

博士論文

不活性な炭素—水素結合の官能基化反応の開発

若木 貴行

## Contents

略語表	3
§ 1. 序論	6
§ 2. パラジウム/ピコリン酸アミド触媒を用いたアルデヒドの C-H アリール化反応によるケトン合成法の開発	8
§ 2.1 背景	8
§ 2.1.1 ケトン合成～従来法	8
§ 2.1.2 ケトン合成～遷移金属触媒を用いた アルデヒドからの直截的な合成法	9
§ 2.2 反応デザイン	16
§ 2.3 最適化	19
§ 2.4 基質適用範囲	25
§ 2.5 ヘテロアリールケトン合成に向けた最適化	29
§ 2.6 基質適用範囲	34
§ 2.7 アプリケーション	35
§ 2.8 反応機構	36
§ 2.9 結語	44
§ 3. 可視光レドックス/リン酸 HAT ハイブリッド触媒系による C(sp <sup>3</sup> )-H シアノ化反応の開発	45
§ 3.1 背景	45
§ 3.1.1 従来の C-H シアノ化	45
§ 3.1.2 可視光レドックス触媒を用いた C(sp <sup>3</sup> )-H 変換反応	47
§ 3.2 ハイブリッド触媒系の探索と最適化	52
§ 3.3 基質適用範囲の検討とアプリケーション	57
§ 3.3.1 基質適用範囲の検討	57
§ 3.3.2 アプリケーション	60
§ 3.4 反応機構解析	62
§ 3.5 結語	67
Experimental Section	68
謝辞	107

## Abbreviations

本文中では便宜上、以下の略語を用いた。

4-CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene
Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
Acr	acridinium
<i>t</i> Amyl	<i>tert</i> -amyl (1,1-dimethyl-1-propyl)
Ar	aryl or argon
BDE	bond dissociation energy
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl group
box	bis(oxazoline)
bpy	2,2'-bipyridyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
CAN	ceric ammonium nitrate
Cbz	benzyloxycarbonyl
CH <sub>3</sub> CN	acetonitrile
CMD	concerted metalation—deprotonation
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentration
dba	dibenzylideneacetone
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DG	directing group
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dmp	dipivaloylmethanato
DMSO	dimethylsulfoxide
dppb	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene
dppc	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane

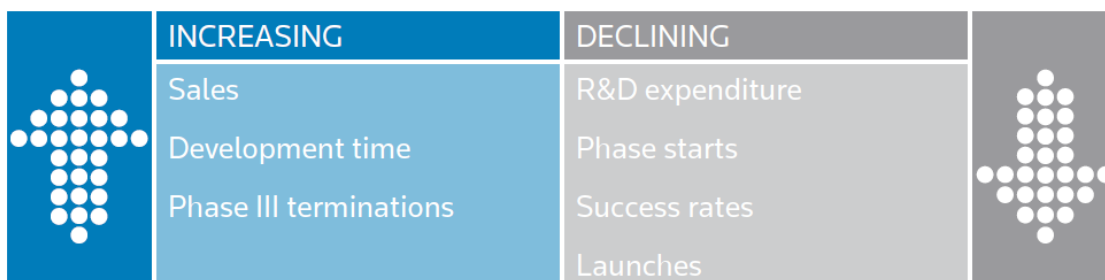
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
DTBP	di- <i>tert</i> -butyl peroxide
dtbpy	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
FG	functional group
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
FT-IR	Fourier transfer infrared
HAT	hydrogen atom transfer
Het	hetero
<sup>c</sup> Hex	cyclohexyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
Ir(Fppy) <sub>3</sub>	tris[2-(4,6-difluorophenyl)pyridinato- <i>C2,N</i> ]iridium(III)
Ir(ppy) <sub>3</sub>	tris[2-phenylpyridinato- <i>C2,N</i> ]iridium(III)
ketoABNO	9-Azabicyclo[3,3,1]nonan-3-one-9-oxyl
L	ligand
LED	light emitting diode
LP	less polar
M	metal or molar
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Mes	mesityl
MP	more polar
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
MS	molecular sieves
MVK	methyl vinyl ketone
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NMI	1-methylimidazole
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NR	no reaction
PA	picolinamide
PC	photocatalyst
PCET	proton-coupled electron transfer
PG	protecting group

Ph	phenyl
phen.	1,10-phenanthroline
Phth	phthaloyl
PINO	phthalimide- <i>N</i> -oxyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
ppy	2-phenylpyridine
<i>i</i> Pr	isopropyl
PT	proton transfer
py or Py	pyridine or 2-pyridyl
pybox	bis(oxazoliny)pyridine
R&D	research and development
rt or r.t.	room temperature
rsm	recovered starting material
SCE	saturated calomel electrode
SET	single electron transfer
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TC	thiophene-2-carboxylate
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine- <i>N</i> -oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid or trifluoroacetate
THF	tetrahydrofuran
TM	target molecule
TMDSO	1,1,3,3-tetramethyldisiloxane
TMS	trimethylsilyl
tol	toluene
Tr	trityl
Ts	4-toluenesulfonyl
UV	ultraviolet
WSCl-HCl	water-soluble carbodiimide hydrochloride

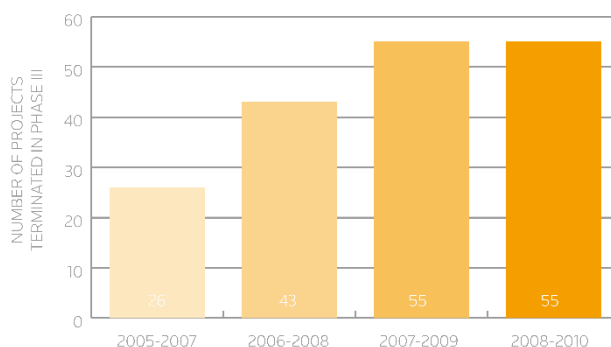
## § 1. 序論

近年、新薬創出に要求されるハードルは上がり続け、投じられる費用に対して開発成功率は減少の一途を辿っている(Figure 1.1)<sup>1</sup>。

Figure 1.1: Necessity to improve success rates in Drug R&D



合成化学の立場からこの問題を解決するには、これまで展開困難であった医薬リード骨格を迅速に供給可能にする新規反応形式の開発が必要となる。特に近年では化合物中のヘテロ環および  $sp^3$  炭素含有率が高い化合物の割合が、開発ステージが上がるにつれて高くなると報告されている<sup>2,3</sup>。ヘテロ環は、タンパク質の官能基と水素結合を介することで選択性を発現したり、溶解性や代謝などに影響を与える。 $sp^3$  炭素は化合物の3次元性を上げるのに寄与する。化合物の3次元性が上がることで、目的タンパク質以外のタンパク質と相互作用する可能性を減らすことができるため、副作用などの減少が期待できる。そのため、ヘテロ環や  $sp^3$  炭素骨格を化合物に導入する方法や、 $sp^3$  炭素骨格を自在に変換できるような方法の開発が必要であると考えられる。そのような反応形式として、炭素-水素 (C-H) 結合のような有機分子に遍在する官能基を標的とした変換反応は理想的であり、近年注目を集めている<sup>4</sup>。私はこのような背景の下、



①パラジウム/ピコリン酸アミド触媒を用いたアルデヒドの C-H アリール化反応によるケトン合成法の開発

②光触媒/リン酸 HAT ハイブリッド触媒系による  $C(sp^3)$ -H シアノ化反応の開発

という2つの C-H 変換反応の開発に取り組んだ。①は、二座配向基に注目したアプローチである。C-H 変換反応において二座配向基の有する高い C-H 活性化能は、剛直なメタラサ

<sup>1</sup> *CMR International Pharmaceutical R&D Factbook*, Thomson Reuters, 2011

<sup>2</sup> Ritchie, T. J.; Macdonal, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discovery Today* **2011**, 16, 164.

<sup>3</sup> Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.

<sup>4</sup> Breckl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 826.

イカル形成と金属の配位子としての効果に起因していると考え、このうちの後者の効果に注目した。すなわち、配向基を基質に組み込むのではなく、配位子として用いることで様々な C-H 変換反応が達成できないかと考えた。この研究については第 2 章でその詳細を述べる。②は光触媒系を用いたアプローチである。既存系の問題を解決するべく DNA 光開裂過程におけるリン酸の役割に注目し、新規 HAT 触媒反応系の開発に取り組んだ。この研究については第 3 章で述べる。

## § 2. パラジウム/ピコリン酸アミド触媒を用いたアルデヒドの C-H アリール化反応によるケトン合成法の開発<sup>5</sup>

### § 2.1 背景

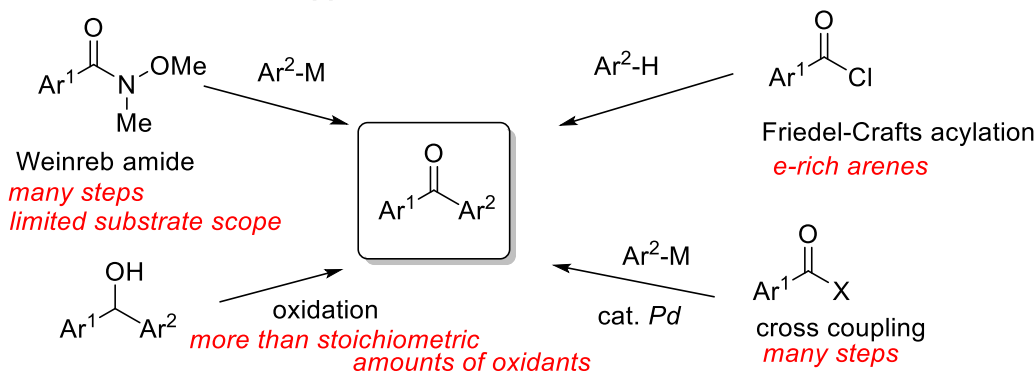
#### § 2.1.1 ケトン合成～従来法

ジアリールケトンは医薬品や樹脂などに広く含まれる化合物群であり、また、それらの合成中間体でもある。カルボニルの UV 吸収を利用することで、さまざまな有機反応にも用いることもできる。そのため、その合成法はこれまでに広く研究されてきた。一般的には、

- ① Weinreb アミドと有機金属試薬を用いる方法
  - ② 対応する 2 級アルコールの酸化
  - ③ Friedel-Crafts フリーデルクラフツアシル化反応
  - ④ クロスカップリング反応
- が用いられる (Scheme 2.1) <sup>6</sup>。

しかし、これらの方法には改善の余地がある。①では、試薬の調製に工程数を要し、また、過激な反応性を持つ Grignard 試薬やリチウム試薬を用いるため基質適用範囲が狭い。②ではアルデヒドを経由した C-C 結合形成と酸化の複数工程を必要とする。③の方法では基質の性質に大きく依存してしまう。④ではパラジウムのトランスメタル化を利用することで、有機ホウ素・ケイ素・亜鉛などのマイルドな反応性を持つ有機金属試薬を用いることができるが、反応剤と基質の調製にやはり反応工程数を要する。

**Scheme 2.1 Traditional approaches & drawbacks**



これらの問題を解決すべく近年では、アルコールやアルデヒドなど様々な酸化状態の化合物から直截的にケトンを合成する方法が報告されている。本論文では、アルデヒドからのケトン合成について取り上げる。

<sup>5</sup> Wakaki, T.; Togo, T.; Yoshidome, D.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *ACS catal.* **2018**, *8*, 3123.

<sup>6</sup> (a) Dieter, R. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177. (b) Sibi, M. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 15. (c) O's Neill, B. T. In *Comprehensive Organic Synthesis (Nucleophilic Addition to Carboxylic Acid Derivatives)*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 397-458.

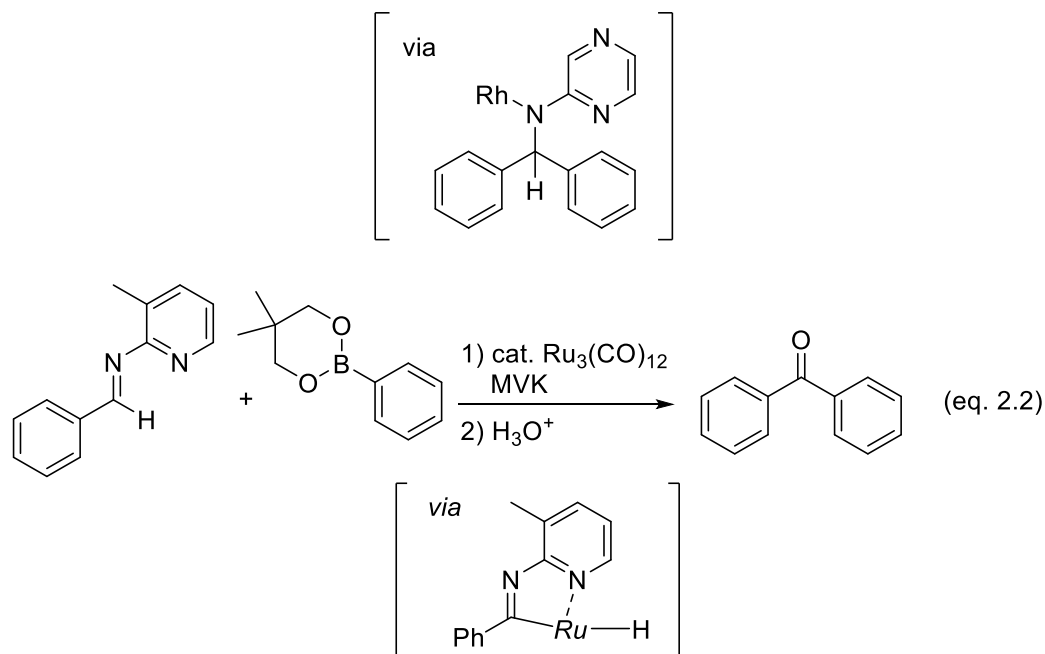
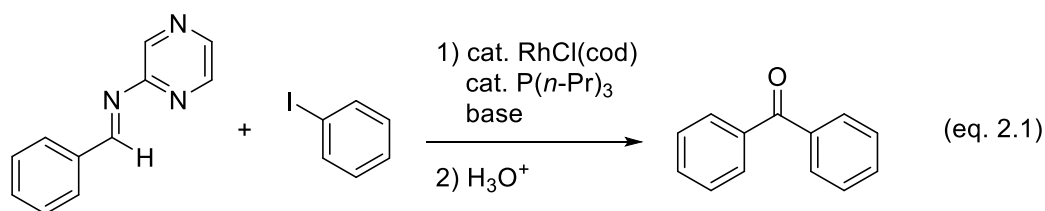


## § 2.1.2 ケトン合成～遷移金属触媒を用いたアルデヒドからの直截的な合成法

アルデヒドからケトンを経直截的に合成する方法の開発が様々なグループによって行われてきた。この章ではそれらの方法について大きく4つに分けて紹介する。

### ①アルジミンを経由した方法

Hartwigらはロジウム触媒存在下、アルジミンとヨウ化アリールを用いることでケトン合成を達成している(eq. 2.1)<sup>7</sup>。この反応では配位性官能基として機能するピラジリル基が重要であり、ピラジリル基を持たないアルジミンやアルデヒドを用いた場合には反応は進行しない。反応機構解析の結果、アルジミンのC-H活性化ではなく配位挿入型の反応機構で進行する可能性が高いことが示されている。一方、Junらはルテニウム触媒存在下にアルジミンとアリールボロネートを用いたジアリールケトン合成に成功している(eq. 2.2)<sup>8</sup>。この反応でも配位性官能基が重要であり、Junらは配位性官能基として3-picolin-2-yl基を用いている。Hartwigらと同様の反応機構を否定しきれてはいないが、アルジミンのC-H結合活性化を経て反応が進行していると筆者らは主張している。



<sup>7</sup> Ishiyama, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12043.

<sup>8</sup> Park, Y. J.; Jo, E.-A.; Jun, C.-H. *Chem. Commun.* **2005**, 1185.

## ②カルボニル Heck 反応

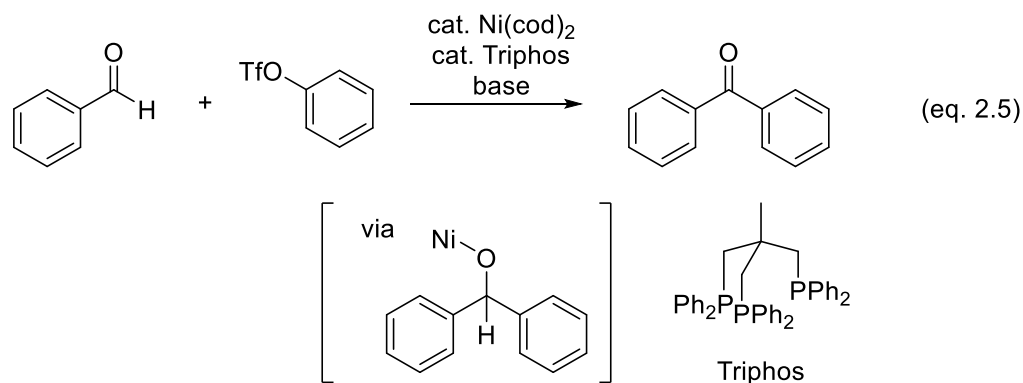
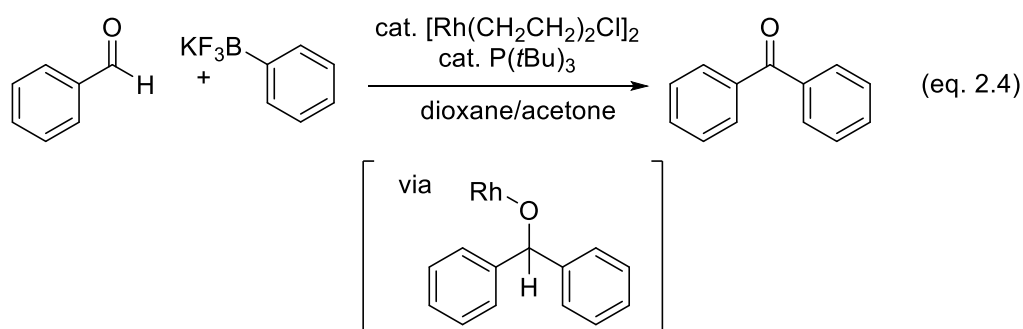
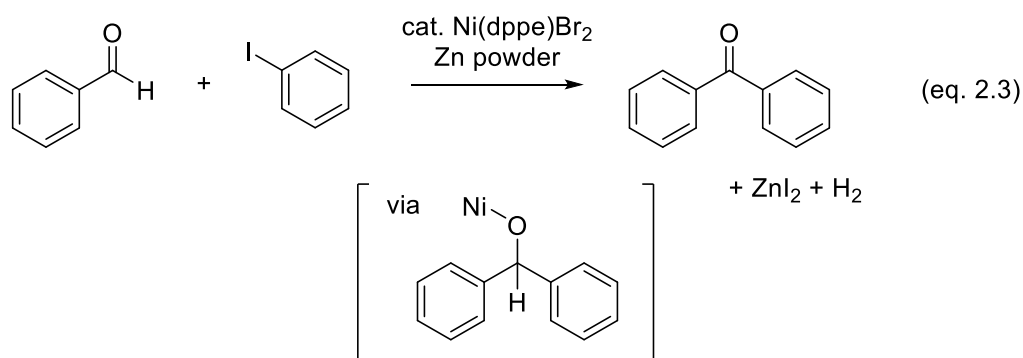
Cheng らはニッケル触媒および量論量の亜鉛粉末存在下、アルデヒドとヨウ化アリールからジアリールケトンを合成している(eq. 2.3)<sup>9</sup>。亜鉛はNi(0)種生成および活性なカチオン性ニッケル種生成、水素発生に必要である。Darses, Genet らはロジウム触媒存在下、アルデヒドとトリフルオロボレート塩を用いている(eq. 2.4)<sup>10</sup>。アセトンの混合溶媒を用いて、ロジウムヒドリド種からアルコキシロジウム種を発生させることで、ホウ素試薬とのトランスメタル化が進行する。アルデヒドをアルジミンなどに活性化することなくカルボニル Heck 反応を達成している点は特筆すべき点である。2017年にNewman らはニッケル触媒存在下、アルデヒドとアリールトリフラートから、カルボニル Heck 反応によるジアリールケトン合成を報告している(eq. 2.5)<sup>11</sup>。本反応はパラジウム触媒では進行せず、配位子として Triphos 以外に頻用されるものを用いた場合にもほとんど生成物が得られない点が興味深い。

---

<sup>9</sup> Huang, Y.-C.; Majumdar, K. K.; Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682.

<sup>10</sup> Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15356.

<sup>11</sup> Vandavasi, J. K.; Hua, X.; Halima, H. B.; Newman, S. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15441.



### ③アルデヒドの C-H 結合活性化

アルデヒドの C-H 結合活性化を経る方法では、アシルラジカル生成を経る方法と遷移金属によるアルデヒドの C-H 結合活性化によるメタラサイクル形成を経る方法の 2 通りがある。

Yadav らは、酸化剤 DTBP を用いることで、アルデヒドとアリアルジアゾニウム塩からのケトン合成を達成している(eq. 2.6)<sup>12</sup>。この方法では、DTBP から生じた *t*BuO ラジカルがアルデヒドの水素原子を引き抜くことでアシルラジカルが生じて反応が進行する。

Satyanarayana らは、パラジウム触媒・銀塩・酸化剤存在下、アルデヒドとヨウ化アリアルカ

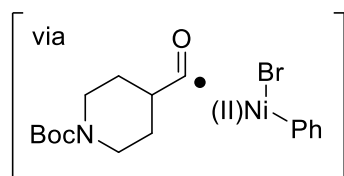
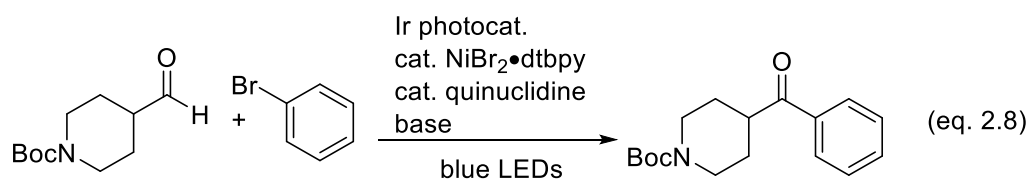
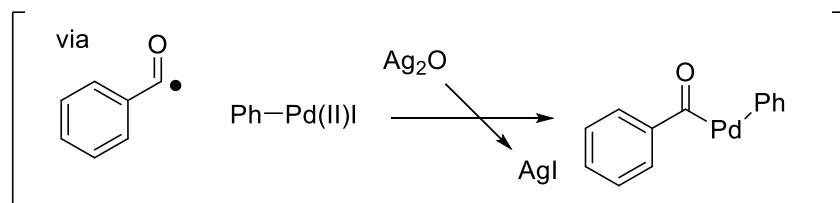
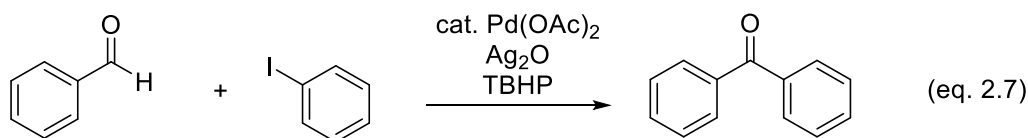
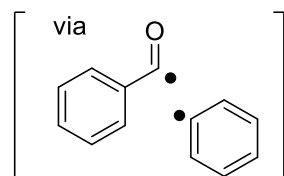
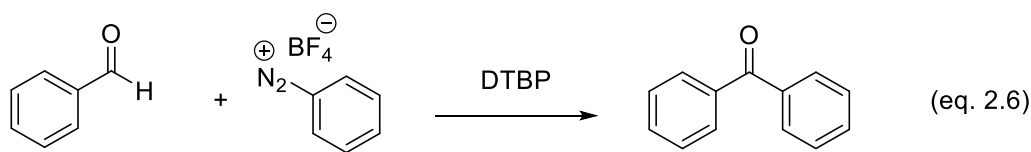
<sup>12</sup> Tripathi, S.; Singh, S. N.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4211.

らジアリールケトンを得ることに成功している(eq. 2.7)<sup>13</sup>。この反応でも、TBHP から生じる *t*BuO ラジカルがアルデヒドから水素原子を引き抜くことで反応が進行する。銀塩は塩基として機能し、系中で生じるヨウ化物イオンと不溶性の AgI を形成することでパラジウム触媒の失活を防いでいると考察されている。MacMillan らは光触媒・HAT 触媒・Ni 触媒のハイブリッド触媒系を用いて、アルデヒドと臭化物のカップリングに成功している(eq. 2.8)。可視光励起された光触媒がキヌクリジンを一電子酸化し、生じるキヌクリジニウムラジカルがアルデヒドの C-H 結合から水素原子を引き抜き、アシルラジカルを経由して反応が進行する。アルデヒド・臭化物共にアルキル・アリール置換体どちらも用いることができる初の例であり、一般性が高い<sup>14</sup>。

---

<sup>13</sup> Suchand, B.; Satyanarayana, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6409.

<sup>14</sup> Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353.



三浦らはパラジウム触媒存在下、配位性官能基としてヒドロキシ基を有するアルデヒドとヨウ化アリールを用いることで、ケトン合成に成功している(eq. 2.9)<sup>15</sup>。ヨウ化アリールの Pd(0)への酸化的付加、アルデヒドの C-H 活性化を経て反応が進行すると筆者らは考えている。Chang らは、パラジウム触媒とルテニウム触媒のハイブリッド触媒系を用いて、配位性官能基としてキノリル基を有するアルデヒドとヨウ化アリールからのケトン合成を報告している(eq. 2.10)<sup>16</sup>。キノリル基のような配位性官能基をもたない基質では脱カルボニル化のみが進行するため、この反応では配位性官能基が必要であることが述べられている。Li

<sup>15</sup> Satoh, T.; Itaya, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 823.

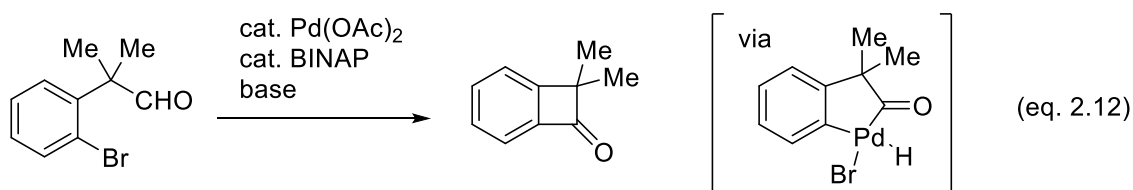
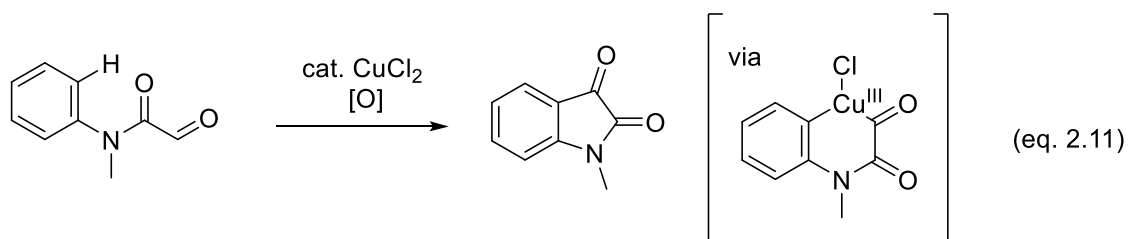
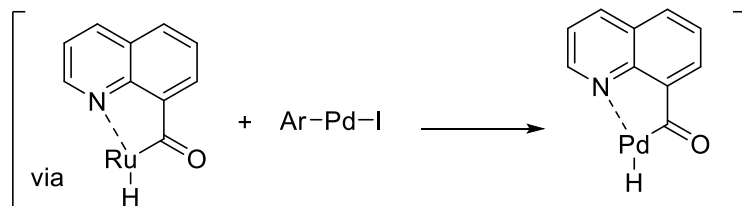
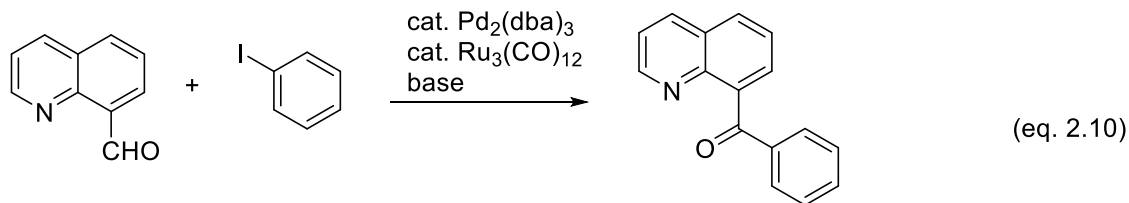
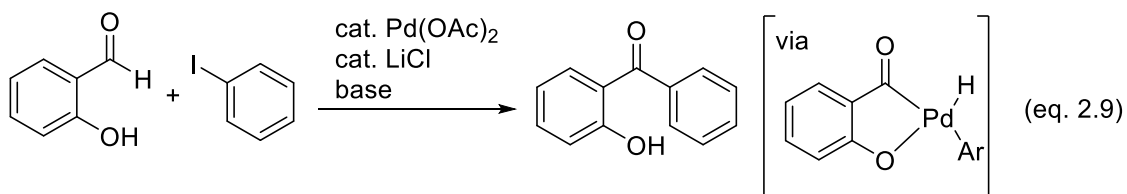
<sup>16</sup> Ko, S.; Kang, B.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 455.

らは銅触媒存在下、*N*-アリアルホルムアミドから分子内 C-H カップリングによって、インドリン-2,3-ジオンの合成に成功している(eq. 2.11)<sup>17</sup>。本反応では、銅によるアルデヒドの C-H 結合活性化による 4 員環メタラサイクル形成後、アレーンの C-H 活性化によって反応が進行すると提唱されている。筆者らは FT-IR によって中間体の追跡も行い、反応機構を検証している。また、Martin らはパラジウム触媒を用いた分子内 C-H/C-Br カップリングによって、ベンゾシクロブテノンの効率合成に成功している(eq. 2.12)<sup>18</sup>。C-Br 結合の Pd(0)への酸化的付加、アルデヒドの分子内 C-H 結合活性化によって反応が進行すると筆者らは考えている。

---

<sup>17</sup> Tang, B.-X.; Song, R.-J.; Wu, C.-Y.; Liu, Y.; Zhou, M.-B.; Wei, W.-T.; Deng, G.-B.; Yin, D.-L.; Li, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8900.

<sup>18</sup> Alvarez-B., P.; Flores-G., A.; Correa, A.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 466.

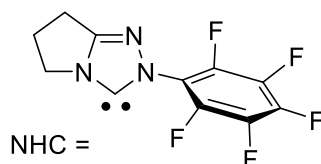
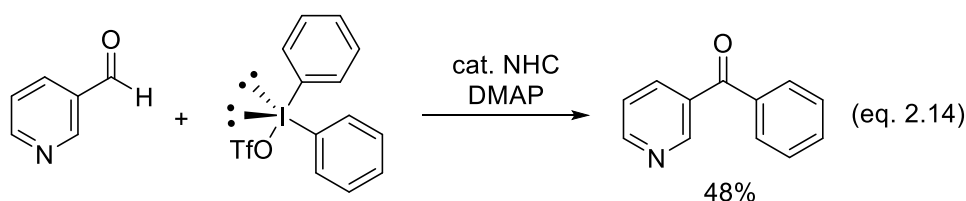
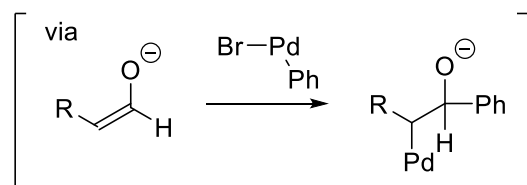
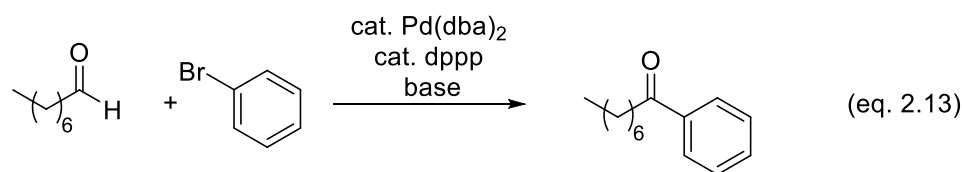


#### ④その他

Xiao らはパラジウム触媒存在下、アルキルアルデヒドと臭化アリアルを用いることでアルキルアリアルケトンの効率合成を達成した(eq. 2.13)<sup>19</sup>。この反応では、アルデヒドから生じるエノラートにパラジウムが配位挿入することで反応が進行する。そのため、エノラート形成可能なアルデヒドにのみ本反応は適用できる。Gaunt らは NHC 触媒存在下、アルデヒドとジアリアルヨードニウム塩を用いたジアリアルケトン合成法を報告している(eq. 2.14)<sup>20</sup>。この反応では、ヘテロアリアルケトンやビスヘテロアリアルケトンも合成でき、48-97% 収率で生成物を得ることに成功している。

<sup>19</sup> Ruan, J.; Saidi, O.; Iggo, J. A.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10510.

<sup>20</sup> Toh, Q. Y.; McNally, A.; Vera, S.; Erdmann, N.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3775.



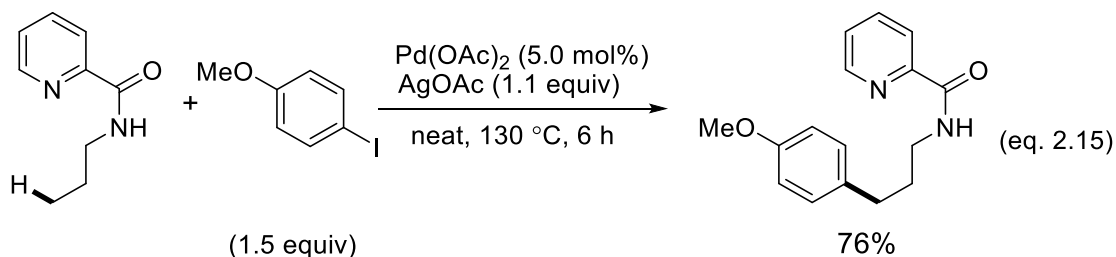
## § 2.2 反応デザイン

C-H 変換反応は従来の有機合成法に比べ、ステップエコノミー・アトムエコノミーの観点から優れている。そのため、医薬品や機能性材料の効率合成の実現に向けて世界中で活発に研究されている。現在では配向基を用いることで、数多くの C-H 変換反応が報告されている<sup>21</sup>。なかでも 2004 年に Daugulis らによって開発された、二座配向基を用いた C-H 変換

<sup>21</sup> For recent reviews on C-H transformations, see: (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (b) Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857. (c) Zhou, M.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1875. (d) Kuninobu, Y.; Takai, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1938. (e) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976. (f) Hartwig, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992. (g) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814. (h) Neurfelddt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936. (i) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726. (j) Gao, K.; Yoshikai, N. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208. (k) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007. (l) Daugulis, O.; Roane, J.; Tran, L. D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053. (m) Kuninobu, Y.; Sueki, S. *Synthesis* **2015**, *47*, 3823. (n) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2. (o) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498. (p) Jiao, J.; Murakami, K.; Itami, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 610. (q) Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900.



反応は強力な手法である(eq. 2.15) <sup>22</sup>。

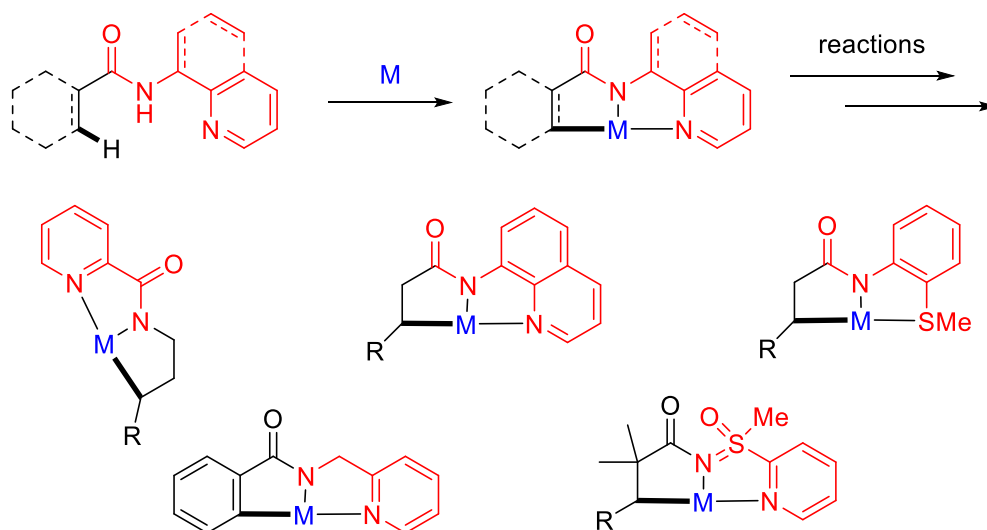


この報告以降、様々な二座配向基が開発され、従来のピリジル基などの配向基では困難であった C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応も達成されるようになった(Scheme 2.2) <sup>23</sup>。

<sup>22</sup> Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154.

