HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cp*Co(III)およびCp*Rh(III)触媒を用いたプロトン移動型C-H官能基化反応の開発
Author(s)	田中, 亮
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14399号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14399
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/84556
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Tanaka.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

博士学位論文

Cp*Co(III)および Cp*Rh(III)触媒を用いたプロトン移動型 C–H 官能基化反応の開発

田中　亮

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

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 松永茂樹教授に甚謝致します。

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 吉野達彦講師に心から感謝致します。

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　小島正寛助教に厚謝致します。

本研究に着手するにあたり、実験科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、武蔵野大学薬学研究所　穴田仁洋教授に甚謝致します。

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 佐藤美洋教授、大西英博准教授に深謝致します。

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致します。

各種スペクトルデータを測定して頂きました、北海道大学創成研究機構グローバルファシリティセンター機器分析受託部門のオペレーターの皆様に感謝致します。

最後に、あらゆる面で私を支えてくれた家族、友人に心から感謝致します。

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	acetylacetone
Ad	1-adamantyl
Ar	aryl
Ark	arkyl
aq.	aqueous
BINOL	1,1-bi-2-naphthol
Bn	benzyl
Boc	*tert*-butoxycarbonyl
Bu	butyl
*n*Bu	normal butyl
*t*Bu	*tert*-butyl
BQ	benzoquinone
Bz	benzoyl
cat	catecholate
cat.	catalyst
CMD	concerted metallation-deprotonation
cod	cyclooctadiene
conc.	concentration
Cp	cyclopentadienyl
Cp*	1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl
$Cp^{*i\mathrm{Pr}}$	1-isopropyl-2,3,4,5-tetramethylcyclopentadienyl
Cp^{Me4}	1,2,3,4-tetramethylcyclopentadienyl
$Cp^{*\mathrm{Ph}}$	1-phenyl-2,3,4,5-tetramethylcyclopentadienyl
$Cp^{*\mathrm{t}}$	1-(*tert*-butyl)-2,3,4,5-tetramethylcyclopentadienyl
$Cp^{*\mathrm{TMS}}$	1-trimethylsilyl-2,3,4,5-tetramethylcyclopentadienyl
Cp^{tt}	1,3-di-*tert*-butylclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
DATB	1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinate
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane

DCM	dichloromethane
DFT	density functional theory
DG	directing group
DMA	*N*,*N*-dimethylacetamide
DMAP	*N*,*N*-dimehtyl-4-aminopyridine
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppbz	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene
dr	diastereomeric ratio
dtbbpy	4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
Et	ethyl
ESI	electrospray ionization
equiv.	equivalent
evp.	evaporation
FG	functional group
h	hour(s)
HAT	hydrogen atom transfer
Het	hetero
cHex	cyclohexyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HRMS	high resolution mass spectrum
IR	infrared
L	ligand
LDA	lithium diisopropylamide
Leu	leucine
LRMS	low resolution mass spectrum
M	molar concentration
*m*CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
Ms	methanesulfonyl
mp	melting point
MS	mass spectrometry
	molecular sieves
MTBE	methyl *tert*-butyl ether

N	normality
Nap	naphthyl
N.D.	not detected
NFSI	*N*-fluorobenzenesulfonimide
NHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMR	nuclear magnetic resonance
N.R.	no reaction
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
PC	photoredox catalyst
PCC	pyridinium chlorochromate
PG	protecting group
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
Pin	pinacolate
Piv	pivaloyl
ppy	2-phenylpyridine
Pr	propyl
*i*Pr	isopropyl
*n*Pr	normal propyl
Pro	proline
pym	pyrimidyl
r.t.	room temperature
sat.	saturated
SET	single electron transfer
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	*tert*-butyldiphenylsilyl
TBS	*tert*-butyldimethylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Tol	toluene
Ts	*p*-toluenesulfonyl
Val	valine

目次

序論 1

第 1 章　Cp*Co(III)触媒を用いたアルキンへの付加によるピロールの C–H アルケニル化反応
　第 1 節　研究背景 8
　第 2 節　アルキンへの付加によるアルケニル化反応 11

第 2 章　Cp*Co(III)触媒を用いたイミンと末端アルケンとのイミノエン反応によるホモアリルアミンの合成
　第 1 節　研究背景 16
　第 2 節　反応条件および基質適用範囲の検討 22
　第 3 節　反応機構に関する考察 26

第 3 章　イミデートを配向基とした C–H アリル化反応と複素環化合物合成への応用
　第 1 節　研究背景 29
　第 2 節　反応条件および基質適用範囲の検討 38

第 4 章　Cp*Rh(III)触媒とホウ素触媒の協働による不飽和カルボン酸への C–H 付加反応
　第 1 節　研究背景 43
　第 2 節　ロジウム触媒とホウ素触媒の協働による不飽和カルボン酸への C–H 付加反応 51
　第 3 節　キラルリガンドを用いた不斉反応への応用 59

結語 61

実験項 62

参考文献 93

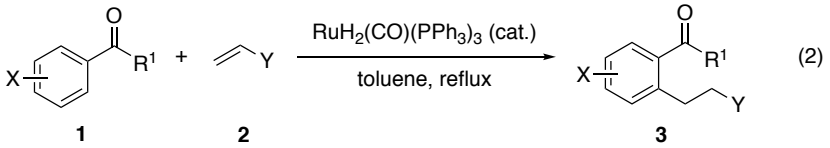
序論

2015 年、国連総会において採択された SDGs にある通り、近年持続可能な社会の実現に向け、様々な分野においてそのあり方が問い直されている。有機合成化学においても、ただ目的化合物を合成するのみならず、いかに効率良く、無駄なく合成するかが以前より重要な課題となっている。反応の効率性を示す指標として、Trost のアトムエコノミー[1]や Wender のステップエコノミー[2]、Baran のレドックスエコノミー[3]、林のポットエコノミー[4]などが提唱されており、これらを満たすような高効率の反応開発が強く求められている。

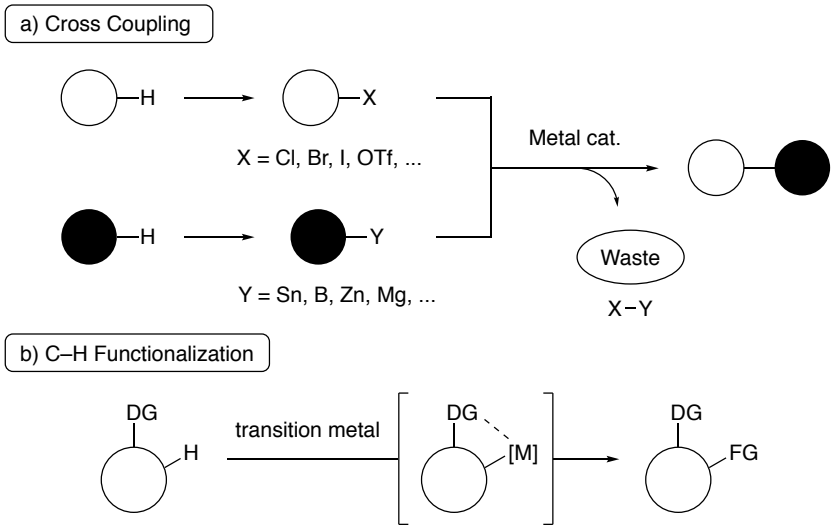
Trost の提唱したアトムエコノミー[1]は、生成物に含まれる反応剤の原子の割合で表され、生成物に反応剤がすべて含まれると、アトムエコノミーは 100%になる（式 1）。アルドール反応やマンニッヒ反応、マイケル付加反応といったプロトン移動型の反応は、基質由来の廃棄物を生じないアトムエコノミー100%の反応の代表例である。しかし、古典的なこれらの反応では、酸性度の高い C–H 結合の脱プロトン化を伴う求核剤の発生を要するため、適用基質は酸性プロトンをもったケトン等に限られている。また、グリニャール試薬や有機リチウム試薬などの反応性の高い有機金属試薬を用いる反応では、基質の事前の活性化に伴う反応工程数の増加や化学量論量の金属廃棄物が生じる、といった課題を残している。

$$\text{atom economy (\%)} = \frac{\text{molecular weight (desired product)}}{\text{molecular weight (all reactants)}} \times 100 \qquad (1)$$

1993 年、村井らはルテニウム触媒を用いた、芳香族ケトンの C–H 活性化を経るアルケンへの付加反応を報告した（式 2）[5]。本反応では、基質中に複数ある C–H 結合のうち、配向基と呼ばれる配位性の官能基近傍で選択的に C–H 結合の切断が進行する。また、反応点を事前に活性化しておく必要が無いことから、ハロゲンやトリフラートなどの官能基の導入を要する従来のクロスカップリング反応と比較してアトムエコノミー、ステップエコノミーの観点から優れた反応であると言える（Scheme 1）。このような反応は C–H 活性化反応と呼ばれ、狭義には遷移金属の C–H 結合への酸化的付加を指すが、他の形式で炭素-金属結合を形成する場合にも用いられることがある。本論文では遷移金属によって C–H 結合が切断され、生じる炭素-金属結合が新たな結合を形成する反応を総称して C–H 官能基化反応と呼称する（Scheme 1-b）。

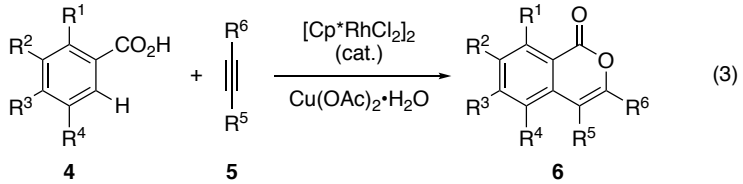


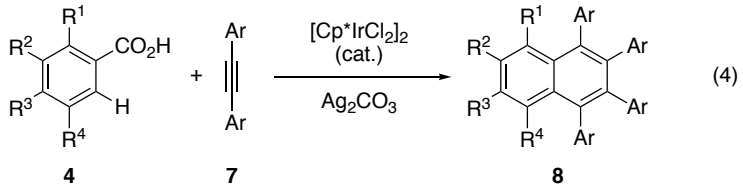
1　　2　　3　　(2)



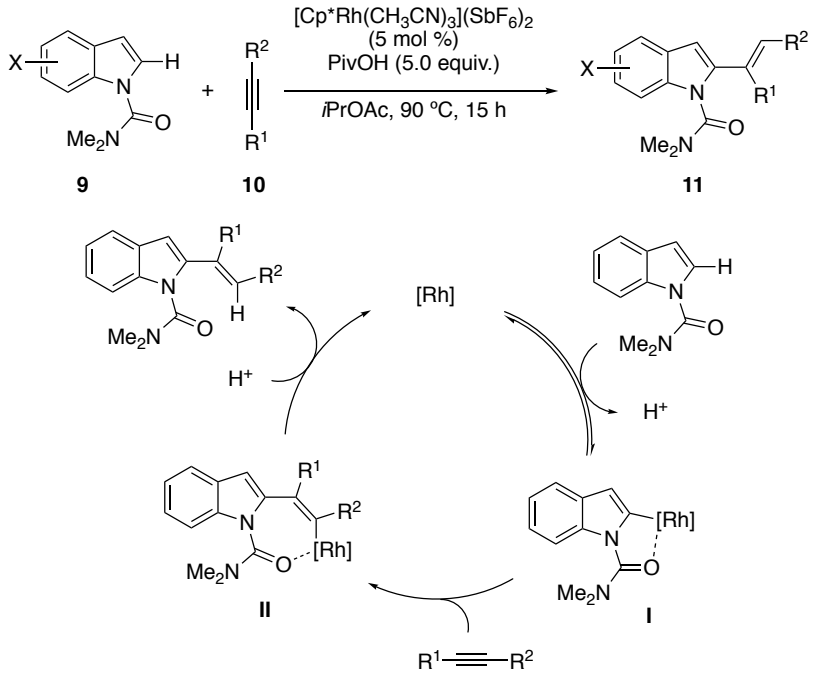
Scheme 1. C–H functionalization reaction.

様々な金属触媒を用いた応用研究がなされる中、2007 年、佐藤、三浦らは高原子価の第 9 族遷移金属触媒を用いた C–H 官能基化反応の先駆的な例として、Cp*Rh(III)もしくは Cp*Ir(III)触媒を用いた安息香酸誘導体 **4** の C–H 活性化を経る、アルキン **5**、**7** との酸化的カップリング反応を報告した（式 3、4）[6]。この報告以降、特に Cp*Rh(III)触媒は熱的安定性や触媒回転数、官能基許容性の高さから幅広い反応系が開拓されている。





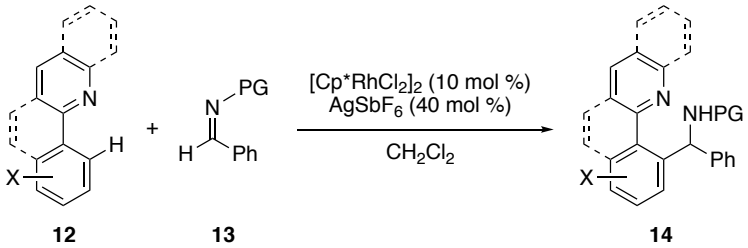
C–H 活性化によって生じるメタラサイクルの不飽和結合への付加反応は、プロトン移動型で進行する理想的なアトムエコノミーの反応である。Cp*Rh(III)触媒を用いた反応でも、プロトン移動型で進行する反応が数多く報告されている [7]。2010 年、Schipper、Fagnou らのグループは Cp*Rh(III)触媒を用いたアルキン **10** への付加によるインドール **9** の 2 位選択的なアルケニル化反応を報告した（Scheme 2）[7d]。提唱されている反応機構を以下に示す。まずロジウム触媒による可逆的な C–H 結合の切断により、メタラサイクル **I** が形成され、アルキンが配位、挿入した後、中間体 **II** の協奏的なプロトン化、脱メタル化が進行し、触媒が再生すると同時に目的物が得られる。金属触媒の酸化数が変化しないため、化学量論量の酸化剤を必要としない効率的な反応である。



Scheme 2. Cp*Rh(III)-Catalyzed hydroarylation reaction of indole.

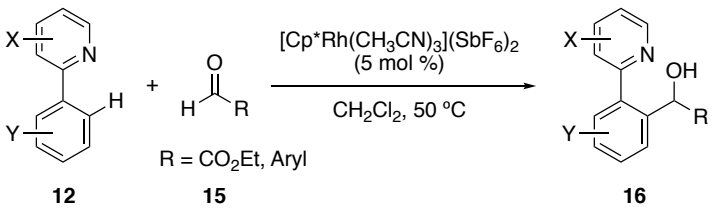
同様にプロトン移動型で進行する C–H 官能基化反応として Bergman、Ellman らは、Cp*Rh(III)触媒による 2-フェニルピリジン誘導体 **12** の C–H 活性化によって生じるメタラサイクルが、イミン **13** へと付加することで、アリール基を導入したアミンが得られることを報告した（式 5）[7e]。また Li らは、アルデヒド **15** への付加によるアルコール合成（式 6）[7f]やエノン **17** への付加反応（式 7）[7g]にも、Cp*Rh(III)触媒を用いた C–H 活性化反応が適用可能であることを報告している。これらの反応では、生じるメタラサイクルがグリニャール試薬等の有機金属種のような求核剤として機能していながら、温和な反応条件によって様々な官能基が許容され、化学量論量の廃棄物を生じないクリーンなプロセスが実現されている。

Bergman, Ellman (2011)



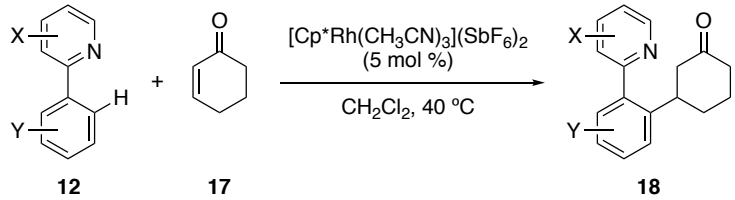
(5)

Li (2011)



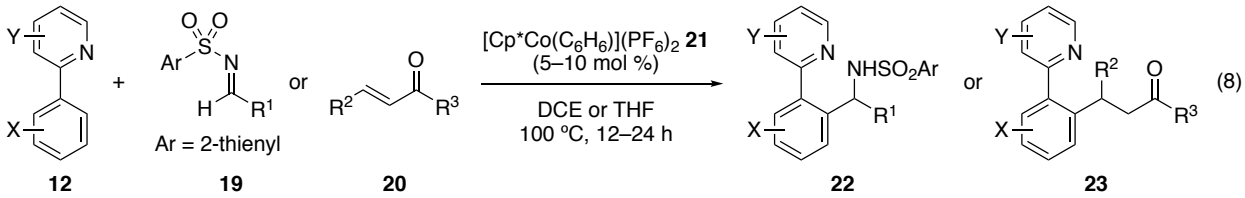
(6)

Li (2011)

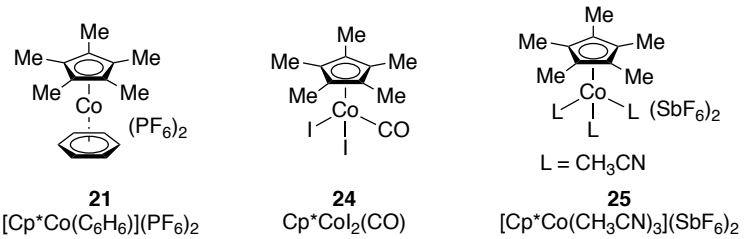


12 17 18 (7)

筆者の所属する研究室では、同族のロジウムやイリジウムよりも安価かつ地殻含有量の豊富なコバルトに着目し、2013 年、Cp*配位子を有する高原子価コバルト触媒 **21** の合成および C–H 官能基化反応への応用を報告し、**21** が Cp*Rh(III)触媒と同等の触媒活性を示すことを明らかとした(式 8)[8]。Cp*Rh(III)触媒の代替として開発された本触媒は、Cp*Rh(III)触媒と同様に様々な反応系に応用されるだけでなく、近年、コバルト独自の性質を利用したユニークな反応性が明らかになっている[9]。



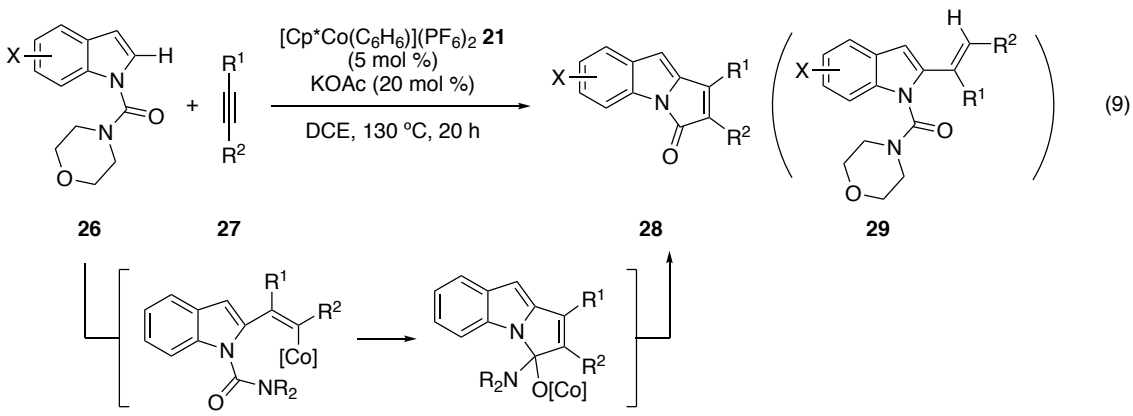
12 19 20 22 23 (8)



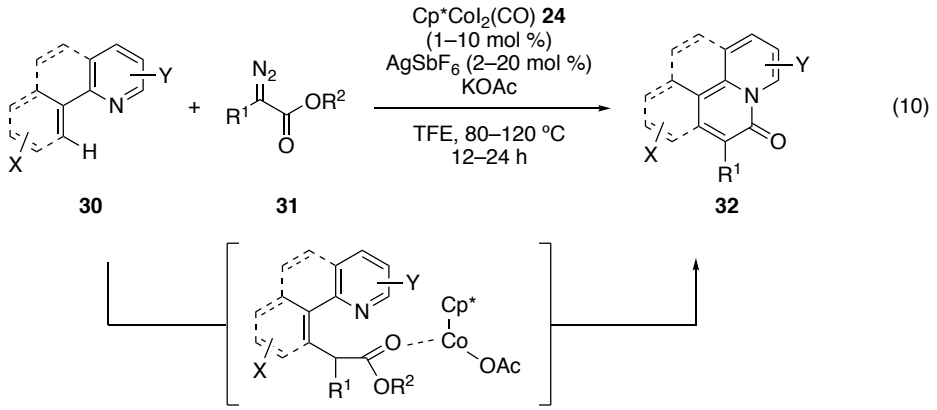
21 $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ **24** $Cp^*CoI_2(CO)$ **25** $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$

Figure 1. High-valent Cp^*Co^{III} complexes.

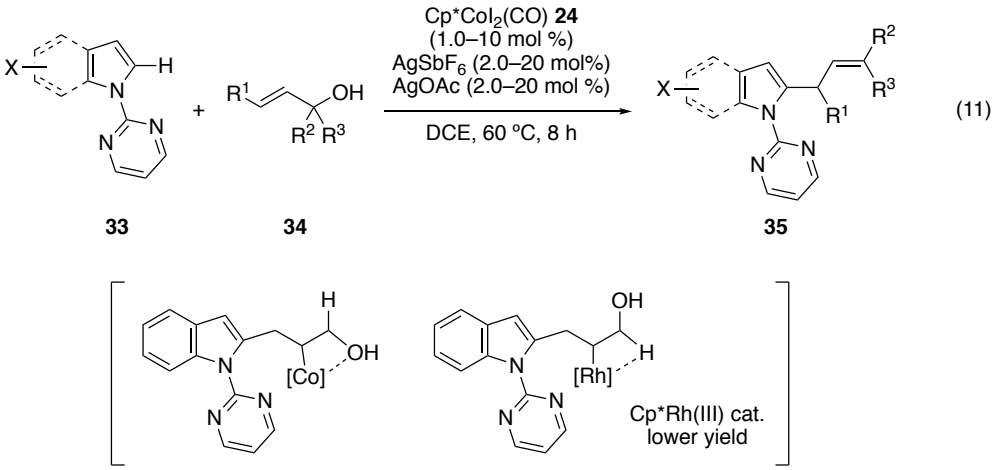
筆者の所属研究室では、Pauling の電気陰性度においてロジウム（2.28）よりもコバルト（1.88）の電気陰性度が低いことに着目し、炭素-コバルト結合が炭素-ロジウム結合に比べ分極が大きく（炭素の電気陰性度は 2.55）、求核性が高いと予想し、Cp*Co(III)触媒を用いたアルキンへの付加によるインドールのアルケニル化反応において、この仮説を実証した（式 9）[10]。モルホリンアミドを配向基として有するインドール **26** とアルキン **27** をコバルト触媒 **21** 存在化、130 ºC で反応させると、ピロロインドロン骨格を有する **28** が生成し、Cp*Rh(III)触媒を用いた条件では **28** ではなく、アルケニル化体 **29** のみが得られることを明らかとした。アルキンの挿入後、ロジウムの場合よりも求核性の高い炭素-コバルト結合が、配向基であるアミドへと付加し、アミンが脱離することで **28** が得られたと考えられる。



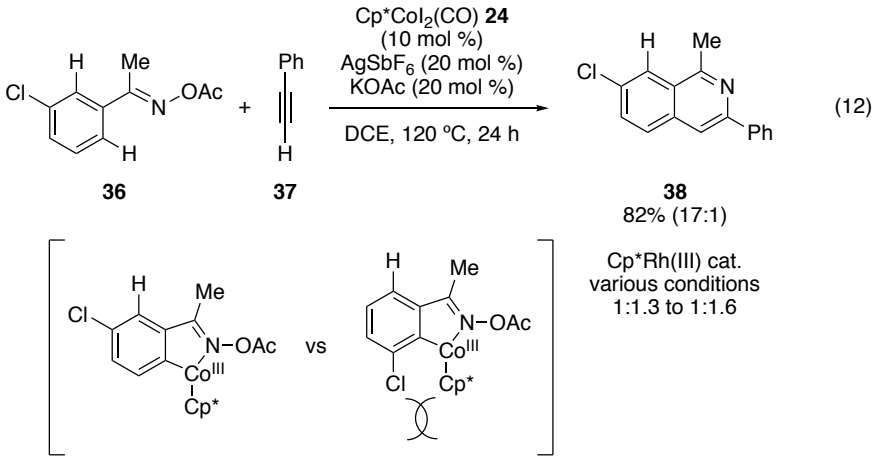
同じくコバルトとロジウムの電気陰性度の違いに着目し、Glorius らは Cp*Co(III)触媒の Lewis 酸性の高さを利用した拡張 π 電子系の構築を報告した（式 10）[11]。ピリジンを配向基として Cp*Co(III)触媒 **24** 存在化、ジアゾエステル **31** を用いたアルキル化反応を行うと、アルキル化の後、Lewis 酸性の高いコバルト触媒の配位により反応性の高まったエステルへの分子内環化が進行するため、**32** が得られる。対応する Cp*Rh(III)触媒ではアルキル化のみが進行することが明らかとなっている。



上述のように低い電気陰性度に加え、コバルトは同族のロジウムやイリジウムに比べ原子半径が小さいため、Cp*Co(III)触媒は対応する Cp*Rh(III)触媒よりもハードな性質を示すと考えられる。この性質を利用し、筆者の所属研究室では活性化されていないアリルアルコール **34** を用いた、水のみを副生成物とするアリル化反応を開発し、コバルト触媒がロジウム触媒よりも高い収率を示すことを報告した（式 11）[12]。ハード性の高いコバルト触媒は酸素親和性が高く、β-酸素脱離が円滑に進行したのに対し、ロジウム触媒の場合では β-水素脱離が競合するため収率が低下したと考えられる。



さらに、コバルトの原子半径が小さいことを利用し、メタ位に置換基を有する非対称な *O*-アシロキシム **36** を用いたアルキン **37** への付加を経るイソキノリン合成が、ロジウム触媒の場合に比べて高い位置選択性で進行することを報告した（式 12）[13]。原子半径がロジウムよりも小さいコバルト触媒は、より短い炭素-コバルト結合を生じるため、Cp 配位子と置換基の立体反発を避けるように反応が進行したと考えられる。



以上を踏まえ筆者は、独自の反応性、選択性を示す Cp*Co(III)触媒と、ペプチドや糖などを含む基質にも適用可能なほど官能基許容性に優れ、多様な反応系が報告されている Cp*Rh(III)触媒を用いて、プロトン移動型で進行し、有機合成化学の根幹を成す炭素-炭素結合形成反応の開発を目的に研究を行った。

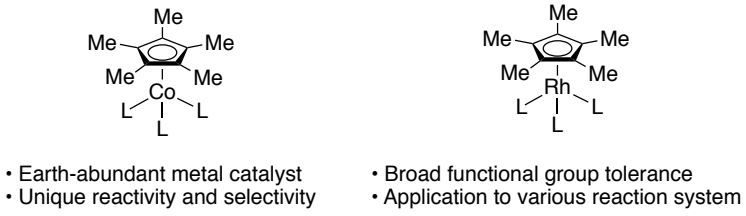


Figure 2. Advantages of Cp*Co(III) and Cp*Rh(III) catalysts.

本論文では、研究に至った経緯とその成果について

第 1 章　Cp*Co(III)触媒を用いたアルキンへの付加によるピロールの C–H アルケニル化反応

第 2 章　Cp*Co(III)触媒を用いたイミンと末端アルケンとのイミノエン反応によるホモアリルアミン合成

第 3 章　イミデートを配向基とした C–H アリル化反応と複素環化合物合成への応用

第 4 章　Cp*Rh(III)触媒とホウ素触媒の協働による不飽和カルボン酸への C–H 付加反応

の順序で述べる。

本論

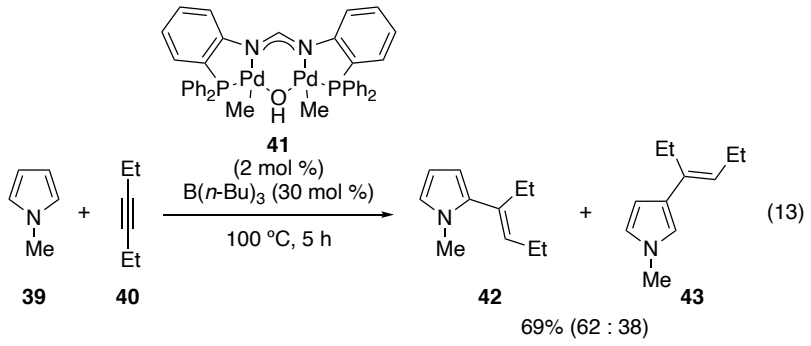
第 1 章　Cp*Co(III)触媒を用いたアルキンへの付加によるピロールの C–H アルケニル化反応

第 1 節　研究背景

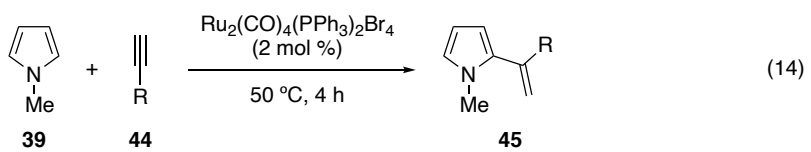
ピロールは様々な天然物や医薬品の基本骨格であり、ピロール誘導体の効率的な合成法は合成化学的に有用である。ピロール誘導体の合成法は、Parr–Knorr 法や Hantzsch 法に代表されるような、カルボニル化合物と対応する窒素源との縮合反応が一般的である[14]。しかし、これらの反応では導入可能な置換基の種類や位置に制限がある。一方、近年盛んに研究が行われている遷移金属を用いた C–H 官能基化反応は、ピロール骨格に対し、様々な官能基を直接導入することが可能である。なかでも C–H アルケニル化反応は、新たな炭素-炭素結合を形成する有用な反応であり、Pd などの金属触媒を用いたアルケンとの酸化的アルケニル化反応は、数多くの報告がなされているが[15]、筆者はプロトン移動型で進行する、よりアトムエコノミーの高いアルキンへの付加反応に着目した。アルキンへの付加によるピロールの C–H アルケニル化反応においては、基質適用範囲や位置選択性を含む様々な選択性に課題を残している。

塚田らは Pd 錯体 **41** を用いたアルキンへの付加によるピロールの C–H アルケニル化反応を報告しているが、2 位、3 位に置換基の導入された混合物が得られており、位置選択性に課題を残している（式 13）[16]。また Fan らは Ru 触媒による 2 位選択的なアルケニル化反応を達成しているが、基質は末端アルキンに限られている（式 14）[17]。

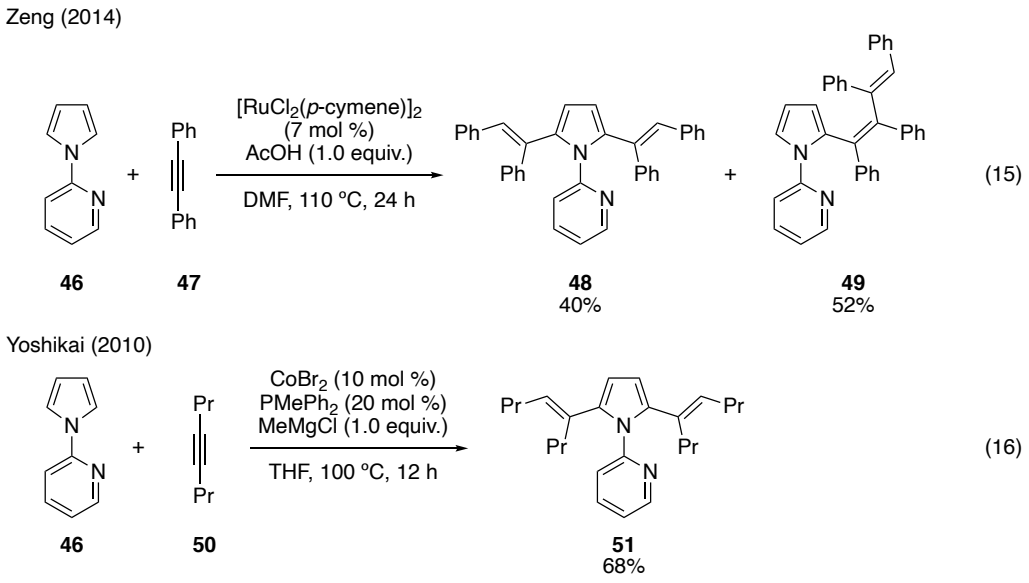
Tsukada (2015)



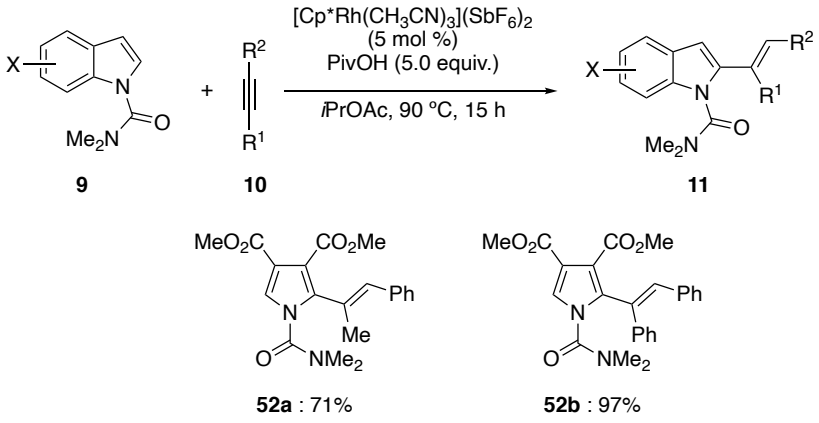
Fan (2012)



高い位置選択性を実現する方法として、配向基を用いた C–H 官能基化反応が挙げられる。ピロールのアルケニル化反応においても、2-ピリジル基を配向基とした反応が Zeng ら[18]、吉戒ら[19]によって報告されている（式 15, 16）。しかし、いずれの反応も過剰反応が進行することによりビスアルケニル化体のみが得られており、モノアルケニル化体を選択的に得ることはできていない。

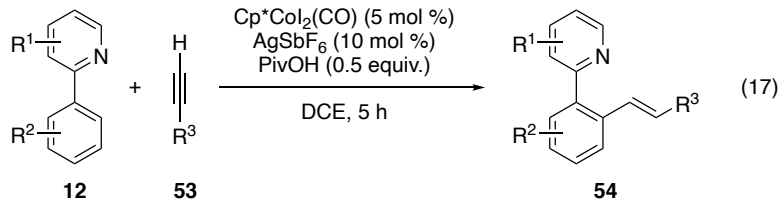


先に紹介した Shipper、Fagnou らの Cp*Rh(III)触媒を用いたインドールのアルケニル化反応は、ピロールへの適用もなされているが、化学量論量のピバル酸を必要とする点や、3、4 位に置換基を有するピロールにのみ適用可能である、という課題を残している（Scheme 3）[7d]。



Scheme 3. C–H alkenylation of pyrrole catalyzed by Cp*Rh(III) catalyst.

ところで、筆者の所属研究室が開発した Cp*Co(III)触媒は、上述の通りアルキンへの付加によるインドールの C–H アルケニル化反応（式 9）[10] や *O*-アシロキシムを用いたイソキノリン合成（式 12）[13] において、高い触媒活性を示した。また、Yu らは 2-フェニルピリジン誘導体のアルケニル化反応を報告しており、ピバル酸を添加することで様々な末端アルキンに対して適用可能であることを示している（式 17）[20]。

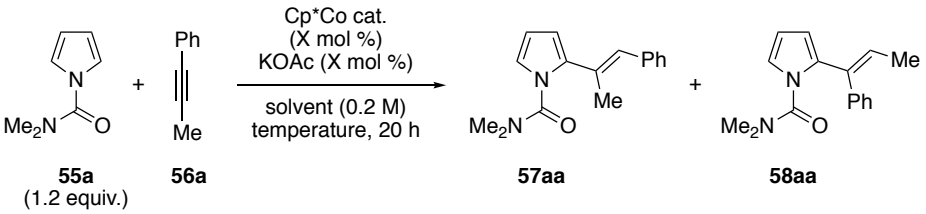


以上の報告から、アルキンへの付加による C–H アルケニル化反応において、Cp*Co(III)触媒は対応する Cp*Rh(III)触媒と同様に高い触媒活性と官能基許容性を示すことがわかった。そこで

Cp*Co(III)錯体を用いた、従来法より一般性、選択性の高い、アルキンへの付加によるピロールのアルケニル化反応の開発に着手した。

用いる Cp*Co 錯体は調製容易で熱、空気に安定な$[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$（**25**）を選択し、反応条件の検討を行った（Table 1）。インドールでの報告 [10]を参考に、アルキン **56a** に対し、配向基としてジメチルカルバモイル基が置換したピロール **55a** を 1.2 当量用い、5 mol %の **25** と KOAc 存在下、DCE 溶媒中 80 ºC で反応を行ったところ、過剰反応が進行することなく 2 位選択的に反応が進行し、目的のアルケニル化体が 67%の収率で得られた（entry 1）。種々溶媒を検討したところ、トルエンを用いた際に 91%と最も良好な結果を与えることがわかった（entries 2–7）。また、この際アルキンの置換基の位置選択性は 18/1 であり、他の異性体や副生成物は観測されなかった。触媒量は 2.5 mol %に低減可能であり（entry 8）、反応温度を 60 ºC とした場合でも高収率で目的物を与えた（entry 9）。しかし、室温では反応性が大きく低下した（entry 10）。**55a** に対し **56a** を 1.2 当量用いた場合でも、ビスアルケニル化が進行することなく **57aa** が選択的に得られた(entry 11)。本反応は $Cp^*CoI_2(CO)$（**24**）と $AgSbF_6$ の組み合わせや、$[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$（**21**）ではほとんど進行しなかった（entries 12, 13）。

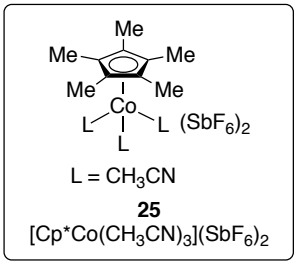
Table 1. Optimization of reaction conditions.



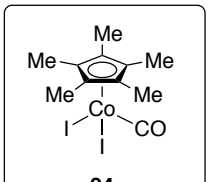
55a (1.2 equiv.)　**56a**　**57aa**　**58aa**

entry	Cp*Co cat.	X (mol %)	solvent	temp. (ºC)	yield (%)[a]	**57aa**/**58aa**[a]
1	**25**	5	DCE	80	67	14/1
2	**25**	5	PhCl	80	88	17/1
3	**25**	5	toluene	80	91	18/1
4	**25**	5	THF	80	47	12/1
5	**25**	5	1,4-dioxane	80	63	12/1
6	**25**	5	TFE	80	13	9/1
7	**25**	5	HFIP	80	6	n.d.
8	**25**	2.5	toluene	80	>95	18/1
9	**25**	2.5	toluene	60	>95	>20/1
10	**25**	2.5	toluene	r.t.	14	18/1
11[b]	**25**	2.5	toluene	60	93[c]	18/1
12[b]	**24** + $2AgSbF_6$	2.5	toluene	60	1	–
13[b]	**21**	2.5	toluene	60	0	–

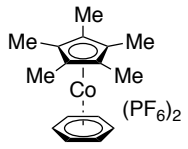
a) Determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. *b*) Pyrrole **55a** (1.0 equiv.) and alkyne **56a** (1.2 equiv.) were used. *c*) Combined isolated yield of **57aa** and **58aa**.



