Jiao, N. *Chem. - Eur.*

- J.* **2015**, 21, 16395. (i) Wang, S.; Hou, J.-T.; Feng, M.-L.; Zhang, X.-Z.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2709. (j) Pawar, A. B.; Lade, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3275.
- ⁹⁷ Biological activities of purine derivatives: (a) Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvořáková, H. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1817. (b) Gundersen, L.-L.; Nissen-Meyer, J.; Spilsberg, B. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1383. (c) Bakkestuen, A. K.; Gundersen, L.-L.; Utenova, B. T. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2710. (d) Hocek, M.; Nauš, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Furman, P. A.; Tharnish, P. M.; Otto, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5869.
- ⁹⁸ C–H activation of Weinreb amides: (a) Yang, F.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 718. (b) Wang, Y.; Li, C.; Li, Y.; Yin, F.; Wang, X.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1724. (c) Davis, T. A.; Hyster, T. K.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 14181. (d) Wang, Y.; Zhou, K.; Lan, Q.; Wang, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 353.
- ⁹⁹ The similar high reactivity in the fluorinated alcohol solvents was observed in several reactions under high-valent cobalt catalysis.: (a) Zhao, D.; Kim, J. H.; Stegemann, L.; Strassert, C. A.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4508. (b) Zhang, Z.-Z.; Liu, B.; Wang, C.-Y.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4094. (c) Sauermann, N.; González, M. J.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5316. (h) Sen, M.; Kalsi, D.; Sundararaju, B. *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 15529. (i) Barsu, N.; Sen, M.; Premkumar, J. R.; Sundararaju, B. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1338. (k) Lerchen, A.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 3208. (m) Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10209. (p) Kalsi, D.; Sundararaju, B. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6118. (q) Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 4308. (a) Pawar, A. B.; Lade, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3275.
- ¹⁰⁰ Under Cp*Rh(III)-catalyzed conditions with a stoichiometric oxidant, the β -hydride elimination pathway is dominant: Shi, Z.; Boultadakis-Arapinis, M.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6489.

Chapter

1. General	89
2. Measured data of allylic C–H amination of urea 45 (Figure 15)	90
3. Experimental data of Schiff base ligands (第 1 章)	91
3.1. Synthesis of Schiff base ligands.....	91
4. Experimental data of allylic C–H functionalization (第 2 章)	99
4.1. Preparation of substrates	99
4.2.1. Substrates for the 5-membered ring formation reactions with an aryl substituent.	99
4.2.2. Substrates for the 5-membered ring formation reactions with an alkyl substituent or a terminal alkene	106
4.2.3. Substrates for the 6-membered ring formation reactions	108
4.3. General procedures and supplement data of allylic C–H amination.....	110
4.3.1. 5-membered ring formation reactions of substrates with an aryl substituent	110
4.3.2. 5-membered ring formation reactions of substrates with an alkyl substituent or a terminal alkene	125
4.3.3. 6-membered ring formation reactions.....	129
5. Determination of absolute configurations (第 2–3 章)	133
6. Calculation of the plausible structure of Pd(OAc)/L10-Cu complex (第 3 章)	136
7. More Detailed Mechanistic Studies	140
7.1. Time course experiment.....	140
7.2. H/D scrambling	141
8. Experimental data of Cp*Co ^{III} -catalyzed C–H allylation.....	143
9. References of Experimental section	149

1. General

Analysis: Melting points were measured on a Yamato melting point apparatus model MP-21. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer and absorbance bands are reported in wave numbers (cm^{-1}). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz, JOEL JNM-ECX400 spectrometers, operating at 395.88 MHz, and JNM-ECA500 spectrometers operating at 500.16 MHz. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 98.52 MHz, JOEL JNM-ECX400 spectrometers operating at 99.55 MHz, and JNM-ECA500 spectrometers operating at 125.77 MHz. Chemical shifts in CDCl_3 , were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR), CDCl_3 (77.0 ppm for ^{13}C NMR) as an internal reference, respectively. Data are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constant (J , Hz), integration and assignment. Mass spectrometry was performed by the Instrumental Analysis service, Hokkaido University. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer.

Column chromatography was performed with silica gel Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh). Analytical high-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a JACSO PU-1580 intelligent HPLC pump with JACSO UV-1575 intelligent UV/VIS detector. Daicel CHIRALPAK columns and CHIRALCEL columns (4.6 nm \times 25 cm) were used. Detection was performed at 254, 230 nm. Retention times (t_{R}) and peak ratios were determined with a JACSO-ChromNAV analysis system. Hexane and 2-propanol were HPLC grade, and filtrated prior to use. Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter.

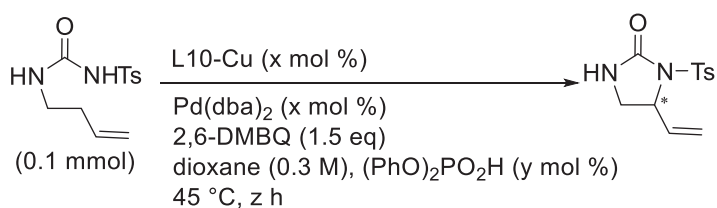
Materials for allylic C–H functionalization (第1章–第3章) : Metal sources such as $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Kanto Chemical, 07473-30), $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Nacalai tesque, 2421412), $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Kanto Chemical, 07386-00), Et_2Zn 1.0 M solution in hexane (Kanto Chemical, 11264-25), and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (TCI, P2161 purified grade) were used. 2,6-Dimethyl-1,4-benzoquinone (2,6-DMBQ, TCI, D2234), $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ (TCI, P0801), $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (FUJIFILM Wako, 356-19081), 1,2-Bis(phenylsulfinyl)ethane palladium(II) acetate **32** (Sigma-Aldrich, 684821) were used for the allylic C–H amination reaction. THF and 1,4-dioxane used for allylic C–H amination were purified by Glass Contour solvent purification system before use. **L32** was prepared from salicylic aldehyde and (*R*)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2-diamineane according to the literature.¹ All the C–H amination reactions were performed under Ar atmosphere using a Ar-filled glovebox. Substrates used in 第2章第3節 were prepared *Z*-alkene unless otherwise noted.

Materials for C–H allylation (第4章) : 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol, 1,2-dichloroethane (CaH_2), and 2,2,2-trifluoroethanol (CaSO_4 and NaHCO_3) were distilled from the indicated reagents, purged with argon for over 30 min, and stored over activated molecular sieves 3A or 4A under argon atmosphere before use. Commercially available THF, toluene, MeOH (Wako

Ltd., deoxidized grade) were used without further manipulation unless otherwise stated. Cp*Co(CO)I₂ was synthesized according to the literature.² All benzamide derivatives **89**, **93**, **97**, **99** were prepared from corresponding benzoic acid or benzoyl chloride and *tert*-butylamine. Purine derivatives **87** were prepared from commercially available 6-chloropurine according to the literature.³ Allyl alcohol was distilled from dried K₂CO₃ under argon atmosphere. All other reagents were commercially available and used as received. All non-aqueous reactions were prepared in a glovebox under Ar atmosphere unless otherwise noted.

2. Measured data of allylic C–H amination of urea **45** (Figure 15)

グラフ作成に用いた実験結果の粗データを下記に示す。

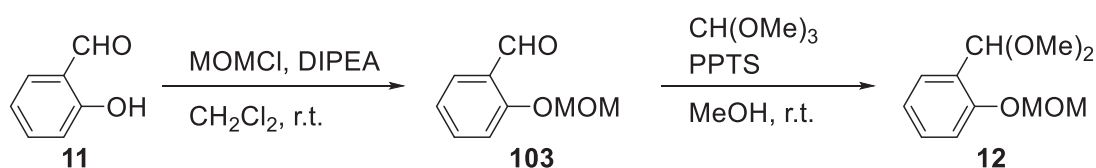


entry	Catalyst (x mol %)	(PhO) ₂ PO ₂ H (y mol %)	Time (z h)	% yield		er
				SM	TM	
1	10	4	14	13	58	72/28
2	10	4	21	<10	59	70/30
3	10	4	48	N.D.	49	70/30
4	20	8	14	14	89	80/20
5	20	8	21	N.D.	73	95/5
6	20	8	48	N.D.	64	96/4

3. Experimental data of Schiff base ligands (第1章)

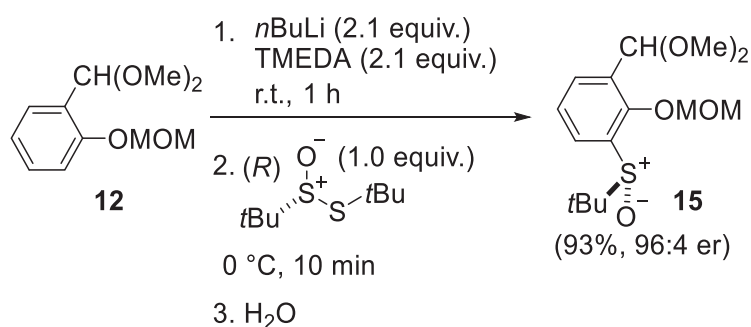
3.1. Synthesis of Schiff base ligands

1-(dimethoxymethyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (12)



To a stirred solution of salicylaldehyde **11** (20 g, 0.16 mol) and DIPEA (86 mL, 0.49 mol, 3 equiv.) in CH_2Cl_2 (450 mL) was added MOMCl (19 mL, 0.25 mol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (100 mL) dropwise at 0°C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl aq.}$ (ca. 300 mL) and then the mixture was washed with $\text{NH}_4\text{Cl aq.}$ two times to remove DIPEA. The combined organic layer was washed with brine (ca. 300 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was used to the next transformation without any purifications.

The crude mixture of **103** (27 g) was dissolved in MeOH (400 mL, 0.41 M). To this solution were added trimethyl orthoformate (80 g, 0.75 mol, 4.6 equiv.) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (490 mg, 2.0 mmol, 0.012 equiv.). After stirring for 5 hours at room temperature, the reaction was quenched by adding K_2CO_3 (410 mg, 3.0 mmol) dissolved in a small amount of water, and evaporated to remove MeOH. The mixture was extracted with AcOEt (ca. 300 mL), and the organic layers were washed with $\text{NaHCO}_3 \text{ aq.}$ (ca. 200 mL, two times) and brine (ca. 200 mL, once), and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Filtration and evaporation *in vacuo* furnished the crude product, which was purified by distillation (80°C at 0.1 Torr) to give **7** (32 g, 93%) as a colorless oil. The product was identified by comparing the $^1\text{H NMR}$ spectrum with reported one.⁴

(R)-1-(tert-butylsulfinyl)-3-(dimethoxymethyl)-2-(methoxymethoxy)benzene (15)

In a dried round bottom flask, *n*-butyllithium in hexane solution (7.21 mL, 1.5 M, 10.8 mmol, 2.1 equiv. to *(R)*-TBTS) was added to cooled THF (10.8 mL) under argon atmosphere. After the addition of TMEDA (1.3 g, 10.8 mmol, 2.1 equiv.), the mixture was stirred for 10 min at 0°C . Then the protected salicylaldehyde **12** (2.17 mL, 10.8 mmol, 2.1 equiv.) was added to the solution dropwise at that temperature. After the stirring at room temperature for 1 h, *(R)*-tert-butanethiosulfinate (TBTS) (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv.), which was

prepared according to the literature,⁵ as 0.3 M THF solution was added slowly over a period of 3 minutes at 0 °C. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl aq. after stirring for 10 min at 0 °C. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation furnished the crude product, which was purified by column chromatography (hexane/AcOEt, gradient from 3:1 to 1:1) with cooling while the crude product was charged on silica gel. The product **15** was obtained as a colorless oil (1.52 g, 93 %); **HPLC analysis**: 96:4 er, CHIRALPAK IC, hexane/iPrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 15.2 min (minor), 18.6 min (major). **IR** (NaCl): 3467, 2959, 2829, 1591, 1434, 1362, 1161, 1042, 932, 797 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.19 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 22.9, 52.5, 54.1, 58.0, 58.1, 98.8, 100.7, 124.6, 127.7, 131.1, 132.0, 134.6, 152.5. [α]_D^{24.1} = +142 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₅H₂₄O₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 339.1237, found: 339.1247.

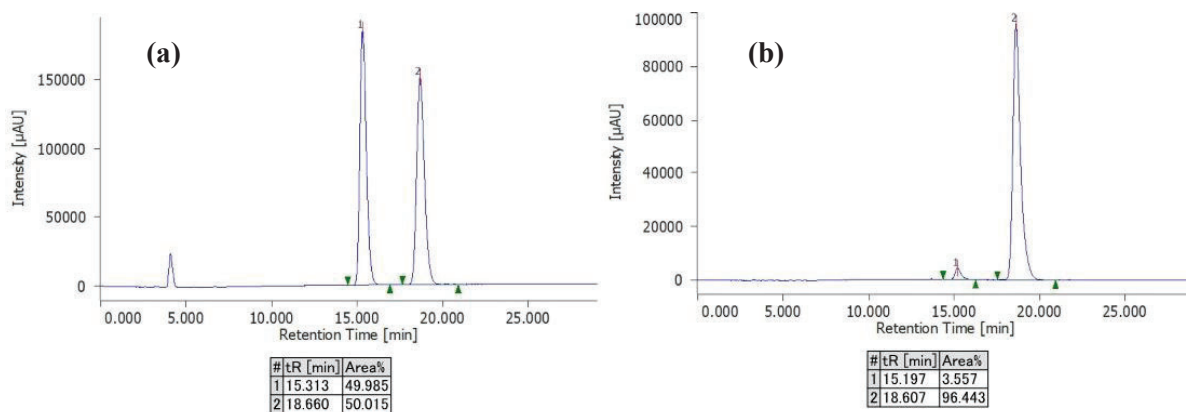
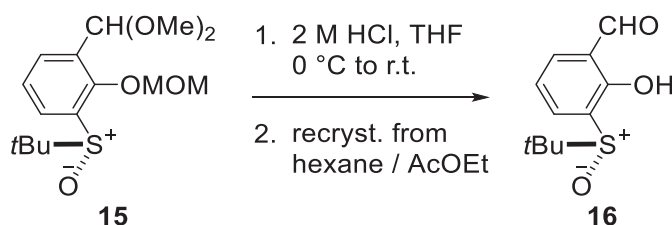


Figure 27a. Chiral HPLC chart for (*rac*)-1-(*tert*-butylsulfinyl)-3-(dimethoxymethyl)-2-(methoxymethoxy)benzene **15**.

Figure 27b. Chiral HPLC chart for (*R*)-1-(*tert*-butylsulfinyl)-3-(dimethoxymethyl)-2-(methoxymethoxy)benzene **15**.

(*R*)-3-(*tert*-butylsulfinyl)-2-hydroxybenzaldehyde (16**)**

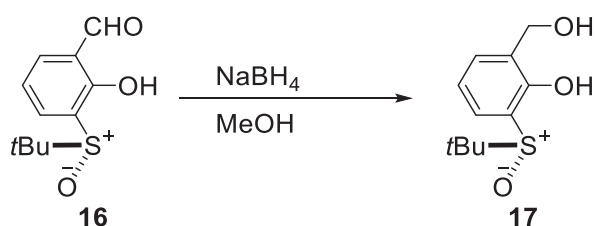


To a stirred solution of **15** (1.5 g, 4.8 mmol, 96:4 er) in THF (10 mL, 0.48 M) was added dropwise 2 M HCl aq. (10 mL) at 0 °C. After stirring for 18 h at room temperature, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was evaporated to furnish the crude product as a pale yellow solid, which was purified by recrystallization from hexane/AcOEt below 40 °C to furnish enantiomerically pure product **16** as a pale yellow solid (817 mg, 76 %); **mp**: 103-105 °C. **IR** (KBr): 3063, 2983, 2928, 1958, 1923, 1728, 1663, 1606, 1573, 92

1442, 1396, 1362, 1295, 1271, 1224, 1168, 1133, 1074, 1039, 1022, 947, 907, 820, 794, 747, 694, 676, 612, 568 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.26-1.27 (m, 9H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 10.06 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 33.6, 39.4, 117.6, 127.0, 127.0, 129.8, 134.7, 136.8, 144.7, 152.1. $[\alpha]_{\text{D}}^{23.9} = +295$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 249.0556, found: 249.0553.

It was difficult to determine the enantiomeric ratio of **16** by HPLC analysis because of their broad peaks. The enantiomeric ratio of **16** was determined after the reduction to the corresponding alcohol (see below).

(R)-2-(tert-butylsulfinyl)-6-(hydroxymethyl)phenol (17)



To determine the enantiomeric ratio of recrystallized aldehyde **16**, reduced alcohol **17** was prepared. NaBH_4 (4.2 mg, 0.11 mmol, 0.74 equiv.) was added to a stirred solution of **16** (34 mg, 0.15 mmol) in EtOH (250 μl , 0.6 M) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 1 h at room temperature, $\text{NH}_4\text{Cl aq.}$ was added to the mixture and then the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . After the evaporation of the organic layer, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give alcohol **17**, of which enantiomeric ratio was determined to be $>99:1$ by chiral HPCL analysis with a CHIRALPAK IE column (hexane/ $i\text{PrOH}$ = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} = 40.8 min (minor), 42.3 min (major)).; **IR** (NaCl): 3303, 2963, 2926, 2868, 2366, 1725, 1591, 1442, 1393, 1365, 1248, 1172, 1141, 1075, 1055, 1011, 983, 873, 832, 818, 778, 737, 669, 659, 613, 586, 569, 558 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 (s, 9H), 4.70 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 11.35 (brs, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 22.9, 58.8, 61.5, 115.9, 118.6, 127.2, 130.9, 131.8, 159.7. $[\alpha]_{\text{D}}^{23.9} = +38$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 251.0712, found: 251.0711.

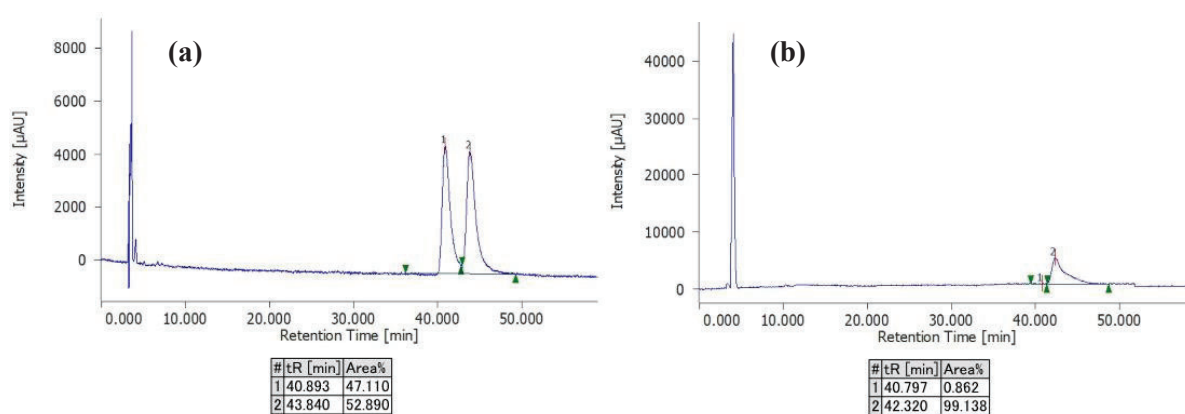
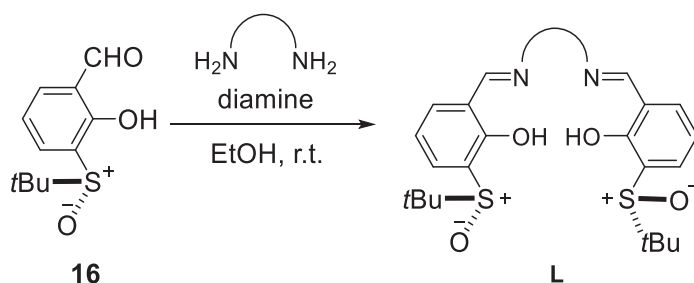


Figure 28a. Chiral HPLC chart for (*rac*)-2-(*tert*-butylsulfinyl)-6-(hydroxymethyl)phenol **17**.

Figure 28b. Chiral HPLC chart for (*R*)-2-(*tert*-butylsulfinyl)-6-(hydroxymethyl)phenol **17**.

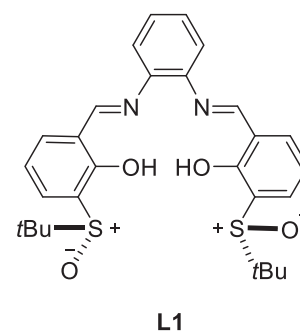
General procedure for preparation of Schiff base ligands



A corresponding diamine (1.0 equiv.) was added to aldehyde **16** (2.0 equiv.) in EtOH (0.1 M), and the mixture was then stirred for more than 3 hours at room temperature. The mixture was evaporated in vacuo to furnish Schiff base ligands **L** as an orange or yellow solid in quantitative yield, which was directly used for the characterization and the enantioselective C–H amination reaction without further purification except for **L10**.

6,6'-((1*E*,1'*E*)-(1,2-phenylenebis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (**L1**)

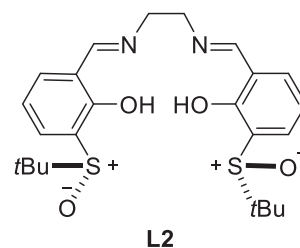
o-Phenylene diamine (19 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L1** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: >200°C. **IR** (KBr): 2961, 1615, 1584, 1568, 1471, 1433, 1363, 1301, 1266, 1213, 1172, 1144, 1105, 1041, 1031, 931, 859, 831, 786, 760, 745, 578 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.28 (s, 18H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.66 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 23.0, 57.9, 119.1, 119.8, 128.3, 131.2, 134.9,



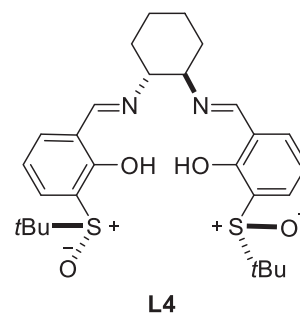
141.8, 159.2, 163.4. Some aromatic signals were missing probably due to overlapping. $[\alpha]_D^{24.0} = +564$ (*c* = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₈H₃₂N₂O₄S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 547.1696, found: 547.1711.

6,6'-((1*E*,1'*E*)-(ethane-1,2-diylbis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L2)

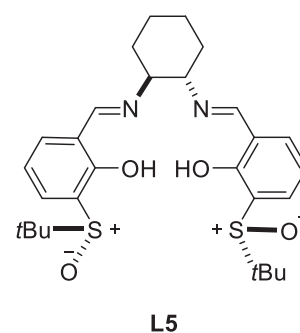
1,2-Ethylenediamine (11 mg, 11.7 μ l, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L2** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 2979, 2923, 1632, 1602, 1575, 1439, 1361, 1274, 1143, 1051, 1027, 932, 890, 828, 783, 748, 616, 603, 512 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.22 (s, 18H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 7.04 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.37 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 22.8, 57.6, 58.7, 118.1, 118.5, 128.0, 130.5, 134.1, 159.7, 166.3. $[\alpha]_{\text{D}}^{24.3} = +485$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 499.1696, found: 499.1710.


6,6'-((1*E*,1'*E*)-((1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L4)

(1*R*,2*R*)-(-)-1,2-Cyclohexanediamine (20 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L4** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 3431, 2928, 2860, 1627, 1523, 1435, 1300, 1269, 1230, 1143, 1069, 1033, 942, 826, 786, 748, 625, 596 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.10 (s, 18H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.99 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 6.1, 3.8$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 8.30 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 22.8, 24.1, 32.6, 57.6, 72.2, 118.0, 118.3, 127.9, 130.5, 134.0, 159.9, 164.3. $[\alpha]_{\text{D}}^{24.1} = -305$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553.2165, found: 553.2186.

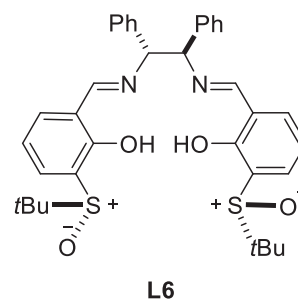

6,6'-((1*E*,1'*E*)-((1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L5)

(1*S*,2*S*)-(+)-1,2-Cyclohexanediamine (20 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L5** as a brown solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 3449, 2932, 2860, 1627, 1573, 1524, 1435, 1365, 1302, 1269, 1232, 1173, 1144, 1068, 1031, 944, 858, 825, 789, 750, 685, 624, 578 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.24 (s, 18H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 2H), 8.21 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 22.9, 23.9, 32.6, 57.6, 71.8, 117.8, 118.6, 127.8, 130.6, 134.3, 159.9, 164.8. $[\alpha]_{\text{D}}^{24.0} = 2030$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 553.2165, found: 553.2181.