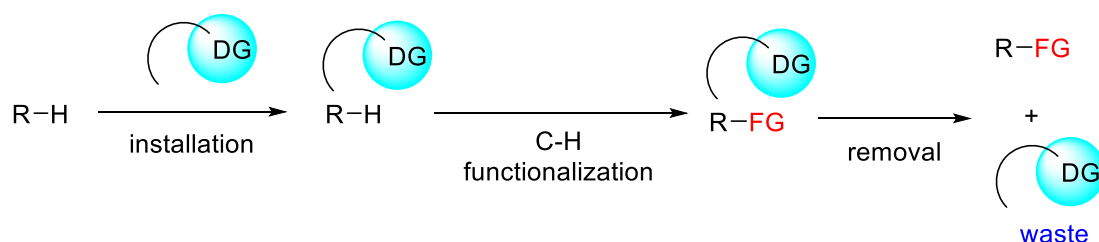
<sup>23</sup> (a) He, G.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192. (b) He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3. (c) Xie, Y.; Yang, Y.; Huang, L.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1238. (d) Zhang, S.-Y.; He, G.; Zhao, Y.; Wright, K.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313. (e) Zhang, S.-Y.; He, G.; Nack, W. A.; Zhao, Y.; Li, Q.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124. (f) Roman, D. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394. (g) Nadres, E. T.; Santos, G. I. F.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9689. (h) Ju, L.; Yao, J.; Wu, Z.; Liu, Z.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10821. (i) Tran, L. D.; Roane, J.; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043. (j) Cheng, T.; Yin, W.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1405. (k) Seki, A.; Takahashi, Y.; Miyake, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2838. (l) Li, Q.; Zhang, S.-Y.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1544. (m) Wang, Z.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3496. (n) Kanyiva, K. S.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1968. (o) Cui, W.; Chen, S.; Wu, J.-Q.; Zhao, X.; Hu, W.; Wang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4288. (p) Zhang, L.-S.; Chen, G.; Wang, X.; Guo, Q.-Y.; Zhang, X.-S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3899. (q) Martinez, A. M.; Rodriguez, N.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2801. (r) Wang, Z.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4790.

### Scheme 2.2 C(sp<sup>3</sup>)-H functionalizations with various bidentate DGs



しかし、配向基自体が目的化合物に含まれていることは少なく、C-H 変換反応の前後に配向基の着脱工程が必要である点に課題があった。加えて、配向基を基質に導入する必要があるため、配向基は量論量必要でもあり、多くの廃棄物を生み出してしまう(Scheme 2.3)。

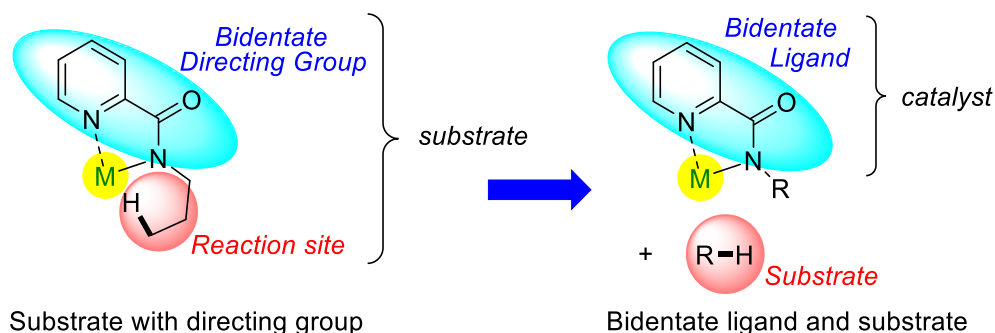
### Scheme 2.3 Drawbacks of C-H functionalizations with DGs



C-H 変換反応における配向基の重要な役割は、

- ①遷移金属触媒と剛直なメタラサイクル形成し、触媒中心を反応点に近づけること
  - ②遷移金属の配位子としての効果
- の2つにあると考えられる。私は、配向基の②の役割に注目した。すなわち、ピコリン酸アミドや 8-アミノキノリンのような二座配向基部位を基質に組み込むのではなく配位子として用いることで、様々な基質のC-H変換反応が達成できるのではないかと考えた(Scheme 2.4)。

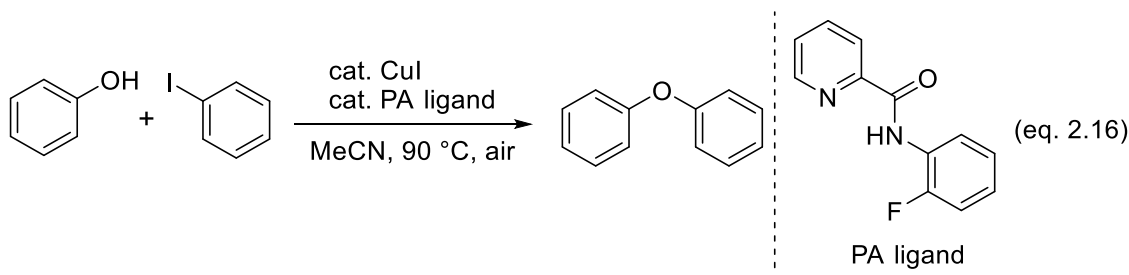
### Scheme 2.4 Reaction design



Substrate with directing group

Bidentate ligand and substrate

このようなデザインの下、アルデヒドからの直截的なケトン合成の開発に取りかかった。  
 (これまでにピコリン酸アミド配位子は銅の配位子として用いられたことはあった (eq. 2.16)が<sup>24</sup>、C-H 変換反応に適用した例はない。)



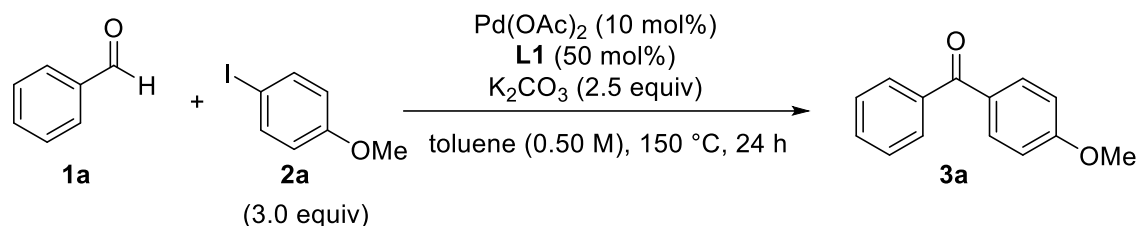
### § 2.3 最適化

ベンズアルデヒド **1a** と *p*-ヨードアニソール **2a** を用いて検討を開始した。種々の遷移金属触媒とピコリン酸アミド配位子を用いて検討した結果、酢酸パラジウムとピコリン酸アミド配位子 **L1** を用いた時に反応は進行し、所望のジアリールケトン **3a** が 24%収率で得られた(Scheme 2.5, entry 1)。また、配位子の量を減らすと収率の低下がみられた(entries 2-3)。一般的に、パラジウム触媒存在下での二座配向基を用いた C-H アリール化反応では、*t*AmylOH を溶媒に用いた時に収率が大幅に上がる人が多いので<sup>25</sup>、*t*AmylOH を溶媒として検討した。その結果、期待通り収率は大幅に向上し、72%収率で生成物が得られた(entry 4)。また、本反応は酢酸パラジウム、炭酸カリウム、ピコリン酸アミド配位子いずれが欠けても進行しないことが分かった(entries 5-7)。

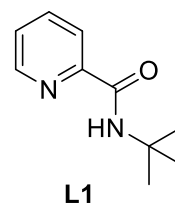
<sup>24</sup> Sambigiato, C.; Munday, R. H.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17606.

<sup>25</sup> For example : (a) Zhang, S.-Y.; Li, Q.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135. (b) Li, S.; Zhu, R.Y.; Xiao, K.-J.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4317.

### Scheme 2.5 Reaction investigation



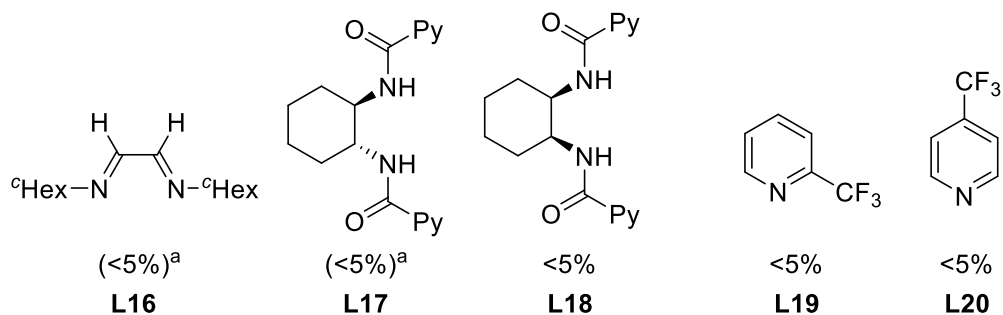
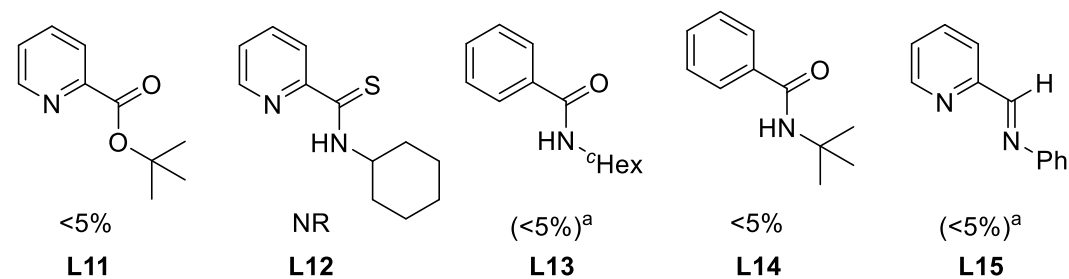
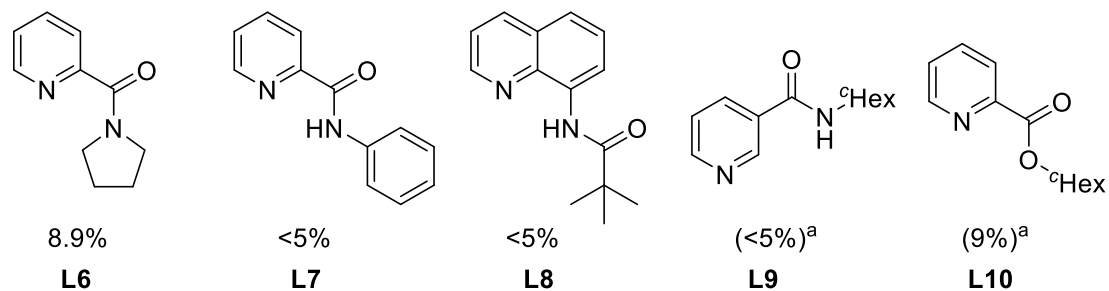
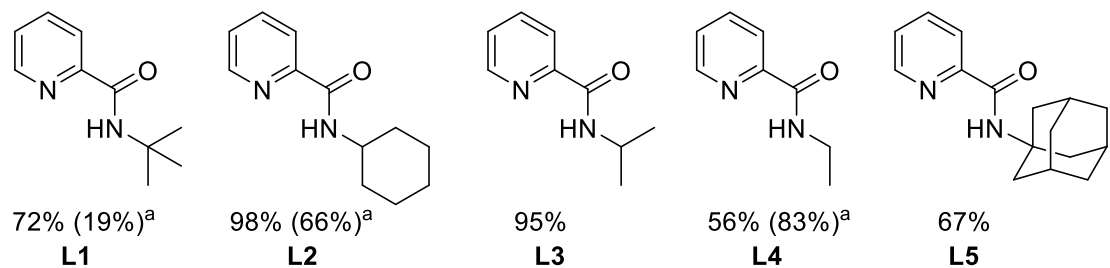
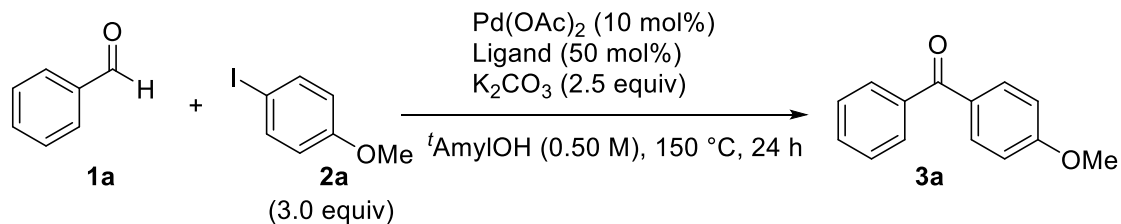
entry	deviation from entry 1	yield
1	none	24%
2	<b>L1</b> 20 mol%	8%
3	<b>L1</b> 10 mol%	6%
4	solv: <i>t</i> AmylOH (0.50 M)	72%
5	without <b>L1</b>	< 1%
6	without Pd(OAc) <sub>2</sub>	< 1%
7	without K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	< 1%



次に配位子の効果を調べるため、種々の配位子を合成・検討した(Scheme 2.6)。シクロヘキシル基を有する **L2** を用いた時に最も良い結果が得られ、98%収率で生成物が得られた<sup>26</sup>。イソプロピル基を有する **L3** を用いた場合でも同程度の収率で生成物が得られたが、一方でより小さなエチル基 **L4** やよりかさ高いアダマンチル基 **L5** を有するものでは収率が低下した。アミドの N-H 結合がない **L6** を用いた場合には収率が大きく低下したことから、N-Pd の共有結合が本触媒では重要であると考えられる。フェニル基を有する **L7** や 8-アミノキノリル骨格の配位子 **L8** では反応は進行せず、ピコリン酸アミド類縁体や類似構造を持つ化合物(**L9-L18**)も検討したが、いずれも反応はほとんど進行しなかった。また、一般的に用いられるピリジン系配位子やホスフィン系配位子を用いても反応は進行しないことが分かっている。

<sup>26</sup> 酢酸パラジウム 5 mol%, 配位子 6 mol%, KHCO<sub>3</sub> (2.5 equiv), *t*AmylOH (0.20 M)ではシクロヘキシル基を有する **L2** より、エチル基を有する **L4** を用いた場合の収率が高かった。

**Scheme 2.6 Ligand screening**

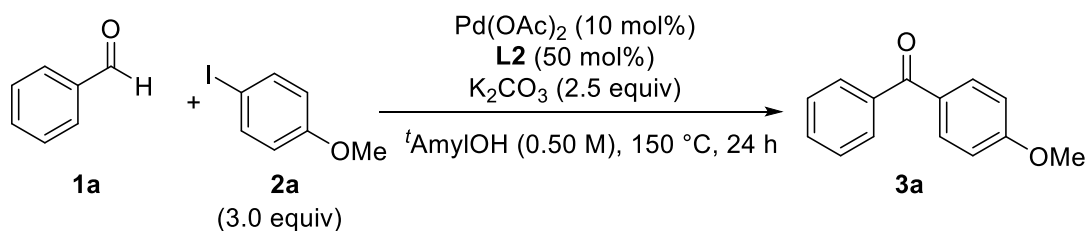


pyridine, bpy, phen,  
 DMAP, PPh<sub>3</sub>, BINAP } (<5%)<sup>a</sup>  
 without ligand

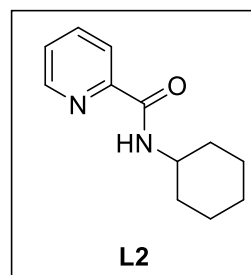
<sup>a</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> 5.0 mol%, Ligand 6.0 mol%, <sup>t</sup>AmylOH (0.20 M)

続いて、反応温度と触媒量の検討を行った(Scheme 2.7)。反応温度を 120°Cまで下げても収率は損なわず、100°Cで若干の、80°Cでは大幅な収率低下がみられた(entries 1-5)。そのため、120°Cで温度を固定して配位子の量を検討した。*t*Bu 基を有する **L1** を用いて検討した際には配位子の量を減らすと収率が大きく下がった(Scheme 2.5)が、**L2** を用いた場合には酢酸パラジウム : **L2** = 1 : 2 程度まで下げても収率は損なわず(entry 6)、酢酸パラジウムを 5 mol% にまで減らしても 92%収率で生成物が得られた(entry 7)。

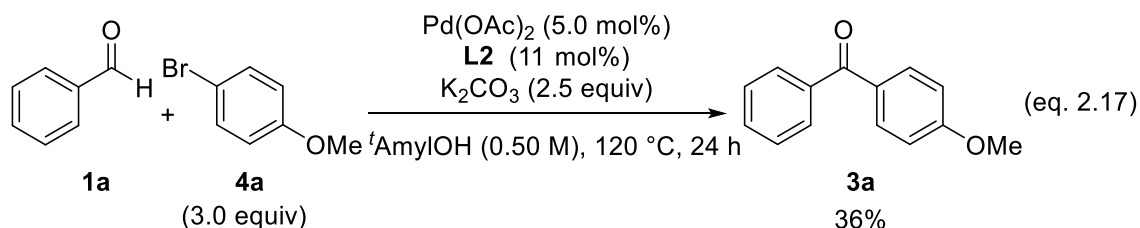
#### Scheme 2.7 Investigation of conditions



Entry	Deviations from entry 1	Yield
1	none	98%
2	135 °C	91%
3	120 °C	93%
4	100 °C	87%
5	80 °C	41%
6	120 °C, <b>L2</b> (20 mol%)	91%
7	120 °C, Pd(OAc) <sub>2</sub> (5.0 mol%) <b>L2</b> (11 mol%)	92%



また、*p*-ブromoアニソール **4a** を反応剤として検討したところ、36%収率で生成物 **3a** が得られた(eq. 2.17)。反応剤としてヨウ化アリールよりも臭化アリールの方が入手容易であり有用なので<sup>27</sup>、さらなる検討を *p*-ブromoアニソール **4a** を用いて行うことにした。

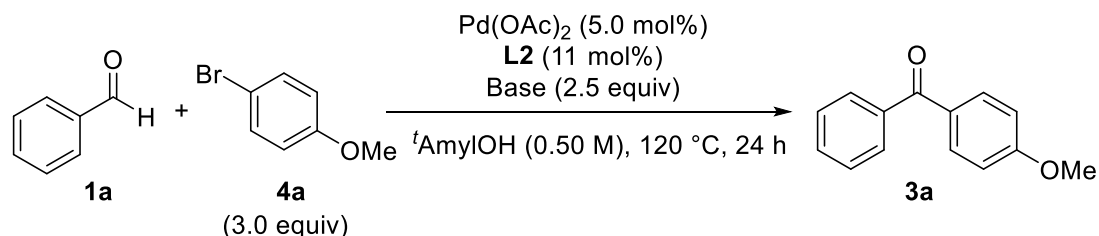


まず塩基の検討をした(Scheme 2.8)。炭酸塩を検討した結果、炭酸セシウムと炭酸水素カリウムを用いた時に良好な収率で生成物が得られた(entries 1-4)。一方、酢酸カリウムや亜リ

<sup>27</sup> 2011 年時点での市販品の種類：臭化物 700,000 種以上、ヨウ化物 80,000 種以上 (From survey of commercial availability on SciFinder Scholar (CAS, <http://www.cas.org/products/scifinder>)).

ン酸カリウム、次亜リン酸カリウムでは低収率に留まった(entries 5-8)。有機塩基としてトリエチルアミンも検討したが、6%と低収率となった(entry 9)。炭酸セシウムと炭酸水素カリウムが良い結果を与えた理由としては、これらの塩基の溶媒への溶解性が比較的高いことが考えられる。

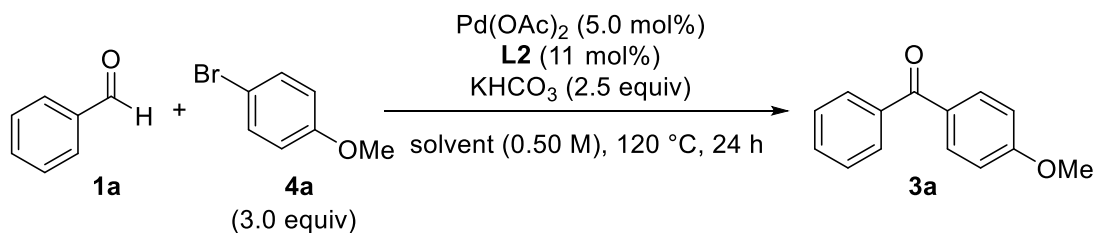
#### Scheme 2.8 Base screening



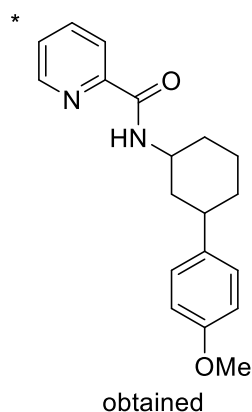
Entry	Base	Yield/%
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	36
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	12
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	81
4	KHCO <sub>3</sub>	72
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	48
6	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6
7	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5
8	KOAc	6
9	NEt <sub>3</sub>	6

次に炭酸水素カリウムを最適塩基として溶媒の検討を行った(Scheme 2.9)。アセトニトリルや HFIP を用いた場合にはほとんど反応は進行せず(entries 2,3)、クロロベンゼンや極性溶媒である DMF や DMSO を用いた場合には、30%程度の収率となった(entries 4-6)。DCE や dioxane を用いた場合には *t*AmylOH を用いた場合と同程度の結果を与えた(entries 7,8)。THF を用いた時に、91%と最も良い結果を与えた(entry 9)。しかし、THF を溶媒に用いた場合にはリガンドが反応してしまい、C-H アリール化されたリガンドが副生物として得られた。また、THF 溶媒にて配位子量を再度検討した結果 6 mol%にまで減らしても同様の結果が得られた。炭酸セシウムについても溶媒を同様に検討したが、炭酸水素カリウムより良い結果は与えなかった。

**Scheme 2.9 Solvent screening**



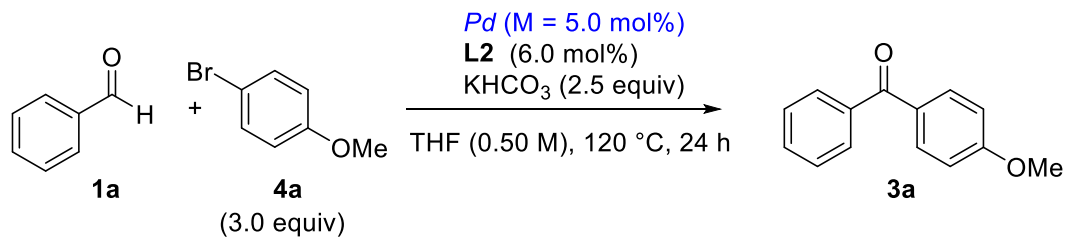
entry	solvent	yield/%
1	<i>t</i> AmylOH	72
2	CH <sub>3</sub> CN	low yield
3	HFIP	15
4	Cl-benzene	33
5	DMSO	33
6	DMF	37
7	DCE	70
8	dioxane	77
9	THF	91*



パラジウム種について検討を行った(Scheme 2.10)。Pd(II)としてPd(TFA)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>を検討した。Pd(TFA)<sub>2</sub>はPd(OAc)<sub>2</sub>とほぼ同等の結果を与えたが一方で、PdCl<sub>2</sub>では本反応は進行しなかった(entries 1-3)。また、Pd(0)としてPd-dba 錯体を検討したがこの場合も反応は進行しなかった(entries 4,5)。これらの結果から、本反応ではカルボキシレートを有するPd(II)が重要であると考えられる。



### Scheme 2.10 Screening of palladium complexes



entry	Pd	yield/%
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	91
2	Pd(TFA) <sub>2</sub>	90
3	PdCl <sub>2</sub>	<5
4	Pd(dba) <sub>2</sub>	<5
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub>	<5

### § 2.4 基質適用範囲

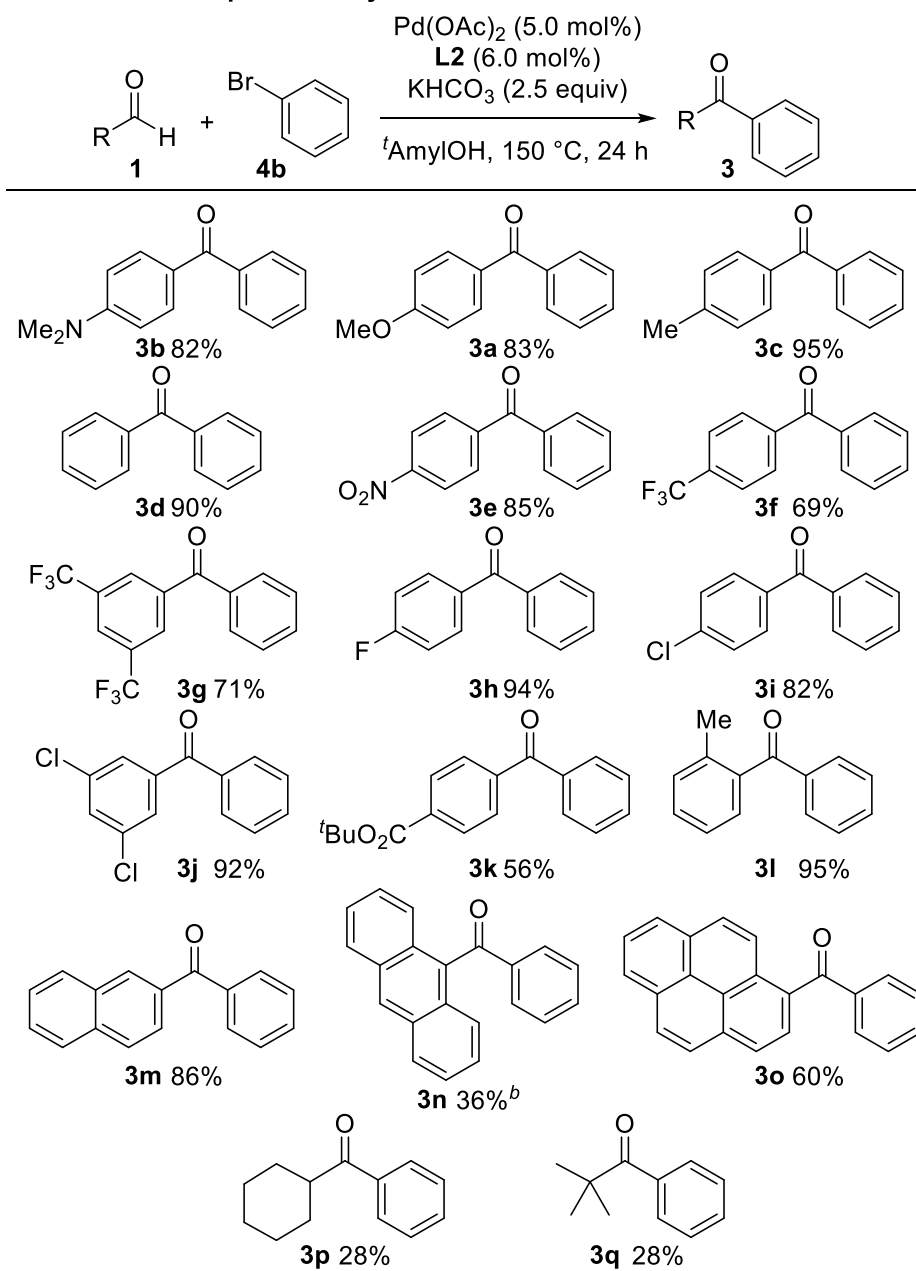
最適条件を用いて<sup>28</sup>、基質一般性を検討した(Scheme 2.11)。アルデヒド側では、電子供与基、電子求引基どちらを有する基質でも反応は進行し、良好な収率で生成物 **3a-3g** を与えた。フッ素や塩素、エステルも本反応には耐え、対応する生成物 **3h-3j** を与えた。エステルを有するものでも反応は進行し、生成物 **3k** を 56%収率で与えた。エステルは Grignard 試薬などの有機金属試薬と反応するので、エステルが許容なことは特筆すべき点である<sup>29</sup>。2 位に置換基を有するかさ高い基質でも反応は進行し、2-ナフチルアルデヒド、9-アントラセンカルボキシアレヒド、1-ピレンカルバルデヒドも 36-86%収率で生成物 **3l-3o** を与えた。特に 9-アントラセンカルボキシアレヒドを用いた場合に 36%と低収率にとどまったが、この基質を用いた場合には脱カルボニル化が副反応として進行し、副生成物としてアントラセンが 64%収率で回収されている<sup>30</sup>。シクロヘキサンカルボキシアレヒドやピバルアルデヒドのようなアルキルアルデヒドを用いても反応は進行し生成物 **3p,3q** を与えたが、低収率に留まった。

<sup>28</sup> THF を用いた場合、基質一般性の検討において低収率のものがいくつか見られたため、最終的に *t*AmylOH を溶媒に用いて 150°C で基質一般性の検討を行っている。また、臭化アリールは 1.2 当量にまで減じてもアルデヒド **1a** と臭化アリール **4a** の反応では生成物 **3a** が 88%収率で得られたが、基質一般性の検討で低収率に留まる例があったので、3 当量で検討している。

<sup>29</sup> Crawford, J. J.; Henderson, K. W.; Kerr, W. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5073.

<sup>30</sup> 他の基質を用いた場合でも脱カルボニル化体が副生成物として得られている。

**Scheme 2.11 Scope of aldehydes 1<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>**4b** (3.0 equiv). <sup>b</sup>A decarbonylated product (anthracene) of aldehyde **1o** was also formed in 64% yield.

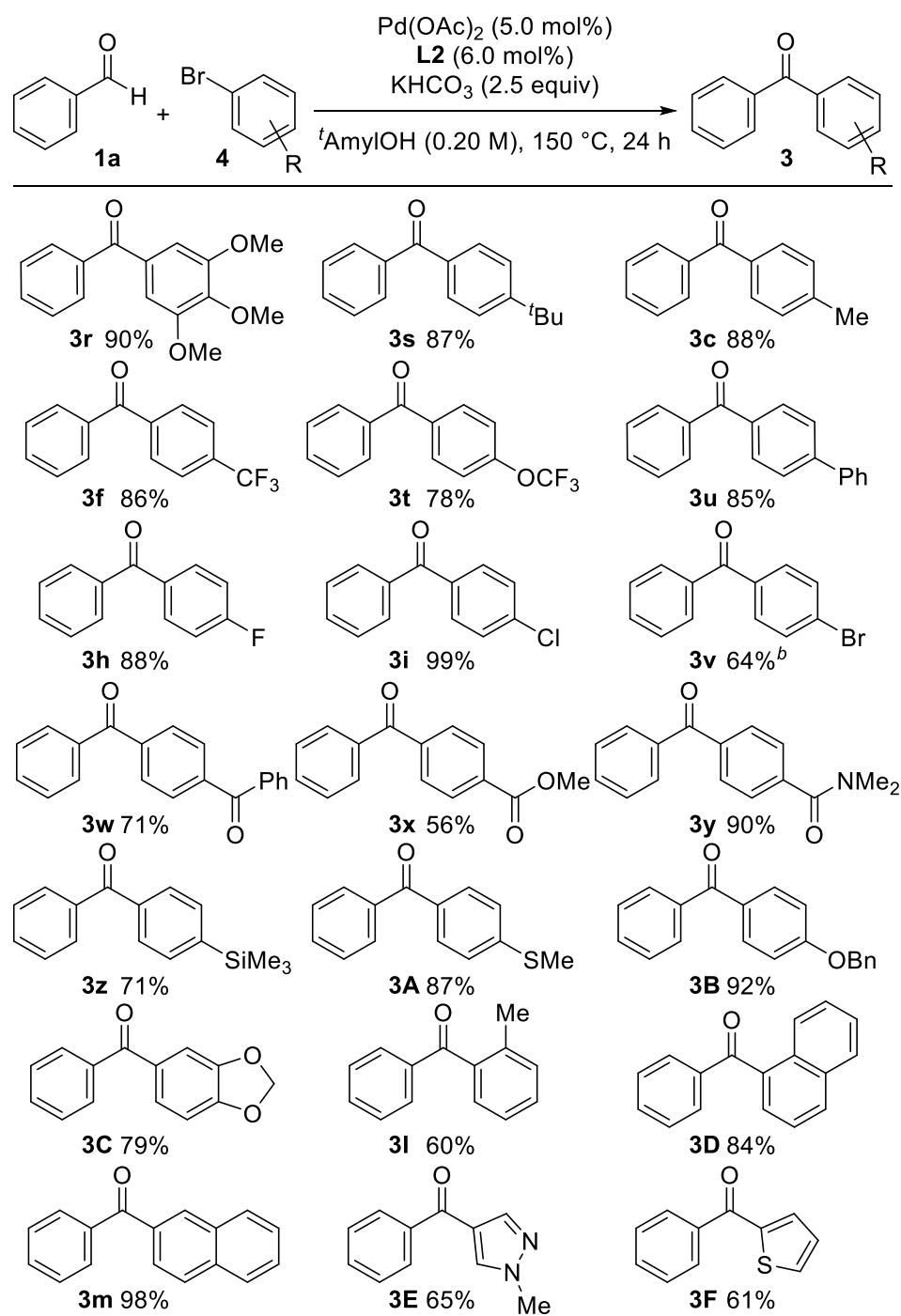
次に臭化アリーの基質適用範囲を検討した(Scheme 2.12)。電子供与基・電子求引基どちらを有する場合でも反応は進行し、78-90%で生成物 **3c**, **3f**, **3r-3u** が得られた。フッ素、塩素、臭素といったハロゲンも本反応条件には耐え、ハロゲンを有するケトン **3h**, **3i**, **3v** を与えた。臭化アリールケトン **3v** 合成の場合は 1-bromo-4-iodo benzene **4k** を用い、反応条件を少し調整する必要があった。また、ケトンやエステル、アミド、シリル基、チオエーテルやエーテルのような官能基を有する基質を用いても対応する生成物 **3w-3z**, **3A**, **3B** を 56-99% で与えた。チオエーテルを有する基質は、2 級アルコールの酸化でケトン合成する方法では同時にチオエーテル部位も酸化されてしまうので、本反応で容易に合成可能な点は特筆すべき点である。2 位に置換基を有するかさ高い基質を用いた場合でも中程度から良好な収率で生成物 **3l**, **3D** が得られた。また、2 ブロモナフタレン **4u** を用いた場合には 98% と非常に高い収率で生成物 **3m** が得られた。

ヘテロアリールケトンは医薬品やその合成中間体に広く見られる骨格であるが、有機金属試薬を用いる方法や Friedel-Crafts アシル化といった従来法では合成が困難なことで知られている<sup>31</sup>。本反応条件を用いて、ヘテロアリールケトン合成を検討したところ、ピラゾールやチオフエンのような骨格は中程度の収率で導入でき、生成物 **3E**, **3F** を得ることができている。

---

<sup>31</sup> (a) Toh, Q. Y.; McNally, A.; Vera, S.; Erdmann, N.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3772. (b) Demkiw, K.; Araki, H.; Elliott, E.; Frankline, C.; Fukuzumi, Y.; Hicks, F.; Hosoi, K.; Hukui, T.; Ishimaru, Y.; O'Brien, E.; Omori, Y.; Mineno, M.; Mizufune, H.; Sawada, N.; Sawai, Y.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3447.