25
$[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$



24
$Cp^*CoI_2(CO)$

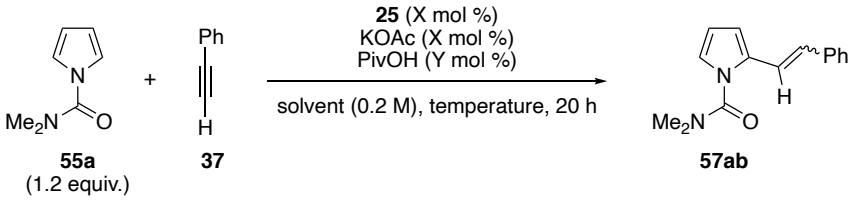


21
$[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$

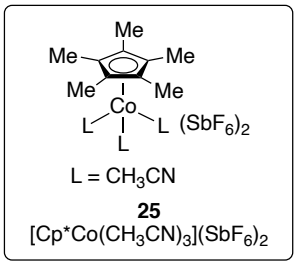
末端アルキン **37** を用いた場合、内部アルキン **56a** で最適化した上記の条件では反応性が大きく低下し、*E* 体と *Z* 体の混合物が 7%の収率で得られた（Table 2, entry 1）。そこで末端アルキンに関しては再度、反応条件の検討を行った。反応温度を 110 ºC とし、触媒量を増加したところ、収率は

48%まで向上した（entries 2, 3）。Yu らの報告[20]を参考に、ピバル酸を添加するとさらに収率が増加したが、添加量を 50 mol %とした場合でも収率は 67%にとどまった（entries 4, 5）。一方、溶媒として 1,4-dioxane を用いた場合では、ピバル酸を 50 mol %添加すると、収率 82%で目的のアルケニル化体 **57ab** が得られた（entry 8）。内部アルキンの場合とは異なり、**55a** に対して **37** を 1.2 当量用いると収率が低下した（entry 9）。

Table 2. Optimization of reaction conditions using terminal alkyne.

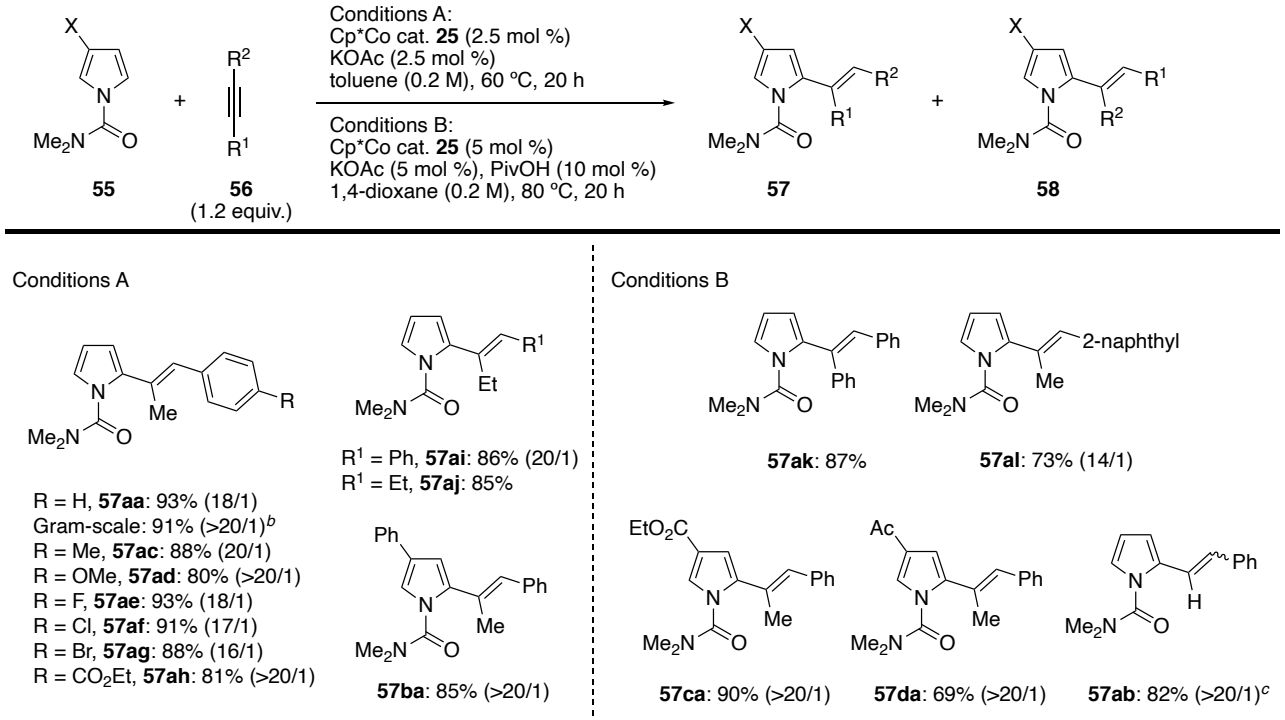


entry	X (mol %)	Y (mol %)	solvent	temp. (ºC)	E/Z[a]	yield (%)[a]
1	2.5	–	toluene	60	5/1	7
2	2.5	–	toluene	110	14/1	16
3	5	–	toluene	110	>20/1	48
4	5	10	toluene	110	>20/1	69
5	5	50	toluene	110	>20/1	67
6	5	–	1,4-dioxane	110	7/1	15
7	5	10	1,4-dioxane	110	19/1	34
8	5	50	1,4-dioxane	110	>20/1	82[c]
9[b]	5	50	1,4-dioxane	110	>20/1	48



a) Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. *b*) Pyrrole **55a** (1.0 equiv.) and alkyne **37** (1.2 equiv.) were used. *c*) Isolated yield.

上記の検討結果を踏まえ、基質適用範囲を調査した（Scheme 4）。**57aa** はグラムスケールの反応においても収率を損なうことなく得られた。フェニル基上にメチル基やメトキシ基（**56c**, **56d**）、種々のハロゲン（**56e**, **56f**, **56g**）、エチルエステル基（**56h**）が置換したアルキンを用いた場合でも、問題なく反応は進行した。アルキン部の置換基をメチル基からエチル基に変更した場合でも選択性に影響はなく（**56i**）、両側がアルキル基のアルキンでも高収率で目的物を得た（**56j**）。ジフェニルアルキンや 2-ナフチル基を有するアルキンでは反応性が低下したため、1,4-dioxane 溶媒中、ピバル酸を添加する条件にて反応を行うことで、高収率で目的物を得た（**56k**, **56l**）。3 位に置換基を有するピロールでは、立体的に空いた 5 位選択的に反応が進行した（**55b**, **55c**, **55d**）。



a) All the indicated yields are combined yields of **57** and **58** after isolation. The ratios in parentheses are those of **57**/**58** determined by ^{1}H NMR analysis of the crude mixture. *b*) 46 h. *c*) Pyrrole **55a** (1.2 equiv.), alkyne **37** (1.0 equiv.), and PivOH (50 mol %) were used, and the rection was run at 110 ºC. *E*/*Z* ratio was >20/1.

Scheme 4. Substrate scope[a].

ここで考えられる反応機構を示す（Figure 3）。まず$[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$（**25**）と KOAc とのリガンド交換により、活性種 **I** が生成する。続いて基質のカルバモイル基が配位し、CMD 機構 [21] によりメタラサイクル中間体 **III** を形成する。**III** にアルキンが配位、挿入し、アルケニルコバルト **IV** を形成した後、酸によるプロトン化と脱メタル化により触媒が再生し、生成物が得られる。

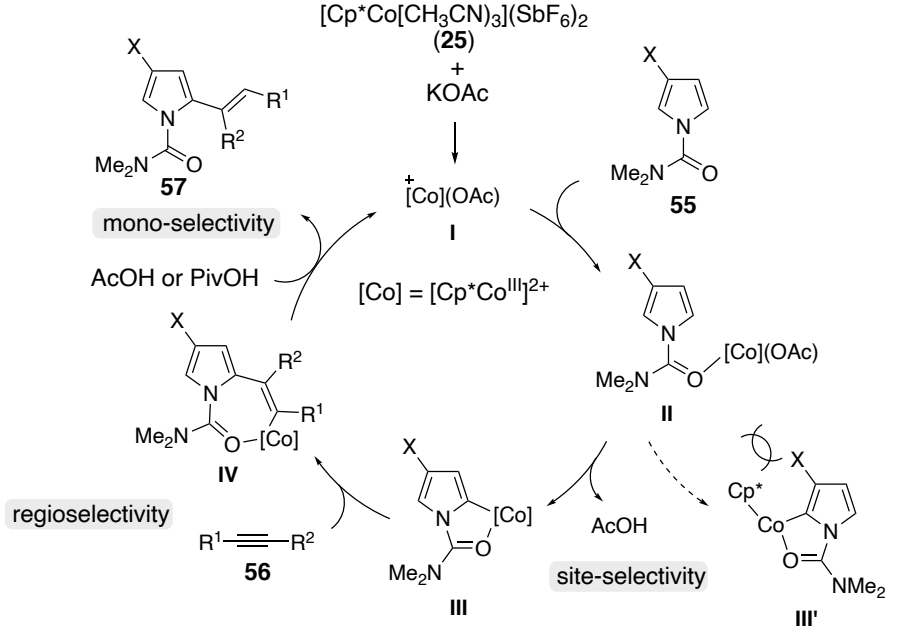


Figure 3. Plausible catalytic cycle for the alkenylation reaction of pyrrole.

本反応では、過剰反応が進行することなくモノアルケニル化体が選択的に得られる。生成物は導

入されたアルケニル基と配向基であるカルバモイル基との立体反発により、メタラサイクル形成のための配座を取りにくいため、二回目の C–H 切断が進行しなかったと考えられる（Figure 4）。

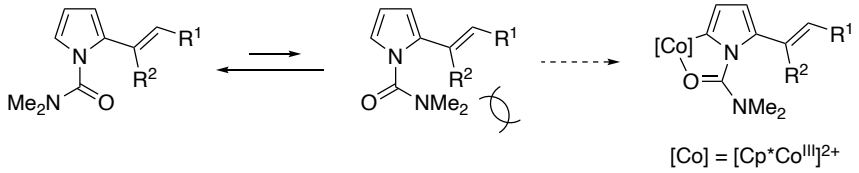


Figure 4. Mono-selective alkenylation.

アルキンの置換基の位置選択性は、次の 2 つの要因によって発現していると考えられる（Figure 5）。一つ目は sp^3 混成の炭素より sp^2 混成の炭素の方が電気陰性度が大きく、隣接する負電荷の安定化能が高いこと、二つ目はベンゼン環がコバルト中心に配位することで、アルケニルコバルト中間体を安定化することである。これら 2 つの要因によって、アリール基がコバルト側を向いた方向での挿入が、逆側での挿入よりエネルギー的に有利になり、高い選択性で目的物が得られた、と考えている。

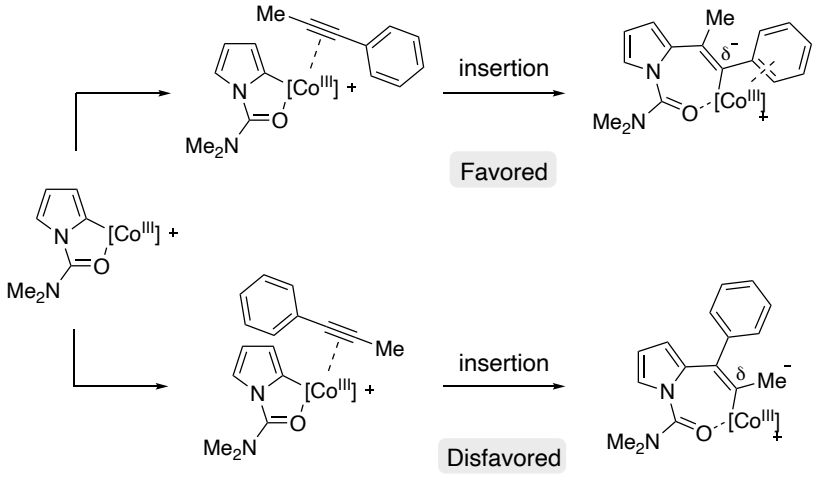


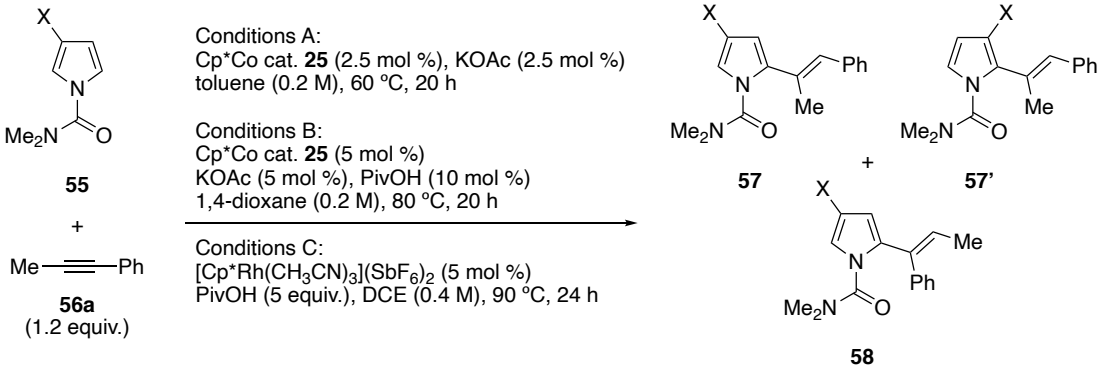
Figure 5. Selectivity of alkyne insertion step.

3 位に置換基を有するピロールを用いた場合では、2 位と 5 位の位置選択性が問題となるが（Figure 6）、立体的に空いた 5 位で優先的に反応が進行した。これは Co の原子半径が小さいという特性によるものと考えた。すなわちメタラサイクルを形成する際、原子半径の小さい Co では C–Co 結合が短いために、3 位の置換基と嵩高い Cp*配位子との間の立体反発の影響で、立体的に空いた 5 位の C–H 結合を選択的に切断すると予想できる。Co よりも原子半径の大きい Rh を用いた場合では、C–Rh 結合が C–Co 結合より長いため、3 位の置換基と Cp*配位子の間の距離が離れ、立体反発が緩和されると予想し、Cp*Co 錯体 **25** と対応する Cp*Rh 錯体を用いて選択性の比較を行った（Table 3）。3 位にフェニル基の置換したピロールでは Co、Rh どちらを用いても 5 位選択的に反応が進行したが、Rh を用いた場合は 5 当量のピバル酸を用いる Schipper、Fagnou らの反応条件 [7d] においてのみ、**25** を用いた場合と同程度の収率で目的物を与えた（entries 1–3）。3 位に CO_2Et が置換したピロールでは、Co を用いた場

Figure 6. Site-selectivity of 3-substituted pyrrole.

合 16/1 の選択性で 5 位アルケニル化体が得られたのに対し（entry 4）、Rh では Schipper、Fagnou らの反応条件において中程度の収率、かつ 1.7/1 とほとんど選択性は発現しなかった（entry 6）。3 位にアセチル基が置換したピロールでも同様に、Co では高収率かつ高い選択性で目的物が得られたのに対し（entry 7）、Rh では低収率かつ 6/1 と中程度の選択性にとどまった（entry 9）。以上の比較実験により、Cp*Co 錯体 **25** は立体的な環境の異なるピロール上の二つの C–H 結合の識別において、対応する Rh 触媒よりも優れた選択性を示すことがわかった。

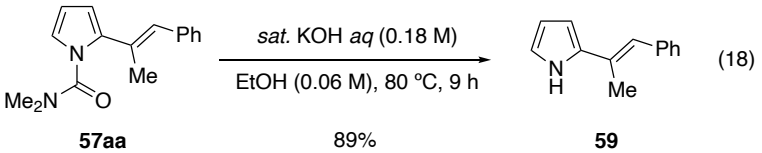
Table 3. Comparison of Cobalt and Rhodium catalysis.



entry	Conditions	-X	yield (%)[a]	**57** / **58**[a]	**57** / **57'**[a]
1	A	Ph	85[b]	>20/1	–
2	A (Rh instead of Co)[c]	Ph	11	–	–
3	C	Ph	83	>20/1	–
4	B	CO_2Et	90[b]	>20/1	16/1
5	B (Rh instead of Co)[c]	CO_2Et	trace	–	–
6	C	CO_2Et	40	–	1.7/1
7	B	Ac	69[b]	>20/1	>20/1
8	B (Rh instead of Co)[c]	Ac	5	–	–
9	C	Ac	17	–	6/1

a) Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. *b*) Isolated yield. *c*) $[Cp^*Rh(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ instead of **25** was used.

最後に配向基の除去を行った。エタノール中 80 ℃の条件下、KOH で処理すると 89%の収率で脱保護体 **59** が得られた（式 18）。



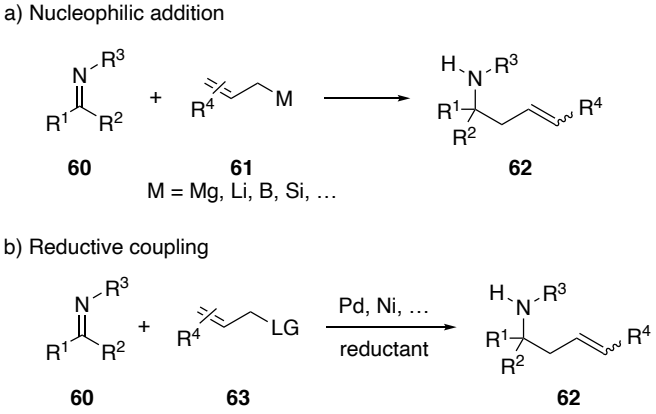
(18)

第２章　Cp*Co(III)触媒を用いたイミンと末端アルケンとのイミノエン反応によるホモアリルアミンの合成

第１節　研究背景

第１項　アルケンを用いたイミンのアリル化反応

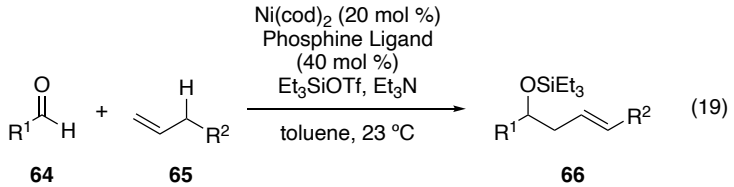
ホモアリルアミンは、多くの生物活性物質や医薬品、農薬のビルディングブロックとして有用な骨格であるため、ホモアリルアミンの効率的な合成法の開発は重要な課題である。イミンに対するアリル金属試薬の付加反応や（Scheme 5-a）[22]、パラジウムやニッケル触媒を用いたイミンとアリルハライドやアリルアルコール誘導体との還元的カップリング反応など（Scheme 5-b）[23]、様々な合成法が開発されている。しかし、これらのようなアルケンの事前の活性化を伴う反応では、反応工程数の増加および化学量論量の廃棄物の問題を避けられない。活性化されていないアルケンを直接用いた、イミンへの C–H 付加によるアリル化が可能ならば、より効率的なホモアリルアミンの合成法であると言える。



60　61　62　60　63　62

Scheme 5. Homoallylic amine synthesis using activated alkenes.

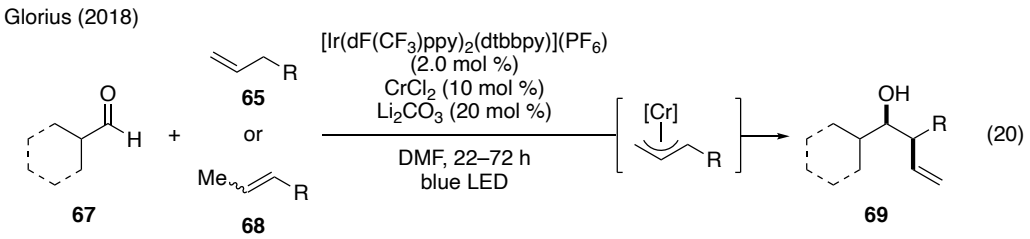
ケトンやアルデヒドのアリル化反応では、活性化されていないアルケンを直接用いた方法がいくつか報告されている[24]。例えば Jamison らは、ニッケル触媒による末端アルケンを用いたアルデヒドのアリル化反応を報告している（式 19）[24a]。活性化されていない末端アルケンを用いたアルデヒドに対する触媒的分子間アリル化反応の初めての例である。

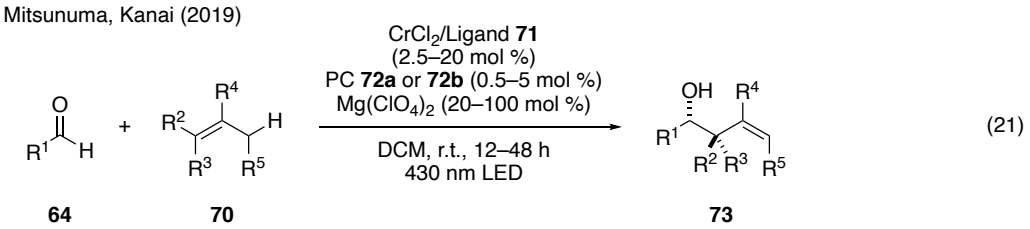


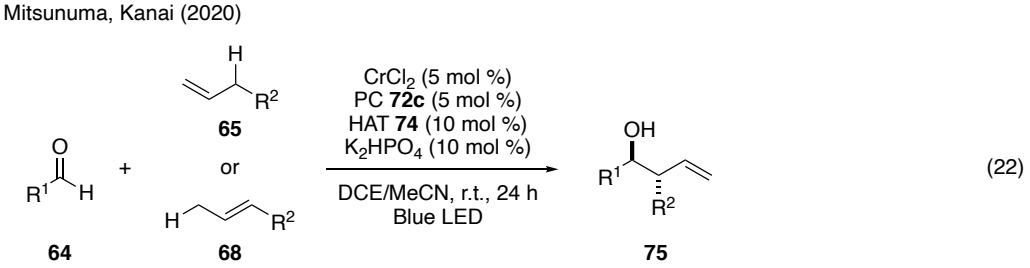
64　65　66　(19)

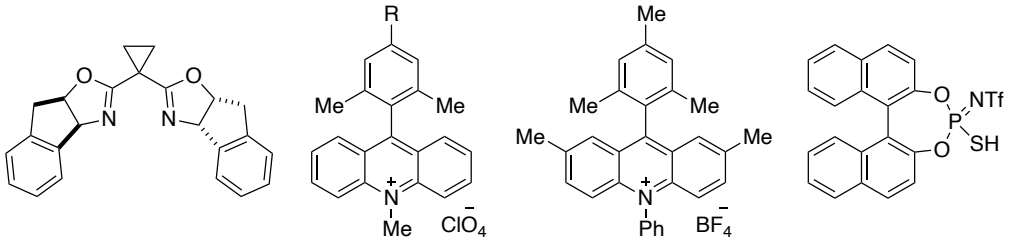
Glorius らのグループと三ツ沼、金井らのグループはそれぞれ、光触媒とクロム触媒を用いるアリルクロム種の生成を経るアルデヒドのアリル化反応を報告している（式 20, 21）[24e, 24f]。Glorius らの

反応では、電子豊富なアリール基やアミンが置換したアルケンに対して、高い反応性、ジアステレオ選択性で *anti* 体のホモアリルアルコールが合成可能となっている。また、三ツ沼、金井らの反応では、炭化水素フィードストックとして有用な官能基を持たない環状アルケンや多置換アルケンを基質としたアリル化が可能であり、適切なキラルリガンドを用いることで、エナンチオ選択的なホモアリルアルコール合成を達成している。これらの反応は、光触媒によるアルケンの一電子酸化により生じるアルキルラジカル種の脱プロトン化を経る反応機構であるため、電子豊富なアルケンにおいて良好な反応性を示す。これに対し三ツ沼、金井らは、クロム触媒と光触媒に加え、水素原子移動（HAT）触媒を用いることで末端アルケンを基質とした場合でも反応が円滑に進行することを報告した（式 22）[24g]。

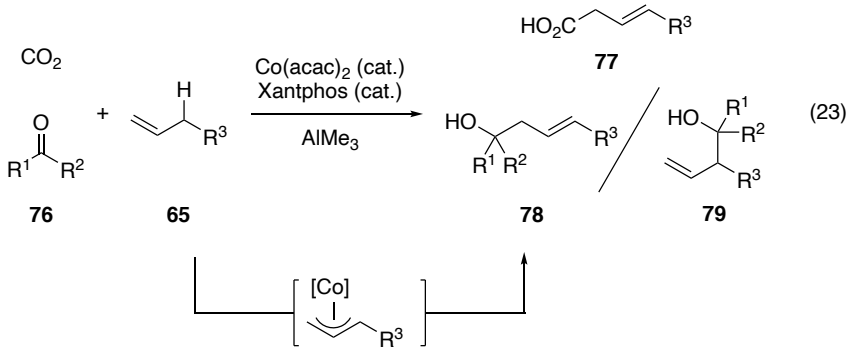




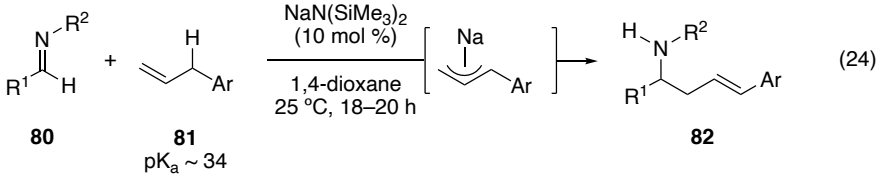




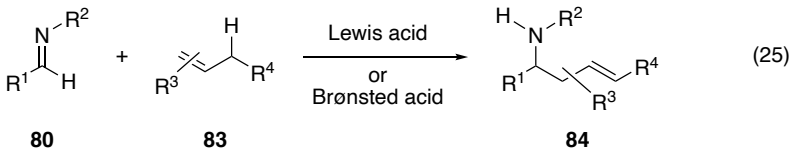
さらに美多、佐藤らのグループは低原子価コバルト触媒と Xantphos、トリメチルアルミニウムの組み合わせによって生じるアリルコバルト種が、求電子的な性質を示す他のアリル金属種とは異なり、求核的に振る舞うことを見出し、二酸化炭素やケトンへの付加反応が進行することを報告している（式 23）[24h, 24i]。



これらの例と比べ、アルケンを直接用いたイミンのアリル化反応は、その適用例に制限がある。Schneider らは触媒量の NHMDS を用いたアリル化反応を報告しており、温和な反応条件下、非常に高い選択性で *E* 体のホモアリルアミンが得られるが、脱プロトン化を経る反応機構上、用いるアルケンは比較的酸性度の高いアリルアレーンに限られている（式 24）[25]。

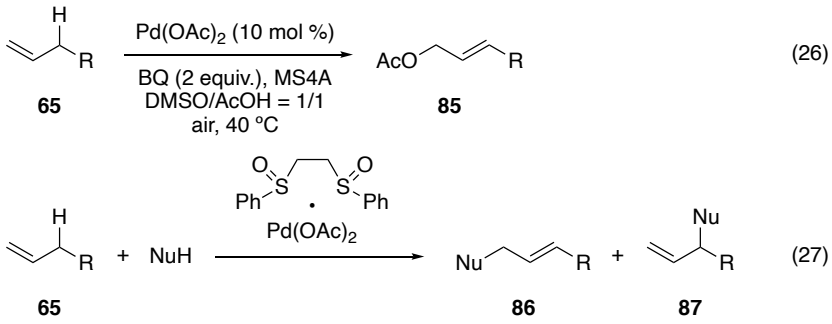


また、Leiws 酸や Brønsted 酸を用いたイミノエン反応は古くから知られており、複雑化合物合成への応用もなされている（式 25）[26]。しかし、適用基質はカチオン安定化能の高い電子豊富な他置換アルケンやスチレン誘導体に限られており、反応性の低い末端アルケンを用いた例はほとんど無い。

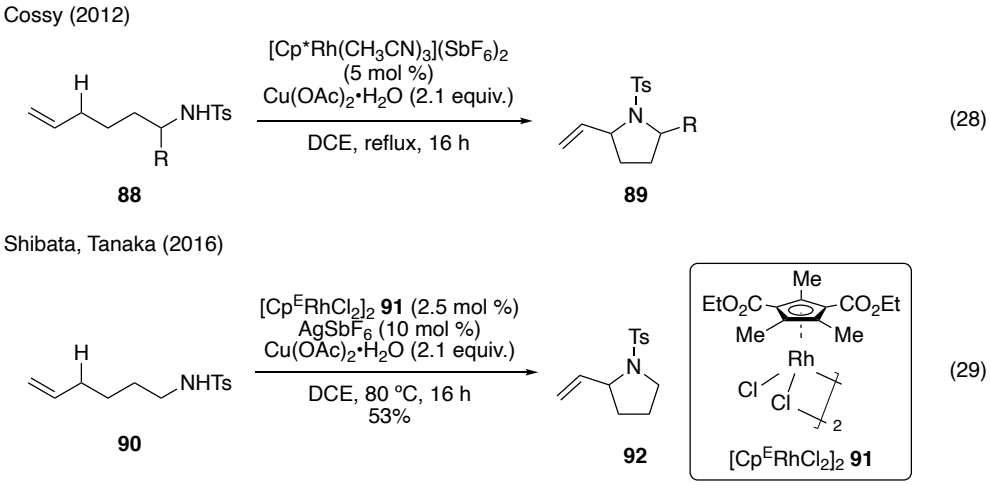


第 2 項　Cp*Rh(III)触媒および Cp*Ir 触媒を用いたアリル位 C(sp^3)–H 官能基化反応

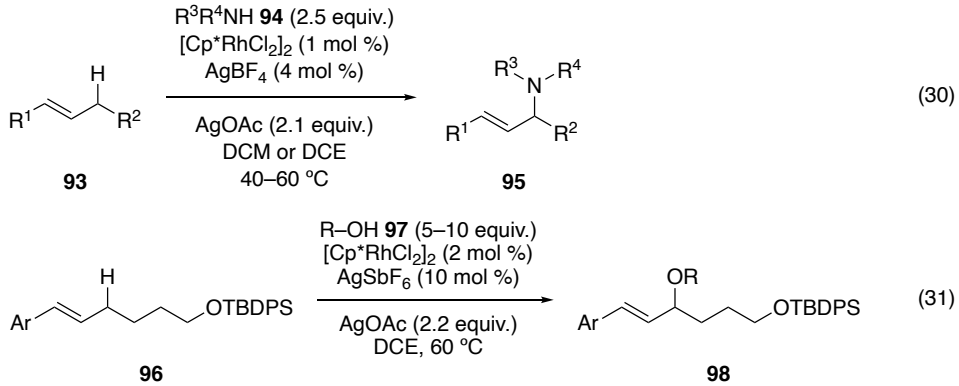
美多、佐藤らの例 [24h, 24i] でも述べた、アリル位 C(sp^3)–H 官能基化反応はアルケンの直接的な官能基化として盛んに研究されている。2004 年、White らはその先駆的な例として、パラジウム触媒によるアリル位 C(sp^3)–H 活性化がスルホキシド存在化で円滑に進行することを見出し、DMSO/酢酸溶媒中でアルケンのアリル位酸化反応が進行することを報告している（式 26）[27a]。この後、独自に開発したビススルホキシドリガンドを有するパラジウム触媒を用いた方法を確立し、様々な求核剤との反応や不斉反応への応用を報告している（式 27）[27]。



C–H 官能基化反応の発展に伴い近年、Cp*Rh(III)触媒や Cp*Ir(III)触媒を用いた場合でも、アリル位の C–H 結合活性化が可能であることがわかってきており、これらの触媒を用いた場合もパラジウム触媒の場合と同様に、アリル金属種は求電子的な性質を示し、様々な求核剤との反応が報告されている [28]。Cossy らは市販の Cp*Rh(III)触媒を用いて、また田中らは独自に開発した Cp^{E}Rh(III)触媒を用いて、アミンの分子内環化によるピロリジン合成を報告している（式 28, 29）[28a, 28b]。



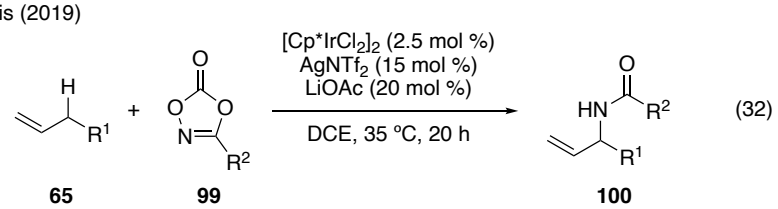
Blakey らはこの反応を分子間のアミノ化反応へと応用し、様々なアミンと活性化されていないアルケンを用いたアリルアミン合成を達成した他、アルコールを求核剤としたエーテル化反応を報告している（式 30, 31）[28c, 28d]。



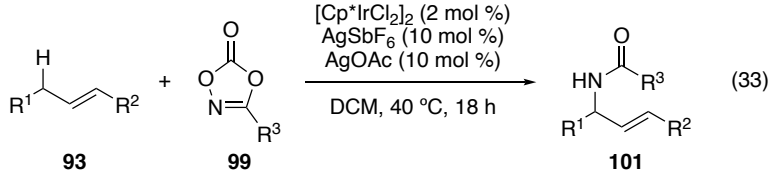
Chang らによって有用性が見いだされたジオキサゾロン [29] は、反応性の高いアミド化試薬として

様々な反応に用いられている。Rovis らのグループと Glorius らのグループはそれぞれ、Cp*Ir(III)触媒によるジオキサゾロンを用いたアミド化反応がアリル位 C(sp^3)–H 活性化反応にも適用可能であることを見出し、様々な官能基を有する基質において、非常に高い位置選択性で分岐型アリルアミドが得られることを報告している（式 32, 33）[28e, 28f]。両者は、Cp*Ir(III)触媒が対応する Cp*Rh(III)触媒に比べ高い反応性、選択性を示すことを明らかにしている他、Rovis らは、対応する Cp*Co(III)触媒では目的物が得られないことを報告している。また Rovis らは後に、非対称なジアルキルアルケンの位置選択的アミド化反応を報告している [28g]。

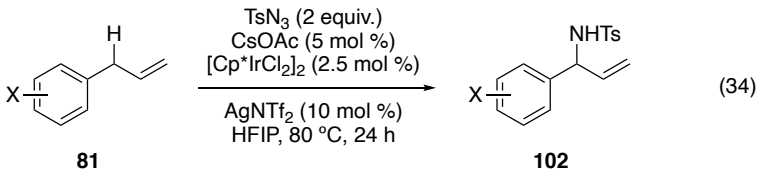
Rovis (2019)

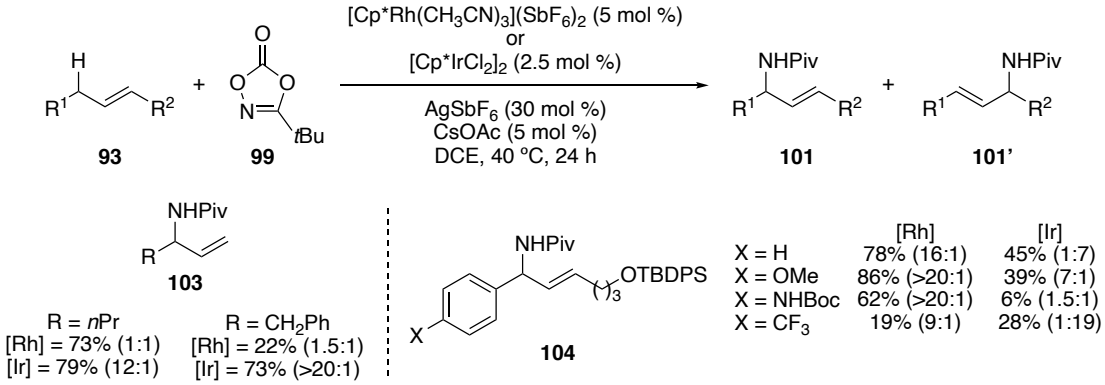


Glorius (2019)

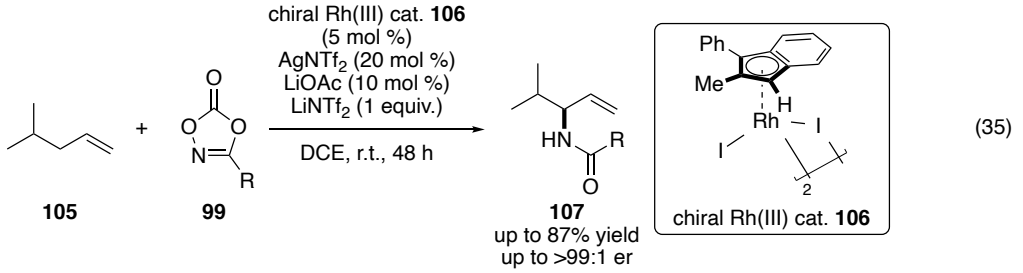


Blakey らは、トシルアミドを用いたアミド化反応においても、Cp*Ir(III)触媒を用いた条件が高い位置選択性で分岐型アリルアミドを与えることを報告している（式 34）[28h]。また、ジオキサゾロンを用いたアミド化反応が、活性化されていない末端アルケンの場合では Cp*Ir(III)触媒が高い選択性を示し、分岐型アリルアミンを与えるのに対し、β-アルキルスチレンの場合では Cp*Rh(III)触媒が Cp*Ir(III)触媒を上回る、優れたベンジル位選択性を示すことを明らかとしている（Scheme 6）[28i]。さらに、独自に開発したキラル Cp 配位子を有するロジウム触媒 **106** を用いて、不斉アリル位 C(sp^3)–H アミド化反応を達成している（式 35）[28j]。

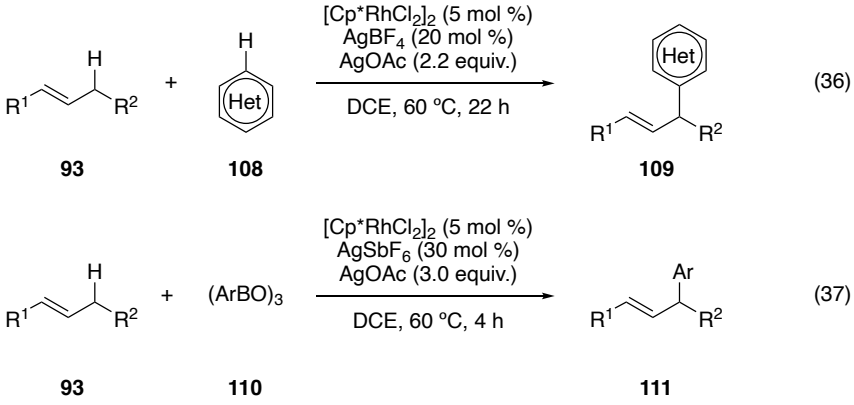




Scheme 6. Regioselectivity of allylic C(sp^3)–H amidation using Cp*Rh(III) and Cp*Ir(III) catalysts.