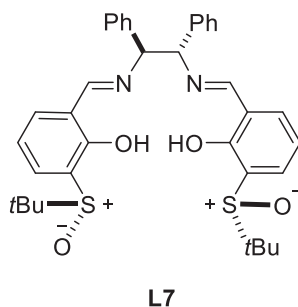


6,6'-((1*E*,1'*E*)-(((1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L6)

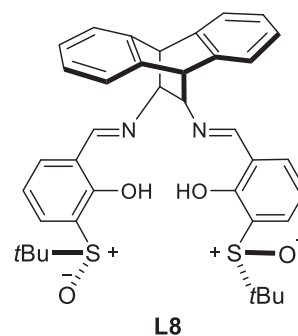
(1*R*,2*R*)-(+)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethane (38 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L6** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 3430, 3056, 2970, 2364, 1625, 1572, 1472, 1455, 1434, 1405, 1359, 1297, 1271, 1231, 1173, 1142, 1076, 1032, 930, 848, 823, 789, 771, 750, 701, 652, 634, 619, 577 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.12 (s, 18H), 4.76 (s, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13-7.15 (m, 4H), 7.23-7.25 (m, 8H), 7.76 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 22.7, 57.6, 80.1, 118.1, 118.7, 127.6, 127.7, 128.0, 128.5, 130.4, 134.2, 138.1, 158.9, 165.3. [α]_D^{24.1} = +325 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₃₆H₄₀N₂O₄S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 651.2322, found: 651.2337.


6,6'-((1*E*,1'*E*)-(((1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L7)

(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethane (38 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L7** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: 172-175 °C. **IR** (KBr): 2972, 2359, 1626, 1493, 1435, 1391, 1301, 1268, 1231, 1143, 1119, 1029, 832, 748, 700, 588 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23 (s, 18H), 4.66 (s, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 8H), 7.77 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 8.30 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 22.9, 57.8, 79.8, 118.2, 119.1, 127.6, 127.7, 128.0, 128.6, 130.7, 134.6, 138.3, 159.1, 166.1. [α]_D^{24.3} = +185 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₃₆H₄₀N₂O₄S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 651.2322, found: 651.2341.

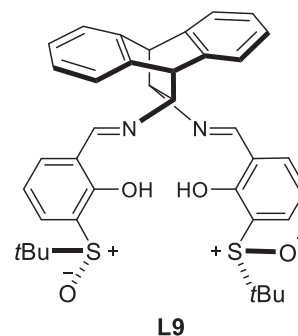

6,6'-((1*E*,1'*E*)-(((1*R*,12*R*)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L8)

(1*R*,12*R*)-9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-diamine (42 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L8** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 3649, 3453, 3043, 2960, 2869, 2361, 1621, 1572, 1469, 1458, 1435, 1392, 1366, 1300, 1268, 1223, 1170, 1116, 1080, 1035, 975, 930, 907, 822, 795, 749, 714, 697, 678, 654, 640, 606, 570 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.18 (s, 18H), 3.64 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.22-7.40 (m, 10H), 7.80 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 8.38 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 22.9, 51.5, 57.7, 76.3, 118.4, 118.7, 124.1, 125.7, 126.7, 127.1, 128.0, 130.7, 134.4, 139.2, 140.3, 159.1, 164.7. [α]_D^{24.5} = -98 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₃₈H₄₀N₄O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 675.2322, found: 675.2342.



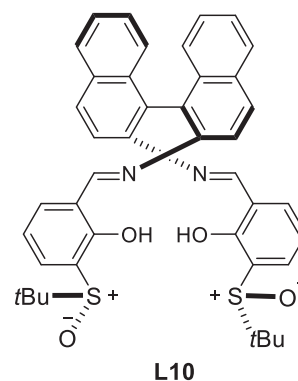
6,6'-((1*E*,1'*E*)-(((11*S*,12*S*)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L9)

(11*S*,12*S*)-9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-diamine (42 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L9** as a yellow solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 3441, 3009, 2937, 2895, 2369, 1625, 1573, 1469, 1435, 1405, 1364, 1301, 1272, 1220, 1169, 1142, 1116, 1078, 1036, 925, 882, 822, 789, 750, 714, 674, 661, 640, 604, 579, 566 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.24 (s, 18H), 3.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.17-7.25 (m, 6H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 8.37 (s, 2H). ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 22.9, 51.7, 58.0, 76.3, 118.2, 118.8, 124.3, 125.4, 126.8, 126.9, 127.9, 130.5, 134.2, 139.4, 139.8, 159.0, 164.4. [α]_D^{24.7} = +634 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₃₈H₄₀N₂O₄S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 675.2322, found: 675.2339.



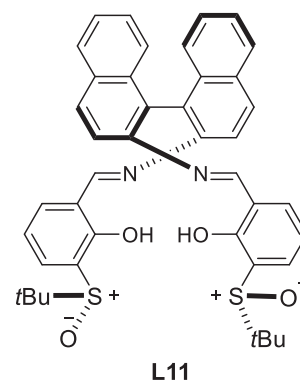
6,6'-((1*E*,1'*E*)-((*R*)-1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L10)

(*R*)-(+)-1,1'-Binaphthyl-2,2-diamineane (314 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv.) was added to aldehyde **16** (500 mg, 2.2 mmol, 2.0 equiv.) in EtOH (5.5 mL, 0.2 M), and the mixture was then stirred over night at room temperature. The mixture was evaporated in vacuo and then an obtained crude solid was washed with cooled solvent (hexane/AcOEt = 4:1) to furnish a purified orange solid **L10** (724 mg, 93%); **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 3949, 3864, 3807, 3748, 3726, 3055, 2964, 2922, 2359, 1603, 1557, 1507, 1469, 1455, 1428, 1389, 1362, 1297, 1263, 1205, 1172, 1145, 1071, 1039, 989, 970, 933, 873, 832, 817, 798, 754, 717, 703, 629, 578 cm⁻¹. ¹**H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.09 (s, 18H), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.55 (s, 2H). ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 23.0, 57.7, 116.7, 118.7, 118.9, 126.3, 126.4, 127.4, 128.3, 129.0, 130.2, 130.7, 132.7, 133.1, 134.4, 143.0, 158.8, 161.1. [α]_D^{24.1} = -85 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₄₂H₄₀N₂O₄S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 723.2322, found: 723.2349.



6,6'-((1*E*,1'*E*)-((*S*)-1,1'-binaphthalene)-2,2'-diylbis(azanylylidene))bis(methanylylidene))bis(2-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)phenol) (L11)

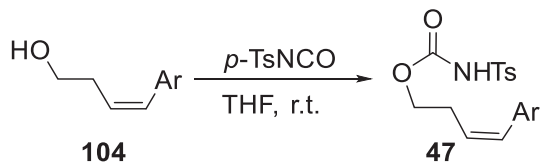
(*S*)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2-diamineane (50 mg, 0.18 mmol) and aldehyde **16** (80 mg, 0.35 mmol) afforded **L11** as an orange solid according to the general procedure; **mp**: >200 °C. **IR** (KBr): 2962, 1605, 1561, 1506, 1431, 1362, 1206, 1143, 1027, 818, 747 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.97 (s, 18H), 6.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.74 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 22.9, 57.6, 116.6, 118.6, 118.8, 126.3, 126.3, 127.3, 127.9, 128.2, 128.9, 130.2, 130.6, 132.6, 132.9, 134.4, 142.9, 158.7, 161.0. **[α]_D^{24.2}** = +136 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₄₂H₄₀N₂O₄S₂Na⁺ [M+Na]⁺: 723.2322, found: 723.2344.



4. Experimental data of allylic C–H functionalization (第2章)

4.1. Preparation of substrates

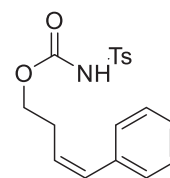
4.2.1. Substrates for the 5-membered ring formation reactions with an aryl substituent

General procedure: (*Z*)-4-arylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate (**47**)

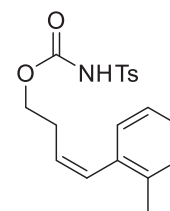
Aryl substituted (*Z*)-alcohols **104** were prepared according to the literature⁶. To a solution of alcohol **104** (1.0 equiv.) in THF (1.0 M) was added *p*-toluenesulfonyl isocyanate (1.0 equiv.) at 0 °C, and the mixture was stirred over night at room temperature. The mixture was cooled with an ice bath, and then $\text{NH}_4\text{Cl aq.}$ was added. After the extraction with AcOEt, the organic layer was washed with brine and evaporated to furnish the crude product. Purification by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt, gradient from 10:1 to 3:1) with cooling while the crude product was charged on silica gel to afford **47**. All the experimental manipulations were performed in the dark. The *Z/E* ratio of **47** was confirmed to be more than 50:1 by $^1\text{H NMR}$ unless otherwise noted.

(Z)-4-phenylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate (47a)

General procedure using alcohol **104a** (1.0 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv.), THF (6.8 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (1.3 g, 1.0 mL, 6.8 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47a** as a viscous colorless oil (2.2 g, 95%); IR (NaCl): 3232, 1747, 1598, 1445, 1349, 1291, 1226, 1161, 1090, 997, 865, 816, 770, 703, 663, 584 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.43 (s, 3H), 2.62 (tdd, $J = 6.9, 6.9, 1.7$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.54 (dt, 11.5, 6.9 Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 27.8, 66.3, 126.4, 126.9, 128.2, 128.3, 128.5, 129.5, 131.7, 135.4, 136.8, 144.9, 150.5. HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 368.0927, found: 368.0930.

**(Z)-4-(*o*-tolyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47b)**

General procedure using alcohol **108b** (382 mg, 2.4 mmol, 1.0 equiv.), THF (2.4 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (463 mg, 357 μL , 2.4 mmol, 1.0 equiv.) afforded carbamate **47b** as a colorless solid (770 mg, 91%); mp: 88-90 °C. IR (KBr): 3180, 3086, 1714, 1596, 1472, 1415, 1352, 1308, 1187, 1168, 1120, 1092, 1070, 1018, 1001, 910, 819, 791, 775, 754, 741, 706, 654, 586 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.22 (s, 3H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.60 (dt, 11.3, 6.6 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 19.8,

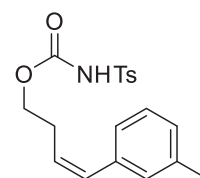


21.7, 27.6, 66.4, 125.5, 126.4, 127.3, 128.4, 128.7, 129.6, 129.9, 131.3, 135.4, 135.9, 136.3, 145.1, 150.3.

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{19}H_{21}NO_4SNa^+$ $[M+Na]^+$: 382.1084, found: 382.1085.

(Z)-4-(*m*-tolyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47d)

General procedure using alcohol **108d** (556 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.), THF (3.4 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (676 mg, 428 μ L, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47d** as a viscous colorless oil (1.0 g, quant., *Z/E* = 40:1); **IR** (NaCl): 3244, 3015,



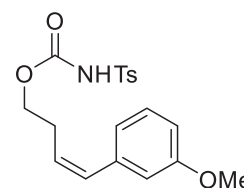
2960, 1748, 1599, 1445, 1351, 1291, 1225, 1186, 1162, 1091, 1019, 998, 902, 863, 815,

771, 663, 587 cm^{-1} . **¹H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (tdd, $J = 6.7, 6.7, 1.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.51 (dt, 13.5, 5.8 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$):

δ 21.4, 21.7, 27.9, 66.4, 125.6, 126.2, 127.8, 128.2, 128.4, 129.3, 129.6, 131.9, 135.4, 136.8, 137.9, 145.1, 150.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{19}H_{21}NO_4SNa^+$ $[M+Na]^+$: 382.1084, found: 382.1084.

(Z)-4-(*m*-methoxyphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47e)

General procedure using alcohol **108e** (357 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), THF (2.0 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (395 mg, 304 μ L, 2.0 mmol, 1.0 equiv.)

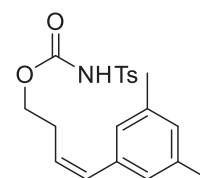


afforded the carbamate **47e** as a viscous colorless oil (726 mg, 97%, *Z/E* = 30:1); **IR** (NaCl): 3524, 3238, 2961, 2836, 2587, 2307, 1923, 1747, 1598, 1454, 1351, 1227,

1158, 1090, 1046, 996, 863, 815, 771, 663, 585, 562 cm^{-1} . **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.43 (s, 3H), 2.61 (tdd, $J = 6.6, 6.6, 1.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.53 (dt, $J = 13.2, 5.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.7, 27.9, 55.2, 66.3, 112.4, 114.3, 121.1, 126.8, 128.4, 129.3, 129.6, 131.6, 135.4, 138.2, 145.0, 150.5, 159.4. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{19}H_{21}NO_5SNa^+$ $[M+Na]^+$: 398.1033, found: 398.1032.

(Z)-4-(3,5-dimethylphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47f)

General procedure using alcohol **108f** (257 mg, 1.46 mmol, 1.0 equiv.), THF (2.9 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (288 mg, 223 μ L, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47f** as a viscous colorless oil (298 mg, 55%, *Z/E* = 11:1); **IR** (NaCl): 3244, 3013,



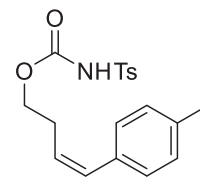
2920, 1748, 1599, 1444, 1351, 1291, 1225, 1161, 1091, 1019, 997, 904, 854, 815, 771,

704, 664, 588 cm^{-1} . **¹H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.31 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (tdd, $J = 6.8, 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.49 (dt, 13.4, 5.8 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2, 21.5, 27.8, 66.3, 126.0,

126.3, 128.2, 128.5, 129.4, 131.7, 135.3, 136.6, 137.6, 144.9, 150.6. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{20}H_{23}NO_4SNa^+$ $[M+Na]^+$: 396.1240, found: 396.1240.

(Z)-4-(p-tolyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47g)

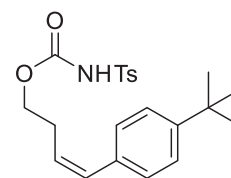
General procedure using alcohol **108g** (525 mg, 3.2 mmol, 1.0 equiv.), THF (6.5 mL, 0.5 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (638 mg, 492 μ L, 3.2 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47g** as a colorless solid (911 mg, 78%); **mp**: 77-80 °C. **IR** (KBr): 3189, 3092, 1719, 1596, 1513, 1468, 1408, 1349, 1306, 1164, 1119, 1092, 1067,



1019, 997, 971, 908, 887, 835, 776, 752, 729, 706, 687, 650, 583 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.60 (tdd, $J = 6.7, 6.7, 1.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 5.48 (dt, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.2, 21.7, 27.9, 66.4, 125.7, 128.4, 128.5, 129.0, 129.6, 131.7, 134.0, 135.4, 136.8, 145.1, 150.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 382.1084, found: 382.1088.

(Z)-4-(p-(tert-butyl)phenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47h)

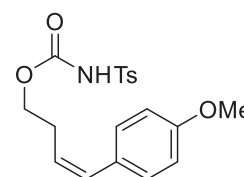
General procedure using alcohol **108h** (592 mg, 2.9 mmol, 1.0 equiv.), THF (9.7 mL, 0.3 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (638 mg, 492 μ L, 2.9 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47h** as a viscous colorless oil (688 mg, 59%, $Z/E = 18:1$); **IR** (NaCl): 3244, 3095, 2963, 2865, 1748, 1598, 1455, 1353, 1289, 1226, 1162, 1120,



1091, 1018, 871, 770, 705, 663, 613, 575 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.32 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (tdd, $J = 6.8, 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.48 (dt, 13.4, 5.8 Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 27.9, 31.3, 34.5, 66.5, 125.2, 125.8, 128.4, 128.4, 129.6, 131.6, 134.0, 135.5, 145.0, 150.0, 150.4. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 424.1553, found: 424.1570.

(Z)-4-(p-methoxyphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47i)

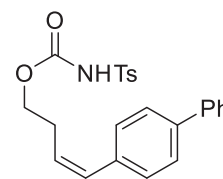
General procedure using alcohol **108i** (525 mg, 3.2 mmol, 1.0 equiv.), THF (6.5 mL, 0.5 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (571 mg, 442 μ L, 3.2 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47i** as a colorless solid (524 mg, 50%); **mp**: 54-61 °C. **IR** (KBr): 3190, 1748, 1606, 1512, 1448, 1350, 1303, 1240, 1160, 1090, 1024, 892, 839, 776,



746, 731, 705, 663, 574 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.43 (s, 3H), 2.61 (tdd, $J = 6.8, 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.43 (dt, 11.8, 6.8 Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30 (brs, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 27.8, 55.3, 66.4, 113.7, 124.8, 128.4, 129.5, 129.6, 129.8, 131.2, 135.4, 145.1, 150.3, 158.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 398.1033, found: 398.1033.

(Z)-4-((1,1'-biphenyl)-4-yl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47j)

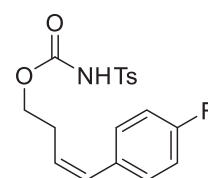
General procedure using alcohol **108j** (114 mg, 0.51 mmol, 1.0 equiv.), THF (507 μ L, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (105 mg, 78 μ L, 0.51 mmol, 1.05 equiv.) afforded the carbamate **47j** as a colorless oil (191 mg, 89%); **mp**: 89-94 $^{\circ}$ C. **IR** (KBr):



3224, 1753, 1597, 1488, 1444, 1378, 1340, 1231, 1184, 1152, 1090, 878, 850, 815, 769, 730, 690, 664, 586, 560 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.41 (s, 3H), 2.67 (tdd, $J = 6.9, 6.9, 1.7$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.57 (dt, 13.6, 5.7 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (brs, 1H), 7.36 (tt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.57 (dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.60 (dt, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 27.9, 66.3, 126.7, 126.9, 127.3, 128.4, 128.8, 129.0, 129.6, 131.3, 135.3, 135.8, 139.7, 140.6, 145.1, 150.4. One aromatic signal was missing probably due to overlapping. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 444.1240, found: 444.1240.

(Z)-4-(*p*-fluorophenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47k)

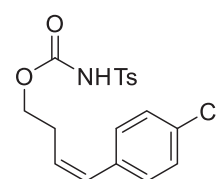
General procedure using alcohol **108k** (561 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.), THF (3.4 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (665 mg, 515 μ L, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47k** as a viscous colorless oil (1.1 mg, 86%, *Z/E* = 125:1); **IR**



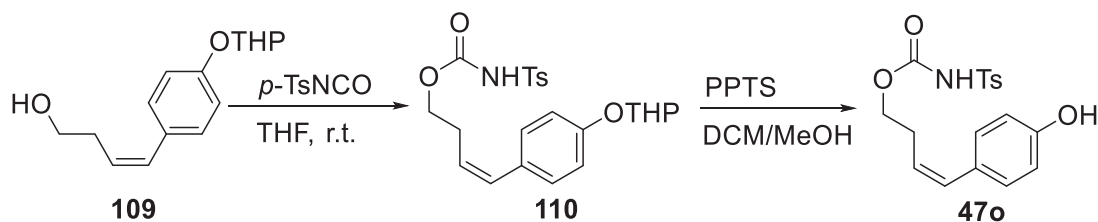
(NaCl): 3240, 2962, 1747, 1601, 1507, 1455, 1352, 1226, 1165, 1091, 1018, 849, 770, 704, 665, 581 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.43 (s, 3H), 2.57 (tdd, $J = 6.8, 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.52 (dt, 13.4, 5.7 Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.1, 8.6$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 27.8, 66.2, 115.1, 115.3, 126.4, 128.4, 129.6, 130.2, 130.2, 130.8, 132.9, 135.4, 145.2, 150.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{FSNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 386.0833, found: 386.0832.

(Z)-4-(*p*-chlorophenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47l)

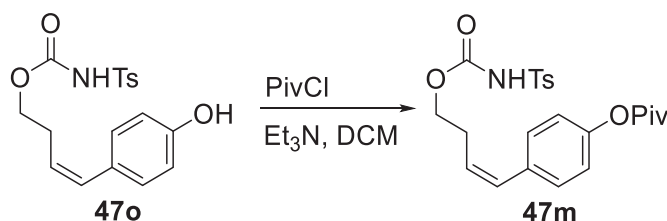
General procedure using alcohol **108l** (506 mg, 2.8 mmol, 1.0 equiv.), THF (2.8 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (546 mg, 423 μ L, 2.8 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47l** as a viscous colorless oil (719 mg, 68%); **IR** (NaCl):



3239, 3018, 2963, 2923, 1915, 1747, 1597, 1492, 1454, 1351, 1292, 1226, 1186, 1164, 1091, 1013, 950, 845, 815, 770, 704, 664, 577 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 2.57 (tdd, $J = 6.8, 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.55 (dt, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 27.8, 66.1, 127.1, 128.4, 128.5, 129.6, 129.9, 130.7, 132.8, 135.2, 135.3, 145.2, 150.3. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{NCISNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 402.0537, found: 402.0539.

(Z)-4-(p-hydroxyphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47o)

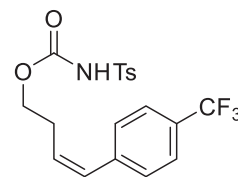
A THP protected carbamate **110** was prepared using alcohol **109** (849 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.), THF (3.4 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (674 mg, 522 μ L, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) according to the general procedure (1.1 g, 74%, *Z/E* = 42:1). This procedure was repeated three times. To remove the THP protection, pyridinium *p*-toluenesulfonate (203 mg, 0.81 mmol, 0.3 equiv.) was added to the carbamate **110** (1.2 g, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) dissolved in the mixture of CH_2Cl_2 (20 mL) and MeOH (6.7 mL) according to the reported reaction conditions.⁷ The mixture was stirred at room temperature for 15 h. After the evaporation, the crude mixture was purified by column chromatography (hexane/AcOEt, gradient from 6:1 to 1:1) to afford carbamate **47o** (794 mg, 82%) as a colorless solid; **mp**: 108-113 $^\circ\text{C}$. **IR** (KBr): 3395, 3112, 1749, 1610, 1513, 1442, 1337, 1311, 1295, 1254, 1224, 1186, 1157, 1089, 1029, 977, 918, 890, 830, 770, 741, 715, 705, 666, 630, 586 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.43 (s, 3H), 2.59 (tdd, J = 6.6, 6.6, 2.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 5.43 (dt, 13.4, 5.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, acetone- d_6): δ 21.4, 28.7, 66.4, 115.9, 125.5, 128.8, 129.3, 130.2, 130.8, 131.7, 137.6, 145.4, 151.7, 157.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 384.0876, found: 384.0877.



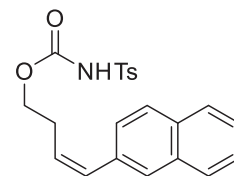
Pivaloyl chloride (51 μ L, 1.05 equiv.) was added to the mixture of carbamate **47m** (145 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv.) and Et_3N (167 μ L, 3.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (4 mL, 0.5 M), and the mixture was stirred at room temperature for 24 h according to the reported procedure.⁸ NH_4Cl *aq.* was added to the mixture at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was extracted with AcOEt, and the solvent was removed. Purification by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt, gradient from 6:1 to 2:1) afforded **47m** (102 mg, 57 %, *Z/E* = 56:1) as a colorless oil; **IR** (NaCl): 3238, 2973, 1731, 1599, 1506, 1351, 1281, 1165, 1030, 899, 817, 771, 704, 665, 589 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.36 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.49 (tdd, J = 6.6, 6.6, 1.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.44 (dt, J = 13.3, 5.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 27.0, 27.7, 39.1, 66.1, 121.4, 126.7, 128.4, 129.5, 129.6, 131.0, 134.3, 135.4, 145.1, 149.9, 150.3, 177.1. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 468.1451, found: 468.1448.

(Z)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47n)

The general procedure was repeated three times: **108n** (26 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), THF (1.2 mL, 0.1 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (23 mg, 18 μ L, 0.12 mmol, 1.0 equiv.); **108n** (40 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), THF (1.9 mL, 0.1 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (37 mg, 29 μ L, 0.19 mmol, 1.0 equiv.); **108n** (28 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), THF (1.3 mL, 0.1 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (25 mg, 19 μ L, 0.13 mmol, 1.0 equiv.). The combined crude mixture was purified by silica gel column chromatography to afford **47n** (viscous colorless oil, 89 mg, 46% combined yield) as an inseparable mixture with TsNH₂ (**47n**/TsNH₂ = 5:1) as **47n**. It was used for the allylic C–H amination reaction without further purification; **IR** (NaCl): 3242, 1748, 1616, 1445, 1326, 1226, 1160, 1067, 1017, 855, 771, 661, 576 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.40 (s, 3H), 2.57 (tdd, *J* = 6.8, 6.8, 1.4 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.65 (dt, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.38 (brs, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.5, 27.8, 65.9, 124.1 (q, *J* = 272.8 Hz), 125.1 (q, *J* = 3.8 Hz), 128.2, 128.7, 128.8, 128.8 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.5, 130.4, 135.4, 140.3, 145.0, 150.6. (TsNH₂: δ 20.9, 126.3, 129.6, 139.1, 143.5.) **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₉H₁₈NO₄F₃SNa⁺ [M+Na]⁺: 436.0801, found: 436.0797.

