

学位論文 博士 (理学)

キノリノラトロジウム触媒を用いた  
アルキン類のアミンとの新規カップリング  
反応の開発に関する研究

2021 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

森本 圭彦



## 目次

序論	p.1
本論	p.11
第1章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた末端アルキン類に対する脂肪族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発	
緒言	p.11
第1節	p.17
第2節	p.29
結言	p.41
第2章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキンに対する芳香族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発	
緒言	p.42
第1節	p.46
結言	p.61
第3章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキン類と第二級アミンの1:1 型および 2:1 型付加反応の開発	
緒言	p.62
第1節	p.68
第2節	p.77
第3節	p.89
結言	p.94
第4章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた系中発生のアミノカルベン錯体を経る三成分付加反応の開発	
緒言	p.95
第1節	p.101
結言	p.124
結論	p.125
実験項	p.127

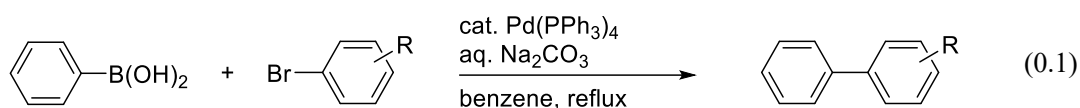
引用文献	p.182
参考論文	p.193
謝辞	p.194

## 略号

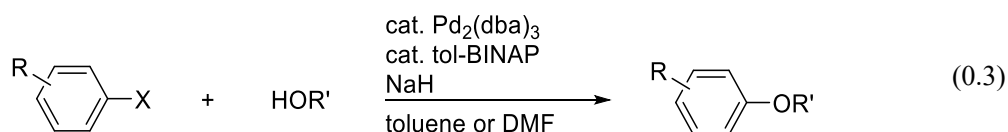
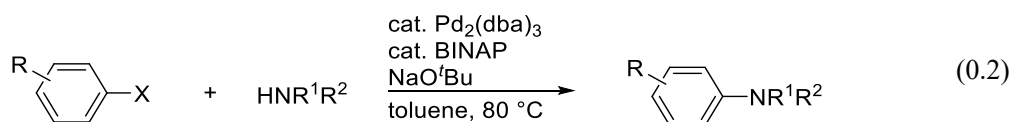
AcOEt	ethyl acetate
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
cod	1,5-cyclooctadiene
CPME	cyclopentyl methyl ether
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylideneacetone
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
Ind	indenyl
IPA	isopropyl alcohol
LAH	lithium aluminum hydride
Mes	mesityl
MTBD	7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
MTHP	4-methyltetrahydropyran
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
Tf	triflate
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
Tp	tris(pyrazolyl)borate

## 序論

遷移金属触媒錯体を触媒として用いた合成手法は、通常の有機合成法では困難である化合物の合成を容易にし、また多段階工程を要する化合物の短工程での合成を可能にするなど、有機合成化学において必要不可欠な手法となっている。中でも、安価で入手容易な化合物を出発原料とし有機合成上有用な化合物や反応中間体を与える手法は、合成化学的観点において非常に重要な手法となり得るため、広く研究が行われている。これまでに様々な遷移金属触媒を用いた反応が数多く報告され、医薬品や天然物化合物、電子材料など多岐にわたる化合物の合成に利用されている。例えば、後にノーベル化学賞を受賞した **Suzuki-Miyaura** クロスカップリング反応は、パラジウム触媒と塩基存在下、有機ホウ素試薬と有機ハロゲン化物との反応から対応する生成物を効率的に与える<sup>1</sup>。特に、異なる芳香環同士を高効率かつ高選択的に連結する反応は、それまで達成が困難であったビアリール骨格形成を簡便に行うことを可能にするなど、有機合成手法に変革をもたらした(eq. 0.1)<sup>2</sup>。



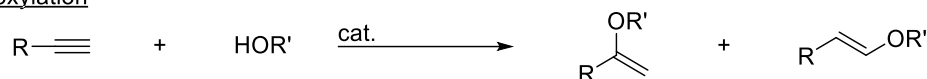
他にも、カップリング剤として **Grignard** 試薬や有機亜鉛試薬をはじめとした有機金属試薬を用いた反応が数多く報告され、炭素-炭素結合形成手法として必要不可欠となっている<sup>3</sup>。また、芳香族炭素-ヘテロ原子結合形成を行えるカップリング反応は、芳香族アミンやエーテルを合成するための有用な反応である。1990年代に入って、ハロゲン化アリールとアミンやアルコール類とのクロスカップリング反応が広く研究され、芳香族アミンやエーテルの新規合成手法として確立された<sup>4</sup>。Hartwig や Buchwald らはパラジウム触媒と BINAP などの二座配位子、強塩基存在下でのアリールアミン・アリールエーテルなどの直接的な合成を達成している(eq. 0.2)<sup>5</sup> (eq. 0.3)<sup>6</sup>。



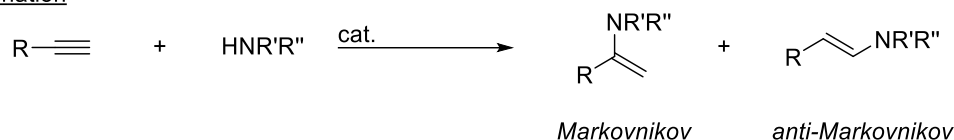
これらの反応は、目的物を高い選択性で効率的に与えるものの、いずれも置換型反応であ

るため反応の進行に伴い量論量の化学廃棄物が生じる。それに対し炭素-炭素結合や、炭素-ヘテロ原子結合を原子効率良く形成する方法として、アルキン類やアルケン類の炭素間多重結合に対する求核剤の付加反応が挙げられる。例えば、アルキン類にアミン類やアルコール類を付加させると炭素-ヘテロ原子結合が形成され、それぞれヒドロアミノ化体やヒドロアルコキシ化体が高い原子効率で得られる(**Figure 0.1**)。

hydroalkoxylation

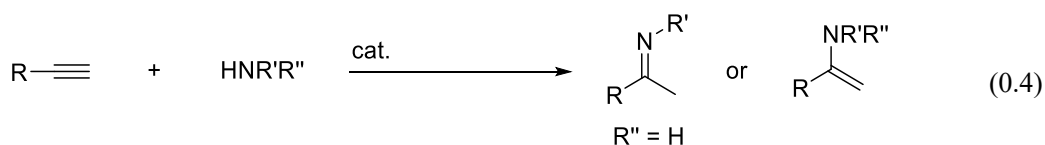


hydroamination

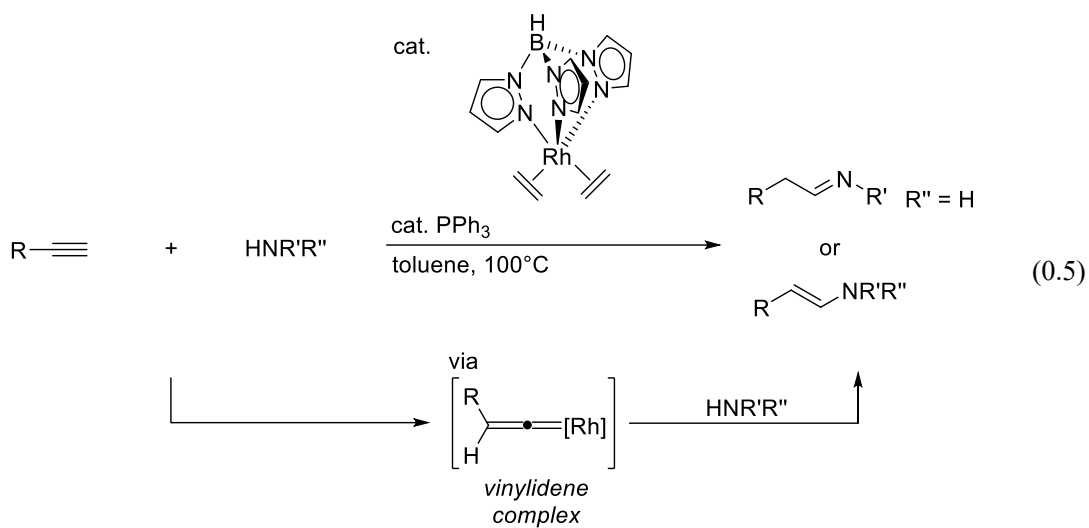


**Figure 0.1.** Addition of O- and N-nucleophiles to alkynes

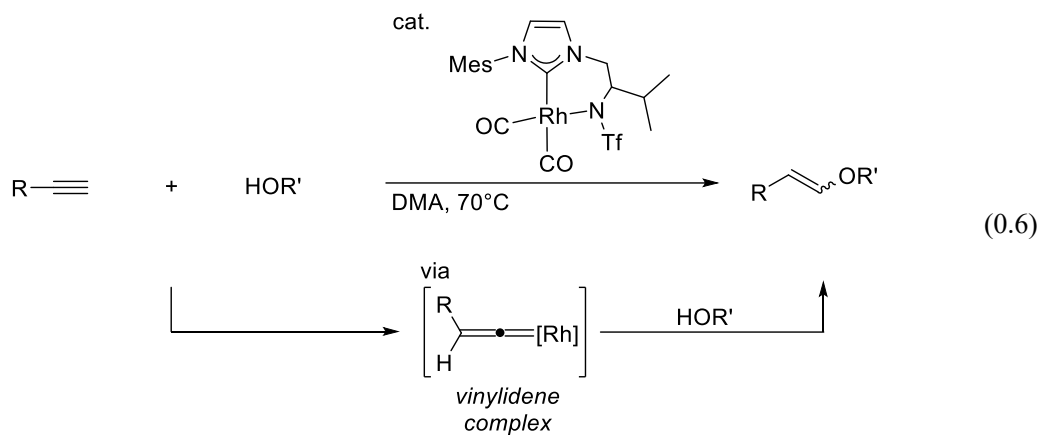
これらの反応では、得られる生成物は一般に Markovnikov 則に従う。例えば、金属触媒存在下、反応性が高く広く反応基質として用いられる末端アルキン類に対し、求核剤としてアミン類を用いた際には主に Markovnikov 配向で付加したイミンやエナミンなどが得られる (eq. 0.4)<sup>7</sup>。



これらに対し、通常の付加の選択性とは異なる逆 Markovnikov 型生成物を選択的かつ効率的に得る手法は、塩基<sup>8</sup>や遷移金属錯体<sup>9</sup>を触媒として用いることで達成されてきた。例えば福本らは、ロジウム触媒を用いた末端アルキン類に対するアミン類の逆 Markovnikov 型付加反応を報告している(eq. 0.5)<sup>10a</sup>。この反応では末端アルキンとロジウム錯体との反応で生成するビニリデン錯体を経由することで、逆 Markovnikov 配向が発現すると考えられている。

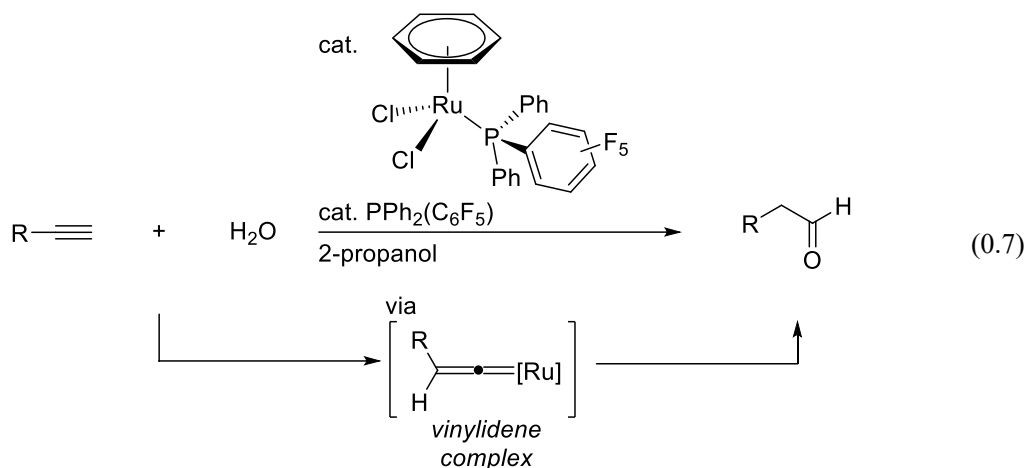


また、アルコール類を求核剤として用いた場合にもビニリデン錯体を経由することで、逆 Markovnikov 配向で付加したエノールエーテル類が得られることが数例報告されている<sup>11</sup>。例えば Bera らは、NHC 配位子をもつジカルボニルロジウム触媒を用いる反応から、対応するエノールエーテル類が高収率で得られることを報告している(eq. 0.6)<sup>11b</sup>。