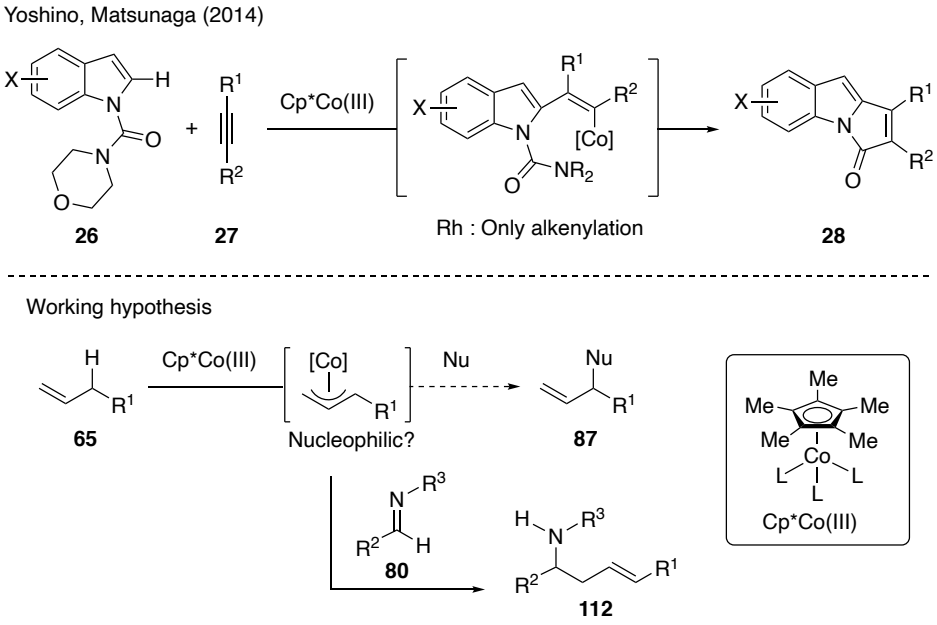


炭素-ヘテロ原子結合形成以外の反応として Glorius らは、Cp*Rh(III)触媒によるアルケンと複素環との脱水素型カップリング反応によるアリール化や、ボロキシンを用いたより一般的なアリル-アリールカップリング反応を報告している（式 36, 37）[28k, 28l]。



第２節　反応条件および基質適用範囲の検討

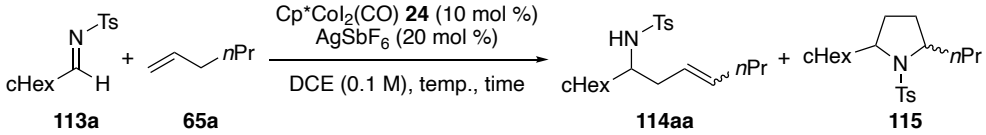
これまでのアリル位 C(sp^3)–H 官能基化反応では、生じるアリル金属種はほとんどの場合、求電子的な性質を示す。これらに対し筆者は次のような仮説を立てた。筆者の所属する研究室で開発した Cp*Co(III)触媒は、アルキンへの付加によるインドールのアルケニル化反応において、同族のロジウムよりも求核性の高い炭素-コバルト結合を生じ、分子内でのアミドへの求核攻撃が進行することを報告している [10]。そこで、コバルト触媒を用いた場合にもアリル位 C(sp^3)–H 結合の活性化が可能ならば、生じるアリルコバルト種はロジウムの場合とは異なり求核的な性質を示し、イミンへと付加することで、効率的なホモアリルアミンの合成が可能になると考えた（Scheme 7）。



Scheme 7. Working hypothesis of homoallylic amine synthesis *via* allylic C(sp^3)–H activation.

この仮説を基に、Ts 保護イミン **113a** と末端アルケン **65a** をモデル基質として反応条件の検討を行った（Table 4）。触媒量の Cp*Co(III) 触媒 **24** と $AgSbF_6$ を用い、DCE 中、80 ºC で 15 時間反応させたところ、*E* 体のアリル化体 **114aa** が 13%収率で得られたものの、主生成物はピロリジン **115** のジアステレオマー混合物であった（entry 1）。ピロリジン **115** は、**114aa** からヒドロアミノ化が進行することで生成すると考えられる。**115** の副生を抑えるため、反応温度の検討を行ったところ、40 ºC でも反応は進行し、**115** の生成が抑制された結果、収率 59%で **114aa** が主生成物として得られたが、*E* 体と *Z* 体の混合物であった。さらに反応時間を検討したところ、反応は 1 時間で完結し、71%収率、69/31 の *E*/*Z* 選択性で **114aa** が得られることがわかった。

Table 4. Optimization of reaction conditions for homoallylic amine synthesis using imine and alkene.



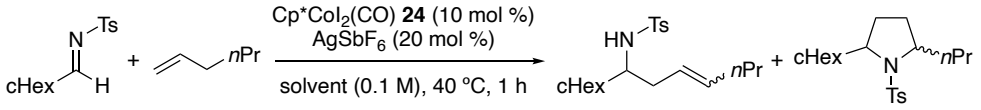
113a **65a** **114aa** **115**

entry	temp. (ºC)	time (h)	**114aa** (% yield)[a]	*E*/*Z*[a]	**115** (% yield)[a]	dr[a]
1	80	15	13	100/0	58	34/66
2	60	15	33	79/21	42	55/45
3	40	15	59	76/24	31	65/35
4	40	4	72	71/29	25	60/40
5	40	2	65	71/29	20	60/40
6	40	1	71	69/31	21	57/43

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

続いて、溶媒の検討を行った（Table 5）。ジクロロメタンを用いた場合では収率が低下した（entry 1）。クロロホルム、トリフルオロトルエン、クロロベンゼンを用いた場合では中程度の収率にとどまり（entries 2, 4, 5）、トルエンではほとんど反応は進行しなかった（entry 3）。また、ジオキサン、THF、HFIP 中では反応は進行せず（entries 6–8）、DCE の結果を上回るものはなかった。

Table 5. Solvent effects.

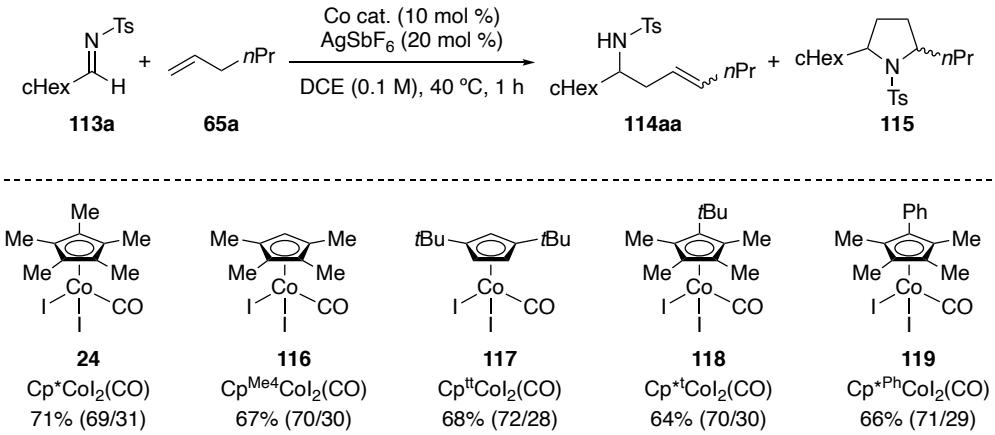


113a **65a** **114aa** **115**

entry	solvent	**114aa** (% yield)[a]	*E*/*Z*[a]	**115** (% yield)[a]	dr[a]
0	DCE	71	69/31	21	57/43
1	CH_2Cl_2	63	70/30	14	57/43
2	$CHCl_3$	45	71/29	12	50/50
3	toluene	14	71/29	N.D.	N.D.
4	$CF_3C_6H_5$	41	73/27	7	57/43
5	ClC_6H_5	42	71/29	9	56/44
6	1,4-dioxane	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7	THF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
8	HFIP	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

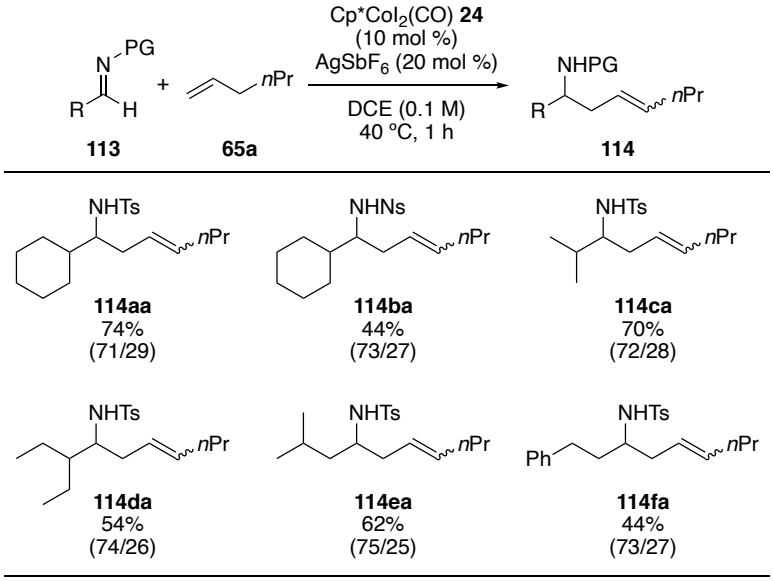
a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

次に、選択性の向上を期待して、立体環境の異なる Cp 配位子を有するコバルト触媒を検討した（Scheme 8）。Cp*配位子より立体的に小さな Cp 配位子を有する **116** や、嵩高い *t*-ブチル基を有する **117**、メチル基の一つを嵩高い置換基に変更した **118** や **119** を用いたが、収率および選択性に大きな変化はなかった。以上の検討から、Cp*Co(III)触媒 **24** を用いる条件を最適条件として、基質適用範囲の検討を行った。



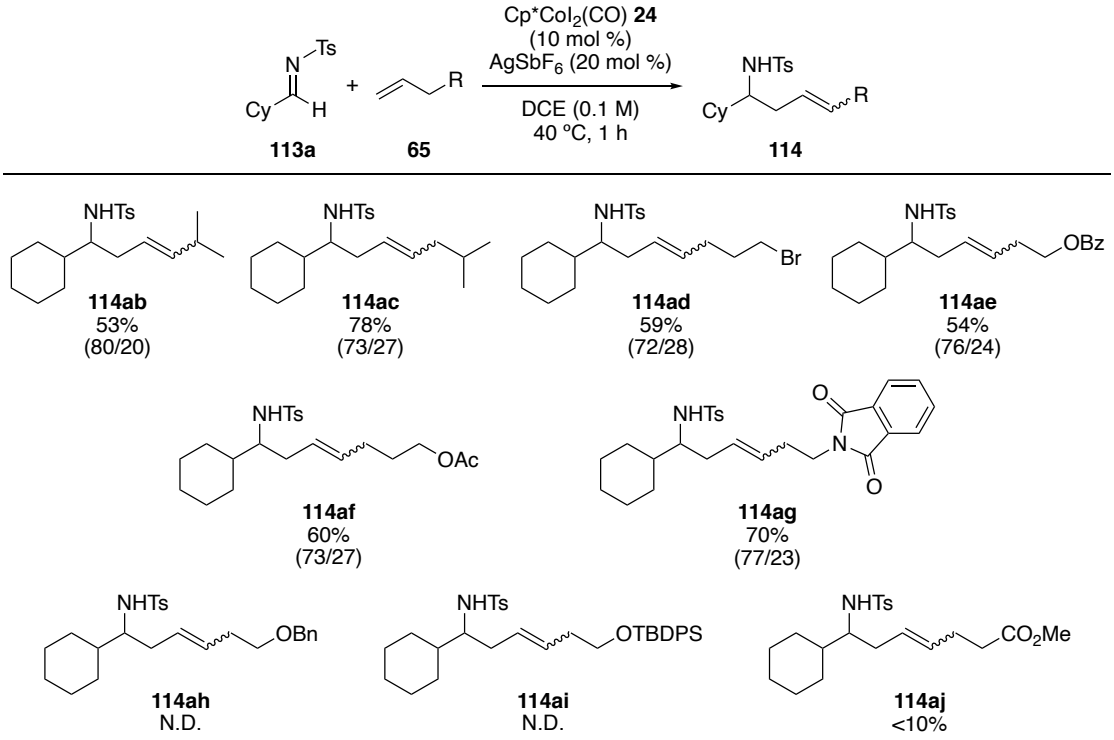
Scheme 8. Screening of Cp ligands.

イミンの基質適用範囲の検討を Scheme 9 に示す。イミン上の保護基はノシル基に変更可能であり（**113b**）、環状以外の分岐アルキル基が置換したイミン（**113c**、**113d**、**113e**）や Ph 基が置換したイミン（**113f**）を用いた場合でも、中程度から良好な収率で目的のアリル化体が得られた。



Scheme 9. Scope of imines.

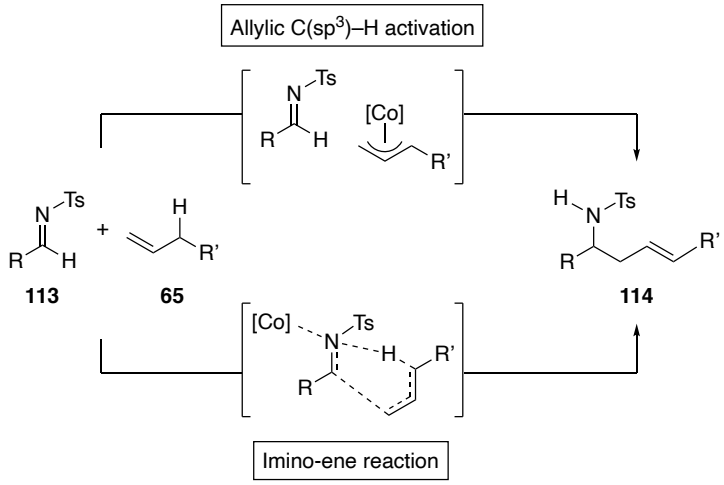
アルケン上の置換基効果についても検討を行った（Scheme 10）。分岐アルキル基が置換したアルケンに対しても本反応は適用可能であり（**65b**、**65c**）、アリル基近傍が嵩高い **65b** の場合では、*E*/*Z* 選択性の向上が見られた。また、ブロモ基（**65d**）が置換した基質を用いても中程度の収率ながら目的物が得られた。ベンゾイル基やアセチル基で保護したアルコール（**65e**、**65f**）、保護アミン（**65g**）が置換したアルケンを用いた場合でも、官能基を損なうことなく目的物が得られた。一方で、ベンジル基（**65h**）や TBDPS 基（**65i**）で保護したアルコールの場合は、コバルト触媒の Lewis 酸性によって分解が進行したためか、目的物は得られなかった。エステルが置換したアルケンを用いた場合も、低収率であった（**65j**）。



Scheme 10. Scope and limitations of alkenes.

第３節　反応機構に関する考察

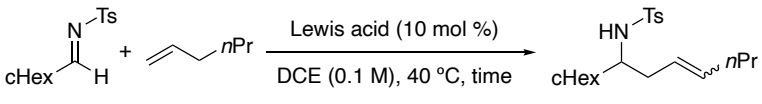
研究開始当初、本反応の反応機構は Cp*Co(III)触媒によるアリル位の C–H 活性化を経て生じるアリルコバルト種のイミンへの付加反応だと考えていた（Scheme 11）。しかし、Cp*Co(III)触媒は高い Lewis 酸性を示すことが知られており、この性質によって進行するイミノエン反応である可能性も考えられた。よって、いずれの反応機構で反応が進行しているかを確かめるため、以下に示す比較実験を行った。



Scheme 11. Plausible mechanisms.

一般的に用いられる Lewis 酸性金属試薬を用いて反応を行った（Table 6）。Cp*Co(III)触媒 **24** において最適化した反応条件の下、種々の金属トリフラートを用いて反応を行ったが、目的のアリル化体 **114aa** は得られなかった（entries 1–3）。次に塩化鉄(III)や塩化アルミニウム(III)を用いて反応を行ったところ、低収率ではあるものの、反応の進行を確認した（entries 4, 6）。反応時間を 15 時間へと延長したが収率にほとんど変化はなく（entries 5, 7）、触媒活性は示さなかったものの、一般的に用いられる Lewis 酸性金属試薬を用いた場合でも、反応が進行することがわかった。

Table 6. Control experiments using various Lewis acids.

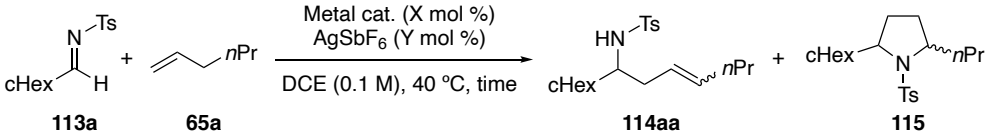


entry	Lewis acid	time (h)	**114aa** (% yield)[a]	*E*/*Z*[a]
1	$Cu(OTf)_3$	1	N.R.	-
2	$Yb(OTf)_3$	1	N.R.	-
3	$Bi(OTf)_3$	1	N.R.	-
4	$FeCl_3$	1	10	~70/30
5	$FeCl_3$	15	12	~70/30
6	$AlCl_3$	1	10	~70/30
7	$AlCl_3$	15	16	~70/30

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

続いて、他の遷移金属触媒を用いた比較実験を行った（Table 7）。本反応には、Cp*Co(III)触媒と銀塩の両者が必要であることがわかったため、他の触媒に関しても銀塩を添加して反応を行った（entries 1, 2）。Cp*Rh(III)触媒やルテニウム触媒を用いた場合は、Cp*Co(III)触媒よりも低収率であったが（entries 3, 5）、Cp*Ir(III)触媒では同程度の収率、選択性で目的物を与えた（entry 4）。

Table 7. Control experiments using various transition metal catalysts.

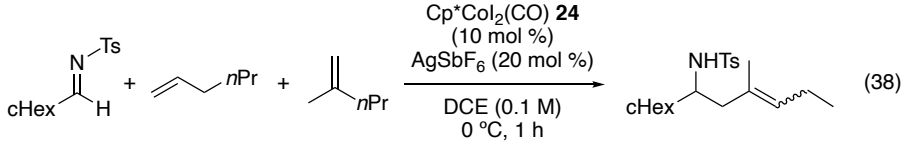


113a **65a** **114aa** **115**

entry	Metal cat.	X mol %	Y mol %	**114aa** (% yield)[a]	*E*/*Z*[a]	**115** (% yield)[a]	dr[a]
0	$Cp^*CoI_2(CO)$ **24**	10	20	71	69/31	21	57/43
1	$Cp^*CoI_2(CO)$ **24**	10	-	N.R.	-	-	-
2	-	-	10	N.R.	-	-	-
3	$[Cp^*RhCl_2]_2$	5	20	32	74/26	9	56/44
4	$[Cp^*IrCl_2]_2$	5	20	65	76/24	27	59/41
5	$[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$	5	20	28	62/38	15	53/47

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

次に、末端アルケン **65a** と二置換アルケン **116** を用いた競争実験を行った（式 38）。DCE 中、0 ºC で反応を行ったところ、二置換アルケン **116** のみが反応し、**117** が得られることがわかった。**116** は嵩高いため、アリル金属種の形成が末端アルケン **65a** に比べ困難だと予想される。また、電子豊富であるため、イミノエン反応に対する反応性が、末端アルケン **65a** と比較して高いと考えられる。



(38)

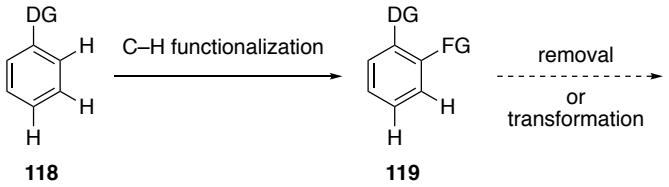
113a **65a** (5.0 equiv.) **116** (5.0 equiv.) 67% (*E*/*Z* = 75/25) **117**

塩化鉄(III)や塩化アルミニウム(III)を用いた際にも、コバルト触媒と同程度の *E*/*Z* 選択性で目的物が得られたことや、嵩高く電子豊富な多置換アルケンの方が末端アルケンよりも高い反応性を示したことは、本反応が Cp*Co(III)触媒の Lewis 酸性によって進行するイミノエン反応であることを示唆するものである。以上の結果は、当初の予想とは異なり、主に C–H 官能基化反応の触媒として用いられている Cp*Co(III)錯体が、他の金属触媒を上回る Lewis 酸性触媒としても機能することを示すものである。

第 3 章　イミデートを配向基とした C–H アリル化反応と複素環化合物合成への応用

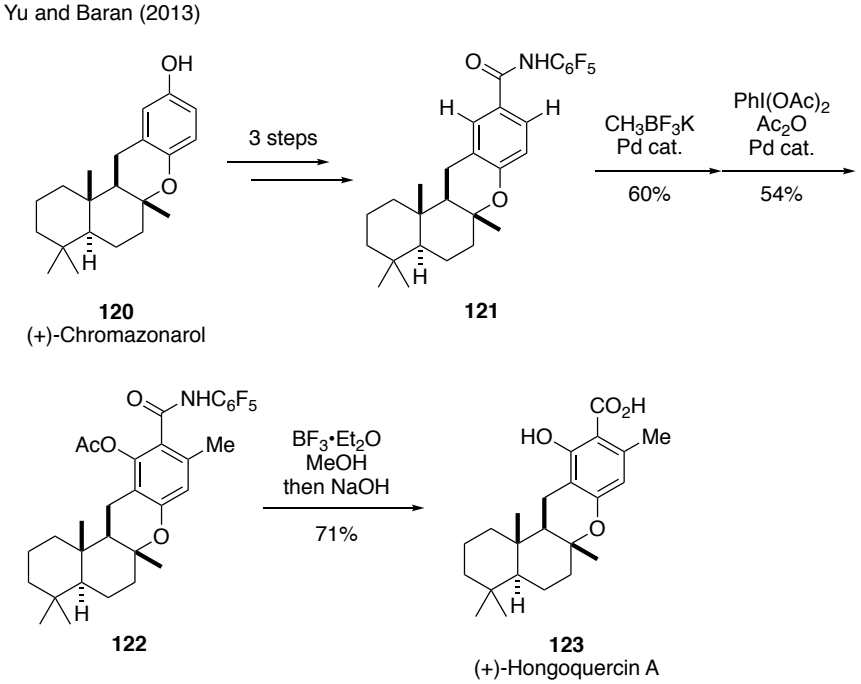
第 1 節　研究背景

C–H 官能基化反応において、配向基は反応性の向上や、基質中に複数存在する C–H 結合の選択的な切断に重要な役割を果たしている（Scheme 12）。様々な配向基が開発されているが、その多くは除去や化学変換が難しく、到達可能な化学構造に制限がある。除去や化学変換が容易な官能基を配向基として用いることができれば、複雑な化学構造を有する化合物の合成に応用可能となる。



Scheme 12. Drawback of directing group strategy for synthetic application.

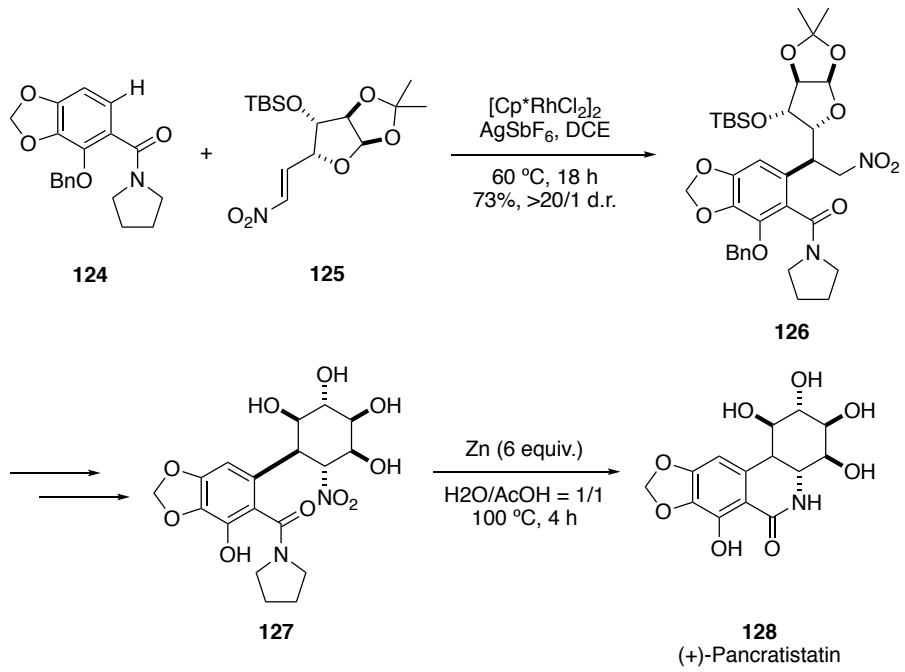
例えばアミドを配向基とした C–H 官能基化反応は、天然物合成へと応用されている（Scheme 13）[30]。Yu、Baran らは、(+)-クロマゾナロール **120** を出発原料に、パーフルオロフェニル基が置換したアミドを導入後、パラジウム触媒によるアミドを配向基としたメチル化と酸化反応を行い、アミドを加水分解により除去することで、(+)-ホンゴケルシン A **123** の合成を達成している [30c]。



Scheme 13. Synthesis of (+)-Hongoquercin A.

また Ellman らは、自身が開発したアミドを配向基とした Cp*Rh(III)触媒によるニトロアルケン **125** への C–H 付加反応の後 [31]、配向基であるアミドへの分子内環化により(+)-パンクラチスタチン **128** の全合成を達成している（Scheme 14）[30d]。

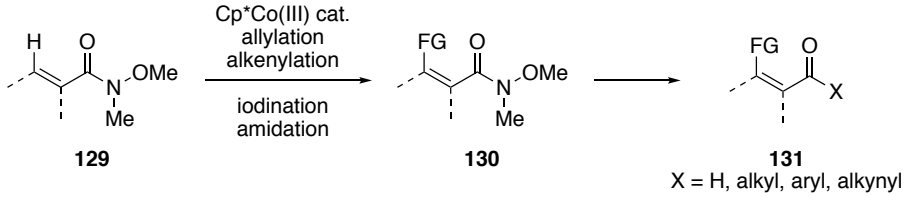
Ellman (2017)



124 **125** **126** **127** **128**
(+)-Pancratistatin

Scheme 14. Synthesis of (+)-Pancratistatin.

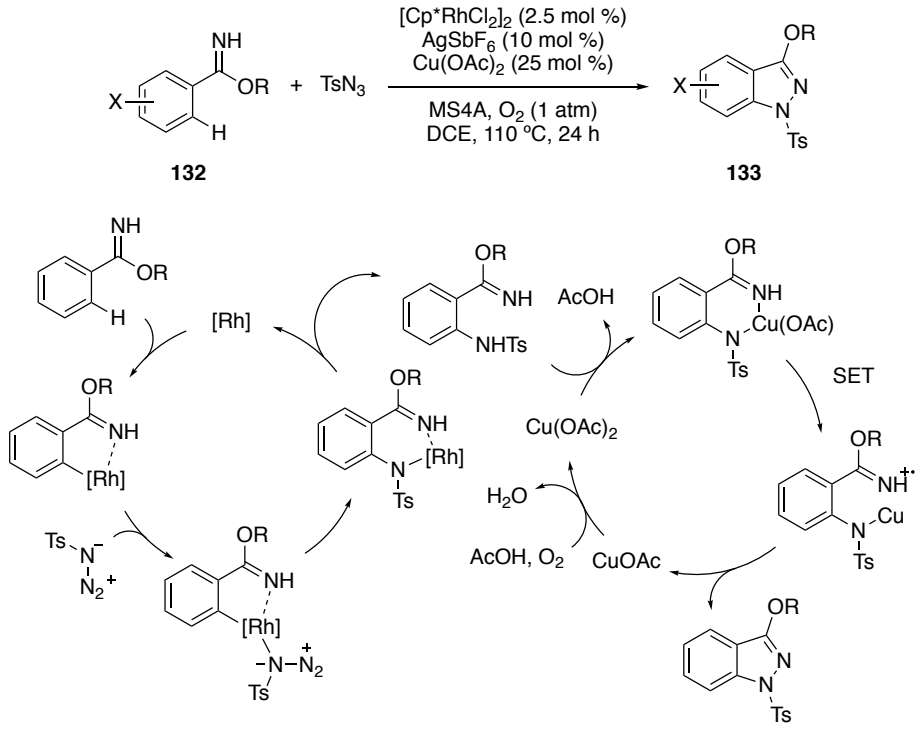
また、合成上有用な Weinreb アミドを配向基とした C–H 官能基化反応もいくつか報告されている [32]。筆者が所属する研究室においても、Cp*Co(III)触媒によるアリルカーボネートを用いたアリル化反応やアクリル酸誘導体を用いた酸化的アルケニル化反応などが、高い収率かつ官能基許容性で進行し、生成物の Weinreb アミドはケトンやアルデヒドへと容易に変換可能であることを報告している（Scheme 15）[32e]。



129 **130** **131**
X = H, alkyl, aryl, alkynyl

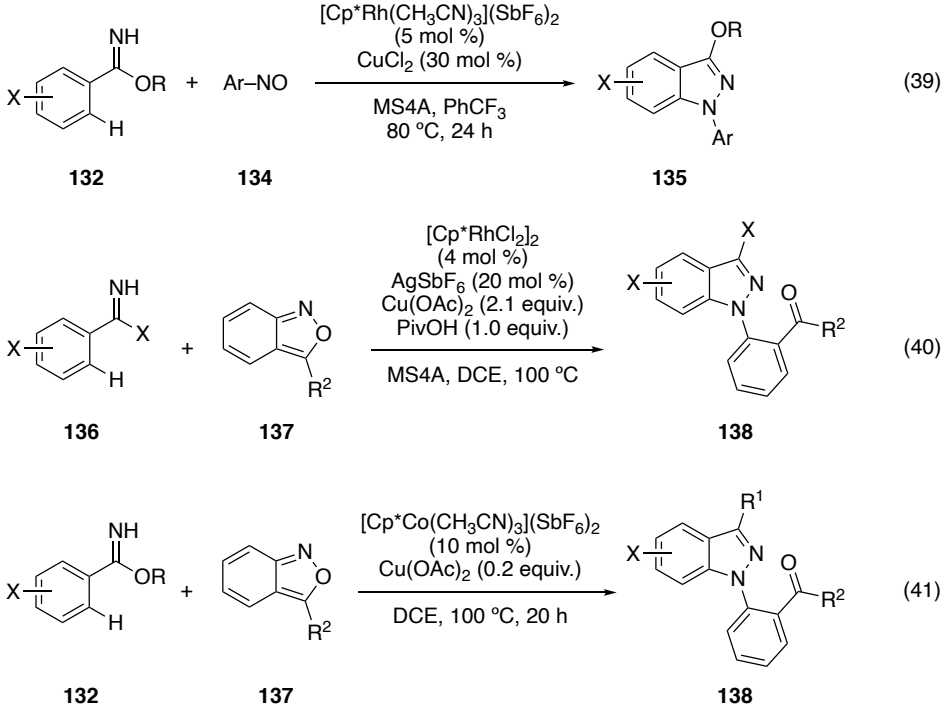
Scheme 15. Cp*Co(III)-Catalyzed C–H functionalization directed by Weinreb amide.

筆者は、上述のような化学変換容易かつ配向基として機能する官能基として、N–Hイミデートに着目した。イミデートは様々な複素環化合物合成への応用が報告されており、また、C–H官能基化反応の配向基としての利用が多数報告されている[33]。イミデートを配向基として用いたC–H官能基化反応は、GloriusらのCp*Rh(III)触媒と銅触媒によるトシルアジドを用いたアミド化/環化反応を皮切りに開拓された（Scheme 16）[33b]。その反応機構を以下に示す。Cp*Rh(III)触媒によるC–H活性化によって生じるメタラサイクルがトシルアジドと反応することでC–N結合が形成された後、銅触媒による酸化によって連続的な環化が進行することで、インダゾール誘導体が得られる。本反応でイミデートは、配向基と環化前駆体という二つの役割を担っている。

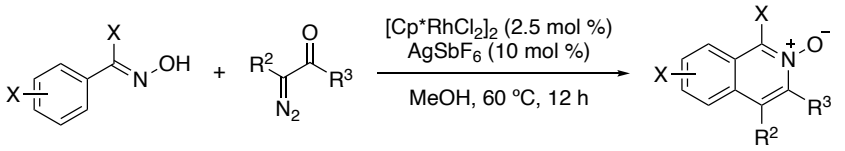


Scheme 16. Imidate-directed C–H amidation/cyclization reaction using Cp*Rh(III) catalyst.

Li らは、同じくロジウム触媒と銅触媒の協働系において、ニトロソアレーン **134** を用いた場合でも、ワンポットでインダゾール誘導体が得られることを報告している（式 39）[33c]。また、アントラニル **137** が C–H 官能基化反応における新たなアミノ化剤として機能することを見出し、ロジウム触媒やコバルト触媒によるイミデートを配向基としたインダゾール合成に応用可能であることを報告している（式 40, 41）[33d, 33e]。

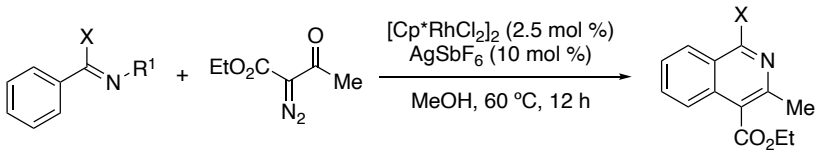


ジアゾ化合物は反応性の高い炭素源として知られており、イミデートを配向基としたイソキノリン合成にも用いられている。2013 年、Glorius らは Cp*Rh(III)触媒によるジアゾ化合物 **140** や **143** を用いたアルキル化をベンズイミデートに適用すると、アルキル化と連続的な環化反応が進行し、イソキノリン骨格が構築可能であることを報告した（式 42, 43）[33f]。



(42)

139 **140** **141**

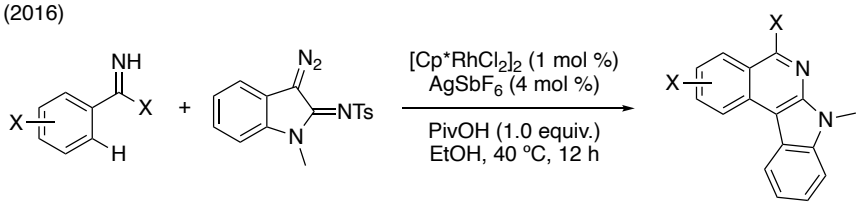


(43)

142 **143** **144**

また Li らは、インドールより合成したジアゾ化合物 **145** を用いることで、温和な条件でインドロイソキノリン誘導体が得られることを報告している（式 44）[33g]。さらに Zhu らは、ジアゾマロネート **147**、Liu らはメルドラム酸より調製したジアゾ化合物 **149** がイソキノリン骨格構築に適用可能であることを報告している（式 45, 46）[33h, 33i]。Yang らのグループは Cp*Ir(III)触媒を用いた反応条件においても同様に、イソキノリン誘導体が得られることを報告している（式 47）[33j]。

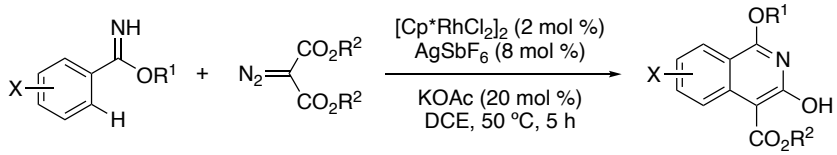
Li (2016)



(44)

136 **145** **146**

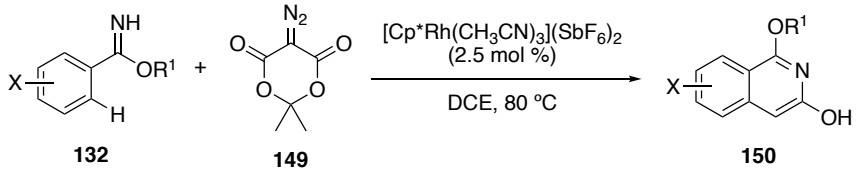
Zhu (2016)



(45)

132 **147** **148**

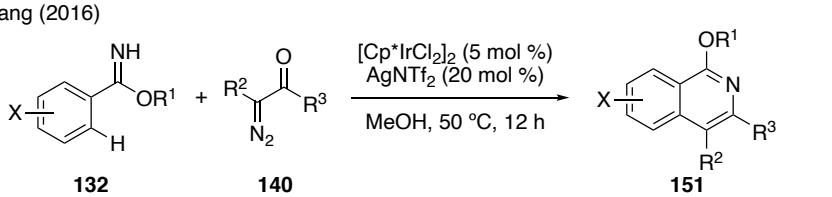
Liu (2016)



(46)

132 **149** **150**

Yang (2016)

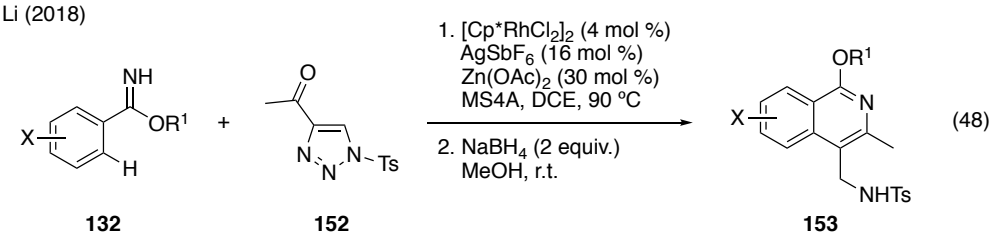


(47)

132 **140** **151**

ジアゾ化合物は反応性の高いカルベン前駆体ではあるものの、潜在的な爆発性がある。ジアゾ化合物に代わるカルベン前駆体として、Li らはトリアゾール **152** を用いた Cp*Rh(III)触媒によるイソキノリン合成を報告している（式 48）[33k]。また、Cheng らはスルホキソニウムイリド **154** を用いた Cp*Rh(III)触媒によるアルキル化が二箇所の C–H 結合で進行し、三環式イソキノリンが得られることを報告している（式 49）[33l]。Wang らは、同じくスルホキソニウムイリド **154** をカルベン前駆体としたアルキル化/環化反応が、ルテニウム触媒を用いる条件ではモノ選択的に進行することを見出している（式 50）[33m]。