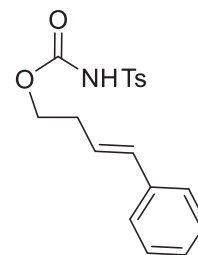

(Z)-4-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate (47p)

General procedure using alcohol **108p** (329 mg, 1.66 mmol, 1.0 equiv.), THF (1.7 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (327 mg, 253 μ L, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **47p** as a colorless solid (491 mg, 75 %, *Z/E* = 34:1); **mp**: 97-99 °C. **IR** (KBr): 3213, 1753, 1595, 1448, 1343, 1230, 1186, 1155, 1092, 990, 875, 836, 817, 771, 737, 716, 705, 671, 583 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.38 (s, 3H), 2.69 (tdd, *J* = 6.8, 6.8, 1.8 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.62 (dt, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.6, 28.0, 66.4, 126.0, 126.2, 126.8, 126.8, 127.4, 127.6, 127.8, 127.9, 128.4, 129.5, 131.9, 132.3, 133.2, 134.3, 135.4, 145.0, 150.3. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₂H₂₁NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 418.1084, found: 418.1081.



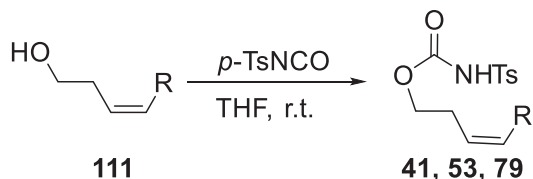
(E)-4-phenylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate ((E)-47a)

(E)-4-phenylbut-3-en-1-ol (**(E)-108a**) was prepared according to the literature.⁹ General procedure using (E)-4-phenylbut-3-en-1-ol (**(E)-108a**) (610 mg, 3.1 mmol, 1.0 equiv.), THF (3.1 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (615 mg, 474 μ L, 1.0 equiv.) afforded the carbamate (**(E)-1a**) as a colorless solid (1.0 g, 96 %); mp: 99-102 °C. IR (KBr): 3270, 3082, 3027, 2979, 2889, 1926, 1808, 1747, 1655, 1596, 1494, 1423, 1370, 1341, 1306, 1259, 1226, 1184, 1151, 1087, 1039, 1018, 986, 974, 914, 881, 840, 818, 791, 769, 753, 731, 692, 660, 580 cm^{-1} . ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.41 (s, 3H), 2.50 (tdd, $J = 6.7, 6.7, 1.3$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.05 (dt, $J = 16.2, 7.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 7H), 7.35 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.7, 32.1, 66.2, 124.6, 126.1, 127.4, 128.3, 128.6, 129.6, 132.9, 135.5, 137.0, 145.1, 150.4. HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₈H₁₉NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 368.0927, found: 368.0928.



4.2.2. Substrates for the 5-membered ring formation reactions with an alkyl substituent or a terminal alkene

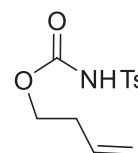
General procedute: penten-1-yl tosylcarbamates and but-3-en-1-yl tosylcarbamate



The corresponding alcohol **111** (1.0 equiv.) was dissolved in THF (1.0 M) and then *p*-toluenesulfonyl isocyanate (1.0 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred over night at room temperature. The mixture was cooled with an ice bath, and then NH_4Cl *aq.* was added. After extraction with AcOEt, the organic layer was washed with brine and evaporated to furnish the crude product. After purification by silica gel column chromatography (hexane/AcOE), the product **53** was obtained.

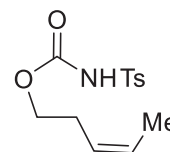
But-3-en-1-yl tosylcarbamate (**41**)

A colorless solid **41** was prepared and identified refer to the literature¹⁰; **mp**: 145-147 °C. **IR** (KBr): 3167, 3079, 1714, 1644, 1598, 1429, 1357, 1313, 1167, 1092, 1077, 1038, 986, 918, 902, 840, 813, 776, 701, 659, 586 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.33 (td, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.04 (ddt, $J = 10.4, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.05 (ddt, $J = 16.8, 1.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.67 (ddt, $J = 16.8, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.35 (brs, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): d 21.7, 32.8, 66.0, 117.8, 128.4, 129.6, 133.1, 135.5, 145.1, 150.5.



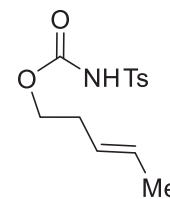
(*Z*)-pent-3-en-1-yl tosylcarbamate ((*Z*)-**53**)

(*Z*)-pent-3-en-1-ol **111** was prepared according to the literature.¹¹ General procedure using (*Z*)-pent-3-en-1-ol (721 mg, 8.4 mmol, 1.0 equiv.), THF (8.4 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (1.7 g, 1.3 mL, 8.4 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate (*Z*)-**53** as a colorless solid (2.1 g, 88 %); **mp**: 51-54 °C. **IR** (KBr): 3159, 3074, 1715, 1596, 1496, 1471, 1423, 1353, 1330, 1311, 1169, 1079, 1040, 996, 938, 902, 841, 817, 774, 705, 654, 601, 580 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58 (dt, $J = 6.8, 0.9$ Hz, 3H), 2.34 (td, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.26 (dtq, $J = 10.9, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.55 (dq, $J = 10.9, 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 12.8, 21.7, 26.3, 66.3, 124.4, 127.4, 128.4, 129.6, 135.5, 145.1, 150.4. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 306.0771, found: 306.0776.

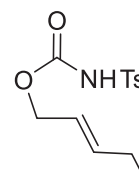


(E)-pnet-3-en-1-yl tosylcarbamate ((E)-53)

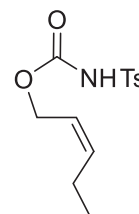
A colorless solid (**(E)-53**) was prepared and identified refer to the literature¹²; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.25 (td, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.07 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.27 (dtq, *J* = 15.3, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (dq, *J* = 15.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (dt, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 2H).

**(E)-pent-2-en-1-yl tosylcarbamate ((E)-79)**

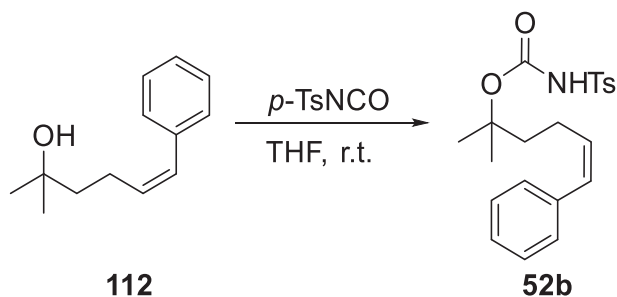
A colorless solid (**(E)-79**) was prepared and identified refer to the literature¹³; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.04 (qd, *J* = 7.7, 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.51 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 2H), 5.45 (dtt, *J* = 15.4, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (dt, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (brs, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

**(Z)-pnet-2-en-1-yl tosylcarbamate ((Z)-79)**

A colorless solid (**(Z)-79**) was prepared and identified refer to the literature¹²; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.06 (dq, *J* = 7.6, 7.6, 1.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.62 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 5.40 (dtt, *J* = 11.2, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 5.65 (dtt, *J* = 10.8, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 2H).

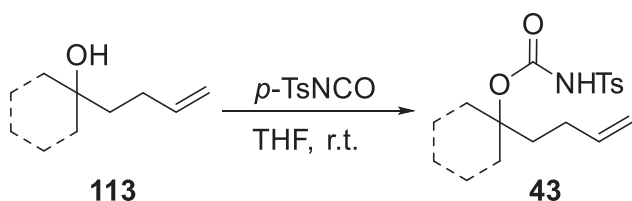


4.2.3. Substrates for the 6-membered ring formation reactions

 (Z)-5-phenylpent-4-en-1-yl tosylcarbamate (**1q**)


(Z)-2-methyl-5-phenylpent-4-en-2-ol **112** (362 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv.) prepared according to the literature¹⁴ was dissolved in THF (1.9 mL, 1.0 M) and then *p*-toluenesulfonyl isocyanate (289 μ l, 1.9 mmol, 1.0 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred over night at room temperature in the dark. The mixture was cooled with an ice bath, and then NH_4Cl *aq.* was added. After extraction with AcOEt, the organic layer was washed with brine and evaporated to furnish the crude product. The crude mixture was purified by column chromatography (hexane/AcOEt = 8:3) in the dark with cooling while the crude product was charged on silica gel. Then the product **52b** was obtained as a colorless solid (622 mg, 84%); **mp**: 75-78 °C. **IR** (KBr): 3244, 2986, 1734, 1704, 1595, 1495, 1450, 1371, 1339, 1304, 1205, 1161, 1121, 1086, 1054, 1016, 908, 851, 817, 766, 729, 710, 671, 596 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (s, 6H), 1.78-1.83 (m, 2H), 2.19 (dtd, J = 9.4, 7.0, 1.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 5.51 (dt, J = 13.6, 5.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.43 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 8.7, 1.9 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 22.9, 25.8, 40.4, 85.9, 126.7, 128.1, 128.2, 128.6, 129.4, 129.5, 131.5, 135.8, 137.3, 144.7, 149.0. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 410.1397, found: 410.1417.

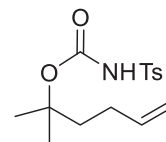
General procedure: 1,1-dialkylpent-4-en-1-yl tosylcarbamate



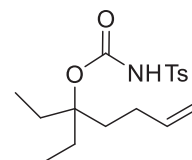
The corresponding alcohol **113** (1.0 equiv.) was dissolved in THF (1.0 M) and then *p*-toluenesulfonyl isocyanate (1.0 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred over night at room temperature. The mixture was cooled with an ice bath, and then NH_4Cl *aq.* was added. After extraction with AcOEt, the organic layer was washed with brine and evaporated to furnish the crude products. After purification by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8:3), the product **43** was obtained.

2-methylhex-5-en-2-yl tosylcarbamate (43b)

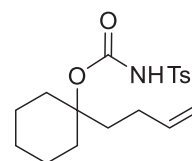
2-Methylhex-5-en-2-ol **113b** was prepared according to the literature.¹⁵ General procedure using 2-Methylhex-5-en-2-ol **113b** (571 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), THF (5.0 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (986 mg, 750 μ L, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **43b** as a colorless solid (1.3 g, 81 %); **mp**: 59-61 °C. **IR** (KBr): 3170, 3083, 2991, 2929, 1710, 1643, 1599, 1497, 1452, 1423, 1357, 1308, 1258, 1218, 1166, 1092, 1078, 1065, 1020, 1001, 974, 912, 846, 816, 773, 716, 704, 675, 653, 634, 581 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (s, 6H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.91 (dq, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.94 (dq, $J = 15.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.70 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 25.8, 27.9, 39.5, 86.0, 114.7, 128.2, 129.5, 135.9, 137.9, 144.8, 149.0. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 334.1084, found: 334.1081.

**3-ethylhept-6-en-3-yl tosylcarbamate (43c)**

3-Ethylhept-6-en-3-ol **113c** was prepared according to the literature.¹⁴ General procedure using 2-Methylhex-5-en-2-ol **113c** (712 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), THF (5.0 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (986 mg, 750 μ L, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **43c** as a colorless solid (842 mg, 50 %); **mp**: 76-78 °C. **IR** (KBr): 3394, 3080, 2974, 1930, 1714, 1664, 1641, 1599, 1497, 1599, 1497, 1339, 1164, 1134, 1090, 1038, 996, 960, 915, 848, 822, 777, 732, 705, 660, 634, 585 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.68-1.85 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 4.90 (ddt, $J = 10.3, 1.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 16.6, 1.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.69 (ddt, $J = 16.6, 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 7.4, 21.7, 27.1, 27.3, 33.3, 91.7, 114.6, 128.2, 129.5, 135.8, 137.9, 144.8, 148.6. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 362.1397, found: 362.1414.

**1-(but-3-en-1-yl)cyclohexyl tosylcarbamate (43e)**

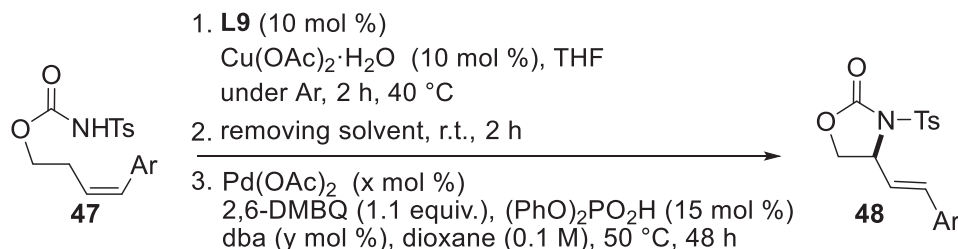
1-(But-3-en-1-yl)cyclohexan-1-ol **113e** was prepared according to the literature.¹⁶ General procedure using 2-Methylhex-5-en-2-ol (771 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), THF (5.0 mL, 1.0 M) and *p*-toluenesulfonyl isocyanate (986 mg, 750 μ L, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) afforded the carbamate **43e** as a colorless solid (770 mg, 44 %); **mp**: 90-91 °C. **IR** (KBr): 3168, 3077, 2929, 2866, 2364, 1710, 1640, 1598, 1453, 1414, 1372, 1352, 1280, 1267, 1254, 1189, 1164, 1133, 1090, 1056, 1017, 996, 957, 914, 821, 773, 704, 669, 582 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17-1.24 (m, 1H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 4H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 4.80-4.84 (m, 2H), 5.59 (ddt, $J = 16.6, 10.8, 6.3$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.89 (dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 21.6, 25.3, 27.0, 34.4, 36.5, 87.8, 114.5, 128.2, 129.6, 135.9, 138.0, 144.8, 148.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 374.1397, found: 374.1414.



4.3. General procedures and supplement data of allylic C–H amination

4.3.1. 5-membered ring formation reactions of substrates with an aryl substituent

General Procedure of allylic C–H amination for carbamates with an aryl substituent (Scheme 25)



[Condition A] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol %), dba (10 mol %)

[Condition B] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 mol %), without dba

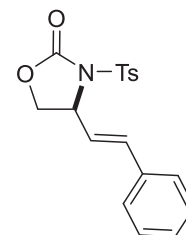
Schiff base ligand **L10** (21 mg, 0.03 mmol, 10 mol %), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.0 mg, 0.03 mmol, 10 mol %), and anhydrous THF (600 μL) were added to a dried screw-capped vial in a glove box. The mixture was heated to 40 °C and stirred for 2 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure through a needle, and the resulting residue was dried for 2 hours at room temperature. **In the condition A**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.7 mg, 0.03 mmol, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (45 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv.), $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ (11 mg, 0.045 mmol, 15 mol %), *trans,trans*-dibenzylideneacetone (7.0 mg, 0.03 mmol, 10 mol %), (*Z*)-4-arylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate **47** (0.3 mmol, 1 equiv.), and anhydrous 1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M) were added to the vial in the glove box. **In the condition B**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0.03 mmol, 15 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (44.9 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv.), $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ (11 mg, 0.045 mmol, 15 mol %), (*Z*)-4-arylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate **47** (0.3 mmol, 1 equiv.), and anhydrous 1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M) were added to the vial in the glove box. The mixture was stirred under Ar atmosphere at 50 °C for 48 hours in the dark. After the mixture was cooled to room temperature and diluted with AcOEt, insoluble solids were filtered off through a short silica gel column. After evaporation, the obtained crude mixture, which was analyzed by ^1H NMR using dimethyl sulfone as an internal standard, was purified by silica gel column chromatography with hexane/ CH_2Cl_2 /MeOH (gradient from 80 : 20 : 1 to 40 : 20 : 1) to remove the Schiff base complex and other some byproducts. After the solvent removed, the mixture was purified again by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 10 : 1 to 3 : 1 with adding 1% Et_3N) to remove the remaining starting material. After the evaporation, the pure product was obtained.

(*S,E*)-4-(2-phenylvinyl)-3-tosylloxazolidin-2-one (**48a**)

A colorless solid **48a** was prepared from (*Z*)-4-phenylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate (**Z**)-**47a** (104 mg, 0.3 mmol). **Condition A**: the product (77 mg, 75%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 91:9 with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_{R} = 40.3 min (minor), 50.2 min (major)).

Condition B: the product (87 mg, 84%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 89:11.

When we prepared the same product using (*E*)-4-phenylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate (**E**)-**47a** (0.3 mmol,



104 mg) Condition B:, the product (6 mg, 6%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 78:22 ($t_R = 39.6$ min (major), 51.0 min (minor)), see Scheme S1.; **mp**: 132-135 °C. **IR** (KBr): 3028, 2921, 1793, 1766, 1658, 1596, 1493, 1473, 1449, 1400, 1373, 1314, 1262, 1202, 1187, 1171, 1135, 1109, 1090, 1047, 987, 974, 964, 841, 812, 769, 751, 719, 704, 693, 666, 614, 577 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.40 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 3.4$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 15.5, 9.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) 7.30-7.38 (m, 5H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 59.7, 68.2, 123.6, 126.8, 128.7, 128.7, 128.9, 129.5, 134.9, 135.2, 136.0, 145.4, 151.7. $[\alpha]_D^{24.2} = -2.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) using 91:9 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 366.0771, found: 366.0770.

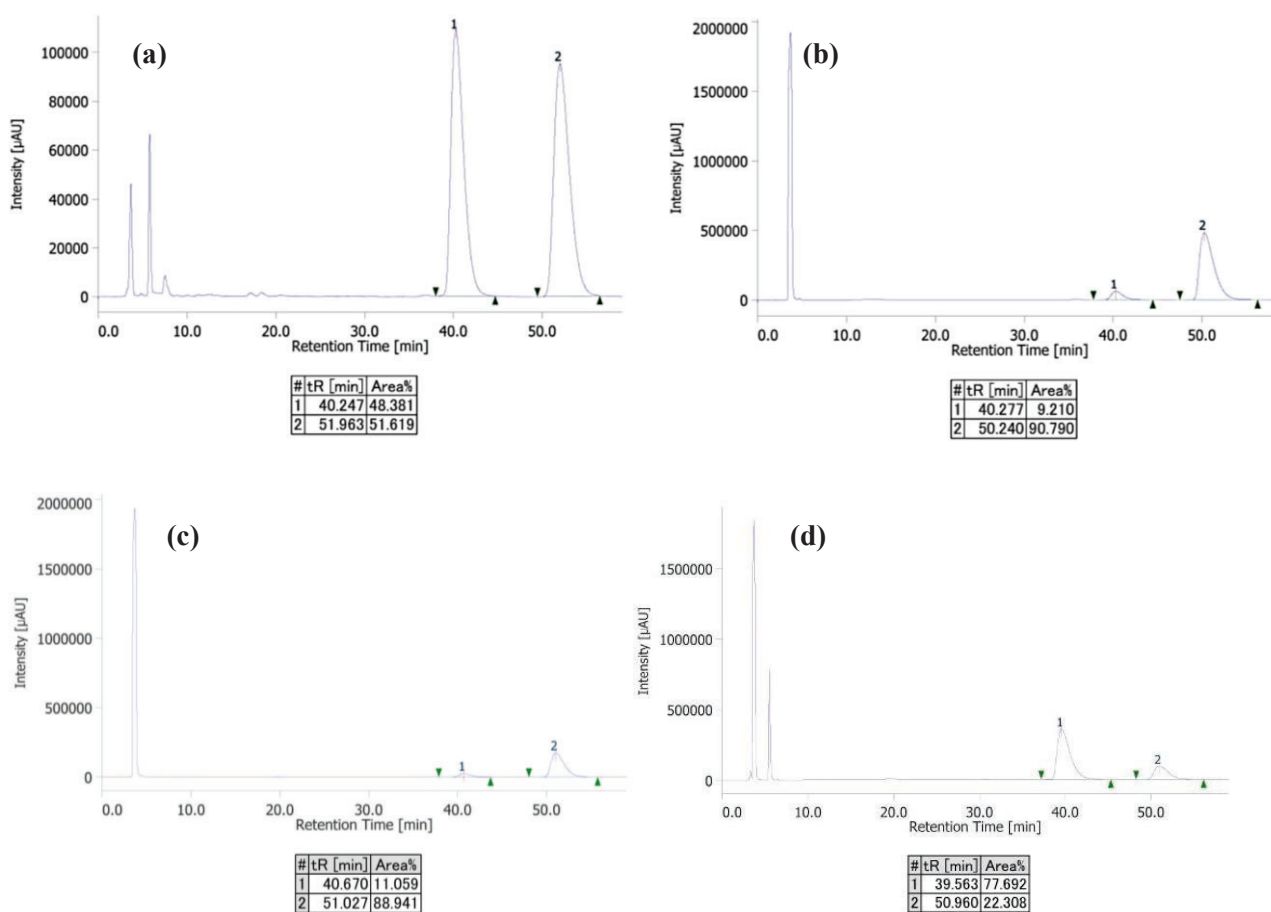


Figure 29a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)-4-(2-phenylvinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one 48a.

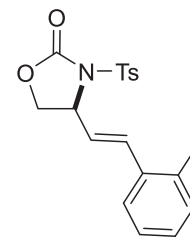
Figure 29b. Chiral HPLC chart for the product 48a prepared by condition A.

Figure 29c. Chiral HPLC chart for the product 48a prepared by condition B.

Figure 29d. Chiral HPLC chart for the product 48a prepared from (*E*)-4-phenylbut-3-en-1-yl tosylcarbamate (*E*)-47a.

(S,E)-4-(2-methylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48b)

A colorless solid **48b** was prepared from (*Z*)-4-(*o*-tolyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47b** (0.3 mmol, 108 mg). **Condition A**: the product (54 mg, 51%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 91:9 with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 30.1 min (minor), 40.1 min (major)).



Condition B: the product (92 mg, 86%) was obtained and determined enantiomeric ratio to

be 91:9.; **mp**: 143-146 °C. **IR** (KBr): 2923, 1783, 1656, 1596, 1486, 1460, 1377, 1309, 1259, 1202, 1168, 1138, 1119, 1092, 1056, 999, 967, 844, 813, 763, 745, 723, 704, 666, 614, 578 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 5.13 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.4 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 15.5, 9.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 19.7, 21.6, 59.8, 68.3, 124.9, 125.7, 126.2, 128.7, 129.6, 130.6, 134.0, 134.0, 135.3, 136.1, 145.4, 151.7. One aromatic signal was missing probably due to overlapping. $[\alpha]_D^{23.8} = -0.068$ ($c = 1.0$, CHCl_3) using 91:9 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 380.0927, found: 380.0929.

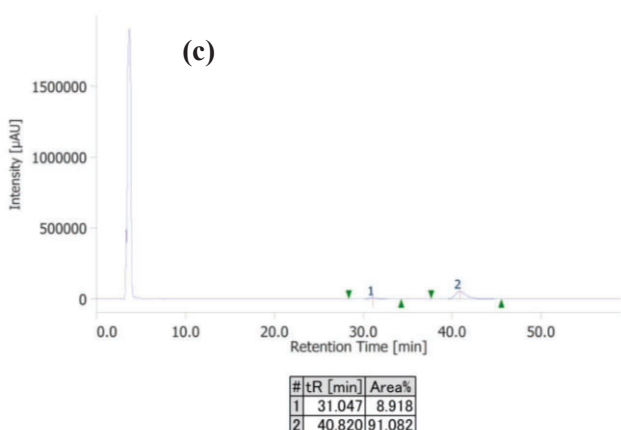
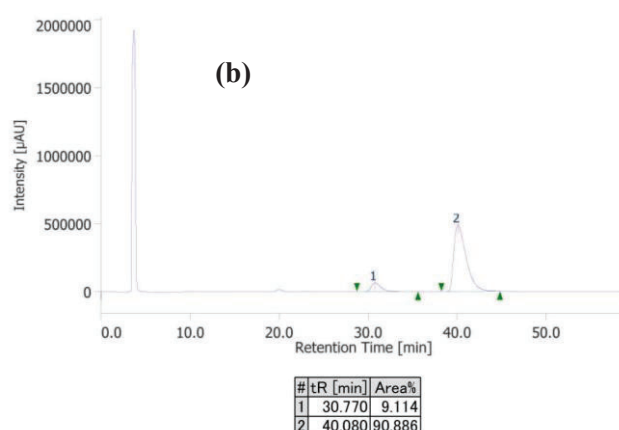
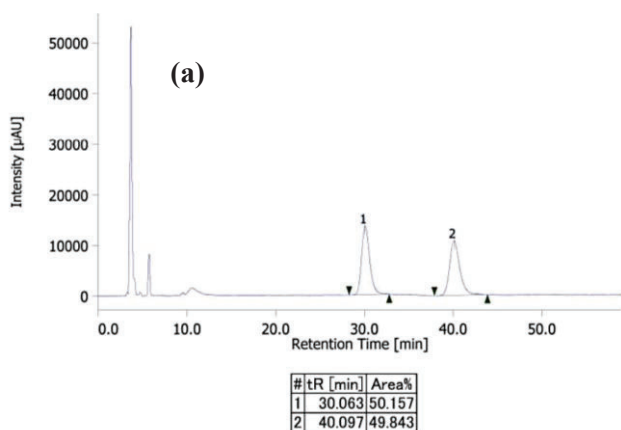


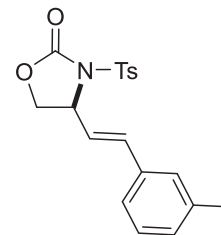
Figure 30a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)-4-(2-phenylvinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48b**.