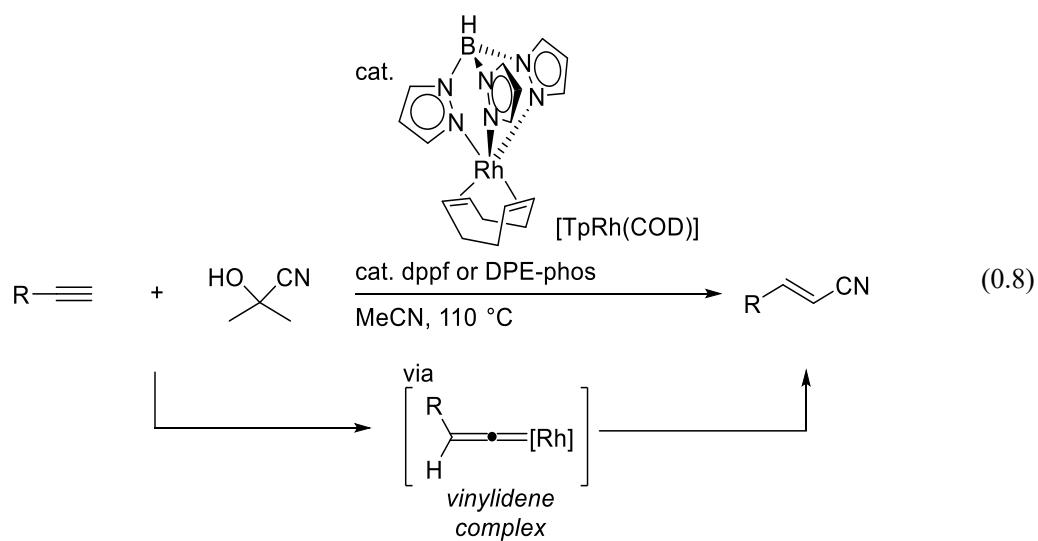


若槻らは、求核剤として水分子を用いてルテニウム触媒存在下、末端アルキン類への逆 Markovnikov 型付加反応による水和反応により、対応するアルデヒドが得られることを報告している(eq. 0.7)<sup>12</sup>。





さらに Ritter らは逆 Markovnikov 型ヒドロシアノ化反応を報告している(eq. 0.8)<sup>13</sup>。この反応ではシアノ化剤として、シアン化水素に比べ取り扱い易いアセトンシアノヒドリンを用いている。



これらの反応では、いずれも末端アルキンと遷移金属錯体との反応で生成するビニリデン錯体を経由することで、逆 Markovnikov 型の付加生成物を高い選択性で与えると考えられている。

このような逆 Markovnikov 配向での付加反応をより効率的に進行させるためには、鍵中間体であるビニリデン錯体の生成と安定化が重要となると考えられる。すなわち電子供与性の配位子を金属錯体上に導入することで、求電子性のビニリデン配位子をもつビニリデン錯体を安定化させることができるのではないかと考え、筆者はハードなアニオン性の二座の配位子である 8-キノリノラト配位子に着目した。

8-キノリノラト配位子は、様々な金属に配位し錯体を形成する性質を有しており (Figure 0.2)、アルミニウムや第 1 周期後周期遷移金属のような Lewis 酸性の金属を用いた錯体が電子材料等として古くから知られている<sup>14</sup>。その一方で、8-キノリノラト配位子をもつ第 2 周期以降のソフトな後周期遷移金属錯体の合成例や触媒反応に用いた例はほとんど知られていない<sup>15,16</sup>。このキノリノラト配位子は、配位性が高いキノリン環上の窒素原子が金属に配位すると配位子の回転の自由度が小さくなり、近傍に存在するアニオン性の酸素原子とともに強固な五員環キレートを形成する。そのため、HSAB 則では配位不利なソフトな後周期遷移金属に対しても配位可能となり、錯体を形成することができる。8-キノリノラト配位子は電子供与性であり金属からの逆供与が起こりにくいため、錯体の金属中心の電子密度を高くすることが可能となる。

当研究室では実際に、この様な 8-キノリノラト配位子の特徴を利用することでロジウム錯体に新しい性質を発現させ、新形式の触媒反応を進行させる事を目指した研究を行っている<sup>15</sup>。

#### 8-quinolinolato ligands

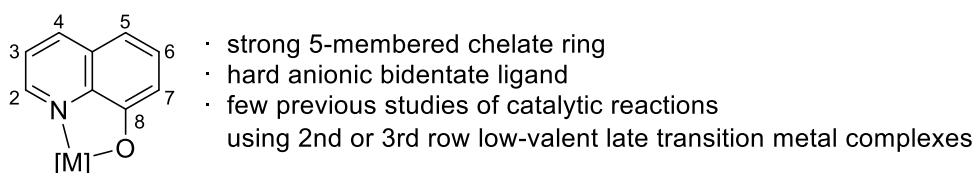


Figure 0.2. Properties of 8-quinolinolato ligands

当研究室のこれまでの先行研究では、8-キノリノラト配位子をもつロジウム一価錯体と末端アルキンとの反応で中間体のビニリデン錯体が生成すると想定している (Figure 0.3)。

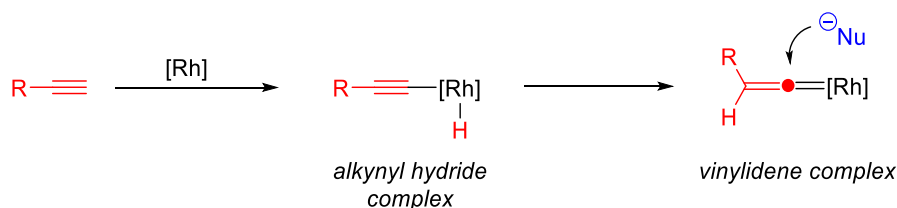
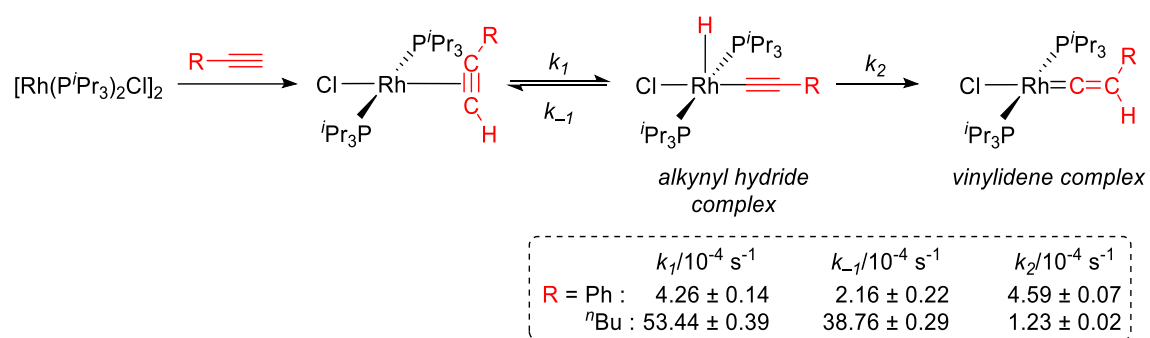


Figure 0.3. Origin of anti-Markovnikov selective nucleophilic addition

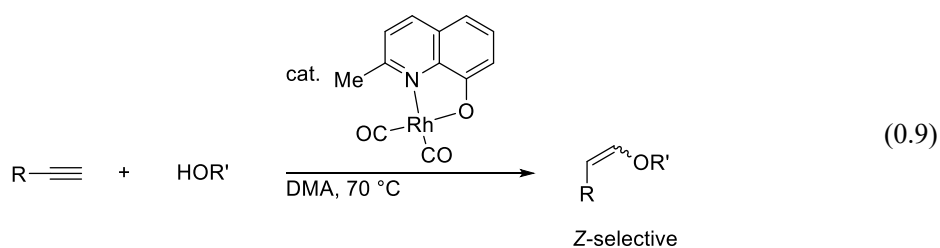
これは、炭素-水素結合の酸化的付加によりアルキニルヒドリド錯体が生成し、続く 1,3-水素移動による異性化を経て生成すると考えられる。電子豊富なロジウム錯体を用いることで、三価のアルキニルヒドリド錯体や求電子性のビニリデン配位子をもつビニリデン錯体が安定化を受けることができると期待される。その後ビニリデン錯体の求電子的な  $\alpha$  位の炭素に対して求核剤の付加が進行することで、逆 Markovnikov 配向での付加が起こると考えられる。

このようなビニリデン錯体の生成の過程は、Lynam らの報告からも支持される(**Figure 0.4**)<sup>17</sup>。ロジウム錯体と末端アルキンの反応において、アルキニルヒドリド錯体が生成する過程が可逆である一方、ビニリデン錯体への異性化は不可逆であり、この反応はビニリデン錯体へと収束することが提唱されている。

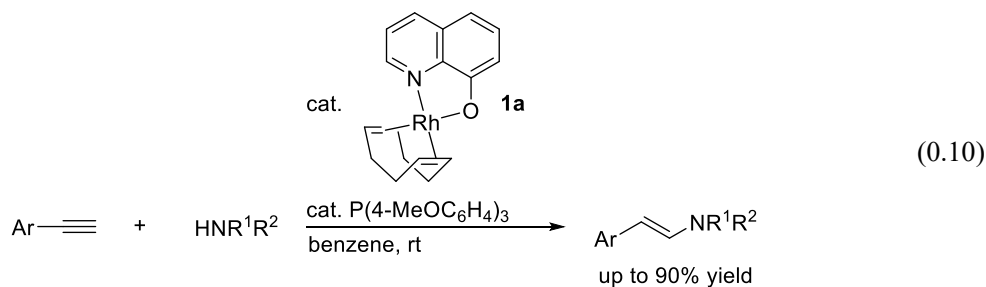


**Figure 0.4.** Formation of vinylidene complex

実際に、2位にメチル基をもつ8-キノリノラトロジウムジカルボニル錯体(以下、Rh(2-Me-Q)(CO)<sub>2</sub>と表記)を用いることで、アリールアセチレンのアルコールによる逆 Markovnikov 型ヒドロアルコキシ化反応が進行し、対応するエノールエーテルが Z 体選択的に得られることを報告している(eq. 0.9)<sup>15h</sup>。



また、1,5-シクロオクタジエン配位子(以下、COD 配位子と表記)をもつ8-キノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体(以下、Rh(Q)(cod)と表記)とホスフィン配位子を組み合わせた触媒系を用いることで、アリールアセチレンの第二級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応が室温条件で進行し対応する芳香族エナミンが高収率で得られることを報告している(eq. 0.10)<sup>15g</sup>。



この反応ではアリールアセチレンと第二級アミンを用いて検討を行っている一方、より電子豊富な脂肪族末端アルキンや求核性の低下が考えられる第一級アミンなどの適用には至っていない。特に電子豊富な脂肪族末端アルキンを用いた際、アリールアセチレンに対して鍵中間体のビニリデン錯体が生成しにくくなることが考えられる。これらの課題点を解決するとともに、幅広い基質一般性を実現する効率的な反応系の開発が望まれる(Figure 0.5)。

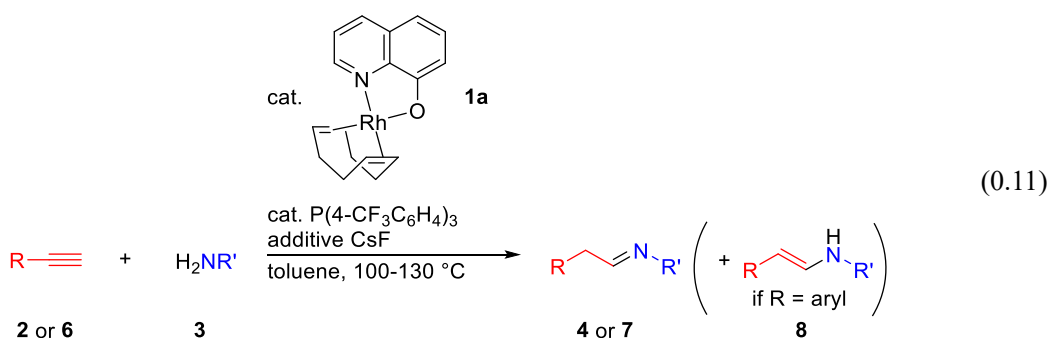
more challenging substrates

- $R\text{—}\equiv$   $R = \text{alkyl}$  : electron-rich alkylacetylenes
- $\text{H}_2\text{NR}'$   $R' = \text{alkyl}$  : less nucleophilic than secondary amines
- $\text{H}_2\text{NAr}$   $R' = \text{aryl}$  : less nucleophilic than aliphatic amines
- substrates containing polar functional groups

**Figure 0.5.** Challenging substrates for anti-Markovnikov hydroamination of terminal alkynes

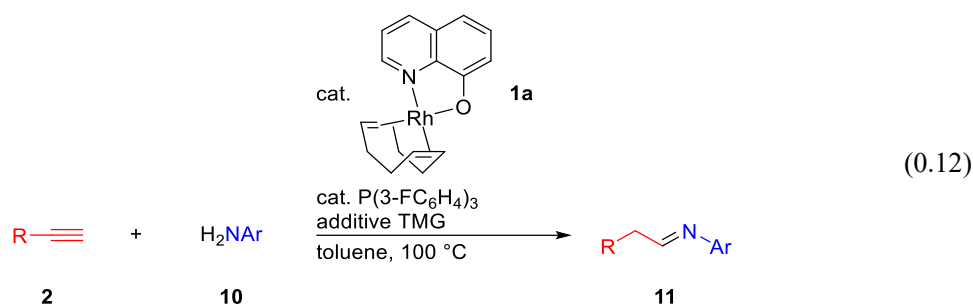
本研究では、求核剤としてアミン類を用いた逆 Markovnikov 型付加反応による末端アルキン類の更なる分子変換反応の開発を目標とし、多様なアルキン類との反応を可能とする触媒系の開発と、脂肪族および芳香族アミン類を用いる反応系の開発を行った。さらに後周期遷移金属触媒を用いることで高い官能基許容性を発現させることができるのではないかと考えた。