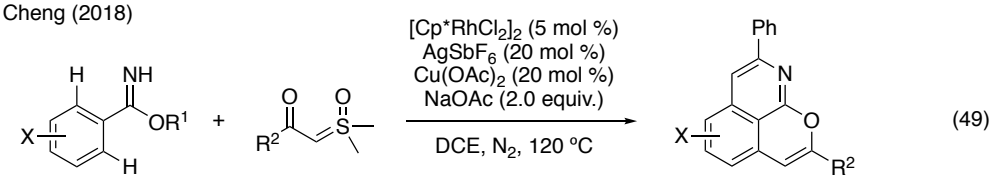
Li (2018)



(48)

132 **152** **153**

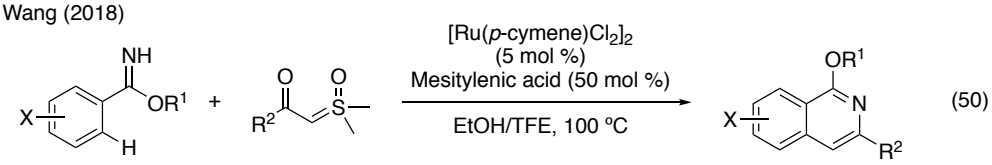
Cheng (2018)



(49)

132 **154** **155**

Wang (2018)

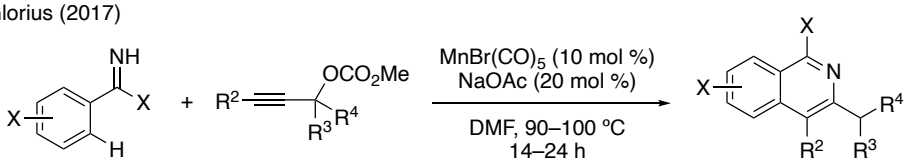


(50)

132 **154** **156**

Glorius らは、マンガン触媒を用いたアルキンへの挿入反応によってもイソキノリンが得られることを報告しており、ベンズイミデート **136** とプロパルギルカーボネート **157** との C–H アレニル化の後、環化が進行する反応機構を提唱している（式 51）[33n]。Jeganmohan らはルテニウム触媒を用いる条件では、プロパルギルアルコール **159** を基質としても、同様の反応が可能であることを報告している（式 52）[33o]。また Cao、Shi らのグループは、イリジウム触媒と酸化剤を用いる条件ではプロパルギルアルコール **159** の水酸基を損なうことなく反応が進行することを報告している（式 53）[33p]。Cp*Co(III)触媒を用いる条件では、配位性官能基を持たないアルキンを基質としても反応が進行し、空気酸化によって触媒回転することが Ding、Sun らによって示されている（式 54）[33q]。

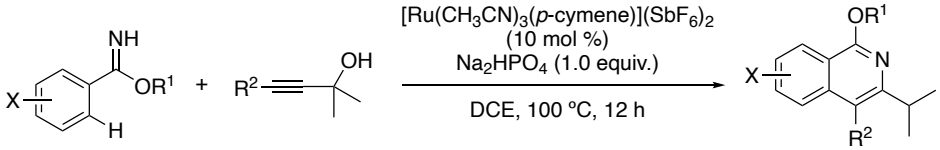
Glorius (2017)



(51)

136 **157** **158**

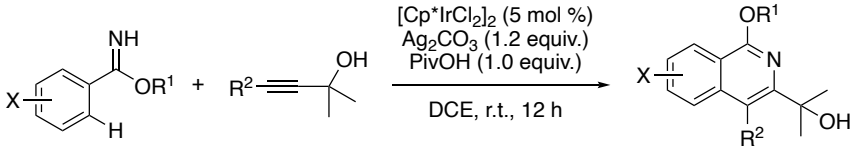
Jeganmohan (2018)



(52)

132 **159** **160**

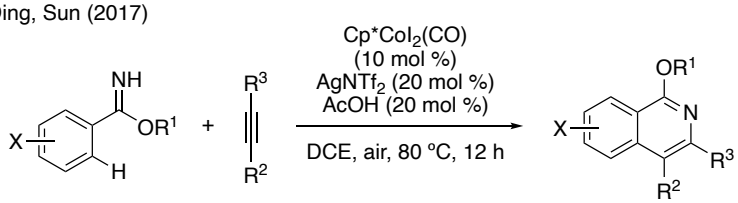
Cao, Shi (2018)



(53)

132 **159** **161**

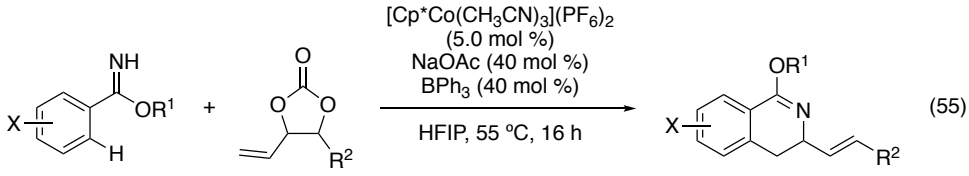
Ding, Sun (2017)



(54)

132 **27** **151**

Ackermann らは、Cp*Co(III)触媒を用いる条件において、ビニルジオキソラノン **162** を用いることで、連続的な C–H アリル化と N–H アリル化が進行し、ビニル基が導入されたイソキノリン誘導体が合成できることを報告している（式 55）[33r]。

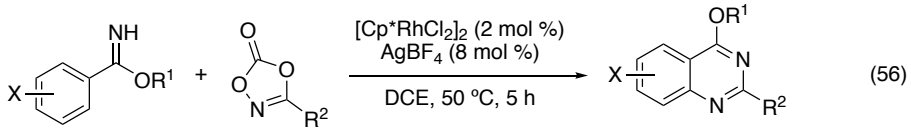


(55)

132 **162** **163**

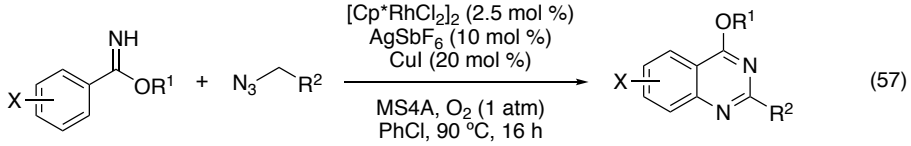
Zhu らは、Cp*Rh(III)触媒によるイミデートを配向基とした C–H 官能基化反応にジオキサゾロンを用いると、アミド化と連続的な環化反応が進行し、キナゾリン誘導体が得られることを報告している（式 56）[33s]。また、Jiao らはアジド化合物をアミド化剤として用いたキナゾリン合成を報告している（式 57）[33t]。

Zhu (2016)



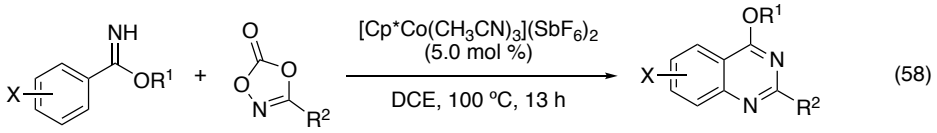
132 99 164 (56)

Jiao (2016)



132 165 164 (57)

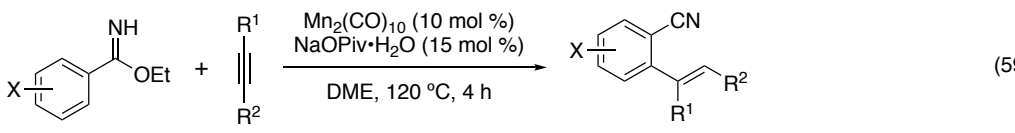
Ackermann らは、Cp*Co(III)触媒を用いた条件においても、ジオキサゾロンをアミド化剤として用いるキナゾリン合成が可能であることを報告している（式 58）[33u]。さらに、イミデートがピラゾールやピリジン、ピリミジンなど、他の配向基よりも強力な配向性を有することを見出し、同一分子内にイミデートと他の配向基が置換した基質においては、イミデート近傍の C–H 結合が選択的に反応することを合わせて報告している。ほぼ同時期に Li ら、Glorius らもコバルト触媒によるジオキサゾロンを用いたキナゾリン合成を報告している [33v, 33w]。Glorius らは、Cp*Rh(III)触媒や Cp*Ir(III)触媒を用いた比較実験において、Lewis 酸性の高い Cp*Co(III)触媒よりも環化が遅いことや、過剰反応が進行するため低収率となることを合わせて報告している。



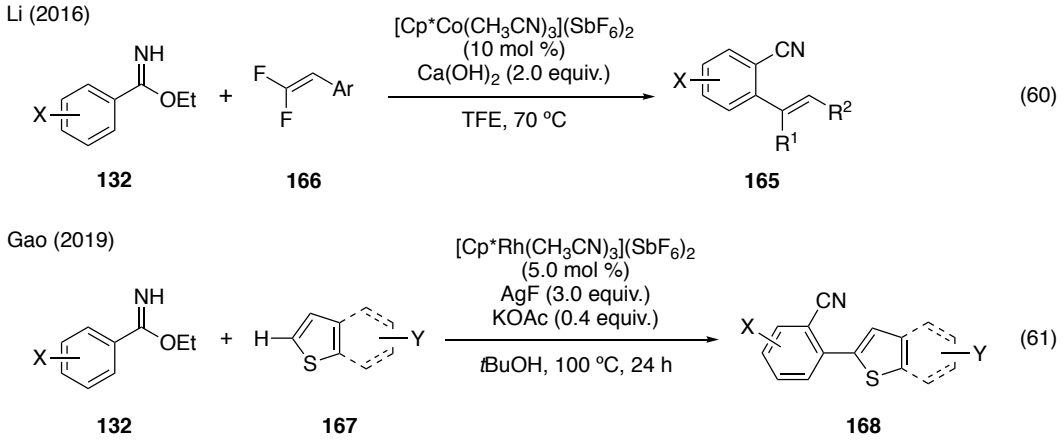
132 99 164 (58)

イミデートは不安定であり、アルコールの脱離を伴ってニトリルへ分解することが知られている。連続的な環化を伴わないイミデートを配向基とした C–H 官能基化反応として Wang らは、Mn 触媒を用いたアルキンへの付加による C–H アルケニル化反応 [33x] を、Li らは Cp*Co(III)触媒を用いたフルオロアルケニル化反応 [33y] を報告している（式 59, 60）。また最近、Gao らはロジウム触媒によるベンズイミデートと複素環化合物との酸化的カップリング反応によるビアリール合成を報告している（式 61）[33z]。しかし、いずれの場合においても得られる生成物は、イミデートの分解が進行したベンゾニトリル誘導体である。

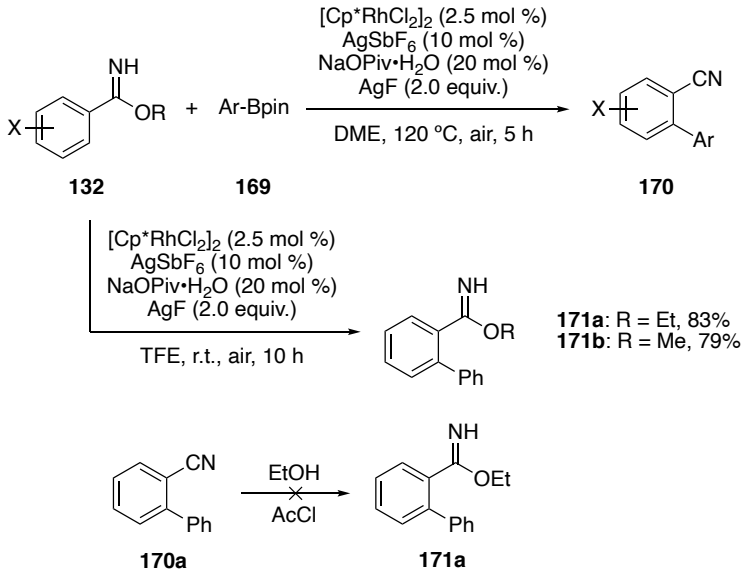
Wang (2016)



132 27 165 (59)



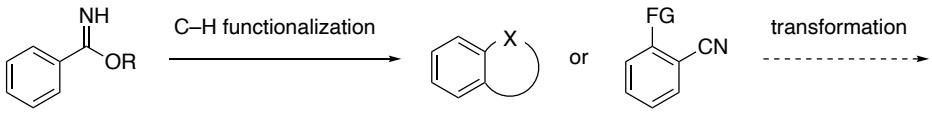
Yang らは、Cp*Rh(III)触媒によるアリールピナコールボランを用いた C–H アリール化反応において、高温条件ではイミデートが分解したベンゾニトリル誘導体が得られるのに対し、TFE を溶媒とした室温条件では、イミデートを保持したアリール化体が得られることを報告している（Scheme 17）[33aa]。しかし、その適用例は二例にとどまっており、残ったイミデートを利用した変換は検討されていない。また、得られたベンゾニトリル誘導体からアルコールとアセチルクロリドを用いる一般的な条件では、イミデートが合成できないことも合わせて報告しており、イミデートを保持した C–H 官能基化反応の有用性が明らかとなっている。



Scheme 17. Cp*Rh(III)-catalyzed C–H arylation with/without dealcoholization.

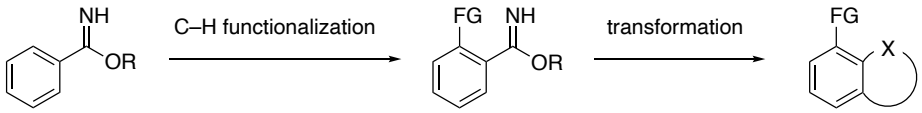
以上のように、イミデートを配向基とした C–H 官能基化反応では、環化やアルコールの脱離によって、生成物ではイミデートが失われており、さらなる変換反応にイミデートを用いることは出来ていなかった（Scheme 18-a）。そこで筆者は、イミデートを保持した C–H 官能基化反応を開発できれば、生成物をイミデートを足掛かりとしたさらなる誘導体化に付すことで、複雑な化学構造を有する複素環合成への応用が可能になると考え、研究に着手した（Scheme 18-b）。

a) Previous methods



132

b) Target reaction

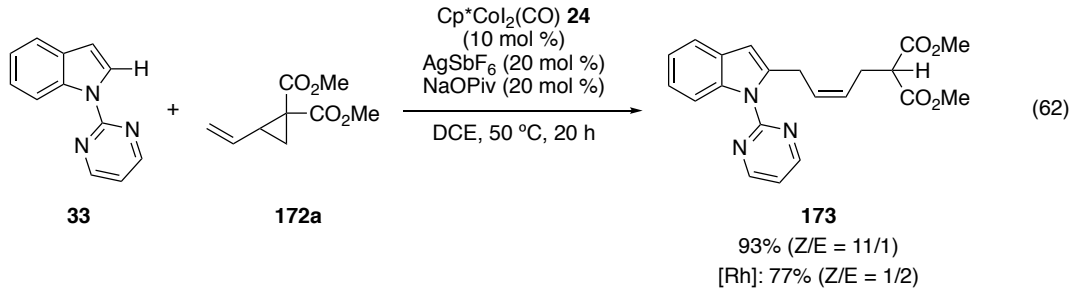


132

Scheme 18. Heterocyclic compound synthesis using N–H imidate as an intact directing group.

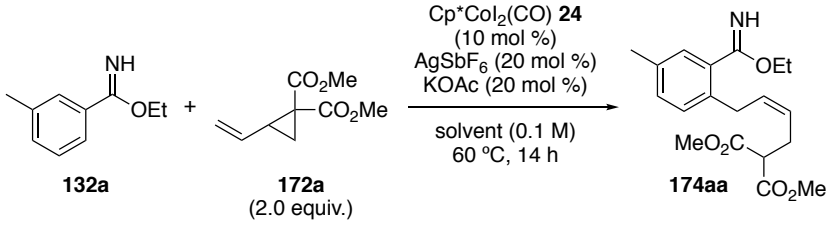
第２節　反応条件および基質適用範囲の検討

Ackermann らは、Cp*Co(III)触媒 **24** によるビニルシクロプロパン **172a** を用いたインドール **33** の C–H 付加によるアリル化反応が、対応する Cp*Rh(III)触媒とは異なり *Z* 選択的に進行することを報告している（式 62）[34]。



この反応をベンズイミデート **132a** に適用した。触媒量の Cp*Co(III)錯体 **24** と銀塩、KOAc 存在化、DCE 溶媒中、60 ºC で反応を行うと、目的のアリル化がイミデートを保持しつつ進行することがわかり、その収率は 51%、*Z*/*E* 選択性は 3/1 であった（Table 8, entry 1）。そこで、本反応に対して収率および選択性の向上を目指し、反応条件の検討を行った。まず、溶媒を検討した。トルエンを用いた場合では、収率は DCE の場合と同程度であったものの、*Z*/*E* 選択性が 2/1 と低下した（entry 2）。また、THF と HFIP では収率、選択性がともに低下した（entries 4, 5）。一方で、ジオキサンを用いた場合ではわずかながら *Z* 体の生成比が向上したものの、その選択性は 4/1 と満足のいくものではなかった（entry 3）。

Table 8. Cp*Co(III)-Catalyzed C–H allylation using imidate **132a** and vinylcyclopropane **172a**.

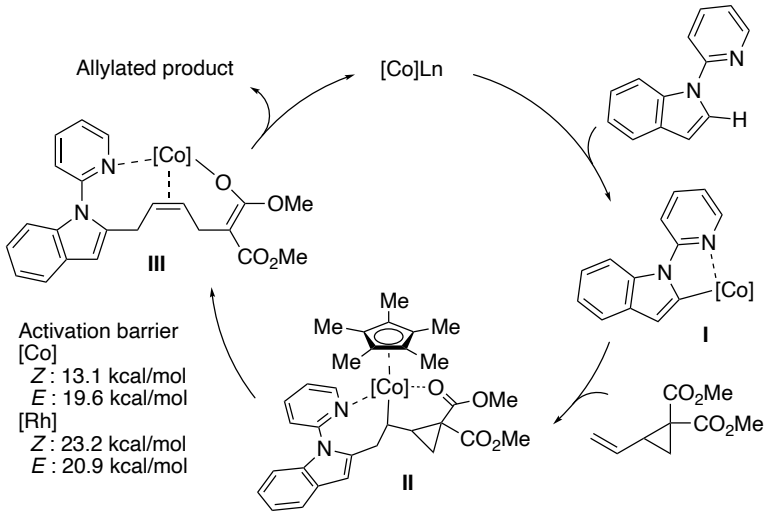


entry	solvent	yield (%)[a]	*Z*/*E*
1	DCE	51	3/1
2	toluene	54	2/1
3	1,4-dioxane	53	4/1
4	THF	26	3/1
5	HFIP	41	2/1

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

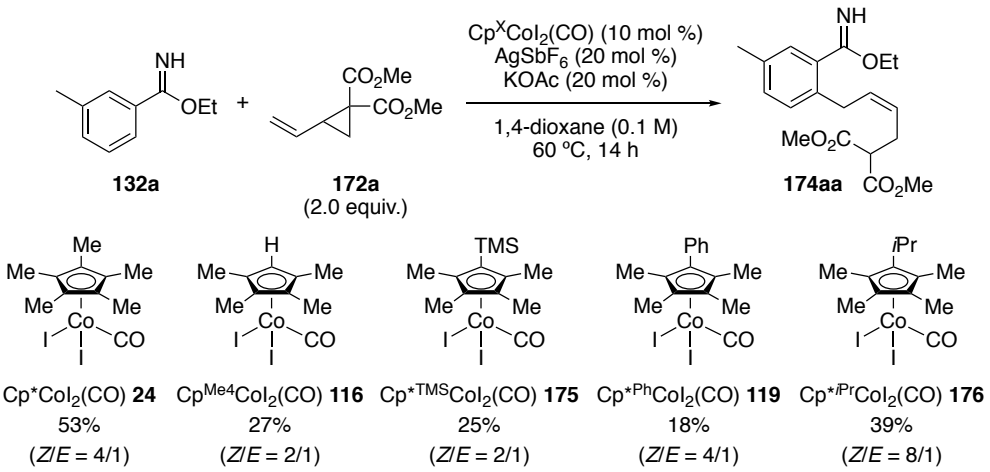
溶媒効果ではこれ以上の選択性の向上は難しいと判断し、さらなる選択性向上のため反応機構の考察を行った。Ackermann らの反応の想定反応機構を Scheme 19 に示す[34]。まず、コバルト触媒による C–H 活性化により生じるメタラサイクル **I** に対し、ビニルシクロプロパンが配位、挿入し、中間体 **II** が生じる。**II** からβ-炭素脱離が進行した中間体 **III** のプロトン化を経て、目的物が得られ、

触媒が再生する。*Z*/*E* 選択性の決定段階はβ-炭素脱離の段階であり、コバルト触媒の場合ではロジウム触媒の場合とは異なり、*Z* 体が得られる際の活性化エネルギー（13.1 kcal/mol）が、*E* 体が得られる際の活性化エネルギー（19.6 kcal/mol）よりも低いことが、DFT 計算によって示されている。この違いを Acermann らは、炭素–コバルト結合が炭素–ロジウム結合より短いためだと推察している。ロジウムにくらべ原子半径の小さいコバルトの場合、中間体 **II** の Cp 配位子とシクロプロパンとの距離が近く、立体反発を避けるようにシクロプロパンが Cp 配位子の反対側に張り出した配座からβ-炭素脱離が進行するため、*Z* 体が主生成物として得られたと考えられる。そこで、Cp 配位子の立体が選択性に影響を与えることを期待し、触媒構造の検討を行った。



Scheme 19. Proposed mechanism of *Z* selective C–H allylation by Ackermann.

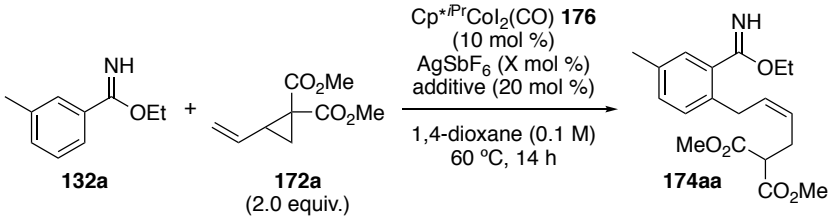
Cp 配位子のメチル基の一つが水素で置換された触媒 **116** や TMS が置換した触媒 **175** では、Cp* 配位子の場合に比べ収率、選択性がともに低下した（Scheme 20）。フェニル基が置換した触媒 **119** の場合では、選択性は維持したものの、収率が大きく低下した。電子不足な Cp 配位子を有するコバルト触媒は安定性に乏しいため、配位性分子が存在する反応条件下で **116** や **119** は錯体構造を維持できておらず、反応性、選択性が低下したと考えられる。また、**175** では TMS 基が脱離することによる分解過程が考えられる。一方で、イソプロピル基が置換した触媒 **176** を用いた場合、収率は 39%とわずかながら低下したものの、*Z* 体の生成比が向上し、8/1 の選択性で目的のアリル化体 **174aa** が得られた。これは、Cp*配位子と同様の電子的性質を有する Cp*^{iPr}配位子が Cp*配位子よりも嵩高いために、β-炭素脱離の際の Cp 配位子とシクロプロパンとの立体反発が大きくなったためだと考えられる。



Scheme 20. Cp Ligand effects for *Z*/*E* selectivity.

選択性が向上したので、コバルト触媒 **176** を用いて収率向上を目指し、さらなる反応条件の検討を行った（Table 9）。添加剤を酢酸カリウムから酢酸へと変更したところ、収率は向上したものの、選択性が 3/1 と低下した（entry 2）。一方で、嵩高いピバル酸を検討したところ、選択性を損なうことなく収率が向上した（entry 3）。いくつかの立体的に嵩高いカルボン酸を検討したところ、収率、選択性ともにピバル酸が最も良い結果を与えることがわかった（entry 3–6）。また、銀塩の添加量を 20 mol %から 40 mol %へと増加することで、さらに *Z* 体の生成比が向上することがわかった（entry 7）。最後に、反応温度を 65 ºC とし、反応濃度を下げることで、モデル基質において収率 72%、18/1 の高い *Z*/*E* 選択性で目的のアリル化体 **174aa** が得られた（entries 8, 9）。

Table 9. Optimization of reaction conditions using Cp*^{iPr}CoI$_2$(CO) **176**.

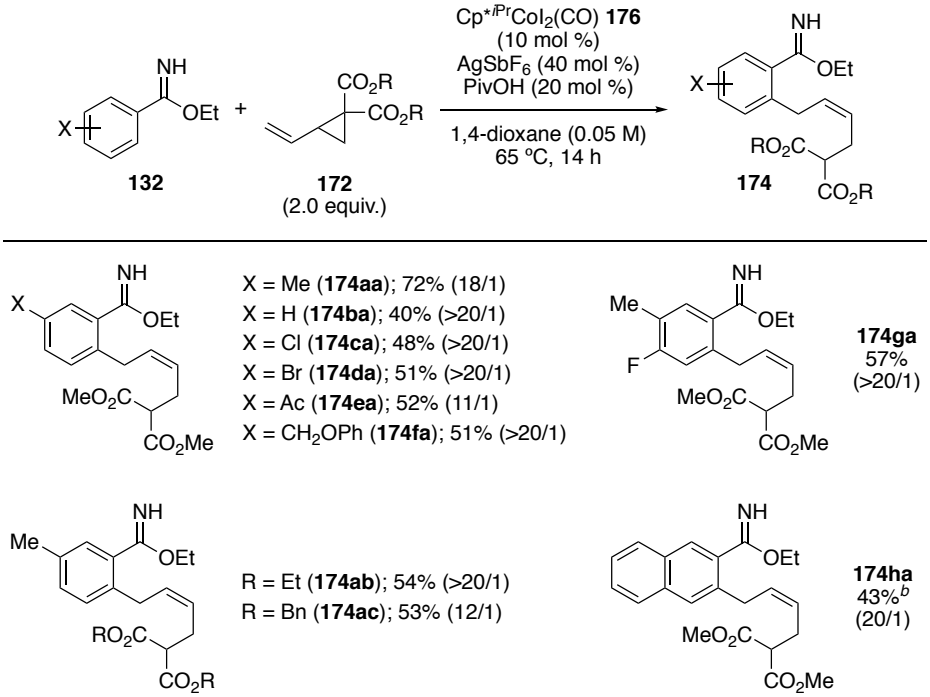


entry	X mol %	additive	yield (%)[a]	*Z*/*E*
1	20	KOAc	39	8/1
2	20	AcOH	59	3/1
3	20	PivOH	56	9/1
4	20	benzoic acid	45	8/1
5	20	2,4,6-trimethyl benzoic acid	53	7/1
6	20	1-adamantanecarboxylic acid	55	8/1
7	40	PivOH	62	12/1
8[b]	40	PivOH	65	12/1
9[c]	40	PivOH	72	18/1

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. *b*) 65 ºC. *c*) 0.05 M.

最適化した反応条件下、基質適用範囲の検討を行った（Scheme 21）。無置換のベンズイミデート **132b** では、過剰反応が進行し二箇所のオルト位で反応が進行したビス体の生成が競合したもの

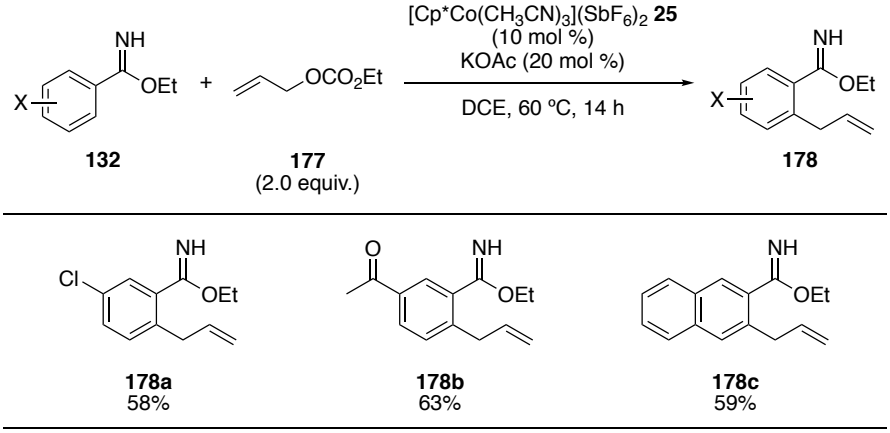
の、目的のモノアリル化体 **174ba** が 40%の収率で得られた。また、電子求引基（**132c**, **132d**, **132e**）やエーテルが置換したイミデート（**132f**）、二置換のベンズイミデート（**132g**）やナフチル基を有する基質（**132h**）にも適用可能であった。ビニルシクロプロパン上のエステル置換基は種々のアルキル基へと変更可能なこともわかった（**174ab**, **174ac**）。いずれの基質においても、中程度の収率ながら高い *Z* 選択性でイミデートを保持したアリル化体が得られた。



a) *Z*/*E* ratios were determined by ^{1}H NMR analysis. *b*) 55 ºC.

Scheme 21. Scope of imidates and vinylcyclopropanes.[a]

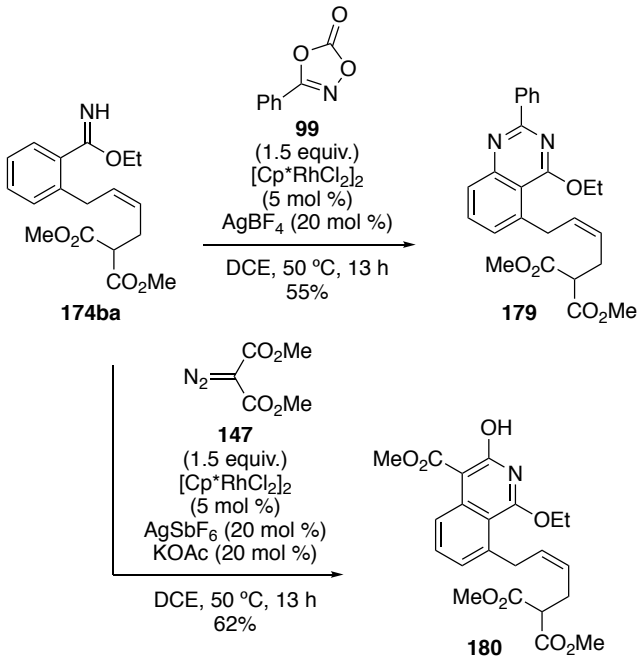
さらに、アリルカーボネート **177** を用いた単純なアリル基の導入反応においても、イミデートを損なうことなく反応が進行し、合成上有用なアリル基を導入したベンズイミデート誘導体が中程度の収率で得られた（Scheme 22）。



Scheme 22. Cp*Co(III)-Catalyzed C–H allylation using allyl carbonate.

次に、得られた生成物 **174ba** を用いて、イミデートを利用した複素環化合物への変換を検討した（Scheme 23）。Zhu らの報告した、Cp*Rh(III)触媒によるジオキサゾロンを用いた C–H アミド化/

環化反応[33s]の条件を適用したところ、収率 55%で反応が進行し、キナゾリン骨格を有する **179** に変換可能であった。また、同じく Zhu らが報告した、Cp*Rh(III)触媒によるジアゾマロネートを用いた C–H アルキル化/環化反応[33h]の条件を適用したところ、収率 62%で反応が進行し、イソキノリン骨格を有する **180** へと導くことができた。以上の検討により、本反応が複雑な複素環化合物合成へと応用可能であることを明らかにした。

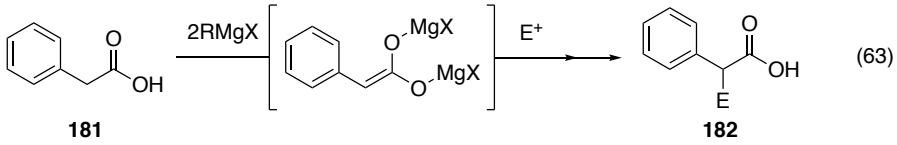


Scheme 23. Further transformations of allylated product.

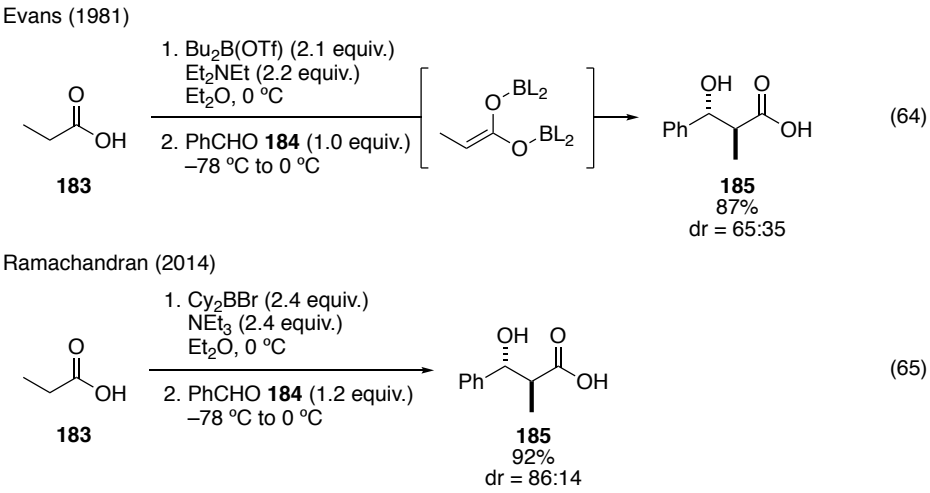
第 4 章　Cp*Rh(III)触媒とホウ素触媒の協働による不飽和カルボン酸への C–H 付加反応

第 1 節　研究背景

カルボン酸は、生物活性物質や医薬品、機能性材料中に見られる一般的な構造である。また、近年の光触媒を用いた脱炭酸を経る変換反応の発展に伴い、利用価値の高まっている、有機合成化学において重要な官能基の一つである。そのため、カルボン酸誘導体の合成は一定の需要があるものの、カルボキシ基の反応性の高さ故に、カルボキシ基の保護、脱保護を要する多段階合成が必要であり、カルボン酸を直接用いた変換反応は反応条件や適用基質に課題を残している。例えば、イワノフ反応[35a, 35b]のようなカルボン酸エノラートを経由するα位での求核付加反応は、有機金属試薬や LDA などの強塩基を過剰量用いる条件が一般的である（式 63）。



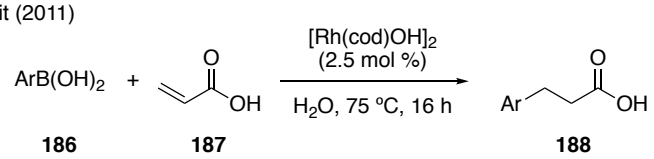
Evans らが報告したホウ素トリフラートを用いた反応[36]や Ramachandran らの報告した Cy_2BBr を用いた反応[37]では、アミンを塩基としたより温和な反応条件下、ホウ素エノラートを経由したアルドール反応が可能であるが、依然として過剰量の活性化剤を要する量論反応となっている（式 64, 65）。



不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加反応の一部は、不飽和カルボン酸へも適用されており、グリニャール試薬や有機リチウム試薬、有機銅試薬などの不飽和カルボン酸への付加反応では、β位に置換基を導入したカルボン酸が得られる。しかし、反応性の高い有機金属試薬には官能基許容性に課題があり、化学量論量の金属廃棄物が生じる問題も抱えている。より温和な条件下、遷移金属触媒を用いた不飽和カルボン酸とボロン酸とのカップリング反応によっても同様の化合物が合成可能である。Breit らは、低原子価ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸とアクリル酸 **187** との

カップリング反応を報告した（式 66）[38a]。また Lin、Pan らのグループは、パラジウム触媒とビピリジルリガンドを用いる条件で、適用基質をβ位に置換基を有する不飽和カルボン酸へと拡大した（式 67）[38b]。佐藤らは、Cp*Rh(III)触媒を用いてトリフルオロメチル基を有するカルボン酸の効率的合成を報告している（式 68）[38c]。これらの反応では、有機金属種のような反応性の高い試薬は必要ないものの、ボロン酸導入に伴う工程数および廃棄物の増加の問題を残している。

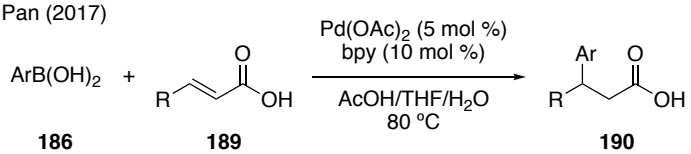
Breit (2011)



(66)

186 **187** **188**

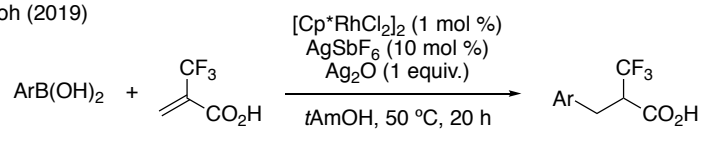
Lin, Pan (2017)



(67)

186 **189** **190**

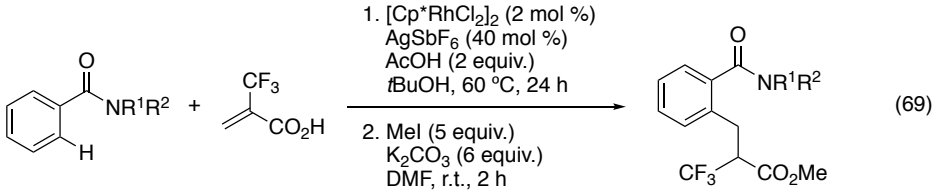
Satoh (2019)



(68)

186 **191** **192**

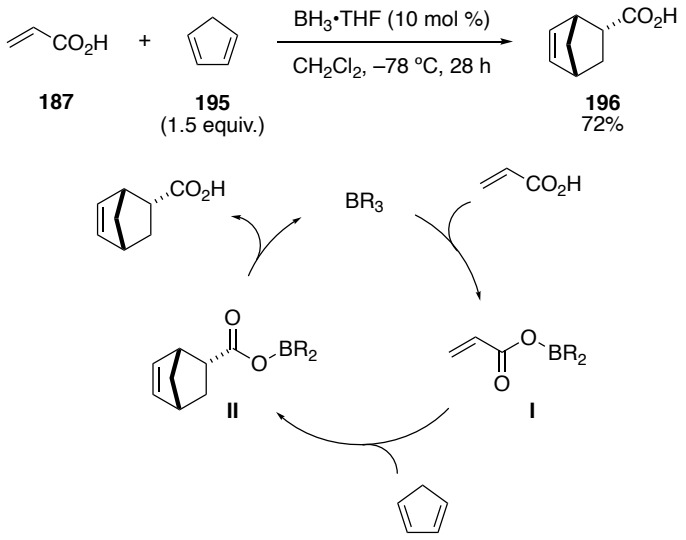
遷移金属触媒を用いた C–H 官能基化反応においても、不飽和結合への付加反応は広く研究されており、エノンや不飽和エステル、ニトロアルケンといった様々な基質に対する反応が報告されている。しかし、不飽和カルボン酸への C–H 付加反応は、プロトン移動型で進行する効率的なカルボン酸誘導体の合成法となり得るが、その報告例はほとんど無い。佐藤らは、Cp*Rh(III)触媒を用いたアミドを配向基とする不飽和カルボン酸への C–H 付加反応を報告しているが、基質はα位に求電子性の高いトリフルオロメチル基、β位が無置換のカルボン酸 **191** に限られている（式 69）[39]。



(69)

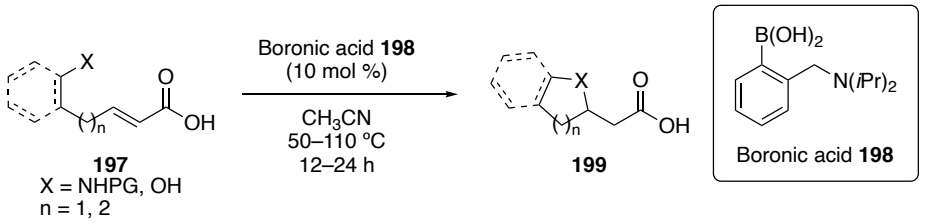
193 **191** **194**

このような背景のもと、温和かつ触媒的に進行する反応として、近年ホウ素試薬によるカルボン酸の触媒的活性化が注目を浴びている [40]。その先駆的な報告例は、山本らの BH_3•THF を触媒としたジエン **195** と不飽和カルボン酸 **187** との Diels–Alder 反応である（Scheme 24）[40a]。以下にその想定触媒サイクルを示す。まず、ボランとカルボン酸との反応により、求電子性の高まった活性種であるアシロキシボラン **I** が生じ、ジエンとの Diels–Alder 反応が進行する。ホウ素上で生成物と未反応のカルボン酸との交換が進行することで、触媒量のボランでも高い収率で反応が進行する。

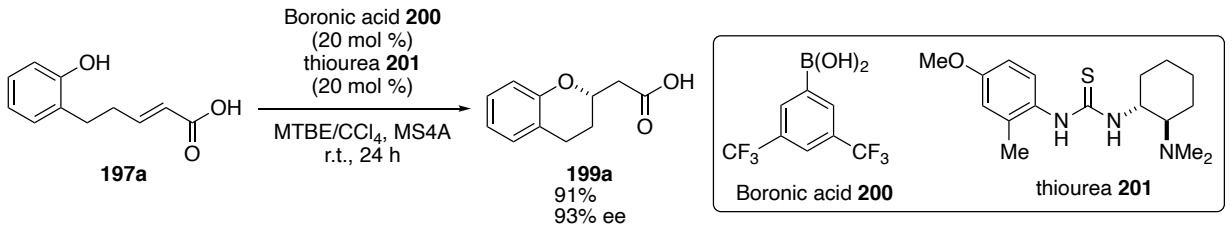


Scheme 24. BH_3•THF catalyzed Diels–Alder reaction of α,β-unsaturated carboxylic acid.