Figure 30b. Chiral HPLC chart for the product **48b** prepared by condition A.

Figure 30c. Chiral HPLC chart for the product **48b** prepared by condition B.

(*S,E*)-4-(3-methylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48d)

A colorless solid **48d** was prepared from (*Z*)-4-(*m*-tolyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47d** (0.3 mmol, 108 mg). **Condition A:** the product (71 mg, 66%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 87:13 with a CHIRALPAK IH column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 18.5 min (major), 27.1 min (minor)).



Condition B: the product (95 mg, 89%) was obtained and determined enantiomeric ratio

to be 87:13.; **mp:** 94-98 °C. **IR** (KBr): 3530, 3026, 2991, 2925, 1913, 1791, 1655, 1597, 1581, 1483, 1452, 1371, 1300, 1265, 1171, 1133, 1119, 1092, 1055, 1008, 976, 882, 835, 811, 788, 750, 734, 720, 703, 693, 670, 635, 617, 581 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.10 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.2 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.3, 21.6, 59.7, 68.3, 123.4, 124.0, 127.5, 128.6, 128.7, 129.5, 129.6, 134.9, 135.3, 136.1, 138.3, 145.3, 151.7. **$[\alpha]_D^{24.2}$** = +6.3 (c = 1.0, CHCl_3) using 87:13 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 380.0927, found: 380.0927.

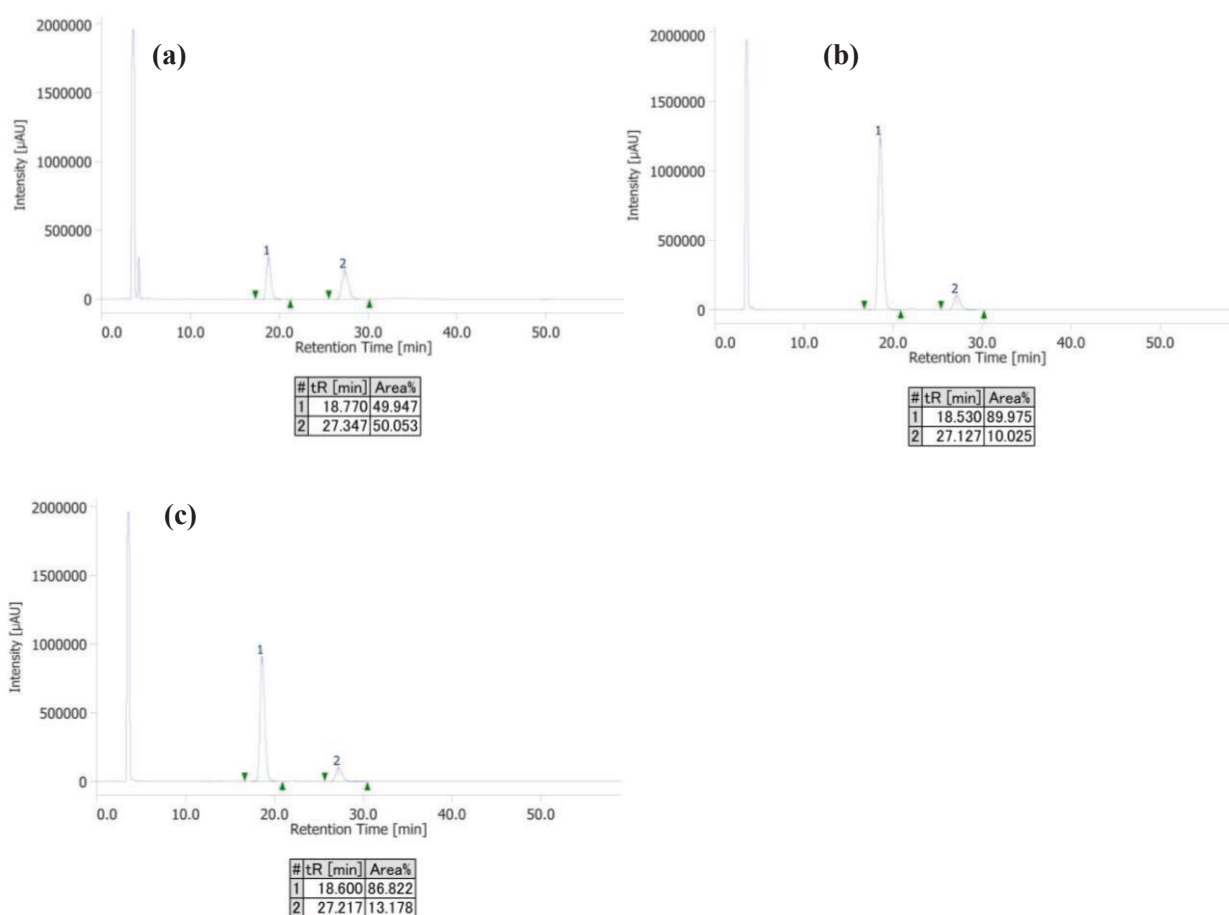


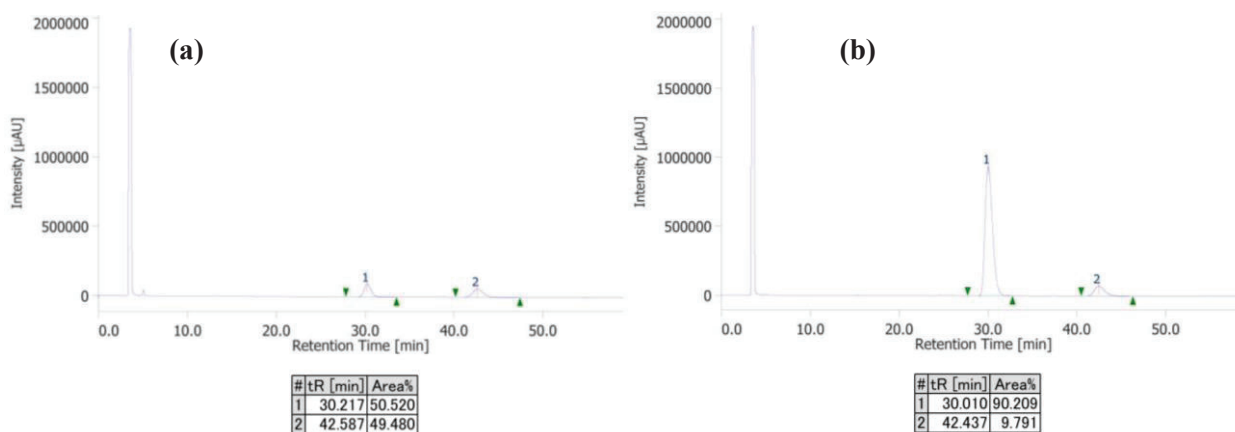
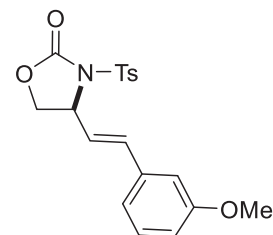
Figure 31a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(3-methylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48d**.

Figure 31b. Chiral HPLC chart for the product **48d** prepared by condition A.

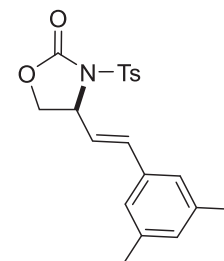
Figure 31c. Chiral HPLC chart for the product **48d** prepared by condition B.

(S,E)-4-(3-methoxystyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48e)

A colorless solid **48e** was prepared from (*Z*)-4-(*m*-methoxyphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47e** (0.3 mmol, 113 mg). **Condition B**: the product (92 mg, 80%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 90:10 with a CHIRALPAK IH column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 30.0 min (major), 42.4 min (minor)); **mp**: 84-87 °C. **IR** (KBr): 3033, 2956, 2833, 1785, 1596, 1492, 1466, 1377, 1307, 1272, 1246, 1201, 1168, 1119, 1092, 1038, 1002, 961, 930, 861, 844, 815, 799, 749, 738, 704, 690, 668, 624, 607, 596, 571 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.40 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.11 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 5.09 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.4 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 15.5, 9.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H) 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 55.2, 59.6, 68.2, 112.0, 114.5, 119.4, 123.9, 128.7, 129.6, 129.7, 135.2, 135.9, 136.3, 145.4, 151.6, 159.9. $[\alpha]_D^{25.3}$ = +8.2 (c = 1.0, CHCl_3) using 90:10 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.0876, found: 396.0875.


Figure 32a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(3-methoxystyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48e.**
Figure 32b. Chiral HPLC chart for the product **48e prepared by condition B.**
(S,E)-4-(3,5-dimethylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48f)

A colorless solid **48f** was prepared from (*Z*)-4-(3,5-dimethylphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47f** (0.3 mmol, 112 mg). **Condition B**: the product (83 mg, 74%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 86:16 with a CHIRALPAK IH column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 14.2 min (major), 25.7 min (minor)); **mp**: 111-113 °C. **IR** (KBr): 3017, 2920, 1783, 1655, 1596, 1495, 1477, 1389, 1370, 1310, 1295, 1249, 1173, 1135, 1113, 1091, 1053, 1000, 973, 856, 836, 815, 754, 716, 703, 692, 668, 612, 583, 555 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.31 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J = 8.8, 8.8, 3.3 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 15.5, 9.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100



MHz, CDCl₃): δ 21.1, 21.6, 59.7, 68.3, 123.1, 124.7, 128.7, 129.5, 130.5, 134.8, 135.2, 136.1, 138.1, 145.2, 151.7. $[\alpha]_D^{24.8} = +15$ (c = 1.0, CHCl₃) using 86:16 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₂₀H₂₁NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 394.1084, found: 394.1083.

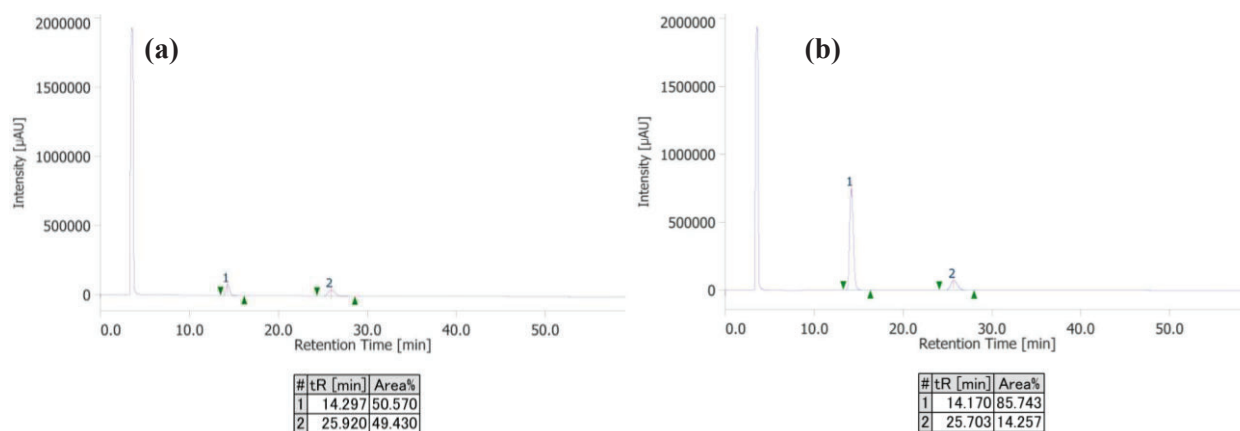
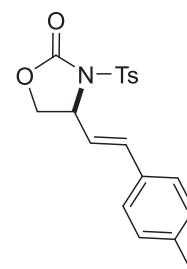


Figure 33a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(3,5-dimethylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48f**

Figure 33b. Chiral HPLC chart for the product **48f** prepared by condition **B**.

(*S,E*)-4-(4-methylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**48g**)

A colorless solid **48g** was prepared from (*Z*)-4-(*p*-tolyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47g** (0.3 mmol, 108 mg). **Condition A**: the product (65 mg, 60%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 90:10 with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 32.9 min (minor), 43.0 min (major)).



Condition B: the product (89 mg, 83%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 89:11.; **mp**: 120-122 °C. **IR** (KBr): 2923, 1791, 1654, 1597, 1517, 1495, 1377, 1298, 1173, 1121, 1091, 1055, 978, 869, 810, 756, 742, 724, 704, 667, 616, 581 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.10 (dd, J = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 15.5, 9.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.3, 21.7, 59.9, 68.4, 122.5, 126.8, 128.8, 129.5, 129.6, 132.2, 135.2, 136.0, 139.0, 145.4, 151.7. $[\alpha]_D^{24.3} = -14$ (c = 1.0, CHCl₃) using 90:10 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for C₁₉H₁₉NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 380.0927, found: 380.0931.

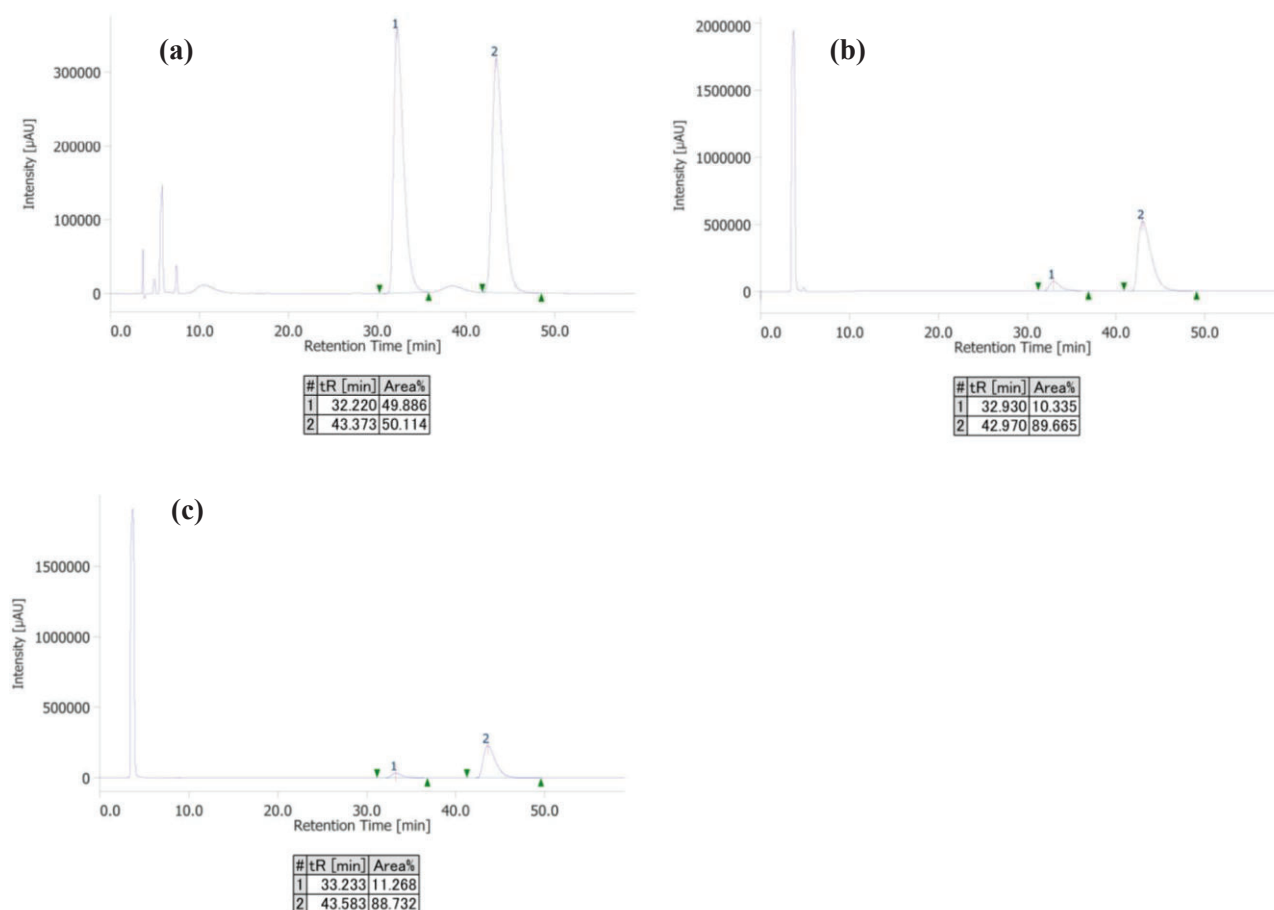


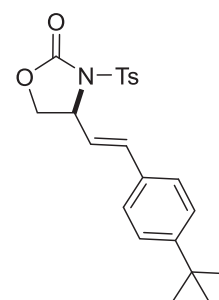
Figure 34a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(4-methylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48g**.

Figure 34b. Chiral HPLC chart for the product **48g** prepared by condition A.

Figure 34c. Chiral HPLC chart for the product **48g** prepared by condition B.

(*S,E*)-4-(4-(*tert*-butyl)styryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**48h**)

A colorless solid **48h** was prepared from (*Z*)-4-(*p*-(*tert*-butyl)phenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47h** (0.3 mmol, 120 mg). **Condition A:** the product (60 mg, 50%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 85:15 with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 27.3 min (minor), 41.3 min (major)). **Condition B:** the product (88 mg, 74%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 85:15.; **mp:** 87-97 °C. **IR** (KBr): 2960, 2870, 1789, 1655, 1596, 1515, 1473, 1373, 1314, 1270, 1173, 1136, 1104, 1046, 976, 858, 815, 753, 716, 704, 666, 611, 580, 557 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.34 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.0, 8.6 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 15.7, 9.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.86 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 31.2, 34.7, 59.8, 68.3, 122.7, 125.6, 126.5, 128.7, 129.5, 132.2, 135.2, 135.8, 145.3, 151.7, 152.1. $[\alpha]_D^{24.9} = -7.1$ (c = 1.0, CHCl_3) using 85:15 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 422.1397, found: 422.1415.



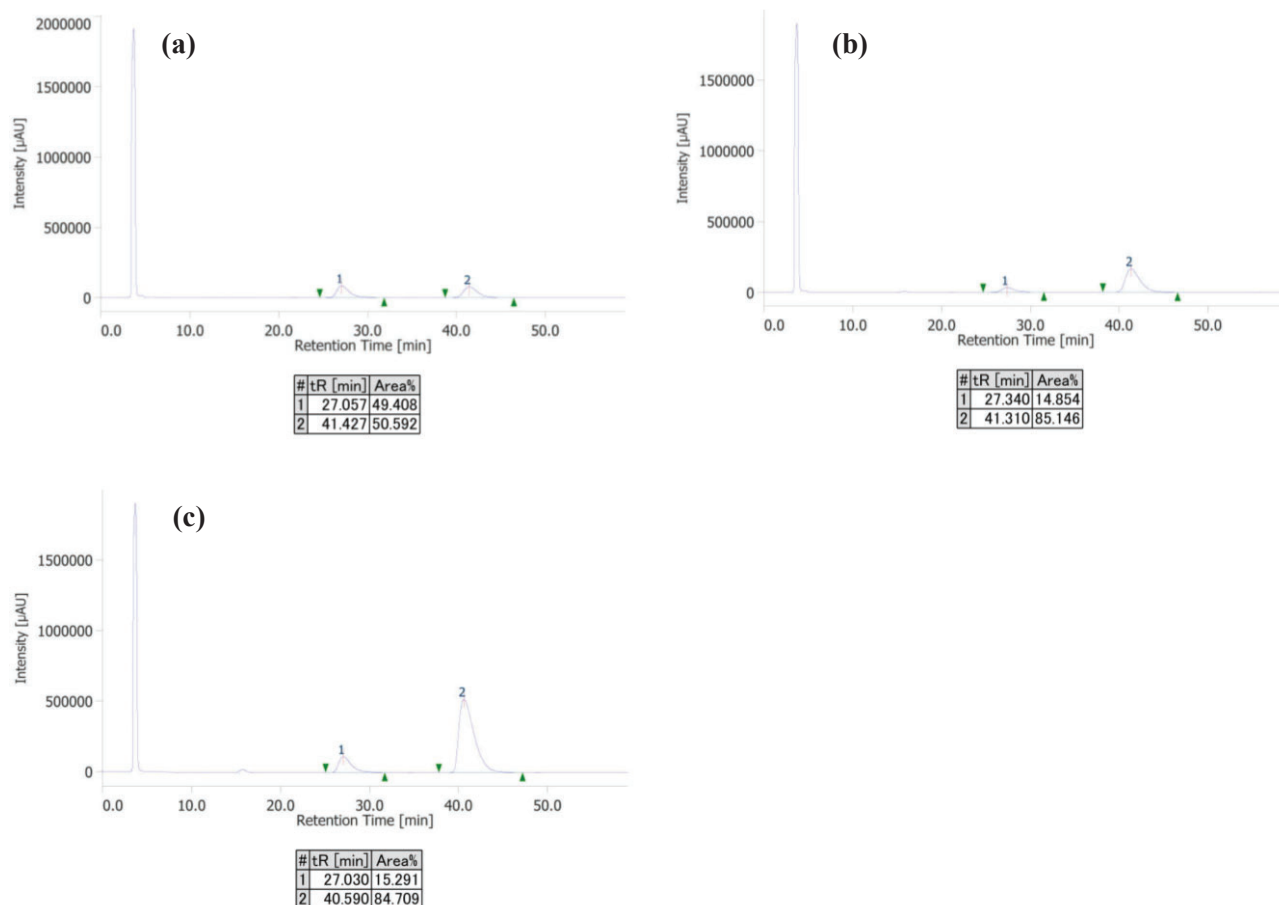


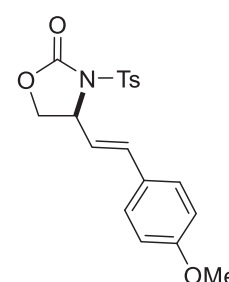
Figure 35a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(4-(*tert*-butyl)styryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48h**.

Figure 35b. Chiral HPLC chart for the product **48h** prepared by condition A.

Figure 35c. Chiral HPLC chart for the product **48h** prepared by condition B.

(*S,E*)-4-(4-methylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**48i**)

A colorless solid **48i** was prepared from (*Z*)-4-(*p*-methoxyphenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47i** (0.3 mmol, 113 mg). **Condition A:** the product (69 mg, 62%) was obtained and determined enantiomeric ratio to be 89:11 with a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 20.4 min (major), 33.8 min (minor)). **Condition B:** the product (91 mg, 81%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 87:13.;



mp: 127-132 °C. **IR** (KBr): 3030, 2966, 2930, 2840,

1785, 1656, 1604, 1509, 1459, 1375, 1301, 1249, 1189, 1169, 1136, 1120, 1106, 1092, 1058, 1033, 1003, 963, 855, 816, 751, 716, 704, 667, 636, 611, 578 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 55.4, 60.0, 68.4, 114.2, 121.2, 127.7, 128.2, 128.8, 129.5, 135.3, 135.6, 145.4, 151.8, 160.2. $[\alpha]_D^{24.4}$ = -17 (c = 1.00, CHCl_3) using 87:13 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.0876, found: 396.0876.