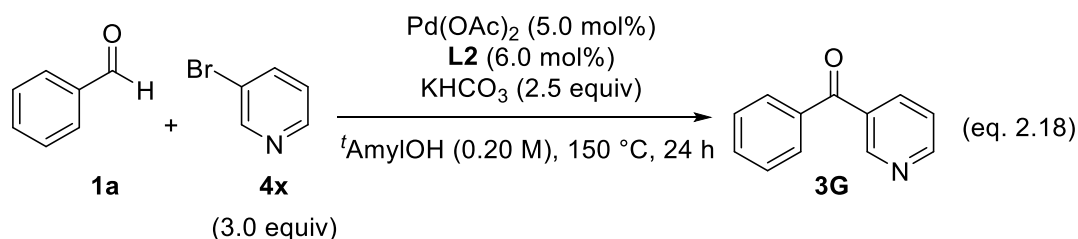
**Scheme 2.12 Scope of aryl bromides 4<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>**4** (3.0 equiv). <sup>b</sup>4-Bromiodobenzene (**4k**), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), **L2** (20 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 equiv), *t*AmylOH (0.50 M), 120 °C.

## § 2.5 ヘテロアリアルケトン合成に向けた最適化

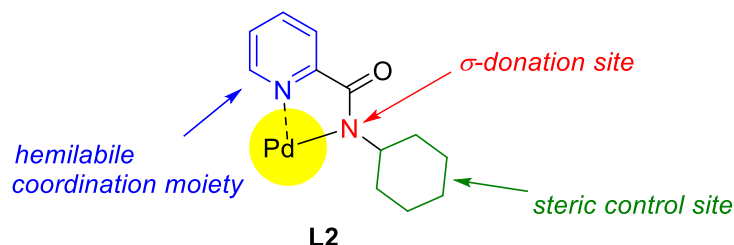
ピラゾールやチオフェンのような骨格であれば中程度の収率で導入できたが、一方で 3-ブロモピリジン **4x** のような基質を用いた場合には生成物は得られるものの 18% と低収率に留まった (eq. 2.18)。収率改善に向け、種々条件検討を行った結果、臭化ヘテロアリアル **4x** を 1 当量、アルデヒド **1a** を 3 当量と基質の当量を変えることで収率は 35% に向上した。しかし、パラジウム源や塩基、溶媒の検討ではこれ以上の収率向上は見られなかった。



normal condition: 18%  
aldehyde (3.0 equiv), ArBr (1.0 equiv): 35%

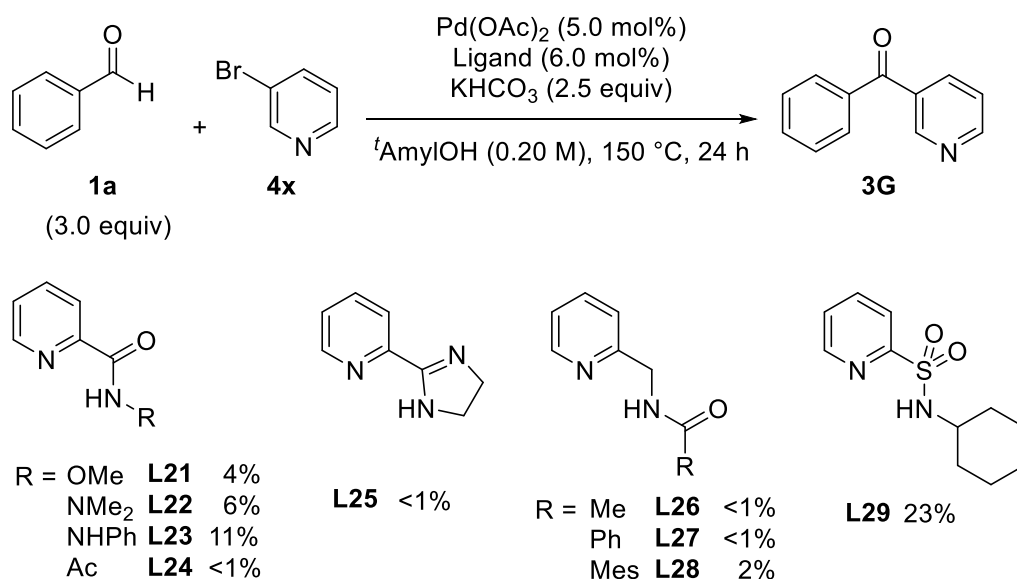
細かい条件検討ではこれ以上の収率向上は望めないと判断し、ピコリン酸アミド配位子をチューニングすることにした (Figure 2.1)。ピコリン酸アミド配位子はチューニングポイントがピリジン部位・ $\sigma$ 結合部位・立体制御部位の3つあり、それぞれをチューニングすることでより触媒活性を上げようと考え、配位子の設計および合成を行った。

Figure 2.1 Tuning moieties of picolinamide ligands



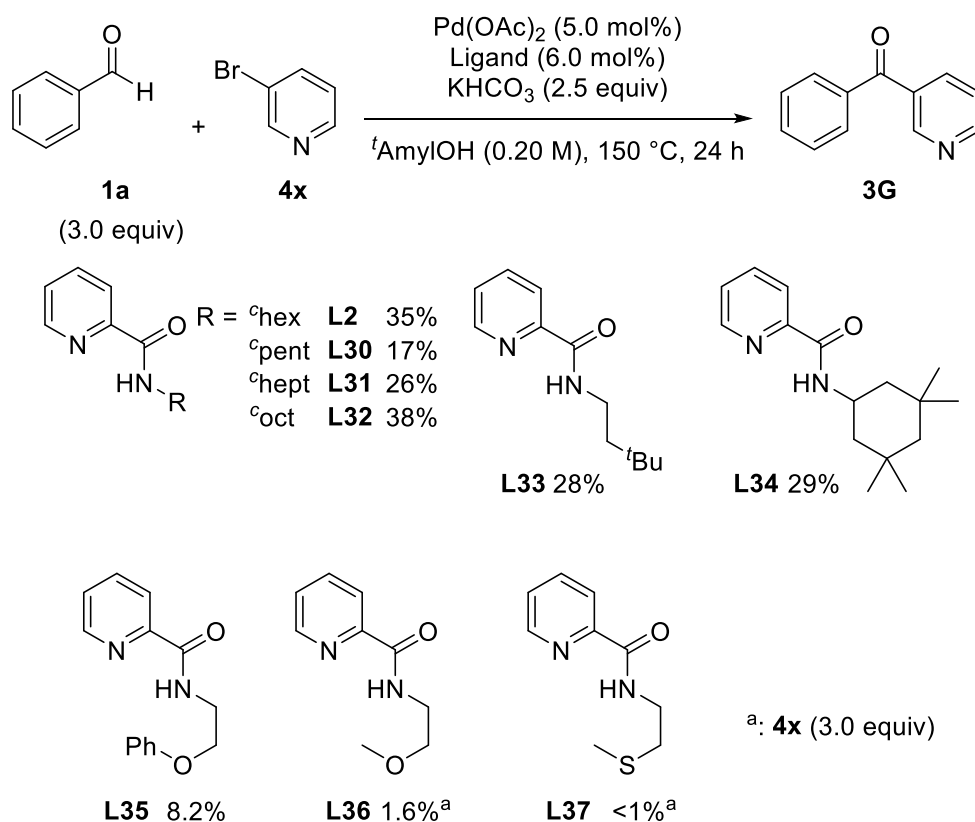
まずは、 $\sigma$ 結合形成部位であるアミド部位を検討した (Scheme 2.13)。シクロヘキシルアミドの代わりに、メトキシアミド、ジメチルヒドラジド、フェニルヒドラジド、アセチルアミドを有する配位子 **L21-L24** を合成し検討したがいずれも良い結果を与えなかった。また、アミドをイミダゾリン骨格に変えた配位子 **L25** では反応は進行せず、ピリジンとアミド部位の間に一炭素挟んだ配位子 **L26-L28** でもほとんど反応は進行しなかった。スルホナミドを有する配位子 **L29** では、反応は進行したものの 23% 収率と **L2** を用いた場合より低収率となった。そこで  $\sigma$ 結合形成部位はこれまでと同様にアルキルアミドのまま他の部位の検討に移ることにした。

**Scheme 2.13 Tuning of  $\sigma$  - donation cite**



次に、立体制御部位を検討した(Scheme 2.14)。種々のシクロアルキル基を有する配位子 (**L2, L30-L32**) を検討した結果、いずれも反応は進行するものの大幅な収率向上は見られなかった。以前の条件検討の際に、配位子のアミドのアミン $\gamma$ 位 C-H アリール化が副反応として進行したことがあったため、アミン $\gamma$ 位の C-H 結合がない配位子 **L33, L34** を検討したが、顕著な効果は見られなかった。アルデヒドの脱カルボニルを防ぐ目的で配位性官能基としてとしてエーテルを組み込んだ配位子 **L35, L36**、チオエーテルを持つ配位子 **L37** も検討したが、この場合は反応性の大幅な低下がみられた。これらの結果より、立体制御部位はシクロヘキシル基に固定したまま、ピリジン環の電子チューニングを行うこととした。

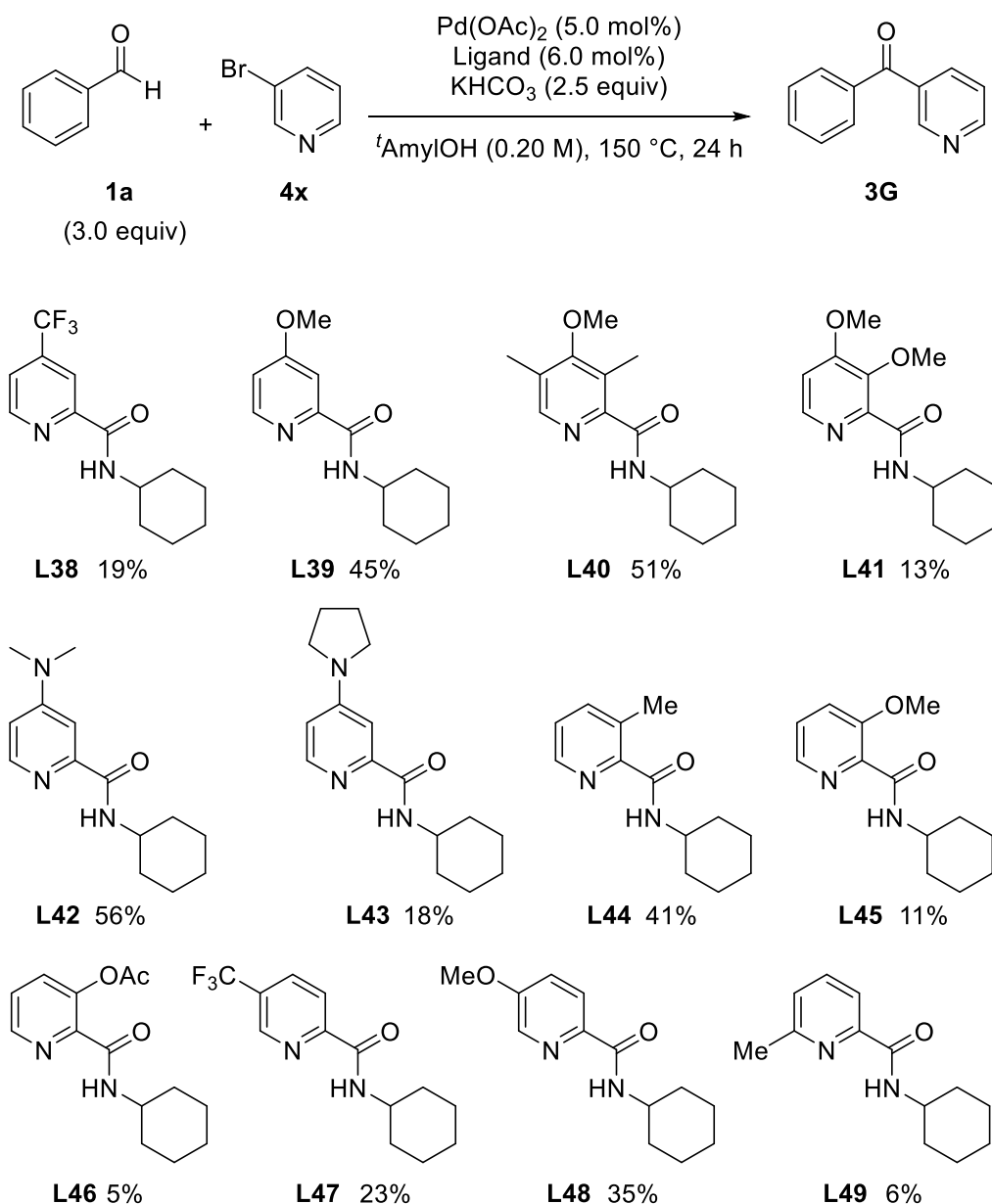
**Scheme 2.14 Tuning of steric control cite**



ピリジン環の電子チューニングを行った(Scheme 2.15)。ピリジン 4 位にトリフルオロメチル基のような電子求引基を導入した配位子 **L38** を用いた場合、収率は低下した。一方で、電子供与基であるメトキシ基を導入した配位子 **L39** を用いた場合には収率の向上が見られた。3-ブロモピリジンのような配位性の基質を用いた場合は、基質がパラジウムに配位することで配位子がはがされ、失活することで反応が進行しないと考えられる。そのため、電子供与性の置換基をピリジン環を導入することで、二座配位性配位子として金属中心とより強固に配位するような配位子をさらに検討することにした。4 位にメトキシ基を有する配位子 **L40**, **L41** も検討した。3 位、5 位にメチル基を有する配位子 **L40** では収率はわずかに向上し、51%収率で生成物が得られた。一方で、3 位にメトキシ基を有する配位子 **L41** では収率の低下がみられた。メトキシ基より電子供与性が高いジメチルアミノ基を有する配位子 **L42** を用いた場合に、56%と収率の向上が見られた。そのため、より電子供与性が高いピロリジル基を有する配位子 **L43** を用いて反応を検討したが、収率は低下した。**L43** は高い吸湿性を示していたため、少量の水が反応を阻害したため収率が低下したと考えている。**L40**, **L41** の検討で 3 位、5 位の置換基によっても大きな影響がみられることが分かったので、3 位、5 位についても検討を行った。3 位にメチル基を有する配位子 **L44** を用いた場合に収率はわずかながら向上した。一方で、メトキシ基、アセトキシ基を有する配位子 **L45**, **L46** では反応性の低下がみられた。3 位の置換基はピリジン環とアミドの角度に影響を与えるため、

メチル基より大きい置換基が導入された場合、その部分に大きな影響があったのだと考えられる。5 位については電子求引基を有する配位子 **L47** では収率がわずかに低下し、電子供与性基であるメトキシ基を導入した配位子 **L48** を用いた場合には **L2** の場合と同収率にて生成物を与えた。5 位の官能基については配位子の効果に大きな影響を与えないことが分かった。一方で、6 位に置換基を有する配位子 **L49** を用いた場合では、反応性の大幅な低下がみられた。

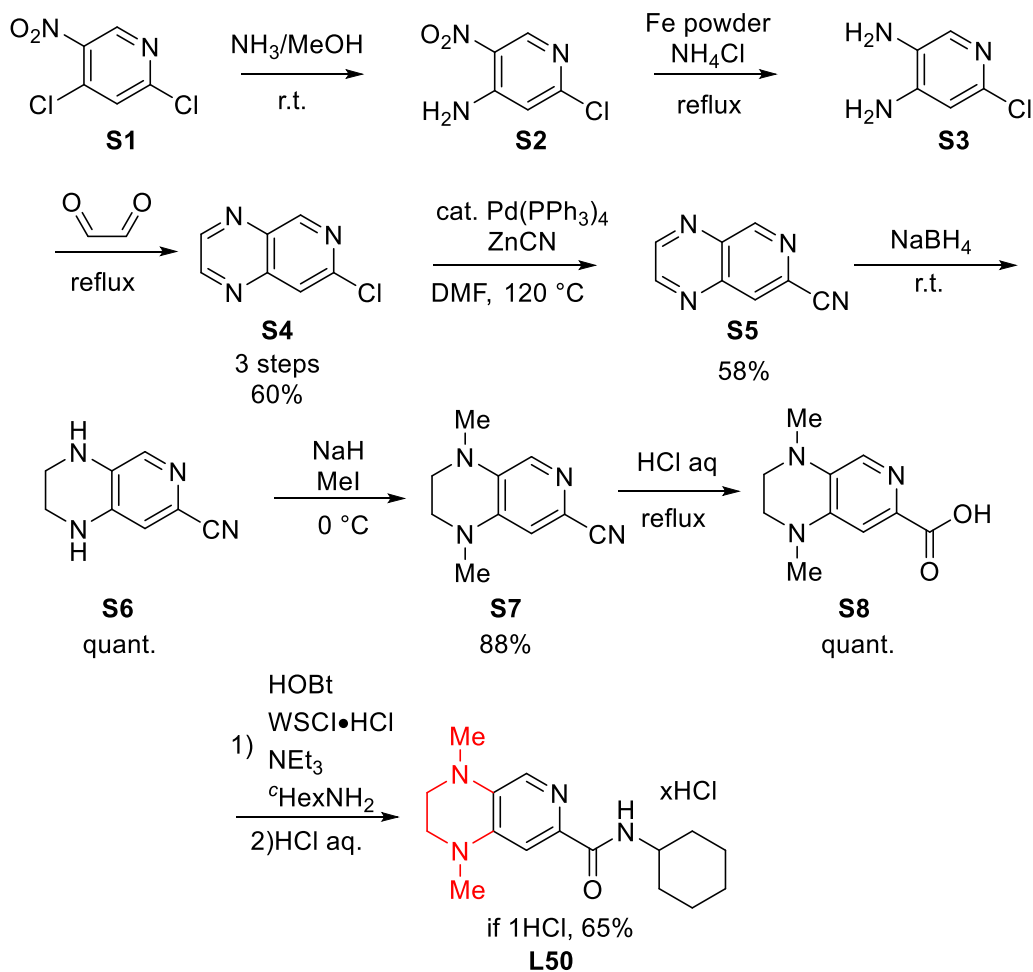
**Scheme 2.15 Tuning of hemilabile coordination moiety**





ここまでの配位子検討の結果、3位にメチル基を有し、4,5位の部分でより電子供与性を上げた配位子が最適となると考えた。求核触媒において窒素原子の非共有電子対がピリジン環と平行に固定された環状骨格は、DMAP に比べて非常に高い活性を示すことが知られている<sup>32</sup>。そこで私は合成コスト等も考慮に入れた結果、配位子 **L50** が最適な結果を与えるのではないかと考え、合成を開始した(Scheme 2.16)。

### Scheme 2.16 Synthesis of L50

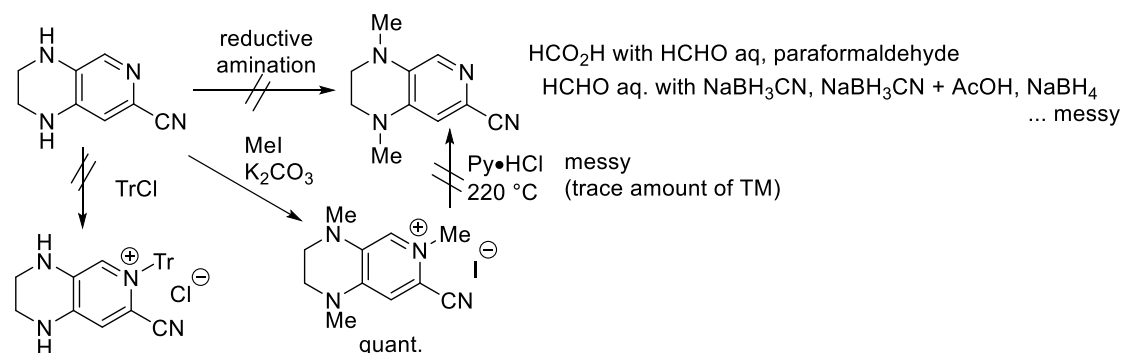


2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン **S1** から芳香族求核置換反応によってアミノピリジン **S2** に変換し、鉄粉末を用いることでニトロ基を還元することでジアミノピリジン **S3** を得た。また、グリオキサールによってピラドピリジン骨格 **S4** に変換した。この段階でカラム精製をすることで、3工程 60%収率で生成物 **S4** を得ている。パラジウム触媒を用いることでシ

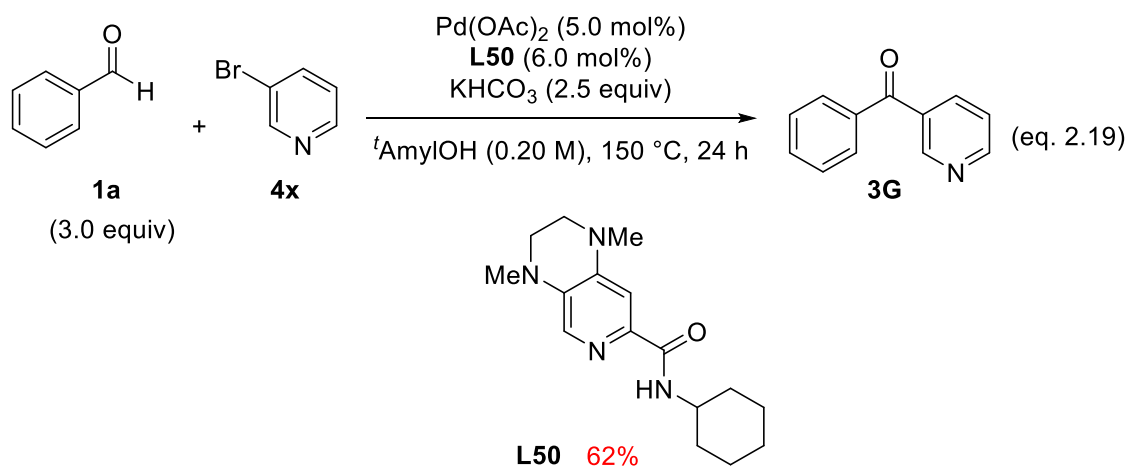
<sup>32</sup> (a) Rycke, N. D.; Berionni, G.; Couty, F.; Mayr, H.; Goumont, R.; David, O. R. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 530. (b) Lindner, C.; Tandon, R.; Maryasin, B.; Larionov, E.; Zipse, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1406. (c) Tandon, R.; Unzner, T.; Nigst, T. A.; Rycke, N. D.; Mayer, P.; Wendt, B.; David, O. R. P., Zipse, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6435.

アノ基を導入後、ピラジン部位を水素化ホウ素ナトリウムで還元、続くメチル化によってピラドピリジン骨格を有する化合物 **S7** を得た。ニトリルの加水分解、続くシクロヘキシルアミンとの縮合によって、化合物 **L50** が得られた。しかし、生成物が不安定だったため、塩酸塩にすることで **L50** を空气中で安定に得ることに成功した。なお、化合物 **S6** におけるピペラジンのジメチル化は還元的アミノ化や  $\text{MeI} + \text{K}_2\text{CO}_3$  等の条件では、ピリジンのメチル化も同時に進行してしまったため、 $\text{NaH}$  のような強塩基によって窒素ジアニオンを経由したメチル化に合成ルートを変更した(Scheme 2.17)。

**Scheme 2.17 Failed routes**



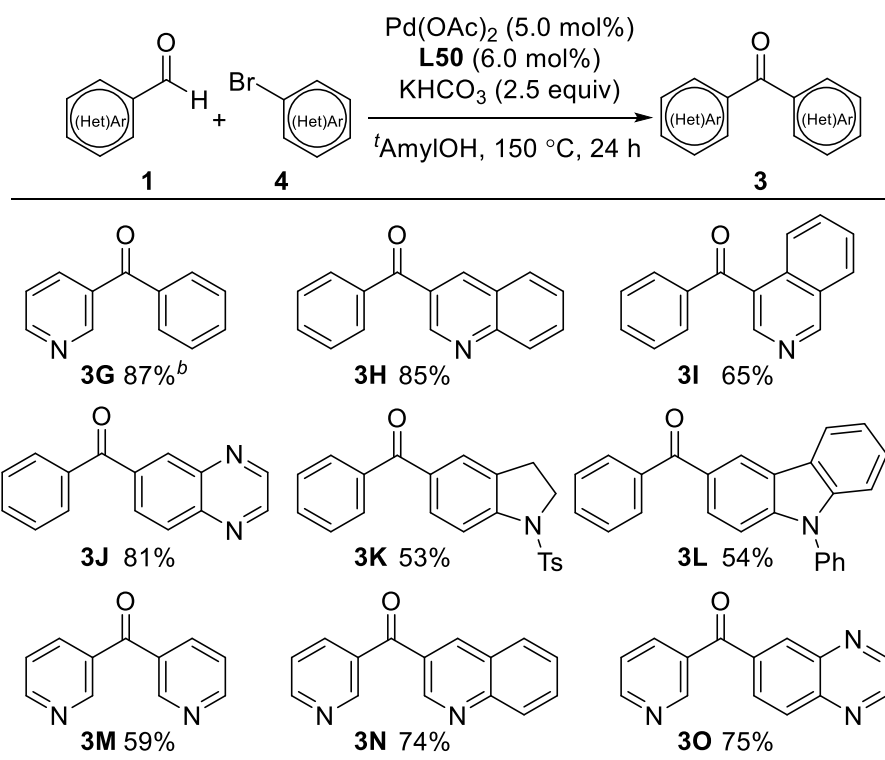
合成した配位子 **L50** を用いて反応を検討したところ、収率はこれまでで最も高い 62%となった。そのため、ここで配位子の最適化を終わらせ、ヘテロアリールケトン合成の基質適用範囲を検討することにした。



## § 2.6 基質適用範囲

新たに合成した **L50** を用いてヘテロアリールケトン合成の基質一般性の検討を行った(Scheme 2.18)。ピリジン以外にキノリン、イソキノリン、キノキサリン、インドリン、カルバゾール骨格を有するケトン **3G-3L** も中程度から良好な収率で得られた。また、ビスヘテロアリールケトン **3M-3O** も 59-75%収率で得ることに成功し、新規に開発した **L50** を用いることで基質適用範囲を飛躍的に拡張することができた。

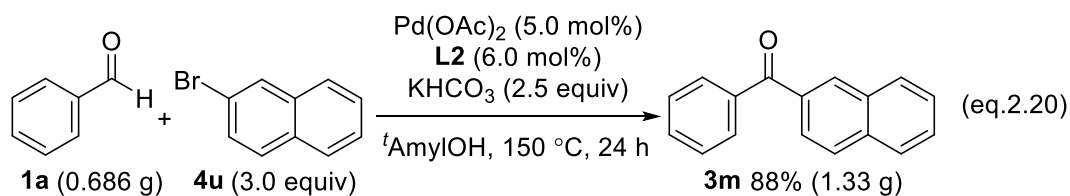
**Scheme 2.18 Synthesis of mono (heteroaryl) ketones and di (heteroaryl) ketones<sup>a</sup>**



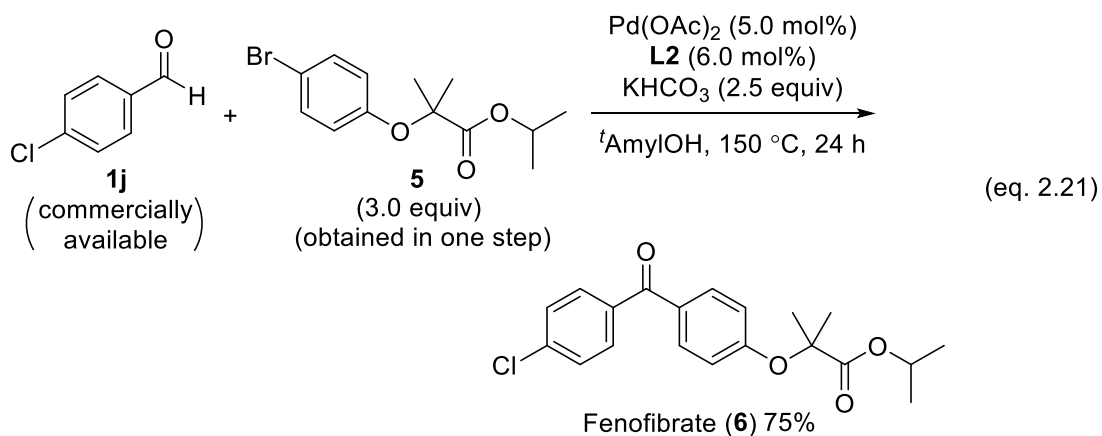
<sup>a</sup>1 (3.0 equiv), <sup>b</sup>4 (3.0 equiv)

**§ 2.7 アプリケーション**

グラムスケールでも本反応は進行し、0.686 g のベンズアルデヒド **1a** から 1.33 g, 88% と非常に高い収率で 2-ベンゾイルナフタレン **3m** が得られた(eq. 2.20)。



本反応は医薬品合成にも用いることができた(eq. 2.21)。高脂血症治療剤フェノフィブラート **6** を市販品からわずか 2 工程、75%収率で合成することに成功した。



## § 2.8 反応機構

4つの反応機構を考え、それぞれについて遷移状態計算を行った(Figure 2.2)。一つ(赤線)は配位挿入を経る反応機構、残りの3つ(黒、青、緑線)はC-H結合活性化を経る反応機構である(Scheme 2.19 - 22)。

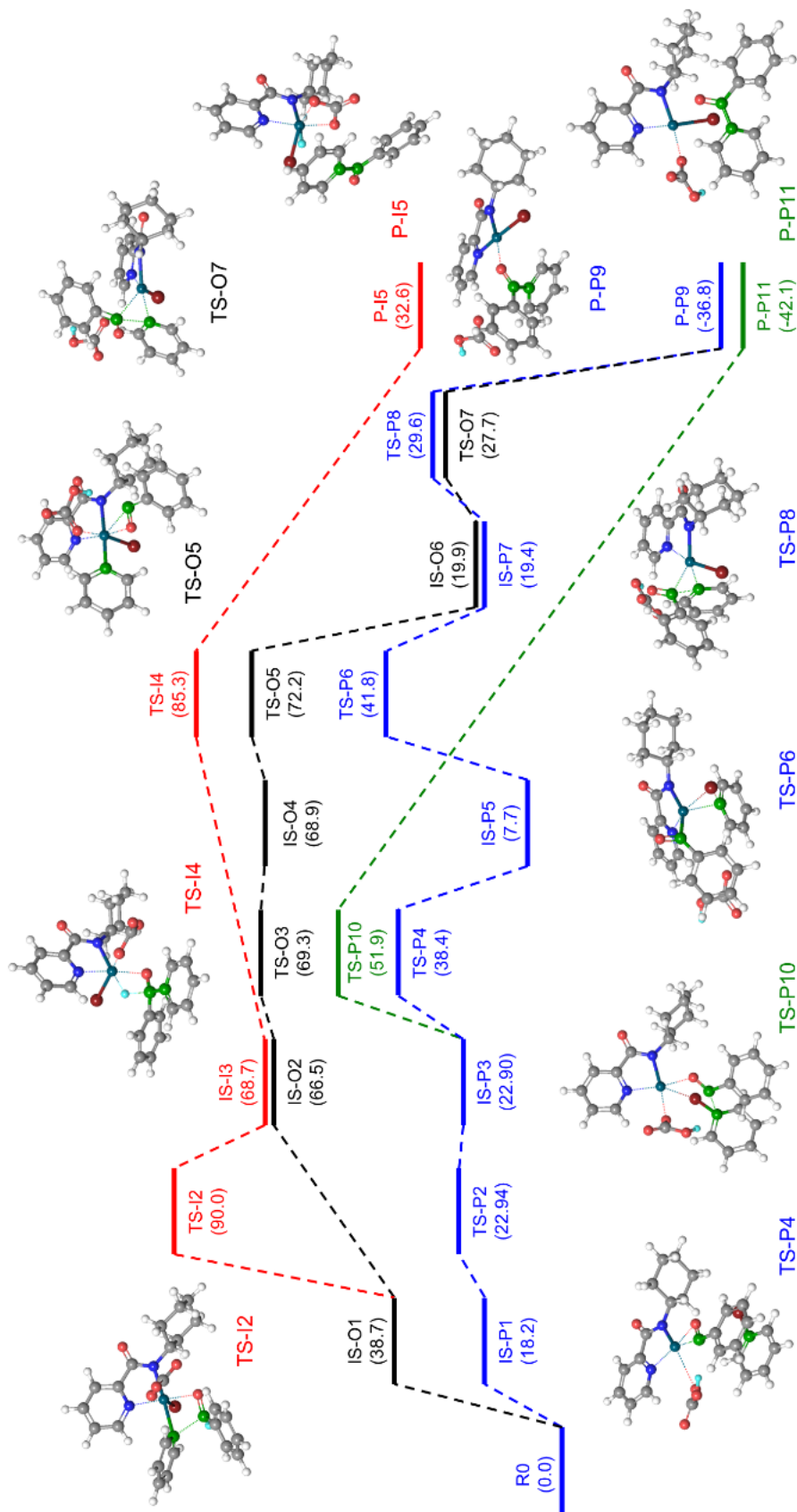
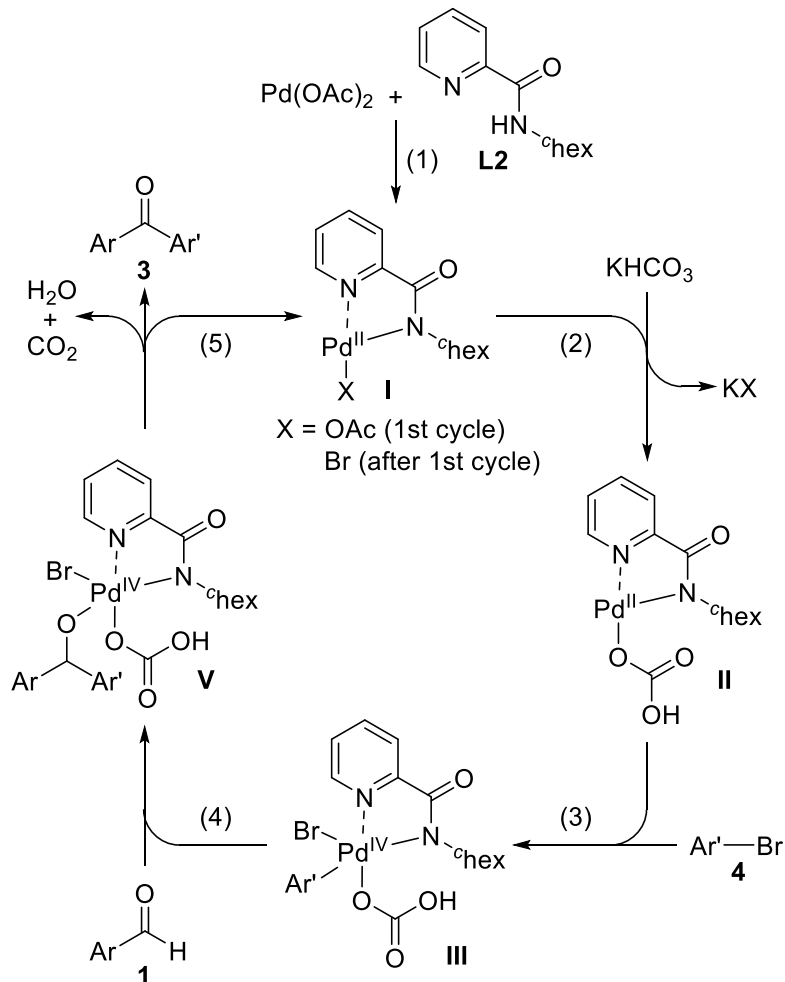


Figure 2.2 Energy diagrams of insertion (pathway i, red) and C-H activation (pathways ii, iii, and iv, black, blue, and green) pathways for the reaction between **1a** and **4b**. All data were computed using the M06-2X functional. The basis set for Pd atom was LACVP\*\*++ and for the other atoms was 6-31G\*\*++.