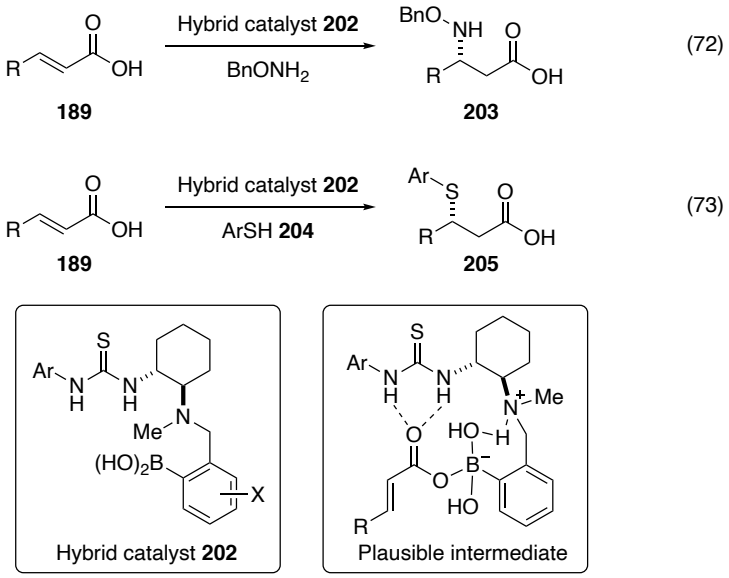
このようなホウ素触媒を用いた不飽和カルボン酸の求電子的活性化を経る反応として、竹本らはホウ素触媒により活性化された不飽和カルボン酸が良いマイケル受容体であることを利用し、アミンを有するボロン酸触媒 **198** を用いた分子内ヘテロマイケル付加反応を報告した（式 70）[40b]。本反応ではさらに、キラルチオウレア触媒 **201** を添加することで、フェノール性水酸基を有する不飽和カルボン酸の分子内不斉マイケル付加反応が可能であることも報告している（式 71）。またこの知見を基に、高度にデザインされたキラルチオウレア-アミン-ボロン酸触媒 **202** を開発し、分子間不斉ヘテロマイケル付加反応によるアミノ化反応 [40c, 40d] やチオエーテル化反応 [40e] に応用している（式 72, 73）。基質である不飽和カルボン酸はボロン酸に配位し、カルボニル基がチオウレア部位と水素結合を形成する中間体が想定されている。



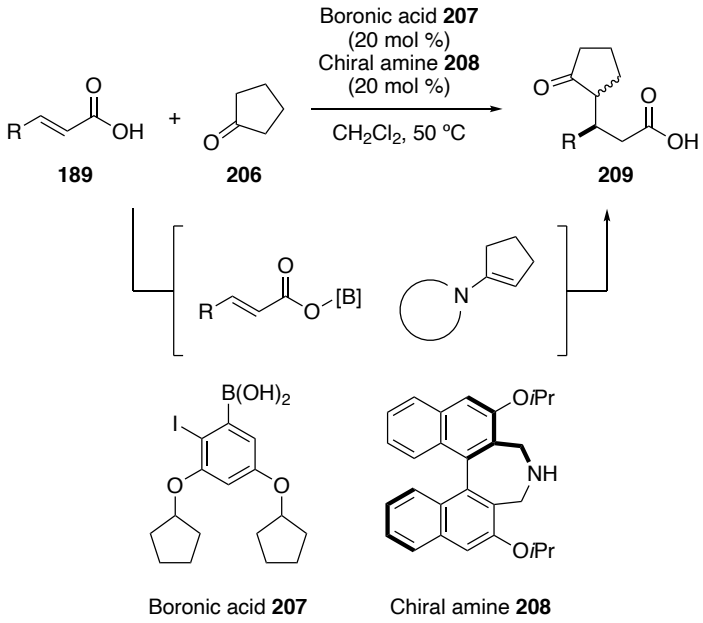
(70)



(71)



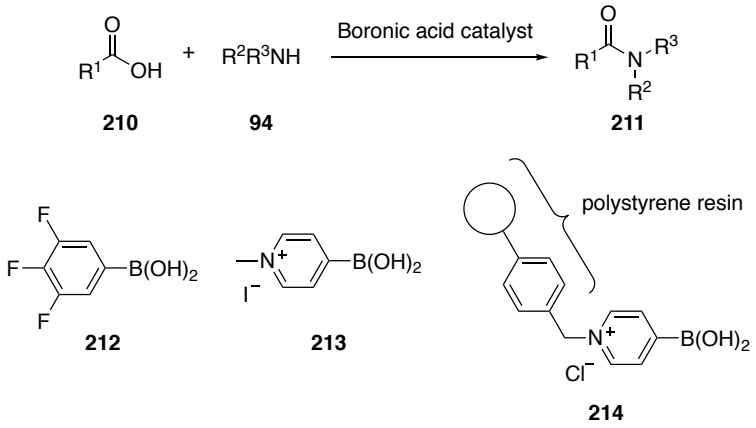
また、石原らはボロン酸触媒 **207** によるカルボン酸の活性化とキラルアミン触媒 **208** によるイミン形成を組み合わせた、不斉炭素-炭素結合形成反応を報告している（Scheme 25）[40f]。ボロン酸 **207** とアミン **208** のいずれかのみでは反応性が大きく低下し、両者の協働作用によって高い収率、選択性が得られることが明らかとなっている。



Scheme 25. Boronic acid/chiral amine dual catalyzed conjugate addition to α,β-unsaturated carboxylic acid.

アミド結合は医薬品等において重要な結合であるが、カルボン酸とアミンとの直接的な脱水縮合によるアミド構築には高温条件が必要である。それに対し、ホウ素触媒によるカルボン酸の活性化を経る反応では、比較的温和な反応条件でアミンとの脱水縮合が進行することから、様々な触媒が開発されている。山本らのグループは、アリールボロン酸を用いてもカルボン酸の活性化が可能であることを見出し、電子求引基の置換したフェニルボロン酸 **212** がカルボン酸とアミンとの脱水縮合によるアミド形成に有用であることを報告している（Scheme 26）[40g]。また、N-アルキルピリジ

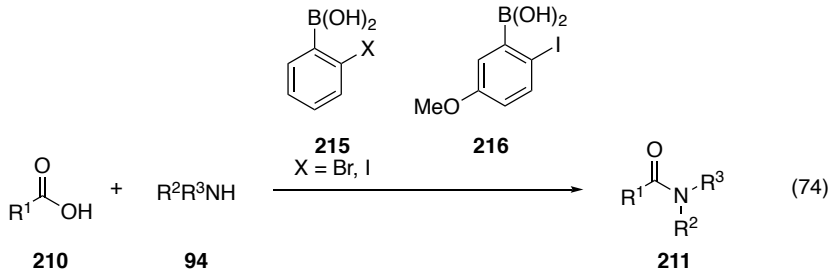
ニウムボロン酸 **213** がより高活性なアミド化触媒であるだけでなく、α-ヒドロキシカルボン酸とアルコールとのエステル化反応にも応用可能であることや、ポリスチレンレジンに担持したピリジニウムボロン酸 **214** が塩酸洗浄のみで繰り返しアミド化反応に使用可能な触媒であることを報告している [40h]。



210 **94** **211** **212** **213** **214**

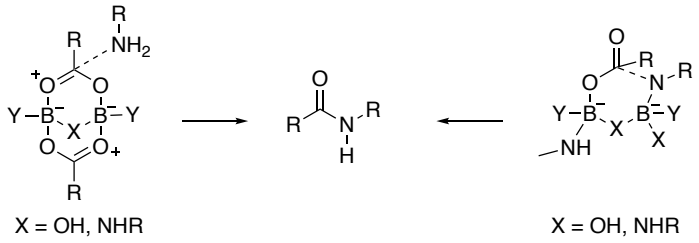
Scheme 26. Boronic acid catalyzed direct amidation between carboxylic acid and amine.

Hall らのグループは、山本らの条件では 110 ºC 程度の加熱条件が必要であるのに対し、オルト位にハロゲンを導入したフェニルボロン酸 **215** や **216** がより高活性な触媒であることを見出し、室温でのカルボン酸とアミンの脱水縮合を達成している（式 74）[40i, 40j]。

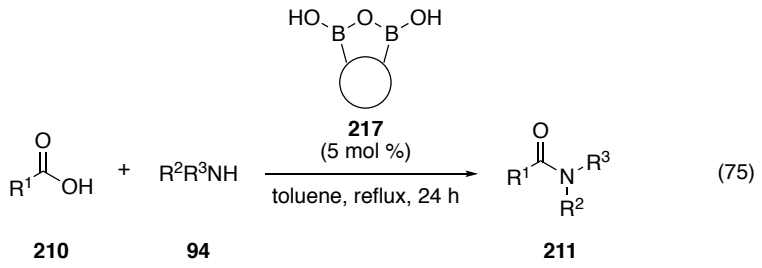


215 **216** **210** **94** **211**

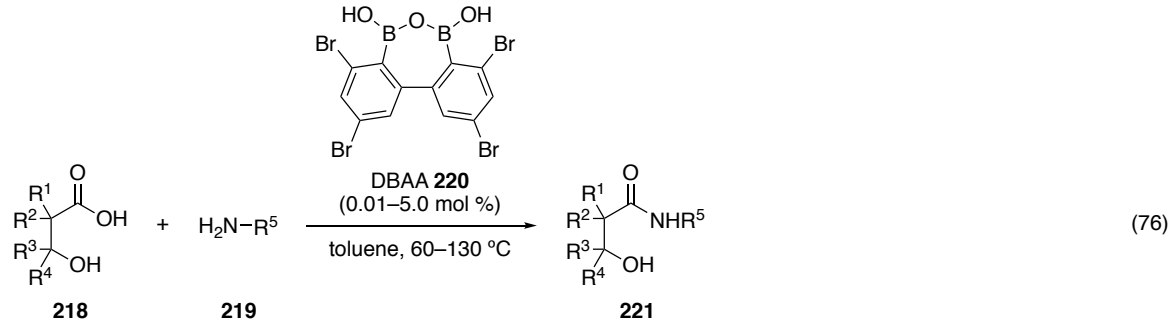
Whiting らは、ボロン酸を用いたアミド形成反応の反応機構を、NMR や X 線結晶構造解析、DFT 計算より考察し、Scheme 27 に示すボロン酸二分子と複数のカルボン酸の複合体が活性種であることを明らかにしている [40k]。またこの知見を基に、調製容易なポリスチレン担持ジボロン酸触媒 **217** を開発し、複数回使用しても活性が低下しないアミド化触媒であることを報告している（式 75）[40l]。

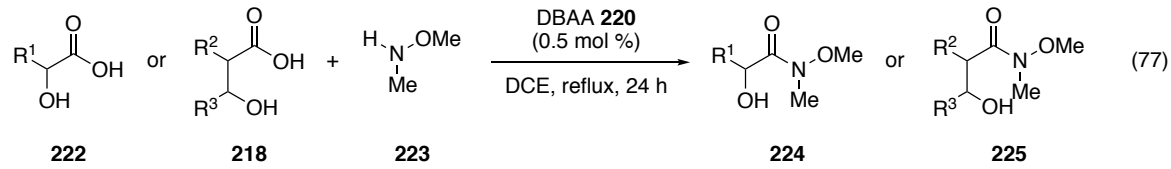


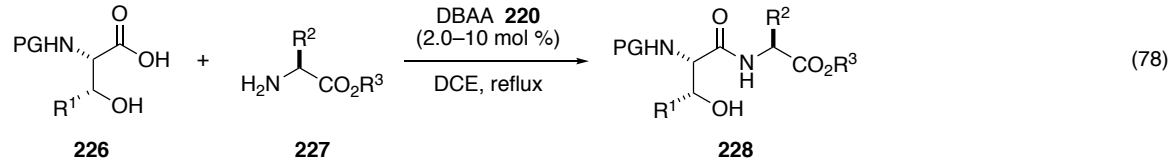
Scheme 27. Proposed intermediate of boronic acid catalyzed amidation reaction.



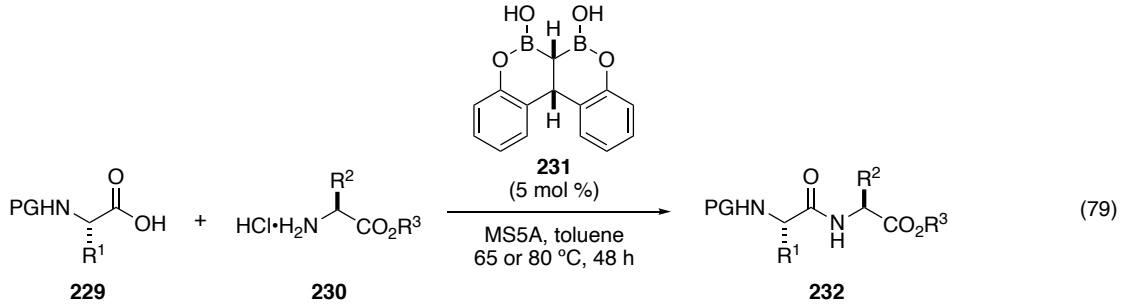
嶋田らは、ビフェニル由来のジボロン酸無水物（DBAA **220**）がβ-ヒドロキシカルボン酸 **218** とアミンとの脱水縮合に対して高活性な触媒であることを報告しており、触媒量を 0.01 mol %まで低減可能であることや、ムスカリン性アセチルコリン受容体阻害薬である tropikamide のグラムスケール合成が可能なことを明らかにしている（式 76）[40m]。また同触媒を用いて、ヒドロキシカルボン酸を基質とした Weinreb アミド合成 [40n] やペプチド合成 [40o] を達成している（式 77, 78）。





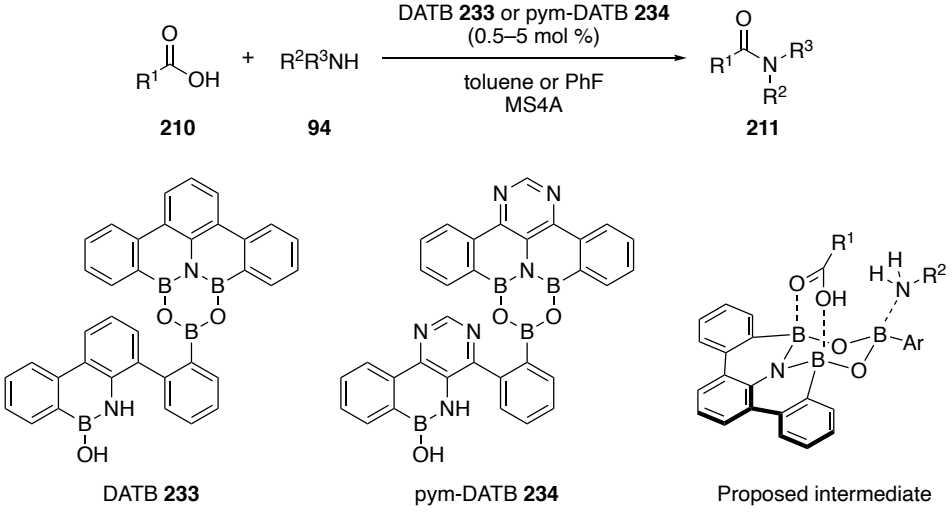


竹本らのグループは、ジェミナルジボロン酸 **231** がエピメリ化を伴わずペプチド縮合を効果的に触媒することを見出し、同様の手法でトリペプチドやテトラペプチド合成が可能であることを報告している（式 79）[40p]。室温での脱水縮合による触媒的ペプチド合成も合わせて報告している。



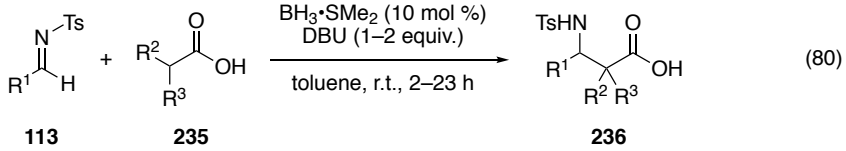
柴崎、熊谷らのグループは、ホウ素三原子を含む DATB 構造を有する触媒 **233** が脱水縮合による

アミド形成に有用な触媒であることを見出し、様々な官能基を有するカルボン酸とアミンの脱水縮合が可能であることや、ペプチド合成に応用可能であることを報告している（Scheme 28）[40q]。本反応では、NMR 実験によってカルボン酸をホウ素二原子で、アミンをホウ素一原子で活性化した中間体が提唱されている。また、より合成容易なピリミジンが置換した pym-DATB **234** を開発し、DATB **233** と同等の触媒活性を示すことを報告している [40r]。



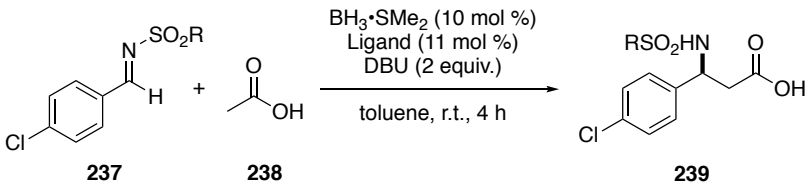
Scheme 28. Catalytic activity of DATB for dehydrative amidation.

上記のホウ素触媒による求電子的活性化を経る反応とは異なり、カルボン酸の求核的活性化を経る反応は清水、金井らによって初めて報告された [40s]。触媒量の BH_3•SMe_2、塩基として DBU を用い、室温でイミンとカルボン酸を反応させると、医薬品骨格やペプチドを含む様々な官能基が置換した基質においても、カルボン酸α位選択的にマンニッヒ型反応が進行し、β-アミノ酸誘導体が得られる（式 80）。また、ボランに対する適切なリガンドの添加が反応性やエナンチオ選択性に大きな影響を及ぼすことを合わせて報告している（Table 10）。

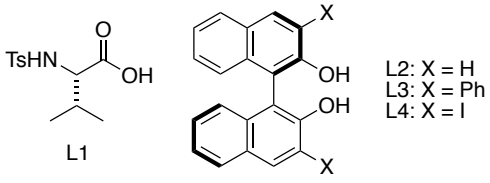


(80)

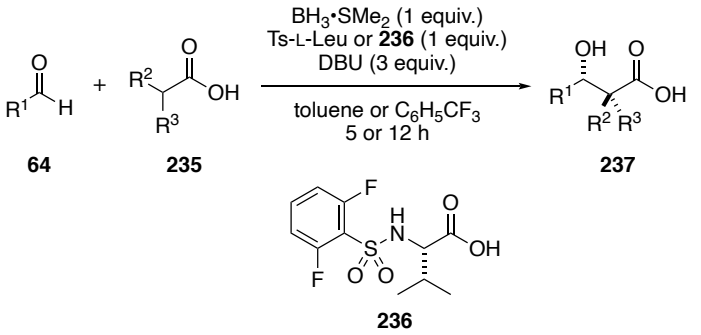
Table 10. Ligand effects for Mannich-type reaction catalyzed by BH_3•SMe_2.



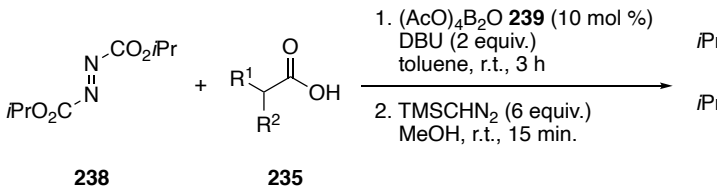
entry	R	Ligand	yield (%)	% ee
1	*p*Tol	L1	95	–28
2	*p*Tol	L2	19	–43
3	*p*Tol	L3	2	N.D.
4	*p*Tol	L4	72	81
5	*t*Bu	L4	95	90



清水、金井らは、本反応系をアルデヒド **64** とのカルボン酸選択的なアルドール反応へと応用している（式 81）[40t]。また澤村、清水らは、アゾジカルボキシレート **238** への付加によるカルボン酸のα-アミノ化反応を報告している（式 82）[40u]。ホウ素に対するキラルリガンドの添加により、中程度ながら不斉誘起が確認されており、本触媒系におけるアミノ酸の不斉合成の可能性を示唆している。



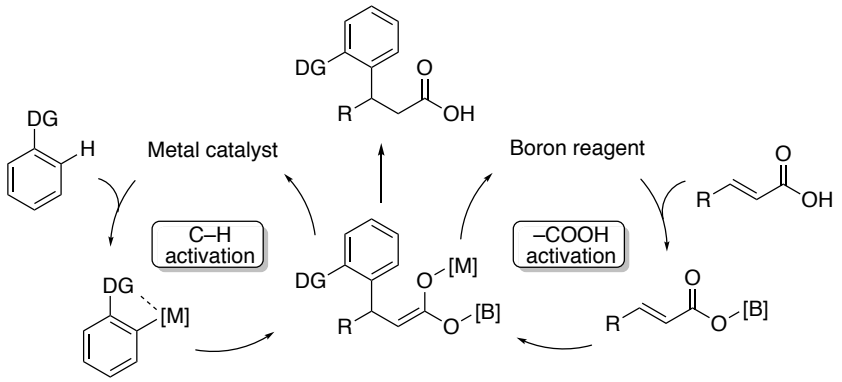
64 **235** **237** **236** (81)



238 **235** **240** (82)

第 2 節　ロジウム触媒とホウ素触媒の協働による不飽和カルボン酸への C–H 付加反応

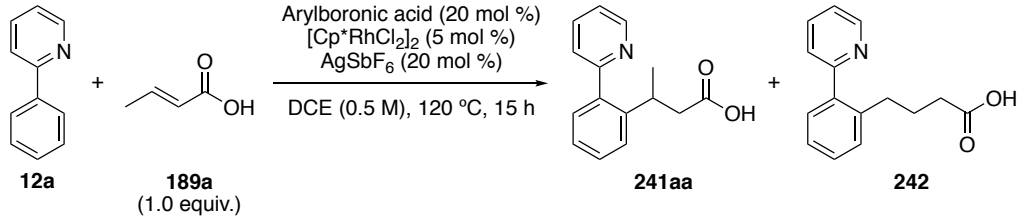
上述の先行例を基に筆者は、金属触媒による C–H 官能基化反応とホウ素触媒によるカルボン酸の求電子的活性化を組み合わせることで、いまだ適用例に制限のある不飽和カルボン酸への C–H 付加反応が可能になると考えた。以下に作業仮説を示す（Scheme 29）。金属触媒による C–H 活性化により生じるメタラサイクルが、ホウ素触媒によって活性化された不飽和カルボン酸へと付加することで、β位にアリール基が導入されたカルボン酸誘導体が効率的に合成可能と考えた。

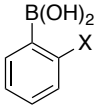
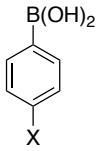
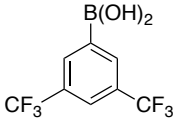
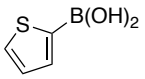


Scheme 29. Working hypothesis.

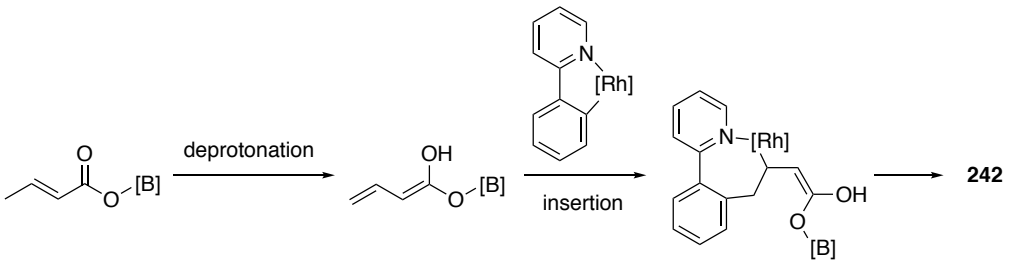
この仮説を基に、金属触媒として Cp*Rh(III)触媒、ホウ素触媒としてボロン酸を用い、2-フェニルピリジン **12a** とクロトン酸 **189a** をモデル基質として、反応条件の検討を行った（Table 11）。フェニルボロン酸存在下、DCE 中、120 ºC で反応を行うと、目的の C–H 付加体 **241aa** が 4%の収率で得られるとともに、**242** が副生成物として 6%の収率で得られた（entry 1）。**242** の推定生成機構を Scheme 30 に示す。フェニルボロン酸により活性化されたカルボン酸のγ位で脱プロトン化が進行し、ロジウム触媒による C–H 活性化によって生じるメタラサイクルが末端オレフィン部で反応することで、直鎖カルボン酸 **242** が得られたものと考えられる。反応の進行を確認したため、続いてボロン酸の置換基効果を調査した。メタ位に置換基を導入したフェニルボロン酸では、いずれの置換基においても副反応が抑制されたものの、収率は向上しなかった（entries 2–8）。パラ位にハロゲンを導入したフェニルボロン酸では、無置換の場合とほぼ同等の結果を与えた（entries 9–11）。他の電子求引基や電子供与基が置換したボロン酸では、メタ位置換と同様に副反応が抑制された（entries 12–16）。パラ位にトリフルオロメチル基が置換したボロン酸が最も良い反応性を示したが、その収率は 13%であった（entry 12）。トリフルオロメチル基が二つ置換したボロン酸では、副反応が競合し（entry 17）、チオフェンボロン酸でも低収率にとどまった（entry 18）。

Table 11. Screening of boronic acid catalysts.



entry	Arylboronic acid		**241aa** (%)[a]	**242** (%)[a]
1		X = H	4	6
2		X = F	6	N.D.
3		X = Br	8	N.D.
4		X = I	2	N.D.
5		X = CF_3	5	N.D.
6		X = Ac	10	N.D.
7		X = NH_2•HCl	N.D.	N.D.
8		X = OMe	9	N.D.
9		X = F	8	6
10		X = Cl	4	6
11		X = Br	6	6
12		X = CF_3	13	N.D.
13		X = NO_2	4	N.D.
14		X = CO_2Me	2	N.D.
15		X = Ac	4	N.D.
16		X = OMe	4	N.D.
17			5	5
18			5	N.D.

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

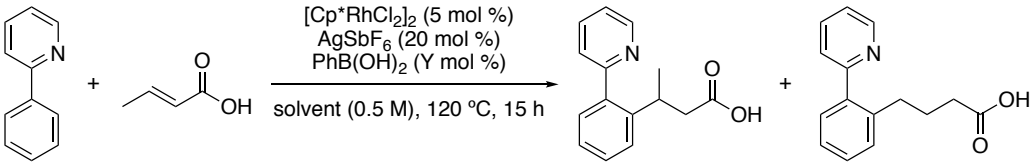


Scheme 30. Possible mechanism for generation of **242**.

続いて溶媒の検討を行った（Table 12）。トルエン、ジオキサン、TFE では DCE とほぼ同等の結果であった（entries 1–3）。一方、DMF を用いた場合では副反応を抑制し、収率が 19%まで向上した（entry 4）。本反応には高極性溶媒が適していると考え、DMSO を用いたところ、ロジウム触媒への配位により触媒が失活したためか反応は全く進行しなかったが（entry 5）、DMA を用いた際には DMF と同様に副反応を抑制し、収率が 15%まで向上した（entry 6）。次に、フェニルボロン酸の添加量を検討した。DCE を溶媒として、フェニルボロン酸の添加量を 50 mol %まで増加する

と、反応性は改善したものの、16%と低い収率であった（entry 8）。DMF を用いた場合にも、ボロン酸の添加量を増加すると収率の改善が見られたが、31%と低い収率にとどまった（entry 9）。

Table 12. Solvent effects.



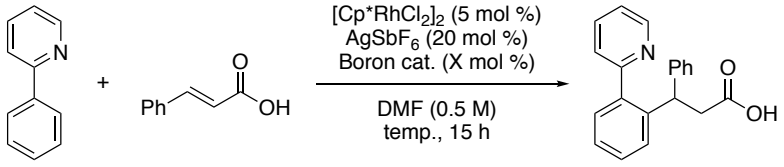
12a **189a** (1.0 equiv.) **241aa** **242**

entry	solvent	Y mol %	**241aa** (%)[a]	**242** (%)[a]
0	DCE	20	4	6
1	toluene	20	4	2
2	1,4-dioxane	20	8	5
3	TFE	20	4	2
4	DMF	20	19	N.D.
5	DMSO	20	N.D.	N.D.
6	DMA	20	15	N.D.
7	DCE	30	7	7
8	DCE	50	16	8
9	DMF	50	31	N.D.

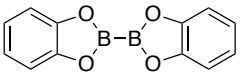
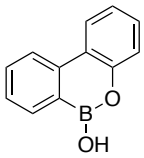
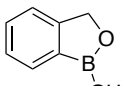
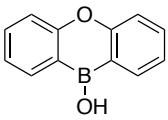
a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

クロトン酸を用いた場合では、脱プロトン化による反応性の低下が懸念されるため、基質をケイ皮酸 **189b** に変更して検討を行った（Table 13）。DMF 中、120 ºC でフェニルボロン酸を 50 mol % 用いて反応を行うと、**189a** の場合と比べ低いものの 19%収率で目的物 **241ab** が得られた（entry 1）。この際、反応後の溶液にピナコールを添加し、フェニルピナコールボランとしてフェニルボロン酸の残存量の確認を試みたが、NMR、GCMS においてフェニルピナコールボランは確認されなかった。本反応条件においては、トランスメタル化等の要因によって、フェニルボロン酸が分解していることが示唆された。そこでボロン酸の分解を抑制するため、反応温度を下げて反応を行ったが、120 ºC 以下の条件では反応は進行しなかった（entries 2–4）。次に、他のホウ素触媒を検討した。ホウ酸やホウ酸トリメチルでは反応は進行しなかった（entries 5, 6）。フェニルボロキシンを用いた場合には、反応は進行したものの、5%収率にとどまった（entry 7）。トランスメタル化による分解の抑制を期待し、*n*BuB(OH)$_2$ を用いたが、反応は進行せず（entry 8）、嵩高い Mes$_2$B(OH)$_2$ **243** を用いた場合でも低収率であった（entry 9）。その他、ビス（カテコラト）ジボロン **244** や様々なボロン酸誘導体を合成し反応に用いたが、目的物は得られなかった（entries 10–13）。また、清水、金井らの反応で用いられた(AcO)$_4$B$_2$O **239** や Lewis 酸触媒としても用いられる B(C$_6$F$_5$)$_3$ を検討したが、反応性が低下する結果となった（entries 14, 15）。

Table 13. Screening of boron catalysts.



12a **189b** (1.0 equiv.) **241ab**

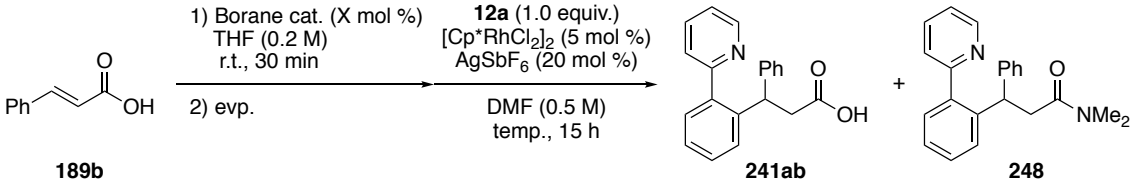
entry	Boron cat.	X mol %	temp. (ºC)	yield (%)[a]
1	$PhB(OH)_2$	50	120	19
2	$PhB(OH)_2$	50	100	N.D.
3	$PhB(OH)_2$	50	80	N.D.
4	$PhB(OH)_2$	50	60	N.D.
5	$B(OH)_3$	50	120	N.D.
6	$B(OMe)_3$	50	120	N.D.
7	$(PhBO)_3$	15	120	5
8	$nBuB(OH)_2$	50	120	N.D.
9	Mes_2BOH **243**	50	120	8
10	 **244**	25	120	N.D.
11	 **245**	50	120	N.D.
12	 **246**	50	120	N.D.
13	 **247**	50	120	<5
14	$(AcO)_4B_2O$ **239**	25	120	6
15	$B(C_6F_5)_3$	50	120	N.D.

a) Determined by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

ボロン酸誘導体では収率の向上が見込めなかったため、ボランを用いた検討を行った（Table 14）。清水、金井らの報告を参考に、BH_3•THF とカルボン酸 **189b** を事前に反応させ、溶媒を留去した後、2-フェニルピリジン **12a** とロジウム触媒、銀塩、DMF を加え、120 ºC で反応させたところ、目的の C–H 付加体 **241ab** が 25%の収率で得られ、同時に副生成物としてアミド **248** が 10%の収率で得られた（entry 1）。**248** は高温条件により DMF の分解が進行し、生じたジメチルアミンとカルボン酸 **189b** がホウ素存在下で脱水縮合したことによって生成したと考えられる。そこで反応温度を低下すると 80 ºC ではアミド **248** は生成せず、**241ab** が 31%の収率で得られることがわかった（entry 3）。60 ºC でも反応の進行は確認できたものの低収率であり（entry 4）、40 ºC では反応が進行しなかっ

た（entry 5）。反応温度 80 ºC で BH_3•THF の添加量を 10 mol %に低減すると収率が低下し（entry 6）、カルボン酸 **189b** に対して 1 当量用いたところ目的物は得られなかった（entry 7）。また、カテコールボランではほとんど目的物が得られず（entry 8）、ピナコールボランでは反応が進行しなかった（entry 9）。

Table 14. Optimization of reaction conditions using BH_3•THF.



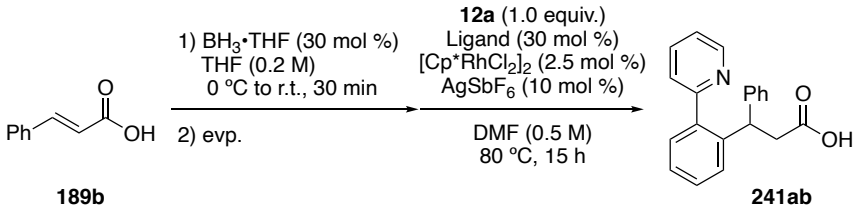
189b **241ab** **248**

entry	Borane cat.	X mol %	temp.	**241ab** (%)[a]	**248** (%)[a]
1	BH_3•THF	30	120	25	10
2	BH_3•THF	30	100	14	4
3	BH_3•THF	30	80	31	–
4	BH_3•THF	30	60	4	–
5	BH_3•THF	30	40	N.R.	–
6	BH_3•THF	10	80	14	–
7	BH_3•THF	100	80	N.R.	–
8	HBcat	50	80	3	–
9	HBpin	50	80	N.R.	–

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloethane as an internal standard.

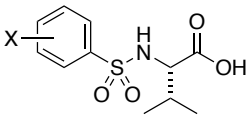
次に、BH_3•THF に対するリガンドを検討した（Table 15）。トシル保護バリン **249** を用いたところ、収率は 65%まで向上し、他のアミノ酸よりも優れたリガンドであることがわかった（entries 1–3）。続いて、バリンの保護基の検討を行った。電子求引基が置換したスルホンアミドや立体的に嵩高いスルホンアミドを検討したが、トシル基の場合とほぼ同等の結果であった（entries 4–7）。また、BINOL や 3,3'位にヨウ素、フェニル基が置換した BINOL（**256**, **257**）では反応がほとんど進行せず（entries 8, 10, 11）、3,3'位に臭素が置換した BINOL（**255**）では 7%と低収率であった（entry 9）。ジカルボン酸 **258** では反応性が低下し（entry 12）、BINSA **259** を添加した場合では反応が進行しなかった（entry 13）。いずれのリガンドを用いた場合でもラセミ体の生成物が得られた。

Table 15. Ligand screening for BH_3•THF.