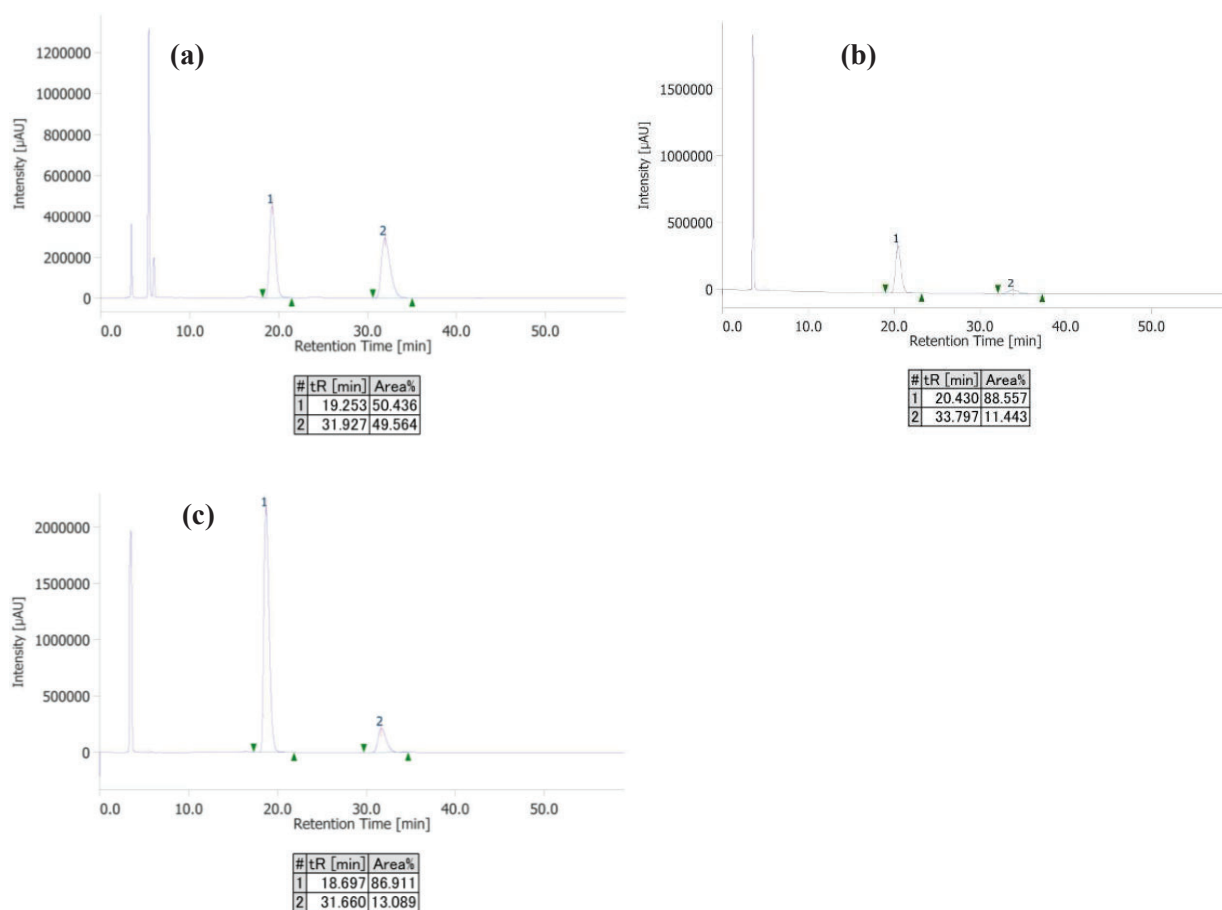


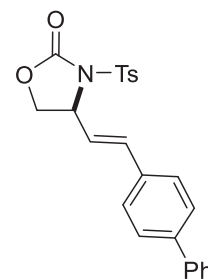
Figure 36a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(4-methoxystyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one 48i.

Figure 36b. Chiral HPLC chart for the product 48i prepared by condition A.

Figure 36c. Chiral HPLC chart for the product 48i prepared by condition B.

(S,E)-4-(2-((1,1'-biphenyl)-4-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48j)

A colorless solid **48j** was prepared from (Z)-4-((1,1'-biphenyl)-4-yl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47j** (0.3 mmol, 127 mg). The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using toluene (first column: toluene/AcOEt = 4:1, second column toluene/Et₃N = 99:1) because of its high crystallinity. **Condition B**: the product (106 mg, 84%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 87:13 with a CHIRALPAK IH column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, *t*_R = 35.2 min (minor), 43.3 min (major)).;



mp: 170-174 °C. **IR** (KBr): 2925, 1761, 1654, 1597, 1521, 1487, 1451, 1392, 1376, 1312, 1256, 1178, 1138, 1106, 1044, 996, 971, 860, 822, 764, 724, 706, 689, 667, 610, 580 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 4.13 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 5.11 (ddd, *J* = 8.6, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (dt, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 7.88 (dt, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.6, 59.7, 68.3, 123.6, 126.9, 127.3, 127.4, 127.6, 128.7, 128.9, 129.6, 133.9, 135.2, 135.6, 140.2, 141.6, 145.4, 151.8. [α]_D^{25.2} = -24 (c = 1.0, CHCl₃) using 87:13 er product. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₄H₂₁NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 442.1084, found: 442.1087.

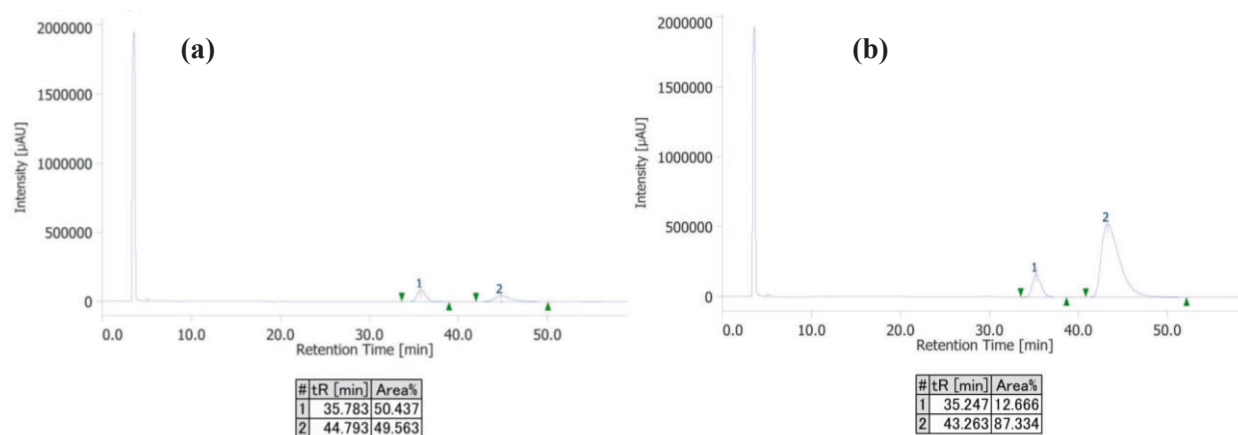
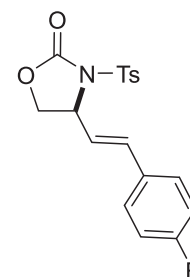


Figure 37a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)-4-(4-phenylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48j**.

Figure 37b. Chiral HPLC chart for the product **48j** prepared by condition **B**.

(S,E)-4-(4-fluorostyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48k)

A colorless solid **48k** was prepared from (Z)-4-(*p*-fluorophenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47k** (0.3 mmol, 109 mg). **Condition B**: the product (87 mg, 80%) was obtained and the enantiomeric ratio to be 90:10 with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, *t*_R = 40.6 min (minor), 53.5 min (major)).;



mp: 123-125 °C. **IR** (KBr): 2923, 1793, 1766, 1598, 1509, 1475, 1398, 1374, 1320, 1237, 1204, 1188, 1167, 1135, 1110, 1091, 1046, 991, 974, 866, 819, 765, 704, 664, 610, 579 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.40 (s, 3H), 4.11 (dd, *J* = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J*

= 8.6, 8.6, 3.4 Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 16.0, 9.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 59.6, 68.2, 115.7, 115.8, 123.4, 128.5, 128.5, 128.5, 128.7, 129.5, 131.1, 131.2, 134.7, 135.2, 145.5, 151.6, 162.0, 163.9. $[\alpha]_D^{24.6} = +1.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3) using 90:10 er product. HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{FSNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 384.0676, found: 384.0678.

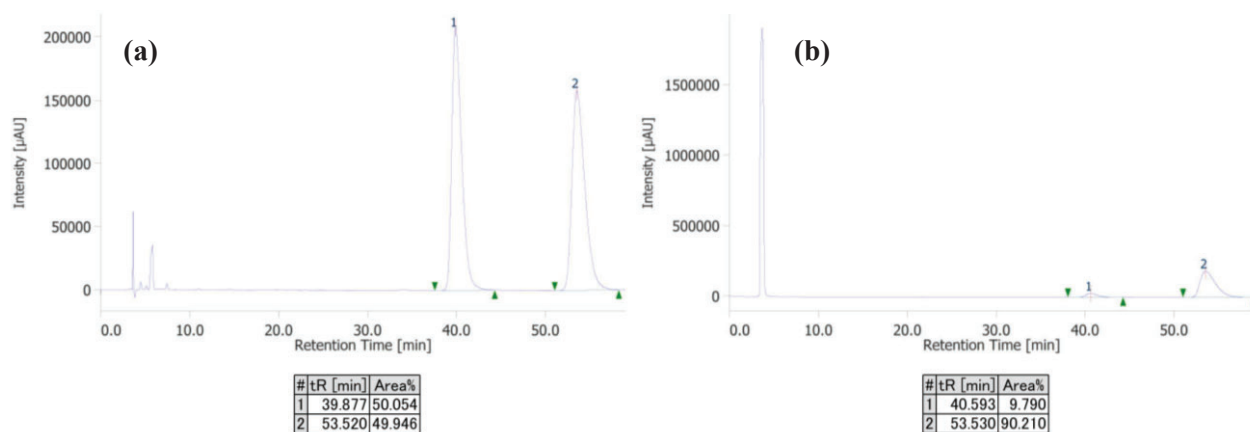
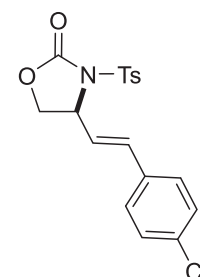


Figure 38a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)-4-(4-fluorostyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48k**.

Figure 38b. Chiral HPLC chart for the product **48k** prepared by condition B.

(*S,E*)-4-(4-chlorostyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**48l**)

A colorless solid **48l** was prepared from (*Z*)-4-(*p*-chlorophenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47l** (0.3 mmol, 114 mg). **Condition A**: the product (103 mg, 91%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 89:11 with a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, $t_R = 16.1$ min (major), 23.4 min (minor)). **Condition B**: the product (95 mg, 84%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 89:11.; **mp**: 143-145 °C. IR (KBr): 2926, 1790, 1597, 1491, 1376, 1307, 1169, 1119, 1093, 1007, 964, 859, 811, 744, 717, 670, 611, 577 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.41 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 5.09 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 16.0, 9.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.8, 59.6, 68.3, 124.5, 128.2, 128.8, 129.1, 129.7, 133.6, 134.8, 134.8, 135.3, 145.7, 151.7. $[\alpha]_D^{24.6} = -12$ ($c = 1.0$, CHCl_3) using 89:11 er product. HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{ClSNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 400.0381, found: 400.0385.



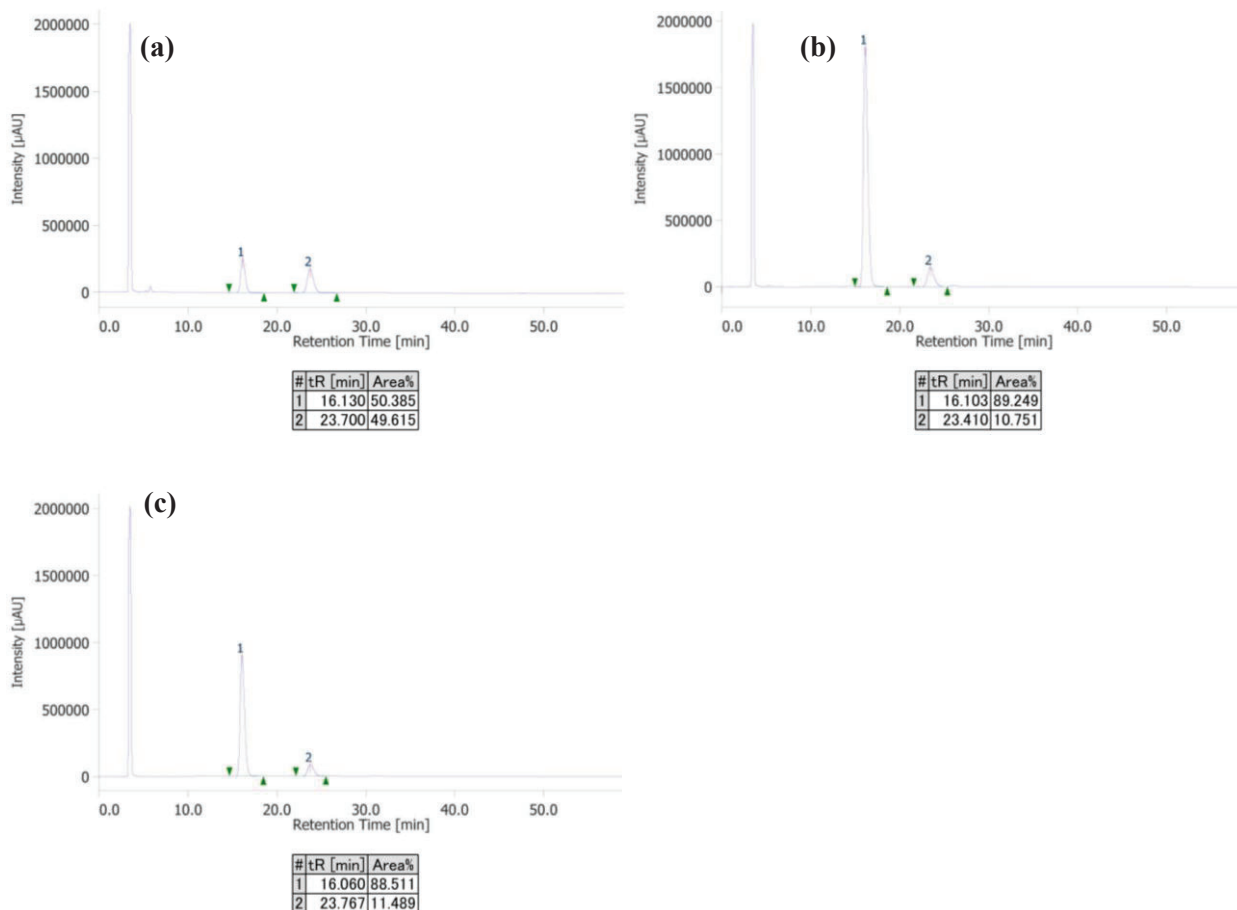


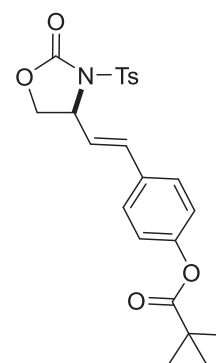
Figure 39a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(4-chlorolstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48l**.

Figure 39b. Chiral HPLC chart for the product **48l** prepared by condition A.

Figure 39c. Chiral HPLC chart for the product **48l** prepared by condition B.

(*S,E*)-4-(4-pivaloxystyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**48m**)

A colorless solid **48m** was prepared from (*Z*)-4-(4-pivaloxy)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47m** (0.3 mmol, 134 mg). **Condition B**: the product (90 mg, 67%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 85:15 with a CHIRALPAK IH column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 23.0 min (minor), 28.4 min (major).; **mp**: 137-141 °C. **IR** (KBr): 2971, 1796, 1450, 1600, 1509, 1479, 1372, 1300, 1169, 1111, 1056, 982, 899, 848, 814, 764, 746, 723, 669, 614, 579 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.37 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 4.12 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 5.09 (ddd, J = 8.6, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 15.4, 9.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 27.1, 39.1, 59.6, 68.2, 121.9, 123.7, 127.8, 128.7, 129.6, 132.5, 135.0, 135.2, 145.4, 151.5, 151.6, 176.9. $[\alpha]_D^{24.6}$ = -16 (c = 1.0, CHCl_3) using 85:15 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 466.1295, found: 466.1302.



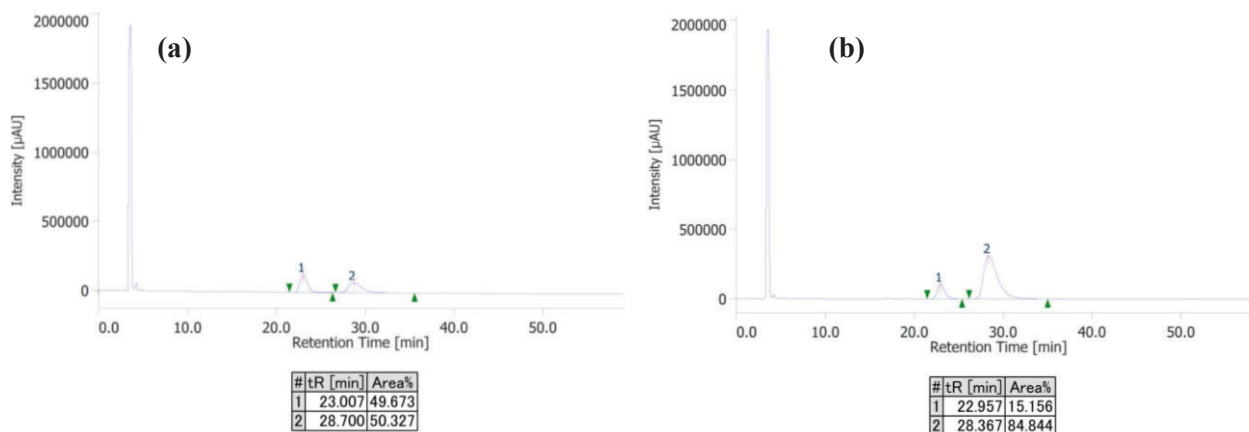


Figure 40a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(4-pivaloxystyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48m**.

Figure 40b. Chiral HPLC chart for the product **48m** prepared by condition B.

(*S,E*)-4-(4-(trifluoromethyl)styryl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48n**)**

A colorless solid **48n** was prepared from (*Z*)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47n** (0.2 mmol of **47n**, 83 mg) with 0.03 mmol of TsNH₂. **Condition B**: the product (61 mg, 75%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 84:16 with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 28.6 min (minor), 36.9 min (major)).; **mp**: 125-128 °C. **IR** (KBr): 3042, 2929, 1923, 1773, 1615, 1598, 1496, 1474, 1376, 1328, 1168, 1122, 1068, 1048, 1017, 984, 875, 817, 766, 748, 718, 704, 667, 635, 597, 576 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.41 (s, 3H), 4.14 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 5.12 (ddd, *J* = 8.6, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.7, 59.3, 68.1, 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.5, 126.7 (q, *J* = 271.8 Hz), 127.1, 128.7, 129.7, 130.8 (q, *J* = 65.8 Hz), 134.4, 135.1, 138.5, 145.7, 151.6. **[α]_D^{24.2}** = +15 (c = 1.0, CH₂Cl₂) using 84:16 er product. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₉H₁₆NO₄F₃SNa⁺ [M+Na]⁺: 434.0644, found: 434.0640.

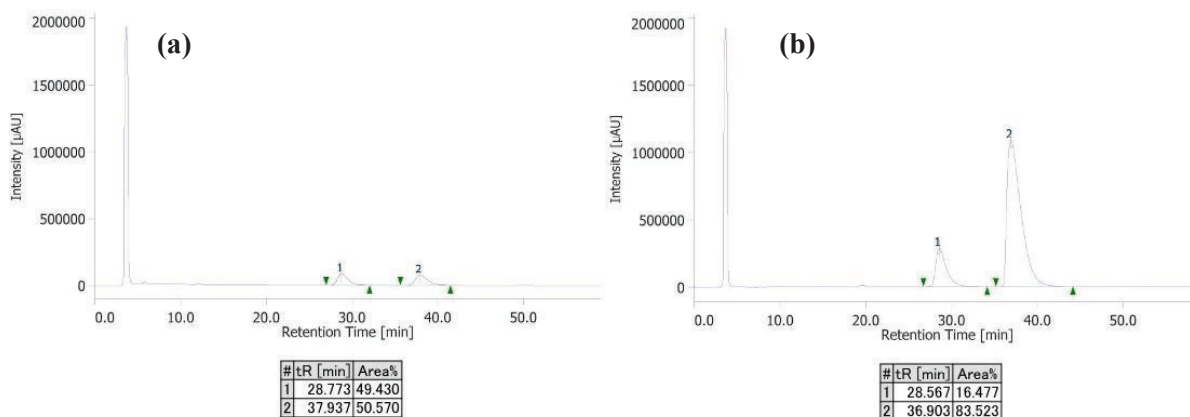
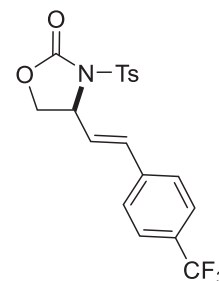


Figure 41a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(4-trifluoromethylstyryl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48n**

Figure 41b. Chiral HPLC chart for the product **48n** prepared by condition B.

(S,E)-4-(2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one (48p)

A colorless solid **48p** was prepared from (Z)-4-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-yl tosylcarbamate **47p** (0.3 mmol, 119 mg). The product was purified by two times of silica gel column chromatography (column 1; toluene 100%), (column 2; toluene/CH₂Cl₂/Et₃N, gradient from 100 : 0 : 1 to 80 : 20 : 1) instead of the column using hexane. **Condition A:** the product (94 mg, 79%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 91:9 with a CHIRALCEL OD-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, *t*_R = 21.9 min (major), 49.5 min (minor)). **Condition B:** the product (100 mg, 85%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 88:12.; **mp:** 151-153 °C. **IR** (KBr): 2923, 1793, 1655, 1596, 1508, 1492, 1474, 1376, 1291, 1260, 1168, 1128, 1110, 1088, 1041, 1004, 978, 908, 876, 850, 823, 810, 758, 733, 718, 703, 667, 608, 577 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 4.15 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 5.15 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 5H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.6, 59.8, 68.3, 123.1, 123.8, 126.6, 126.6, 127.6, 127.7, 128.1, 128.5, 128.7, 129.6, 132.3, 133.3, 133.4, 135.2, 136.1, 145.4, 151.7. **[α]_D^{24.5}** = -65 (*c* = 1.0, CHCl₃) using 91:9 er product. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₂H₁₉NO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 416.0927, found: 416.0934.