第1章では、8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族および芳香族末端アルキン類に対する脂肪族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発を行った結果について述べた(eq. 0.11)。脂肪族末端アルキンとの反応では、高収率で対応するアルジミンが選択的に得られた。また、芳香族末端アルキンとの反応では、アルジミンに加えエナミンも生成することを見出した。これまでに報告されてきた触媒系に対し、本触媒系では非常に高い官能基許容性を実現し、シアノ基やエステル基、ハロゲン基などの極性官能基をもつ基質も効率よく目的物を与えた。

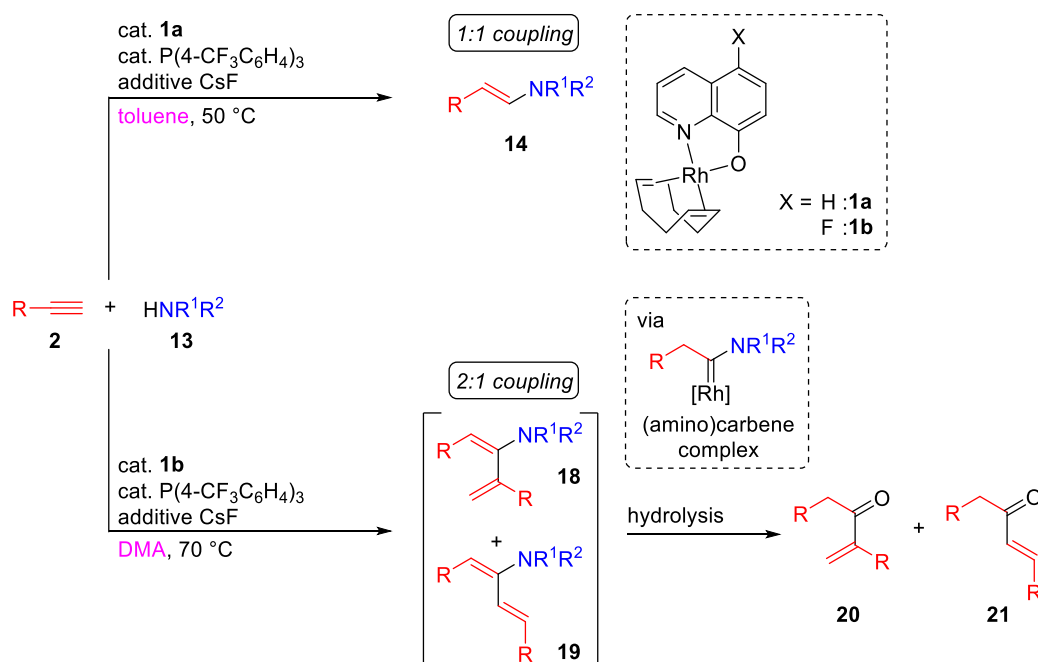


第2章では、8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキンに対する芳香族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発について述べた(eq. 0.12)。有機強塩基を用いることで、より求核性が低いアニリン類の適用も実現し、芳香族アルジミンが高収率で得られることを見出した。脂肪族末端アルキンから発生させたビニリデン錯体の  $\alpha$  炭素はアル

キル基の電子供与性のために求電子性が低くなり、求核力が低いアニリン類との反応性は著しく低下することが考えられ、逆 Markovnikov 型付加反応はほとんど達成されていなかった。そこでアニリン類の求核力を高めるために、有機強塩基を用いることでアニリン類による脂肪族末端アルキンへの付加反応を達成することができた。

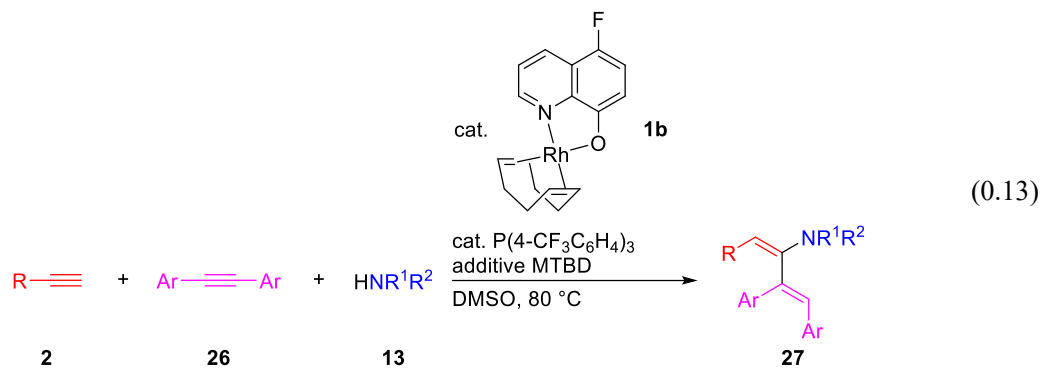


第3章では、8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキン類と脂肪族第二級アミンの選択的付加反応の開発について述べた(**Figure 0.6**)。脂肪族末端アルキンと脂肪族第二級アミンとの反応をトルエン溶媒中で行うと、選択的に対応するエナミンが得られた。一方で高極性溶媒である DMA 溶媒中においては、末端アルキン二分子とアミン一分子の 2:1 型付加反応による共役ジエナミンが選択的に得られることを見出した。これらの反応の選択性の分岐点には添加する塩基が関与しており、2:1 型付加反応においてはアミノカルベン錯体を中間体として経過することが示唆された。



**Figure 0.6.** 1:1 vs 2:1 alkyne/amine couplings

第4章では、第3章で得られた反応機構に関する知見を基にして、内部アルキンとの三成分付加反応による共役ジエナミンの合成反応の開発について述べた(eq. 0.13)。二分子目に反応する末端アルキンの代わりに内部アルキンを用いたところ、塩基と溶媒を適切に組み合わせることで、三成分連結型の共役ジエナミンが高選択的に得られることを見出した。

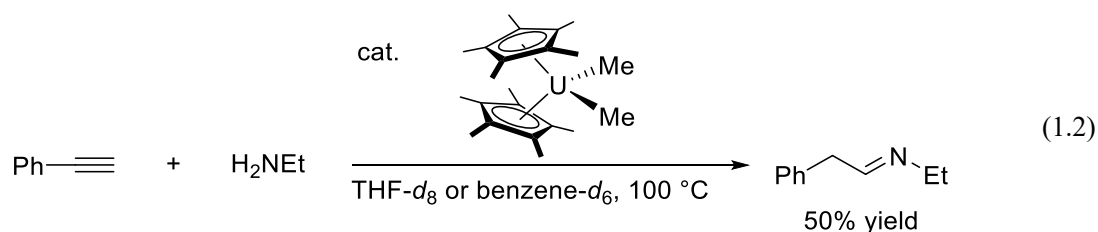
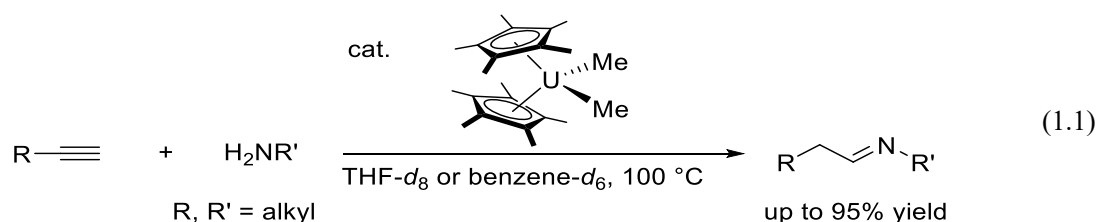


## 本論

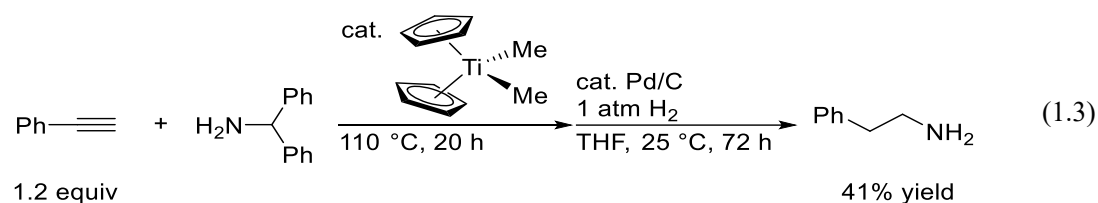
### 第1章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた末端アルキン類に対する脂肪族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発

#### 緒言

第一級アミンを末端アルキンに対して逆 Markovnikov 配向で付加させる反応の検討は、主に前周期遷移金属錯体を触媒として用いて多く検討がなされている<sup>9</sup>。遷移金属触媒を用いた末端アルキンと第一級アミンの逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応は1996年に Eisenらによって初めて報告された(eq. 1.1)<sup>18</sup>。一方で、フェニルアセチレンを用いた場合には、エチルアミンとの反応が知られているのみであり、その収率は50%に留まっていた(eq. 1.2)。

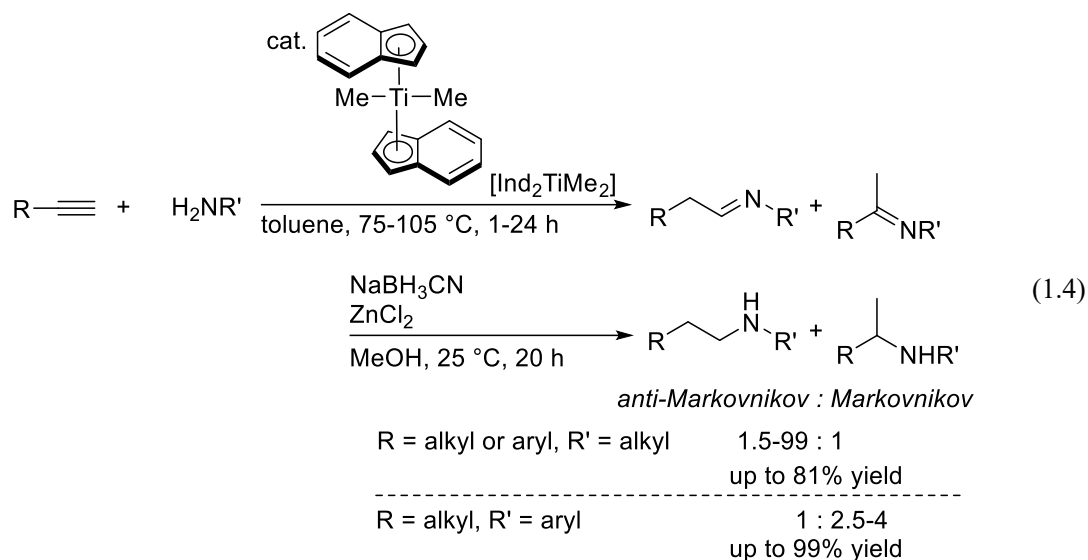


この報告の後の2000年代になって、チタンなどの前周期遷移金属触媒を用いた第一級アミンによるヒドロアミノ化反応に関する研究が多く報告されるようになった。Doye<sup>19</sup>らは、Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>触媒を用いた、フェニルアセチレンと $\alpha$ -アミノジフェニルメタンのヒドロアミノ化反応と続く還元による第一級アミンの合成を報告している(eq. 1.3)<sup>19a</sup>。