一つ目は pathway i (Figure 2.2 赤線)で、アルデヒドの C-H 結合活性化を経るのではなく、配位挿入を想定した反応機構である(Scheme 2.19)。

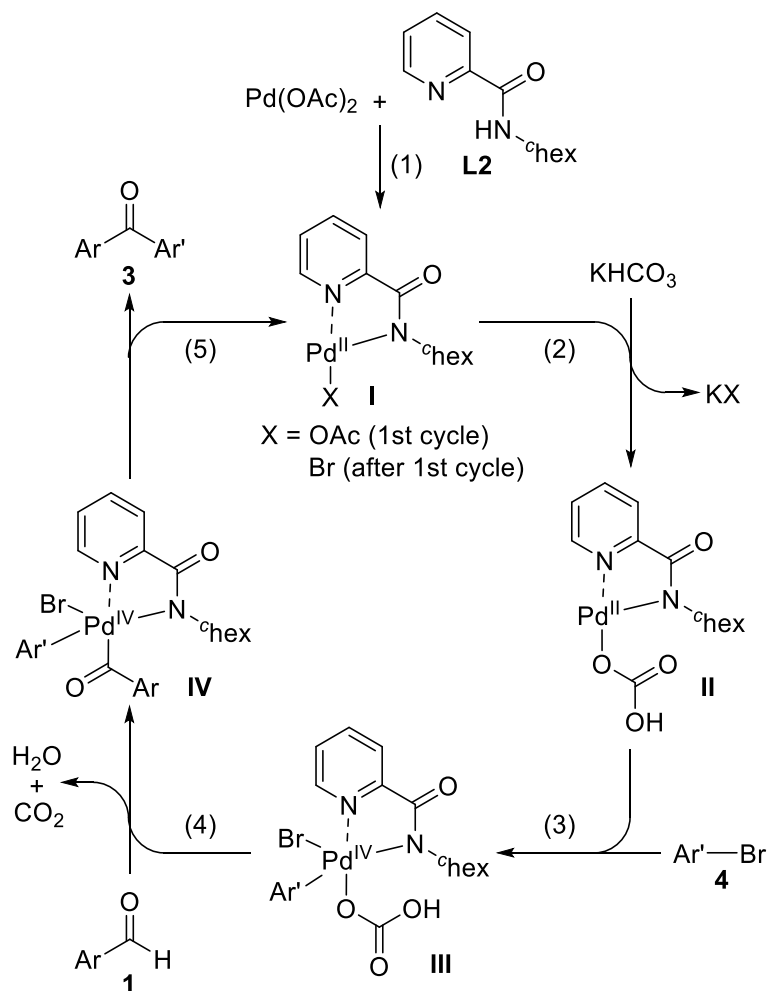
**Scheme 2.19. Proposed mechanism-1: insertion pathway (red line in Figure 2.2)**



このパスにおける最初の **IS-O1** から遷移状態 **TS-I2** (アルデヒド **1a** がアリールパラジウムに近づいて 4 員環遷移状態を組んでいる状態) への段階の活性化エネルギーは 51.3 kcal/mol である。遷移状態 **TS-I2** を経て、パラジウムアルコキシド **IS-I3** から  $\beta$  ヒドリド脱離(**TS-I4** を経由)に必要なエネルギーは 16.6 kcal/mol である。**P-I5** のエネルギー状態は **R0** より高く、pathway i は吸熱的な経路となる。

次に、残りの3つのC-H活性化型のパスを比較する。Pathway iiはFigure 2.2で黒色のラインで示されている。

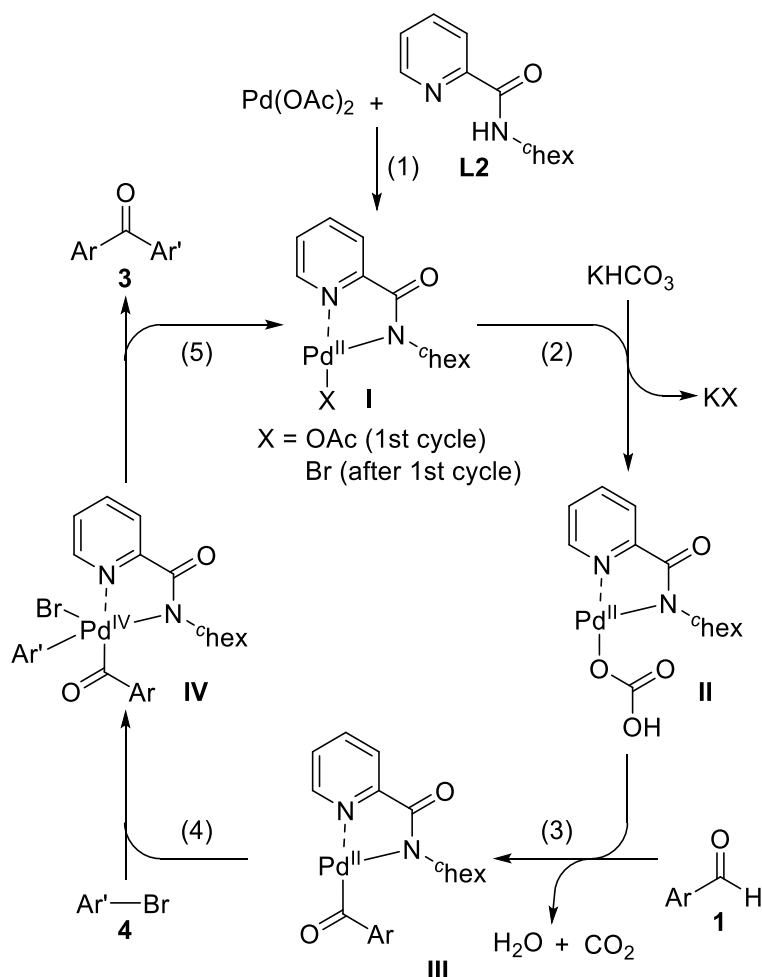
**Scheme 2.20 Proposed mechanism-2: C-H activation pathway (black line in Figure 2.2)**



pathway ii は、アルデヒド **1a** のカルボニルとパラジウムが配位したオクタヘドラル錯体 (**IS-O2**, **TS-O3**, **IS-O4**) を経由する。この活性化エネルギーは 2.8 kcal/mol である。これら3つの3D構造は類似していて、C-H(ホルミル)とO-H(カーボネートのOとホルミルのH)の距離が、1.10/1.80 Å (for **IS-O2**), 1.36/1.22 Å (for **TS-O3**) and 1.76/1.02 Å (for **IS-O4**) と変化している。これは、Hがホルミル基からカーボネートに移っていることを意味している。**IS-O4** は続いて遷移状態 **TS-O5** を経由し、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を放出することでPd-C結合を形成しながらパラジウム(IV)錯体 **IS-O6** となる。このステップは非常に大きい発熱過程であり、**TS-O5** への活性化エネルギーは 3.4 kcal/mol である。

pathway iii, iv はまずパラジウム(II)からアルデヒドの C-H 活性化を経て、酸化付加が起こる経路である。pathway iii は Figure 2.2 にて青色のラインで表されている。

**Scheme 2.21 Proposed mechanism-3: C–H activation pathway (blue line in Figure 2. 2)**

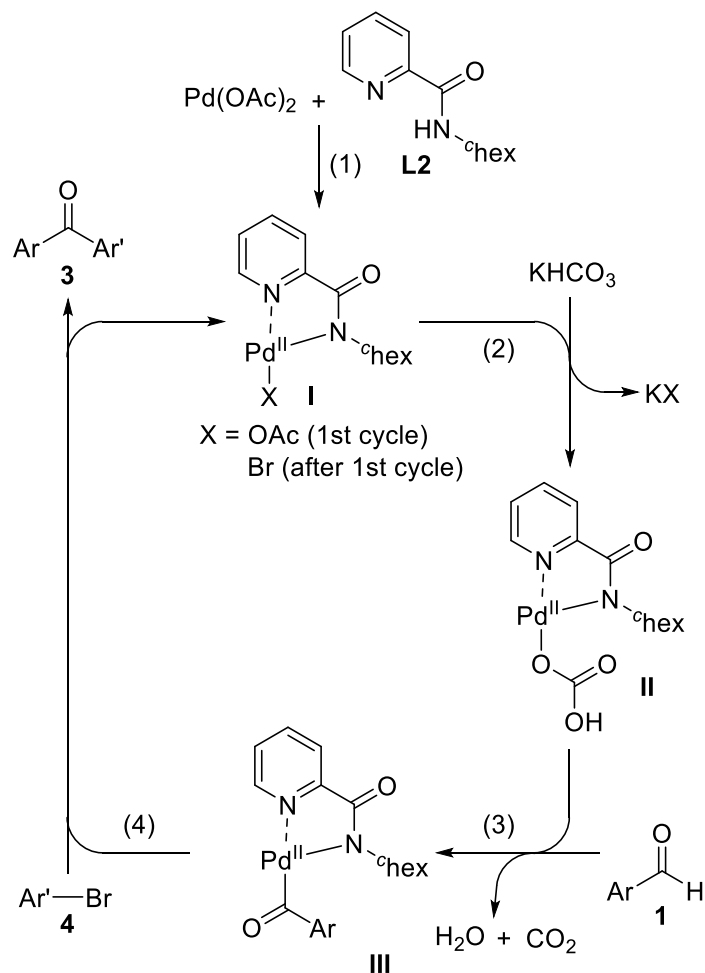


pathway iii では、pathway ii におけるカーボネートによる C-H 引き抜きとほぼ似た変化を起こし、アルデヒド **1a** のカルボニルとパラジウムが配位したオクタヘドラル錯体 **IS-P3** から遷移状態 **TS-P4** を経由してアシルパラジウム(II)錯体 **IS-P5** を与える。この段階の活性化エネルギーは 15.5 kcal/mol である。次に酸化的付加によりパラジウム(IV)錯体 **IS-P7** を形成する。この段階の活性化エネルギーは 34.1 kcal/mol である。最後に遷移状態 **TS-P8** を経由 (活性化エネルギーは 10.3 kcal/mol) し、還元的脱離によってベンゾフェノン **P-P9** を与える。このプロセスは大きな発熱過程である。



最後が pathway iv で Figure 2.2 における緑色の線である。

**Scheme 2.22 Proposed mechanism-4: C–H activation pathway (green line in Figure 2.2)**



Pathway iv は、パラジウム(II)平面四角形錯体におけるカーボネートによるアルデヒドの C-H 活性化の後に、パラジウム(II)錯体 **IS-P3** と臭化アリール **4b** が反応する経路である。遷移状態 **TS-P10** を経て生成物 **P-P11** を与えるこの段階の活性化エネルギーは、29.0 kcal/mol となる。

これらを比較すると、pathway iii における最もエネルギーの高い遷移状態 **TS-P4** は、配位挿入型の pathway i における遷移状態 **TS-I2** や pathway ii における遷移状態 **TS-O5**、pathway iv における遷移状態 **TS-P10** よりエネルギーが低い。そのため遷移状態計算からは、C-H 活性化型の pathway iii が最も有利な反応機構であるという結果が得られた。

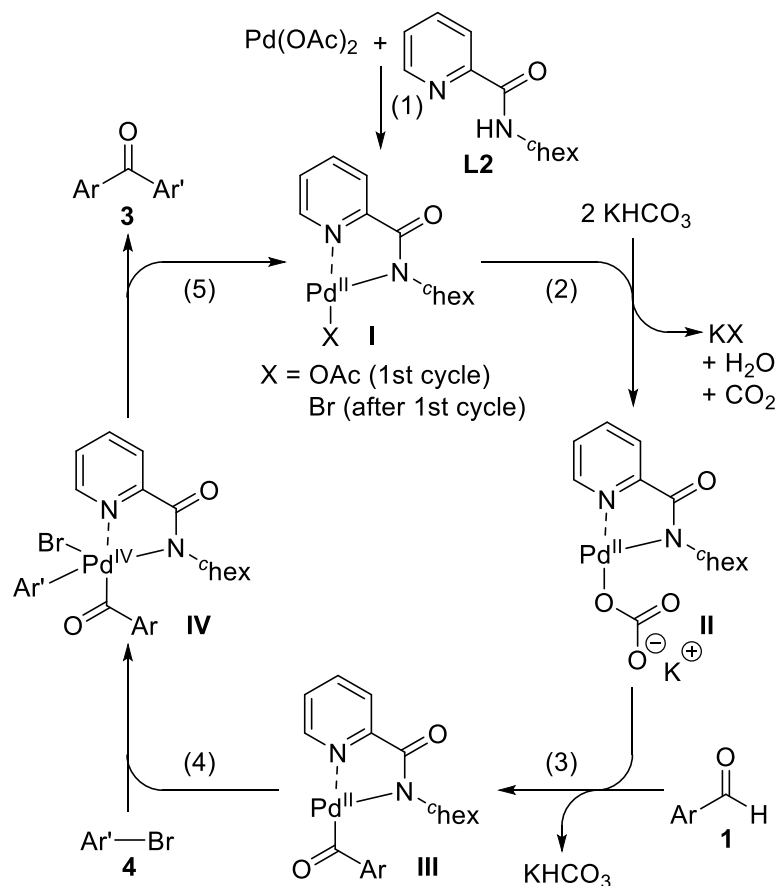
加えて、反応検討の際に生成物であるケトン以外にアルデヒドからの脱カルボニル化体も得られていた。これは本反応が C-H 活性化を経て進行していることを支持する結果である<sup>33</sup>。また、Pd(dba)<sub>2</sub> や Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> のような Pd(0)種を用いた場合にはほとんど反応が進行しなかったことは<sup>34</sup>、パラジウム(II)→(IV)サイクルを示唆している。これらを踏まえた本反応の想定反応機構を Scheme 2.23 に示す。

---

<sup>33</sup> (a) Whittaker, A. M.; Dong, V. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1312. (b) Modak, A.; Rana, S.; Phukan, A. K.; Maiti, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4168.

<sup>34</sup> Almost all Pd(II)-catalyzed C-H activation reactions using a bidentate directing group proceeded via the formation of Pd(IV) intermediate: (a) Tremont, S. J.; Rahman, H. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759. (b) Catellani, M.; Motti, E.; Ca', N. D.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153. (c) Topczewski, J. J.; Sanford, M. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 70.

Scheme 2.23 Proposed mechanism



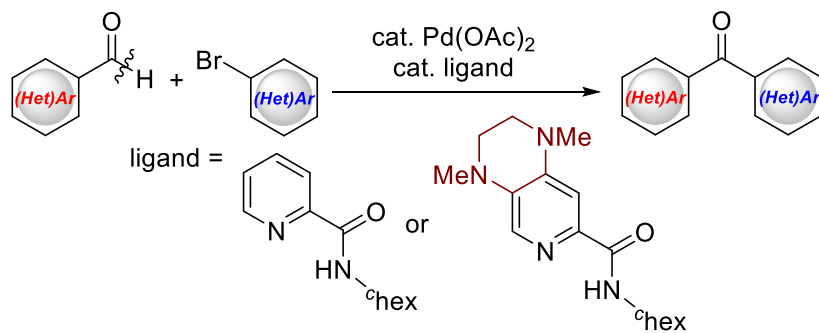
- (1) 酢酸パラジウムとピコリン酸アミド配位子による錯形成
- (2)  $\text{KHCO}_3$  と配位子交換
- (3) アルデヒドの CMD 型の C-H 活性化による中間体 III の形成<sup>35</sup>
- (4) 臭化アリーのパラジウム中心への酸化的付加によって Pd(IV) が形成
- (5) 還元的脱離によってケトンが生成し、中間体 I が再生する<sup>36</sup>。

<sup>35</sup> (a) Gou, Q.; Deng, Bin.; Qin J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12586. (b) Yu, Y.; Lu, Q.; Chen. G.; Li, C.; Huang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 319.

<sup>36</sup> Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597.

## § 2.9 結語

パラジウム/ピコリン酸アミド触媒存在下、アルデヒドとハロゲン化アリールから効率的にジアリールケトンを得ることに成功した。ピコリン酸アミド配位子をチューニングすることで基質適用範囲を飛躍的に拡大することにも成功し、既存法では合成困難なビスヘテロアリールケトンも中程度から良好な収率で得ることに成功した。本反応はグラムスケールでも行え、医薬品合成にも応用することができた。



### § 3. 可視光レドックス/リン酸 HAT ハイブリッド触媒系による C(sp<sup>3</sup>)-H シアノ化反応の開発<sup>37</sup>

#### § 3.1 背景

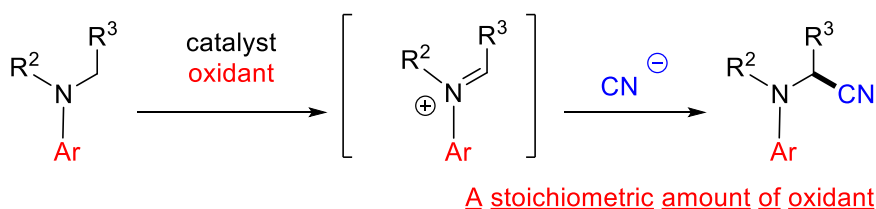
##### § 3.1.1 従来の C-H シアノ化

シアノ基は加水分解によりカルボン酸に、還元によりアミンやアルデヒドに変換できるため、有機合成上重要な官能基である。また、近年ではシアノ基を含む医薬品も開発されている<sup>38</sup>。そのため、シアノ基の導入法は数多く開発されてきた。一般的に sp<sup>3</sup> 炭素骨格にシアノ基を導入するにはアルキルハライドとシアン化物イオンによる S<sub>N</sub>2 反応が用いられる。最近では、より直接的な方法として2つのタイプの C-H シアノ化も開発されている。

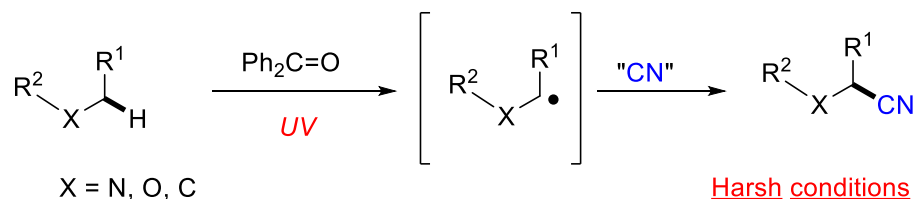
- ① アミンを系中で酸化して生じるイミニウムカチオンを、シアン化物イオンと反応させる方法
- ② C-H 結合から水素原子を引き抜き生じるラジカルをシアノ化剤でトラップする方法である(Scheme 3.1)。

#### Scheme 3.1 C-H cyanations

##### 1) C-H cyanation using oxidants



##### 2) C-H cyanation using HAT reagents



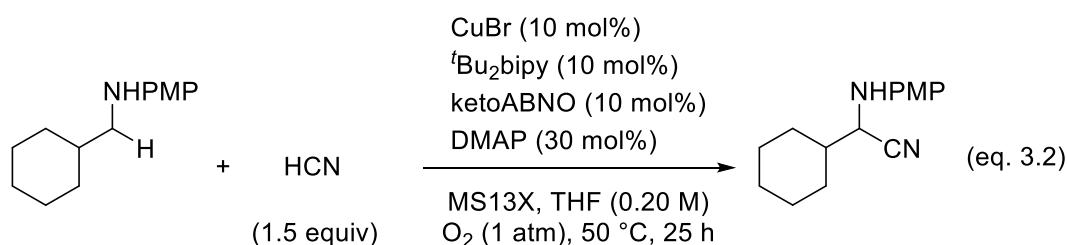
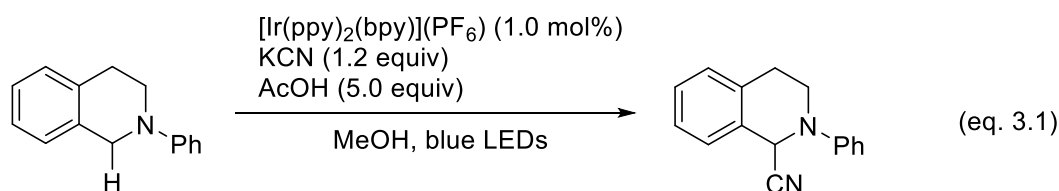
しかし、①では高温や酸化力の強い酸化剤の使用など、過酷な条件が必要であった<sup>39</sup>。一

<sup>37</sup> Wakaki, T.; Sakai, K.; Enomoto, T.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8051.

<sup>38</sup> (a) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902. (b) Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597. (c) Ping, Y.; Ding, Q.; Peng, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5989.

<sup>39</sup> (a) Müller, E.; Huber, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 670. (b) Müller, E.; Huber, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2319. (c) Hayashi, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1811. (d) Lemaire, M.; Doussot, J.;

方で、最近ではそれらも克服した方法が開発されている。Rueping らは光触媒存在下、*N*-フェニルテトラヒドロイソキノリンと KCN を用いることで、可視光室温という穏和な条件下に C-H シアノ化を達成している(eq. 3.1)<sup>40</sup>。また、当研究グループでも、銅/keto-ABNO 触媒存在下、PMP 保護したアミンα位の C-H シアノ化を 50°C酸素雰囲気下で達成している(eq. 3.2)<sup>41</sup>。しかしこれらの方法は窒素原子上にアリール基を必要とし、その点に依然として改善の余地が残されている。



②の方法は、これまでに Hill、井上によって達成されている。Hill らは UV 照射下に HAT 触媒  $\text{Na}_2\text{W}_{10}\text{O}_{34}$  存在下、シクロヘキサンとメチルシアノフォルメートを用いて C-H シアノ化を達成している(eq. 3.3)<sup>42</sup>。井上らはベンゾフェノンを用いて HAT 触媒として用いることで、シアノ化剤としてトシルシアニドを用いて C-H シアノ化を達成している(eq. 3.4)<sup>43</sup>。しかし、

---

Guy, A. *Chem. Lett.* **1988**, 1581. (e) Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Mismash, B.; Woodward, J. K.; Simonsen, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7975. (f) Tajima, T.; Nakajima, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10496. (g) Murahashi, S.-I.; Nakae, T.; Terai, H.; Komiya, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11005. (h) Singhal, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *Chem. Commun.* **2009**, 2371. (i) Han, W.; Ofial, A. R. *Chem. Commun.* **2009**, 5024. (j) Shu, X.-Z.; Xia, X.-F.; Yang, Y.-F.; Ji, K.-G.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7464. (k) Allen, J. M.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1260. (l) Hari, D. P.; König, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852. (m) Alagiri, K.; Prabhu, K. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 835. (n) Ma, L.; Chen, W.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15305.

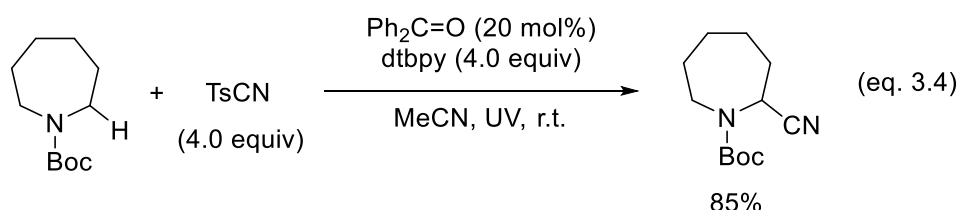
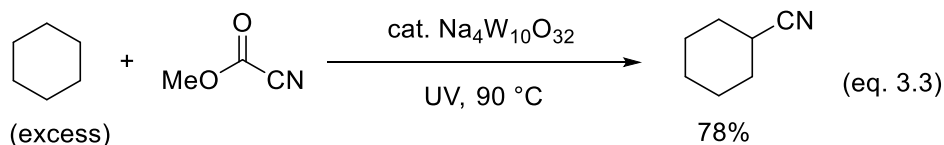
<sup>40</sup> Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12709.

<sup>41</sup> Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249.

<sup>42</sup> Zheng, Z.; Hill, C. L. *Chem. Commun.* **1998**, 2467.

<sup>43</sup> (a) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5928. (b) Hoshikawa, T.;

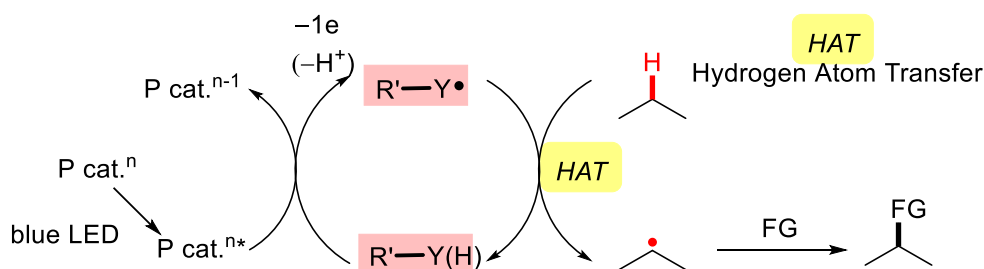
これらの方法は UV 照射という過酷な条件が必要である点に改善の余地がある。



### § 3.1.2 可視光レドックス触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応

近年可視光レドックス触媒と水素原子移動触媒(HAT 触媒: Hydrogen Atom Transfer catalyst)のハイブリッド触媒系を用いた C-H 変換反応が開発されている<sup>44</sup>。この反応では、可視光によって励起された光触媒が HAT 触媒を一電子酸化し、生じる HAT ラジカル種が基質の C-H 結合から水素原子を引き抜くことで反応が進行する(Scheme 3.2)。

**Scheme 3.2 General mechanism of PC/HAT catalyzed reactions**



Yoshioka, S.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 874.

<sup>44</sup> (a) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369. (b) Cernak, T.; Dykstra, J. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546. (c) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898. (d) Capaldo, L.; Ravelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2056. (e) Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1960.

HAT 触媒としては、チオール<sup>45</sup>、チオリン酸・チオイミド<sup>46</sup>、キヌクリジン<sup>47</sup>、スルホナミド<sup>48</sup>、塩化物イオン<sup>49</sup>、臭化物イオン<sup>50</sup>、カルボン酸<sup>51</sup>、*N*-アルコキシド<sup>52</sup>が知られている。それぞれ、先鋭的なものを以下紹介する。MacMillan らは可視光照射下、イリジウム光触媒、チオール HAT 触媒をもちいることで、アリール位 C-H アリール化を達成している(eq. 3.5)。種々のチオールを検討した結果、かさ高いシリルチオールが最も良い結果を与えている。アリール化反応剤を還元する必要があるため、4-シアノピリジンや 1,4-ジシアノベンゼンのような電子不足な基質しか用いることができない。当研究グループでは福住触媒・パラジウム触媒・チオホスホイミド HAT 触媒のハイブリッド触媒系を用いることで、テトラヒドロナフタレンの脱水素反応を達成している(eq. 3.6)。チオホスホイミドが HAT 触媒として最も良い結果を与えているが、チオリン酸も 35%収率で生成物を与えている。キヌクリジンを HAT 触媒として用いて、マクミランらは C-H アリール化を達成している(eq. 3.7)。この反応で彼らは、光触媒、ニッケル触媒、HAT 触媒のハイブリッド触媒を用いている。窒素原子や酸素原子の  $\alpha$  位の C-H 結合およびベンジル位の C-H 結合の変換が可能である。この報告ではキヌクリジンを 1.1 当量用いているが、キヌクリジンを HAT 触媒と塩基両方の役割として用いている。スルホナミド HAT 触媒は最近当研究グループによって開発され

---

<sup>45</sup> (a) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587. (b) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *525*, 87. (c) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *519*, 74. (d) Hager, D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986.

<sup>46</sup> Kato, S.; Saga, Y.; Kojima, M.; Fuse, H.; Matsunaga, S.; Fukatsu, A.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2204.

<sup>47</sup> (a) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *352*, 1304. (b) Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2017**, *547*, 79. (c) Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353. (d) Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2015**, *349*, 1532.

<sup>48</sup> Tanaka, H.; Sakai, K.; Kawamura, A.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3215.

<sup>49</sup> (a) Shields, B. J.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719. (b) Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727. (c) Deng, H.-P.; Fan, X.-Z.; Chen, Z.-H.; Xu, Q.-H.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13579.

<sup>50</sup> Heitz, D. R.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715.

<sup>51</sup> a) Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16200.

b) Mukherjee, S.; Garza-Sanchez, R. A.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14723.

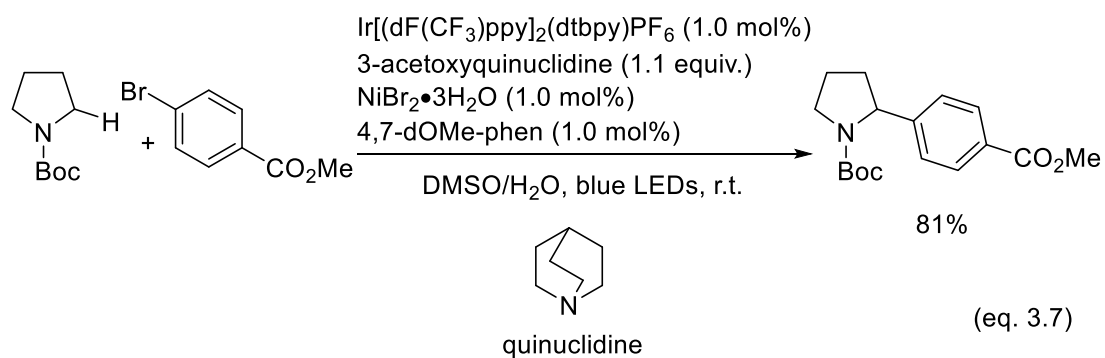
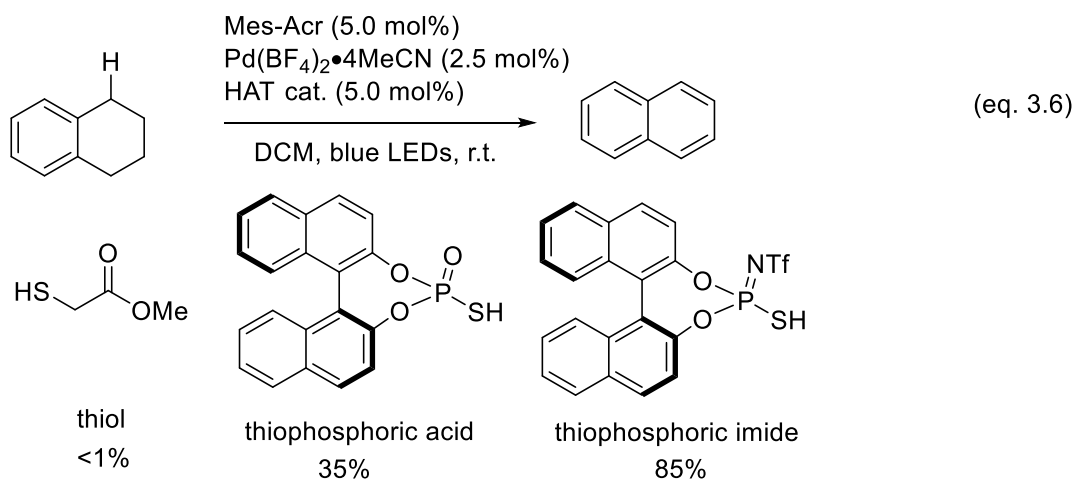
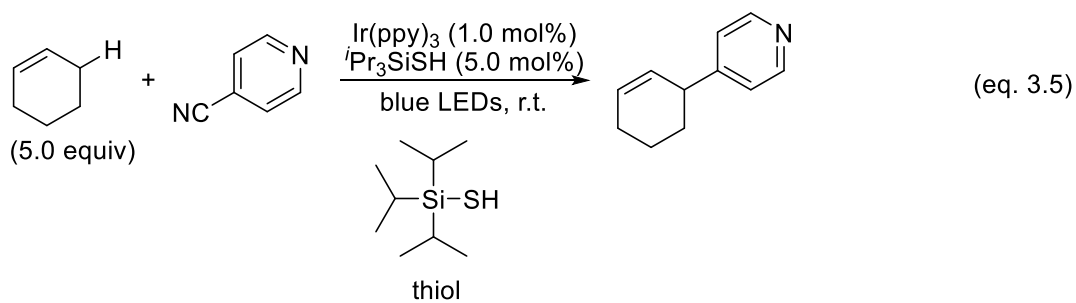
<sup>52</sup> Liu, X.; Lin, L.; Ye, X.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 422.

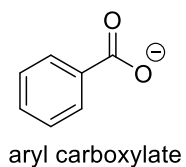
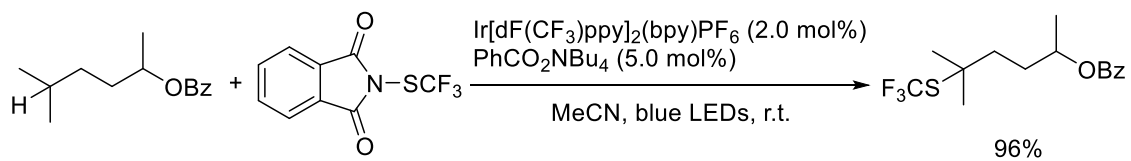
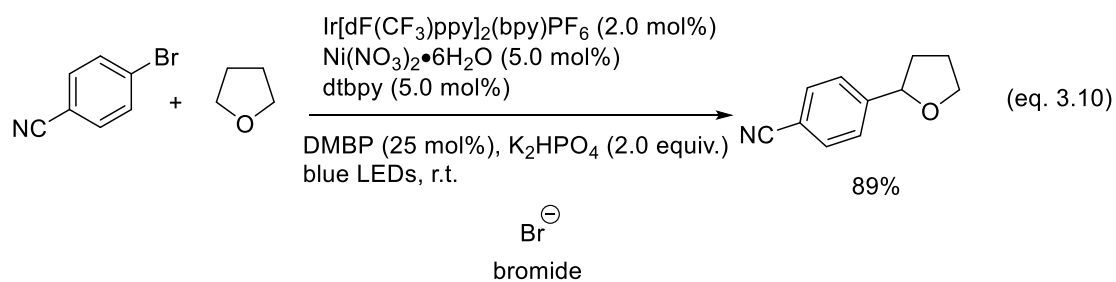
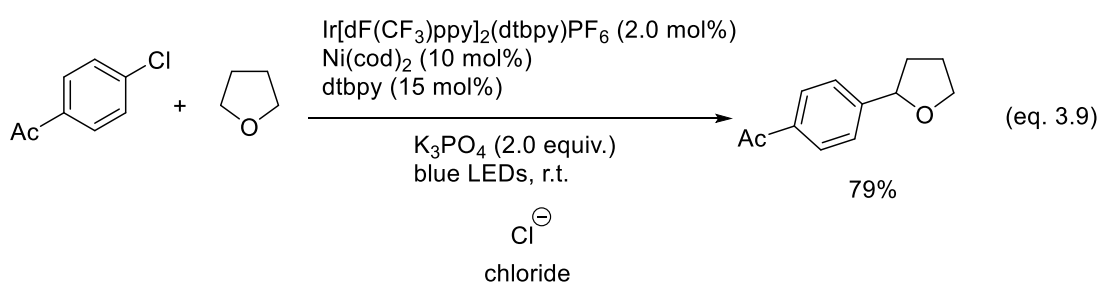
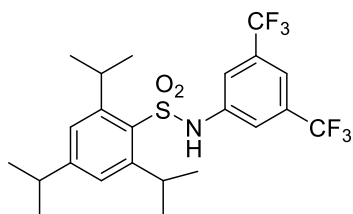
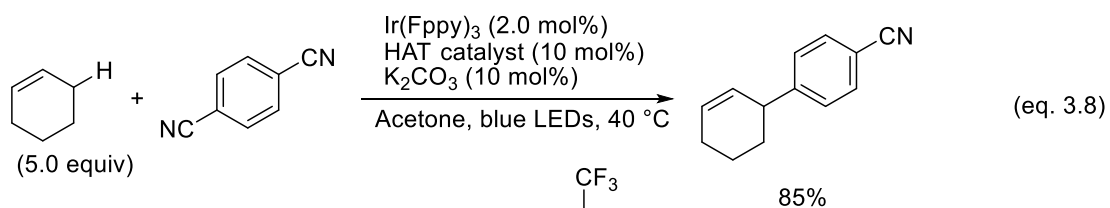


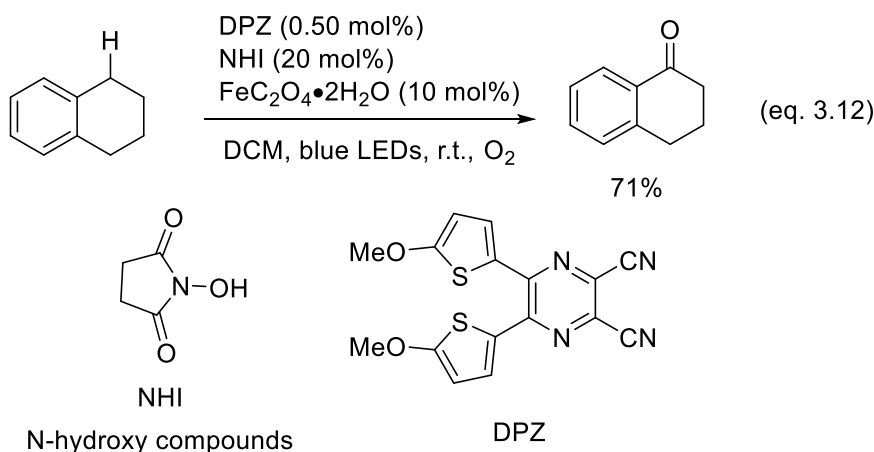
た(eq. 3.8)。スルホナミジラジカルは HAT 化学種として機能すると同時にオレフィンなどとも反応することが知られている<sup>53</sup>。そのため、スルホニル側にかき高い置換基を、アミノ基側に電子求引基を導入することでチューニングしている。クロラジカルが HAT 化学種として機能するという知見は Doyle らによって報告された(eq. 3.9)。Doyle らは光触媒とニッケル触媒存在下、THF 環などの含酸素化合物とアリールクロライドを用いることで C-H アリール化を達成している。ほぼ同様にブロモラジカルも機能することを Molander らが報告している(eq. 3.10)。カルボン酸が HAT 触媒として機能することは Glorius らによって報告され、光触媒・カルボン酸 HAT 触媒を用いることで 3 級 C-H 結合のチオトリフルオロメチル化に成功している(eq. 3.11)。Jiang らは PINO が HAT 触媒として機能することを見出し、可視光照射下にベンジル位の酸素酸化に成功している(eq. 3.12)。

---

<sup>53</sup> Zhu, Q.; Graff, D. E.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 741.