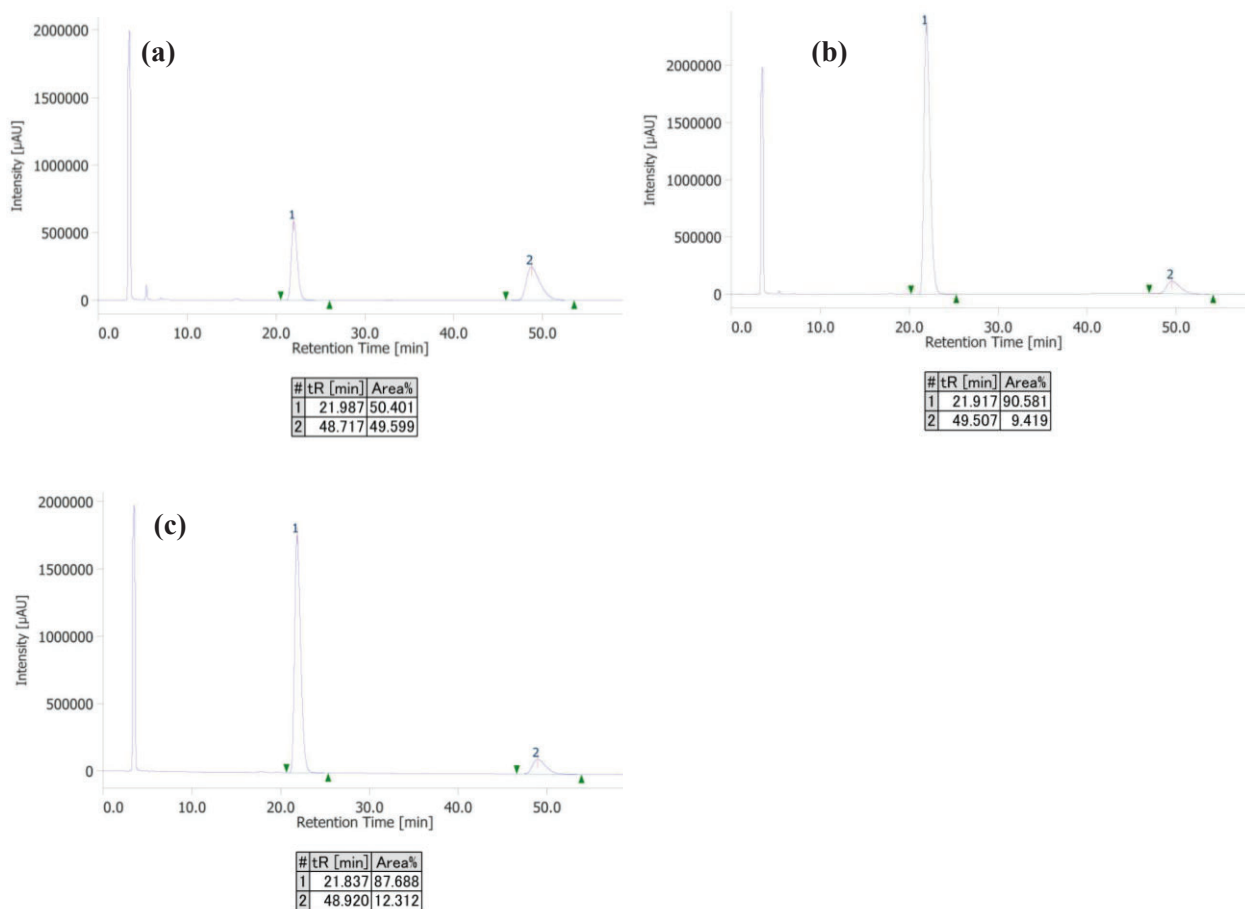
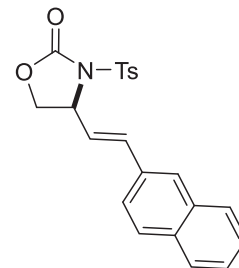


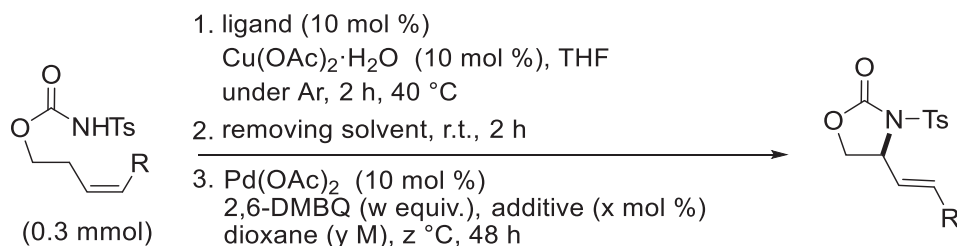
Figure 42a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)- 4-(2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48p**.

Figure 42b. Chiral HPLC chart for the product 48p prepared by condition A.

Figure 42c. Chiral HPLC chart for the product 48p prepared by condition B.

4.3.2. 5-membered ring formation reactions of substrates with an alkyl substituent or a terminal alkene

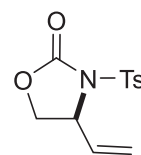
General Procedure of allylic C-H amination for alkyl substituted carbamates and terminal alkene materials (Table 8, 19)



Schiff base ligand **L2** or **L10** (21 mg, 10 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (6.0 mg, 10 mol %), and anhydrous THF (600 μL) were added to a dried screw-capped vial in a glove box. The mixture was heated to 40 °C and stirred for 2 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure through a needle, and the resulting residue was dried for 2 hours at room temperature. Pd(OAc)₂ (6.7 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (w equiv.), additive (x mol %), tosylcarbamate **41**, **53** (0.3 mmol, 1 equiv.), and anhydrous 1,4-dioxane (y M) were added to the vial in the glove box. The mixture was stirred under Ar atmosphere at z °C for 48 hours. After the mixture was cooled to room temperature and diluted with AcOEt, insoluble solids were filtered off through a short silica gel column. After evaporation, the obtained crude mixture, which was analyzed by ¹H NMR using dimethyl sulfone as an internal standard, was purified by silica gel column chromatography with hexane/CH₂Cl₂/MeOH (gradient from 80:20:1 to 40:20:1) to remove the Schiff base complex and other some byproducts. After the removal of the solvent, the mixture was purified again by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 10:1 to 3:1 with adding 1% Et₃N) to remove the remaining starting material. After the evaporation, the pure product was obtained.

(*S,E*)-4-(2-(thiophene-3-yl)vinyl)-3-tosylloxazolidin-2-one (**41**)

This product was prepared using **L10** (21 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (61 mg, 1.5 equiv.), B(C₆F₅)₃ as additive (23 mg, 15 mol %), tosylcarbamate **41** (0.3 mmol, 81 mg), and anhydrous 1,4-dioxane (300 μL, 1 M) at 45 °C according to general procedure. After two times of column chromatography, colorless solid **42** (72 mg, 90%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 91:9 with a CHIRALPAK ID column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 19.6 min (major), 24.7 min (minor)). The product was identified by comparing the spectra with reported ones¹⁶; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 4.04 (dd, *J* = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.91 (ddd, *J* = 8.3, 8.3, 3.6 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 17.9, 9.3, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.6, 59.5, 68.0, 120.7, 128.6, 129.6, 133.5, 134.9, 145.5, 151.7. HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₂H₁₃NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 290.0458, found: 290.0470.



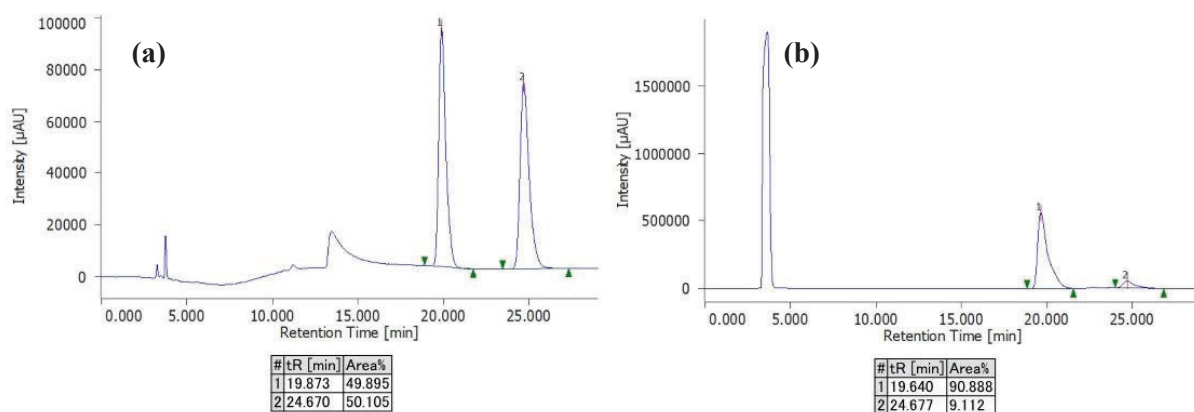
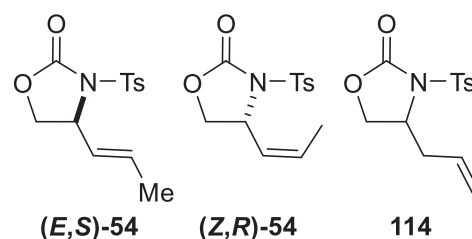


Figure 43a. (*rac,E*)-4-(2-(thiophene-3-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one **42**.

Figure 43b. Reaction product **42**.

4-(prop-1-en-1-yl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**54**)

This product was prepared using **L2** (14 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (61 mg, 1.5 equiv.), (PhO)₂PO₂H as additive (3 mg, 4 mol %), tosylcarbamate (**Z**)-**53** (0.3 mmol, 85 mg), and anhydrous 1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M) at 50 °C according to the general procedure. After two times of column chromatography, a



colorless solid (67 mg, 80%) was obtained as a mixture of (*E*)-4-(2-(thiophene-3-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**E**)-**54** (73%) and (*Z,R*)-4-(2-(thiophene-3-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**Z**)-**54** (5%) and 4-allyl-3-tosyloxazolidin-2-one was **114** (3%). The enantiomeric ratios of these products were determined to be 91:9 ((**E**)-**54**), 56:44 ((**Z**)-**54**), 61:39 (**114**) with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 25.4 min (**114**), 27.8 min ((**Z**)-**54**), 29.3 min (**114**), 31.0 min ((**E**)-**54**), 35.3 min ((**Z**)-**54**), 38.2 min ((**E**)-**54**)). ¹H NMR (mixture of (**E**)-**54**, (**Z**)-**54**, **114**) (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H·(**E**)-**54**), 1.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H·(**Z**)-**54**), 1.86 (d, J = 5.7 Hz, 3H·**114**), 2.44 (s, 3H·(**E**)-**54** + 3H·(**Z**)-**54** + 3H·**114**), 3.96 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H·(**Z**)-**54**), 4.01 (dd, J = 8.6, 3.4 Hz, 1H·(**E**)-**54**), 4.12 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H·**114**), 4.34 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H·**114**), 4.46 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H·(**E**)-**54**), 4.51 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H·(**Z**)-**54**), 4.55 (tt, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H·**114**), 4.88 (td, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H·(**E**)-**54**), 5.15 (d, J = 17.2 Hz, 1H·**114**), 5.19 (d, J = 10.9 Hz, 1H·**114**), 5.29 (td, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H·(**Z**)-**54**), 5.38 (dd, J = 15.2, 8.9 Hz, 1H·(**E**)-**54**), 5.64 (ddt, J = 17.0, 10.0, 6.9 Hz, 1H·**114**), 5.89 (qd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H·(**Z**)-**54**), 5.93 (qd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H·(**E**)-**54**), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H·(**E**)-**54** + 2H·(**Z**)-**54** + 2H·**114**), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H·(**E**)-**54** + 2H·(**Z**)-**54**), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H·**114**). A peak of 1H·(**Z**)-**54** is overlapping somewhere.

When we used (**E**)-**53** as a substrate, we obtained the products (**E**)-**54** (40:60 er) and (**Z**)-**54** (11:89 er). See figure 44d.

When we used (**E**)-**73** as a substrate, we obtained the products (**E**)-**54** (82:18 er) and (**Z**)-**54** (62:38 er). See figure 44e.

When we used (**Z**)-**73** as a substrate, we obtained the products (**E**)-**54** (24:76 er) and (**Z**)-**54** (22:78). See

figure 44f.

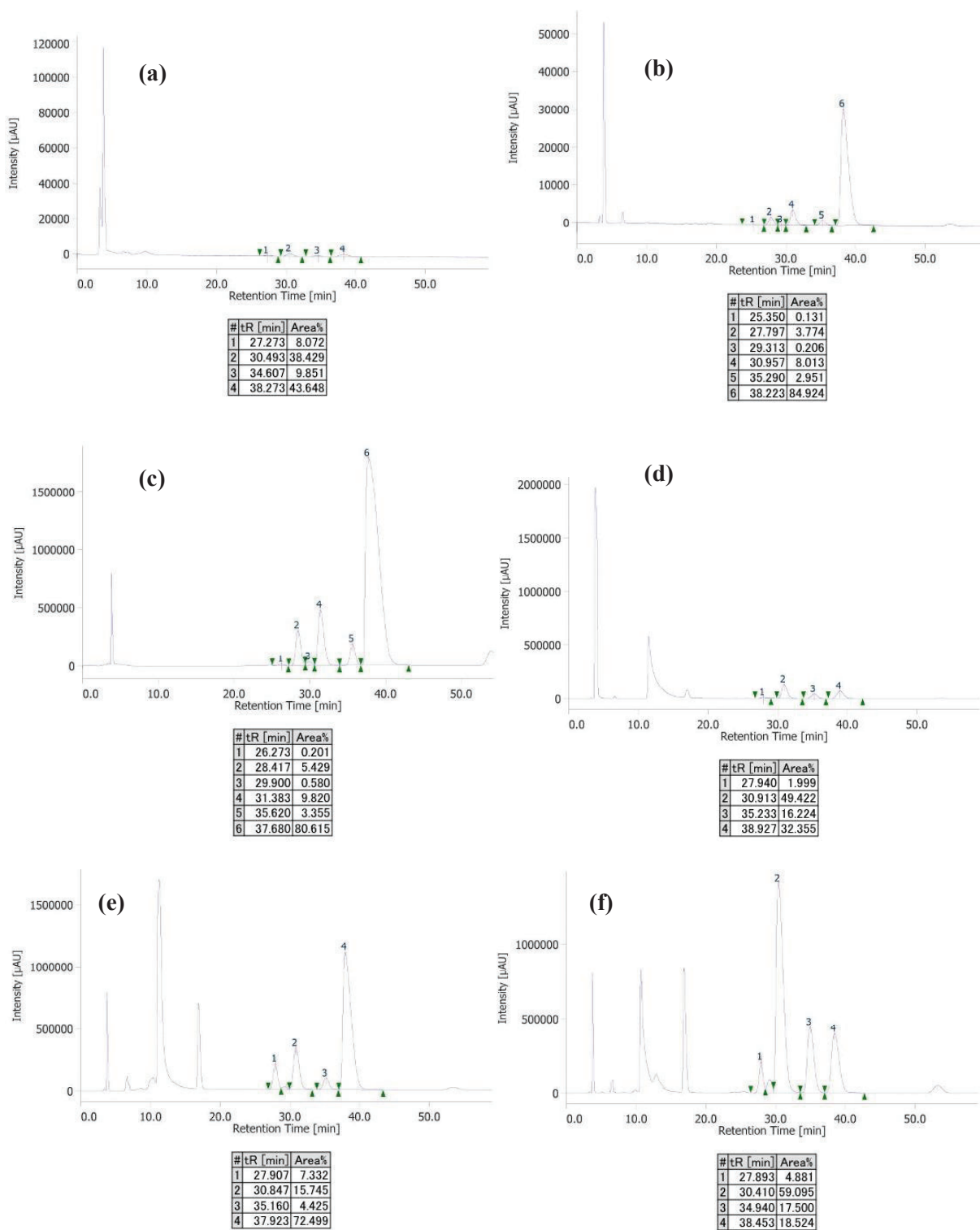


Figure 44a. Mixture of the reaction products prepared from (*Z*)-53 using racemic L10-Cu ligand (mixture of (*S*_{binaphthyl},*R*_{Sulfoxide},*R*_{Sulfoxide})-L10 ligand and (*R,S,S*)-L10 ligand).

Figure 44b. Mixture of the reaction products prepared from (*Z*)-53.

Figure 44c. Mixture of the reaction products prepared from (*Z*)-53 with the difference reaction condition (MS 4A (60 mg) was added). This mixture was used for the following purification.

Figure 44d. Mixture of the reaction products prepared from (*E*)-53.

Figure 44e. Mixture of the reaction products prepared from (E)-73.

Figure 44f. Mixture of the reaction products prepared from (Z)-73.

Further purification by HPLC with InerSustain Phenyl 5 μ m column (10 \times 250mm, hexane/iPrOH = 9:1, 5.0 mL/min, 254 nm, t_R = ca. 10 min) afforded (*S,E*)-4-(2-(thiophene-3-yl)vinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one (**E**)-54 as a single product; **IR** (NaCl): 2918, 1778, 1672, 1598, 1495, 1446, 1369, 1309, 1262, 1190, 1173, 1119, 1086, 1070, 1038, 999, 971, 813, 759, 664, 607, 573 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.75 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 5.38 (ddq, J = 15.0, 9.0, 1.3 Hz, 1H), 5.93 (qd, J = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 17.6, 21.7, 59.5, 68.4, 126.5, 128.7, 129.5, 133.0, 135.3, 145.4, 151.8. $[\alpha]_D^{24.2} = -42$ ($c = 0.37$, CHCl_3) using 91:9 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.0614, found: 304.0627.

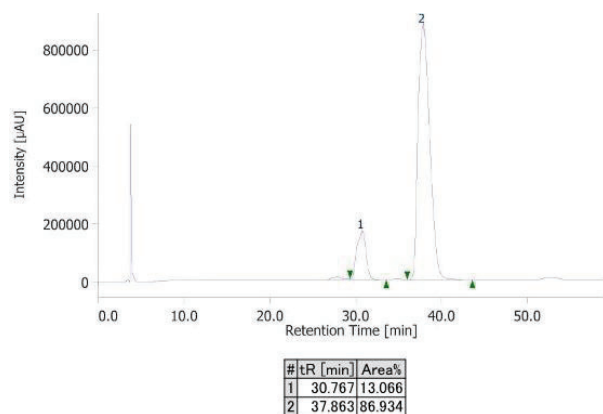
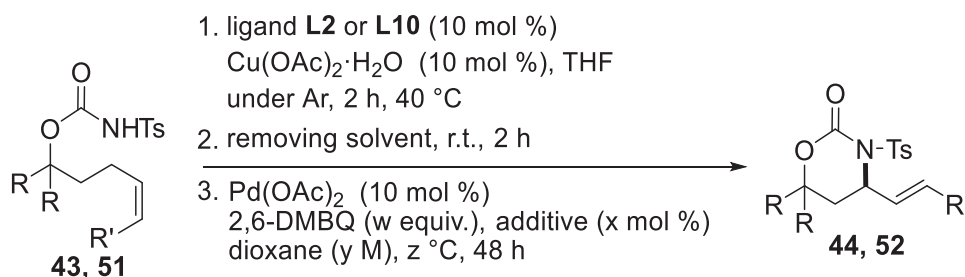


Figure 45. Chiral HPLC chart for the product purified using InerSustain Phenyl 5 μ m column.

4.3.3. 6-membered ring formation reactions

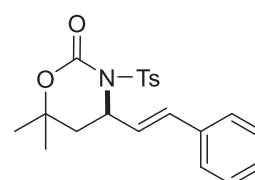
General Procedure of allylic C-H amination of 6-membered ring formation reactions (Scheme 23, 26)



The reaction conditions were the same as the general procedure of 5-membered ring formation reactions of substrates with an alkyl substituent or a terminal alkene (See 4-3-2).

(*E*)-6,6-dimethyl-4-styryl-3-tosyl-1,3-oxazinan-2-one (**52b**)

This product was prepared using **L2** (14 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (82 mg, 2.0 equiv.), $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ as additive (3.0 mg, 4 mol %), tosylcarbamate **51b** (0.3 mmol, 116 mg), and anhydrous 1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M)



according to general procedure under dark conditions. After two times of column chromatography, a colorless solid (99 mg, 86%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 83:17 with a CHIRALPAK IF column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 16.3 min (minor), 20.4 min (major)).; **mp**: 141-143 °C. **IR** (KBr): 2980, 1727, 1596, 1493, 1449, 1359, 1273, 1214, 1169, 1133, 1086, 973, 900, 809, 767, 705, 669, 633, 580 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.42 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 14.3, 9.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 5.13 (ddd, J = 8.6, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 25.4, 29.1, 40.9, 56.8, 79.8, 126.5, 127.2, 128.3, 128.6, 129.0, 129.4, 133.4, 135.5, 136.1, 144.6, 149.0. $[\alpha]_D^{24.9} = -5.3$ (c = 1.0, CHCl_3) using 83:17 er product.

HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 408.1240, found: 408.1258.

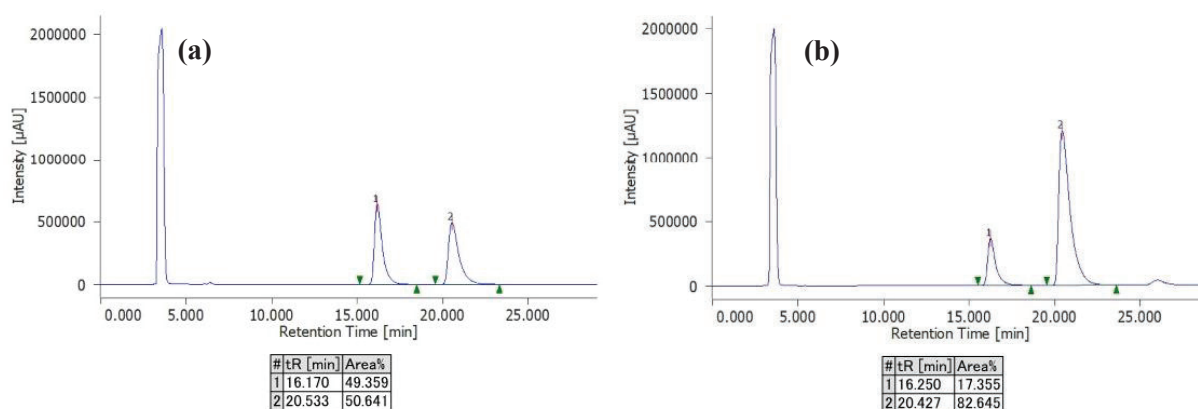
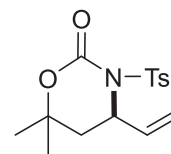


Figure 46a. Chiral HPLC chart for (*rac,E*)-6,6-dimethyl-4-styryl-3-tosyl-1,3-oxazinan-2-one **52b**.

Figure 46b. Chiral HPLC chart for the product **52b**.

6,6-dimethyl-3-tosyl-4-vinyl-1,3-oxazinan-2-one (43b)

This product **43b** was prepared using **L10** (21 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (82 mg, 2.0 equiv.), tosylcarbamate **42b** (0.3 mmol, 93 mg), and anhydrous



1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M) at 45 °C without any additives according to general procedure.

After two times of column chromatography, a colorless solid (66 mg, 71%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 87:13 with a CHIRALPAK IF column (hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 28.8 min (major), 37.1 min (minor)).; **mp**: 96-100 °C. **IR** (KBr): 1735, 1359, 1280, 1225, 1188, 1171, 1146, 1088, 977, 931, 892, 815, 761, 715, 678, 656, 629, 563 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.40 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 4.98 (ddd, J = 8.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 16.8, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 26.1, 29.0, 40.6, 56.8, 80.0, 118.0, 129.1, 129.3, 135.9, 136.7, 144.7, 148.9. $[\alpha]_D^{25.1} = -18$ (c = 1.0, CH_2Cl_2) using 87:13 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.0927, found: 332.0939.

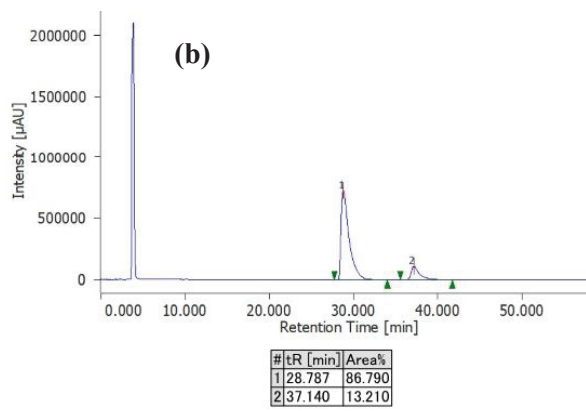
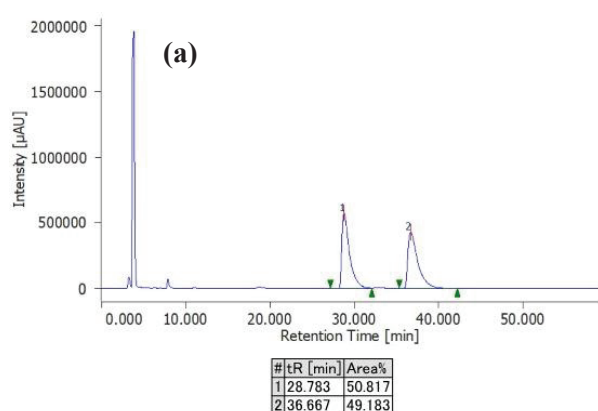
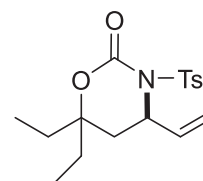


Figure 47a. Chiral HPLC chart for the (*rac*)-6,6-dimethyl-3-tosyl-4-vinyl-1,3-oxazinan-2-one **43b**.

Figure 47b. Chiral HPLC chart for the product **43b**.

(R)-6,6-diethyl-3-tosyl-4-vinyl-1,3-oxazinan-2-one (43c)

This product **43c** was prepared using **L10** (21 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (82 mg, 2.0 equiv.), tosylcarbamate **42c** (0.3 mmol, 102 mg), and anhydrous



1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M) at 45 °C without any additives according to general procedure.

After two times of column chromatography, a colorless oil (77 mg, 76%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 85:15 with a CHIRALPAK IF column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, t_R = 12.3 min (major), 14.8 min (minor)).; **IR** (NaCl): 2974, 2884, 2361, 1730, 1645, 1597, 1495, 1462, 1357, 1232, 1172, 1088, 987, 911, 816, 757, 706, 676, 593 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.88 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz), 2.42 (s, 3H), 4.97 (ddd, J = 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 17.2, 10.3, 7.4 Hz), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 23.5, 23.8, 38.2, 38.8, 39.6, 57.2, 90.7, 118.1, 129.1, 129.4, 135.9, 136.9, 144.8, 149.0.