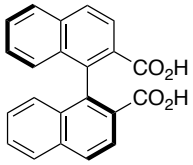


189b **241ab**

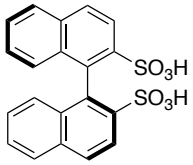
entry	Ligand	yield (%)[a]
0	–	31
1	Ts-L-Val (**249**)	65
2	Ts-L-Phe (**250**)	40
3	L-Pro	11
4	**251**	64
5	**252**	65
6	**253**	52
7	**254**	53
8	(S)-BINOL	trace
9	(S)-3,3'-Br-BINOL (**255**)	7
10	(S)-3,3'-I-BINOL (**256**)	trace
11	(S)-3,3'-Ph-BINOL (**257**)	trace
12	**258**	26
13	**259**	0



X = 4-NO_2 (**251**)
X = 2-NO_2 (**252**)
X = 2,4,6-Me (**253**)
X = 4-CF_3 (**254**)



258

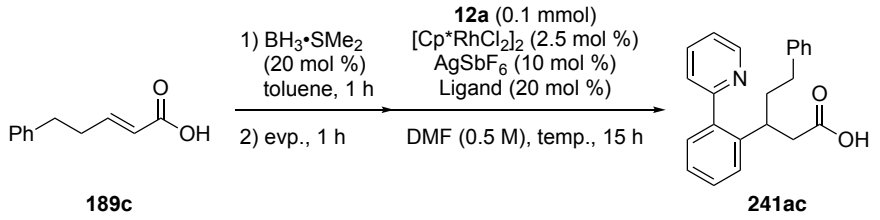


259

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

フェニル基よりアルキル基が置換した不飽和カルボン酸の方が良い反応性を示したため、**189c** を用いてリガンドを再度検討した（Table 16）。なお BH_3•THF を用いた場合では再現性に問題が生じたため、ホウ素触媒として BH_3•SMe_2 を用い、カルボン酸とボランを反応させる際にはトルエンを溶媒として以降の反応を行った。反応温度 80 ºC でトシル保護バリン **249** をホウ素に対するリガンドとして用いたところ、86%と高い収率で目的物が得られた（entry 1）。反応温度を 50 ºC としても反応は進行するものの 65%と収率が低下し（entry 3）、40 ºC では反応が進行しなかった（entry 4）。反応温度 50 ºC でリガンドを添加しない条件では収率が 7%と低下し、リガンドが反応性の向上に寄与していることを確認した（entry 5）。また、BINOL やウレア **260** を用いた場合でも低収率ではあるものの、反応の加速が確認された（entry 6, 7）。さらなる反応性向上のため、先に紹介した竹本らの触媒デザイン（式 72, 73）[40c, 40d, 40e] を参考に、新たなリガンドを合成することとした。筆者の反応においてもホウ素と相互作用するユニットとカルボニル基と相互作用するユニットを組み合わせたリガンドを用いることで反応性が向上すると考え、反応の加速効果が確認された BINOL とウレア **260** を組み合わせた **261** および **262** を合成した。BINOL とウレア **260** をメチレンで架橋した **261** では反応性が低下する結果となったが（entry 8）、直接結合した **262** では原料のカルボン酸 **189c** が消失し、86%と高い収率で目的物が得られた（entry 9）。ホウ素とカルボン酸との相互作用に加え、導入したウレアがカルボニル基と水素結合を形成することで反応性が向上したと考えられる（Figure 7）。新たに合成したリガンドにおいても、不斉誘導は確認されなかった。

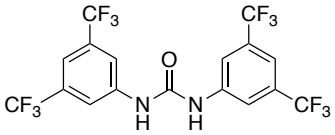
Table 16. Optimization of reaction conditions using carboxylic acid **189c**.



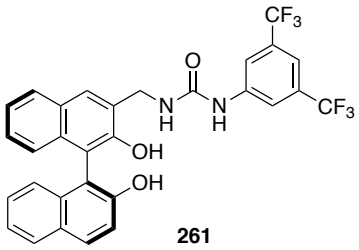
189c **241ac**

entry	Ligand	temp. (ºC)	yield (%)[a]
1	Ts-L-Val (**249**)	80	86
2	Ts-L-Val (**249**)	60	38
3	Ts-L-Val (**249**)	50	65
4	Ts-L-Val (**249**)	40	N.R.
5	–	50	7
6	(S)-BINOL	50	32
7	**260**	50	20
8	**261**	50	12
9	**262**	50	86

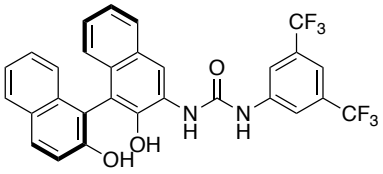
a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



260



261



262

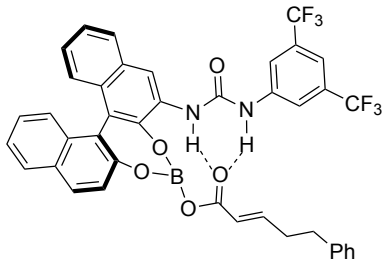
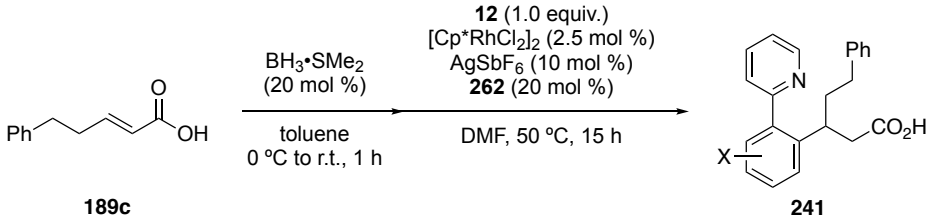
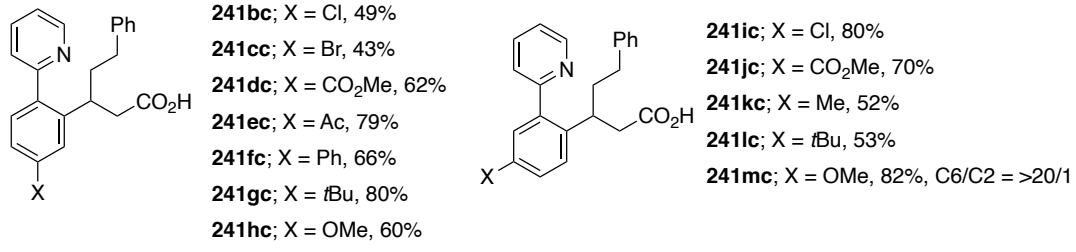


Figure 7. Plausible intermediate.

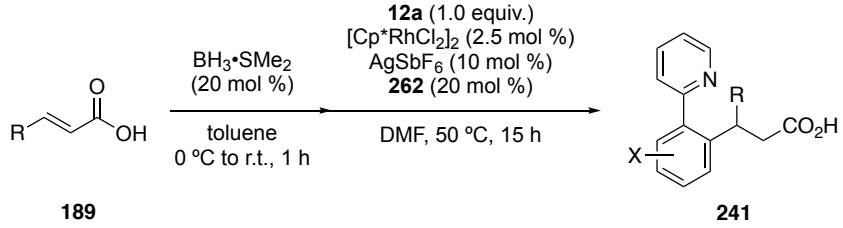
以上の検討から、**262** をホウ素に対する最適なリガンドとして基質適用範囲の検討を行った（Scheme 31）。2-フェニルピリジンのパラ位にハロゲンが置換した基質（**12b**, **12c**）でも、中程度の収率ではあるものの目的物が得られた。また、電子求引基であるエステル（**12d**）やアセチル基（**12e**）、フェニル基（**12f**）、電子供与基である *t*-ブチル基（**12g**）やメトキシ基（**12h**）が置換した基質では良好な収率で反応が進行した。メタ位に置換基を有する 2-フェニルピリジン（**12i**-**12m**）では、いずれも立体的に空いた 6 位で反応が進行し、中程度から良好な収率で目的物を与えた。メタ位にメトキシ基が置換した基質（**12m**）では、2 位で反応が進行した生成物も確認されたものの、その選択性は 20/1 以上と良好なものであった。

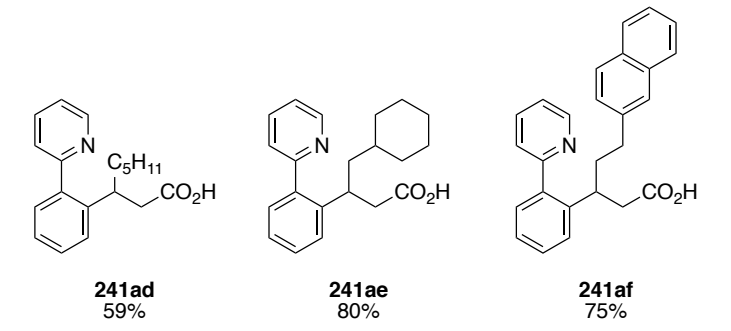




Scheme 31. Scope of pyridines.

不飽和カルボン酸上の置換基についても検討を行った（Scheme 32）。直鎖アルキル基（**189d**）や分岐アルキル基（**189e**）が置換した基質でも、問題なく反応が進行し、良好な収率で目的物が得られた。また、フェニル基をナフチル基に変更しても、収率を大きく損なうことなく C–H 付加体が生成した（**189f**）。

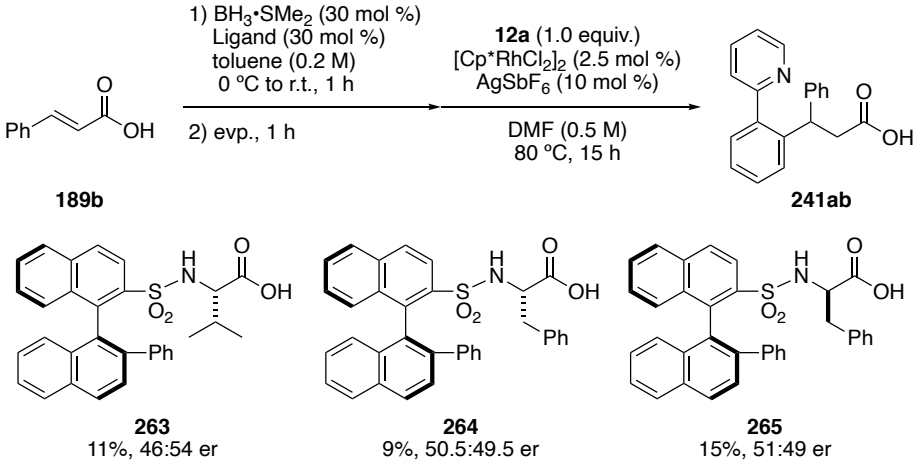




Scheme 32. Scope and limitation of carboxylic acids.

第 3 節　キラルリガンドを用いた不斉反応への応用

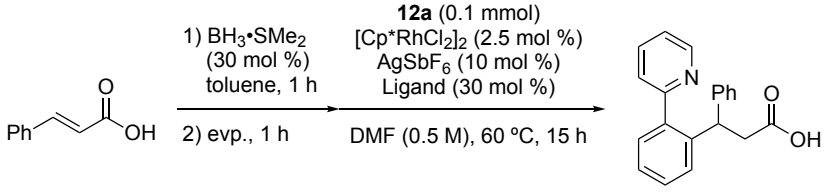
ホウ素触媒に対するリガンドの添加によって反応性に大きな影響があることがわかったので、続いて選択性についての影響を調査した。ケイヒ酸 **189b** を用いて、アミノ酸と BINOL より調製したリガンド **263**、**264**、**265** を検討したが、低収率かつ低い選択性であった。



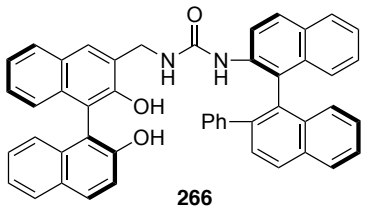
Scheme 33. Chiral ligand screening using cinnamic acid.

189b を用いた場合でも、トシル保護バリン **249** をリガンドとして用いることで反応性が向上し、反応温度 60 ºC でも 29%の収率で目的物が得られたので（Table 16, entry 1）、反応温度を 60 ºC としてウレアを組み込んだリガンドの検討を行った。**261** では反応が進行しなかった（entry 2）。先の検討で最も良い結果を示した **262** では、トシル保護バリンとほぼ同等の結果を与えた（entry 3）。BINOL 骨格を二つ導入した **266** を新たに合成し、反応に用いたが、目的物は得られるもののラセミ体を与える結果となった（entry 4）。

Table 16. Ligand screening using carboxylic acid **189b**.



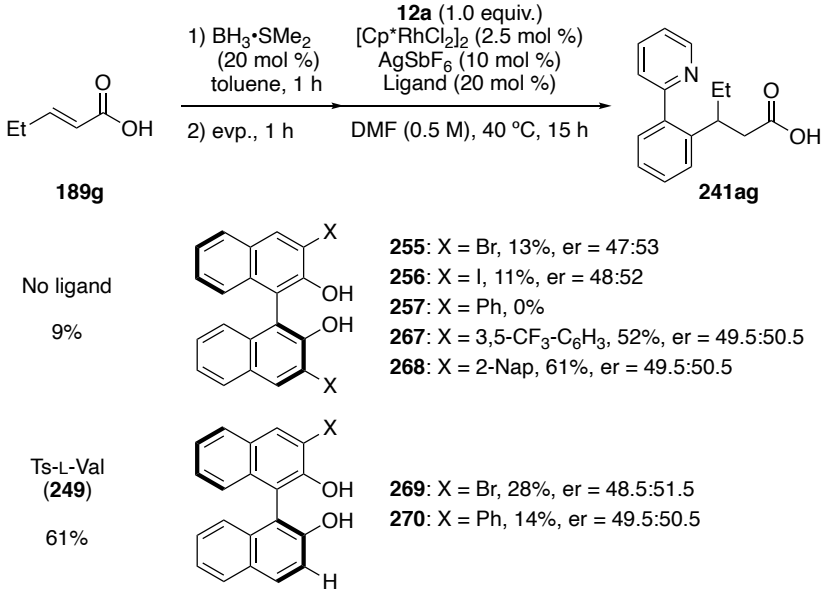
entry	Ligand	yield (%)[a]	er
1	Ts-L-Val (**249**)	29	50:50
2	**261**	N.D.	–
3	**262**	20	50:50
4	**266**	15	50:50



a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

次に立体の異なるカルボン酸 **189g** を用いて検討を行った（Scheme 34）。**189g** の場合では、反応温度 40 ºC においてリガンドの添加効果が顕著に見られ、リガンドを用いない条件では 9%だった

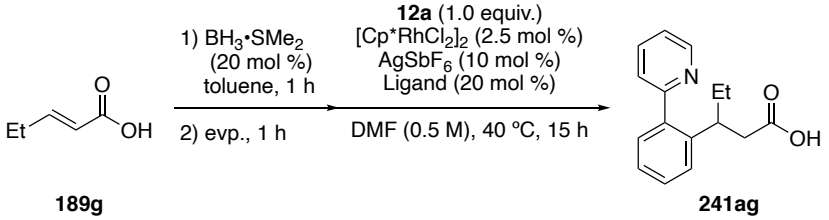
収率が、トシル保護バリンを用いることで 61%まで向上した。そこで反応温度を 40 ºC として、BINOL リガンドを検討した。3,3'位にハロゲンが置換した BINOL（**255**, **256**）やフェニル基が置換した **257** を用いた場合では、反応性が低下した。一方で、電子求引基が置換したアリール基を導入した **267** やナフチル基が置換した **268** では、反応性は向上し、それぞれ 52%、61%で目的物が得られたものの、選択性はほとんど発現しなかった。非対称な **269** や **270** では、反応は進行したものの、やはり選択性は発現しなかった。

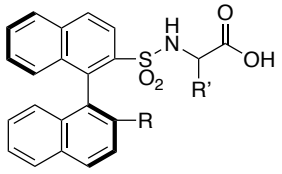


Scheme 34. Screening of BINOL ligands using carboxylic acid **189g**.

続いて、アミノ酸と BINOL より調製したリガンドを検討したが、嵩高いためか 40 ºC ではほとんど反応が進行しなかった（Table 17）。**263** を用いた際に反応温度を 50 ºC まで昇温したところ、76%収率で目的物が得られたが、低い選択性であった（entry 2）。

Table 17. Screening of chiral binaphthylsulfonyl protected amino acid ligand.



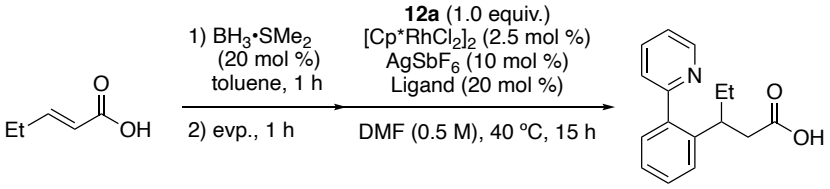


entry	R	R'	yield (%)[a]	er
1 (**263**)	Ph		trace	–
2 (**263**)[b]	Ph		76	48.5:51.5
3 (**264**)	Ph		trace	–
4 (**265**)	Ph		trace	–
5 (**271**)	OMe		trace	–

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
b) At 50 ºC.

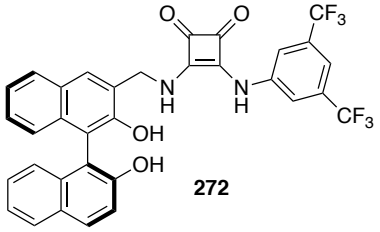
続いて、ウレアを組み込んだリガンドの検討を行った（Table 18）。**261** や **262** は良好な反応性を示したものの、ラセミ体が得られる結果となった（entries 1, 2）。**266** では反応性が低下し、目的物が得られなかった（entry 3）。**261** のウレア部分をスクアラミド骨格に置換した **272** を用いたところ、中程度の収率で目的物が得られたものの、選択性は発現しなかった（entry 4）。

Table 18. BINOL-urea ligand screening.



189g **241ag**

entry	Ligand	yield (%)[a]	er
1	**261**	72	49:51
2	**262**	76	49.5:50.5
3	**266**	N.D.	–
4	**272**	66	50:50



272

a) Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

結語

以上筆者は、Cp*Co(III)触媒と Cp*Rh(III)触媒を用いたプロトン移動型による C–H 官能基化反応の開発に従事した。本研究の成果を総括すると以下のようになる。

1. Cp*Co(III)触媒を用いて、選択性や基質一般性に優れたアルキンへの付加によるピロールの C–H アルケニル化反応を開発した。3 位に置換基を有する非対称なピロールでは、高い 5 位選択性で反応が進行し、対応するロジウム触媒との比較から、この選択性が Cp*Co(III)触媒に特有のものであることを明らかとした。本成果は、*Organic Letters* 誌に公表した [41]。

2. Cp*Co(III)触媒による、イミンと活性化されていないアルケンを用いたホモアリルアミン合成を開発した。いくつかの比較実験より、本反応は Cp*Co(III)触媒が Lewis 酸触媒として機能するイミノエン反応であることが示唆され、主に C–H 官能基化反応に用いられている Cp*Co(III)触媒が、高活性な Lewis 酸触媒として機能することを明らかとした。本成果は、*Chemistry Letters* 誌にて公表した [42]。

3. Cp*Co(III)触媒を用いて、イミデートを保持した C–H アリル化反応を開発し、続くイミデートを利用した変換によって、本反応が複雑な複素環化合物合成へと応用可能であることを示した。また、ビニルシクロプロパンを用いたアリル化反応では、触媒構造の最適化を行い、嵩高い Cp 配位子が置換したコバルト触媒を用いることで高い *Z* 選択性を実現した。本成果は、*The Journal of Organic Chemistry* 誌にて公表した [43]。

4. Cp*Rh(III)触媒とホウ素触媒の協働系において、温和な条件で進行する不飽和カルボン酸への C–H 付加反応による効率的なカルボン酸誘導体の合成法を開発した。ホウ素触媒に対する適切なリガンドを用いることで、高い反応性を実現した。

以上の成果は、Cp*Co(III)触媒と Cp*Rh(III)触媒を用いたプロトン移動型による効率的な分子変換法を提供するものである。これらの反応が、持続可能な社会の実現に向け、高付加価値分子の効率的合成の一助になれば幸いである。

Experimental Section

General Information

General: Reported melting points were uncorrected. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer and absorbance bands are reported in wave numbers (cm^{-1}). NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for ^1H NMR and 98.52 MHz for ^{13}C NMR, JOEL JNM-ECX400 spectrometers, operating at 395.88 MHz for ^1H NMR and 99.55 MHz for ^{13}C NMR, and JNM-ECA500 spectrometers, operating at 500.16 MHz for ^1H NMR and 125.77 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts 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), CHD_2CN (1.94 ppm for ^1H NMR), C_6HD_5 (7.15 ppm for ^1H NMR), C_6D_6 (128.06 ppm for ^{13}C NMR), and CHD_2OD (3.31 ppm for ^1H NMR) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. Silica gel column chromatography was performed with Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh) or Wakogel® C-200. Gel permeation chromatography was performed with YMC LC-forte/R using $CHCl_3$ as an eluent.

Materils: CH_3CN was distilled from P_2O_5 and stored over activated molecular sieves 3A before use. 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, CH_2Cl_2 (Wako Ltd., deoxydeized grade), 1,2-dichloroethane (Kanto Ltd., super dehyderated grade), and 1,4-dioxane (Wako Ltd., super dehydrated grade) were used without further manipulation unless otherwise stated. $[Cp^*Co(C_6H_6)](PF_6)_2$ **21**[8] and $Cp^*Co(CO)I_2$ **24**[45] was synthesized according to the literature. Alkyne **56c**, **56d**, **56e**, **56f**, **56g**, **56h**, **56l** were prepared from corresponding arylbromides and 3-butynoic acid according to the literature[46]. Alkene **65e**[47], **65f**[48] and **65g**[49] were synthesized according to the literature. The other alkynes and alkenes were commercially available and distilled under reduced pressure before use. 3-Phenylpyrrole[50] and 3-acetylpyrrole[51], Imines **113a-113f**[52], Imidates **132**[33h], vinylcyclopropanes **172a**[53], **172b**[54], and **172c**[53], 2-Aryl pyridine **12b–12m**[55] were synthesized according to the literature. α,β-Unsaturated carboxylic acid **189c**, **189e**, **189f** were prepared from corresponding aldehyde according to the literature[56]. All other reagents were commercially available and used as received.

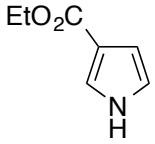
Chapter I

Preparation of $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$[57]

To a stirred solution of $Cp^*Co(CO)I_2$ (500 mg, 1.0 mmol) in CH_3CN (35 mL, 0.03 M) was added $AgSbF_6$ (720 mg, 2.1 mmol) at once. After 10 min with stirring, white precipitates were filtered off through celite, and washed with CH_3CN. The filtrate was evaporated, and the resulting dark purple solid was dissolved in CH_3CN (15 mL). Then Et_2O (30 mL) was added, and the resulting red purple precipitates were collected by filtration, washed with Et_2O (10 mL x 3), and dried in vacuo to afforded $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ (715 mg, 0.91 mmol, 91%) as a red purple solid. ^1H NMR (CD_3CN, 400 MHz) d 1.38 (s, 15H), 1.98 (s, 9H).

Preparation of Pyrrole Derivatives

Ethyl 1*H*-pyrrole-3-carboxylate[58]

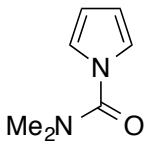


To a stirred solution of pyrrole-3-carboxylic acid (444.4 mg, 4.0 mmol) and DCC (734.5 mg, 3.6 mmol) in THF (13.3 mL) were successively added EtOH (2.8 mL) and DMAP (48.9 mg, 0.40 mmol). The resulting mixture was stirred at 60 ºC for 10 h. After the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, white precipitates were filtered and washed with AcOEt. After evaporation of the filtrate, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give a brown oil (280.7 mg, 2.0 mmol, 50%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) d 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.76-6.77 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 8.56 (brs, 1H).

General procedure of dimethylcarbamoyl-protection of pyrroles

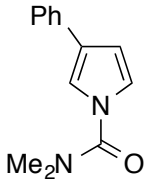
N,*N*-dimethylcarbamoyl chloride (6.5 g, 60 mmol) was added to a stirred solution of pyrrole (2.7 g, 40 mmol), NaOH (4.0 g, 100 mmol) and $NBu_4 \cdot HSO_4$ (1.4 g, 4.0 mmol) in CH_2Cl_2 (160 mL). The resulting mixture was stirred at reflux for 3 h. After the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, saturated NH_4Cl *aq*. was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were washed brine, and dried over Na_2SO_4. After fitration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give **55a** (4.8 g, 35 mmol, 88%) as a colorless solid. Compound **55b**, **55c**, and **55d** were synthesized by the same procedure using corresponding substituted pyrroles.

N,*N*-dimethyl-*1H*-pyrrole-1-carboxamide (55a)[59]



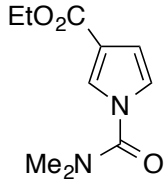
a colorless solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.10 (s, 6H), 6.24 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 38.2, 110.1, 120.3, 154.4.

N,N-dimetyl-3-phenyl-1H-pyrrole-1-caboxamide (55b)



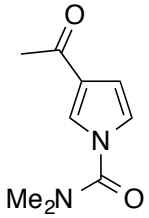
an orange solid (613 mg, 73% in 3.9 mmol scale); mp 131.1-132.5 ºC; IR (KBr) *v* 3113, 1677, 1494, 1452, 1394, 1207, 763, 695 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.13 (s, 6H), 6.56 (dd, *J* = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 3.2, 2,2 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.53-7.54 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 38.7, 109.0, 116.7, 121.6, 125.4, 126.3, 126.6, 128.7, 134.5, 154.6; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{13}H_{14}ON_2Na^+$[M+Na^+]: 237.0998, found: 237.1000.

ethyl 1-(dimethylcarbamoyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (55c)



a colorless solid (389 mg, 92% in 2.0 mmol scale); mp 55.5-56.3 ºC; IR (KBr) *v* 3126, 1711, 1678, 1491, 1408, 1264, 1217, 1194, 1141, 771, 751 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.10 (s, 6H), 4.29 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 3.1, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.0, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3, 38.5, 60.0, 110.8, 118.3, 121.2, 125.1, 153.5, 164.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{10}H_{14}O_3N_2Na^+$[M+Na^+]: 233.0897, found: 233.0898.

3-acetyl-N,N-dimethyl-1H-pyrrole-1-carboxamide (55d)



a color less solid (336 mg, 93% in 1.9 mmol scale); mp 45.8-46.3 ºC; IR (KBr) *v* 3450, 3121, 1700, 1673, 1490, 1404, 1203, 986, 848, 748, 693, 622 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 6.66 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 3.4, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 2.1, 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 27.1, 38.5, 109.8, 121.7, 125.2, 127.1, 153.4, 193.3; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_9H_{12}O_2N_2Na$ [M+Na^+]: 203.0791, found: 203.0796.

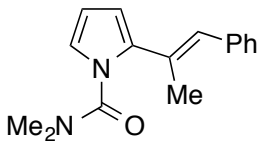
General procedure of Cp*Co catalyzed C–H alkenylation

Conditions A: To a dried screw-capped vial were added pyrrole **55** (0.60 mmol), alkyne **56** (0.72 mmol, 1.2 equiv.), $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ **25** (11.8 mg, 0.015 mmol, 2.5 mol %), KOAc (1.5 mg, 0.015 mmol, 2.5 mol %) and toluene (3.0 mL) under Ar atmosphere in a glove box. The vial was capped and heated at 60 ℃ for 20 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, saturated with EDTA・2Na *aq* was added under air. After dilution with CH_2Cl_2, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and

evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give corresponding product **57** and **58** as a mixure. Yields were determined at this stage as a combined yield of the regioisomers. The pure major isomer **57** for characterization was obtained by further purification with silica gel column chromatography or recrystallization.

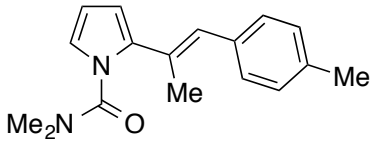
Conditions B: To a dried screw-capped vial were added pyrrole derivative **55** (0.30 mmol), alkyne **56** (0.36 mmol, 1.2 equiv.), $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ **25** (11.8 mg, 0.015 mmol, 5 mol %), KOAc (1.5 mg, 0.015 mmol, 5 mol %) , and PivOH (3.1 mg, 0.03 mmol, 10 mol %) in 1,4-dioxane (1.5 mL) under Ar atmosphere in a glove box. The vial was capped and heated at 80 ℃ for 20 h with stirring. The same workup as Conditions A afforded corresponding product **57** and **58**.

(*E*)-*N*,*N*-dimethyl-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57aa)



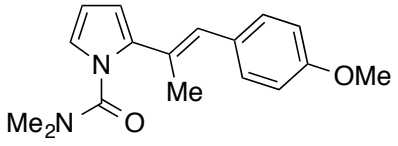
a yellow oil (141.7 mg, 93%); IR (neat) *v* 2926, 1694, 1491, 1443, 1392, 1275, 1235, 1119, 1060, 758, 712 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.87 (brs, 6H), 6.25 (dd, *J* = 3.5, 3.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 6.51 (brs, 1H), 6.88 (dd, *J* = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.5, 37.2 (brs), 109.7, 109.8, 121.4, 126.3, 126.4, 128.1, 128.2, 128.9, 136.3, 137.6, 155.0; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{16}H_{18}ON_2Na^+$ [M+Na^+]: 277.1311, found: 277.1308.

(*E*)-*N*,*N*-dimethyl-2-(1-(4-tolyl)prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ac)



a yellow oil (141.7 mg, 88%); mp 52.9-54.0 ºC; IR (KBr) *v* 2917, 2362, 1685, 1542, 1508, 1489, 1456, 1396, 1277, 708 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.85 (brs, 6H), 6.24 (dd, *J* = 3.5, 3.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (brs, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 17.6, 21.2, 37.4 (brs), 109.7, 109.7, 121.4, 126.4, 127.6, 128.9, 128.9, 134.8, 136.3, 136.6, 155.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{17}H_{20}ON_2Na^+$ [M+Na^+]: 291.1468, found: 291.1469.

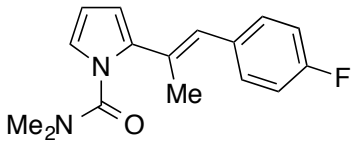
(*E*)-2-(1-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-2-yl)-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ad)



The crude mixture was purified by gel permeation chromatography after silica gel column chromatography to give a brown solid (136.5 mg, 80%); mp 106.0-107.6 ºC; IR (KBr) *v* 3117, 2935, 1682, 1604, 1508, 1388, 1246, 1178, 1035, 745 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHZ) δ 2.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.85 (brs, 6H), 3.83 (s, 3H), 6.24 (dd, *J* = 3.7, 3.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.86 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.6, 37.2 (brs), 55.2, 109.5, 109.7, 113.6, 121.2, 126.0, 126.7, 130.2, 130.3, 136.6, 155.2, 158.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for

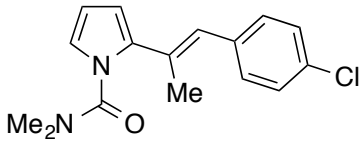
$C_{17}H_{20}O_2N_2Na^+$ [M+Na^+]: 307.1417, found: 307.1416.

(*E*)-2-(1-(4-fluorophenyl)prop-1-en-2-yl)-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ae)



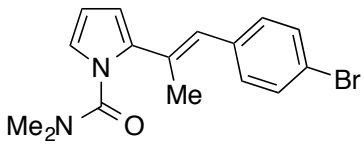
a colorless solid (152.0 mg, 93%); mp 94.3-94.9 ºC; IR (KBr) *v* 2921, 1686, 1505, 1391, 1217, 865, 728 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.88 (brs, 6H), 6.25 (dd, *J* = 3.4, 3.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (brs, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.5, 37.3 (brs), 109.8, 109.9, 115.1 (d, $^2J_{CF}$ = 22 Hz), 121.5, 125.2, 128.2, 130.5 (d, $^3J_{CF}$ = 7.6 Hz), 133.7 (d, $^4J_{CF}$ = 2.9 Hz), 136.2, 155.1, 161.3 ($^1J_{CF}$ = 249.9 Hz); HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{16}H_{17}ON_2FNa^+$[M+Na^+]: 295.1217, found: 295.1217.

(*E*)-2-(1-(4-chlorophenyl)prop-1-en-2-yl)-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57af)



a colorless solid (157.7 mg, 91%); mp 98.0-98.2 ºC; IR (KBr) *v* 2931, 1685, 1489, 1391, 1269, 1230, 869, 725 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.89 (brs, 6H), 6.25 (dd, *J* = 3.4, 3.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (brs, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 17.6, 37.2 (brs), 109.9, 110.2, 121.7, 125.1, 128.4, 129.0, 130.2, 132.2, 136.1, 136.2, 155.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{16}H_{17}ON_2ClNa^+$ [M+Na^+]: 311.0922, found: 311.0923.

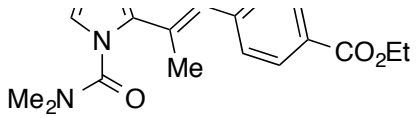
(*E*)-2-(1-(4-bromophenyl)prop-1-en-2-yl)-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ag)



a colorless solid (175.9 mg, 88%); mp 93.0-95.0 ºC; IR (KBr) *v* 3124, 2929, 1684, 1487, 1390, 1269, 1230, 869, 724 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.88 (brs, 6H), 6.25 (dd, *J* = 3.5, 3.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.42 (brs, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.6, 37.3 (brs), 109.9, 110.2, 120.3, 121.7, 125.1, 129.1, 130.5, 131.3, 136.1, 136.6, 155.0; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{16}H_{17}ON_2BrNa^+$ [M+Na^+]: 355. 0417, found: 355.0418.

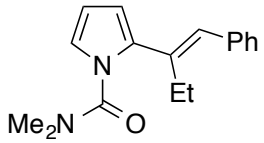
ethyl (*E*)-4-(2-(1-dimethylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-2-yl)prop-1-en-1-yl) benzoate (57ah)

The crude mixture was purified by gel permeation chromatography after silica gel column chromatography to give a yellow oil (158.6 mg, 81%).; IR (neat) *v* 2980, 1695, 1604, 1446, 1392, 1275, 1179, 1106, 768, 722 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.88 (brs, 6H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (dd, *J* = 3.5, 3.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (brs, 1H), 6.89 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3, 17.8, 37.4 (brs), 60.9, 109.9, 110. 6, 122.0, 125.3, 128.2, 128.8, 129.5, 130.3, 136.0, 142.2, 155.0, 166.4;



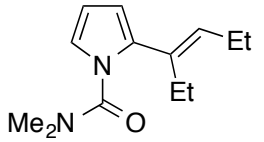
HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{22}N_2O_3Na^+$ [M+Na$^+$]: 349.1523, found: 349.1519.

(*E*)-*N*,*N*-dimethyl-2-(1-phenylbut-1-en-2-yl)-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ai)



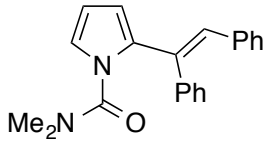
an orange solid (138.1 mg, 86%); mp 82.5-83.0 ºC; IR (KBr) *v* 2929, 1691, 1490, 1437, 1397, 1265, 717, 700 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (brs, 6H), 6.26 (dd, *J* = 3.3, 3.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (brs, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H) 7.21-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.2, 23.6, 37.4 (brs), 109.7, 109.9, 121.5, 126.0, 126.5, 128.2, 128.5, 134.7, 135.0, 137.6, 155.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{17}H_{20}ON_2Na^+$ [M+Na$^+$]: 291.1468, found: 291.1468.

(*E*)-2-(hex-3-en-3-yl)-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57aj)



an orange oil (111.9 mg, 85%); IR (neat) *v* 2965, 1693, 1491, 1455, 1393, 1269, 1111, 714 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.16 (dq, *J* = 7.5, 7.3 Hz, 2H), 2.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (brs, 6H), 5.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 3.3, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.1, 14.3, 21.2, 23.1, 37.1 (brs), 108.5, 109.2, 120.3, 128.7, 132.0, 134.9, 155.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{13}H_{20}ON_2Na^+$ [M+Na$^+$]: 243.1468, found: 243.1268.

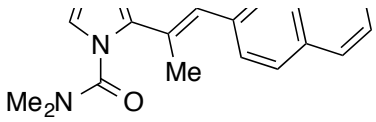
(*E*)-2-(1,2-diphenylvinyl)-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ak)



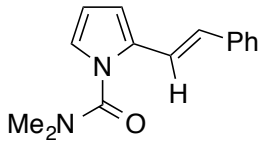
a yellow solid (82.6 mg, 87%); mp 129.8-130.0 ºC; IR (KBr) *v* 3109, 1682, 1490, 1440, 1391, 1271, 1122, 1060, 762, 746, 694 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.68 (brs, 6H), 6.22 (dd, *J* = 3.4, 3.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 3.4, 1.7, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 36.5 (brs), 38.1 (brs), 109.6, 112.6, 121.8, 126.7, 127.7, 127.9, 128.1, 129.4, 130.0, 133.6, 136.2, 137.0, 138.4, 154.2, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{21}H_{20}ON_2Na^+$ [M+Na$^+$]: 339.1468, found: 339.1466.

(*E*)-*N*,*N*-dimethyl-2-(1-(naphthalen-2-yl)prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ai)

a colorless solid (66.9 mg, 73%); mp 93.6-94.1 ºC; IR (KBr) *v* 2925, 1684, 1491, 1442, 1394, 1276, 1120, 1063, 867, 819, 755, 723 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.91 (brs, 6H), 6.27 (dd, *J* = 3.5, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 3.5, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.90 (dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.80-7.82 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 17.8, 37.4 (brs), 109.8, 110.0, 121.6, 125.8, 126.2, 126.4, 127.4, 127.6, 127.7, 127.9, 128.7, 132.1, 133.3, 135.2, 136.4, 155.2, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{20}ON_2Na^+$ [M+Na$^+$]: 327.1468, found: 327.1468.

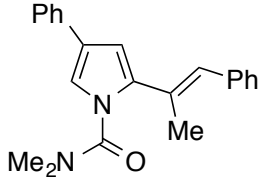


(*E*)-*N*,*N*-dimethyl-2-styryl-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ab)



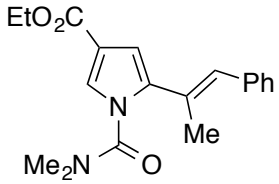
a yellow oil (59.3 mg, 82%); IR (neat) *v* 3026, 2930, 1694, 1489, 1455, 1391, 1276, 1107, 719, 693 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.00 (brs, 6H), 6.25 (dd, *J* = 3.4, 3.3 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.02-7.24 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 37.9 (brs), 108.6, 110.5, 117.5, 121.0, 126.1, 127.0, 127.3, 128.6, 132.0, 137.4, 154.5; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{15}H_{16}ON_2Na^+$ [M+Na^+]: 263.1155, found: 263.1155.

(*E*)-*N*,*N*-dimethyl-4-phenyl-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrrole-1-carboxamide (57ba)



a yellow oil (168.5 mg, 85%); IR (neat) *v* 3029, 2926, 1694, 1489, 1444, 1393, 1198, 750, 696 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.93 (brs, 6H), 6.57 (brs, 1H), 6.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 6H), 7.51-7.56 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.5, 37.4 (brs), 107.9, 117.7, 125.1, 125.7, 126.1, 126.6, 126.8, 128.1, 128.2, 128.6, 128.9, 134.4, 137.3, 137.4, 154.7; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{23}ON_2^+$[M+H^+]: 331.1805, found: 331.1811.

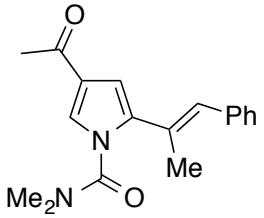
ethyl (*E*)-1-(dimethyl-carbamoyl)-5-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate (57ca)



a yellow oil (88.1 mg, 90%); IR (neat) *v* 2979, 2934, 1705, 1493, 1444, 1392, 1207, 1131, 1026, 757, 732, 698 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.75 (brs, 3H), 3.05 (brs, 3H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.56 (brs, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.4, 17.5, 36.9 (brs), 37.8 (brs), 60.0, 109.7, 117.4, 125.8, 126.8, 127.5, 127.6, 128.2, 128.9, 137.1, 137.1, 153.7, 164.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{22}O_3N_2Na^+$[M+Na^+]: 349.1523, found: 349.1524.