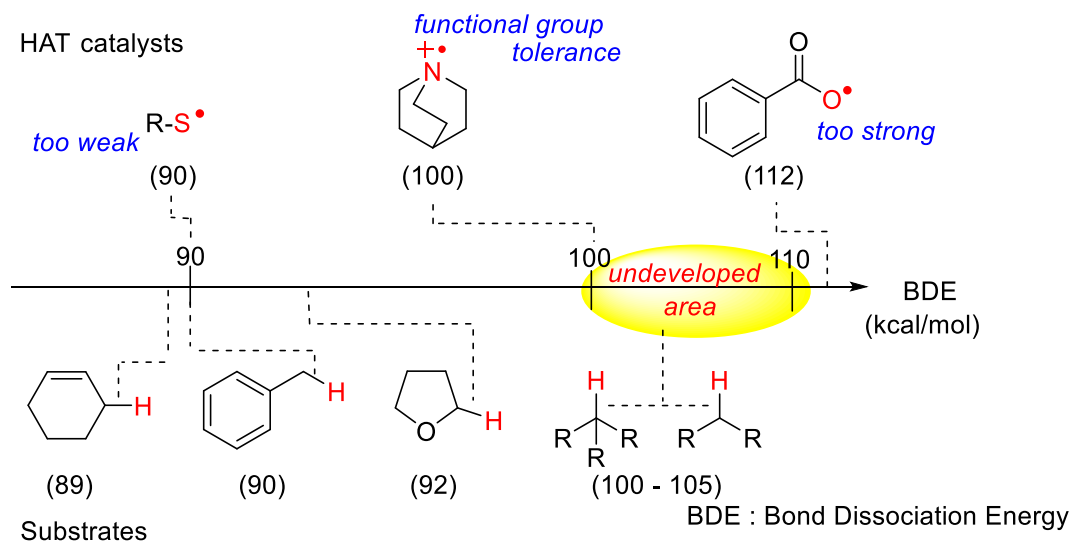


これらの HAT 触媒の  $BDE_{X-H}$  (90-110 kcal/mol) は汎用有機化合物が有する  $BDE_{C-H}$  をカバーするが、それぞれ以下にあげる欠点がある (Scheme 3.3)。

- ① BDE の低さ故、変換できる C-H 結合が弱いものに限られている。
- ② 基質と水素引抜き形式以外の経路 (求核置換など) で反応してしまう。
- ③ 高すぎる BDE 故、副反応が進行してしまう。

これらの問題を解決すべく、適度な BDE を保ちつつ、官能基許容性に優れた新規 HAT 触媒の開発を試みた。

**Scheme 3.3 BDE values of some substrates and HAT catalysts**



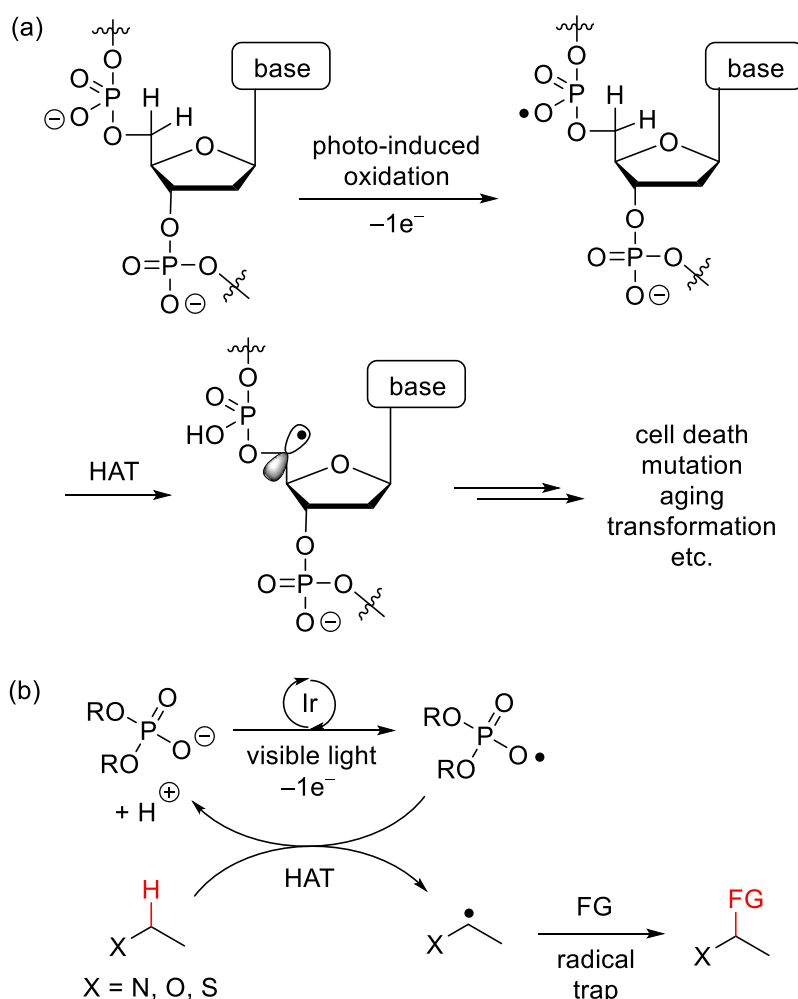
### § 3.2 ハイブリッド触媒系の探索と最適化

HAT 触媒として機能する官能基を探すため、文献調査をした。その結果、2012年に Sevilla らが報告した DNA 光開裂過程に関する論文に注目した<sup>54</sup>。DNA

<sup>54</sup> Adhikary, A.; Becker, D.; Palmer, B. J.; Heizer, A. N.; Sevilla, M. D. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 5900.

の光開裂過程において、ガンマ線などの高エネルギー照射によって生じたリン酸ラジカルが、近傍の C-H 結合から水素原子を引き抜くことで引き起こされるという報告だった(Scheme 3.4 (a))。私はこの知見から、リン酸が核酸のような官能基豊富な環境下で機能し、不活性な C-H 結合の切断ができる HAT 化学種になりうるのではないかと考えた(Scheme 3.4 (b))。

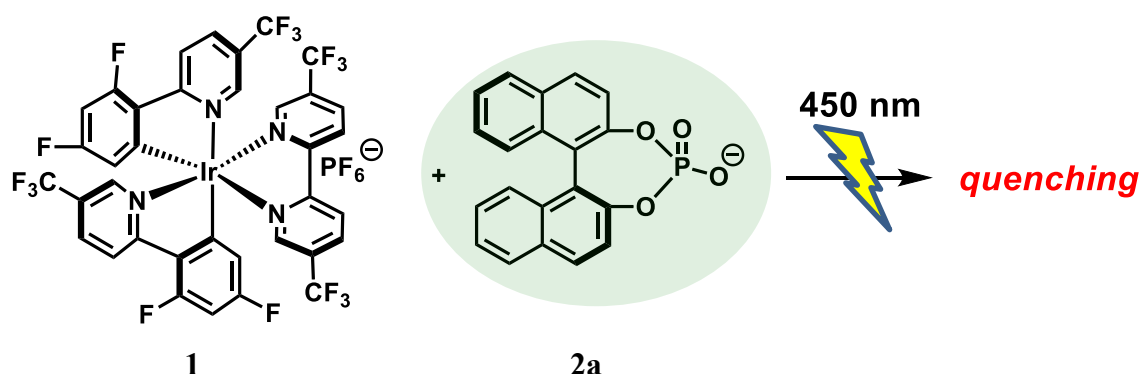
**Scheme 3.4 (a) In the natural system: DNA-strand cleavage by a phosphate radical-mediated HAT process induced by photoenergy.**  
**(b) This work: C(sp<sup>3</sup>)-H activation by a phosphate radical-mediated HAT process induced by visible-light photoredox catalysis.**



Glorius らによって提案された mechanism based screening<sup>55</sup>によって、光触媒と HAT 触媒の組み合わせを探索した。その結果、酸化力の高いイリジウム光触媒

<sup>55</sup> Hopkinson, M. N.; Gómez - S., A.; Teders, M.; Sahoo, B.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4361

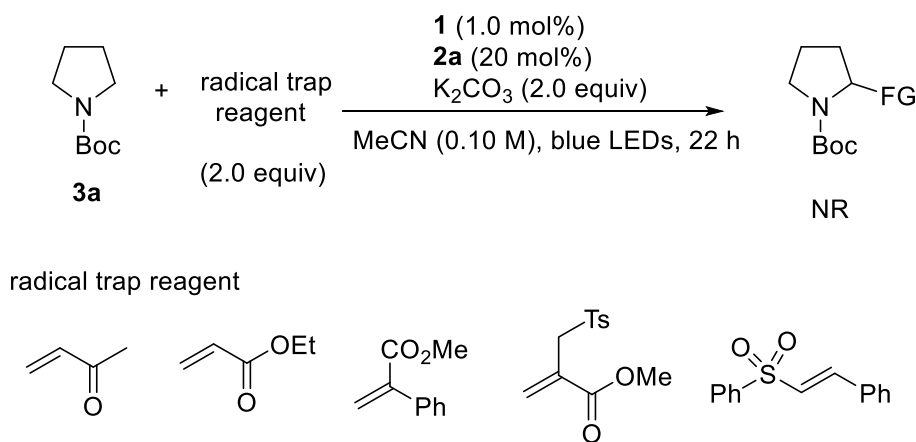
**1**<sup>56</sup>とビナフチルリン酸 **2a** が消光を示すことを見出した(Scheme 3.5)。



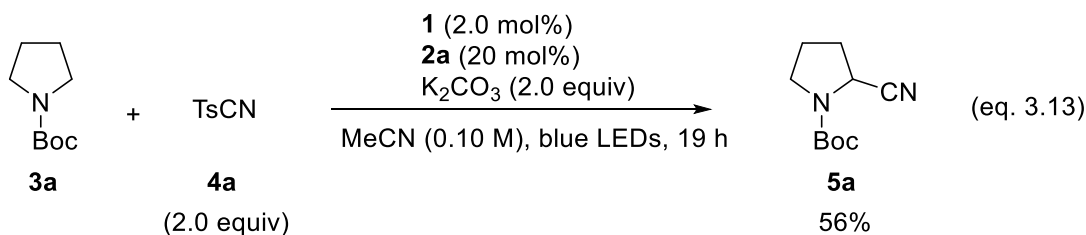
**Scheme 3.5** A hit combination between PCs and phosphates

このハイブリッド触媒系の有用性を示すべく、基質と反応剤の組み合わせを探索した(Scheme 3.6)。N-Boc ピロリジン **3a** を基質に用いてラジカル捕捉剤としてマイケルアクセプターをまず検討したが、いずれを用いた場合も目的生成物は得られなかった。

**Scheme 3.6** Screening of radical trap reagents



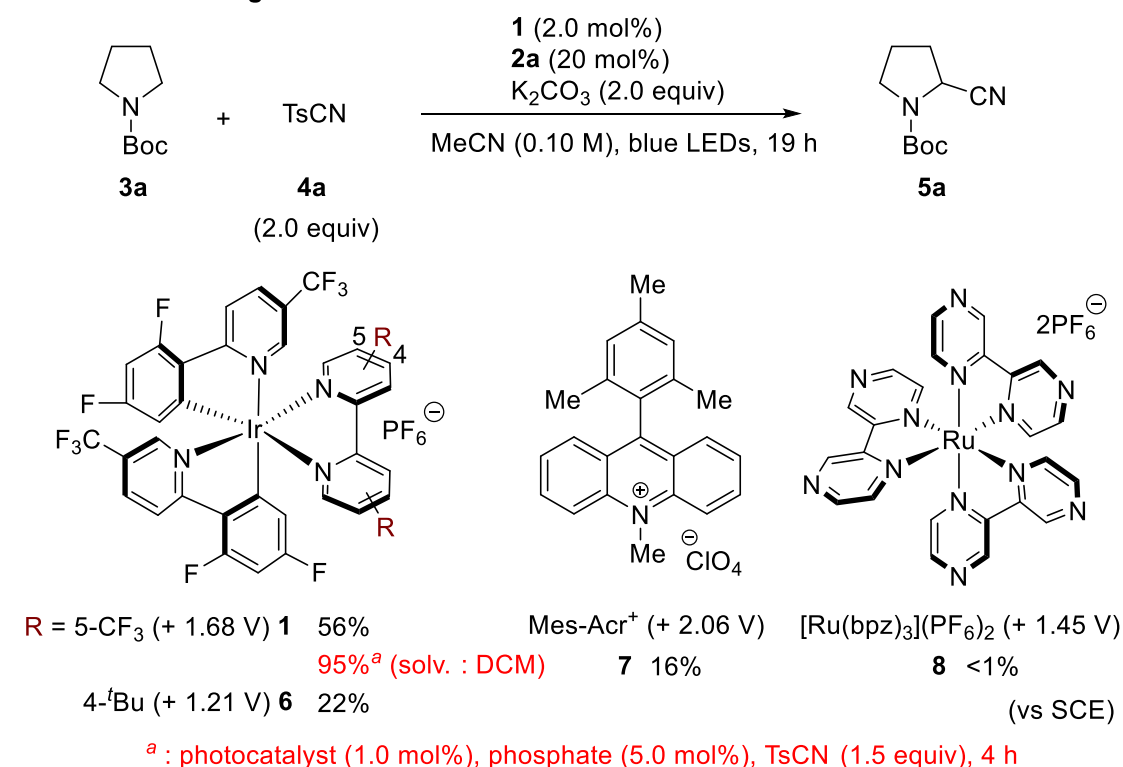
しかし、トシルシアニド **4a** をラジカル捕捉材として用いた時に所望の反応が進行し、56%収率で生成物 **5a** が得られた(eq. 3.13)。



<sup>56</sup> Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, 539, 268.

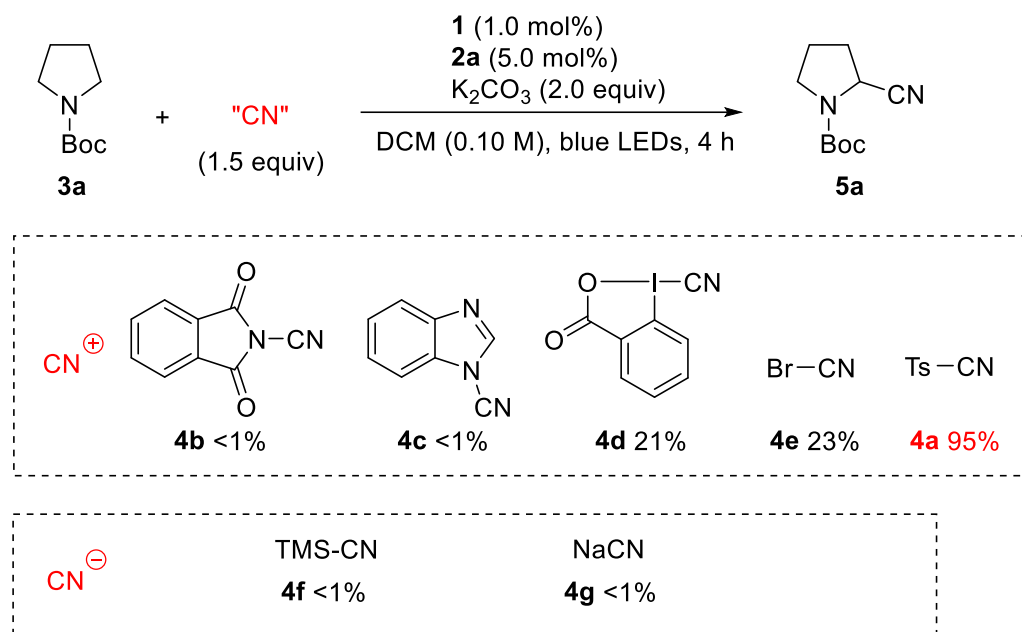
更なる収率の向上を目指し、光触媒と溶媒の検討を行った(Scheme 3.7)。酸化力の低いイリジウム **6** を用いた場合には収率は低下した。また、酸化力の高い福住触媒 **7** を用いた場合にも生成物は得られるものの低収率に留まった。ルテニウム触媒 **8** を用いた場合には全く反応は進行しなかった。種々溶媒を検討した結果、DCM を溶媒に用いた時に、収率は大きく向上し、光触媒を 1.0 mol%, リン酸 HAT 触媒を 5.0 mol%, トシルシアニドを 1.5 当量にまで減じて 95% 収率で生成物 **5a** が得られることを見出した。

**Scheme 3.7 Investigation of PCs and solvents**



次にシアノ化剤についての検討を行った(Scheme 3.8)。CN カチオン等価体として機能する *N*-シアノフタルイミド **4b**、*N*-シアノベンズイミダゾール **4c** を用いた場合には全く反応は進行しなかった。一方で、シアノベンゾヨードキソール **4d**、プロモシアニド **4e** を用いた場合には反応が進行したものの、20%程度の低収率に留まった。CN アニオン等価体として機能する TMSCN **4f** やシアン化ナトリウム **4g** を用いた場合には全く反応は進行しなかった。

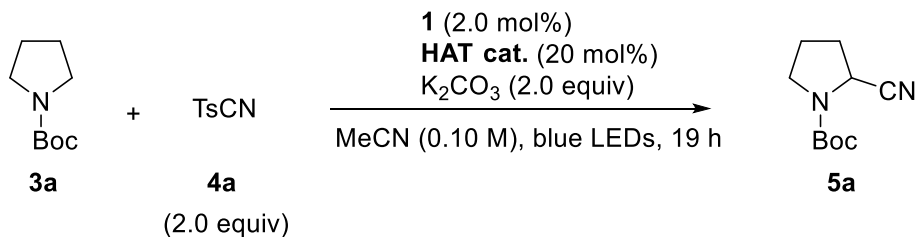
**Scheme 3.8 Investigation of cyanating reagents**



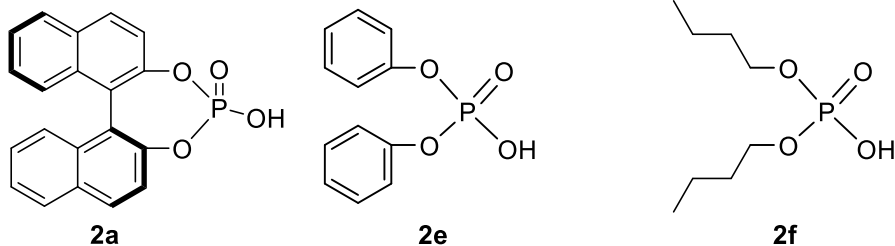
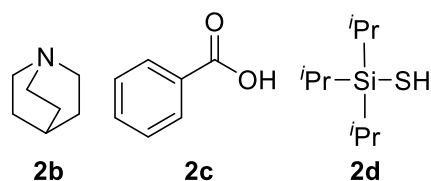
既存の HAT 触媒であるキヌクリジン **2b**、安息香酸 **2c**、チオール **2d** を用いて本反応を検討したところ、反応はほとんど進行しなかった(Scheme 3.9, entries 1-4)。ビナフチルリン酸以外のリン酸 **2e**, **2f** を用いた場合にも良好な収率で生成物が得られた (entries 5,6)が、ビナフチルリン酸 **2a** を用いた場合が最も高い収率で生成物を得ることができている。また、遮光条件、光触媒・塩基を抜いた条件でも生成物は全く得られなかった(entries 7-9)。一方で、HAT 触媒を除いた条件でも 17%収率で反応は進行したが、これは反応系中で生じるトシルラジカルが HAT 化学種として機能した結果だと考えている(entry 10)。



### Scheme 3.9 Investigation of reaction conditions



entry	deviations from entry 1	yield/%
1	optimized conditions	95
2	HAT : <b>2b</b>	<1
3	HAT : <b>2c</b>	<1
4	HAT : <b>2d</b>	9
5	HAT : <b>2e</b>	94
6	HAT : <b>2f</b>	87
7	no light irradiation	<1
8	without photocatalyst	<1
9	without K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<1
10	without HAT cat.	17



## § 3.3 基質適用範囲の検討とアプリケーション

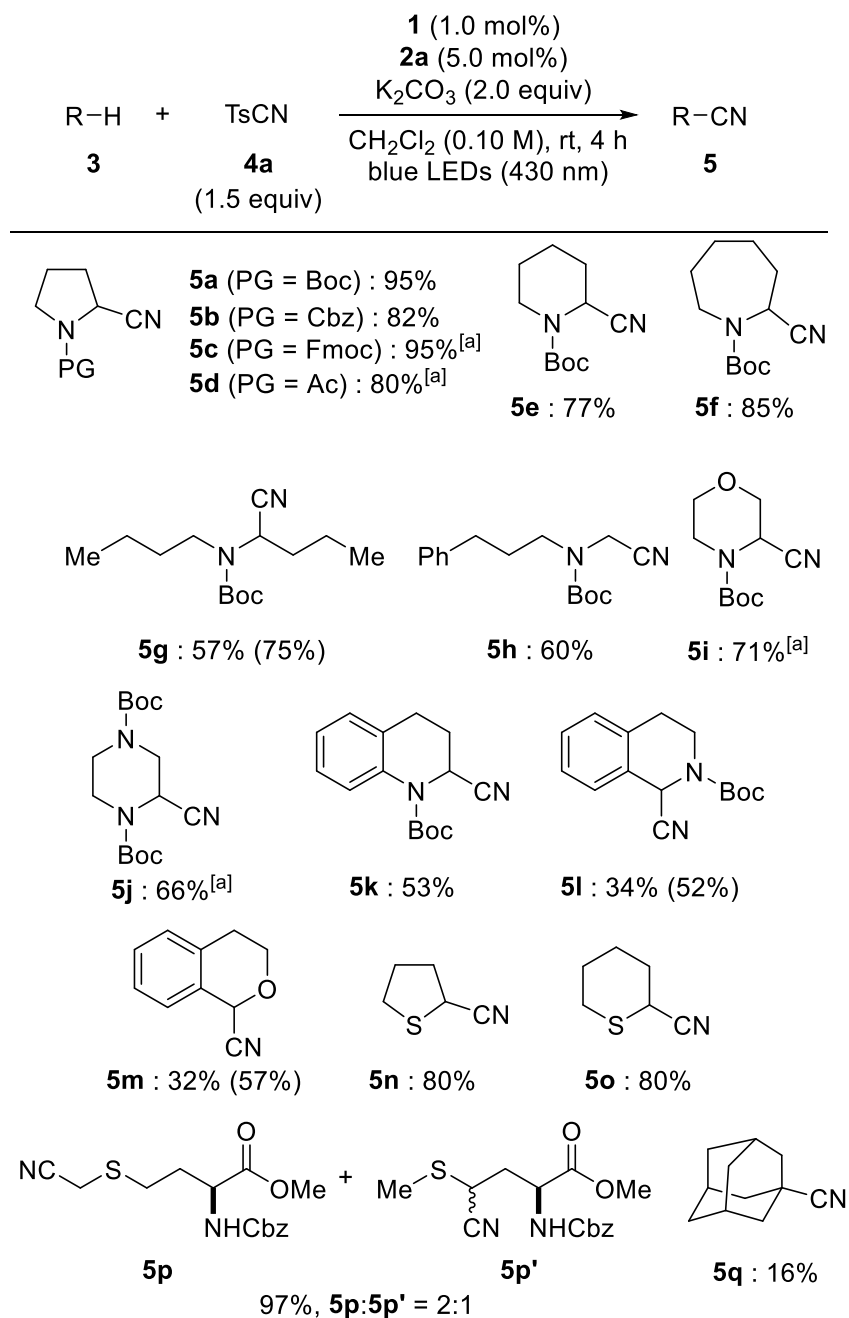
### § 3.3.1 基質適用範囲の検討

最適化条件にて基質一般性の検討を行った(Scheme 3.10)。まず、保護基について検討した。その結果、Boc 以外に Cbz, Fmoc, Ac などの一般的に用いられる保護基を用いても良好な収率で生成物 **5a-5d** を与えた。含窒素 5 員環化合物以外に 6 員環、7 員環でも収率は損なわず、生成物 **5e,5f** が得られた。鎖状アミン **3g** を用いてもシアノ化された生成物 **5g** が中程度の収率で得られた。メチル基とフェニルプロピルを有する 2 級 *N*-Boc アミン **3h** を用いた場合には、メチル基側でのみ反応は進行し、中程度の収率で生成物(**5h**, >20:1)が得られた。本反応によって、*N*-Boc モルホリン **3i** は対応する生成物 **5i** を 71%収率で、*N,N'*-di-Boc ピペラジン **3j** は窒素原子  $\alpha$  位選択的にシアノ化された生成物 **5j** を 66%収率で与えた。

芳香環を有する基質を用いた場合でも反応は進行し、*N*-Boc テトラヒドロキノリン **3k**、*N*-Boc テトラヒドロイソキノリン **3l** からそれぞれのシアノ化体 **5k,5l** が中程度の収率で得られた。

本反応は含窒素化合物以外に含酸素、含硫黄化合物にも適用でき、ヘテロ原子  $\alpha$  位選択的にシアノ化された生成物が得られる。イソクロマン **3m**、テトラヒドロチオフェン **3n**、チアン **3o** に対しても問題なく反応は進行した。アミノ酸の C-H シアノ化にも適用でき、*N*-Boc メチオニン **3p** からは 2 つの位置異性体 **5p**, **5p'** を 97% と非常に高い収率で得ることができている。アダマンタン **3q** のようにヘテロ原子を持たない基質でも反応は進行するが、低収率に留まる結果となった。これは、リン酸ラジカルによって水素原子は引き抜けているが、続くラジカルトラップにおけるラジカル濃度が低いためだと考えている。

### Scheme 3.10 Scope and limitations



Yields were determined as isolated yields. Yields indicated in parentheses were determined from the <sup>1</sup>H NMR analysis in the presence of 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. [a] **4a** (3.0 equiv), 20 h.

### § 3.3.2 アプリケーション

光触媒リン酸 HAT 触媒のハイブリッド触媒系の有用性を示すべく、多官能性化合物の late-stage シアノ化を検討した(Scheme 3.11)。求核剤に対して反応性の高い  $\alpha$  ハロアミドのような基質には、カルボン酸やキヌクリジンのような求核力がある HAT 触媒を用いることは困難である<sup>57</sup>。一方でリン酸の求核力は比較的低いいため、ハロアミド **3r** のような基質を用いても反応は進行し、位置選択的に C-H シアノ化された生成物 **5r** が 53%収率で得られた。得られたアミドニトリル **5r** は DPP-IV 阻害剤合成の鍵となる中間体である<sup>58</sup>。次に、抗うつ薬フルオキセチンに本反応を適用した。その結果、*N*-Boc フルオキセチン **3s** から位置選択的に C-H シアノ化された生成物 **5s** を 38%と中程度の収率で得ることに成功した。メチオニンを有するジペプチドに **3t** にも適用した結果、複数の官能基がある中で官能基選択的に反応は進行し、C-H シアノ化された 2 つの生成物 **5t**, **5t'** を 83%収率にて得ることに成功した。

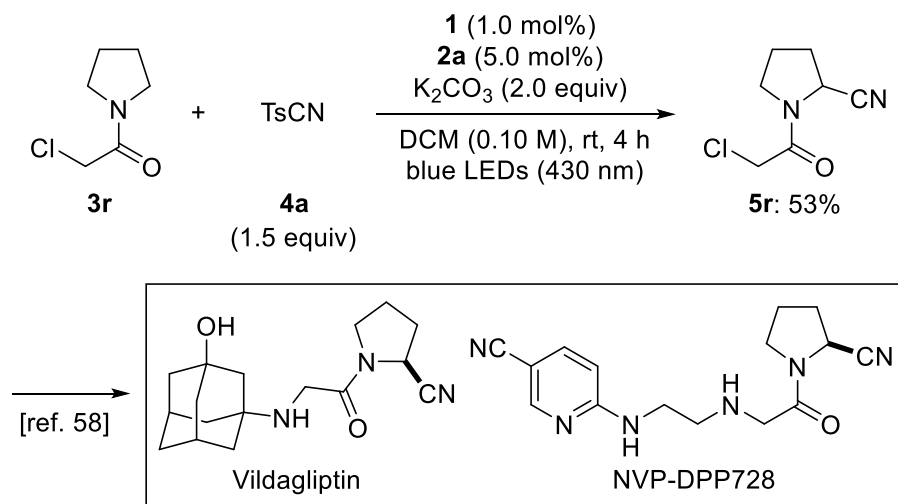
---

<sup>57</sup> Vaillant, F. L.; Wodrich, M. D.; Waser, J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1790.

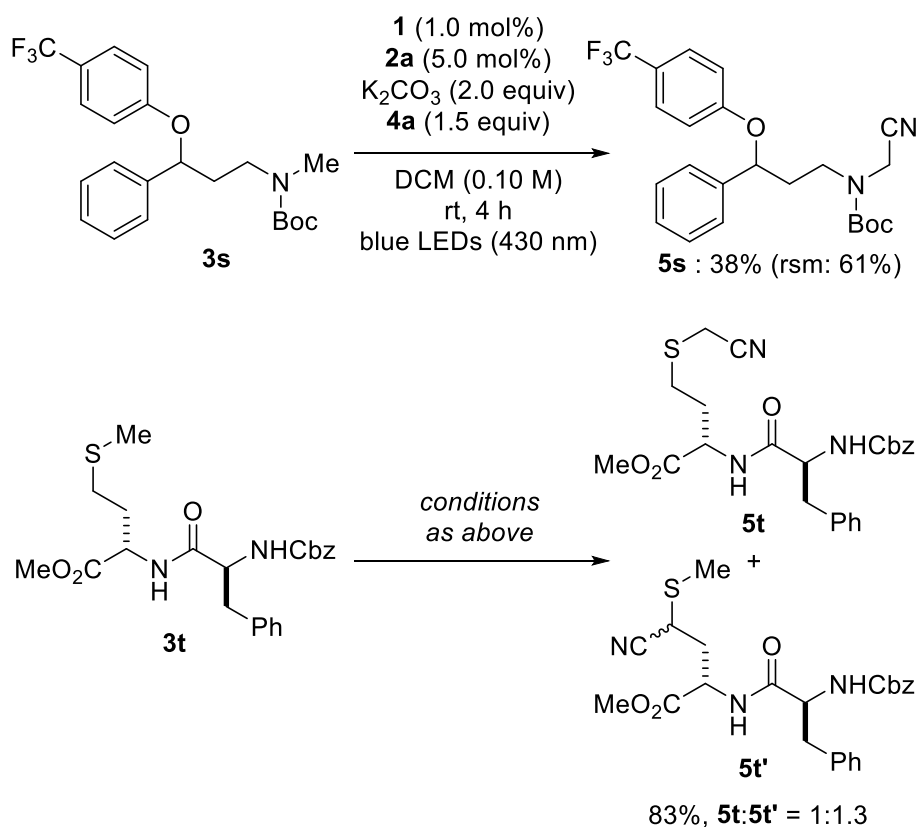
<sup>58</sup> Singh, S. K.; Manne, N.; Pal, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 20.

### Scheme 3.11 Application of C(sp<sup>3</sup>)-H cyanation

a) Short, chemoselective synthesis of a key intermediate for DPP-IV inhibitors



b) Late-stage functionalization



### § 3.4 反応機構解析

反応デザインを基にした想定反応機構を Scheme 3.12 に示す。まず、可視光によってイリジウム触媒 **1** が励起され、励起されたイリジウム触媒 **1\*** がリン酸アニオン **2a<sup>-</sup>** を一電子酸化する。生じたリン酸ラジカル **2a<sup>•</sup>** が基質 **3a** の C-H 結合から水素原子を引き抜き、アルキルラジカルが **3a<sup>•</sup>** 生じる。最後にアルキルラジカルのトシルシアニド **4a** によるトラップ、イリジウム触媒 **1<sup>•</sup>** によるトシルラジカル **4a<sup>•</sup>** の還元によって触媒サイクルが完結する。この想定反応機構を検証するため、

(1)消光実験・Stern-Volmer plot

(2)各化合物の CV 測定

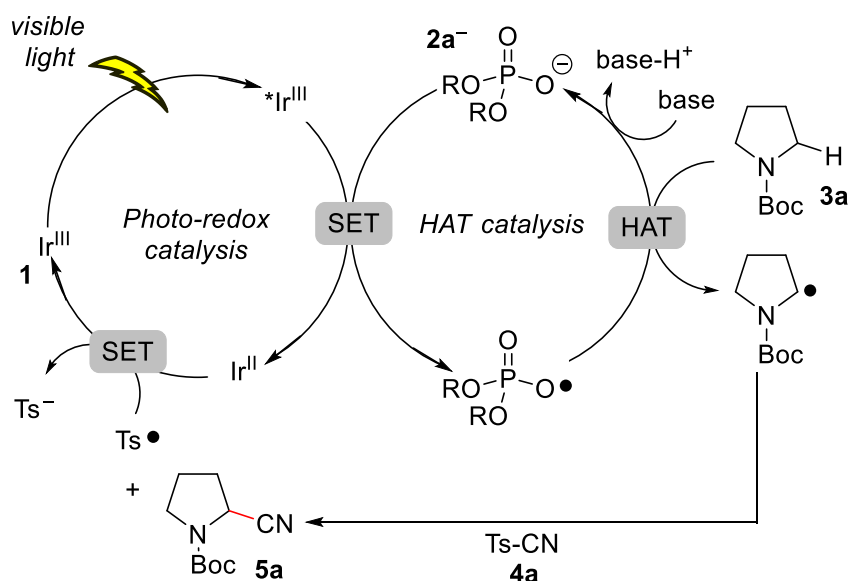
(3)各結合の BDE 計算

(4)光照射・遮光実験

(5)リン酸ラジカルの検出

の 5 つの検討を行った。

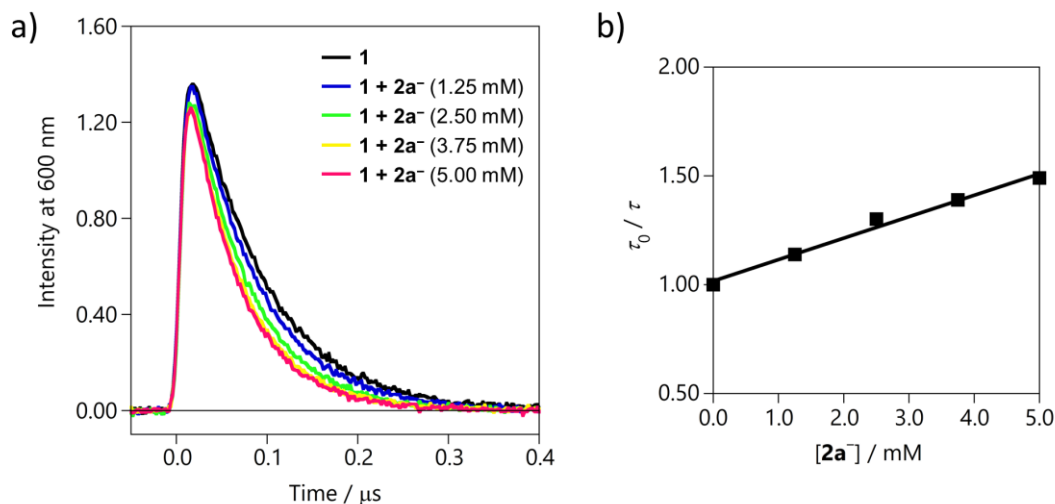
Scheme 3.12 Proposed reaction mechanism



(1)消光実験・Stern-Volmer plot

イリジウム触媒 **1** と *N*-Boc ピロリジン **3a**、イリジウム触媒 **1** とトシルシアニド **4a** で消光が起こるかどうかを調べた。450 nm 光照射下、これらの組み合わせでは消光は観測されなかった。そのため、励起イリジウム触媒 **1\*** はまずリン酸アニオン **2a<sup>-</sup>** と反応することで反応が進行しているのだと考えられる。また、イリジウム触媒 **1** とリン酸 **2a** の発光減衰測定をした(Figure 3.1 (a)) (リン酸 **2a** と炭酸カリウムが完全に溶解しないので、リン酸 **2a** と炭酸カリウムを混ぜた溶液を母液として、そこから薄める形で測定を行った。)。光触媒 **1** とリン酸 **2a** の間

で発光減衰が確認でき、Stern-Volmer plot を取った結果、直線の傾きは  $1.2 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  となった(Figure 3.1 (b))。この結果から、光触媒 **1** とリン酸 **2a** の消光は拡散律速の可能性が高いことが示唆される。

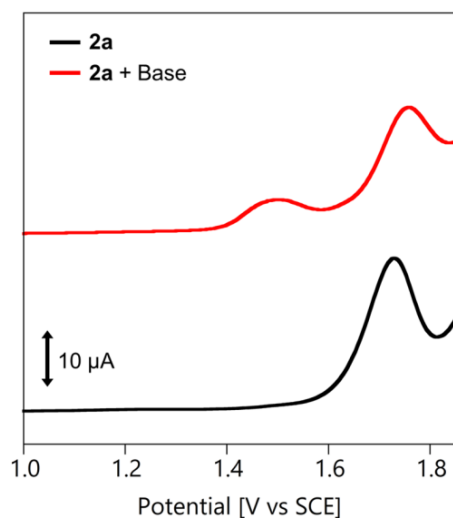


**Figure 3.1 (a) Luminescence time profiles of **1** (50 μM) with various concentrations of **2a**<sup>-</sup> (0 – 5.00 mM) in acetonitrile. (b) A Stern-Volmer plot of **1**. **2a**<sup>-</sup> was generated by adding excess amount of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  to a solution of **2a** in acetonitrile.**

## (2) 各化合物の CV 測定

各化合物の酸化還元電位について、イリジウム触媒 **1** ( $^*\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}} = +1.68 \text{ V vs. SCE}$ )、( $\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}} = -0.69 \text{ V vs. SCE}$ )、トシルシアニド **4a** ( $\text{Ts}^\bullet/\text{Ts}^- = -0.50 \text{ V vs. SCE}$ )<sup>59</sup> であった。また、リン酸 **2a** の酸化還元電位を測定した(Figure 3.2)。塩基として炭酸カリウムを加えずに測定したところ、酸化ピークが 1.72 V に観測された(黒線)。一方で、塩基を加えた場合、新たにピークが 1.50 V に現れた。おそらくリン酸アニオンの酸化に関するピークである。反応条件検討の際に塩基なしでは反応は進行しなかったが、これはイリジウム触媒 **1** の酸化力(+1.68 V)では直接リン酸 **2a** を酸化できずに、リン酸ラジカルが生じなかったからだと考えられる。

<sup>59</sup> (a) Heitz, D. R.; Rizwan, K.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7308. (b) Dai, J.-J.; Zhang, W.-M.; Shu, Y.-J.; Sun, Y.-Y.; Xu, J.; Feng, Y.-S.; Xu, H.-J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6793.