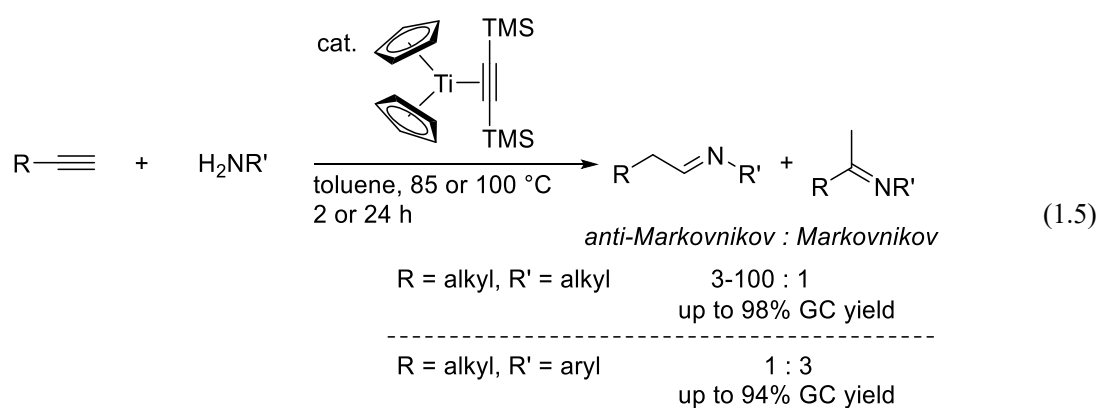




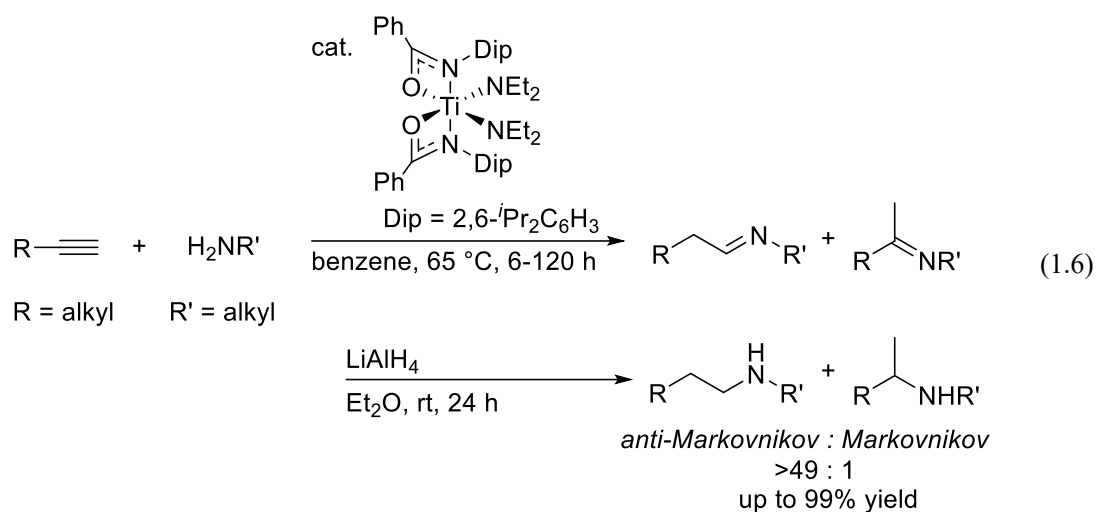
また  $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$  触媒を用いた反応では、アリールアセチレンを基質に用いた場合に逆 Markovnikov 型で付加した生成物が多く得られているが、脂肪族末端アルキンと *p*-トルイジンとの反応では Markovnikov 型の生成物が多く得られている(eq. 1.4)<sup>19b</sup>。



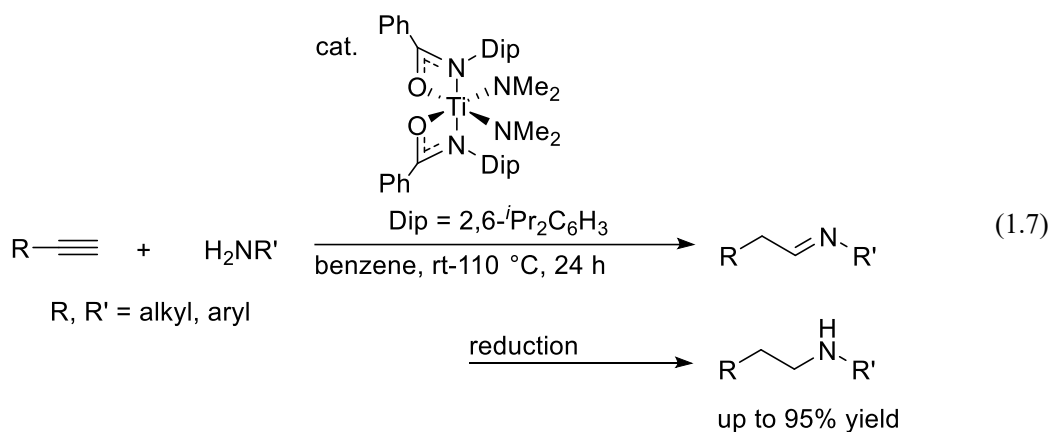
Beller<sup>20</sup> らは、2002 年に  $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\eta^2\text{-Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3)]$  触媒を用いた脂肪族末端アルキンの脂肪族第一級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応により、対応するアルジミンが高収率かつ高選択的に得られることを報告している(eq. 1.5)<sup>20a</sup>。また、 $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$  とフェノール誘導体を組み合わせた触媒系を用いた場合でも、脂肪族末端アルキンの脂肪族第一級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応が進行することを報告している<sup>20c,d</sup>。



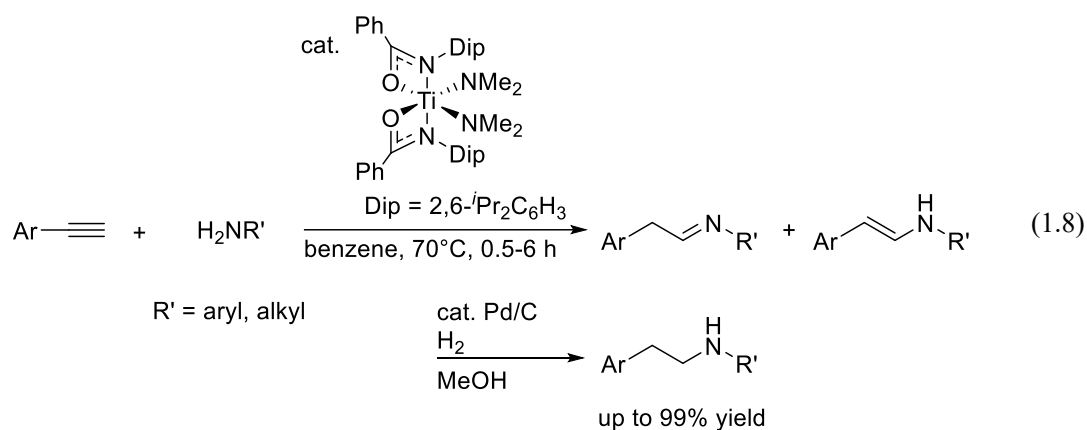
Schafer<sup>21</sup> らはビスアミダートチタニウム-ビスアミド錯体を触媒に用いた末端アルキンと脂肪族第一級アミンの反応を報告している(eq. 1.6)<sup>21a</sup>。



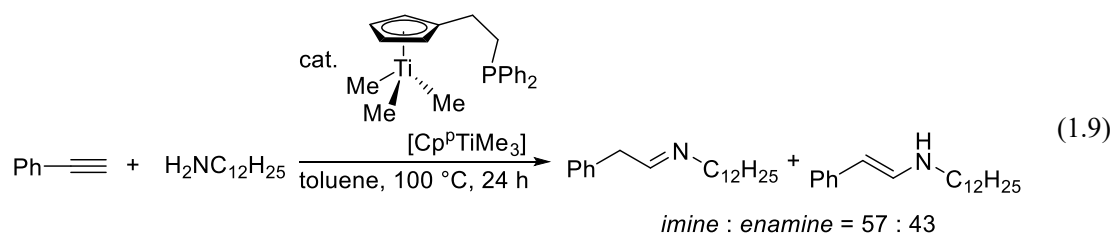
また、アニリン類を用いた場合にも逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応が進行することも報告している(eq. 1.7)<sup>21c</sup>。



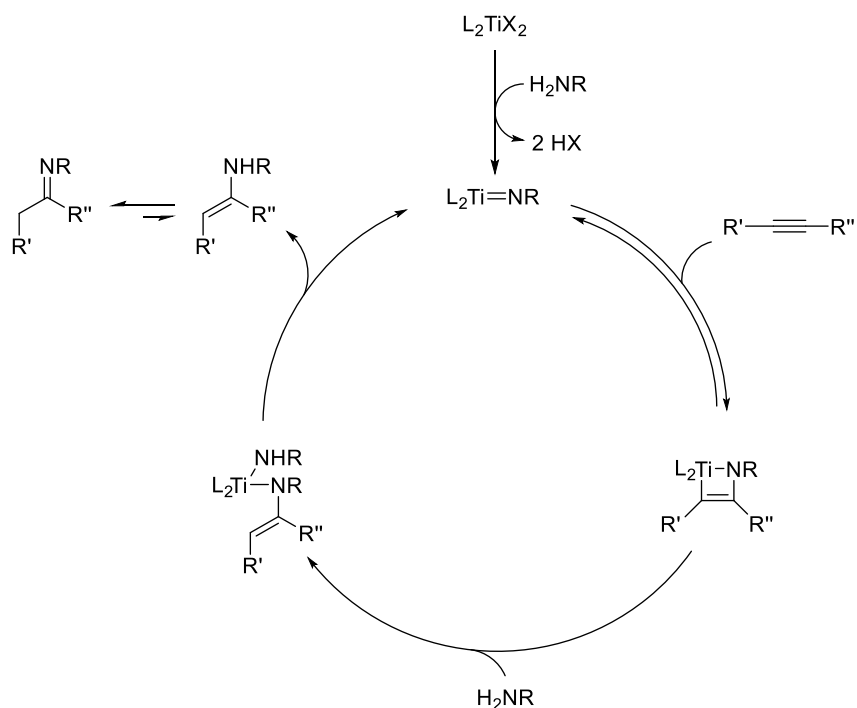
さらに芳香族末端アルキンを用いた際にアルジミンとエナミンの混合物で生成物が得られることを報告しており、これを還元することで第二級アミンとして単離している(eq. 1.8)<sup>21d</sup>。



芳香族末端アルキンを用いた場合、アルジミンとエナミンの混合物で生成物が得られる反応は数例報告されている<sup>22</sup>。例えば Esteruelas らは、チタン触媒を用いた末端アルキン類と第一級アミンとの反応を検討している。 $\text{Cp}^*\text{TiMe}_3$  触媒存在下、フェニルアセチレンと脂肪族第一級アミンとの反応では、対応するアルジミンに加えエナミンが得られることを報告している(eq. 1.9)<sup>22a</sup>。

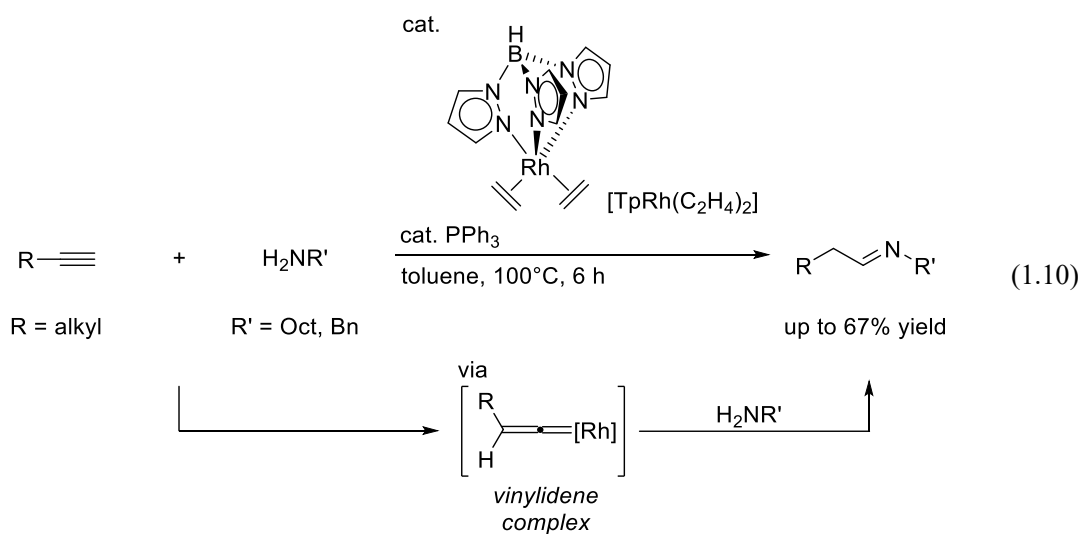


以上の様にチタン触媒を用いた逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応の反応機構では、先ずチタン錯体とアミンが反応してイミド錯体となり、続いて末端アルキンとの反応で生成するチタナシクロブテンを経由して反応が進行すると考えられている(Figure 1.1)<sup>9c</sup>。



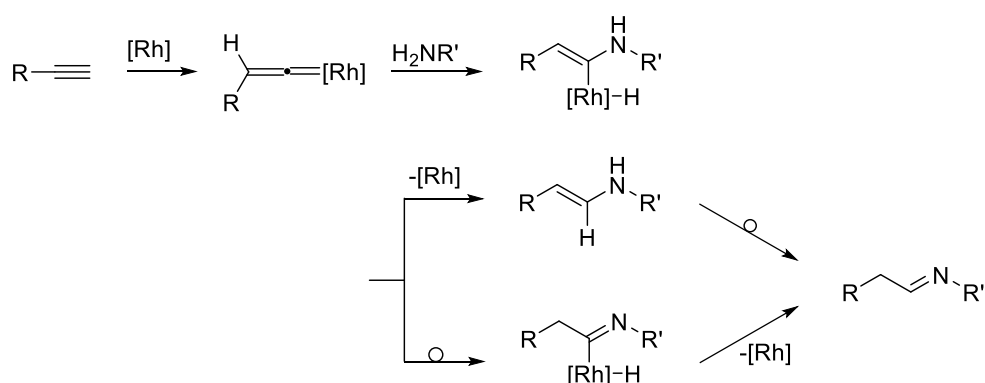
**Figure 1.1.** Possible mechanism of titanium-catalyzed anti-Markovnikov hydroamination of terminal alkynes with primary amines