$[\alpha]_D^{25.2} = -19$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2) using 85:15 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 360.1240, found: 360.1254.

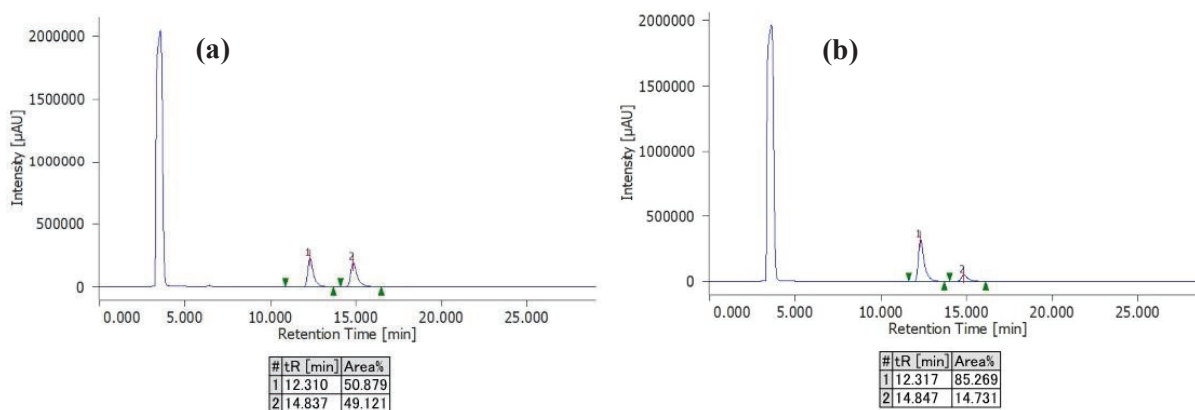


Figure 48a. Chiral HPLC chart for (*rac*)- 6,6-diethyl-3-tosyl-4-vinyl-1,3-oxazinan-2-one 43c.

Figure 48b. Chiral HPLC chart for the product 43c.

(*R*)-3-tosyl-4-vinyl-1-oxa-3-azaspiro[5.5]undecan-2-one (43e)

This product was prepared using **L10** (21 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (82 mg, 2.0 equiv.), tosylcarbamate **42e** (0.3 mmol, 105 mg), and anhydrous 1,4-dioxane (3 mL, 0.1 M) at 45 °C without any additives according to general procedure. After two times of column chromatography, a colorless solid (74 mg, 71%) was obtained and the enantiomeric ratio was determined to be 84:16 with a CHIRALPAK IF column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, $t_R = 14.0$ min (major), 18.6 min (minor)).; **mp**: 77-79 °C. **IR** (KBr): 2933, 2863, 2367, 2356, 2342, 1737, 1599, 1448, 1381, 1359, 1316, 1277, 1244, 1207, 1187, 1170, 1140, 1092, 1021, 997, 938, 926, 904, 855, 813, 761, 709, 687, 666, 637, 661, 556 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.29-1.38 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 4H), 1.56-1.73 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.90 (dd, $J = 14.4, 8.1$ Hz, 2H), 2.21 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 4.97 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.1, 9.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 21.7, 21.8, 24.9, 35.2, 37.6, 39.4, 56.5, 81.8, 118.0, 129.1, 129.4, 135.9, 136.9, 144.8, 149.0. $[\alpha]_D^{25.1} = -16$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2) using 84:16 er product. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 372.1240, found: 372.1255.

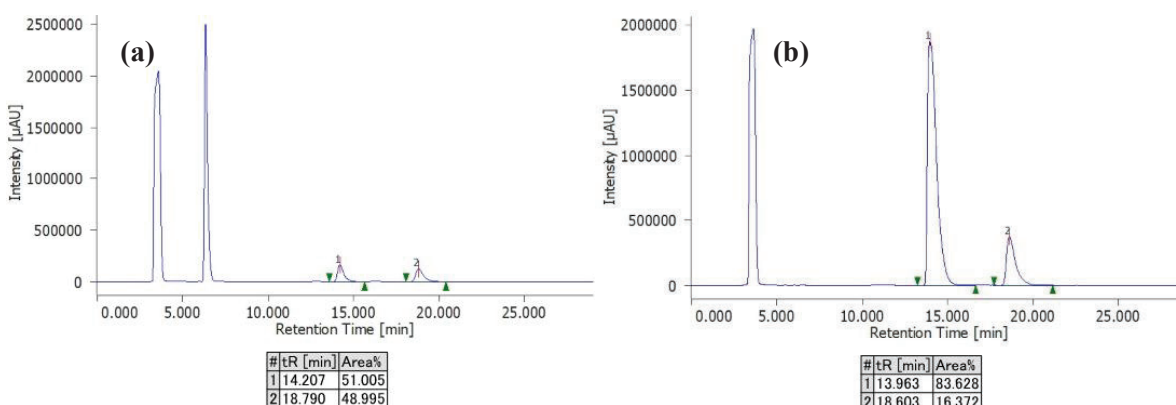
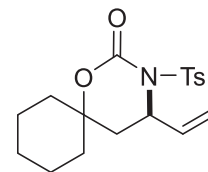
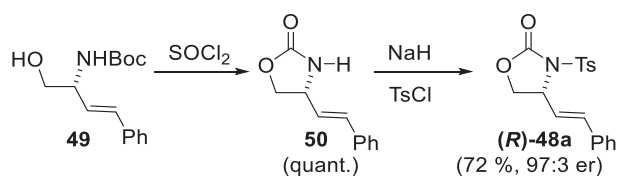


Figure 49a. Chiral HPLC chart for (*rac*)- 3-tosyl-4-vinyl-1-oxa-3-azaspiro[5.5]undecan-2-one 42e.

Figure 49b. Chiral HPLC chart for the product 42e.

5. Determination of absolute configurations (第2–3章)

Scheme S2. Determination of Absolute Configuration of 2a



The amino alcohol **49** was prepared from the commercially available Garner's aldehyde ((*S*)-(-)-3-boc-2,2-dimethylloxazolidine-4-carboxaldehyde) according to the literature.¹⁷ To a stirred solution of amino alcohol **49** (68 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) in THF (2.6 mL, 0.1 M) was added SOCl_2 (92 μL , 1.3 mmol, 5 equiv.), and the mixture was stirred overnight. After evaporation, purification by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 2:1 to 1:2) afforded carbamate **50** (50 mg, quant.) as a colorless solid. The product was identified by comparing the spectra with reported ones.¹⁸

To a solution of carbamate **50** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) in THF (26 mL, 0.01 M) was added NaH (26 mg, 2.5 equiv., 60% dispersion in mineral oil). After the stirring at room temperature for 5 minutes, *p*-toluenesulfonyl chloride (75 mg, 1.5 equiv.) was added to the mixture at 0 °C, and the reaction mixture was further stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by NH_4Cl *aq.* and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were evaporated and purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 10:1 to 1:2) to furnish the product **48a** (65 mg, 72%), which was identified as the same product as the compound obtained from the allylic C–H amination reaction by comparing their ^1H NMR spectra. From the HPLC analysis, the enantiomeric ratio was determined to be 97:3 ($t_{\text{R}} = 39.9$ min (major, **(R)-48a**'s peak), 52.1 min (**(S)-48a**'s minor)).

By comparing retention time of the authentic sample with that of products under our conditions (Figure 3b), the absolute configuration was determined.

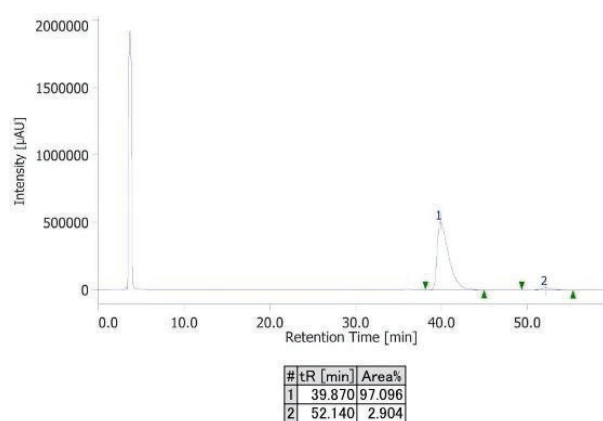
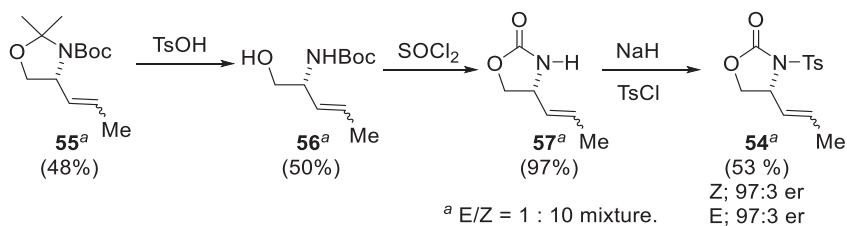


Figure 50. 4-(2-phenylvinyl)-3-tosyloxazolidin-2-one **48a** derivatized from Garner's aldehyde.

Scheme S3. Determination of Absolute Configuration of 54


The compound **55** was prepared as *E/Z* mixture (*E/Z* = 1:10) from Garner's aldehyde through Wittig reaction according to the literature.¹⁹ Without separation of the *E/Z* isomers, the compound **55** was converted to tosyl carbamate **54** through 3 steps. To a solution of **55** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv., *E/Z* mixture) in MeOH (1.2 mL, 0.17 M) was added *p*-toluenesulfonic acid (18 mg, 0.5 equiv.), and the mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched by NaHCO₃ *aq.* and extracted with AcOEt. After the evaporation, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 5:1 to 2:1) to afford the amino alcohol **56** (28 mg, 50%) as a colorless solid. The product was identified by comparing the NMR spectra with reported ones.²⁰

To a stirred solution of amino alcohol **56** (28 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) in THF (1.0 mL, 0.1 M) was added SOCl₂ (38 μL, 0.52 mmol, 5 equiv.) and the mixture was stirred for 4 hours. After the evaporation, purification by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 2:1 to 1:2) afforded carbamate **57** (13 mg, 97%) as a colorless solid. The product was identified by comparing the NMR spectra with reported ones.²¹

To a solution of carbamate **57** (13 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10 mL, 0.1 M) was added NaH (14 mg, 3.5 equiv., 60% dispersion in mineral oil) and the mixture was stirred at room temperature. After the stirring for 5 minutes, *p*-toluenesulfonyl chloride (29 mg, 1.5 equiv.) was added at 0 °C and the reaction mixture was further stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by NH₄Cl *aq.* and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were evaporated and purified by silica gel column chromatography with hexane/AcOEt (gradient from 10:1 to 1:2) to furnish the product **54** (15 mg, 53%, *Z:E* = 10:1), which was identified as the same product as the compound obtained from the allylic C–H amination reaction by comparing their ¹H NMR spectra. From the HPLC analysis, enantiomeric ratio was measured to be 3:97 ((*E*)-**54**), 97:3 ((*Z*)-**54**) with a CHIRALCEL OJ-H column (hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 230 nm, *t*_R = 27.9 min((*R,Z*)-**54**), 31.5 min((*R,E*)-**54**), 35.7 min((*S,Z*)-**54**), 39.4 min((*S,E*)-**54**)).

By comparing retention time of the authentic sample with that of products under our conditions (Figure 17b), the absolute configuration was determined.

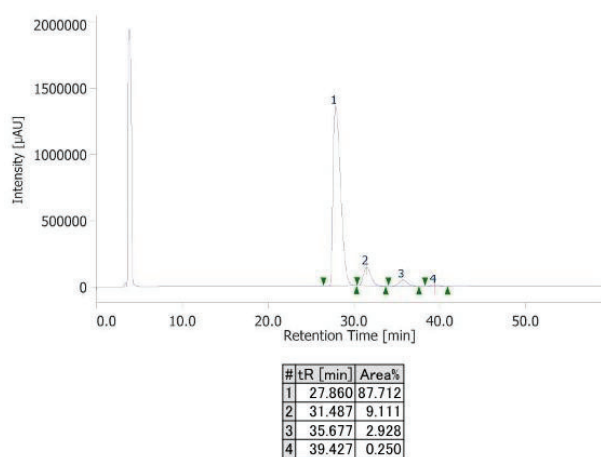


Figure 51. 4-(prop-1-en-1-yl)-3-tosyloxazolidin-2-one 54 derivatized from Garner's aldehyde.

6. Calculation of the plausible structure of Pd(OAc)/L10-Cu complex (第3章)

Initial structure search was performed with crest 2.9 program²² developed by Grimme et al. (<https://github.com/grimme-lab/crest>) combined with xtb 6.2.3 program²³ (<https://github.com/grimme-lab/xtb>). The search was performed with iMTD-GC algorithm, GFN2-xTB parameters,²⁴ and the energy threshold value of 15 kcal/mol. We obtained 69 structures at this point, from which 10 structures were selected based on the following criteria: (1) we selected structures in which the inner N,N,O,O atoms coordinate to the Cu; (2) we selected the structures with different coordinating atoms to Pd. In other words, one representative structure was selected when several structures have the same coordination structure around the Pd. The selected 10 structures were further optimized at M06L/def2SVP level of theory²⁵ using Gaussian 16 (Rev B.01) program package²⁶ followed by vibrational calculation at the same level to confirm that the optimized structures are equilibrium structures. Based on the Gibbs free energies, the most favored structure shown below is more stable than others by 5.1–17.6 kcal/mol. All the calculations were performed with a monocationic and doublet state.

Most favored structure of Pd(OAc)/L9-Cu complex

Cu	0.582148	0.062980	-0.143835
O	-0.816675	-1.382705	-0.097608
O	-0.762121	1.416234	-0.187234
N	1.814510	1.131371	0.957614
C	3.857136	-0.165750	0.665783
C	3.880650	0.109350	-0.794697
N	1.825318	-1.156011	-1.127300
C	5.894112	1.558459	-0.539404
C	4.928386	0.906665	-1.352252
C	-0.791421	2.541344	0.425790
C	0.373404	-3.123981	-1.260592
C	1.502697	2.303168	1.431954
C	4.870703	-0.994242	1.242439
C	2.898781	0.405549	1.499398
C	3.049187	-0.314686	-3.058279
C	2.947525	-0.465739	-1.652380
C	6.890911	2.325325	-1.100394
C	2.940237	0.208750	2.904190
C	0.319072	3.062410	1.185590
C	5.020674	1.066646	-2.775668
C	4.908045	-1.185950	2.664271

C	-0.773517	-2.593710	-0.593966
C	1.557611	-2.355247	-1.539178
C	0.229823	4.331300	1.799212
C	5.854931	-1.647475	0.452640
C	6.820120	-2.439935	1.033849
C	6.062844	1.858181	-3.319417
C	0.345142	-4.469880	-1.684966
C	3.927621	-0.556743	3.470134
C	-0.911116	5.105338	1.717090
C	4.066583	0.427497	-3.604008
C	-1.969307	3.354877	0.395621
C	-0.746127	-5.298638	-1.471667
C	6.981602	2.475111	-2.501286
C	-1.898930	-3.439253	-0.477211
C	6.858356	-2.617575	2.433396
C	-2.019310	4.585882	1.037798
C	5.918059	-2.002956	3.229273
C	-1.887225	-4.774703	-0.859430
H	5.837021	1.453839	0.546145
H	2.223642	2.768469	2.125403
H	2.289899	-0.776171	-3.694330
H	7.618667	2.822524	-0.455842
H	2.156667	0.657756	3.519200
H	2.302123	-2.856146	-2.181958
H	1.092635	4.690882	2.366758
H	5.840776	-1.522996	-0.632213
H	7.563286	-2.935532	0.405783
H	6.122502	1.969597	-4.404798
H	1.234429	-4.866942	-2.181786
H	3.955930	-0.704639	4.552197
H	-0.964417	6.080904	2.200503
H	4.140297	0.545826	-4.687542
H	-0.717812	-6.343494	-1.781120
H	7.780713	3.081317	-2.932322
H	7.632421	-3.243731	2.881278
H	-2.957293	5.150669	1.018250

実験項 Chapter 6

H	5.935259	-2.137127	4.313582
H	-2.767456	-5.394363	-0.670468
S	-3.362117	-2.696125	0.225406
S	-3.527537	2.777135	-0.285338
O	-4.118286	-3.690654	1.025136
C	-4.431306	-2.198958	-1.264970
C	-3.561775	-1.371799	-2.187834
H	-2.749328	-1.962408	-2.636604
H	-4.184908	-1.001845	-3.015935
H	-3.148179	-0.488873	-1.674650
C	-4.918290	-3.491619	-1.885715
H	-5.435432	-4.124827	-1.152581
H	-5.636398	-3.250221	-2.682819
H	-4.104466	-4.067627	-2.348799
C	-5.556261	-1.394017	-0.635605
H	-6.277224	-1.123159	-1.420696
H	-6.095370	-1.977605	0.122858
H	-5.186041	-0.462838	-0.182539
O	-3.568848	1.257470	-0.252914
C	-3.367606	3.256201	-2.119416
C	-4.650756	2.710121	-2.724954
H	-4.669098	2.917041	-3.804848
H	-4.724897	1.622819	-2.586700
H	-5.545200	3.172920	-2.283777
C	-2.144829	2.593760	-2.714013
H	-2.145449	1.511500	-2.526378
H	-2.134915	2.751237	-3.803648
H	-1.212032	3.011565	-2.311076
C	-3.307822	4.769318	-2.180585
H	-4.166890	5.238633	-1.678579
H	-2.384100	5.167285	-1.736809
H	-3.329179	5.096938	-3.230517
Pd	-2.468595	-0.848019	1.093470
O	-1.912542	0.809047	2.390763
C	-3.087499	0.768545	2.859031
O	-3.854770	-0.176506	2.460976

C	-3.593729	1.781653	3.815380
H	-4.425180	2.333846	3.357019
H	-3.995151	1.292697	4.711660
H	-2.799529	2.482402	4.094366

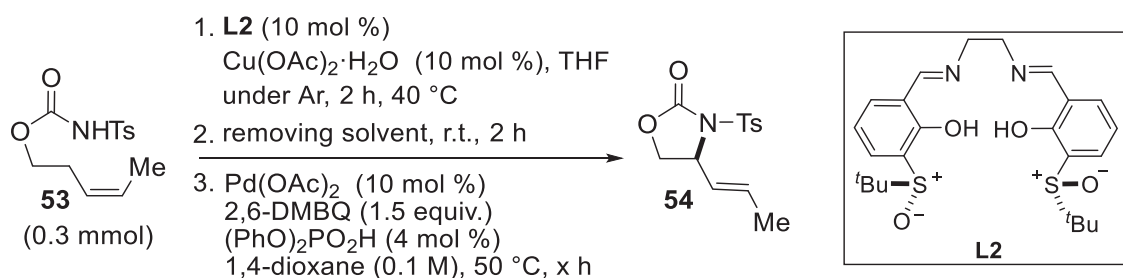
7. More Detailed Mechanistic Studies

7.1. Time course experiment

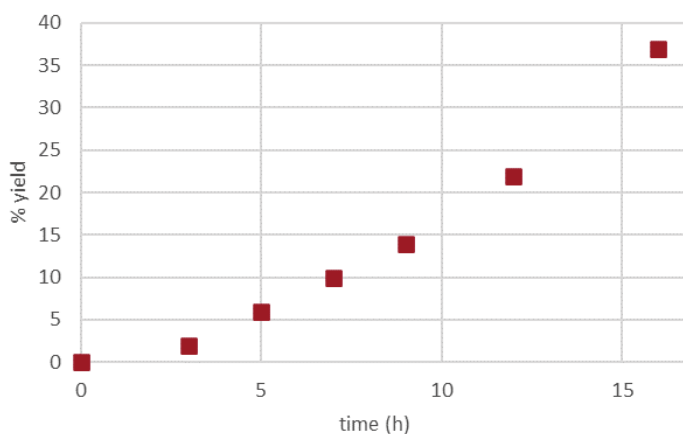
Discussion: We performed a time-course experiment using internal alkene **53**. As shown in Scheme S4, an induction period was observed. The result indicated that it is difficult to accurately determine the k_H/k_D value of this reaction.

Experimental Section: The reaction mixture was prepared according to the same procedure written in [4.3.2. 5-membered ring formation reactions of substrates with an alkyl substituent or a terminal alkene]. The vial filled with reaction mixture was opened in the glovebox and collected 250 μL at each time (3, 5, 7, 9, 12, 16, 20, 24, 48 h). The collected reaction mixture was passed through a short silica gel column. After the evaporation, dimethylsulfone was added to the crude mixture as an internal standard, and then the solution was analyzed by ^1H NMR. The graph in Scheme S4 shows the NMR yield change from 3 h to 16 h.

Scheme 50. Time course experiment using **53**.



time (x h)	NMR yield (%)
0	0
3	2
5	6
7	10
9	14
12	22
16	37
20	41
24	51
48	69

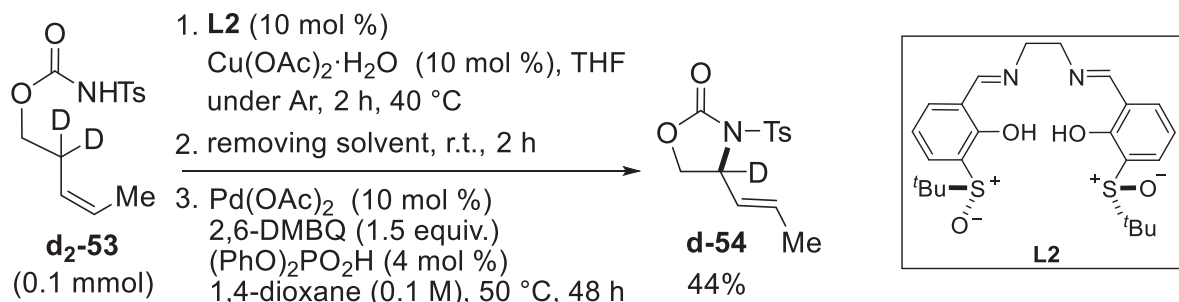


7.2. H/D scrambling

Discussion: We conducted the reaction using **d₂-53** (Scheme S5). The product (**d-54**) was isolated and analyzed by ¹H NMR. The ¹H NMR spectrum showed that no H/D scrambling occurred. The result implied that the C–H cleavage would be irreversible and further supported that the isomerization/amino-palladation pathway is not plausible.

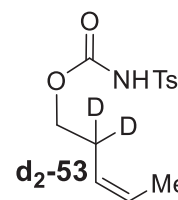
Experimental section: Schiff base ligand **L2** (4.8 mg, 10 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (2.0 mg, 10 mol %), and anhydrous THF (200 μL) were added to a dried screw-capped vial in a glove box. The mixture was heated to 40 °C and stirred for 2 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure, and the resulting residue was dried for 2 hours at room temperature. Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 10 mol %), 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (20 mg, 1.5 equiv.), (PhO)₂PO₂H (1.0 mg, 4 mol %) [D₂]-tosylcarbamate **d₂-53** (28 mg, 1 equiv.), and anhydrous 1,4-dioxane (1 mL, 0.1 M) were added to the vial in the glove box. The mixture was stirred under Ar atmosphere at 50 °C. 200 μL of crude mixture was collected after stirring for 48 h and passed through a short silica gel column. After the evaporation, dimethylsulfone was added to the crude mixture as an internal standard, and then the solution was analyzed by ¹H NMR to determine the NMR yield. The crude mixture was purified by preparative TLC to investigate H/D scrambling by ¹H NMR analysis.

Scheme 51. H/D scrambling experiment using **d₂-53**



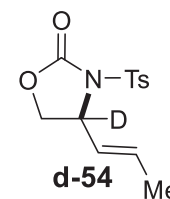
(*Z*)-pent-3-en-1-yl-2,2-d₂ tosylcarbamate (**d₂-53**)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.57 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 5.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.54 (dq, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H).



(*S,E*)-4-(prop-1-en-1-yl)-3-tosyloxazolidin-2-one-4-d (**d-54**, Figure 26)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.75 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.93 (dq, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). The spectra (see chapter 8) contains 2,6-dimethyl-1,4-hydroquinone [δ 2.20 (s, 3H), 6.48 (s, 1H)] and 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone [δ 2.06 (s, 3H), 6.56 (s, 1H)]. Integral value was determined as a mixture of **d-(E)-54** and **d-(Z)-54**.