**Figure 3.2** Square wave voltammograms of **2a** (0.5 mM) with and without  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 equiv).

### (3) 各結合の BDE 計算

文献調査の結果 N-Boc ピロリジン **3a** の窒素原子  $\alpha$  位の C–H 結合の BDE は 95 kcal/mol であった<sup>60</sup>。リン酸 **2a** の O–H 結合の BDE を計算した結果、BDE は 102.4 kcal/mol であった。したがって、リン酸ラジカルは基質の C–H 結合から水素原子を引き抜くには十分な BDE を示している。

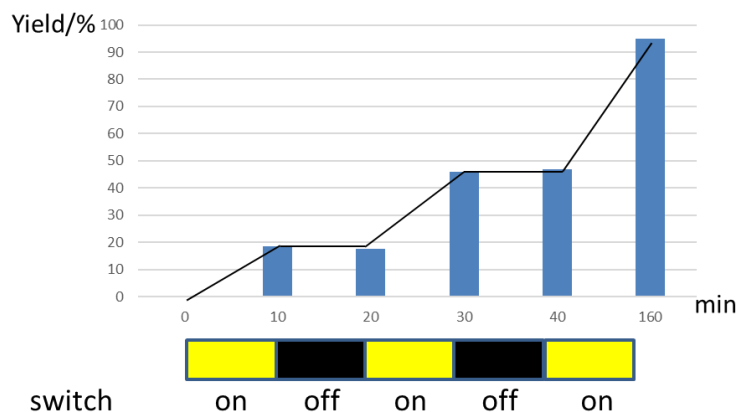
### (4) 光照射・遮光実験

本反応がラジカル連鎖反応で進行しているかどうかを確認するため、blue LED の照射・遮光を繰り返し、収率の変化を測定した(Figure 3.3)。照射時に収率が上昇する一方で、遮光時には収率が変わらなかった。この結果から、ラジカル中間体の寿命が短いこと、本反応はラジカル連鎖型ではないことが示唆される<sup>61</sup>。

<sup>60</sup> Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2016**, *352*, 1304.

<sup>61</sup> ラジカル連鎖機構の場合でも同様の結果を示す場合があることを Yoon らが報告しているため、この結果だけでラジカル連鎖機構を完全に否定はできない。Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434.

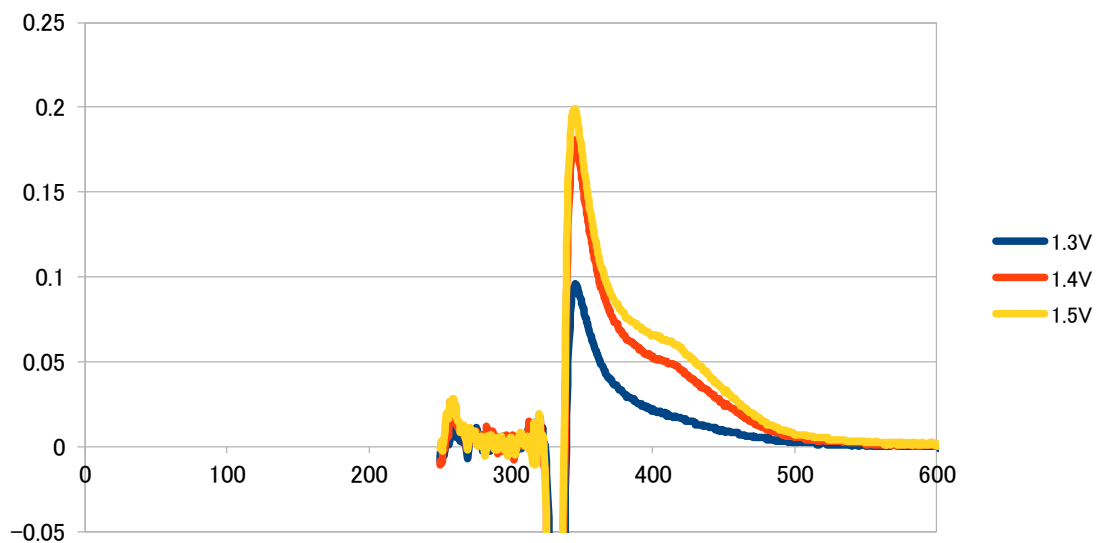




**Figure. 3.3** The result of the reaction with visible light irradiation and shading at regular time intervals

(5)リン酸ラジカルの検出

リン酸ラジカル種の発生を確かめるため、電解 UV 測定をした(Figure 3.4)。



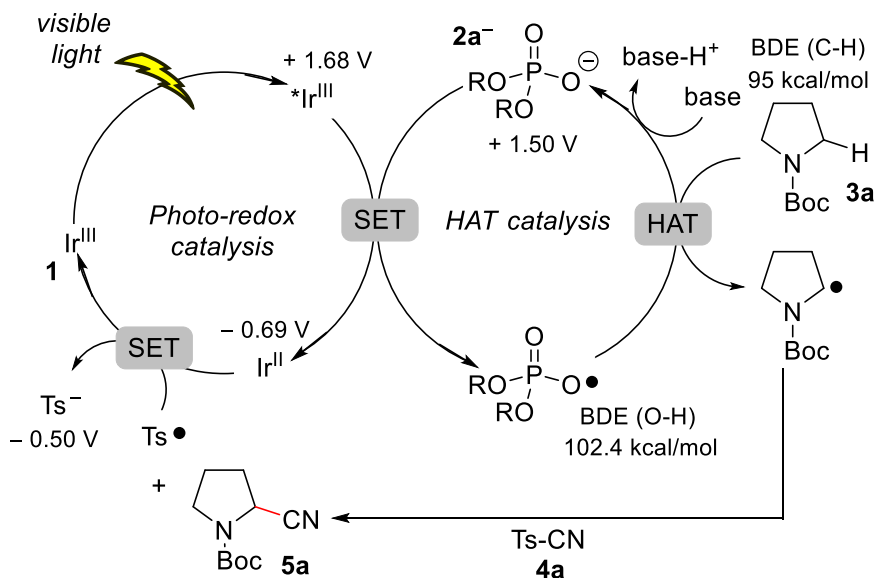
**Figure. 3.4** The result of spectroelectrochemistry

電解 UV では、溶液に電圧をかけながら UV 測定できるため、電解されて新たな化学種が生じているかどうかを調べることができる。Figure 3.4 において、1.3 V では見られなかった 420 nm 付近のピークが、1.4 V、1.5 V と電圧を上げるにつれて大きくなっていることが分かる。これは溶液中で新たな化学種が生じていることを示唆しており、1.4 V からこの化学種が生じ始めることから、リン酸アニオン(+ 1.5 V)が一電子酸化されて生じるリン酸ラジカル由来のピークであ

ると考えられる。

以上の反応機構検討結果を踏まえた、想定反応機構を Scheme 3.13 に示す。

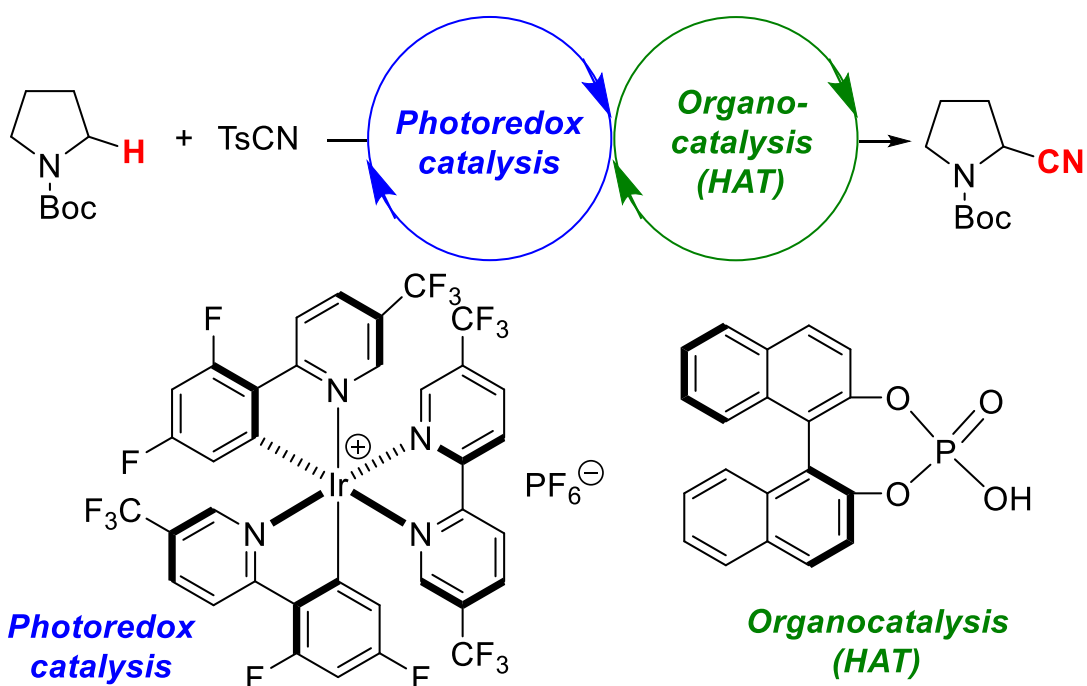
**Scheme 3.13 Proposed reaction mechanism**



まず、可視光によって励起されたイリジウム触媒 **1\*** ( $\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}} = +1.68 \text{ V vs. SCE}$ ) がリン酸アニオン **2a<sup>-</sup>** ( $\text{2a}^{\bullet}/\text{2a}^{-}: +1.50 \text{ V vs. SCE}$ )を一電子酸化する。生じたリン酸ラジカル **2a<sup>•</sup>** (BDE(O-H) = 102.4 kcal/mol)が基質 **3a**(BDE(C-H) = 95 kcal/mol)の C-H 結合から水素原子を引き抜き、アルキルラジカルが **3a<sup>•</sup>** 生じる。最後にアルキルラジカルのトシルシアニド **4a** によるトラップ、イリジウム触媒 ( $\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}} = -0.69 \text{ V vs. SCE}$ )によるトシルラジカル **4a<sup>•</sup>** ( $\text{Ts}^{\bullet}/\text{Ts}^{-} = -0.50 \text{ V vs. SCE}$ )の還元によって触媒サイクルが完結する

### § 3.5 結語

リン酸ラジカルが HAT 触媒として機能することを見出し、光触媒・リン酸 HAT 触媒の新規ハイブリッド触媒系の開発に成功した。本ハイブリッド触媒系を用いることで、可視光・室温という穏和な条件下に  $C(sp^3)$ -H シアノ化を達成することができた。リン酸ラジカルは BDE が 102.4 kcal/mol であり、既存の HAT 触媒とは異なる 100-110 kcal/mol という領域に属する。そのため、今後 C-H 引き抜きの際の選択性などの観点からの発展が期待できる。本反応は、官能基許容性が高く、医薬品やペプチドなどの late-stage シアノ化にも応用できることが分かっている。



## Experimental Section

### S§2.1. General Information

**General.** All reactions were carried out in a dry solvent under an argon atmosphere. Starting materials **1a-1r**, **2a**, **4a-4z**, **4A-4F** were purchased. Aryl bromide **5** was prepared according to the reported method.<sup>62</sup> Compounds **3a-3z**, **3A-3C**, and **3E-3M** were known and identified by comparison with the reported <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra. Column chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh ASTM). NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500 (500 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 125 MHz for <sup>13</sup>C NMR). Proton and carbon chemical shifts are reported relative to the solvent used as an internal reference. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-MS spectra were measured on a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer for HRMS.

### S§2.2. General procedure for the synthesis of *N*-alkylpicolinamide ligands

A mixture of 2-picolinic acid (1.0 equiv), alkyl amine (1.1 equiv), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSCl, 1.5 equiv), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt, 1.5 equiv), triethylamine (2.0 equiv) in DMF (0.25 M) was stirred at ambient temperature overnight. Ethyl acetate was added and the mixture was washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>, aq. NaOH (10%), and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel to give *N*-alkylpicolinamide.

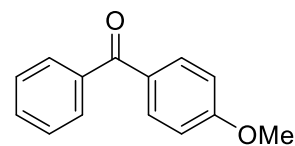
### S§2.3. Typical procedure for the reaction

**Typical procedure for the reaction between benzaldehyde (1a) and 1-bromo-4-methoxybenzene (4a).** A mixture of Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.25 mg, 0.0100 mmol), *N*-cyclohexylpicolinamide (**L2**, 2.45 mg, 0.0120 mmol), potassium hydrogen carbonate (50.1 mg, 0.500 mmol), benzaldehyde (**1a**, 21.2 mg, 0.200 mmol), and 1-bromo-4-methoxybenzene (**4a**, 112 mg, 0.600 mmol) in *tert*-amyl alcohol (1.0 mL) was stirred at 150 °C for 24 h. After completion of the reaction, the crude product was purified by preparative thin-layer chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 9:1) to give **3a** as a white solid (41.6 mg, 98%).

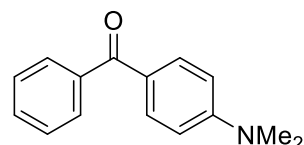
---

<sup>62</sup> Chu, L.; Lipshultz, J. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929.

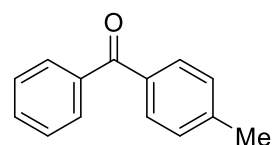
**(4-Methoxyphenyl)(phenyl)methanone (3a).**<sup>63</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48 -7.45 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 163.2, 138.2, 132.5, 131.8, 130.1, 129.7, 128.1, 113.5, 55.4.



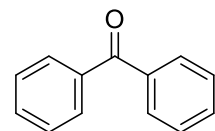
**(4-(Dimethylamino)phenyl)(phenyl)methanone (3b).**<sup>64</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.1, 153.3, 139.3, 132.7, 131.1, 129.4, 128.0, 124.7, 110.5, 40.0.



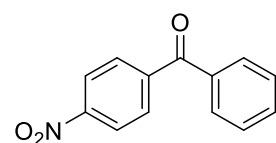
**Phenyl(*p*-tolyl)methanone (3c).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.5, 143.2, 137.9, 134.9, 132.2, 130.3, 129.9, 129.0, 128.2, 21.7.



**Benzophenone (3d).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.80 (m, 4H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.7, 137.5, 132.4, 130.0, 128.2.



**(4-Nitrophenyl)(phenyl)methanone (3e).**<sup>65</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.8, 149.8, 142.8, 136.2, 133.4, 130.6, 130.1, 128.6, 123.5.



<sup>63</sup> Li, M.; Wang, C.; Ge, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2062.

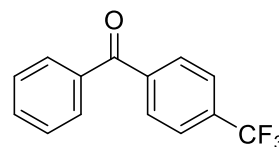
<sup>64</sup> Yucel, B.; Walsh, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3659.

<sup>65</sup> Karthikeyan, J.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10461.

**Phenyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)methanone (3f).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR

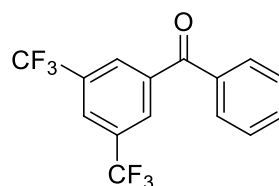
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 140.7,

136.7, 133.7 (q, *J* = 32.4 Hz), 133.1, 130.11, 130.07, 128.5, 125.3 (q, *J* = 3.6 Hz), 123.6 (q, *J* = 274 Hz).



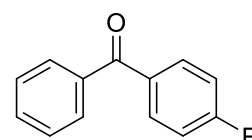
**(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)(phenyl)methanone (3g).**<sup>66</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.6, 139.4, 135.9, 133.6, 132.0 (q, *J* = 33.6 Hz), 130.0, 129.8 (q, *J* = 3.6 Hz), 128.9, 125.6 (q, *J* = 3.6 Hz), 122.9 (q, *J* = 272 Hz).



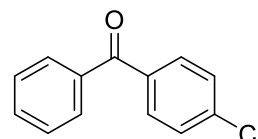
**(4-Fluorophenyl)(phenyl)methanone (3h).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.3, 166.4, 137.5, 133.8, 132.6 (d, *J* = 9.6 Hz), 132.5, 130.0, 129.1 (d, *J* = 192 Hz), 115.4 (d, *J* = 21.6 Hz).



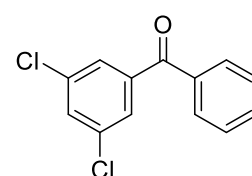
**(4-Chlorophenyl)(phenyl)methanone (3i).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78-7.75 (m, 4H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 138.8, 137.2, 135.8, 132.6, 131.4, 129.9, 128.6, 128.4.



**(3,5-Dichlorophenyl)(phenyl)methanone (3j).**<sup>67</sup> <sup>1</sup>H NMR (500

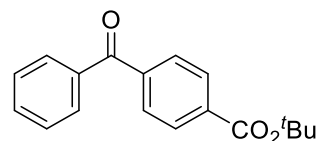
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.65-7.63 (m, 3H), 7.58 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.8, 140.2, 136.3, 135.2, 133.2, 132.1, 130.0, 128.6, 128.2.



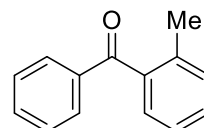
<sup>66</sup> Chu, L.; Lipshultz, J. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929.

<sup>67</sup> Jin, M.-Y.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1972.

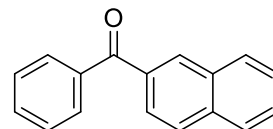
**tert-Butyl 4-benzoylbenzoate (3k).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11-8.09 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 4H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 1.63 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.1, 164.9, 140.8, 137.0, 136.1, 132.8, 130.1, 129.6, 129.3, 128.4, 81.7, 28.1.



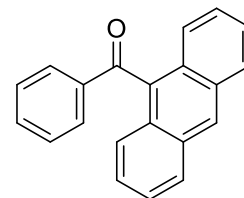
**Phenyl(o-tolyl)methanone (3l).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81-7.79 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.6, 138.6, 137.7, 136.7, 133.1, 132.4, 131.0, 130.1, 128.5, 128.4, 125.2, 20.0.



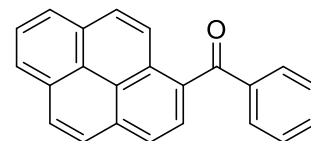
**Naphthalen-2-yl(phenyl)methanone (3m).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 4H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.8, 139.1, 137.9, 135.3, 134.8, 132.4, 132.2, 131.9, 130.1, 129.4, 128.34, 128.30, 127.8, 126.8, 125.8.



**Anthracen-9-yl(phenyl)methanone (3n).**<sup>68</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 6.9 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.2, 138.1, 134.1, 134.0, 131.0, 130.1, 128.9, 128.64, 128.61, 128.4, 126.5, 125.5, 125.3.



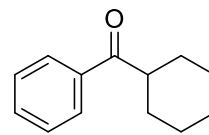
**(8,10-Dihydropyren-1-yl)(phenyl)methanone (3o).**<sup>69</sup> Yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.27-8.18 (m, 4H), 8.13-8.06 (m, 4H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.4, 138.7, 133.1, 133.05, 133.03, 131.1, 130.62, 130.57, 129.7, 129.1, 128.8, 128.4, 127.1, 126.9, 126.3, 126.0, 125.9, 124.76, 124.69, 124.3, 123.7.



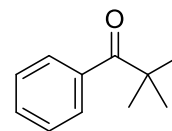
<sup>68</sup> Tran, P. H.; Hensen, P. E.; Pharm, T. T.; Huynh, V. T.; Huynh, V. H.; Tran, T. D. T.; Huynh, T. V.; Le, T. N. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2921.

<sup>69</sup> Zhao, Z.; Chen, S.; Lam, J. W. Y.; Wang, Z.; Lu, P.; Mahtab, F.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Ma, Y.; Kwok, H. S.; Tang, B. Z. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 7210.

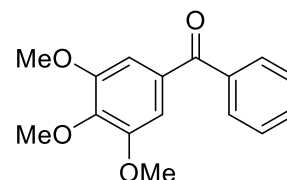
**Cyclohexyl(phenyl)methanone (3p).**<sup>70</sup> White solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 7.2 Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 1.91-1.25 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203.9, 136.3, 132.7, 128.6, 128.2, 45.6, 29.4, 25.9, 25.8.



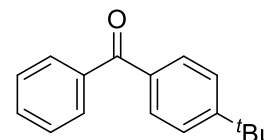
**2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-one (3q).**<sup>71</sup> Orange solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.3, 138.6, 130.8, 128.0, 127.8, 44.2, 28.0.



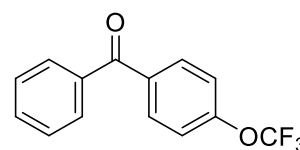
**Phenyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (3r).**<sup>72</sup> Yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.7, 152.8, 141.9, 137.7, 132.5, 132.2, 129.8, 128.2, 107.6, 60.9, 56.2.



**(4-(tert-Butyl)phenyl)(phenyl)methanone (3s).**<sup>62</sup> Yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 1.37 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.4, 156.1, 137.9, 134.8, 132.1, 130.1, 129.9, 128.2, 125.2, 35.1, 31.1.



**Phenyl(4-(trifluoromethoxy)phenyl)methanone (3t).**<sup>73</sup> White solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.2, 152.1, 137.1, 135.8, 132.7, 132.0, 129.9, 128.4, 120.3 (q, *J* = 258 Hz), 120.2.



<sup>70</sup> Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12917.

<sup>71</sup> Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4619.

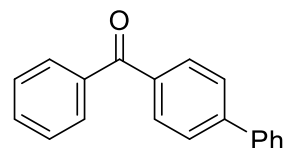
<sup>72</sup> Wu, H.; Li, Y.; Cui, M.; Jian, J.; Zeng, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3876.

<sup>73</sup> Liu, J.-B.; Chen, C.; Chu, L.; Chen, Z.-H.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11839.



**[1,1'-Biphenyl]-4-yl(phenyl)methanone (3u).**<sup>66</sup> White solid; <sup>1</sup>H

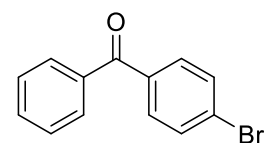
NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz,



1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.3, 145.2, 139.9, 137.7, 136.2, 132.3, 130.7, 129.9, 128.9, 128.3, 128.1, 127.1, 126.9.

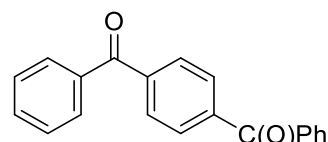
**(4-Bromophenyl)(phenyl)methanone (3v).**<sup>61</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78-7.76 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 5H), 7.49 (dd, *J* = 7.4, 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 137.1, 136.3, 132.7, 131.61, 131.56, 129.9, 128.4, 127.5.



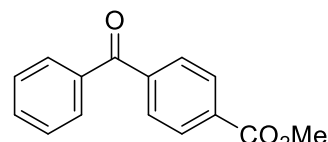
**1,4-Phenylenebis(phenylmethanone) (3w).**<sup>68</sup> White solid;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (s, 4H), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.0, 140.6, 136.9, 133.0, 130.1, 129.7, 128.5.



**Methyl 4-benzoylbenzoate (3x).**<sup>63</sup> White solid; <sup>1</sup>H NMR

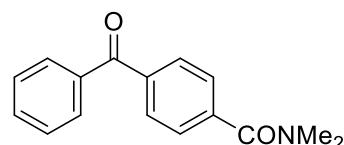
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125



MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.0, 166.3, 141.3, 136.9, 133.2, 132.9, 130.1, 129.8, 129.5, 128.4, 52.5.

**4-Benzoyl-*N,N*-dimethylbenzamide (3y).** White solid; <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.00 (s, 3H);

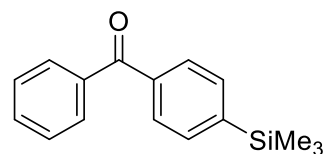


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.0, 170.5, 140.0, 138.3, 137.0, 132.7, 130.0 (4C), 128.3, 126.8, 39.4, 35.2; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2927, 1657, 1635; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NNaO ([M+Na]<sup>+</sup>): 276.1000; found: 276.0992.

**Phenyl(4-(trimethylsilyl)phenyl)methanone (3z).**<sup>74</sup> White

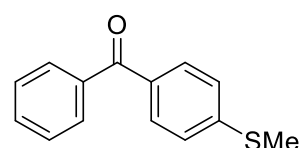
solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 2H), 0.31(s, 9H); <sup>13</sup>C

NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.9, 146.3, 137.7, 137.6, 133.1, 132.4, 130.0, 129.0, 128.2, -1.31.



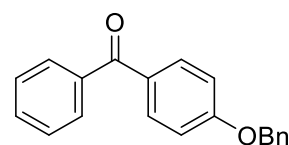
**(4-(Methylthio)phenyl)(phenyl)methanone (3A).**<sup>66</sup> White

solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77-7.74 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.53(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.8, 145.3, 137.8, 133.6, 132.2, 130.6, 129.8, 128.3, 124.8, 14.8.



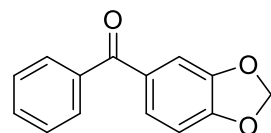
**(4-(Benzyloxy)phenyl)(phenyl)methanone (3B).**<sup>75</sup> White

solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 162.3, 138.2, 136.1, 132.5, 131.9, 130.3, 129.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.4, 114.3, 70.1.



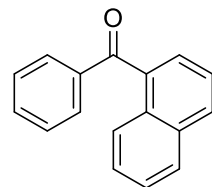
**Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(phenyl)methanone (3C).**<sup>70</sup> Yellow oil;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.1, 151.5, 147.9, 138.1, 132.0, 131.8, 129.7, 128.2, 126.8, 109.9, 107.6, 101.8.



**Naphthalen-1-yl(phenyl)methanone (3D).**<sup>61</sup> Yellow oil; <sup>1</sup>H NMR

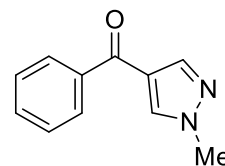
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (*J* = 6.9 Hz, 2H), 7.58-7.43 (m, 7H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.0, 138.2, 136.3, 133.7, 133.2, 131.2, 130.9, 130.6, 128.4, 128.4, 127.7, 127.2, 126.4, 125.6, 124.3.



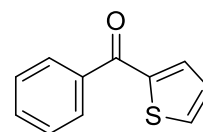
<sup>74</sup> McNeill, E.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3785.

<sup>75</sup> Chen, Z.; Duan, H.; Jiang, X.; Wang, J.; Zhu, Y.; Yang, S. *Synlett* **2014**, *25*, 1425.

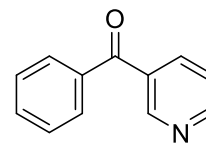
**(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methanone (3E).**<sup>76</sup> White solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.8, 141.8, 139.0, 134.2, 132.2, 128.7, 128.5, 122.8, 39.3; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3435, 3125, 1635; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>NaO ([M+Na]<sup>+</sup>): 209.0691; found: 209.0687.



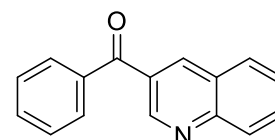
**Phenyl(thiophen-2-yl)methanone (3F).**<sup>63</sup> White solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.3, 143.6, 138.1, 134.8, 134.2, 132.3, 129.2, 128.4, 127.9.



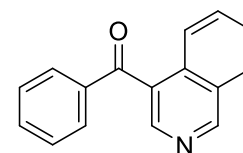
**Phenyl(pyridin-3-yl)methanone (3G).**<sup>77</sup> 22.7 mg, 62% yield, colorless oil, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.8, 152.8, 150.9, 137.1, 136.6, 133.13, 133.11, 130.0, 128.6, 123.3.



**Phenyl(quinolin-3-yl)methanone (3H).**<sup>78</sup> 33.6 mg, 85% yield, white solid, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 3H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194.9, 150.4, 149.5, 138.8, 137.0, 133.1, 131.9, 130.1, 130.0, 129.5, 129.2, 128.7, 127.6, 126.6.



**Isoquinolin-4-yl(phenyl)methanone (3I).**<sup>79</sup> 30.3 mg, 65% yield, brown oil, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H),



<sup>76</sup> Wire, N. A.; Baker, E. L.; Gard, N. K. *Nature Chem.* **2016**, *8*, 75.

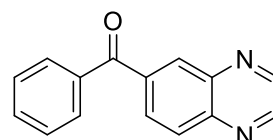
<sup>77</sup> Karthkeya, J.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10461.

<sup>78</sup> Khedkar, M. V.; Tambade, P. J.; Qureshi, Z. S.; Bhanage, B. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6981.

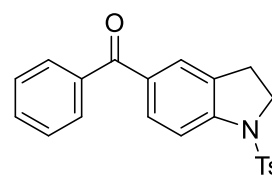
<sup>79</sup> Gibson, H. W.; Brumfield, K. K.; Grisle, R. A.; Hermann, C. K. F. *J. Polym. Sci. Part A:*

7.79-7.64 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.1, 155.3, 144.4, 137.9, 133.7, 133.6, 131.9, 130.4, 129.3, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 124.8.

**Phenyl(quinoxalin-6-yl)methanone (3J).**<sup>80</sup> 38.1 mg, 81% yield, white solid,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.95 (dd,  $J = 4.6$  Hz, 1.7 Hz, 2H), 8.49 (bs, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195.5, 146.5, 146.0, 144.6, 142.1, 138.5, 136.8, 133.0, 132.5, 130.1, 130.0, 129.9, 128.5.

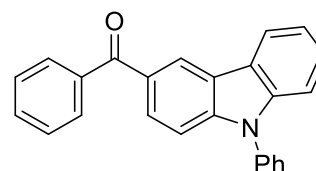


**Phenyl(1-tosylindolin-5-yl)methanone (3K).** 40.0 mg, 53% yield, pale orange solid,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.72 (m, 4H), 7.68 (bs, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.27(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.99 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H),



3.02 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195.5, 145.9, 144.6, 137.9, 133.7, 132.7, 132.1, 131.7, 131.4, 129.8, 129.7, 128.2, 127.2, 127.1, 113.2, 50.2, 27.3, 21.5; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 2582, 2362, 1651, 1482, 1360, 1322, 1280, 1165, 1096, 976, 814, 739, 704, 665; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 400.0984. Found: 400.0987.

**Phenyl(9-phenyl-9H-carbazol-3-yl)methanone (3L).** 37.2 mg, 54% yield, white solid,  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.66 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 8H),



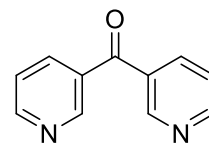
7.46-7.40 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.5, 143.4, 141.7, 138.8, 136.9, 131.8, 130.0, 129.9, 129.5, 128.6, 128.2, 128.1, 127.1, 126.7, 123.9, 123.4, 123.0, 120.9, 120.6, 110.2, 109.4; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3854, 3735, 3649, 2452, 2362, 1992, 1685, 1559, 1541, 1508, 1229, 669; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NNaO}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 370.1208. Found: 370.1208.

---

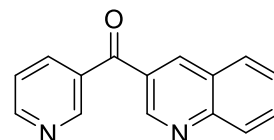
*Polym. Chem.* **2010**, *48*, 3856.

<sup>80</sup> Neumann, H.; Brennfuhrer, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645-3652.

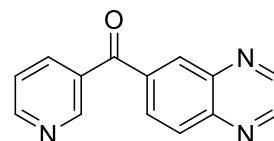
**Di(pyridin-3-yl)methanone (3M).**<sup>81</sup> 21.8 mg, 59% yield, white solid, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.87 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.7 Hz, 2H), 8.15 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.2, 153.5, 150.9, 137.1, 132.3, 123.6.



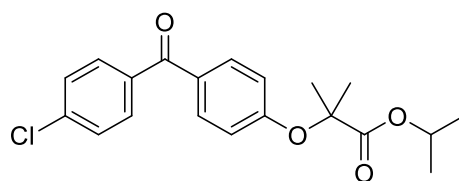
**Pyridin-3-yl(quinolin-3-yl)methanone (3N).** 34.8 mg, 74% yield, white solid, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.1, 153.4, 150.8, 149.9, 149.7, 139.0, 137.2, 132.6, 132.3, 129.5, 129.2, 129.1, 127.9, 126.4, 123.7; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, v/cm<sup>-1</sup>): 3735, 2413, 2231, 1655, 1584, 1493, 1417, 1291, 1250, 912, 789, 759; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M+H<sup>+</sup>]: 235.0866. Found: 235.0837.



**Pyridin-3-yl(quinoxalin-6-yl)methanone (3O).** 35.2 mg, 75% yield, white solid, <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.10 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.7 Hz, 2H), 8.88 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (bs, 2H), 8.22 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 2.2 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.8, 153.3, 150.9, 146.9, 146.2, 144.9, 142.1, 137.5, 137.2, 132.8, 132.6, 130.5, 129.5, 123.5; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, v/cm<sup>-1</sup>): 3735, 3649, 2360, 1845, 1655, 1540, 1418, 873, 740; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>NaO<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>]: 258.0644. Found: 253.0687.

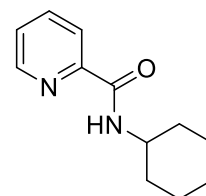


**Fenofibrate (6).**<sup>64</sup> White solid; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.09 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.3, 173.1, 159.7, 138.3, 136.4, 132.0, 131.2, 130.2, 128.5, 117.2, 79.4, 69.3, 25.4, 21.5.