これらのように、チタンなどの前周期遷移金属触媒を用いた反応が多く報告されているが、極性官能基をもつ基質の適用が困難である場合が多い。前周期遷移金属に対し、高い官能基許容性が期待される後周期遷移金属触媒を用いた末端アルキンの第一級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応は 2007 年に福本らによって初めて報告された(eq. 1.10)<sup>10a</sup>。



この報告ではトリスピラゾリルボレート配位子をもつロジウム錯体とトリフェニルホスフィンを組み合わせた触媒系を用いており、ビニリデン中間体を經由することで逆 Markovnikov 型の生成物が得られると考えられている(Scheme 1.1)。この触媒系では、脂肪族末端アルキンを用いた場合には中程度の収率を与えているものの、芳香族末端アルキンを用いた場合には反応はほとんど進行していない。

**Scheme 1.1.** Possible mechanism of anti-Markovnikov hydroamination catalyzed by  $\text{TpRh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  complex



以上のように、前周期遷移金属触媒を用いた脂肪族第一級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応の報告例は多いものの、より高い官能基許容性が期待される後周期遷移金属触媒を用いた報告例は福本らの報告に限られており、いずれも基質一般性が十分でない点や収率の観点から課題が残されている。

このような研究背景のもと、筆者はより高い基質一般性と官能基許容性を達成できる末端アルキン類の脂肪族第一級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応の開発を目指し、本研究に着手した。

第1節 脂肪族末端アルキンに対する脂肪族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発

§ 1.1.1. 触媒の検討

初期検討として、1-オクチン **2a** と 1-ヘキシルアミン **3a** の反応を、5 mol %の種々のロジウム触媒、10 mol %のトリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィン、1 当量のフッ化セシウム存在下、トルエン中 80 °Cで 48 時間加熱する条件で行った。キノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** を用いた場合、目的物のアルジミン **4aa** が NMR 収率 72%で得られた(entry 1)。なお末端アルキンは副反応として多量化を起こすため過剰量用い、収率はアミン基準で算出している。COD 配位子の代わりにカルボニル配位子を有する錯体を用いた場合、収率は大きく低下した(entry 2-3)。また、ロジウムメトキシド錯体やロジウムクロコ錯体(entry 4-5)、Wilkinson 触媒(entry 6)を用いた場合では反応はほとんど進行しなかった。また、ロジウム錯体を用いない条件下では反応は進行しなかった(entry 7)。これらのことから、キノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 Rh(Q)(cod)**1a** を用いる entry 1 の条件を最適条件とした

Table 1.1. Screening of rhodium complexes

Rh catalysts

entry	Rh catalyst	NMR yield of <b>4aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	72
2	Rh(Q)(CO) <sub>2</sub>	15
3	Rh(2-Me-8-Q)(CO) <sub>2</sub>	6
4	[RhCl(cod)] <sub>2</sub>	8
5	[Rh(OMe)(cod)] <sub>2</sub>	9
6	RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	8
7	none	no reaction

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 1.1.2. ホスフィンの検討

様々なホスフィン配位子の検討を行った。フェニル基上の3位と5位にトリフルオロメチル基をもつ場合や、3位にフルオロ基をもつ場合では中程度の収率となった(entry 2-3)。4位にフルオロ基や、より電子求引性のペンタフルオロフェニル基をもつ場合には収率が大きく低下する結果となった(entry 4-5)。また、トリフェニルホスフィンや、電子供与性置換基をもつホスフィンを用いた場合にはほとんど反応は進行しなかった(entry 6-10)。トリフェニルホスファイトを用いた場合では **4aa** は痕跡量しか生成せず(entry 11)、トリアルキルホスフィンやホスフィンを添加しない条件では反応は進行しなかった(entry 12-13)。以上より、トリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィンを用いた entry 1 の条件を最適条件とした。

**Table 1.2.** Screening of phosphine ligands

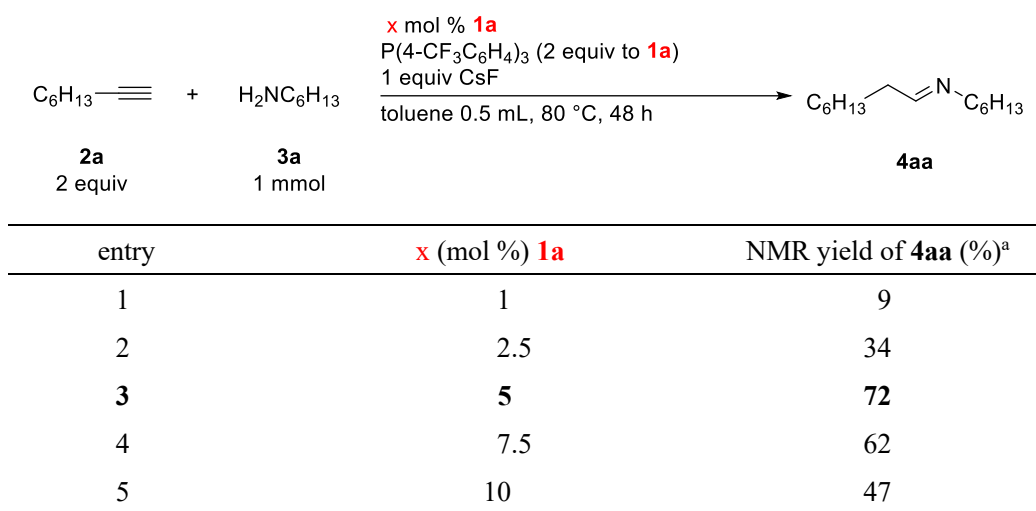
entry	phosphine	NMR yield of <b>4aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub></b>	<b>72</b>
2	P{3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	52
3	P(3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	55
4	P(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	16
5	PPh <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> )	10
6	PPh <sub>3</sub>	8
7	P(3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	6
8	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	6
9	P(3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	5
10	P(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	7
11	P(OPh) <sub>3</sub>	trace
12	PCy <sub>3</sub>	no reaction
13	none	no reaction

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 1.1.3. 触媒量の検討

キノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** とトリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィン(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィンの比を 1:2 としたまま触媒量の検討を行った。5 mol % から 2.5 mol %、1 mol % と減らした場合、収率は大きく低下した(entry 1-2)。一方で、触媒量を 7.5 mol %、10 mol % と増やした場合、**4aa** の収率は低下する結果となった(entry 4-5)。これは未特定の副生成物の生成量が増えたことが原因であると考えられる。以上より、これまでの検討と同じ **1a** を 5 mol % 用いることとした。

**Table 1.3.** Optimization of catalyst loading



<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



#### § 1.1.4. 塩基の検討

添加する塩基の検討を行った。フッ化セシウムをはじめ、様々なセシウム塩について検討を行ったところ、フッ化セシウムを用いた場合が最も良好な収率を与え、その他のセシウム塩では中程度の収率となった(entry 1-7)。またフッ化物イオンを固定し、対カチオンの影響を検討したところ、アルカリ金属イオンをもつ塩では、34-64%で **4aa** を得たが(entry 8-10)、TBAF を用いるとほとんど反応は進行しなかった(entry 11)。アルカリ金属の炭酸塩を用いた場合では中程度の収率となり(entry 12-13)、フッ化銀では反応は進行しなかった(entry 14)。続いて有機塩基について検討を行ったところ、トリエチルアミンやピリジンでは中程度の収率となり(entry 15-16)、DABCO を用いた場合では良好な収率となったが(entry 17)、DBU ではほとんど反応は進行せず収率 18%となった(entry 18)。一方で塩基を添加しない条件下では、低収率であるが反応は進行した(entry 19)。最も良好な収率を与えたフッ化セシウムの添加量を検討したところ、添加量を 0.5 当量に減らすと大きく収率が低下した(entry 20)。しかしながら、1.5、2.0 当量と増やしても収率の向上は見られなかった(entry 21-22)。以上より、フッ化セシウム 1.0 当量を用いた entry 1 を最適条件とした。フッ化セシウムはビニリデンロジウム中間体の生成を促進していると考えており、その詳細は第 3 章の§ 3.1.8. (p75 参照)にて述べる。

**Table 1.4.** Screening of bases

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$  +  $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13}$ 
 $\xrightarrow[\text{toluene 0.5 mL, 80 }^\circ\text{C, 48 h}]{\substack{5 \text{ mol } \% \text{ 1a} \\ 10 \text{ mol } \% \text{ P(4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3 \\ 1 \text{ equiv base}}}$ 
 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—C}_6\text{H}_{13}$

**2a**                      **3a**                      **4aa**  
 2 equiv                      1 mmol

entry	base	NMR yield of <b>4aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	CsF	72
2	CsCl	51
3	CsBr	63
4	CsI	64
5	CsOAc	30
6	CsHCO <sub>3</sub>	38
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	33
8	LiF	34
9	NaF	64
10	KF	47
11	TBAF	3
12	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	68
13	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	64
14	AgF	no reaction
15	Et <sub>3</sub> N	56
16	pyridine	52
17	DABCO	71
18	DBU	18
19	none	35
20	CsF (0.5 equiv)	43
21	CsF (1.5 equiv)	50
22	CsF (2.0 equiv)	52

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 1.1.5. 溶媒の検討

用いる溶媒の検討を行った。ベンゼンを用いた場合、収率が低下し(entry 2)、エーテル系溶媒では中程度の収率を与えた(entry 3-5)。極性が高い DMA を用いた場合では大きく収率が低下した一方、末端アルキン二分子とアミンの2:1型付加生成物が痕跡量確認された(entry 7)(第3章 第2節、p77 参照)。良好な収率を与えたトルエンの溶媒量について検討を行ったところ、溶媒量を増やすことでアルキンの二量体などの副生成物(**Figure 1.2**)の生成が抑制され、収率の向上が見られた(entry 8-10)。以上より、より溶媒量の少ない entry 9 の 1.0 mL を最適条件とした。

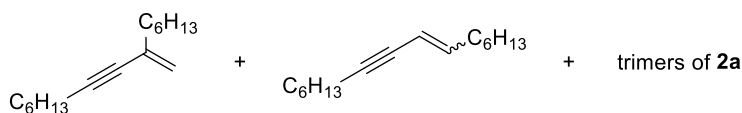
**Table 1.5.** Screening of solvents

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$ + $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13}$		5 mol % <b>1a</b> 10 mol % P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> 1 equiv CsF solvent 0.5 mL, 80 °C, 48 h	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—C}_6\text{H}_{13}$
<b>2a</b>	<b>3a</b>		<b>4aa</b>
2 equiv	1 mmol		
entry	solvent	NMR yield of <b>4aa</b> (%) <sup>a</sup>	
<b>1</b>	<b>toluene</b>	<b>72</b>	
2	benzene	52	
3	THF	64	
4	CPME	48	
5 <sup>b</sup>	1,4-dioxane	45	
6 <sup>b</sup>	MeCN	17	
7 <sup>c</sup>	DMA	19	
8	toluene (0.75 mL)	82	
<b>9</b>	<b>toluene (1.0 mL)</b>	<b>84</b>	
10	toluene (1.5 mL)	84	

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> CsF 1.5 equiv.

<sup>c</sup> Trace amount of 2:1 coupling products was detected by GC-MS analysis.