(*E*)-4-acetyl-*N*,*N*-dimethyl-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-*1H*-pyrrole-1-carboxamide (57da)

a yellow oil (61.3 mg, 69%); IR (neat) *v* 2927, 1697, 1667, 1550, 1495, 1444, 1392, 1229, 1189, 933, 699 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.74 (brs, 3H), 3.06 (brs, 3H),



6.56 (brs, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 17.4, 27.0, 37.0 (brs), 37.8 (brs), 108.5, 125.8, 126.4, 126.9, 127.4, 128.0, 128.3, 128.9, 136.9, 137.7, 153.6, 193.3; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{18}H_{20}O_2N_2Na^+$[M+Na^+]: 319.1417, found: 319.1421.

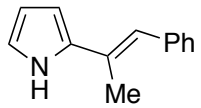
Gram-scale synthesis of 57aa

To a 100 mL Schlenck flask were added pyrrole **55a** (691 mg, 5.0 mmol), alkyne **56a** (697 mg, 6.0 mmol, 1.2 equiv.), $[Cp^*Co(CH_3CN)_3](SbF_6)_2$ **25** (98.6 mg, 0.13 mmol, 2.5 mol %), KOAc (12.3 mg, 0.13 mmol, 2.5 mol %) and toluene (25 mL) under Ar atmosphere in a glove box. The flask was taken out of the glove box, and heated at 60 ℃ for 46 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, saturated with EDTA・2Na *aq* was added under air. After dilution with CH_2Cl_2, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were washed with brine, and dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (toluene/AcOEt) to give a corresponding product **57aa** (1.17 g, 4.5 mmol, 91%).

Procedure for removal of dimethylcarbamoyl moiety

To a test tube were added **57aa** (50.0 mg, 0.20 mmol), saturated with KOH *aq*. (1.1 mL) and EtOH (3.3 mL). The resulting mixture was stirred at 80 ºC for 9 h. After the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, saturated NH_4Cl *aq*. was added. The mixture was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were washed brine, and dried over Na_2SO_4. After fitration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/toluene, 1% Et_3N) to give **59** (32.6 mg, 89%) as a brown solid.

(*E*)-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-*1H*-pyrrole (59)



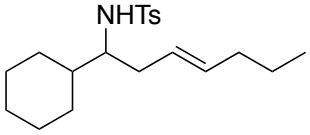
a brown solid (32.6 mg, 89%); mp 76.6-77.2 ºC; IR (KBr) *v* 3428, 1616, 1436, 1298, 1043, 925, 846, 795, 714 cm^{-1}; ^1H NMR (C_6D_6, 400 MHz) δ 2.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 6.31-6.33 (m, 1H), 6.37-6.38 (m, 2H), 6.39-6.41 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 5H); ^{13}C NMR (C_6D_6, 100 MHz) δ 16.0, 107.9, 109.7, 118.9, 120.7, 126.3, 128.5, 129.3, 129.4, 134.3, 138.5; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{13}H_{12}N^-[M-H^-]$: 182.0979, found: 182.0975.

Chapter II

General procedure of Cp*Co catalyzed homoallylic amine synthesis

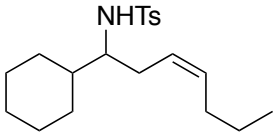
To a dried screw-capped test tube were added imine **113** (0.40 mmol), alkene **65** (2.0 mmol, 5.0 equiv.), Cp*CoI_2(CO) **24** (19.1 mg, 0.040 mmol, 10 mol %), $AgSbF_6$ (27.5 mg, 0.080 mmol, 20 mol %), and DCE (4.0 mL) under Ar atmosphere in a glove box. The test tube was capped and heated at 40 ºC for 1 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, saturated with EDTA・2Na *aq* was added under air. After dilution with CH_2Cl_2, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give corresponding product **114**. Yields were determined at this stage as a combined yield of the *E*/*Z* isomers. The pure isomer for characterization was obtained by further purification with silver nitrate impregnated silica gel column chromatography.

(*E*)-*N*-(1-cyclohexylhept-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114aa)



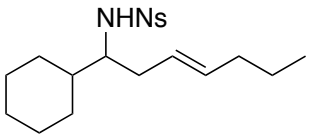
IR (KBr) *v* 3321, 2926. 2850, 1320, 1161, 967, 813, 666 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.82-1.01 (m, 5H), 1.02-1.20 (m, 3H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 3H), 1.84 (dt, *J* = 7.0, 6.9 Hz, 2H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.04 (ddt, *J* = 14.3, 6.6, 5.7 Hz, 1H), 4.33 (brs, 1H), 5.00 (dt, *J* = 14.3, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13.7, 21.5, 22.5, 26.1, 26.3, 28.7, 29.0, 34.4, 34.6, 40.8, 58.3, 124.8, 127.1, 129.5, 134.8, 138.3, 143.0. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{31}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 372.1968, found: 372.1966.

(*Z*)-*N*-(1-cyclohexylhept-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114aa)



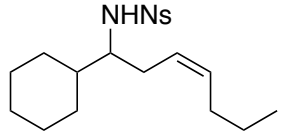
IR (neat) *v* 3282, 2926, 2853, 1448, 1328, 1160, 1094, 814, 667 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94-1.20 (m, 4H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.50-1.75 (m, 6H), 1.82 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.05-3.12 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.03-5.11 (m, 1H), 5.37 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 21.5, 22.7, 26.1, 26.3, 28.3, 29.3, 29.4, 40.5, 58.6, 124.1, 127.2, 129.5, 133.3, 138.3, 143.1. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{31}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 372.1968, found: 372.1967.

(*E*)-*N*-(1-cyclohexylhept-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (114ba)



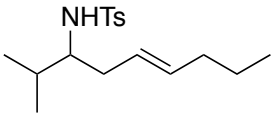
IR (KBr) *v* 3338, 2925, 1530, 1349, 1302, 1165, 969, 735, 684, 616 cm^{-1}; ^1H NMR (C_6D_6, 500 MHz) δ 0.56-0.67 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.89-1.07 (m, 4H), 1.13-1.23 (m, 3H), 1.38-1.61 (m, 5H), 1.64-1.74 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.79 (dt, *J* = 15.2, 6.3 Hz, 1H), 5.13 (dt, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13.6, 22.4, 26.0, 26.2, 28.7, 29.1, 34.7, 34.9, 41.0, 59.1, 124.2, 124.4, 128.3, 135.2, 147.3, 149.8. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{27}O_4N_2S$ [M-H^-]: 379.1697, found: 379.1705.

(*Z*)-*N*-(1-cyclohexylhept-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (114ba)



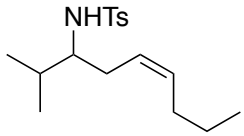
IR (KBr) *v* 3291, 2927, 1531, 1349, 1164, 736 cm^{-1}; ^1H NMR (C_6D_6, 500 MHz) δ 0.49-0.63 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88-1.04 (m, 3H), 1.16-1.25 (m, 3H), 1.30-1.43 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.69-1.85 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.87-4.08 (m, 1H), 4.87-4.96 (m, 1H), 5.23 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.8, 22.6, 26.0, 26.2, 28.4, 29.3, 29.4, 29.7, 40.9, 59.5, 123.7, 124.2, 128.3, 133.7, 147.1, 149.8. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{27}O_4N_2S$ [M-H^-]: 379.1697, found: 379.1704.

(*E*)-4-methyl-*N*-(2-methylnon-5-en-3-yl)benzenesulfonamide (114ca)



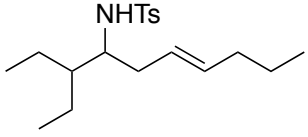
IR (KBr) *v* 3282, 2959, 1326, 1161, 1094, 970, 814, 666 cm^{-1}; ^1H NMR (C_6D_6, 500 MHz) δ 0.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 3H), 1.86-1.94 (m, 4H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.08-4.34 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 5.20 (dt, *J* = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13.7, 18.1, 18.4, 21.5, 22.4, 30.9, 34.5, 34.6, 58.9, 124.9, 127.1, 129.5, 134.7, 138.2, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{17}H_{27}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 332.1655, found: 332.1660.

(*Z*)-4-methyl-*N*-(2-methylnon-5-en-3-yl)benzenesulfonamide (114ca)



IR (neat) *v* 3282, 2960, 1326, 1161, 1094, 815, 757, 666 cm^{-1}; ^1H NMR (C_6D_6, 500 MHz) δ 0.60-0.64 (m, 3H), 0.71-0.76 (m, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.82 (dt, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.91-2.07 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 1H), 4.15-4.36 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.31 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 17.6, 18.7, 21.5, 22.7, 29.3, 29.5, 30.6, 59.2, 124.2, 127.2, 129.5, 133.2, 138.2, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{17}H_{27}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 332.1655, found: 332.1654.

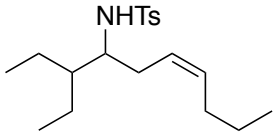
(*E*)-*N*-(3-ethyldec-6-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114da)



IR (KBr) *v* 3271, 2958, 2871, 1417, 1326, 1162, 953, 814, 671 cm^{-1}; ^1H NMR

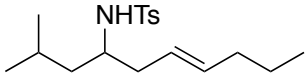
($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.83-0.89 (m, 6H), 1.10-1.38 (m, 7H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.97 (dt, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 11.6, 11.9, 13.7, 21.5, 21.7, 21.8, 22.4, 34.2, 34.6, 44.2, 55.1, 125.4, 127.2, 129.5, 134.5, 138.2, 143.0; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{32}O_2NS$ [M+H$^+$]: 338.2148, found: 338.2148.

(*Z*)-*N*-(3-ethyldec-6-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114da)



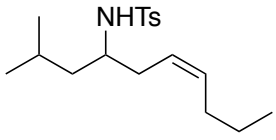
IR (neat) *v* 3280, 2960, 1731, 1457, 1322, 1160, 1094, 814 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82-0.89 (m, 6H), 1.02-1.36 (m, 7H), 1.86 (dt, *J* = 6.9, 7.4 Hz, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.26-3.33 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.02-5.09 (m, 1H), 5.37 (dt, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 11.6, 12.0, 13.8, 21.5, 21.7, 21.8, 22.7, 29.2, 29.3, 44.0, 55.2, 124.7, 127.2, 129.5, 133.1, 138.1, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{32}O_2NS$ [M+H$^+$]: 338.2148, found: 338.2150.

(*E*)-4-methyl-*N*-(2-methyldec-6-en-4-yl)benzenesulfonamide (114ea)



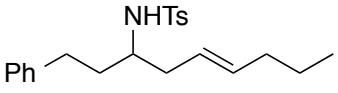
IR (KBr) *v* 3270, 2954, 1427, 1331, 1163, 1096, 979, 816, 665, 581 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.76 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.37 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.90 (dt, *J* = 7.1, 6.9 Hz, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.12 (dt, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.6, 21.5, 22.1, 22.4, 22.7, 24.3, 34.6, 37.9, 44.0, 51.6, 124.2, 127.1, 129.5, 135.2, 138.3, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{18}H_{30}O_2NS$ [M+H$^+$]: 324.1992, found: 324.1999.

(*Z*)-4-methyl-*N*-(2-methyldec-6-en-4-yl)benzenesulfonamide (114ea)



IR (neat) *v* 3277, 2957, 1424, 1327, 1161, 1095, 814, 665 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.87 (dt, *J* = 8.0, 6.9 Hz, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.8, 21.5, 22.0, 22.7, 22.8, 24.4, 29.3, 32.9, 44.1, 52.0, 123.7, 127.1, 129.5, 133.7, 138.2, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{18}H_{30}O_2NS$ [M+H$^+$]: 324.1992, found: 324.1994.

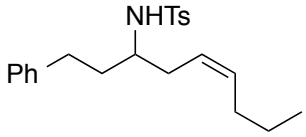
(*E*)-4-methyl-*N*-(1-phenylnon-5-en-3-yl)benzenesulfonamide (114fa)



IR (KBr) *v* 3262, 2956,1456, 1321, 1158, 966, 809, 745, 699, 664 cm^{-1}; ^{1}H

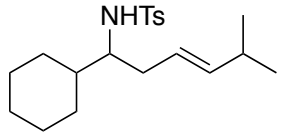
NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27-1.37 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.89 (dt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 2.05 (dd, *J* = 7.2 Hz, 6.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.48-2.67 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 5.35 (dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13.7, 21.5, 22.4, 31.7, 34.6, 36.4, 37.6, 53.1, 124.1, 125.9, 127.1, 128.3, 128.4, 129.6, 135.4, 138.1, 141.5, 143.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{29}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 394.1811, found: 394.1820.

(*Z*)-4-methyl-*N*-(1-phenylnon-5-en-3-yl)benzenesulfonamide (114fa)



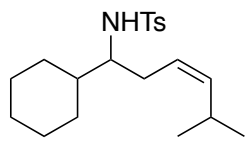
IR (neat) *v* 3278, 2925, 1455, 1324, 1159, 1093, 754, 666 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 3.26-3.36 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 5.46 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 21.5, 22.7, 29.4, 31.8, 32.4, 36.3, 53.5, 123.4, 125.9, 127.1, 128.3, 128.4, 129.6, 134.0, 138.1, 141.4, 143.3; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{30}O_2NS$ [M+H^+]: 372.1992, found: 372.1992.

(*E*)-*N*-(1-cyclohexyl-5-methylhex-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ab)



IR (KBr) *v* 3282, 2930, 2855, 1418, 1319, 1160, 968, 810, 662 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.82-1.00 (m, 8H), 1.01-1.21 (m, 3H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 3H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.05 (ddt, *J* = 10.3, 6.0, 5.7 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.98 (dt, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 14.8, 6.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 22.3, 22.4, 26.1, 26.3, 28.7, 28.9, 31.0, 34.4, 40.7, 58.3, 121.6, 127.1, 129.5, 138.4, 142.0, 143.0. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{31}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 372.1968, found: 372.1966.

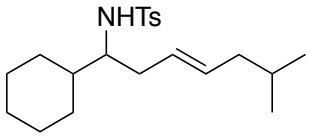
(*Z*)-*N*-(1-cyclohexyl-5-methylhex-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ab)



IR (neat) *v* 3282, 2926, 2853, 1448, 1328, 1160, 1094, 814, 754, 667 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 0.95-1.20 (m, 4H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.50-1.76 (m, 6H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.03-3.10 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (dt, *J* = 11.0, 7.2 Hz, 1H), 5.19 (dt, *J* = 11.0, 9.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 23.0, 23.1, 26.2, 26.3, 26.5, 28.2, 29.3, 29.5, 29.7, 40.4, 58.6, 121.5, 127.2, 129.5, 138.2, 140.8,

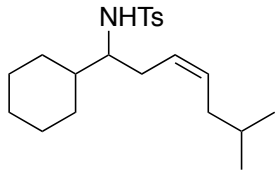
143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{32}O_2NS$ [M+H$^+$]: 350.2148, found: 350.2154.

(*E*)-*N*-(1-cyclohexyl-6-methylhept-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ac)



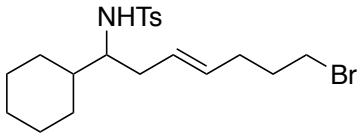
IR (neat) *v* 3276, 2925, 1447, 1327, 1161, 1094, 971, 814, 666 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.81-0.90 (m, 8H), 0.92-1.01 (m, 1H), 1.02-1.20 (m, 3H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 5H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.01-3.08 (ddd, *J* = 6.0, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.01 (dt, *J* = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d. *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d. *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 22.2, 22.3, 26.1, 26.3, 28.3, 28.6, 29.0, 34.5, 40.6, 41.9, 58.3, 125.7, 127.1, 129.5, 133.7, 138.3, 143.0. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{21}H_{33}O_2NSNa$ [M+Na$^+$]: 386.2124, found: 386.2124.

(*Z*)-*N*-(1-cyclohexyl-6-methylhept-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ac)



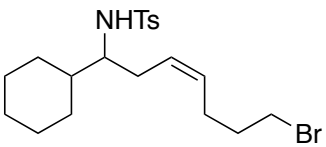
IR (neat) *v* 3419, 2926, 1725, 1448, 1328, 1160, 1094, 814 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94-1.20 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 5H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.06-3.13 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.07-5.14 (m, 1H), 5.38 (dt, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 22.27, 22.33, 26.2, 26.3, 28.3, 28.5, 29.3, 29.4, 29.7, 36.3, 40.6, 58.7, 124.7, 127.2, 129.5, 132.2, 138.3, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{21}H_{34}O_2NS$ [M+H$^+$]: 364.2305, found: 364.2315.

(*E*)-*N*-(7-bromo-1-cyclohexylhept-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ad)



IR (KBr) *v* 3248, 2928, 1442, 1318, 1159, 1089, 964, 816, 665 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 0.80-1.01 (m, 2H), 1.02-1.20 (m, 3H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 3H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 21.5, 26.1, 26.3, 28.6, 29.0, 30.8, 32.0, 33.2, 34.7, 40.9, 58.3, 126.7, 127.1, 129.5, 132.3, 138.3, 143.1, One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{30}O_2NBrSNa$ [M+Na$^+$]: 450.1073, found: 450.1072.

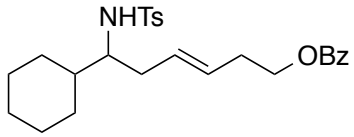
(*Z*)-*N*-(7-bromo-1-cyclohexylhept-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ad)



IR (neat) *v* 3280, 2925, 2852, 1447, 1327, 1159, 1092, 815, 665 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.79-1.18 (m, 6H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 4H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.10-3.17 (m,

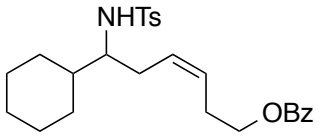
1H), 3.33-3.38 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.20 (dt, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 25.6, 26.13, 26.15, 26.3, 28.4, 29.2, 29.6, 32.1, 33.4, 40.8, 58.6, 126.3, 127.1, 129.5, 130.8, 138.3, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{30}O_2NBrSNa$ [M+Na$^+$]: 450.1073, found: 450.1074.

(*E*)-6-cyclohexyl-6-((4-methylphenyl)sulfonamido)hex-3-en-1-yl benzoate (114ae)



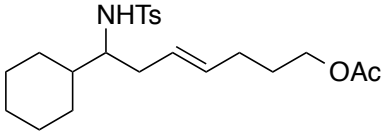
IR (KBr) *v* 3266, 2925, 1716, 1451, 1417, 1282, 1162, 1118, 1027, 971, 721, 712, 664 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 1H), 0.87-0.97 (m, 1H), 1.08-1.13 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 3H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.35 (dt, *J* = 6.9, 6.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 3H), 5.21 (dt, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 5.35 (dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 25.98, 26.01, 26.2, 28.6, 29.1, 32.1, 34.6, 40.6, 58.3, 64.1, 127.0, 127.9, 128.4, 129.47, 129.52, 129.7, 130.2, 133.0, 138.5, 143.0, 166.5; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{26}H_{33}O_4NSNa$ [M+Na$^+$]: 478.2023, found: 478.2029.

(*Z*)-6-cyclohexyl-6-((4-methylphenyl)sulfonamido)hex-3-en-1-yl benzoate (114ae)



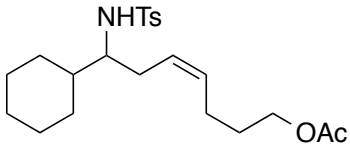
IR (neat) *v* 3286, 2926, 2852, 1718, 1450, 1275, 1159, 1094, 713, 667 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.77-1.18 (m, 6H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.46-1.74 (m, 4H), 2.12 (ddd, *J* = 14.9, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 14.9, 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.33-2.43 (m, 5H), 3.09-3.17 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 3H), 5.23-5.31 (m, 1H), 5.45 (dt, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 26.1, 26.3, 27.0, 28.3, 29.3, 29.7, 40.7, 58.5, 64.1, 127.1, 127.4, 127.8, 128.4, 129.49, 129.55, 130.2, 133.0, 138.3, 143.1, 166.5. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{26}H_{33}O_4NSNa$ [M+Na$^+$]: 478.2023, found: 478.2035.

(*E*)-7-cyclohexyl-7-((4-methylphenyl)sulfonamido)hept-4-en-1-yl acetate (114af)



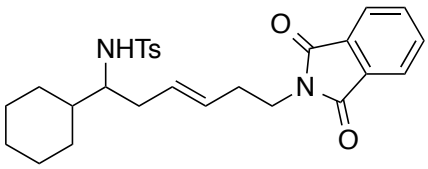
IR (KBr) *v* 3282, 2930, 2852, 1743, 1407, 1323, 1248, 1164, 1036, 961, 820, 674 cm^{-1}; ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.84-0.94 (m, 1H), 0.98-1.22 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 7H), 1.85-1.95 (m, 3H), 2.01-2.11 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.09 (dt, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 21.0, 21.5, 26.1, 26.3, 28.2, 28.6, 28.8, 29.0, 34.6, 40.7, 58.3, 63.7, 125.9, 127.1, 129.5, 133.1, 138.4, 143.0, 171.1. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{33}O_4NSNa$ [M+Na$^+$]: 430.2023, found: 430.2030.

(*Z*)-7-cyclohexyl-7-((4-methylphenyl)sulfonamido)hept-4-en-1-yl acetate (114af)



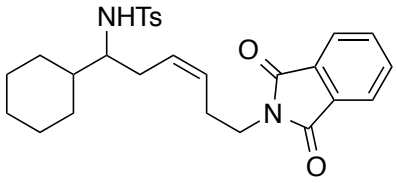
IR (neat) *v* 3283, 2926, 1738, 1448, 1243, 1159, 1093, 666 cm^{-1}; ^1H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.84-0.95 (m, 1H), 1.01-1.22 (m, 4H), 1.27-1.39 (m, 1H), 1.50-1.78 (m, 7H), 1.88-2.00 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 5.14-5.23 (m, 1H), 5.26 (dt, *J* = 10.9, 7.3 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.0, 21.5, 23.6, 26.12, 26.14, 26.3, 28.4, 29.2, 29.5, 40.7, 58.6, 63.7, 125.5, 127.1, 129.5, 131.6, 138.3, 143.1, 171.1. One of the aliphatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{33}O_4NSNa$ [M+Na^+]: 430.2023, found: 430.2033.

(*E*)-*N*-(1-cyclohexyl-6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hex-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ag)



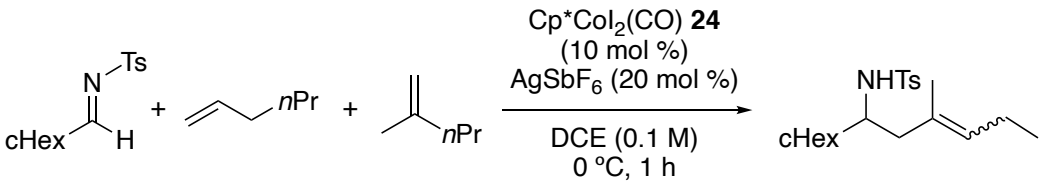
IR (KBr) *v* 3298, 2925, 1708, 1397, 1325, 1157, 725, 671 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.73-1.17 (m, 7H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 14.9, 8.0 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.76 (m, 4H), 7.84-7.90 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 25.9, 26.0, 26.2, 28.8, 29.1, 31.8, 34.3, 37.6, 40.4, 58.2, 123.3, 127.0, 127.8, 129.5, 130.5, 131.9, 134.0, 138.6, 143.0, 168.5; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{27}H_{32}O_4N_2SNa$ [M+Na^+]: 503.1975, found: 503.1984.

(*Z*)-*N*-(1-cyclohexyl-6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hex-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114ag)



IR (neat) *v* 3291, 2926, 2359, 1713, 1395, 1159, 1092, 721, 667 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.77-1.16 (m, 6H), 1.43-1.72 (m, 5H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (dt, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 5.31-5.38 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 21.5, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 28.4, 29.0, 29.5, 37.4, 41.1, 58.5, 123.3, 127.1, 127.9, 128.0, 129.5, 132.0, 134.0, 138.4, 143.1, 168.3; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{27}H_{32}O_4N_2SNa$ [M+Na^+]: 503.1975, found: 503.1986.

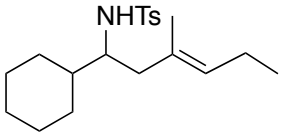
Procedure for competition experiment



113a **65a** (5.0 equiv.) **116** (5.0 equiv.) 67% (*E*/*Z* = 75/25) **117**

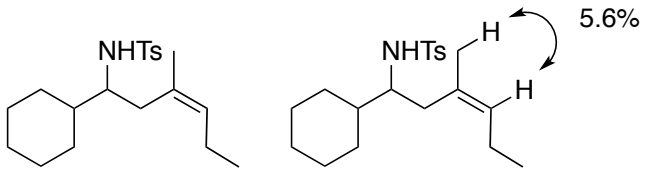
To a dried test tube were added imine **113a** (106.1 mg, 0.40 mmol), Cp*CoI_2(CO) **24** (19.1 mg, 0.040 mmol, 10 mol %) and $AgSbF_6$ (27.5 mg, 0.080 mmol, 20 mol %) under Ar atmosphere in a glove box. After the test tube was cooled to 0 ºC, the mixture of **65a** (247.5 μL, 2.0 mmol, 5.0 equiv.) and **116** (247.5 μL, 2.0 mmol, 5.0 equiv.) in DCE (4.0 mL) was added, and stirred for 1 h. The reaction was quenched by saturated with EDTA•2Na *aq* and warm to room temperature. After dilution with CH_2Cl_2, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give corresponding product **117**. Yields were determined at this stage as a combined yield of the *E*/*Z* isomers. The pure isomer for characterization was obtained by further purification with preparative HPLC using Inertsil Diol column (hexane/IPA).

(*E*)-*N*-(1-cyclohexyl-3-methylhex-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (117)



IR (KBr) *v* 3310, 2929, 2857, 1414, 1313, 1303, 1156, 1096, 1067 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.86-1.22 (m, 11H), 1.54-1.94 (m, 9H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 5.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.0, 15.0, 21.2, 21.5, 26.2, 26.4, 26.5, 28.0, 28.2, 40.8, 41.1, 56.0, 127.2, 129.4, 130.66, 130.69, 137.9, 143.0; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{31}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 372.1968, found: 372.1968.

(*Z*)-*N*-(1-cyclohexyl-3-methylhex-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (117)



IR (neat) *v* 3281, 2926, 2852, 1448, 1328, 1160, 1093 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.86-1.27 (m, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.41-1.79 (m, 5H), 1.82-2.08 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.20 (ddt, *J* = 7.6, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14.4, 21.3, 21.5, 23.2, 26.2, 26.3, 26.4, 27.6, 28.9, 33.6, 40.5, 56.8, 127.2, 129.4, 130.3, 130.6, 138.0, 143.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{31}O_2NSNa$ [M+Na^+]: 372.1968, found: 372.1973. The structure was determined by NOE analysis.

Chapter III

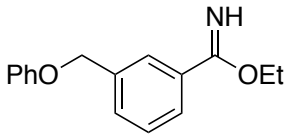
Preparation of Cp*iPrCoI$_2$(CO).

Cp*$^{i\text{Pr}}$CoI$_2$(CO) **176** was synthesized according to the litrature. To a well-dried 2-necked 500-mL flask were successively added $Co_2(CO)_8$ (1.0 g, 3.0 mmol), degassed CH_2Cl_2 (8.5 mL), 1,4-cyclohexadiene (358 mg, 4.47 mmol, 1.5 equiv.) and 5-isopropyl-1,2,3,4-tetramethyl cyclopenta-1,3-diene (1.3 g, 6.9 mmol, 2.3 equiv.). The mixture was refluxed under argon stream for 6 h and then cooled to room temperature. The solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in degassed Et_2O (13 mL) and then iodine (1.5 g, 6.0 mmol, 2.0 equiv.) in degassed Et_2O (10 mL) was added dropwise at room temperature with stirring. After the mixture was stirred at room temperature for 1 h, the solvent was evaporated. The resulting precipitates were collected by filtration and washed with Et_2O to afford Cp*$^{i\text{Pr}}$CoI$_2$(CO) **176** as a black solid (1.1 g, 2.2 mmol, 37%). IR (KBr) ν 2959, 2029, 1469, 1378, 1011 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.26 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.90 (sep, J = 6.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.6, 12.2, 22.0, 25.9, 101.6, 101.9, 105.3; The CO signal was not observed in the ^{13}C NMR, but the strong IR absorption at 2029 cm^{-1} indicated the presence of the CO ligand.

Procedure for the Preparation of Imidates 132.

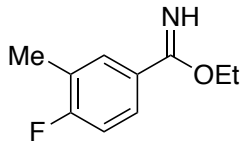
To a round bottom flask were added an aryl nitrile (1.0 equiv.) and ethanol (12 equiv.). The mixture was cooled with ice/water bath and AcCl (8.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, and the solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added saturated aq. $NaHCO_3$ solution, and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were successively washed with H_2O and brine, and dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding imidate **132**.

Ethyl 3-(phenoxymethyl)benzimidate (132f).



Title compound was obtained from ethanol (1.1 g, 24 mmol, 12 equiv.), the corresponding nitrile (419 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), and AcCl (1.3 g, 16 mmol, 8.0 equiv.) after silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1). Yield: 78% (401 mg); colorless oil; IR (neat) ν 2979, 1634, 1599, 1496, 1373, 1329, 1240, 1078, 754 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.90-6.98 (m, 3H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 61.2, 68.9, 114.3, 120.6, 125.2, 125.7, 128.1, 129.0, 129.2, 132.8, 137.0, 158.0, 166.8; HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{16}H_{18}O_2N$ [M+H$^+$]: 256.1332, found: 256.1333.

Ethyl 4-fluoro-3-methylbenzimidate (132g).

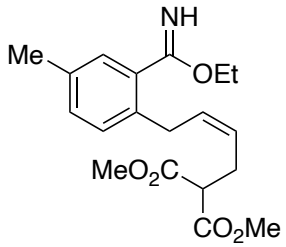


Title compound was obtained from ethanol (2.8 g, 60 mmol, 12 equiv.), the corresponding nitrile (678 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), and AcCl (3.1 g, 40 mmol, 8.0 equiv.) after silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1). Yield: 85% (768 mg); colorless oil; IR (neat) *v* 2981, 1637, 1504, 1371, 1329, 1246, 1204, 1075, 825 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 4.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 7.48-7.68 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8, 14.0, 61.3, 114.5 ($^2J_{CF}$ = 23.0 Hz), 124.5 ($^2J_{CF}$ = 17.7 Hz), 125.8 ($^3J_{CF}$ = 8.6 Hz), 128.5 ($^4J_{CF}$ = 2.1 Hz), 129.8 ($^3J_{CF}$ = 5.2 Hz), 162.5 ($^1J_{CF}$ = 250.8 Hz), 166.2; HRMS (ESI): *m*/*z* calculated for $C_{10}H_{13}ONF$ [M+H^+]: 182.0976, found: 182.0978.

General Procedure for the Cobalt-Catalyzed C–H Allylation of Imidates with Vinylcyclopropanes.

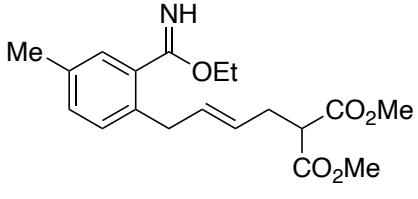
To a dried screw-capped test tube were added Cp*^{iPr}CoI_2(CO) **176** (15.1 mg, 0.03 mmol, 10 mol %), $AgSbF_6$ (41.2 mg, 0.12 mmol, 40 mol %), PivOH (6.1 mg, 0.06 mmol, 20 mol %), imidate **132** (0.3 mmol), vinylcyclopropane **172** (0.6 mmol, 2.0 equiv.), and 1,4-dioxane (6.0 mL, 0.05 M) under Ar atmosphere in a glovebox. The test tube was capped and heated at 65 ºC for 14 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, saturated *aq.* EDTA•2Na solution was added. After dilution with CH_2Cl_2, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give corresponding product **174**. Yields were determined at this stage as a combined yield of the *Z*/*E* isomers. The *Z*/*E* ratio was determined by the ^1H NMR analysis of the isolated product. The separation of the *Z*/*E* isomers was difficult, and only HPLC using DASICEL CHIRALPAK ID (hexane/IPA = 19/1) on a small scale was successful. Therefore, only the aliquot of **174aa** was separated for characterization, and other products (*Z* isomer) were characterized without separation.

Dimethyl (Z)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)-4-methylphenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174aa).



174aa was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/AcOEt = 20/1 to 5/1). The pure isomer for characterization was obtained by further purification by HPLC using DASICEL CHIRALPAK ID (hexane/IPA = 19/1). Yield: 72% (75.0 mg, Z/E = 18/1); yellow oil; IR (neat) *v* 2953, 2360, 1738, 1639, 1437, 1330, 1231, 1155, 1069 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 7.6, 7.5 Hz, 2H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.41 (dtt, *J* = 10.8, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.61 (dtt, *J* = 10.8, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.06-7.17 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 20.8, 26.8, 30.8, 51.5, 52.5, 61.9, 125.4, 128.2, 129.6, 130.4, 131.4, 134.4, 135.5, 135.9, 169.3, 170.7; HRMS (ESI): *m*/*z* calculated for $C_{19}H_{26}O_5N$ [M+H^+]: 348.1806, found: 348.1806.

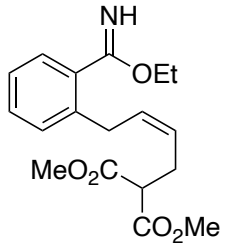
Dimethyl (E)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)-4-methylphenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174aa).



yellow oil; IR (neat) *v* 2953, 1738, 1640, 1437, 1330, 1230, 1155, 1070

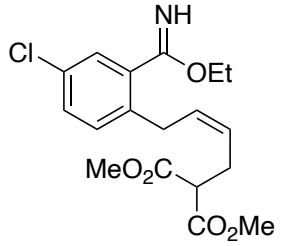
cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* = 7.2, 7.1 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.39 (dt, *J* = 15.3, 7.1 Hz, 1H), 5.67 (dt, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 20.8, 31.8, 36.1, 51.7, 52.4, 61.8, 126.8, 128.2, 129.9, 130.4, 132.6, 134.0, 135.4, 136.0, 169.3, 170.4; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{26}O_5N$ [M+H$^+$]: 348.1806, found: 348.1806.

Dimethyl (Z)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)phenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174ba).



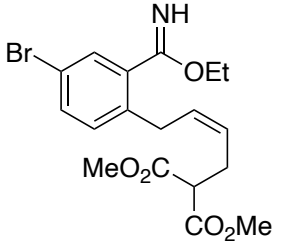
174ba was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et2O = 2/1 to 1/4). Yield: 40% (40.0 mg, *Z*/*E* = >20/1); colorless oil; IR (neat) *v* 2953, 1738, 1636, 1437, 1373, 1331, 1235, 1160, 1070 cm-1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.73-2.79 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.43 (dtt, *J* = 10.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (dtt, *J* = 10.8, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 26.8, 31.1, 51.4, 52.5, 61.9, 125.7, 126.2, 127.6, 129.6, 129.7, 131.1, 135.6, 137.4, 169.3, 170.6; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{18}H_{24}O_5N$ [M+H$^+$]: 334.1649, found: 334.1649.

Dimethyl (Z)-2-(4-(4-chloro-2-(ethoxy(imino)methyl)phenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174ca).



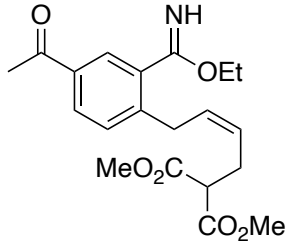
174ca was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/1 to 1/3). Yield: 48% (53.5 mg, *Z*/*E* = >20/1); colorless oil; IR (neat) *v* 2953, 1737, 1641, 1437, 1328, 1068 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.74 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H), 3.41-3.50 (m, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.39-5.50 (m, 1H), 5.58 (dt, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 26.8, 30.6, 51.4, 52.5, 62.1, 126.2, 127.6, 129.7, 130.5, 131.0, 131.9, 136.0, 137.0, 168.9, 169.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{18}H_{23}O_5NCl$ [M+H$^+$]: 368.1259, found: 368.1259.

Dimethyl (Z)-2-(4-(4-bromo-2-(ethoxy(imino)methyl)phenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174da).



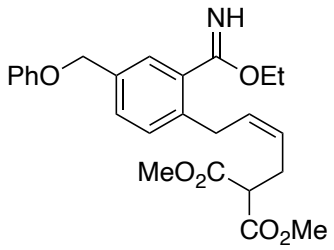
174da was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/1 to 1/2). Yield: 51% (62.9 mg, *Z*/*E* = >20/1); colorless oil; IR (neat) *v* 2953, 1737, 1640, 1437, 1327, 1235, 1162, 1068, 875 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.74 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 2H), 3.41-3.47 (m, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.44 (dt, *J* = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 5.57 (dt, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 26.8, 30.7, 51.4, 52.5, 62.1, 119.8, 126.2, 130.4, 131.3, 132.6, 136.5, 137.3, 168.8, 169.2; one of the aromatic signal was missing probably due to overlapping; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{18}H_{23}O_5NBr$ [M+H$^+$]: 412.0754, found: 412.0757.

Dimethyl (Z)-2-(4-(4-acetyl-2-(ethoxy(imino)methyl)phenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174ea).



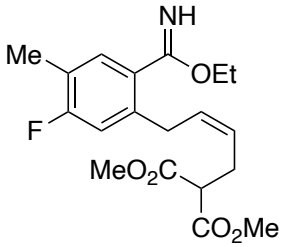
174ea was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 1/2 to 1/4). Yield: 52% (59.1 mg, *Z*/*E* = 11/1); yellow oil; IR (neat) ν 2954, 1736, 1685, 1643, 1436, 1257, 1159, 1066, 839 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.15-4.50 (m, 2H), 5.40 (dt, *J* = 10.6, 7.4 Hz, 1H), 5.53 (dt, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 26.5, 26.8, 31.2, 51.3, 52.5, 62.1, 126.5, 127.7, 129.3, 129.9, 130.0, 135.2, 136.0, 142.9, 169.2, 169.4, 196.9; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{20}H_{26}O_6N$ [M+H^+]: 376.1755, found: 376.1754.

Dimethyl (Z)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)-4-(phenoxymethyl)phenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174fa).



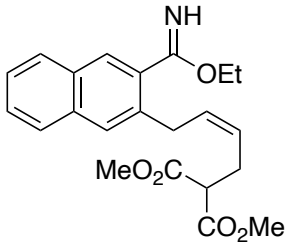
174fa was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/1 to 1/2). Yield: 51% (67.2 mg, *Z*/*E* = >20/1); orange oil; IR (neat) *v* 2952, 1737, 1639, 1496, 1330, 1237, 1155, 1069, 755 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.76 (dd, *J* = 7.6, 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.43 (dtt, *J* = 10.7, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (dtt, *J* =10.7, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 26.8, 30.9, 51.4, 52.5, 62.0, 69.2, 114.7, 121.0, 125.8, 126.7, 128.8, 129.5, 129.9, 131.0, 135.2, 135.8, 137.2, 158.6, 169.2, 170.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{25}H_{30}O_6N$ [M+H^+]: 440.2068, found: 440.2066.