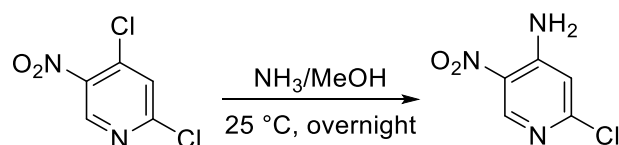
<sup>81</sup> Chen, X. D.; Mak, T. C. W. *J. Mol. Struct.* **2005**, 743, 1.

**N-Cyclohexylpicolinamide (L2).**<sup>82</sup> <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 2.03-1.23 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 150.3, 147.9, 137.3, 126.0, 122.2, 48.1, 33.1, 25.6, 24.9.



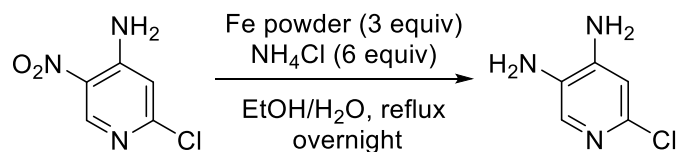
## S§2.4. Preparation of L50.

### Preparation of 2-chloro-5-nitropyridin-4-amine (S2).



To 2,4-dichloro-5-nitropyridine (2.40 g, 12.6 mmol) was added ammonia/methanol solution (7.0 M, 7.2 mL, 50.4 mmol). The solution was stirred at 25 °C overnight. After evaporation, the crude mixture was used in the next step without further purification.

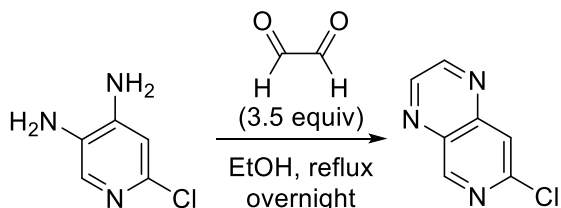
### Preparation of 6-chloropyridine-3,4-diamine (S3).



To the above crude mixture in EtOH (30 mL) were added NH<sub>4</sub>Cl (4.00 g, 75.6 mmol), Fe powder (2.10 g, 37.8 mmol), and water (60 mL). The mixture was stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture was filtered through celite. After evaporation of the solvent, the mixture was extracted with AcOEt (3 x 50 mL), and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the residue was used in the next step without further purification.

<sup>82</sup> Nack, W. A.; He, G.; Zhang, S.-Y.; Lu, C.; Chen, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3440.

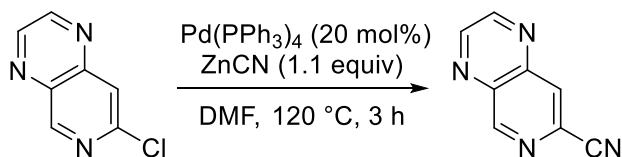
### Preparation of 7-chloropyrido[3,4-*b*]pyrazine (**S4**).



To the above crude mixture in EtOH (30 mL) was added glyoxal solution (39% in water, ca. 8.8 mol/L, 5.0 mL). The reaction was stirred at 100 °C overnight. After evaporation of the reaction mixture, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 4/1) to give product **S4** as a pale yellow solid (1.30 g, 65%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 9.04 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.96 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.6, 150.0, 149.8, 146.8, 146.7, 137.0, 121.4; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3852, 3749, 3675, 3649, 1716, 1066; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 187.9992. Found: 187.9935.

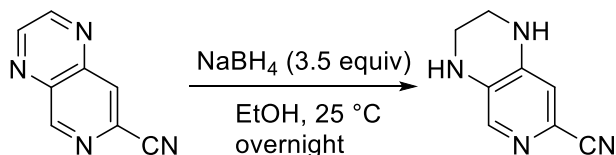
### Preparation of pyrido[3,4-*b*]pyrazine-7-carbonitrile (**S5**).



To a dried 100 mL flask were added 7-chloropyrido[3,4-*b*]pyrazine (**S4**, 664 mg, 4.00 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (925 mg, 0.800 mmol), ZnCN (517 mg, 4.40 mmol), and DMF (20 mL). The mixture was stirred at 120 °C for 3 h. The reaction reaction was quenched with sat. aq NaHCO<sub>3</sub> and AcOEt. After filtration, the solution was extracted with AcOEt three times. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel to give **S4** in 58% yield as a white solid.

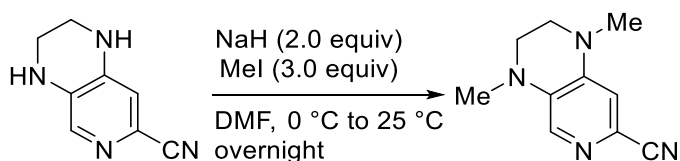
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.20 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 9.15 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.2, 150.6, 148.8, 144.9, 139.1, 131.1, 128.7, 116.8; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3735, 3649, 2361, 1869, 1508, 916; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_4\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 179.0334. Found: 179.0377.

### Preparation of 1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazine-7-carbonitrile (**S6**).



To an ice-cold solution of pyrido[3,4-*b*]pyrazine-7-carbonitrile (**S5**, 281 mg, 1.80 mmol) in EtOH (10 mL) was added NaBH<sub>4</sub> (238 mg, 6.30 mmol) in portions. After the starting material completely disappeared by TLC, the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. After the addition of NaHCO<sub>3</sub> to adjust pH >7, the mixture was extracted with 1,2-dichloromethane three times. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the residue was used in the next step without further purification.

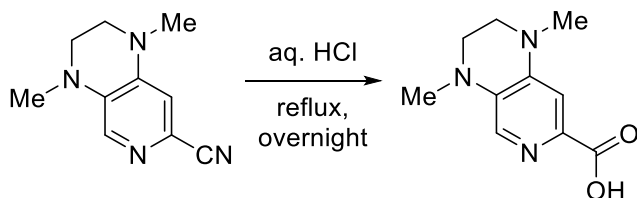
### Preparation of 1,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazine-7-carbonitrile (**S7**).



To an ice cooled solution of NaH (60% dispersion in mineral oil, 216 mg, 5.40 mmol) in DMF (10 mL) was added the above crude mixture in portions. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 min, before MeI (224  $\mu$ L, 3.60 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 0 °C to 25 °C overnight. The reaction mixture was quenched with water and extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, the residue was used in the next step without further purification.

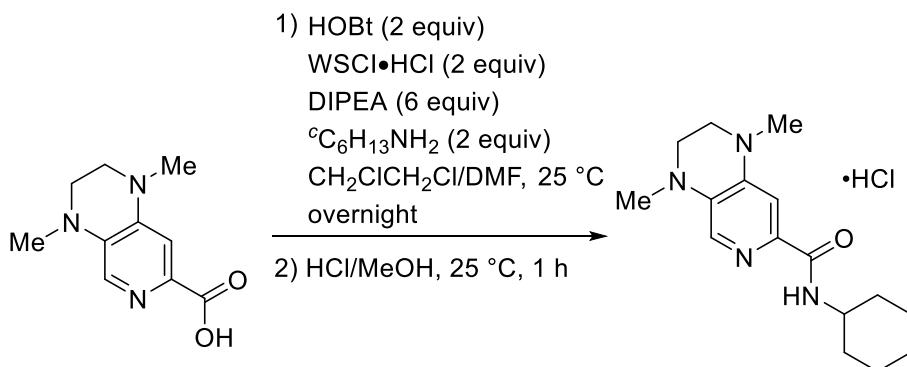


**Preparation of 1,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazine-7-carboxylic acid (S8).**



To a flask were added the above crude mixture and aq. HCl (6.0 M, 10 mL). The solution was stirred at 100 °C overnight. After evaporation, the residue was used in the next step without further purification.

**Preparation of *N*-cyclohexyl-1,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazine-7-carboxamide (L50).**



To a solution of the above crude mixture in 1,2-dichloromethane and DMF were added 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (486 mg, 3.60 mmol), *N*-ethyl-diisopropylamine (1.86 mL, 10.8 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (690 mg, 3.60 mmol), and cyclohexyl amine (410 μL, 3.60 mmol). The solution was stirred at 25 °C overnight. After evaporation, the residue was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with aq. HCl (1.0 M), before the pH of the solution was adjusted to pH > 7 by the addition of NaHCO<sub>3</sub>. The solution was extracted with AcOEt three times and the combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation, HCl (5-10% MeOH solution, 5 mL) was added to the residue and the solution was stirred at 25 °C for 1 h. After evaporation and sufficient drying, a product (L50, an orange solid) was obtained in 65% yield.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.09-1.26 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.8, 146.0, 135.8, 133.2, 116.8, 104.0, 50.4, 49.3, 46.3, 39.2, 38.9, 32.2, 25.3, 25.1; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ν/cm<sup>-1</sup>): 3735, 3649,

1943, 1654, 1353, 1251; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>NaO<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>]: 311.1848. Found: 311.1894.

**S§2.5. Gram-scale Reaction of benzaldehyde (1a) with 2-bromonaphthalene (4u).** A mixture of Pd(OAc)<sub>2</sub> (72.6 mg, 0.324 mmol), *N*-cyclohexylpicolinamide (**L2**, 79.3 mg, 0.388 mmol), potassium hydrogen carbonate (1.62 g, 16.2 mmol), benzaldehyde (**1a**, 686 mg, 6.47 mmol), and 2-bromonaphthalene (**4u**, 4.02 g, 19.4 mmol) in *tert*-amyl alcohol (13 mL) was stirred at 150 °C for 24 h. Upon completion of the reaction, the crude product was purified by column chromatography on silica gel to give **3K** (1.33 g, 88%).

**S§2.6. Synthesis of Fenofibrate.** A mixture of Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.25 mg, 0.0100 mmol), *N*-cyclohexylpicolinamide (**L2**, 2.45 mg, 0.0120 mmol), potassium hydrogen carbonate (50.1 mg, 0.500 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (**1j**, 28.1 mg, 0.200 mmol), and isopropyl 2-(4-bromophenoxy)-2-methylpropanoate (**5**, 181 mg, 0.600 mmol) in *tert*-amyl alcohol (1.0 mL) was stirred at 150 °C for 24 h. Upon completion of the reaction, the crude product was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography to afford **6** as a white solid (54.3 mg, 75%).

### S§2.7. DFT calculations to clarify the reaction mechanism.

To clarify the reaction mechanism of the palladium-catalyzed reactions, density functional theory (DFT) calculations using the M06-2X hybrid functional were carried out with jaguar v9.1. The basis set for Pd atom was LACVP\*\*++ and for the other atoms was 6-31G\*\*++. Analytical frequencies were also calculated to ensure that only one imaginary values for transition states and no imaginary values for minima were found. Both of aryl groups in arylaldehydes and aryl bromides were modeled by phenyl groups as shown in Scheme S1. Figure S1 shows the predicted relative energy diagram (kcal/mol) for the pathways via insertion and C-H activation pathways. Values in parentheses are relative Gibbs free energies at 298.15 K in the gas phase.

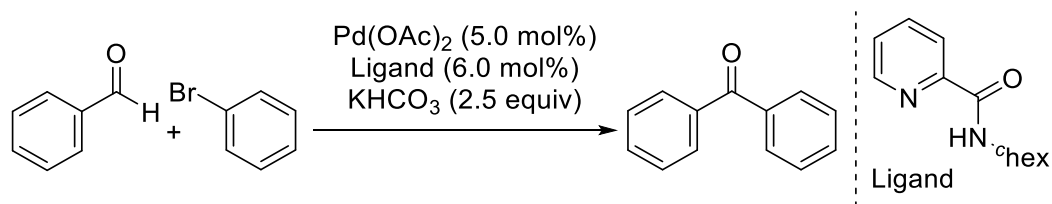
For the insertion mechanism (pathway i, red line in Figure S1), the first transition state (TS-I2) involves a four-membered intermediate (consists of Pd1, C45 (phenyl group), and C-O bond of an aldehyde (C23 and O18)) by approaching an aldehyde to an aryl-palladium intermediate. The activation barrier for this step is estimated to be 51.3 kcal/mol. TS-I2 is successively converted to IS-I3 (diphenylmethoxy-palladium intermediate). Then, benzophenone is generated by β-hydride elimination (migration of H24 onto Pd1 via TS-I4) and the activation barrier for this step is predicted to be 16.6 kcal/mol. This pathway is totally found to be endergonic based on these calculations.

On the other hand, three possible pathways ii (black line), iii (blue line) and iv (green line) are considered for the C-H activation mechanism. In pathway ii (black line), the abstraction of a hydrogen atom (H24) occurs in the octahedral complex (IS-O2, TS-O3 and IS-O4) formed by the coordination of the carbonyl group of an aldehyde to Pd1. The activation barrier for this step is estimated to be 2.8 kcal/mol. These three states have similar 3D structures. The distances of C23-H24/O22-H24 are 1.10/1.80 Å (for IS-O2), 1.36/1.22 Å (for TS-O3) and 1.76/1.02 Å (for IS-O4), respectively as shown in Figure S3. The distances clearly showed that H24 is transferred from the aldehyde to the carbonate group. IS-O4 is continuously converted to aryl palladium (IV), IS-O6, via TS-O5 by the release of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and the formation of Pd1-C23 bond. This step is a highly exothermic process and the activation barrier for this step is calculated to be 3.4 kcal/mol.

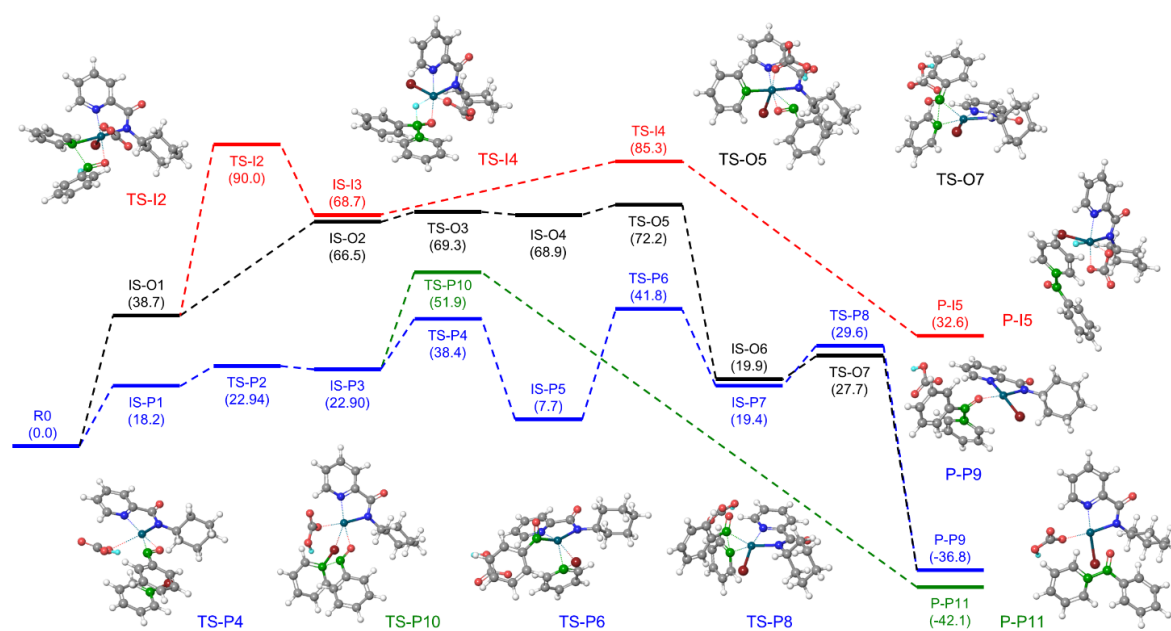
In pathway iii (blue line), the similar proton transfer from the aldehyde to the carbonate group is shown in the square planar complex (IS-P1, TS-P2 and IS-P3). The distances of C23-H24/O22-H24 are 1.11/1.92 (for IS-P1), 1.43/1.18 (for TS-P2) and 1.74/1.04 (for IS-P3), respectively as shown in Figure S4. IS-P3 including a carbanion is transformed into acyl palladium(II), IS-P5, through TS-P4 with the formation of Pd1-C23 bond. The activation barrier of this step is calculated to be 15.5 kcal/mol. The next step is the generation of aryl palladium(IV), IS-P7, via oxidative addition of aryl bromide to acyl palladium(II) with the activation barrier of 34.1 kcal/mol. Finally, Pd1-C23 bond formation (TS-P8) occurs via successive reductive elimination (C23-C45 bond formation) to give benzophenone (P-P9). This process is also highly exothermic and requires small activation energy (10.3 kcal/mol).

Pathway iv (green line) is for the generation of ketones (P-P11) from the reaction of palladium(II) species IS-P3 and aryl bromides after the proton transfer from the aldehyde to the carbonate group in the square planar complex of Pd(II). This step requires large activation energy of 29.0 kcal/mol.

According to the energy diagram shown in Figure S1, the transition state TS-P4 with the highest energy in pathway iii is lower than the TS-I2 in pathway i for the insertion mechanism, TS-O5 in pathway ii and TS-P10 in pathway iv for the other C-H activation mechanisms. Therefore, the results of theoretical calculations show that the C-H activation mechanism in pathway iii is more preferable to the others.

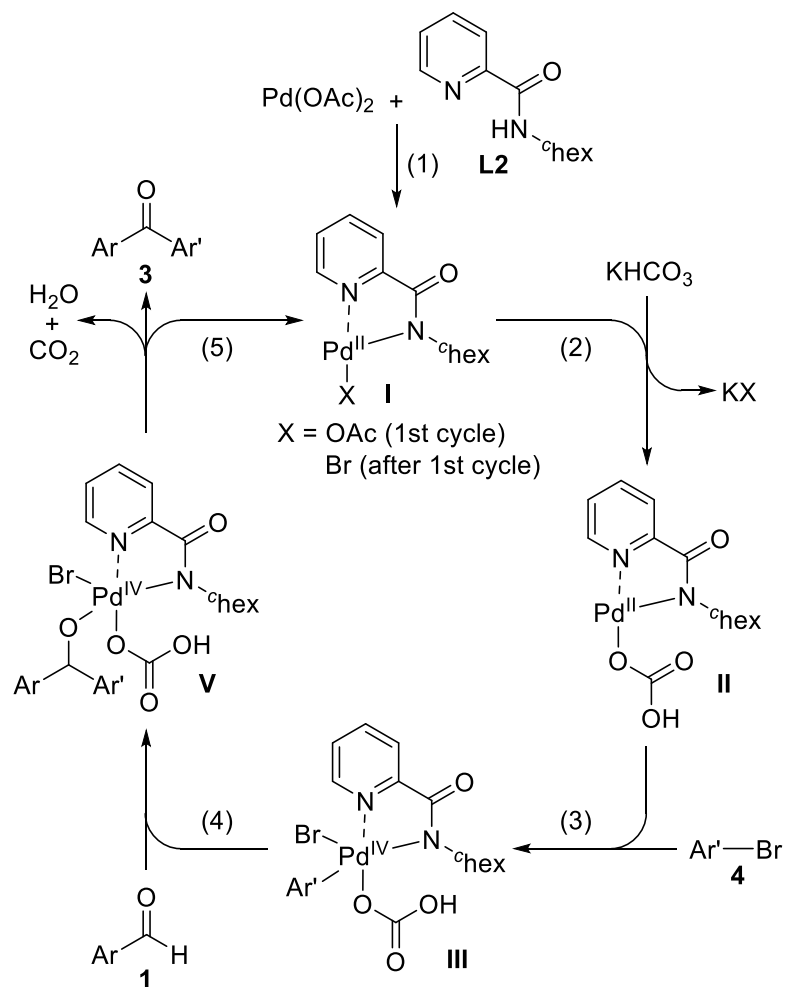


### Scheme S1. Modeled reaction conditions

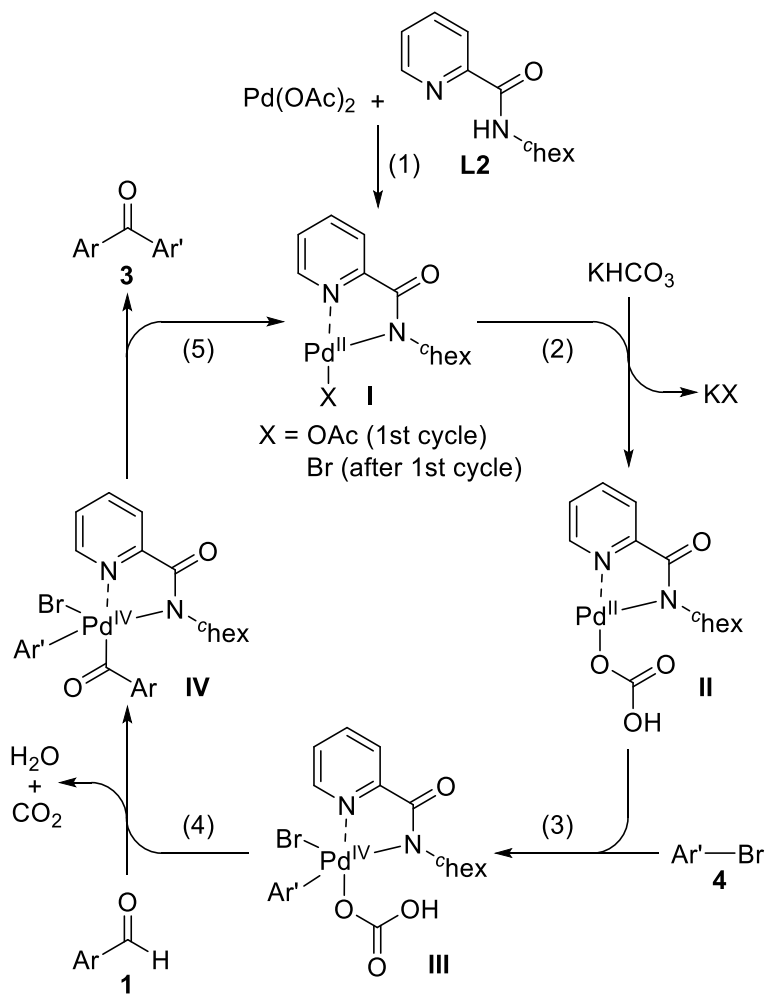


**Figure S1.** Energy diagrams of insertion (pathway i, red) and C-H activation (pathways ii, iii, and iv, black, blue, and green) pathways for the reaction between **1a** and **4b**. All data were computed using the M06-2X functional. The basis set for Pd atom was LACVP\*\*++ and for the other atoms was 6-31G\*\*++.

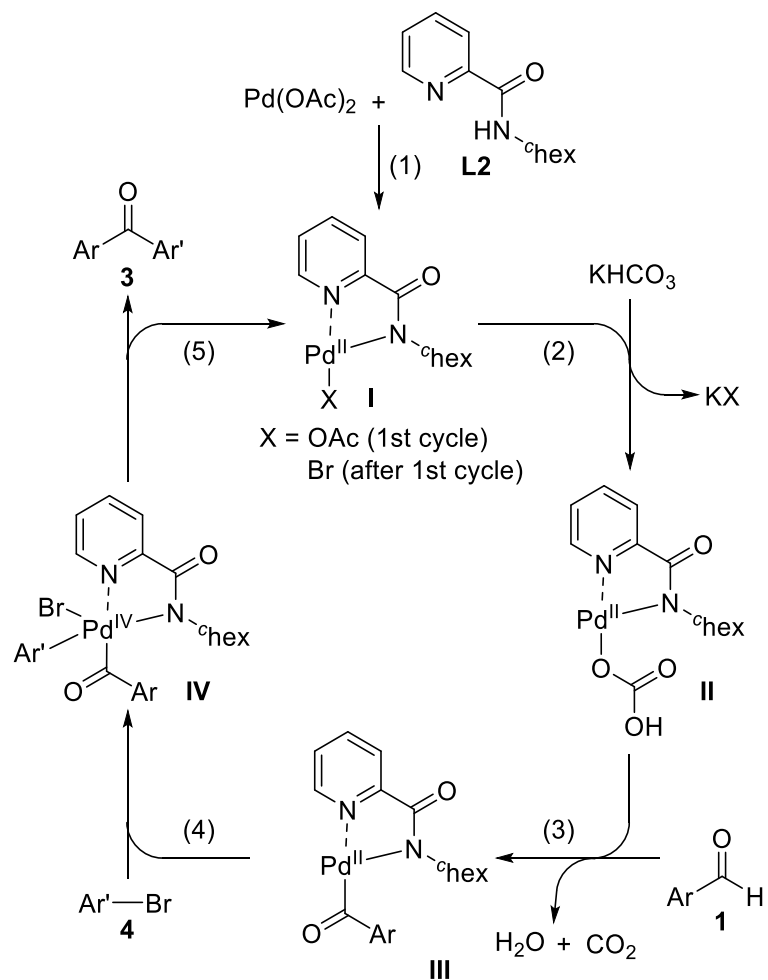
**Scheme S2.** Proposed Mechanism-1: Insertion Pathway (red line in Figure S1)



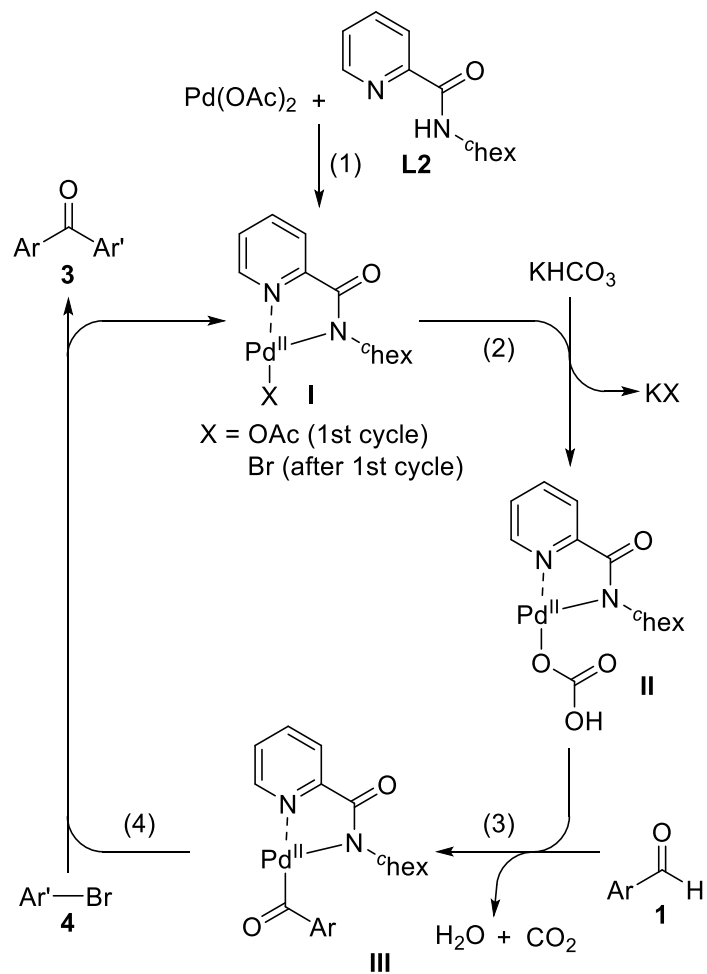
**Scheme S3.** Proposed Mechanism-2: C-H Activation Pathway (black line in Figure S1)



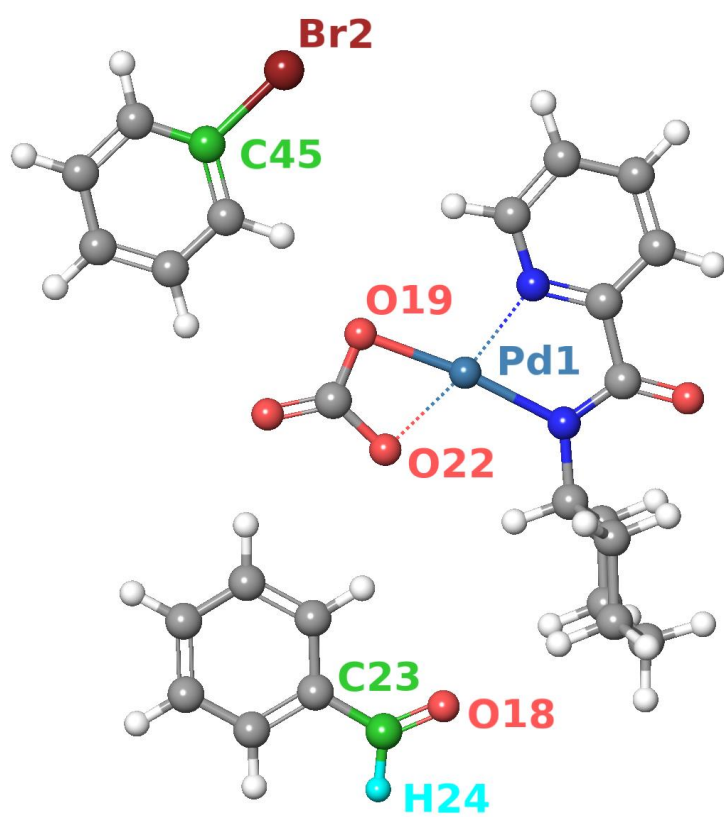
**Scheme S4.** Proposed Mechanism-3: C-H Activation Pathway (blue line in Figure S1)



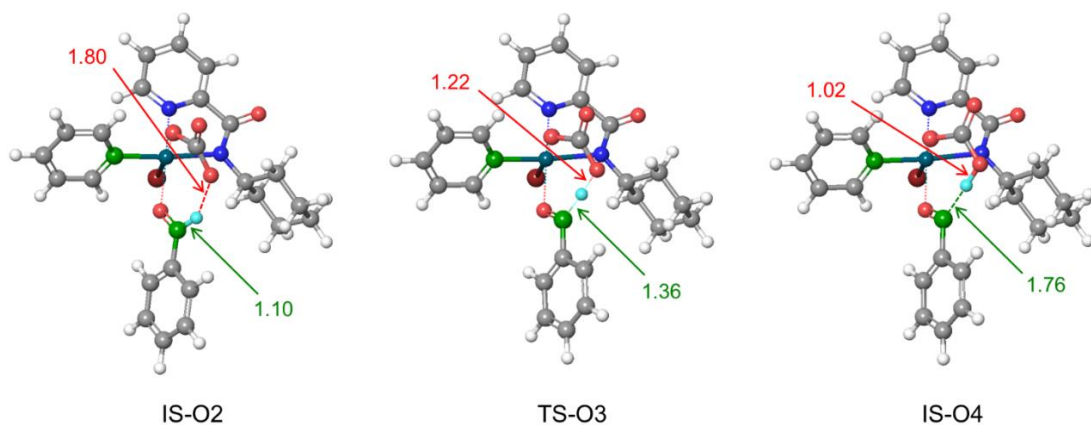
**Scheme S5.** Proposed Mechanism-4: C-H Activation Pathway (green line in Figure S1)





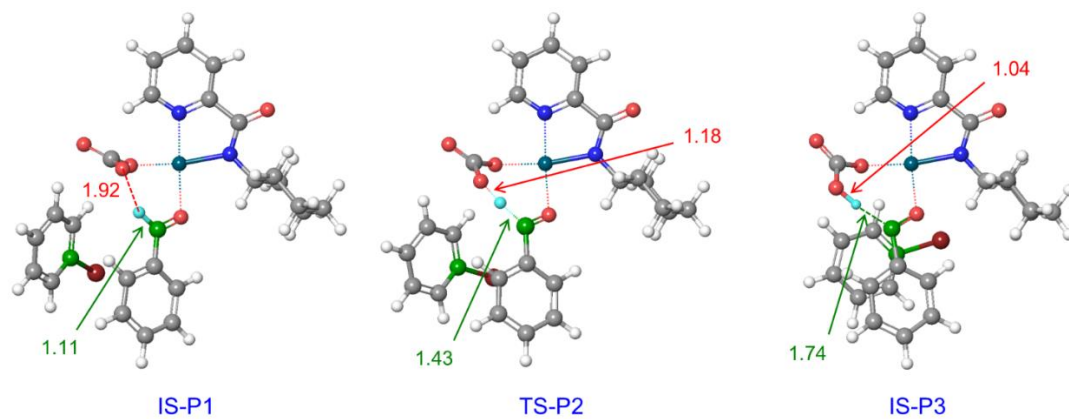


**Figure S2.** Representative examples of atom name



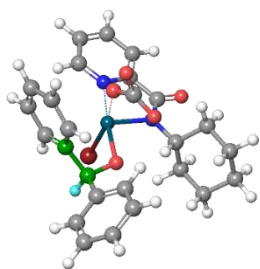
**Figure S3**

Optimized structures of IS-O2, TS-O3 and IS-O4. The distances of C23-H24 and O22-H24 are indicated in green and red, respectively. Bond lengths are in angstroms.

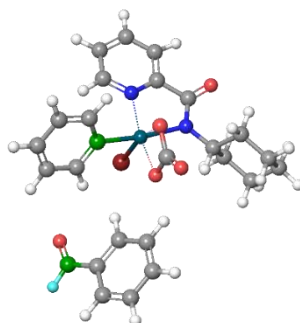


**Figure S4**

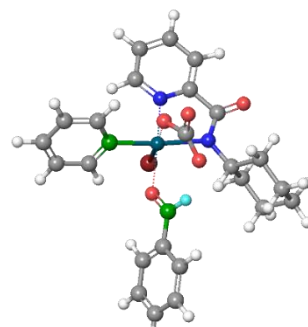
Optimized structures of IS-P1, TS-P2 and IS-P3. The distances of C23-H24 and O22-H24 are indicated in green and red, respectively. Bond lengths are in angstroms.