**Figure 1.2.** Observed byproducts

### § 1.1.6. 反応温度/反応時間の検討

反応時間と温度の検討を、5 mol %の **1a**、10 mol %の P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>、1 当量のフッ化セシウム存在下、トルエン 1.0 mL の条件下において行った。反応時間を 48 時間として、70 °C に下げた場合には収率は低下したが(entry 2)、100 °C および 120 °C に昇温すると収率は 89% にまで向上した(entry 4-5)。次に反応時間を 24 時間としたところ、80 °C では収率が低下したものの(entry 6)、100 °C および 120 °C では 48 時間と同程度の収率でアルジミン **4aa** が得られた(entry 7-8)。さらに時間を 12 時間とした場合においても同様の収率となったが(entry 9)、6 時間まで短くすると反応が完結しておらず、収率が低下する結果となった(entry 11)。以上より、entry 9 の 100 °C、12 時間を最適条件とした。

**Table 1.6.** Optimization of reaction temperature and time

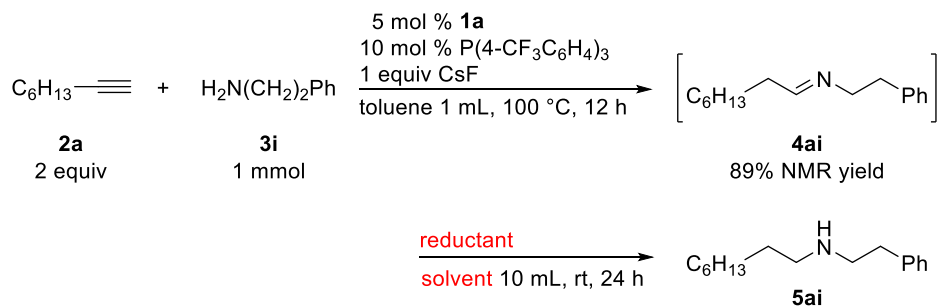
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$ + $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13}$		5 mol % <b>1a</b> 10 mol % P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> 1 equiv CsF toluene 1 mL, temp, time	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—C}_6\text{H}_{13}$
<b>2a</b> 2 equiv	<b>3a</b> 1 mmol		<b>4aa</b>
entry	temp (°C)	time (h)	NMR yield of <b>4aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	80	48	84
2	70	48	64
3	90	48	81
4	100	48	89
5	120	48	89
6	80	24	67
7	100	24	87
8	120	24	86
<b>9</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>90</b>
10	120	12	85
11	100	6	77

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 1.1.7. 還元条件の検討

アルジミン **4** は、空気下で加水分解を受けやすく単離が困難であったため、安定な第二級アミン **5** へと還元することで単離した。なお還元条件の検討にあたっては、第一級アミンとして 1-フェネチルアミン **3i** を用いた。初期検討として **2a** とフェネチルアミン **3i** の反応によりアルジミン **4ai** を得た後に溶媒交換を行い、エーテル溶媒中、5 当量の水素化ホウ素ナトリウムと反応させることで対応する第二級アミン **5ai** が収率 72% で得られた(entry 1)。弱酸性条件下でエナミンは効率的に還元されることから(第 3 章、p84 参照)、酢酸を添加したが中程度の収率に留まり(entry 2)、メタノールを用いた場合では収率 70% となった(entry 3)。シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた場合や(entry 4-5)、水素化ホウ素リチウムを用いた場合(entry 6)では低収率となった。また、水素化アルミニウムリチウムを用いた場合では中程度の収率となった(entry 7)。さらに、良好な収率を与えた水素化ホウ素ナトリウムの当量を増やすことで還元効率が向上し(entry 8-12)、ジクロロエタンを溶媒とすると 85% で **5ai** が得られた(entry 12)。以降は、entry 11 の最適条件として用いて各基質の適用範囲の検討を行った。

**Table 1.7.** Optimization of conditions for the reduction of the anti-Markovnikov hydroamination product derived from alkylacetylenes and primary amines

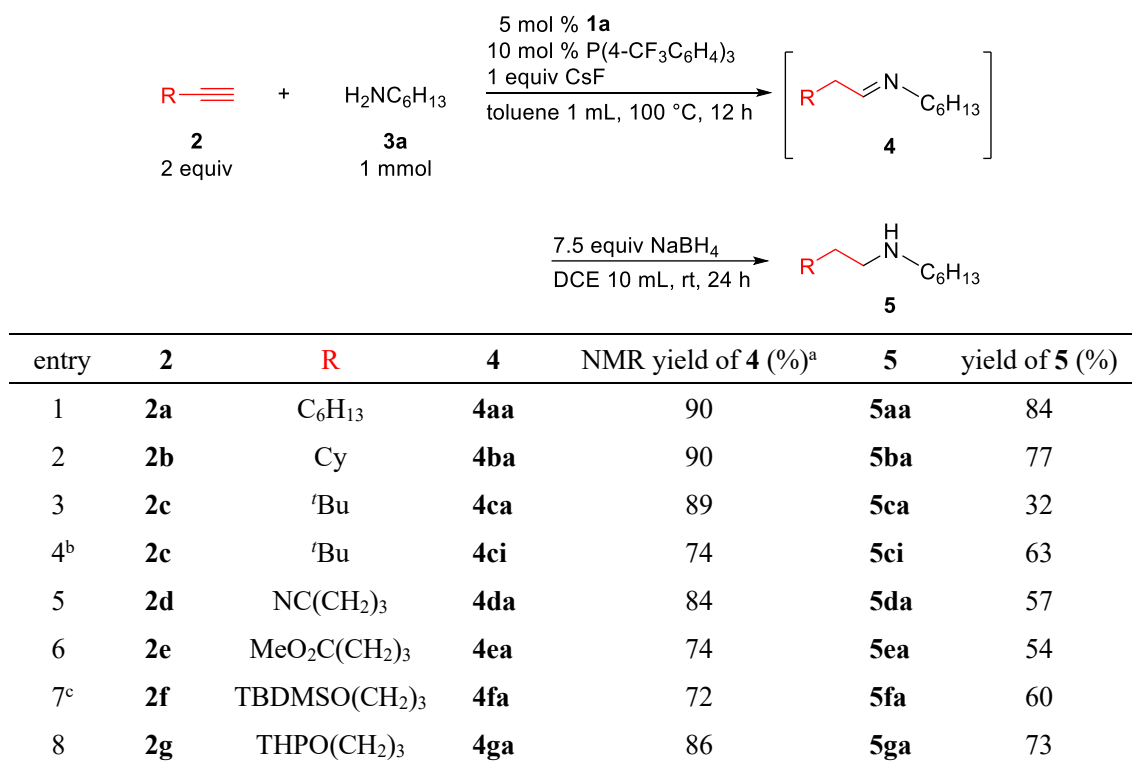


entry	reductant	equiv	additive	solvent	yield of <b>5ai</b> (%)
1	NaBH <sub>4</sub>	5	-	Et <sub>2</sub> O	72
2	NaBH <sub>4</sub>	5	AcOH (3.6 equiv)	Et <sub>2</sub> O	55
3	NaBH <sub>4</sub>	5	-	MeOH	70
4	NaBH <sub>3</sub> CN	5	-	MeOH	44
5	NaBH <sub>3</sub> CN	5	ZnCl <sub>2</sub> (2.3 equiv)	MeOH	34
6	LiBH <sub>4</sub>	7.5	-	Et <sub>2</sub> O	56
7	LAH	5	-	Et <sub>2</sub> O	66
8	NaBH <sub>4</sub>	7.5	-	Et <sub>2</sub> O	75
9	NaBH <sub>4</sub>	7.5	-	MeOH/Et <sub>2</sub> O = 1:1	83
10	NaBH <sub>4</sub>	7.5	-	MeOH	79
<b>11</b>	<b>NaBH<sub>4</sub></b>	<b>7.5</b>	-	<b>DCE</b>	<b>85</b>
12	NaBH <sub>4</sub>	7.5	-	MeOH/DCE = 1:1	82

### § 1.1.8. 末端アルキンの基質適用範囲の検討

得られた最適条件を用いて、様々な脂肪族末端アルキン **2** と 1-ヘキシルアミン **3a** との反応を行った。立体的にかさ高いシクロヘキシル基や *tert*-ブチル基をもつ末端アルキンでも高収率で対応するアルジミンが NMR 収率 89%と 90%で得られ、その後の還元処理によりそれぞれ第二級アミン **5ba** と **5ca** がそれぞれ収率 77%と 32%で得られた(entry 2-3)。 *tert*-ブチル基をもつ末端アルキンを用いた場合、還元後の生成物 **5ca** の沸点が低いことが収率の低下と考えられたため、アミンとして 1-フェネチルアミン **3i** を用いたところ、良好な収率で対応するアミン **5ci** が得られた(entry 4)。極性官能基であるシアノ基やエステル基をもつ場合も良好に反応が進行し(entry 5-6)、アルコールをシリル保護した基質 **2f** も良好な収率で対応する生成物を与えた(entry 7)。また、テトラヒドロピラニル基をもつ末端アルキン **2g** に対しても適用可能である(entry 8)。アルジミンは酸触媒存在下、アルデヒドとアミンの脱水縮合にて合成することが一般的な手法であるが、酸に弱い官能基をもつ基質には適用が困難である。本触媒系では酸を用いないため、酸に対して敏感な THP エーテルをもつ基質も利用できる特長がある。

**Table 1.8.** Scope of alkylacetylenes



<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> 1-Phenethylamine **3i** was used instead of 1-hexylamine.

<sup>c</sup> DABCO was used instead of CsF.

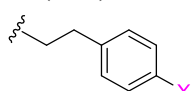
### § 1.1.9. 脂肪族第一級アミンの基質適用範囲の検討

続いて、第一級アミンの基質検討を行った。ヘプチル基やペンチル基など炭素鎖を一つ増減させたアミンを用いた場合にも対応するアルジミンおよび第二級アミン **5** が高収率で得られた(entry 1-2)。一方、立体的にかさ高い *tert*-ブチル基をもつ場合では反応性の低下が見られた(entry 3)。シクロオクチル基やベンジル基、チオエーテル基や水酸基をもつ基質も問題なく適用でき、高収率で対応する生成物を与えた(entry 4-7)。特にアミノアルコール **3h** を用いた際には水酸基は反応せず、アミノ基が選択的に反応し高収率で対応するヒドロアミノ化体を与えた(entry 7)。4位に様々な置換基をもつ1-フェネチルアミン類を用いた際にも、置換基の影響をほぼ受けることなく効率的に反応が進行した(entry 8-12)。

**Table 1.9.** Scope of aliphatic primary amines

Reaction scheme:  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv\text{C} + \text{H}_2\text{NR}' \xrightarrow[\text{toluene 1 mL, 100 }^\circ\text{C, 12 h}]{\text{5 mol \% 1a, 10 mol \% P(4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3, \text{1 equiv CsF}}$   $\left[ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—NR}' \right]$  (**4**)

Reduction:  $\xrightarrow[\text{DCE 10 mL, rt, 24 h}]{\text{7.5 equiv NaBH}_4}$   $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH—R}'$  (**5**)

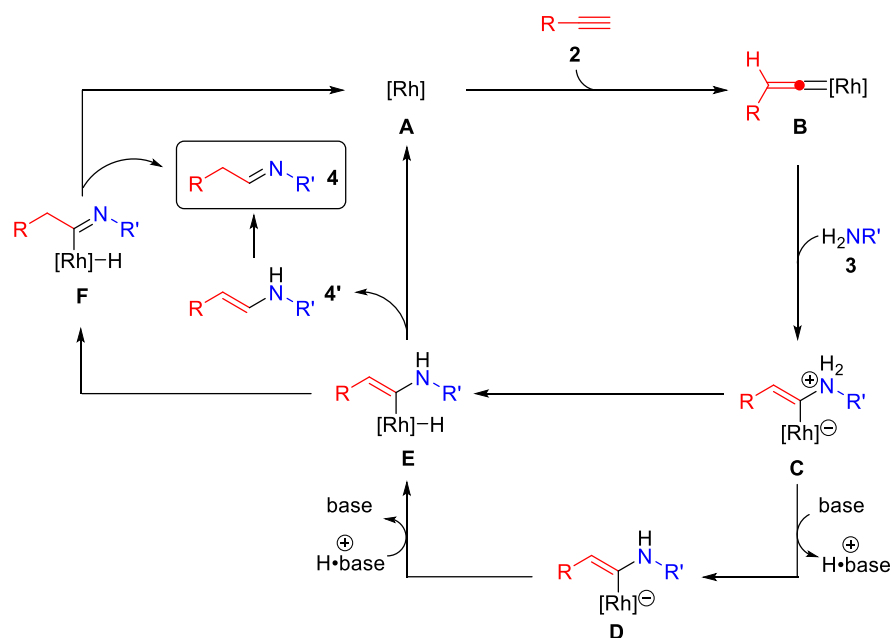
entry	<b>3</b>	<b>R'</b>	<b>4</b>	NMR yield of <b>4</b> (%) <sup>a</sup>	<b>5</b>	yield of <b>5</b> (%)
1	<b>3b</b>	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub>	<b>4ab</b>	88	<b>5ab</b>	84
2	<b>3c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>4ac</b>	89	<b>5ac</b>	76
3	<b>3d</b>	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<b>4ad</b>	58	<b>5ad</b>	48
4	<b>3e</b>	<i>c</i> -octyl	<b>4ae</b>	88	<b>5ae</b>	78
5	<b>3f</b>	Bn	<b>4af</b>	88	<b>5af</b>	72
6	<b>3g</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SMe	<b>4ag</b>	89	<b>5ag</b>	73
7	<b>3h</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	<b>4ah</b>	93	<b>5ah</b>	78
8	<b>3i</b>	 X = H	<b>4ai</b>	89	<b>5ai</b>	85
9	<b>3j</b>	Me	<b>4aj</b>	91	<b>5aj</b>	73
10	<b>3k</b>	OMe	<b>4ak</b>	89	<b>5ak</b>	70
11	<b>3l</b>	Br	<b>4al</b>	83	<b>5al</b>	71
12	<b>3m</b>	CF <sub>3</sub>	<b>4am</b>	84	<b>5am</b>	77