Dimethyl (Z)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)-5-fluoro-4-methylphenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174ga).



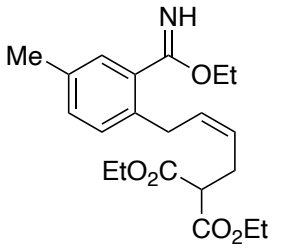
174ga was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/1 to 1/2). Yield: 57% (62.5 mg, *Z*/*E* = >20/1); colorless oil; IR (neat) *v* 2954, 1737, 1639, 1437, 1329, 1157, 1092, 867 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.74 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 2H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.45 (dtt, *J* = 10.7, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.59 (dtt, *J* = 10.7, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3) δ 13.9 ($^3J_{CF}$ = 3.2 Hz), 14.1, 26.7, 30.7 ($^4J_{CF}$ = 1.5 Hz), 51.4, 52.5, 61.9, 115.9 ($^2J_{CF}$ = 23.0 Hz), 122.7 ($^2J_{CF}$ = 17.9 Hz), 126.2, 130.5, 130.9 ($^3J_{CF}$ = 5.7 Hz), 131.3 (4J = 3.3 Hz), 137.5 ($^3J_{CF}$ = 7.6 Hz), 161.7 ($^1J_{CF}$ = 249.1 Hz), 169.2, 169.7; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{25}O_5NF$ [M+H^+]: 366.1711, found: 366.1709.

Dimethyl (Z)-2-(4-(3-(ethoxy(imino)methyl)naphthalen-2-yl)but-2-en-1-yl)malonate (174ha).



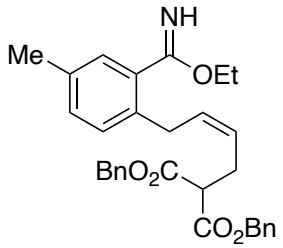
174ha was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/1 to 1/4). Yield: 43% (49.5 mg, *Z/E* = 20/1); IR (neat) *v* 2952, 1737, 1640, 1437, 1338, 1152, 1095, 1055, 753 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.51 (dtt, *J* = 10.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.73 (dtt, *J* = 10.8, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3) δ 14.2, 26.8, 31.2, 51.5, 52.5, 62.1, 126.0, 127.0, 127.2, 127.5, 127.8, 128.0, 131.0, 131.4, 133.8, 134.4, 134.6, 169.3, 170.7; one of the aromatic signal was missing probably due to overlapping; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{26}O_5N$ [M+H^+]: 384.1806, found: 384.1804.

Diethyl (Z)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)-4-methylphenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174ab).



174ab was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/1 to 1/2). Yield: 54% (61.3 mg, *Z/E* = >20/1); orange oil; IR (neat) *v* 2980, 1732, 1639, 1370, 1330, 1229, 1069, 861 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.74 (dd, *J* = 7.5, 6.8 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.42 (dtt, *J* = 10.8, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 5.59 (dtt, *J* = 10.8, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.1, 20.7, 26.7, 30.8, 51.8, 61.4, 61.9, 125.6, 128.1, 129.6, 130.4, 131.2, 134.4, 135.5, 135.8, 168.9, 170.7; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{21}H_{30}O_5N$ [M+H^+]: 376.2119, found: 376.2117.

Dibenzyl (Z)-2-(4-(2-(ethoxy(imino)methyl)-4-methylphenyl)but-2-en-1-yl)malonate (174ac).



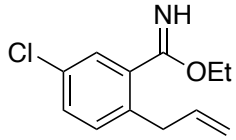
174ac was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/AcOEt = 20/1 to 5/1). Yield: 53% (79.2 mg, *Z/E* = 12/1); brown oil; IR (neat) *v* 2978, 1733, 1637, 1372, 1330, 1152, 1069, 697 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.78 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.14 (s, 4H), 5.35-5.46 (m, 1H), 5.57 (dt, *J* = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 20.8, 26.7, 30.8, 51.8, 61.9, 67.1, 125.4, 128.1, 128.3, 128.5, 129.6, 130.4, 131.5, 134.4, 135.3, 135.5, 135.8, 168.6, 170.6; one of the aromatic signal was missing probably due to overlapping; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{31}H_{34}O_5N$ [M+H^+]: 500.2432, found: 500.2431.

General Procedure for the Cobalt-Catalyzed C–H Allylation of Imidates with Allyl Carbonate.

To a dried screw-capped vial were added [Cp*Co(CH_3CN)$_3$](SbF_6)$_2$ **25** (23.7 mg, 0.03 mmol, 10 mol %), KOAc (5.9 mg, 0.06 mmol, 20 mol %), imidate **132** (0.3 mmol), allyl carbonate **177** (78.1 mg, 0.6

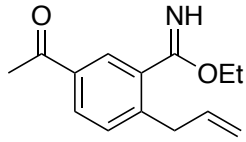
mmol, 2.0 equiv.), and DCE (3.0 mL, 0.1 M) under Ar atmosphere in a glovebox. The vial was capped and heated at 60 ºC for 14 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, saturated *aq*. EDTA•2Na was added. After dilution with CH_2Cl_2, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography to give corresponding product **178**.

Ethyl 2-allyl-5-chlorobenzimidate (178a).



178a was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 4/1 to 2/1). Yield: 58% (39.1 mg); yellow oil; IR (neat) *v* 2979, 1639, 1412, 1369, 1327, 1067, 997, 882 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.00 (ddt, *J* = 16.8, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.94 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 37.2, 62.1, 116.5, 127.7, 129.6, 131.6, 132.1, 135.3, 136.7, 136.9, 168.6; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{12}H_{15}ONCl$ [M+H^+]: 224.0837, found: 224.0839.

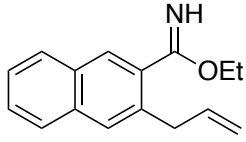
Ethyl 5-acetyl-2-allylbenzimidate (178b).



178b was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 4/1 to 2/1). Yield: 63% (43.4 mg); orange oil; IR (neat) *v* 2979, 1634, 1372, 1318, 1147, 1093, 1056, 913, 750 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.04 (ddt, *J* = 16.8, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (ddt, *J* = 10.1, 1.6, 1.5 Hz, 1H), 5.96 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.89-7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 26.5, 37.8, 62.1, 116.9, 127.8, 129.2, 130.5, 135.3, 135.9, 136.1, 142.3, 169.2, 197.0; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{14}H_{18}O_2N$ [M+H^+]: 232.1332, found: 232.1333.

Ethyl 3-allyl-2-naphthimidate (178c).

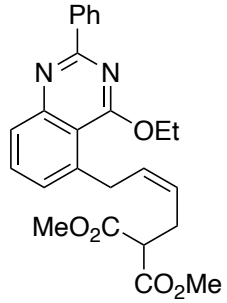
178c was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 4/1 to 1/1). Yield: 59% (42.7 mg); yellow oil; IR (neat) *v* 2979, 1686, 1642, 1371, 1330, 1256, 1066, 918, 840 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.08 (ddt, *J* = 16.9, 1.7, 1.6 Hz, 1H), 5.13 (ddt, *J* = 10.2, 1.6, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 7.39-7.60 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 37.9, 62.0, 116.4, 126.1, 127.0, 127.2, 127.6, 127.9, 128.7, 131.5, 133.8, 134.1, 134.3, 137.1, 170.4; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{16}H_{18}ON$ [M+H^+]: 240.1383, found: 240.1385.



Procedure for the Transformation Reaction of 174ba with Dioxazolone 99.

To a dried screw-capped vial were added $[Cp^*RhCl_2]_2$ (0.9 mg, 0.0015 mmol, 5 mol %), $AgBF_4$ (1.2 mg, 0.006 mmol, 20 mol %), **174ba** (10 mg, 0.03 mmol), dioxazolone **99** (7.3 mg, 0.045 mmol, 1.5 equiv.), and DCE (0.15 mL, 0.2 M) under Ar atmosphere in a glovebox. The vial was capped and heated at 50 ºC for 13 h with stirring. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through a short pad of silica gel and evaporated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1 to 5/1) to give corresponding product **179** as a colorless solid (7.2 mg, 0.017 mmol, 55%).

Dimethyl (Z)-2-(4-(4-ethoxy-2-phenylquinazolin-5-yl)but-2-en-1-yl)malonate (179).

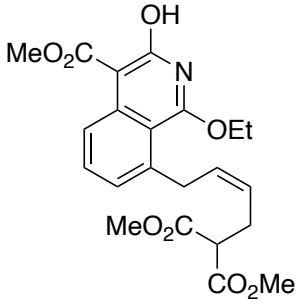


mp: 92.8–94.5 ºC; IR (KBr) *v* 1747, 1577, 1557, 1499, 1328, 1241, 1203, 1065, 794, 715 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.83 (dd, *J* = 7.6, 7.5 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 4.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.79 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.45 (dt, *J* = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 5.80 (dt, *J* =10.6, 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.68 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51-8.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 27.0, 33.9, 51.6, 52.6, 63.0, 114.4, 125.2, 126.8, 127.9, 128.3, 128.4, 130.4, 131.9, 132.8, 138.0, 138.8, 153.9, 159.2, 167.2, 169.4; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{25}H_{27}O_5N_2$ $[M+H^+]$: 435.1915, found: 435.1913.

Procedure for the Transformation Reaction of 174ba with Diazomalonate 147.

To a dried screw-capped vial were added $[Cp^*RhCl_2]_2$ (0.9 mg, 0.0015 mmol, 5 mol %), $AgSbF_6$ (2.1 mg, 0.006 mmol, 20 mol %), KOAc (0.6 mg, 0.006 mmol, 20 mol %), **174ba** (10 mg, 0.03 mmol), diazomalonate **147** (7.1 mg, 0.045 mmol, 1.5 equiv.), and DCE (0.15 mL, 0.2 M) under Ar atmosphere in a glovebox. The vial was capped and heated at 50 ºC for 13 h with stirring. After cooling to room temperature, the mixture was filtered by a short pad of silica gel and evaporated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4/1 to 2/1) to give corresponding product **180** as a colorless amorphous (8.0 mg, 0.019 mmol, 62%).

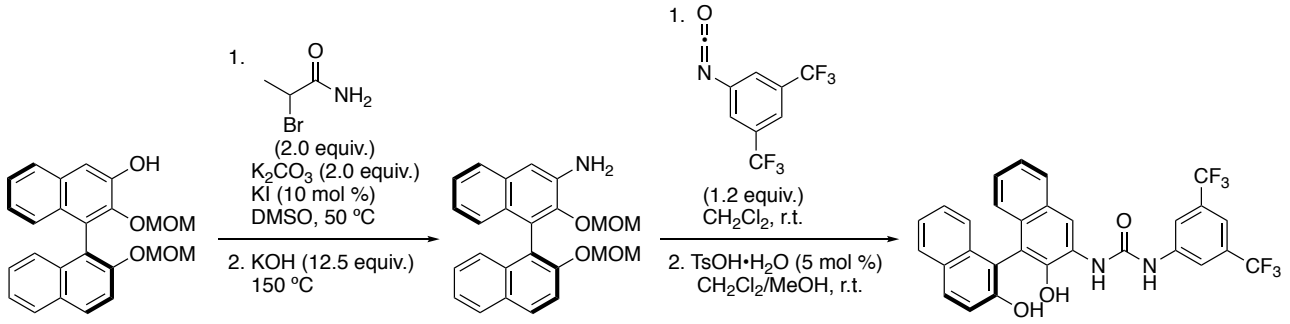
Dimethyl (Z)-2-(4-(1-ethoxy-3-hydroxy-4-(methoxycarbonyl)isoquinolin-8-yl)but-2-en-1-yl)malonate (180).



IR (neat) *v* 1737, 1641, 1577, 1514, 1454, 1321, 1253, 1055, 964, 821 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.80 (dd, *J* = 7.7, 7.5 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 4.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.41 (ddt, *J* = 10.7, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (ddt, *J* = 10.7, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 13.1 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 27.0, 35.1, 51.6,

52.5, 52.6, 63.9, 92.3, 115.2, 123.1, 124.9, 126.6, 131.8, 132.3, 139.8, 140.3, 165.4, 166.3, 169.4, 172.7; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{26}O_8N$ $[M+H^+]$: 432.1653, found: 432.1654.

Procedure for the synthesis of ligand 262.



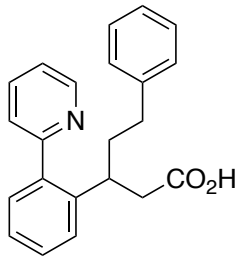
S2 was prepared from **S1**[60] according to the literature[61]. To a 100 mL recovery flask were added **S1** (3.9 g, 10.1 mmol), 2-bromopropionamide (3.1 g, 20.2 mmol, 2.0 equiv.), K_2CO_3 (2.8 g, 0.2 mmol, 2.0 equiv.), KI (166 mg, 1.0 mmol, 0.1 equiv.) and DMSO (40 mL, 0.25 M). The reaction mixture was stirred at 50 ºC for 2 h. The resulting mixture was added KOH (7.1 g, 126 mmol, 12.5 equiv.), and heated at 150 ºC for 4 h. After the mixture was cooled to room temperature, H_2O and AcOEt were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with AcOEt three times. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the obtained crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt) to give corresponding product **S2** (*ca.* 6.7 mmol, *ca.* 66%) with several byproducts. **S2** was used for next reaction without further purification.

To a 100 mL recovery flask were added **S2**, 3,5-(bis)trifluoromethylphenyl isocyanate (1.1 mL, 6.7 mmol, 1.0 equiv.), and CH_2Cl_2 (33 mL, 0.2 M). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. After evaporation, to the crude mixture were added TsOH•H_2O (ca. 5 mol %) and CH_2Cl_2/MeOH (1/1, 0.1 M). After stirring at 40 ºC for overnight, the reaction mixture was quienched by addition of *sat.* $NaHCO_3$ *aq*. The aqueous layer was extracted with AcOEt three times. The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4, and evaporated in *vacuo*. **262** was obtained as a colorless solid (2.1 g, 3.73 mmol, 37% from **S1**) after purification by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.68 (s, 1H); HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{29}H_{18}O_3N_2F_6Na$ [M+Na$^+$]: 579.1114, found: 579.1105.

General procedure for the rhodium and borane catalyzed C–H addition with α,β-unsaturated carboxylic acid 189.

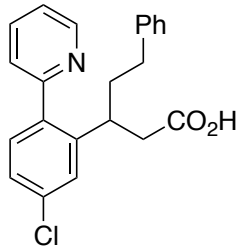
To a flame dried test tube were added carboxylic acid **189** (0.30 mmol) and toluene (1.5 mL). BH_3•SMe_2 (1.0 M in CH_2Cl_2, 60 μL, 20 mol %) was added to the reaction mixture at 0 ºC. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then toluene was removed by vacuum pomp. To the resulting complex were added $[Cp^*RhCl_2]_2$ (4.6 mg, 2.5 mol %), $AgSbF_6$ (10.3 mg, 10 mol %), ligand **262** (33.4 mg, 20 mol %), DMF (0.6 mL), and **12** (1.0 equiv.) in a glove box. The test tube was capped and heated at 50 ºC for 15 h with stirring. After the mixture was cooled to room temperature, acetic acid was added and an insoluble solid was removed by short pad of SiO_2. After evaporation, obtained crude mixture was purified by SiO_2 column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH) to give **241**.

5-phenyl-3-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)pentanoic acid (241ac)



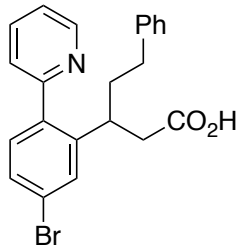
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.78-1.92 (m, 2H), 2.11 (ddd, *J* = 14.9, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 14.9, 8.7, 6.0 Hz, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.63 (tt, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 33.0, 34.3, 39.4, 43.4, 122.5, 125.0, 125.7, 126.9, 127.0, 127.9, 128.2, 130.0, 130.1, 137.8, 138.9, 141.1, 141.5, 146.3, 158.1, 173.7; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{22}O_2N$ $[M+H^+]$: 332.1645, found: 332.1642.

3-(5-chloro-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241bc)



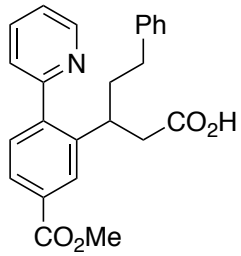
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75-1.96 (m, 2H), 2.16 (ddd, *J* = 15.1, 8.7, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 14.2, 8.7, 5.9 Hz, 1H), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.57 (tt, *J* = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 32.9, 34.4, 39.1, 43.0, 122.8, 125.0, 125.8, 127.2, 127.9, 128.2, 131.4, 136.1, 136.3, 138.9, 140.8, 143.6, 146.7, 157.0, 173.4, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{21}O_2NCl$ $[M+H^+]$: 366.1255, found: 366.1257.

3-(5-bromo-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241cc)



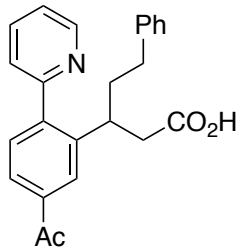
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74-1.97 (m, 2H), 2.16 (ddd, *J* = 14.8, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 14.8, 8.9, 6.3 Hz, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.50-3.63 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 32.9, 34.4, 39.1, 42.9, 122.8, 124.4, 124.9, 125.8, 127.9, 128.2, 130.2, 131.6, 136.9, 138.8, 140.8, 143.9, 146.8, 157.1, 173.4, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{21}O_2NBr$ $[M+H^+]$: 410.0750, found: 410.0751.

3-(5-(methoxycarbonyl)-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241dc)



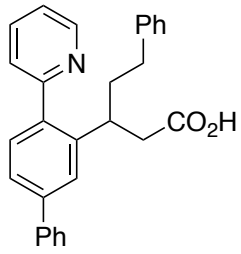
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81-1.99 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.64 (tt, *J* = 7.4, 7.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 6.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 32.9, 34.5, 38.9, 42.7, 52.3, 123.0, 125.1, 125.7, 127.8, 127.9, 128.2, 130.2, 131.3, 138.67, 138.69, 140.9, 142.1, 142.3, 146.9, 157.1, 166.4, 173.9; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{24}H_{24}O_4N$ [M+H$^+$]: 390.1670, found: 390.1699.

3-(5-acetyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241ec)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81-2.01 (m, 2H), 2.17 (ddd, *J* = 14.8, 8.5, 6.9 Hz, 1H), 2.27 (ddd, 14.8, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.7, 33.0, 34.5, 39.0, 42.8, 123.0, 125.0, 125.8, 126.77, 126.84, 127.9, 128.2, 130.5, 138.0, 138.6, 140.9, 142.3, 142.5, 147.1, 157.2, 173.6, 197.5; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{24}H_{24}O_3N$ [M+H$^+$]: 374.1751, found: 374.1751.

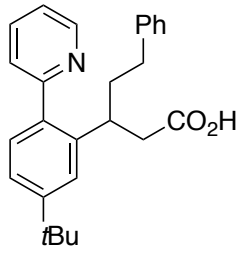
5-phenyl-3-(4-(pyridin-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)pentanoic acid (241fc)



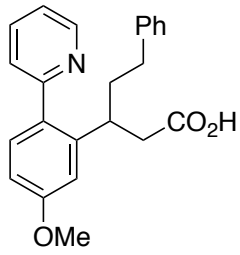
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82-1.98 (m, 2H), 2.17 (ddd, *J* = 14.8, 8.2, 8.2 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 14.8, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.65 (tt, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.51-7.67 (m, 5H), 7.92 (dd, *J* = 7.8, 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 33.0, 34.3, 39.4, 43.4, 122.6, 125.1, 125.68, 125.74, 127.2, 127.8, 127.9, 128.2, 128.8, 130.6, 136.4, 139.2, 140.2, 141.0, 142.0, 143.0, 146.1, 157.5, 173.9, One of the aromatic peaks was overlapped.; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{28}H_{26}O_2N$ [M+H$^+$]: 408.1958, found: 408.1957.

3-(5-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241gc)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (s, 9H), 1.74-1.95 (m, 2H), 2.08-2.27 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.55 (tt, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 7.9, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 31.2, 33.0, 34.4, 34.8, 39.6, 43.4, 122.6, 123.6, 124.1, 125.3, 125.6, 127.9, 128.2, 129.8, 134.2, 139.6, 141.1, 141.2, 145.5, 153.4, 157.4, 174.4; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{26}H_{30}O_2N$ [M+H$^+$]: 388.2271, found: 388.2272.

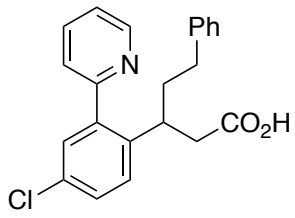


3-(5-methoxy-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241hc)



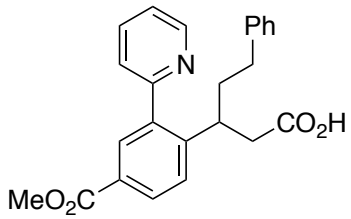
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74-1.93 (m, 2H), 2.12 (ddd, *J* = 15.4, 8.7, 6.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 14.4, 8.7, 6.2 Hz, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.54 (tt, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.80-6.89 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 32.9, 34.3, 39.4, 43.5, 55.3, 112.4, 112.6, 122.4, 125.3, 125.7, 127.9, 128.1, 129.5, 131.6, 139.8, 141.0, 143.4, 145.2, 157.1, 161.1, 174.3; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{23}H_{24}O_3N$ [M+H$^+$]: 362.1751, found: 362.1751.

3-(4-chloro-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241ic)



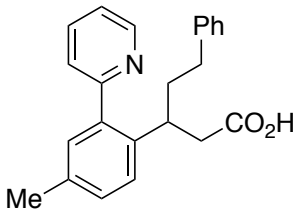
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72-1.84 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 15.3, 8.6, 8.6 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 6.1 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.45-3.57 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.31-7.51 (m, 5H), 7.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 32.9, 34.3, 39.0, 42.7, 122.9, 124.9, 125.7, 127.9, 128.2, 128.4, 129.8, 129.9, 132.3, 138.6, 139.8, 140.1, 141.0, 147.0, 156.8, 173.9; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{22}H_{21}O_2NCl$ [M+H$^+$]: 366.1255, found: 366.1258.

3-(4-(methoxycarbonyl)-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241jc)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.77-1.99 (m, 2H), 2.15 (ddd, *J* = 14.1, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 14.3, 9.1, 6.1 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.58-3.71 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 2H), 7.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 33.3, 35.0, 39.4, 43.2, 52.5, 123.2, 125.4, 126.1, 127.6, 128.2, 128.5, 129.1, 131.1, 131.6, 138.7, 139.2, 141.2, 147.1, 147.3, 157.5, 166.6, 173.8; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{24}H_{24}O_4N$ [M+H$^+$]: 390.1700, found: 390.1702.

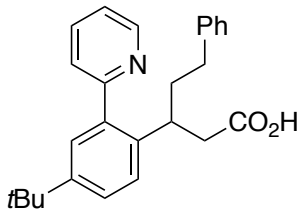
3-(4-methyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241kc)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72-1.93 (m, 2H), 2.10 (ddd, *J* = 14.4, 9.0, 7.2 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 14.4, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.50 (tt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.0, 5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.9 Hz,

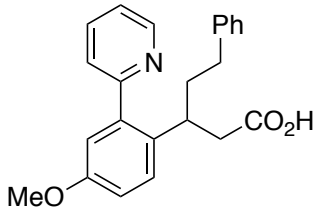
1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 20.9, 32.9, 33.9, 39.5, 43.6, 122.7, 125.3, 125.7, 126.9, 127.9, 128.2, 130.6, 131.2, 136.6, 136.9, 138.4, 139.6, 141.2, 145.6, 157.7, 174.2; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{23}H_{24}O_2N$ [M+H$^+$]: 346.1802, found: 346.1802.

3-(4-(*tert*-butyl)-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241lc)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (s, 9H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.14 (ddd, *J* = 15.4, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 14.5, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 2.93-2.99 (m, 2H), 3.49 (tt, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 2H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.6, 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 31.2, 33.0, 33.9, 34.5, 39.3, 43.4, 122.7, 125.4, 125.7, 126.7, 126.9, 127.7, 127.9, 128.2, 136.3, 138.4, 139.8, 141.2, 145.4, 149.7, 157.9, 174.4; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{26}H_{30}O_2N$ [M+H$^+$]: 388.2271, found: 388.2271.

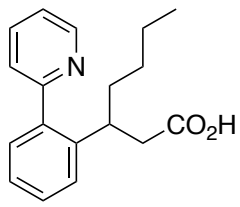
3-(4-methoxy-2-(pyridin-2-yl)phenyl)-5-phenylpentanoic acid (241mc)



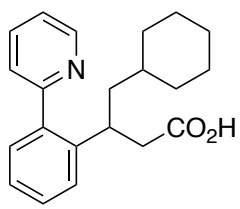
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71-1.92 (m, 2H), 2.11 (ddd, *J* = 15.6, 9.1, 6.7 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 14.4, 9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.46 (tt, *J* = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.91 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 33.0, 33.8, 39.4, 43.4, 55.4, 115.2, 115.9, 122.7, 125.1, 125.6, 127.9, 128.1, 133.3, 138.5, 139.2, 141.2, 146.0, 157.6, 158.0, 174.1; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{23}H_{24}O_3N$ [M+H$^+$]: 362.1751, found: 362.1750.

3-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)octanoic acid (241ad)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.73-1.12 (m, 6H), 1.48 (dt, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.48-3.67 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8, 22.2, 26.5, 31.2, 34.5, 37.9, 43.6, 122.5, 125.0, 126.7, 126.9, 129.8, 130.0, 137.7, 139.0, 141.8, 146.3, 158.4, 173.8; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{19}H_{24}O_2N$ [M+H$^+$]: 298.1802, found: 298.1799.



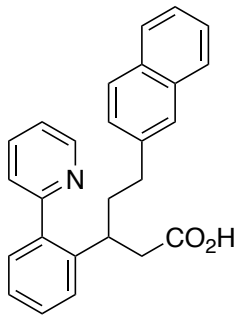
4-cyclohexyl-3-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)butanoic acid (241ae)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.38-0.51 (m, 1H), 0.58-1.03 (m, 6H), 1.21-1.54 (m, 6H), 2.86-3.02 (m, 2H), 3.69 (tt, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.41-7.50

(m, 3H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 25.8, 26.0, 26.3, 31.5, 32.3, 33.8, 34.7, 43.9, 46.1, 122.7, 125.1, 126.7, 126.8, 127.0, 129.8, 130.2, 139.2, 142.0, 146.0, 158.3, 173.9; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{21}H_{16}O_2N$ [M+H$^+$]: 324.1958, found: 324.1957.

5-(naphthalen-2-yl)-3-(2-(pyridin-2-yl)phenyl)pentanoic acid (241af)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87 (dt, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 14.8, 7.7, 7.7 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 14.8, 7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 3.51-3.66 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 6.7, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 7H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.70 (dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 33.2, 34.1, 39.0, 43.6, 122.5, 125.2, 125.4, 126.1, 126.3, 126.9, 127.2, 127.3, 127.6, 127.7, 128.0, 130.3, 130.4, 132.1, 133.6, 137.8, 138.8, 139.0, 141.8, 146.0, 157.8, 174.4; HRMS (ESI): *m/z* calculated for $C_{26}H_{24}O_2N$ [M+H$^+$]: 382.1802, found: 382.1799.

参考文献

(1) (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.

(2) (a) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505. (b) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40.

(3) (a) Richter, J. M.; Ishihara, Y.; Masuda, T.; Whitefield, B. W.; Llamas, T.; Pohjakallio, A.; Baran, P. S. E *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938. (b) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.

(4) (a) Hayashi, Y.; Umemiya, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450. (b) Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.

(5) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.

(6) (a) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362. (b) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407.

(7) (a) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468. (b) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007. (c) Hummel, J. R.; Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163. (d) Schipper, D. J.; Hutchinson, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910. (e) Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248. (f) Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1269. (g) Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7176.

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

(9) (a) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498. (b) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245.

(10) Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424.

(11) Zhao, D.; Kim, J.; Stegemann, L.; Strassert, C. A.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4508.

(12) Suzuki, Y.; Sun, B.; Sakata, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9944.

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

(14) (a) Amarnath, V.; Anthony, D. C.; Amarnath, K.; Valentine, W. M.; Wetterau, L. A.; Graham, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924. (b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633.

(15) (a) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528. (b) Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159. (c) García-Rubia, A.; Urones, B.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 9676. (d) Su, Y.; Zhou, H.; Chen, J.; Xu, J.; Wu, X.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4884. (e) Su, Y.; Gao, S.; Huang, Y.; Lin, A.; Yao, H. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 15820. (f) Li, B.; Ma, J.; Xie, W.; Song, H.; Xu, S.; Wang, B.;

Chem. - Eur. J. **2013**, *19*, 11863. (g) Ogiwara, Y.; Tamura, M.; Kochi, T.; Matsuura, Y.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. *Organometallics* **2014**, *33*, 402. (h) Yang, L.; Zhang, G.; Huang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1509.

(16) Tsukada, N.; Murata, K.; Inoue, Y. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7515.

(17) Tan, S. T.; Teo, Y. C.; Fan, W. Y. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *708-709*, 58.

(18) Liang, L.; Fu, S.; Lin, D.; Zhang, X.-Q.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9472.

(19) Gao, K.; Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12249.

(20) Wang, S.; Hou, J.–T.; Feng, M.–L.; Zhang, X.–Z.; Chen, S.–Y.; Yu, X.–Q. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2709.

(21) (a) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118. (b) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.

(22) (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (c) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651–673. (d) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, 2815. (e) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.

(23) (a) Caputo, J. A.; Naodovic, M.; Weix, D. J. *Synlett* **2015**, *26*, 323. (b) Szabó, K. J. *Synlett* **2006**, 811. (c) Spielmann, K.; Niel, G.; Figueiredo, R. M.; Campagne, J.-M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1159.

(24) (a) Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14194. (b) Ho, C.-Y.; Ng, S.-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5362. (c) Ng, S.-S.; Ho, C.-Y.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11513. (d) Ho, C.-Y.; Schleicher, K. D.; Chan, C.-W.; Jamison, T. F. *Synlett* **2009**, 2565. (e) Schwarz, J. L.; Schäfers, F.; Tlahuext-Aca, A.; Lückemeier, L.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12705. (f) Mitsunuma, H.; Tanabe, S.; Fuse, H.; Ohkubo, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3459. (g) Tanabe, S.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. C *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12374. (h) Michigami, K.; Mita, T.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6094. (i) Mita, T.; Hanagata, S.; Michigami, K.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5876.

(25) Bao, W.; Kossen, H.; Schneider, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4362.

(26) (a) Thomas, B. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 790. (b) Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M. *Synthesis* **1995**, 347. (c) Yang, Q.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6343. (d) Liu, X.; Zheng, K.; Feng, X. *Synthesis*, **2014**, 2241.

(27) (a) Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346. (b) Jensen, T.; Fristrup, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9632. (c) Liron, F.; Oble, J.; Lorion, M. M.; Poli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5863. (c) Fernandes, R. A.; Nallasivam, J. L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8647.

(28) (a) Cochet, T.; Bellosta, V.; Roche, D.; Ortholand, J.-Y.; Greiner, A.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10745. (b) Shibata, Y.; Kudo, E.; Sugiyama, H.; Uekusa, H.; Tanaka, K. *Organometallics* **2016**, *35*, 1547. (c) Burman, J. S.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13666. (d) Nelson, T. A. F.; Blakey, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14911. (e) Lei, H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2268. (f) Knecht, T.; Mondal, S.; Ye, J.-H.; Das, M.; Glorius,

F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7117. (g) Lei, H.; Rovis, T. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 725. (h) Kazerouni, A. M.; Nelson, T. A. F.; Chen, S. W.; Sharp, K. R.; Blakey, S. B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13179. (i) Burman, J. S.; Harris, R. J.; Farr, C. M. B.; Bacsa, J.; Blakey, S. B. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5474. (j) Farr, C. M. B.; Kazerouni, A. M.; Park, B.; Poff, C. D.; Won, J.; Sharp, K. R.; Baik, M.-H.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13996. (k) Lerchen, A.; Knecht, T.; Koy, M.; Ernst, J. B.; Bergander, K.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15248. (l) Knecht, T.; Pinkert, T.; Dalton, T.; Lerchen, A.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1253.

(29) (a) Park, Y.; Park, K. T.; Kim, J. G.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4534. (b) Park, J.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14103.

(30) (a) Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925. (b) Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17798. (c) Rosen, B. R.; Simke, L. R.; Thuy‐Boun, P. S.; Dixon, D. D.; Yu, J.-Q.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7317. (d) Potter, T. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2985.

(31) Potter, T. J.; Kamber, D. N.; Mercado, B. Q.; Ellman, J. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 150.

(32) (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) Wang, Y.; Zhou, K.; Lan, Q.; Wang, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 353. (d) Ghaffari, B.; Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Staples, R. J.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14345. (e) Kawai, K.; Bunno, Y.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10231.

(33) (a) Thakur, R.; Jaiswal, Y.; Kumar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9829. (b) Yu, D.-G.; Suri, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8802. (c) Wang, Q.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2102. (d) Yu, S.; Tang, G.; Li, Y.; Zhou, X.; Lan, Y.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8696. (e) Li, L.; Wang, H.; Yu, S.; Yang, X.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3662. (f) Shi, Z.; Koester, D. C.; Boultadakis-Arapinis, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12204. (g) Wang, H.; Li, L.; Yu, S.; Li, Y.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2914. (h) Wang, J.; Zha, S.; Chen, K.; Zhang, F.; Zhu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4848. (i) Li, X. G.; Sun, M.; Jin, Q.; Liu, K.; Liu, P. N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3901. (j) Yang, X.; Jie, J.; Li, H.; Piao, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57371. (k) Tian, M.; Liu, B.; Sun, J.; Li, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4946. (l) Wu, X.; Xiong, H.; Sun, S.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1396. (m) Shi, X.; Wang, R.; Zeng, X.; Zhang, Y.; Hu, H.; Xie, C.; Wang, M. R *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4049. (n) Lu, Q.; Greßies, S.; Cembellín, S.; Klauck, F. J. R.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12778. (o) Anukumar, A.; Tamizmani, M.; Jeganmohan, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8567. (p) Liu, M.; Gong, W.; You, E.; Zhang, H.; Shi, L.; Cao, W.; Shi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4991. (q) Gong, S.; Xi, W.; Ding, Z.; Sun, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7643. (r) Wang, H.; Lorion, M. M.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3430. (s) Wang, J.; Zha, S.; Chen, K.; Zhang, F.; Song, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2062. (t) Wang, X.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2150. (u) Wang, H.; Lorion, M. M.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10386. (v) Wang,

F.; Wang, H.; Wang, Q.; Yu, S.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1306. (w) Wang, X.; Lerchen, A.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2090. (x) Yang, X.; Jin, X.; Wang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2436. (y) Kong, L.; Zhou, X.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6320. (z) Wang, Z.; Wang, F.; Liu, Z.; He, S.; Pu, X.; Yang, Y.; Gao, G. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10599. (aa) Jiang, B.; Wu, S.; Zeng, J.; Yang, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6573.

(34) Zell, D.; Bu, Q.; Feldt, M.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7408.

(35) (a) Xuan, J.; Zhang, Z.-G.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632. (b) Schwarz, J.; König, B. *Green Chem.* **2018**, *20*, 323.

(36) (a) Blagoev, B.; Ivanov, D. *Synthesis* **1970**, 615. (b) Ivanov, D.; Vassilev, G.; Panayotov, I. *Synthesis* **1975**, 83.

(37) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

(38) Ramachandran, P. V.; Chanda, P. B.; Otoo, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1289.

(39) (a) Vautravers, N. R.; Breit, B. R *Synlett* **2011**, 2517. (b) Liu, R.; Yang, Z.; Ni, Y.; Song, K.; Shen, K.; Lin, S.; Pan, Q. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8023. (c) Yoshimoto, R.; Usuki, Y.; Satoh, T. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 461.

(40) Yoshimoto, R.; Usuki, Y.; Satoh, T. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 802.

(41) (a) Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254. (b) Azuma, T.; Murata, A.; Kobayashi, Y.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4256. (c) Hayama, N.; Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 704. (d) Hayama, N.; Kuramoto, R.; Földes, T.; Nishibayashi, K.; Kobayashi, Y.; Pápai, I.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12216. (e) Hayama, N.; Kobayashi, Y.; Sekimoto, E.; Miyazaki, A.; Inamoto, K.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5572. (f) Horibe, T.; Hazeyama, T.; Nakata, Y.; Takeda, K.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17256. (g) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196. (h) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8645. (i) Al‐Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876. (j) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386. (k) Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepa, H. S.; Whiting, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1058. (l) Du, Y.; Barber, T.; Lim, S. E.; Rzepa, H. S.; Baxendale, I. R.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2916. (m) Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4303. (n) Shimada, N.; Takahashi, N.; Ohse, N.; Koshizuka, M.; Makino, K. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13145. (o) Koshizuka, M.; Makino, K.; Shimada, N. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8658. (p) Michigami, K.; Sakaguchi, T.; Takemoto, Y. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 683. (q) Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 571. (r) Opie, C. R.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4648. (s) Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*,

7075. (t) Nagai, H.; Morita, Y.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2276. (u) Morisawa, T.; Sawamura, M.; Shimizu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7466.

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

(43) Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1046.

(44) Tanaka, R.; Tanimoto, I.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13203.

(45) Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491.

(46) Moon, J.; Jang, M.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1403.

(47) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75.

(48) Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.

(49) Vilaça, G.; Rubio, C.; Susperregui, J.; Latxague, L.; Déléris, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9249.

(50) Smith, N. D.; Huang, D.; Cosford, N. D. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3537.

(51) He, Y.; Lin, M.; Li, Z.; Liang, X.; Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4490.

(52) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75.

(53) Cheng, Q.; Xie, J.-H.; Weng, Y.-C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5739.

(54) Yin, J.; Hyland, C. J. T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6529.

(55) Zhang, Y.; Zhao, Y.; Luo, Y.; Xiao, L.; Huang, Y.; Li, X.; Peng, Q.; Liu, Y.; Yang, B.; Zhu, C.; Zhou, X.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6470.

(56) Ashton, M. J.; Hills, S. J.; Newton, C. G.; Taylor, J. B.; Tondu, S. C. D. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1015.

(57) Yu, D.-G.; Gensch, T.; de Azambuja, F.; Vasquez-Cespedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722.

(58) Krayer, M.; Ptaszek, M.; Kim, H.-J.; Meneely, K. R.; Fan, D.; Secor, K.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1016.

(59) Li, B.; Ma, J.; Xie, W.; Song, H.; Xu, S.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9345.

(60) Kano, T.; Lan, Q.; Wang, X.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 556.

(61) Chang, X.; Zhang, Q.; Guo, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4915.