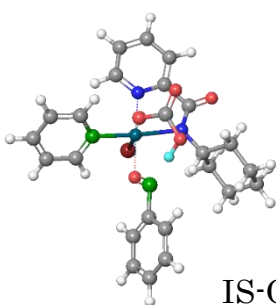
IS-I3



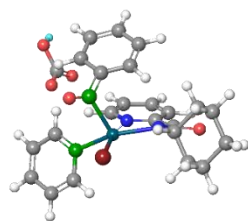
IS-O1



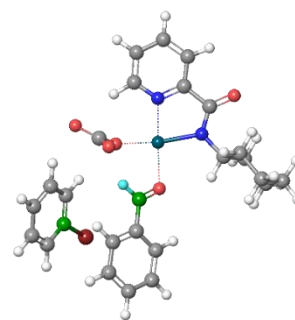
IS-O2



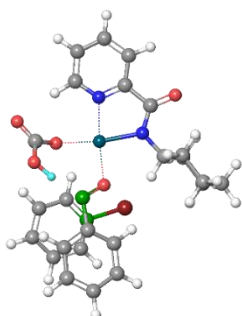
IS-O4



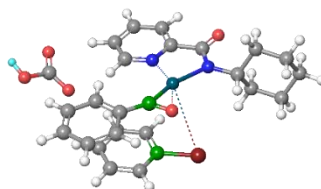
IS-O6



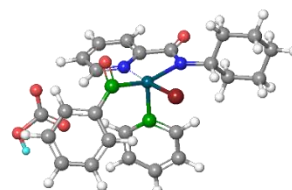
IS-P1



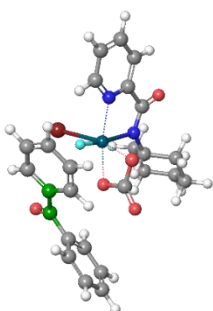
IS-P3



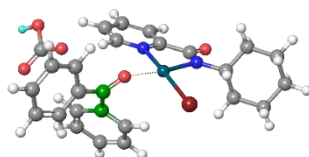
IS-P5



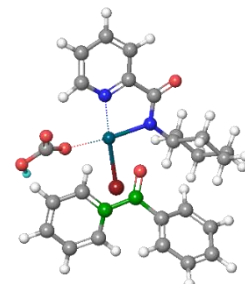
IS-P7



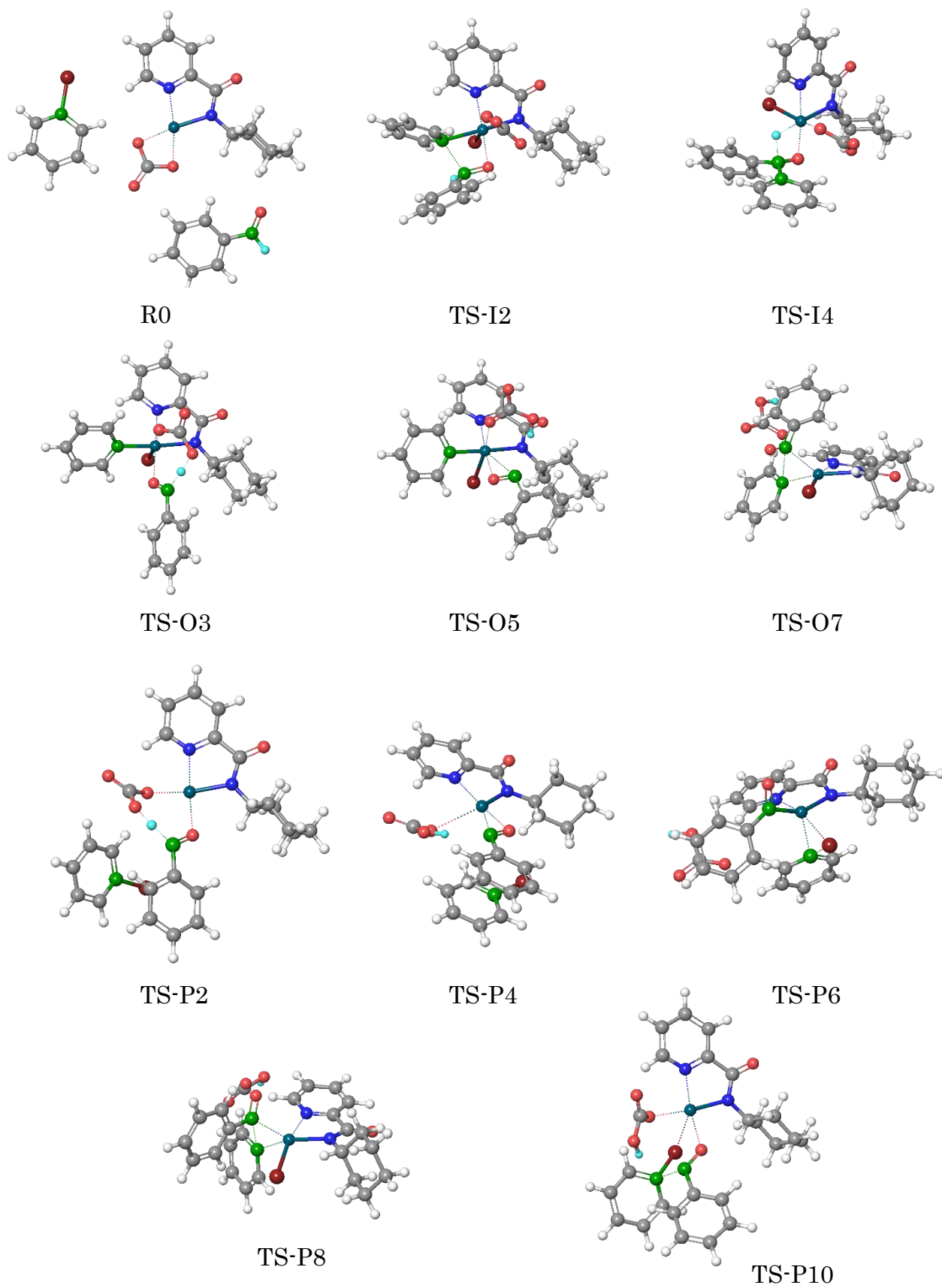
P-I5



P-P9



P-P11



**Figure S5.** Structures of intermediates and transition states

### S§3.1. General Information

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500 (500 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, 125 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR) and JEOL ECS400 (368 MHz for  $^{19}\text{F}$  NMR) spectrometer. Chemical shifts are reported relative to the solvent used as an internal reference for  $^1\text{H}$  NMR or  $^{13}\text{C}$  NMR, and  $\text{C}_6\text{F}_6$  (-164.90 ppm) as the external reference for  $^{19}\text{F}$  NMR. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. Electrospray ionization mass spectra (ESI-MS) were measured on a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer. Gel permeation chromatography (GPC) was performed on a recycling preparative HPLC LC9210 NEXT system, Japan Analytical Industry Co., Ltd. All solvents and chemicals were purchased from commercial suppliers, Kanto Chemical Co., Inc., Sigma-Aldrich, Inc., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Wako Pure Chemical Industries, Ltd., and Watanabe Chemical Industries, Ltd., and were used without further purification. All reactions were carried out in a dry solvent under an argon atmosphere unless otherwise indicated. Column chromatographies were performed with Biotage<sup>®</sup> Isolera<sup>™</sup> One 3.0 with pre-packed column of Biotage<sup>®</sup> SNAP Ultra, or Yamazen Smart Flash with pre-packed Universal Column Premium. NMR yields were calculated from integrals of  $^1\text{H}$  NMR peaks of crude product using an internal standard (1,1,2,2-tetrachloroethane or nitromethane).

### S§3.2. Preparation of the Reagents and Substrates

The photocatalyst **1** was prepared according to the reported method.<sup>83</sup> **2a**, **3a**, **3d-3f**, **3m-3o**, **3q**, **3r** and **4a** were commercially available and used as purchased. Other starting materials (**3b**, **3c**, **3g-3l**, **3p**, **3s**, **3t**) were prepared according to procedure described below.

*N*-Boc amines (**3g**, **3i-3l**, **3s**): To a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 M) solution of an amine (1.0 equiv) were added  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.1 equiv),  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.0 equiv), and DMAP (0.01 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred overnight (0 °C to room temperature), and then the reaction was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ . The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (three times), and the combined organic layers were washed with satd.  $\text{NaHCO}_3$  aq and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The residue was purified with flash column chromatography to give the corresponding *N*-Boc amine.

*N*-Cbz amines (**3b**, **3p**): To a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.67 M) solution of an amine (1.0 equiv) were added  $\text{CbzCl}$  (1.05 equiv) and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution (1.5 equiv, 1.0 M in water) at 0 °C. The mixture was stirred overnight (0 °C to room temperature), and then to the reaction was added  $\text{H}_2\text{O}$ . The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (three times), and the combined organic layers were washed with satd.  $\text{NaHCO}_3$  aq and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and

---

<sup>83</sup> G. J. Choi, Q. Zhu, D. C. Miller, C. J. Gu, R. R. Knowles, *Nature* **2016**, 539, 268.

concentrated in vacuo. The residue was purified with flash column chromatography to give the corresponding *N*-Cbz amine.

*N*-Fmoc pyrrolidine (**3c**): To a water (0.67 M) suspension of FmocCl (1.0 equiv) was added pyrrolidine (1.2 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred overnight. The reaction product was filtered and washed with water. The residue was purified with flash chromatography to give **3c**.

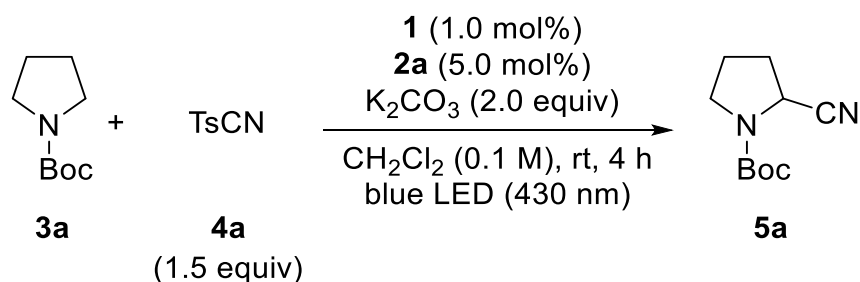
*tert*-Butyl methyl(3-phenylpropyl)carbamate (**3h**)<sup>84</sup> : *tert*-Butyl (3-phenylpropyl)carbamate was prepared from 3-phenylpropan-1-amine by the method described above. To a mixture of *tert*-butyl (3-phenylpropyl)carbamate (1.0 equiv) and NaH (2.0 equiv, 60% in mineral oil) in DMF (0.2 M) was added MeI (2.0 equiv). After stirring overnight at room temperature under argon atmosphere, the reaction was quenched with water and the resulting mixture extracted with EtOAc (three times). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography to give **3h**.

*N*-Cbz-*L*Phe-*L*Met-OMe (**3t**): To a DMF (0.2 M) solution of *N*-Cbz-*L*Phe-OH was added *H*-*L*Met-OMe hydrochloride (1 equiv), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.2 equiv) and Et<sub>3</sub>N (3 equiv) at room temperature. The mixture was stirred for 15 h, and then the reaction was quenched with HCl aq (1 M). The mixture was extracted with EtOAc (three times), and the combined organic layers were washed with satd. NaHCO<sub>3</sub> aq and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified with flash column chromatography to give **3t**.

---

<sup>84</sup> C. G. McPherson, N. Caldwell, C. Jamieson, I. Simpson, A. J. B. Watson, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 3507.

### S§3.3. General Procedure for C-H Cyanations



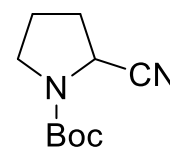
**General procedure represented by the synthesis of 5a:** Photoredox catalyst **1** (2.3 mg, 2.0  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%), phosphoric acid **2a** (3.5 mg, 0.010 mmol, 5 mol%),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55.3 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv), and TsCN **4a** (54.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) were added to a dried screw-cap vial.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (degassed by 10 min argon bubbling, 2.0 mL, 0.1 M to **3a**) and *N*-Boc pyrrolidine **3a** (34.2 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) were added to the vial under argon atmosphere. The vial was sealed with the screw cap. The resulting mixture was then placed nearby the light source<sup>§</sup> and irradiated with blue LED lights with stirring at ambient temperature for 4 h. The reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel (eluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). After evaporation, the residue was purified by flash column chromatography to afford the **5a** as colorless oil (37.3 mg, 95%).



<sup>§</sup> A Valore VBP-L24-C2 with 38W LED lamp (VBL-SE150-BBB(430)) was used as the 430 nm light source (see the photograph). With a strong fan, we controlled the temperature 25-33  $^\circ\text{C}$ .

#### ***tert*-Butyl 2-cyanopyrrolidine-1-carboxylate (5a).**

Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5a** as colorless oil (37.3 mg, 95%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>85</sup>

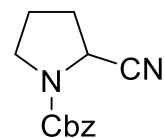


$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  4.57 (m, 0.4H), 4.45 (m, 0.6H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 4H), 1.52 (s, 5.6H), 1.48 (s, 3.4H).

<sup>85</sup> T. Hoshikawa, S. Yoshioka, S. Kamijo, M. Inoue, *Synthesis* **2013**, 45, 874.

### Benzyl 2-cyanopyrrolidine-1-carboxylate (**5b**).

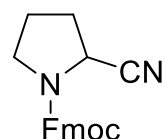
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5b** as colorless oil (37.8 mg, 82%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>86</sup>



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), mixture of inseparable rotamers: δ 7.35-7.25 (m, 5H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 0.5H), 4.49-4.48 (m, 0.5H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.20-1.97 (m, 4H).

### (9H-Fluoren-9-yl)methyl 2-cyanopyrrolidine-1-carboxylate (**5c**).

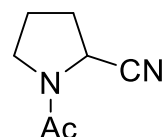
Prepared according to the general procedure using **4a** (108.7 mg, 0.60 mmol, 3 equiv) for 20 h, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 8% to 66%) to afford **5c** as colorless oil (60.4 mg, 95%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>87</sup>



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), mixture of rotamers (1 : 1 ratio): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 4.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.30-2.07 (m, 4H).

### 1-Acetylprrrolidine-2-carbonitrile (**5d**).

Prepared according to the general procedure using **4a** (108.7 mg, 0.60 mmol, 3 equiv) for 20 h, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 25% to 100%) to afford **5d** as yellow oil (22.0 mg, 80%).



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), mixture of inseparable rotamers (1 : 0.2 ratio). Major rotamer: δ 4.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 2.3 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H); Minor rotamer: δ 4.55 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Major rotamer: δ 169.5, 118.6, 47.2, 46.3, 30.4, 25.3, 22.4; Minor rotamer: δ 169.2, 118.4, 48.2, 46.0, 32.5, 23.4, 22.7; IR (neat, ν/cm<sup>-1</sup>): 2958, 2878, 2242, 1658, 1412, 1357, 1195; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for

<sup>86</sup> F. L. Vaillant, M. D. Wodrich, J. Waser, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1790.

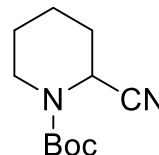
<sup>87</sup> S. S. Libendi, Y. Demizu, O. Onomura, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 351.



$C_7H_{10}N_2NaO^+$  [ $M+Na^+$ ]: 161.0685. Found: 161.0685.

***tert*-Butyl 2-cyanopiperidine-1-carboxylate (5e).**

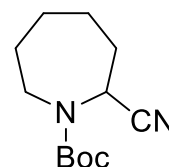
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5e** as pale yellow oil (32.4 mg, 77%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>83</sup>



$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  5.26 (br m, 1H), 4.04 (br m, 1H), 2.94 (br m, 1H), 1.94-1.60 (m, 6H), 1.48 (s, 9H).

***tert*-Butyl 2-cyanoazepane-1-carboxylate (5f).**

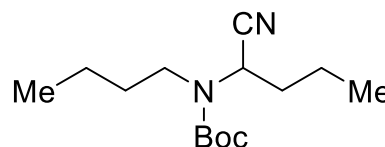
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5f** as pale yellow oil (38.1 mg, 85%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>83</sup>



$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  5.12 (dd,  $J = 6.9, 10.3$  Hz, 0.6H), 4.77 (dd,  $J = 6.0, 11.5$  Hz, 0.4H), 3.90 (br d,  $J = 14.3$  Hz, 0.4H), 3.80 (br d,  $J = 14.3$  Hz, 0.6H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.75 (br m, 2H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3.6H), 1.48 (s, 5.4H), 1.41-1.33 (m, 2H).

***tert*-Butyl 2-cyanopyrrolidine-1-carboxylate (5g).**

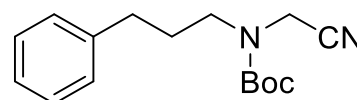
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5g** as colorless oil (29.0 mg, 57%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>83</sup>



$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  5.02 (br m, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.61-1.37 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.94 (q,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

***tert*-Butyl (cyanomethyl)(3-phenylpropyl)carbamate (5h).**

Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5h** as colorless oil (32.9 mg, 60%).



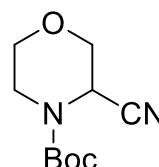
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ), inseparable mixture of rotamers:  $\delta$  7.35-7.22 (m, 5H), 4.20

(br s, 1.04H), 4.07 (br s, 0.96H), 3.40 (br s, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.51 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.0, 128.5, 128.3, 126.1, 116.1, 81.6, 47.5, 32.9, 29.4, 28.2; IR (neat,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2361, 1700, 1484, 1406, 1367, 1251, 1160, 877, 750, 700; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 297.1579. Found: 297.1552.

***tert*-Butyl 3-cyanomorpholine-4-carboxylate (5i).**

Prepared according to the general procedure using **4a** (108.7 mg, 0.60 mmol, 3 equiv) for 20 h, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / toluene = 2% to 18%) then second flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 40%) to afford **5i** as a white solid (30.1 mg, 71%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>83</sup>

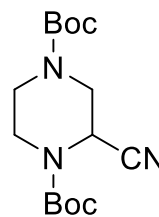
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.92 (br m, 1H), 4.06 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.97 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.62 (dd,  $J = 12.0, 2.9$  Hz, 1H), 3.49 (ddd,  $J = 11.7, 11.7, 2.3$  Hz, 1H), 3.25 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H)



***Di-tert*-butyl 2-cyanopiperazine-1,4-dicarboxylate (5j).**

Prepared according to the general procedure using **4a** (41.1 mg, 0.60 mmol, 3 equiv) for 20 h, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / toluene = 2% to 18%) then second flash column chromatography (AcOEt / hexane = 4% to 34%) to afford **5j** as a white solid (41.1 mg, 66%).

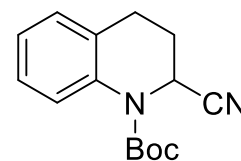
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  5.08 (br m, 1H), 4.31 (br m, 1H), 4.21 (br m, 1H), 3.92 (br m, 1H), 3.08 (br m, 2H), 2.77 (br m, 1H), 1.49 (m, 18H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  154.1 (br, overlapped carbonyls), 116.3, 82.5, 81.3, 77.4, 46.2, 43.6, 42.4, 28.3, 28.3; IR (neat,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 2979, 2932, 2870, 2241, 1697, 1456, 1394, 1343, 1315, 1289, 1254, 1227, 1166, 1112, 1028, 965, 866, 770; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 334.1737. Found: 334.1746.



***tert*-Butyl 2-cyano-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate (5k).**

Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 4% to 34%) to afford **5k** as a white solid (27.6 mg, 53%).

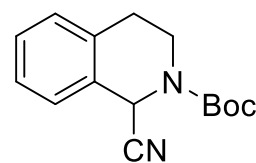
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.07 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 5.39 (dd,  $J = 5.8, 5.8$



Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 16.6, 5.8, 5.8$  Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.55 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.6, 135.6, 128.8, 128.5, 126.8, 124.7, 124.7, 118.5, 83.2, 44.9, 28.3, 27.9, 25.0; IR (neat,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2935, 2238, 1702, 1583, 1492, 1457, 1368, 1326, 1256, 1159, 1120, 1048, 1015, 896, 848, 761; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 281.1260. Found: 281.1253.

#### ***tert*-Butyl 1-cyano-3,4-dihydroisoquinoline-2(1*H*)-carboxylate (5l).**

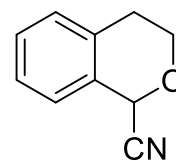
Prepared according to the general procedureh, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 2% to 20%) then GPC to afford **5l** as a colorless oil (17.4 mg, 34%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>85</sup>



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), mixture of inseparable rotamers:  $\delta$  7.33-7.27 (m, 3H), 7.21-7.20 (m, 1H), 6.10-5.86 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.85 (ddd,  $J = 16.6, 3.4, 3.4$  Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)

#### **Isochromane-1-carbonitrile (5m).**

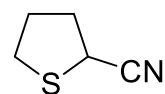
Prepared according to the general procedureh, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 2% to 20%) then GPC to afford **5m** as a colorless oil (10.1 mg, 32%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>88</sup>



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.77 (ddd,  $J = 16.6, 3.4, 3.4$  Hz, 1H).

#### **Tetrahydrothiophene-2-carbonitrile (5n).**

Prepared according to the general procedureh, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5n** as pale yellow oil (18.1 mg, 80%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>89</sup>



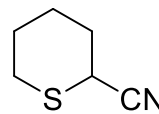
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.99-3.97 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 3H).

<sup>88</sup> S. Kong, L. Zhang, X. Dai, L. Tao, C. Xie, L. Shi, M. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2453.

<sup>89</sup> K. Naksomboon, C. Valderas, M. G.-Martinez, Y. A.-Casao, A. F.- M. Ibáñez, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 6342.

### Tetrahydro-2*H*-thiopyran-2-carbonitrile (**5o**).

Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5o** as pale yellow oil (20.4 mg, 80%). All the spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>90</sup>

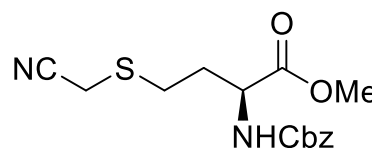


<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.64-3.62 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 3H).

### Methyl *N*-((benzyloxy)carbonyl)-*S*-(cyanomethyl)-*L*-homocysteinate (**5p**) and methyl (2*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-cyano-4-(methylthio)butanoate (**5p'**).

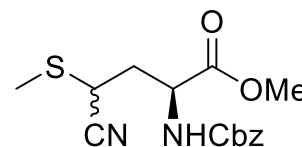
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5p** and **5p'** (**5p**: colorless oil, 41.6 mg, 65%, **5p'**: colorless oil, 20.8 mg, 32 %).

**5p**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.27 (m, 5H), 5.37 (bs, 1H), 5.05 (bs, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



δ 171.9, 155.9, 136.0, 128.6, 128.3, 128.2, 116.2, 67.2, 52.8, 52.6, 31.7, 28.2, 16.9.; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, v/cm<sup>-1</sup>): 3345, 2956, 2922, 2244, 1718, 1528, 1439, 1288, 1217, 1049, 777, 756, 735; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>]: 345.0879. Found: 345.0882.

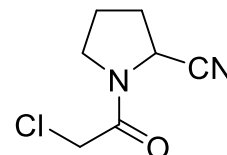
**5p'** (inseparable diastereomixtures, 1:1 ratio): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (br m, 5H), 5.55 (bs, 1H), 5.12 (bs, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.21 (br m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0,



155.8, 135.8, 128.6, 128.4, 128.2, 117.9, 67.4, 53.0, 51.8, 51.6, 34.8, 30.4, 30.2, 13.8, 13.7.; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, v/cm<sup>-1</sup>): 3365, 2952, 2918, 2240, 1718, 1523, 1438, 1220, 1058, 1026, 699, 646; LRMS(ESI<sup>+</sup>): *m/z* = xxx [M+Na<sup>+</sup>]; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>]: 345.0879. Found: 345.0887.

### 1-(2-Chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile (**5r**).

Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5r** as colorless oil (18.3 mg, 53%). All the

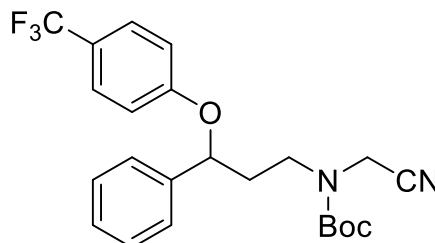


<sup>90</sup> Y. Okasaki, T. Asai, F. Ando, J. Koketsu, *Chem. Lett.*, **2006**, 35, 98.

spectroscopic data matches with the previously reported data.<sup>91</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), inseparable mixture of rotamers: δ 4.85 (br m, 0.1H), 4.75 (br m, 0.9H), 4.23-4.03 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.41-2.13 (m, 4H).

***tert*-Butyl (cyanomethyl)(3-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)propyl)carbamate (5s).**



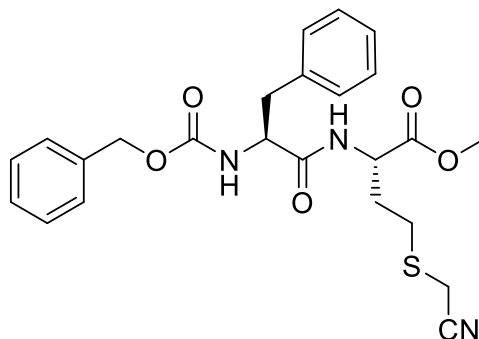
Prepared according to the general procedureh, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane = 5% to 100%) to afford **5s** as colorless oil (33.0 mg, 38%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), inseparable mixture of rotamers: δ 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.20 (br d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.10 (br m, 2H), 3.64-3.51 (br m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.32 (br s, 9H) ; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), inseparable mixture of rotamers: δ 160.2, 154.8, 154.0, 140.3, 129.1, 128.3, 127.0, 125.7, 124.4 (q, *J* = 269.5 Hz), 123.2 (q, *J* = 32.6 Hz), 116.3, 115.8, 82.0, 78.0, 45.2, 45.0, 37.1, 36.4, 35.7, 28.2 ; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -61.1 (s, 3F) ; IR (neat, v/cm<sup>-1</sup>): 2974, 2932, 2239, 1703, 1614, 1517, 1455, 1405, 1368, 1327, 1249, 1162, 1111, 1068, 1043, 836, 759, 702; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup> [M+Na<sup>+</sup>]: 457.1709. Found: 457.1696.

**Methyl *N*-(((benzyloxy)carbonyl)-*L*-phenylalanyl)-*S*-(cyanomethyl)-*L*-homocysteinate (5t) and methyl (2*S*)-2-((*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)-4-cyano-4-(methylthio)butanoate (5t').**

Prepared according to the general procedureh, then the crude material was purified by flash column chromatography (AcOEt / hexane =5% to 30% to elute **5t'** and 30% to 50% to elute **5t**) then GPC to afford **5t** and **5t'** (**5t**: white solid, 34.1 mg, 36%; **5t'**: colorless oil, 44.1 mg, 47%).

**5t**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.28 (m, 7H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.14-



<sup>91</sup> S. K. Singh, N. Manne, M. Pal, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2008**, *4*, 20.

3.05 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.5, 171.0, 156.1, 136.2, 136.2, 129.4, 128.9, 128.7, 128.4, 128.2, 127.3, 116.4, 67.3, 56.4, 52.9, 51.2, 38.2, 31.3, 28.2, 17.0.; IR (neat,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3314, 2953, 2926, 2251, 1735, 1713, 1655, 1541, 1438, 1260, 1027, 749, 698, 669; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 492.1564. Found: 492.1547.

**5t'** (inseparable diastereomixtures, 1:1 ratio):  $^1\text{H}$

NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.28 (m, 7H),

7.25-7.16 (m, 3H), 6.66-6.61 (m, 1H), 5.29 (dd,

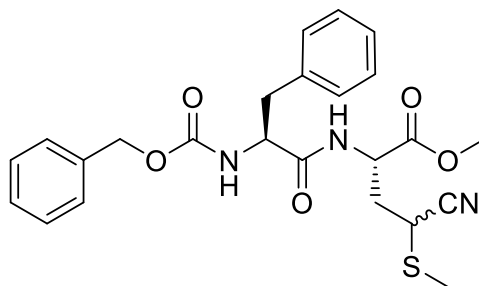
$J = 6.9, 6.9$  Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.08 (s, 1H),

4.76-4.64 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.74 (s,

1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.14-

3.05 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 1H), 2.27-2.14 (m,

4H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.4, 171.2, 170.2, 156.2, 136.1, 136.1, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.4, 118.3, 118.2, 67.4, 56.4, 53.1, 53.1, 50.4, 50.2, 38.1, 34.4, 34.2, 30.4, 30.1, 13.9, 13.8; IR (neat,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 2957, 2913, 2241, 1743, 1663, 1533, 1438, 1220, 1027, 778, 699; HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 492.1564. Found: 492.1543.



### S§3.4. Mechanistic Studies

#### General procedures

All mechanistic investigations were conducted at ambient temperature, 20 °C, under an argon atmosphere. The nanosecond flash photolysis experiments were carried out using a UNISOKU TSP-1000NL-01R nanosecond laser flash photolysis system. Sample solutions were excited with the third harmonic of a LS-2134UTF Nd:YAG laser (7-8 ns pulses, 10 Hz, 355 nm). The luminescence time profiles were recorded at 600 nm using an UNISOKU MD200 spectrometer. The YAG lamp energy was 25 J. Square wave voltammograms were measured on a BAS ALS Model 650DKMP electrochemical analyzer in acetonitrile (sample = 0.5 mM; 0.1 M tetra-*n*-butylammonium perchlorate (TBAP)). A glassy carbon disk, platinum wire, and Ag/Ag $^+$  electrode (Ag / 0.01 M AgNO $_3$ ) were used as the working, auxiliary, and reference electrodes, respectively. The redox potentials of samples were calibrated against the redox potential of the ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc $^+$ ) couple, where the Fc/Fc $^+$  couple was observed at 0.39 V vs. SCE in acetonitrile. Initial fluorescence quenching measurement was performed using a Promega GloMax $^{\text{®}}$  Explorer System GM3510 with a 96 well plate.

### Luminescence quenching experiments

Luminescence time profiles of **1** (50  $\mu\text{M}$ ) were recorded in the presence of various concentrations of the deprotonated species of **2a** ( $2\text{a}^-$ , 0 – 5.00 mM) (Figure. S1a), and the luminescence lifetimes ( $\tau$ ) were determined. In the absence of  $2\text{a}^-$ , the luminescence lifetime of **1** ( $\tau_0$ ) was determined as 82 ns. The excitation lifetimes were gradually decreased as increasing the concentration of  $2\text{a}^-$ . The result indicates that the excited state of **1** is quenched by  $2\text{a}^-$ , and the quenching rate constant was estimated to be  $1.2 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  from the slope of the Stern-Volmer plot shown in Figure. S1b. The value of the quenching rate constant is close to diffusion limit.

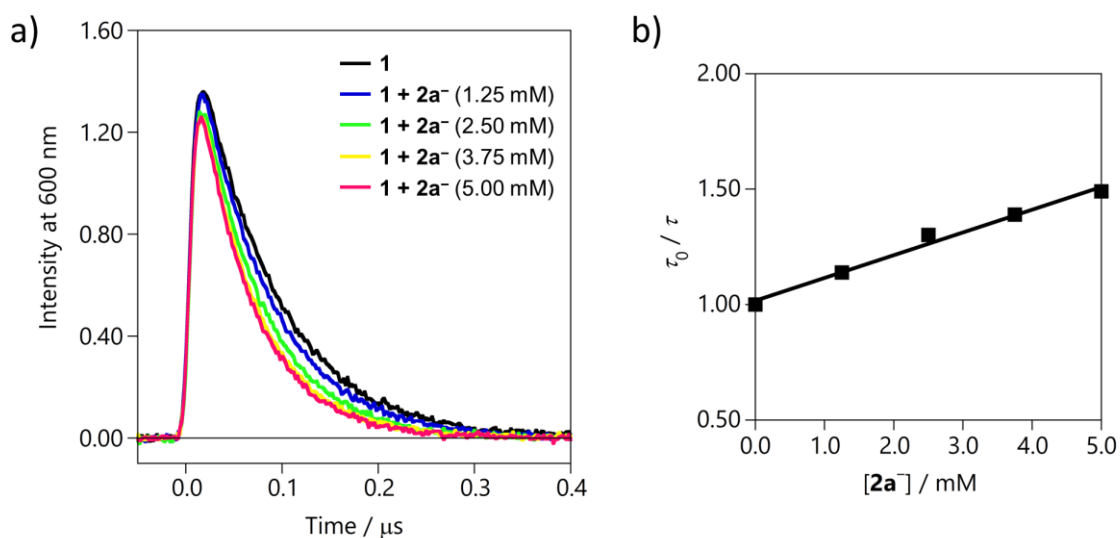


Figure. S1 (a) Luminescence time profiles of **1** (50  $\mu\text{M}$ ) with various concentrations of  $2\text{a}^-$  (0 – 5.00 mM) in acetonitrile. (b) A Stern-Volmer plot of **1**.  $2\text{a}^-$  was generated by adding excess amount of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  to a solution of **2a** in acetonitrile.

### Electrochemical measurements

Square wave voltammograms of **2a** were recorded with and without K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv). In the absence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, an oxidation peak of **2a** was observed at 1.72 V vs. SCE (Figure S2, black line). Upon addition of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv), a new peak, which corresponds to the oxidation of **2a**<sup>-</sup>, appeared at 1.50 V vs. SCE (Figure S2, red line).

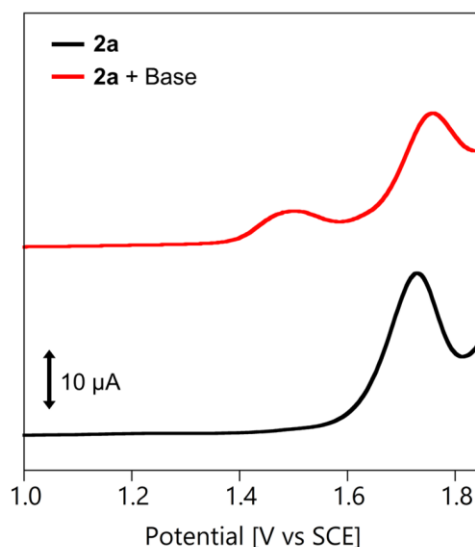
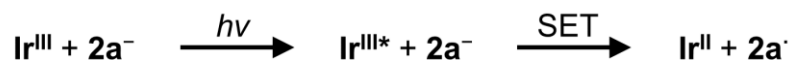


Figure. S2 Square wave voltammograms of **2a** (0.5 mM) with and without K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv).

The driving forces of possible electron transfer reactions, (a) reaction between **1**<sup>\*</sup> and **2a** and (b) reaction between **1**<sup>\*</sup> and **2a**<sup>-</sup>, were estimated using the obtained potentials (**2a**<sup>+</sup> / **2a** = +1.72 V vs SCE and **2a**<sup>·</sup> / **2a**<sup>-</sup> = +1.50 V vs. SCE) and the reported redox potential of **1**<sup>\*</sup> (Ir<sup>III\*</sup> / Ir<sup>II</sup> = +1.68 V vs. SCE).<sup>1</sup> The driving forces for reactions (a) and (b) were determined to be +3.9 kJ/mol and -17.4 kJ/mol, respectively. The result clearly indicates that the reaction (b) is thermodynamically favorable, whereas the reaction (a) is unfavorable. Based on the aforementioned results, we concluded that the catalysis is initiated by the photoinduced electron transfer reaction between **1**<sup>\*</sup> and **2a**<sup>-</sup> to generate **2a**<sup>·</sup> as described in the following scheme.





### Experiment with alternating visible light irradiation and shading at regular time intervals

The reaction was conducted with alternating visible light irradiation and shading at regular time intervals (Figure. S3). The reaction proceeded only during the time of irradiation, and the reaction did not proceed during the time of light shielding. This result indicates that the reaction is not proceeding via a radical chain mechanism, as far as the lifetime of the radical intermediate is not too long.

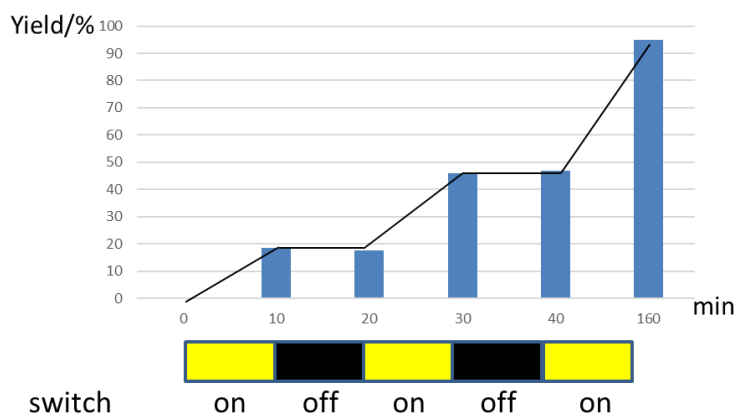


Figure. S3 The result of the reaction with visible light irradiation and shading at regular time intervals

### S§3. 5. DFT calculations<sup>92</sup>

Molecular modeling studies using a Merck molecular force field 94S (MMFF94S) were performed by CONFLEX® 7. Geometry optimization with the density functional theory (DFT) method was performed by the Gaussian 16 program package. Ground-state geometry was optimized at the B3LYP/6-31G(d) level of theory in the gas phase, geometry optimization for open shell species were performed at UB3LYP/6-31G(d) level of theory and the total energies of individual conformers were obtained. These having minimum energies were confirmed by frequency calculation. Subsequent single point calculations have been performed at the B3LYP/6-31(d) in the gas phase.

$$\text{BDE} = \Delta_f H^0_{\text{Radical}} + \Delta_f H^0_{\text{H}} - \Delta_f H^0_{\text{Molecule}}$$

---

<sup>92</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J.V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A., Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian 16, Revision A. 03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2016.

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、直接ご指導・ご鞭撻を頂きました東京大学薬学系研究科 金井求教授、同研究科 生長幸之助講師、九州大学先導物質科学研究所 國信洋一郎教授に深く感謝致します。

金井研究室のスタッフとして日々有意義な助言やディスカッションをして頂いた三ツ沼治信助教、清水洋平講師（現 北海道大学大学院理学研究院）に感謝致します。

本研究の共同研究者であるシュレーディンガー株式会社 吉留大輔氏、分子科学研究所 正岡重行准教授、近藤美欧助教、榎本孝文氏、東京大学薬学系研究科 藤後貴也氏、坂井健太郎氏、布施拓氏に心より感謝いたします。

また学部生時代、早稲田大学先進理工学研究科 柴田高範教授には指導教員としてご指導頂き、研究者としての私の基礎を作って頂きました。この場を借りて深く感謝致します。

博士課程在学中に留学の機会を与您いただき、また、ご指導・ご鞭撻を頂きました Eric M. Carreira 教授(the Organic Chemistry Laboratory of the ETH Zurich)に深く感謝いたします。

研究関連の庶務を一手に引き受け滞りなく研究を遂行できる環境を作って頂いた、金井研究室秘書 師尾佐由利氏に感謝致します。

博士課程在学中に経済的な面で援助を頂いた、独立行政法人 日本学術振興会及び東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院プログラム(GPLLI)にこの場を借りて感謝致します。

最後に、研究にあたり私を支えて見守って頂いた家族、父 一美、母 祥子、兄 一真に心から感謝致します。