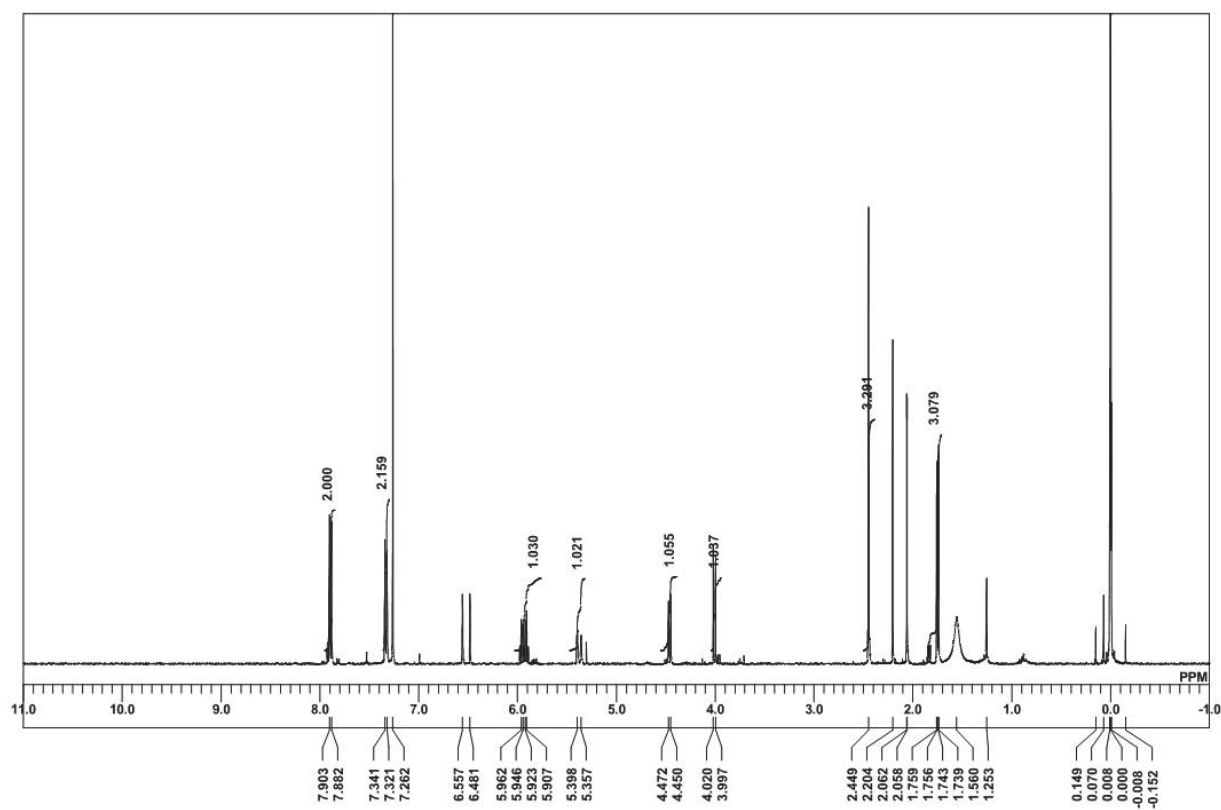


Figure 52. ^1H NMR Spectra of d-54 isolated from the reaction of Scheme S5

8. Experimental data of Cp*Co^{III}-catalyzed C–H allylation

General Procedure of Cp*Co^{III}-Catalyzed C–H Allylation of Purine Derivatives (Table 32)

To a dried screw-capped vial were added purine derivative **87** (0.30 mmol), Cp*Co(CO)I₂ (7.1 mg, 0.015 mmol, 5 mol %), AgOTf (7.7 mg, 0.030 mmol, 10 mol %), AgOAc (5.0 mg, 0.030 mmol, 10 mol %), and TFE (3.0 mL) under argon atmosphere in a glovebox. Allyl alcohol **85** (31 μ L, 0.45 mmol, 1.5 eq) was then added to the vial. The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 60 °C for 8 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature and diluted with CH₂Cl₂, saturated EDTA · 2Na aq. was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ three times. The organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane) to give a corresponding product **88**.

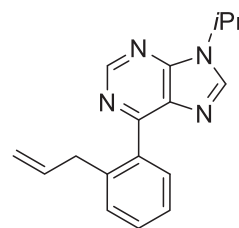
Gram-scale Synthesis of **88b** (Table 32)

To a flame-dried 100 mL Schlenk flask were added 9-benzyl-6-phenyl-9*H*-purine **87b** (1.0 g, 3.5 mmol), Cp*Co(CO)I₂ (83.1 mg, 0.175 mmol, 5 mol %), AgOTf (89.7 mg, 0.35 mmol, 10 mol %), and AgOAc (58.3 mg, 0.35 mmol, 10 mol %) in a glovebox. The flask was charged with TFE (35 mL) and allyl alcohol **2** (356 μ L, 5.2 mmol, 1.5 eq). The flask was taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 60 °C for 8 h with stirring under argon atmosphere. After the mixture was cooled to room temperature, diluted with CH₂Cl₂, and transferred to a separatory funnel, saturated EDTA · 2Na aq. (ca. 100 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL x 2). The organic layers were dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/hexane = 2/1) to give **88b** (1.08 g, 95%).

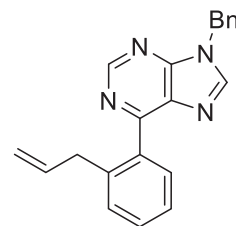
General Procedure of Cp*Co^{III}-Catalyzed C–H Allylation of Benzamide Derivatives (Table 35)

To a dried screw-capped vial were added benzamide derivative **89** (0.30 mmol), Cp*Co(CO)I₂ (7.1 mg, 0.015 mmol, 5 mol %), AgNTf₂ (23.3 mg, 0.060 mmol, 20 mol %), AgOAc (5.0 mg, 0.030 mmol, 10 mol %), and HFIP (0.3 mL) under argon atmosphere in a glovebox. Allyl alcohol **85** (61 μ L, 0.90 mmol, 3.0 eq) was then added to the vial. The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 80 °C for 24 h with stirring. The workup was the same as above.

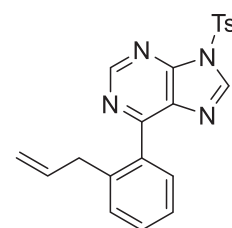
6-(2-allylphenyl)-9-isopropyl-9*H*-purine (88a): a colorless oil; IR (neat) ν 2978, 1582, 1329, 1216, 764, 649 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.84-4.90 (m, 2H), 5.00 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.87 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.4, 37.6, 47.3, 115.4, 126.1, 129.6, 130.1, 130.8, 132.5, 134.7, 137.3, 138.8, 142.2, 151.3, 151.7, 158.5; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 279.1604, found: 279.1603.



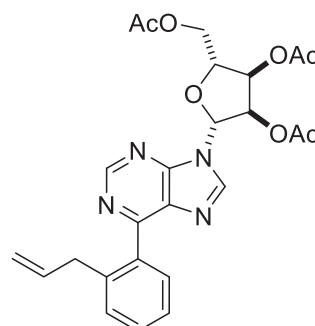
6-(2-allylphenyl)-9-benzyl-9*H*-purine (88b): a colorless oil; IR (neat) ν 3062, 3032, 1583, 1504, 1455, 1402, 1327, 1213, 924, 763, 727, 699, 650 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.83-4.87 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 8H), 7.71 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 9.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 37.7, 47.2, 115.4, 126.1, 127.8, 128.5, 129.0, 129.7, 130.2, 130.9, 132.0, 134.6, 135.0, 137.2, 138.9, 144.3, 151.8, 152.2, 158.6; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 327.1604, found: 327.1606.



6-(2-allylphenyl)-9-(*p*-tolylsulfonyl)-9*H*-purine (88c): a colorless solid (74.7 mg, 64%); mp 127.0-128.5 $^\circ\text{C}$; IR (neat) ν 3065, 1581, 1387, 1362, 1194, 1180, 1153, 1089, 670, 578 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.45 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.80-4.86 (m, 2H), 5.81 (ddt, $J = 17.2, 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 5H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.8, 37.5, 115.7, 126.2, 128.7, 130.2, 130.4, 130.9, 132.5, 133.5, 133.7, 137.0, 137.0, 139.0, 141.6, 147.1, 150.3, 153.6, 159.9; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 391.1223, found: 391.1223.

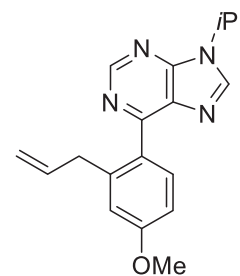


6-(2-allylphenyl)-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-diacetoxy-5-(acetoxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-9*H*-purine (88e): a pale yellow amorphous; IR (neat) ν 2979, 1748, 1584, 1373, 1223, 1099, 1048, 762 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.38 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.44-4.47 (m, 2H), 4.83-4.88 (m, 2H), 5.71 (dd, $J = 5.4, 4.6$ Hz, 1H), 5.84 (ddt, $J = 16.6, 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.3, 20.4, 20.6, 37.6, 62.9, 70.4, 73.0, 80.2, 86.4, 115.6, 126.2, 129.9, 130.2, 130.9, 132.8, 134.3, 137.1, 138.9, 142.8, 151.2, 152.3, 159.2, 169.3, 169.5, 170.2; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_7^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 517.1694, found: 517.1695.



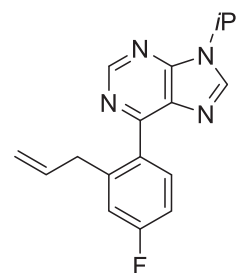
6-(2-allyl-4-methoxyphenyl)-9-isopropyl-9*H*-purine (88f): a colorless oil;

IR (neat) ν 2977, 2935, 1605, 1579, 1506, 1450, 1329, 1217, 648 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 3.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.87-4.96 (m, 3H), 5.85 (ddt, $J = 16.6, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.4, 37.8, 47.2, 55.2, 111.4, 115.6, 115.9, 127.3, 132.4, 132.7, 137.2, 141.1, 141.8, 151.2, 151.6, 158.2, 160.6; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 309.1710, found: 309.1711.



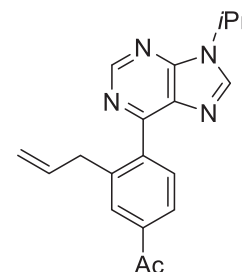
6-(2-allyl-4-fluorophenyl)-9-isopropyl-9*H*-purine (88g): a colorless oil; IR

(neat) ν 2979, 1589, 1503, 1330, 1216, 970, 809, 648 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 3.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.88-4.99 (m, 3H), 5.83 (ddt, $J = 16.6, 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.5, 37.6, 47.4, 113.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 30.9$ Hz), 116.3, 116.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 130.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 132.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 46.8$ Hz), 133.0, 136.4, 142.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz), 142.3, 151.4, 151.7, 157.5, 163.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248.3$ Hz); HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 297.1510, found: 297.1511.



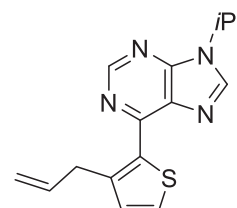
6-(4-acetyl-2-allylphenyl)-9-isopropyl-9*H*-purine (88h): a colorless oil; IR

(neat) ν 2979, 1685, 1578, 1392, 1329, 1216, 931, 756, 648 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.84-4.92 (m, 2H), 4.98 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.83 (ddt, $J = 16.6, 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.4, 26.7, 37.5, 47.4, 116.2, 126.0, 129.9, 131.1, 132.4, 136.4, 137.5, 139.1, 139.5, 142.7, 151.4, 151.6, 157.1, 197.9; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 321.1710, found: 321.1712.



6-(3-allylthiophene-2-yl)-9-isopropyl-9*H*-purine (88i): a colorless oil; IR

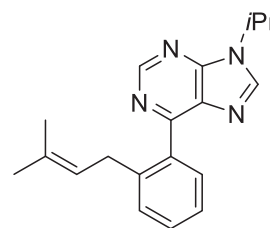
(neat) ν 3075, 2977, 2931, 1577, 1446, 1327, 1218, 917, 831, 647 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 4.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.97 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.11 (ddt, $J = 17.1, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.08 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.5, 34.9, 47.2, 115.4, 129.8, 130.3, 130.8, 131.2, 137.1, 141.4, 143.9, 151.3, 151.6, 151.7; HRMS (ESI):



m/z calculated for $C_{15}H_{17}N_4S^+$ $[M+H]^+$: 285.1168, found: 285.1171.

9-isopropyl-6-(2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)-9H-purine (88ad): a

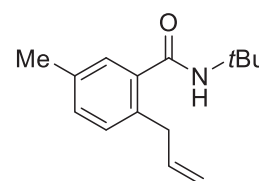
colorless oil; IR (neat) ν 2978, 2928, 1583, 1329, 1216, 934, 762, 649 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.43 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.68 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 3.53 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.98 (sept, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.04



(s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.4, 22.4, 25.4, 32.1, 47.3, 123.2, 125.8, 129.5, 129.8, 130.4, 131.9, 132.6, 134.7, 140.5, 142.1, 151.2, 151.8, 158.9; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{19}H_{23}N_4^+$ $[M+H]^+$: 307.1917, found: 307.1917.

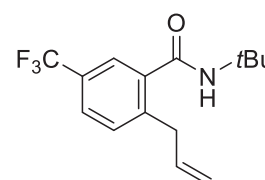
2-allyl-*N*-(*tert*-butyl)-5-methylbenzamide (90a): a colorless solid; mp 66.5-

66.9 $^{\circ}C$; IR (KBr) ν 3250, 2977, 2957, 1635, 1545, 1450, 1326, 1223, 913, 822 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.50 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.98 (ddt, $J=16.9, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.06 (ddt, $J=10.2, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.65 (brs, 1H), 6.02 (ddt, $J=16.9, 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 20.8, 28.7, 36.9, 51.7, 115.8, 127.7, 130.2, 130.3, 133.7, 135.9, 137.6, 137.9, 169.5; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{21}NNaO^+$ $[M+Na]^+$: 254.1515, found: 254.1516.



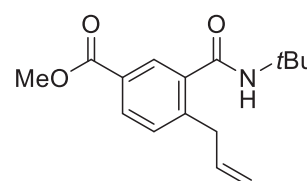
2-allyl-*N*-(*tert*-butyl)-5-(trifluoromethyl)benzamide (90b): a colorless

solid; mp 93.0-93.7 $^{\circ}C$; IR (KBr) ν 3297, 3084, 2979, 2929, 1643, 1550, 1343, 1308, 1146, 1126 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 3.58 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.01 (ddt, $J=17.0, 1.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (ddt, $J=10.2, 1.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.00 (ddt, $J=17.0, 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.34 (brd, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.57 (brd, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 28.7, 37.2, 52.2, 116.9, 123.8 (q, $^1J_{CF}=273.1$ Hz), 124.1 (q, $^3J_{CF}=3.8$ Hz), 126.2 (q, $^3J_{CF}=3.9$ Hz), 128.7 (q, $^2J_{CF}=32.4$ Hz), 130.9, 136.6, 138.3, 141.2, 167.9; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{18}F_3NNaO^+$ $[M+Na]^+$: 308.1233, found: 308.1234.



Methyl 4-allyl-3-(*tert*-butylcarbamoyl)benzoate (90c): a colorless oil;

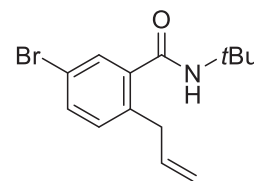
IR (KBr) ν 3330, 2961, 2926, 1726, 1652, 1260, 1224 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 3.60 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.02 (dd, $J=17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.73 (brs, 1H), 6.00 (ddt, $J=17.1, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 28.7, 37.3, 52.0, 52.1, 116.6, 128.1, 146



128.1, 130.4, 130.4, 136.6, 137.8, 142.7, 166.4, 168.3; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{16}H_{21}NNaO_3^+$ $[M+Na^+]$: 298.1414, found: 298.1414.

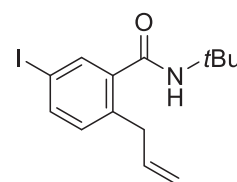
2-allyl-5-bromo-*N*-(*tert*-butyl)benzamide (90e): a colorless solid; mp 131.3-

132.0 °C; IR (KBr) ν 3293, 2966, 1639, 1547 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 3.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.98 (ddt, $J = 16.8, 1.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.09 (ddt, $J = 10.0, 1.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.66 (brs, 1H), 5.97 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 28.7, 36.7, 52.0, 116.4, 119.8, 129.9, 132.1, 132.5, 136.0, 137.0, 139.5, 167.6; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{18}BrNNaO^+$ $[M+Na^+]$: 318.0464, found: 318.0465.



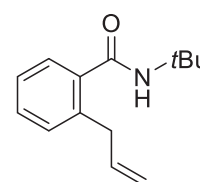
2-allyl-*N*-(*tert*-butyl)-5-iodobenzamide (90I): a colorless solid; mp 128.8-

129.2 °C; IR (KBr) ν 3292, 2968, 1639, 1546, 1450, 1319, 1222 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 3.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.97 (ddt, $J = 17.3, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.07 (ddt, $J = 10.1, 1.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.68 (brs, 1H), 5.96 (ddt, $J = 17.3, 10.1, 6.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 28.7, 36.8, 52.0, 91.1, 116.5, 132.2, 135.7, 136.6, 136.9, 138.4, 139.8, 167.5; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{18}INNaO^+$ $[M+Na^+]$: 366.0325, found: 366.0330.



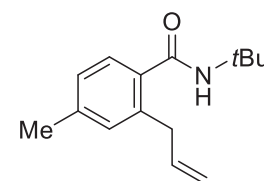
2-allyl-*N*-(*tert*-butyl)benzamide (90g): a colorless solid; mp 62.5-63.0 °C; IR

(KBr) ν 3284, 2966, 1631, 1551, 1361, 1324, 1224, 921, 740 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 3.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.99 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.71 (brs, 1H), 6.03 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.2-7.24 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 28.7, 37.3, 51.8, 116.0, 126.2, 127.1, 129.6, 130.3, 136.8, 137.6, 137.7, 169.3; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{19}NNaO^+$ $[M+Na^+]$: 240.1359, found: 240.1361.



2-allyl-*N*-(*tert*-butyl)-4-methylbenzamide (90h): a colorless solid; mp 77.4-

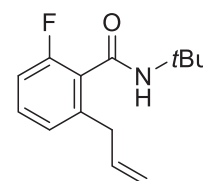
77.8 °C; IR (KBr) ν 3267, 2972, 1639, 1542, 1323, 1225, 822 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.01 (ddt, $J = 16.6, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (ddt, $J = 9.7, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.64 (brs, 1H), 6.02 (ddt, $J = 16.6, 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.2, 28.8, 37.3, 51.6, 115.9, 126.8, 127.1, 131.0, 135.0, 137.0, 137.8, 139.5, 169.4; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{21}NNaO^+$ $[M+Na^+]$: 254.1515,



found: 254.1517.

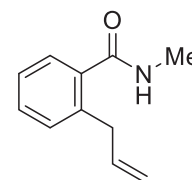
2-allyl-*N*-(*tert*-butyl)-6-fluorobenzamide (90i): a colorless solid; mp 77.3-

78.0 °C; IR (KBr) ν 3283, 3077, 2970, 2928, 1647, 1558, 1456, 1363, 1322, 1252, 1223, 985, 803, 762 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 3.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.04 (ddt, $J = 16.9, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.08 (ddt, $J = 10.6, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.67 (brs, 1H), 5.96 (ddt, $J = 16.9, 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.7, 36.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 52.1, 113.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 116.3, 125.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 125.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 18.0$ Hz), 130.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz), 136.7, 139.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 159.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245.9$ Hz), 164.1; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 258.1265, found: 258.1264.



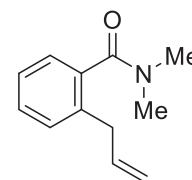
2-allyl-*N*,5-dimethylbenzamide (98c): a colorless solid (25.6 mg, 45%); mp 136-

137 °C; IR (KBr) ν 3291, 3076, 2944, 1635, 1550, 1409, 1323, 913 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 2.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.50 (d, $i = 6.3$ Hz, 2H), 4.99 (dd, $i = 16.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.83 (brs, 1H), 6.00 (ddt, $J = 16.7, 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.8, 26.5, 37.1, 115.6, 127.9, 130.3, 130.6, 134.2, 135.9, 136.4, 138.0, 170.7; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 190.1226, found: 190.1229.



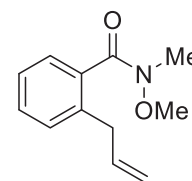
2-allyl-*N,N*-dimethylbenzamide (98d): a colorless oil (17.7 mg, 31%); IR (KBr) ν

2927, 1636, 1507, 1395, 1267, 1068 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.81 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.39 (brs, 2H), 5.04-5.09 (m, 2H), 5.91 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.31 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 34.6, 37.3, 38.8, 116.1, 126.0, 126.3, 128.9, 129.8, 136.4, 136.5, 136.5, 171.3; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 190.1226, found: 190.1228.



2-allyl-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (100): a colorless oil; IR (neat) ν 2975,

2934, 1651, 1378, 988 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ 3.26 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.94 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz, 50 °C) δ 34.0 (brs), 38.2, 61.7, 116.7, 127.0, 127.6, 130.4, 130.6, 136.9, 138.1, 138.4, 170.9 (brs); HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 228.0995, found: 228.0997.



9. References of Experimental section

- ¹ Preparation of **L32**, see: Van de Watering, F. F.; Lutz, M.; Dzik, W. I.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8*, 2752–2756.
- ² Asymmetric C-H amination: Wang, P.-S.; Shen, M.-L.; Wang, T.-C.; Lin, H.-C.; Gong, L.-Z. *P. Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16032.
- ³ (a) Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491. (b) Havelková, M.; Dvořák, D.; Hocek, M. *Synthesis* **2001**, *11*, 1704.
- ⁴ 1-(dimethoxymethyl)-2-(methoxymethoxy)benzene **7**: Liable-Sands, L. M.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Qin, C. J.; Gavrilova, A. L.; Bosnich, B. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2147–2155.
- ⁵ For preparation of TBTS, see: Liao, J.; Sun, X.; Cui, X.; Yu, K.; Zhu, J.; Deng, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2611–2615.
- ⁶ Cornella, J.; Martin, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6298–6301.
- ⁷ Endo, S.; Hu, D.; Matsunaga, T.; Otsuji, Y.; El-Kabbani, O.; Kandeel, M.; Ikari, A.; Hara, A.; Kitade, Y.; Toyooka, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5220–5233.
- ⁸ Gu, Y.; Martín, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3187–3190.
- ⁹ Kita, Y.; Yata, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 740–753.
- ¹⁰ Giofrè, S.; Sala, R.; Beccalli, E. M.; Presti, L. L.; Broggini, G. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e1900088.
- ¹¹ Kohyama, A.; Kanoh, N.; Kwon, E.; Iwabuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 517–519.
- ¹² Liu, W.; Pan, H.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3956–3959.
- ¹³ Bauer, J. M.; Frey, W.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5767–5777.
- ¹⁴ Ward, A. F.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1268–1271.
- ¹⁵ Lu, Y.; Zou, G.; Zhao, G. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1356–1359.
- ¹⁶ Rasina, D.; Otikovs, M.; Leitans, J.; Recacha, R.; Borysov, O. V.; Kanep-Lapsa, I.; Domraceva, I.; Pantelejevs, T.; Tars, K.; Blackman, M. J.; Jaudzems, K.; Jirgensons, A. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 374–387.
- ¹⁷ Felpin, F.-X.; Boubekeur, K.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4518–4527.
- ¹⁸ Yang, X.; Bumbu, V. D.; Liu, P.; Li, X.; Jiang, H.; Uffman, E. W.; Guo, L.; Zhang, W.; Jiang, X.; Houk, K. N.; Birman, V. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612.
- ¹⁹ Goff, R. D.; Gao, Y.; Mattner, J.; Zhou, D.; Yin, N.; Cantu, C.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13602–13603.
- ²⁰ The amino alcohol **22**: Sasaki, N. A.; Hashimoto, C.; Pauly, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1943–1946.
- ²¹ The carbamate **22**: Armanino, N.; Lafrance, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 572–575.
- ²² (a) Pracht, P.; Bohle, F.; Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2020**, *22*, 7169–7192. (b) Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *155*, 2847–2862.
- ²³ Bannwarth, C.; Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Pracht, P.; Seibert, J.; Spicher, S.; Grimme, S. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, e01493. DOI: 10.1002/wcms.1493
- ²⁴ Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652–1671.
- ²⁵ (a) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305. (b) Weigend, F. *Phys. Chem.*

Chem. Phys. **2006**, *8*, 1057–1065. (c) Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*, **2006**, *125*, 194101. DOI: 10.1063/1.2370993

²⁶ Gaussian 16, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.