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



### § 1.1.10. 推定反応機構

本反応の推定反応機構を **Figure 1.3** に示す。本反応においてもビニリデン錯体を経ることで、逆 Markovnikov 配向が発現していると考えている。まず、末端アルキン **2** とロジウム錯体 **A** との反応でアルケニルヒドリド錯体が生成し、続く異性化で生成するビニリデン錯体 **B** に対して第一級アミン **3** が求核攻撃することで、アンモニウム錯体 **C** が生成する。その後、分子内でのプロトン移動を経てアルケニルヒドリド錯体 **E** へと変換され、最終的に還元的脱離を経ることでエナミン型の生成物 **4'** が得られる。このエナミンはすぐさまより安定なイミン **4** へと異性化すると考えられる。またアンモニウム錯体から一旦分子間で脱プロトン化され、中間体 **D** のロジウム中心が再プロトン化されることでアルケニルヒドリド錯体 **E** へと変換される経路も考えられる。さらに、福本らの系ではアルケニルヒドリド錯体 **E** からイミドイル錯体 **F** へと異性化することで進行する経路も提唱されており<sup>10a</sup>、本反応系においてもこの経路が存在する可能性がある。



**Figure 1.3.** Proposed reaction mechanism for the reaction of alkylacetylenes with aliphatic primary amines

## 第2節 芳香族末端アルキンに対する脂肪族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発

### § 1.2.1. ホスフィンの検討

芳香族末端アルキンを用いた際、求核力の高い第二級アミンとの反応では電子供与性置換基を有するトリス(4-メトキシフェニル)ホスフィンを用いると高収率で対応するエナミンが得られることを見出している(eq. 3.5、p64 参照)<sup>15g</sup>。第二級アミンに比べ、第一級アミンは求核性が低下することが考えられるため、芳香族末端アルキン **6** と脂肪族第一級アミン **3** との反応を効率的に進行させる条件を新たに探索する必要がある。そこで、フェニルアセチレン **6a** と 1-ヘキシルアミン **3a** の反応を種々のホスフィンを用いて検討し、高い触媒活性を示す反応系の構築を目指して検討を行った。

まず、5 mol%の **1a**、10 mol%のトリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィン、1当量のフッ化セシウム存在下、トルエン中にて **6a** と **3a** を 100 °Cで 12 時間反応させたところ、収率 64%でアルジミン **7aa** とエナミン **8aa** の混合物が得られた(entry 1)。**7aa** と **8aa** の生成比は、Esteruelas らの報告<sup>22b</sup>に基づき、H<sub>a</sub> と H<sub>c</sub> の水素を基準に決定した。その他フェニル基上に電子求引性置換基を有するホスフィンを用いた場合、中程度の合計収率でアルジミン **7aa** とエナミン **8aa** の混合物が得られた(entry 2-5)。また、フェニル基上の 3 位と 5 位にトリフルオロメチル基を有する場合、反応は進行しなかった(entry 6)。トリフェニルホスフィンを用いた場合、収率の低下が見られた(entry 7)。電子供与性置換基を有する場合、著しく反応性が低下し、収率は大きく低下する結果となった(entry 8-11)。以上より、トリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィンを用いた entry 1 の条件を最適条件とした。なお、<sup>1</sup>H NMR および GC-MS 解析により、Markovnikov 配向で付加が進行したケチミンは生成していないことを確認している。

**Table 1.10.** Screening of phosphine ligands

$\text{Ph-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-Ph}$  +  $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13}$   $\xrightarrow[\text{toluene 1 mL, 100 }^\circ\text{C, 12 h}]{\substack{5 \text{ mol } \% \text{ 1a} \\ 10 \text{ mol } \% \text{ phosphine} \\ 1 \text{ equiv CsF}}}$   $\text{Ph-CH}(\text{H}_a)\text{=N-C}_6\text{H}_{13}$  +  $\text{Ph-CH}(\text{H}_e)\text{=N-C}_6\text{H}_{13}$

**6a** 2 equiv      **3a** 1 mmol      *imine* **7aa**      *enamine* **8aa**

entry	phosphine	NMR yields of <b>7aa</b> and <b>8aa</b> (%) [ <b>7aa/8aa</b> ] <sup>a</sup>
1	<b>P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub></b>	<b>64 [52/48]</b>
2	P(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	58 [47/53]
3	P(3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	61 [43/57]
4	P(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	57 [53/47]
5	P(3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	47 [45/55]
6	P{3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	not detected
7	PPh <sub>3</sub>	43 [51/49]
8	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	28 [57/43]
9 <sup>b</sup>	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	28 [61/39]
10	P(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	27 [52/48]
11	PCy <sub>3</sub>	8 [50/50]

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7aa/8aa** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7aa** and enamine **8aa** was shown.

<sup>b</sup> Performed without CsF.

### § 1.2.2. 反応温度/反応時間の検討-(1)

フェニルアセチレン **6a** は反応性が高く多量化しやすい。この副反応を抑制することが収率向上につながると考え、反応温度と時間の検討を行った。まず加熱することで多量化が進行しやすいことが示唆されたので、反応温度を下げ時間を延長したところ、収率が大きく低下した(entry 2-4)。この時 **6a** は消失しており、時間を延長すると多量化が進行しやすいと考えられる。一方で昇温することで entry 1 と同様の結果が得られ、120 °C、12 時間では合計収率 65%で目的物が得られた(entry 7)。その一方で、120 °Cで時間延長した場合には、エナミン **8aa** の生成量が減少する傾向が見られ、アルジミン **7aa** に比べエナミン **8aa** は不安定であることが示唆された(entry 9)。また、触媒量を増やしても向上は見られなかった(entry 10)。以上より、以降は 120 °C、12 時間の条件で検討を行った(entry 7)。

**Table 1.11.** Screening of reaction temperature and time

$\text{Ph-C}\equiv\text{C-H} + \text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13} \xrightarrow[\text{toluene 1 mL, temp, time}]{\substack{5 \text{ mol } \% \text{ 1a} \\ 10 \text{ mol } \% \text{ P(4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3 \\ 1 \text{ equiv CsF}}} \text{Ph-CH=CH-N-C}_6\text{H}_{13} + \text{Ph-CH=C(NH-C}_6\text{H}_{13})_2$

**6a** (2 equiv) + **3a** (1 mmol) → **imine 7aa** + **enamine 8aa**

entry	temp (°C)	time (h)	NMR yields of <b>7aa</b> and <b>8aa</b> (%) [ <b>7aa/8aa</b> ] <sup>a</sup>
1	100	12	64 [52/48]
2	80	48	27 [48/52]
3	60	48	38 [53/47]
4	50	48	34 [53/47]
5	110	6	61 [54/46]
6	120	6	61 [56/44]
<b>7</b>	<b>120</b>	<b>12</b>	<b>65 [57/43]</b>
8	120	24	60 [58/42]
9	120	48	41 [59/41]
10 <sup>b</sup>	120	12	62 [55/45]

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7aa/8aa** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7aa** and enamine **8aa** was shown.

<sup>b</sup> 7.5 mol % of **1a**, 15 mol % of P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>.

### § 1.2.3. 塩基の検討

フッ化セシウム以外のフッ化物塩を検討したところ、いずれも収率は低下し(entry 2-4)、TBAF では反応は進行しなかった(entry 5)。炭酸カリウムでは中程度の収率になった一方で(entry 6)、炭酸セシウムでは反応性が低下した(entry 7)。各種有機塩基を用いたところ、いずれも収率は大きく低下し(entry 8-13)、DBU や TMG、TBD では反応はほとんど進行しなかった(entry 11-13)。塩基非存在下でも反応は進行するものの、収率が低下する結果となった(entry 14)。最も良好な収率を与えたフッ化セシウムの当量を増減させても収率向上は見られなかった(entry 15-16)。以上より、フッ化セシウム 1 当量を用いる条件を最適とした。

**Table 1.12.** Screening of bases

$\text{Ph-C}\equiv\text{C-H} + \text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13} \xrightarrow[\text{toluene 1 mL, 120 }^\circ\text{C, 12 h}]{\substack{5 \text{ mol } \% \mathbf{1a} \\ 10 \text{ mol } \% \text{P}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3 \\ 1 \text{ equiv base}}}$

$\text{Ph-CH=CH-N-C}_6\text{H}_{13} + \text{Ph-CH=CH-NH-C}_6\text{H}_{13}$

**6a** (2 equiv)      **3a** (1 mmol)      *imine* **7aa**      *enamine* **8aa**

entry	base	NMR yields of <b>7aa</b> and <b>8aa</b> (%) [ <b>7aa</b> / <b>8aa</b> ] <sup>a</sup>
1	CsF	65 [57/43]
2	LiF	35 [49/51]
3	NaF	33 [61/39]
4	KF	35 [51/49]
5	TBAF	not detected
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	52 [52/48]
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	29 [59/41]
8	DABCO	33 [33/67]
9	DMAP	26 [62/38]
10	pyridine	31 [48/52]
11	DBU	3 [0/100]
12	TMG	3 [0/100]
13	TBD	not detected
14	none	24 [67/33]
15	CsF (0.5 eq)	64 [56/44]
16	CsF (2.0 eq)	62 [56/44]

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7aa**/**8aa** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7aa** and enamine **8aa** was shown.

#### § 1.2.4. 溶媒の検討

溶媒の検討を行った。トルエン以外のベンゼン系溶媒を用いた場合、中程度の収率で目的物が得られた(entry 2-6)。一方で、極性の高い DMA や DMSO、アセトニトリルを用いた場合では反応は進行しなかった(entry 7-9)。エーテル系溶媒を用いた場合では中程度の収率となり、このときエナミンが多く生成する結果となった(entry 10-11)。また、THF や IPA を用いた場合では反応は進行しなかった(entry 12-13)。最も良好な収率を与えたトルエンの溶媒量を検討したところ、溶媒量を 0.5 mL に減らした場合、収率の低下が見られた(entry 14)。しかしながら、溶媒量を増やすことで収率が向上する傾向が見られ、2 mL では合計収率 67% で目的物が得られた(entry 16)。溶媒量が多い際に収率向上が見られたことから、濃度が低くなることでフェニルアセチレンの多量化などの副反応が抑制されたと考えている。よって、トルエン 2 mL を最適条件とした(entry 16)。

**Table 1.13.** Screening of solvents

$\text{Ph-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-Ph}$  +  $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_{13}$

5 mol % **1a**  
 10 mol %  $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$   
 1 equiv CsF  
 solvent 1 mL, 120 °C, 12 h

$\text{Ph-CH=CH-N-C}_6\text{H}_{13}$  +  $\text{Ph-CH=CH-NH-C}_6\text{H}_{13}$

*imine* **7aa** + *enamine* **8aa**

**6a** 2 equiv      **3a** 1 mmol

entry	solvent	NMR yields of <b>7aa</b> and <b>8aa</b> (%) [ <b>7aa/8aa</b> ] <sup>a</sup>
1	toluene	65 [57/43]
2	benzene	59 [56/44]
3	<i>p</i> -xylene	58 [55/45]
4	mesitylene	59 [56/44]
5	<i>o</i> -dichlorobenzene	59 [53/47]
6	PhCF <sub>3</sub>	50 [60/40]
7	DMA	not detected
8	DMSO	not detected
9	MeCN	not detected
10	1,4-dioxane	57 [26/74]
11	CPME	62 [48/52]
12 <sup>b</sup>	THF	not detected
13	IPA (100 °C)	not detected
14	toluene (0.5 mL)	58 [60/40]
15	toluene (1.5 mL)	65 [57/43]
<b>16</b>	<b>toluene (2.0 mL)</b>	<b>67 [58/42]</b>
17 <sup>b</sup>	toluene (2.0 mL)	64 [59/41]
18 <sup>b</sup>	toluene (2.5 mL)	65 [58/42]

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7aa/8aa** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7aa** and enamine **8aa** was shown.

<sup>b</sup> 10 mL Schlenk flask was used.





### § 1.2.6. 反応温度/反応時間の検討-(2)

用いる芳香族末端アルキンの当量を変更したので、改めて最適な反応温度と反応時間の検討を行った。120 °Cで反応時間を6時間に短縮した場合、12時間の場合と同じ結果となった(entry 2)。そこで反応温度を130 °Cとし、反応時間を6時間にした場合、向上が見られ78%となった(entry 3)。さらに反応時間を短縮したところ、2時間では合計収率82%で目的物が得られた(entry 5)。一方で反応温度を下げて時間延長を行った場合、わずかに収率が低下した(entry 7-8)。以上より、130 °C、2時間を最適条件とした(entry 5)。

**Table 1.15.** Further optimization of reaction temperature and time for the reaction of arylacetylenes

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (6a) 3 equiv		+	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ (3a) 1 mmol	5 mol % <b>1a</b> 10 mol % $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ 1 equiv CsF toluene 2 mL, temp, time	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ (imine 7aa)	+	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ (enamine 8aa)
entry	temp (°C)	time (h)	NMR yields of <b>7aa</b> and <b>8aa</b> (%) [ <b>7aa/8aa</b> ] <sup>a</sup>				
1	120	12	76 [57/43]				
2	120	6	76 [57/43]				
3	130	6	78 [58/42]				
4	130	3	79 [58/42]				
5	<b>130</b>	<b>2</b>	<b>82 [56/44]</b>				
6	130	1	79 [53/47]				
7	100	24	73 [55/45]				
8	80	24	74 [53/47]				

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7aa/8aa** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7aa** and enamine **8aa** was shown.

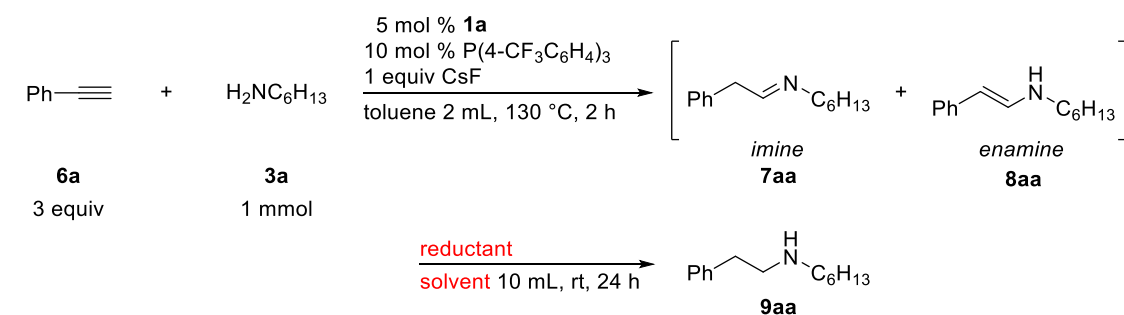
溶媒量 (Table 1.13、p34 参照)、フェニルアセチレンの当量 (Table 1.14、p35 参照)、反応温度/反応時間 (Table 1.15)の結果から示唆されるのが、フェニルアセチレンは反応性が高く、副反応として多量化が進行しやすいことである。目的の反応を効率よく進行させるためには、

- 1) 副反応を抑制するために溶媒量を上げ濃度を下げる
- 2) 触媒が失活しない範囲でフェニルアセチレンを過剰量用いることが必要と考えている。

### § 1.2.7. 還元条件の検討

得られるアルジミンやエナミンは空气中で加水分解を受けやすく単離段階での安定性が不十分であったため、還元により第二級アミンに変換することで単離した。まず反応終了後に溶媒交換を行い、メタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを反応させることで、良好な収率で対応する還元体が得られた(entry 1)。なお当量を増やしても収率向上は見られなかった(entry 2)。一方、エーテルや DCE を用いた場合には中程度の収率に留まった(entry 3-4)。シアン水素化ホウ素ナトリウムやトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの還元剤を用いた場合には収率 63-67%で還元体を与えた(entry 5-7)。これらのことから、7.5 当量の水素化ホウ素ナトリウムとメタノールを用いる条件を最適条件とした(entry 1)。

**Table 1.16.** Optimization of conditions for the reduction of the anti-Markovnikov hydroamination product derived from arylacetylenes



entry	reductant	equiv	solvent	NMR yield of <b>9aa</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>NaBH<sub>4</sub></b>	<b>7.5</b>	<b>MeOH</b>	<b>77 (69)<sup>b</sup></b>
2	NaBH <sub>4</sub>	10	MeOH	72
3	NaBH <sub>4</sub>	7.5	Et <sub>2</sub> O	57
4	NaBH <sub>4</sub>	7.5	DCE	58
5	NaBH <sub>3</sub> CN	7.5	MeOH	63
6	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	7.5	THF	67
7	LiBH <sub>4</sub>	7.5	MeOH	65

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> Isolated yield.

### § 1.2.8. 芳香族末端アルキンの基質適用範囲の検討

得られた最適条件を用いて、各種芳香族末端アルキンを用いて反応を行った。芳香環上にメチル基をもつ場合、いずれも良好な NMR 収率で対応するアルジミン **7** やエナミン **8** が生成した。続く還元も良好に進行し、アミン **9** を収率 60~65% で与えた (entry 2-4)。しかしながら 2 位と 6 位にメチル基をもつ場合は立体障害が大きいいためか、反応はほとんど進行しなかった (entry 5)。またジメチルアミノ基をもつ場合では、中程度の収率となった (entry 6)。ハロゲン基をもつ場合も問題なく反応は進行し、特に電子求引基をもつ場合には電子豊富なエナミンが共鳴安定化を受けることが考えられ、その生成量が増加する結果が得られた (entry 8-9)。また、ヘテロ芳香環をもつ場合も高収率で対応する生成物が得られた (entry 10)。

**Table 1.17.** Scope of arylacetylenes

entry	<b>6</b>	<b>Ar</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	NMR yields of <b>7</b> and <b>8</b> (%) [ <b>7/8</b> ] <sup>a</sup>	<b>9</b>	yield of <b>9</b> (%)
1	<b>6a</b>	H	<b>7aa</b>	<b>8aa</b>	82 [56/44]	<b>9aa</b>	69
2	<b>6b</b>	2-Me	<b>7ba</b>	<b>8ba</b>	81 [70/30]	<b>9ba</b>	64
3	<b>6c</b>	3-Me	<b>7ca</b>	<b>8ca</b>	75 [52/48]	<b>9ca</b>	60
4	<b>6d</b>	4-Me	<b>7da</b>	<b>8da</b>	75 [52/48]	<b>9da</b>	65
5	<b>6e</b>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	<b>7ea</b>	<b>8ea</b>	9 [>99/1]	<b>9ea</b>	5
6	<b>6f</b>	4-NMe <sub>2</sub>	<b>7fa</b>	<b>8fa</b>	55 [75/25]	<b>9fa</b>	40
7	<b>6g</b>	4-F	<b>7ga</b>	<b>8ga</b>	72 [54/46]	<b>9ga</b>	68
8	<b>6h</b>	4-Cl	<b>7ha</b>	<b>8ha</b>	63 [37/63]	<b>9ha</b>	58
9	<b>6i</b>	4-Br	<b>7ia</b>	<b>8ia</b>	60 [30/70]	<b>9ia</b>	44
10	<b>6j</b>		<b>7ja</b>	<b>8ja</b>	78 [60/40]	<b>9ja</b>	57

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7/8** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7** and enamine **8** was shown.

### § 1.2.9. 脂肪族第一級アミンの基質適用範囲の検討

続けて脂肪族第一級アミンの検討を行った。アルキル基の長さを変化させても影響はほとんどなく、高収率で対応するアルジミン **7** やエナミン **8**、および還元体 **9** が得られた(entry 1-2)。82 °Cと沸点が低いネオペンチル基をもつ場合では反応性の低下が見られたが(entry 3)、シクロオクチル基をもつ場合には立体的な影響をほぼ受けることなく高収率で対応する生成物が得られた(entry 4)。ベンジル基やチオエーテル基をもつ場合にも良好な収率で対応する生成物が得られた(entry 5-6)。アミノアルコール **3h** を用いた場合、水酸基は反応せずにアミノ基のみが選択的に反応し、良好な収率で対応する生成物を与えた(entry 7)。各種置換基を有するフェネチルアミン類も良好な収率で対応する **7** や **8**、および **9** を与えている(entry 8-12)。この様に、本ヒドロアミノ化反応は高い官能基許容性を有していることがわかった。

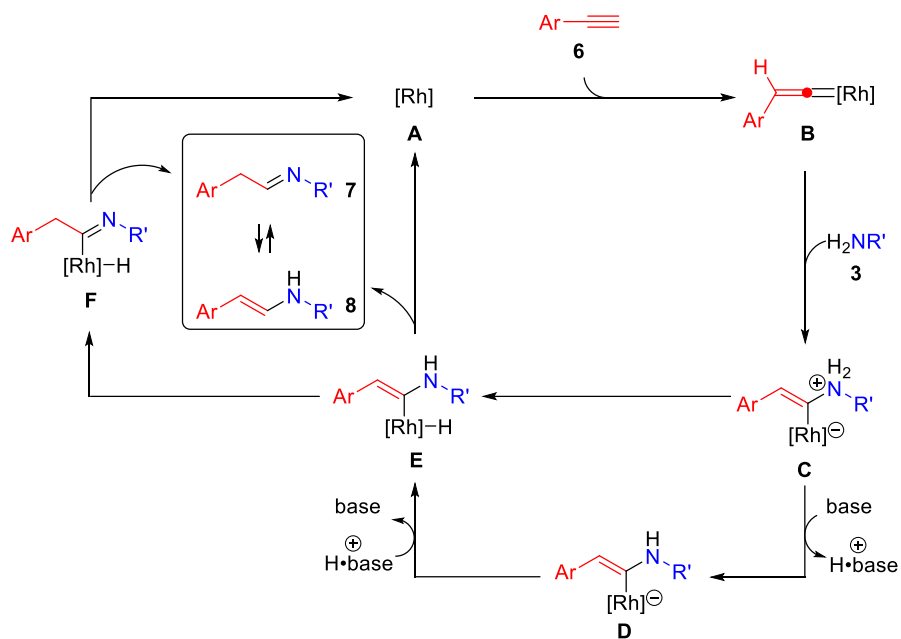
**Table 1.18.** Scope of aliphatic primary amines

entry	<b>3</b>	<b>R'</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	NMR yields of <b>7</b> and <b>8</b> (%) [ <b>7/8</b> ] <sup>a</sup>	<b>9</b>	yield of <b>9</b> (%)
1	<b>3b</b>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	<b>7ab</b>	<b>8ab</b>	82 [48/52]	<b>9ab</b>	70
2	<b>3c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>7ac</b>	<b>8ac</b>	82 [51/49]	<b>9ac</b>	70
3	<b>3d</b>	CH <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<b>7ad</b>	<b>8ad</b>	55 [67/33]	<b>9ad</b>	50
4	<b>3e</b>	<i>c</i> -oct	<b>7ae</b>	<b>8ae</b>	83 [53/47]	<b>9ae</b>	72
5	<b>3f</b>	Bn	<b>7af</b>	<b>8af</b>	60 [50/50]	<b>9af</b>	51
6	<b>3g</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SMe	<b>7ag</b>	<b>8ag</b>	74 [58/42]	<b>9ag</b>	61
7	<b>3h</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	<b>7ah</b>	<b>8ah</b>	72 [60/40]	<b>9ah</b>	65
8	<b>3i</b>	<b>X</b> = H	<b>7ai</b>	<b>8ai</b>	74 [53/47]	<b>9ai</b>	67
9	<b>3j</b>	Me	<b>7aj</b>	<b>8aj</b>	85 [51/49]	<b>9aj</b>	63
10	<b>3k</b>	OMe	<b>7ak</b>	<b>8ak</b>	76 [46/54]	<b>9ak</b>	61
11	<b>3l</b>	Br	<b>7al</b>	<b>8al</b>	76 [63/37]	<b>9al</b>	61
12	<b>3m</b>	CF <sub>3</sub>	<b>7am</b>	<b>8am</b>	51 [47/53]	<b>9am</b>	47

<sup>a</sup> Yields and the ratio of **7/8** were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of aldimine **7** and enamine **8** was shown.

§ 1.2.10. 推定反応機構

推定反応機構を **Figure 1.4** に示す。芳香族末端アルキンを用いた場合でも、脂肪族末端アルキンの反応(**Figure 1.3**, p28 参照)と同様の機構で進行すると考えられる。また有機塩基など、添加剤の塩基性が強い場合には収率が低下していた。これは、アニオン性中間体 **D** が芳香環による安定化を受けることで再プロトン化を受けにくくなるためと考えられ、そのため反応の進行が阻害されたと考えられる。



**Figure 1.4.** Proposed reaction mechanism for the reaction of arylacetylenes with aliphatic primary amines

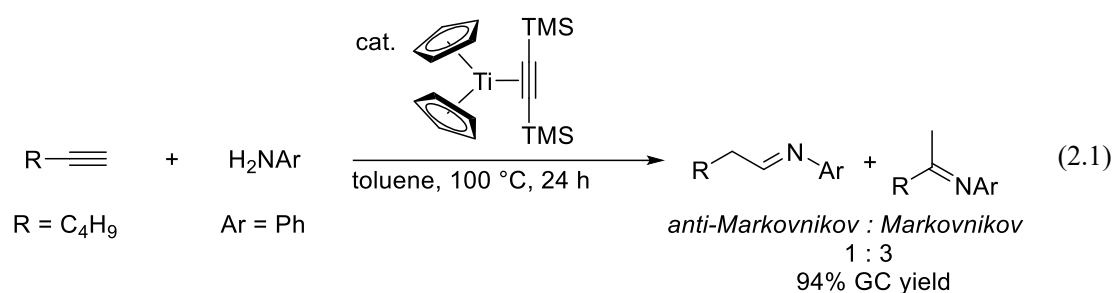
## 結言

第 1 章では、脂肪族末端アルキン **2** や芳香族末端アルキン **6** に対する脂肪族第一級アミン **3** の逆 Markovnikov 型付加反応による、アルジミンやエナミンへの効率的な変換法を確立した。脂肪族末端アルキン **2** を用いた場合にはアルジミン **4** が単一の生成物で得られ、芳香族末端アルキン **6** を用いた場合にはアルジミン **7** とエナミン **8** の混合物として生成物が得られた。いずれの化合物も単離時における安定性が低いため、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し第二級アミン **5** および **9** に変換することで単離した。従来広く用いられてきたチタンをはじめとする前周期遷移金属触媒を用いる触媒系に対し、本触媒系は非常に高い官能基許容性を有しており、水酸基やチオエーテル基、ハロゲン基などをもつ基質に対しても適用することができた。

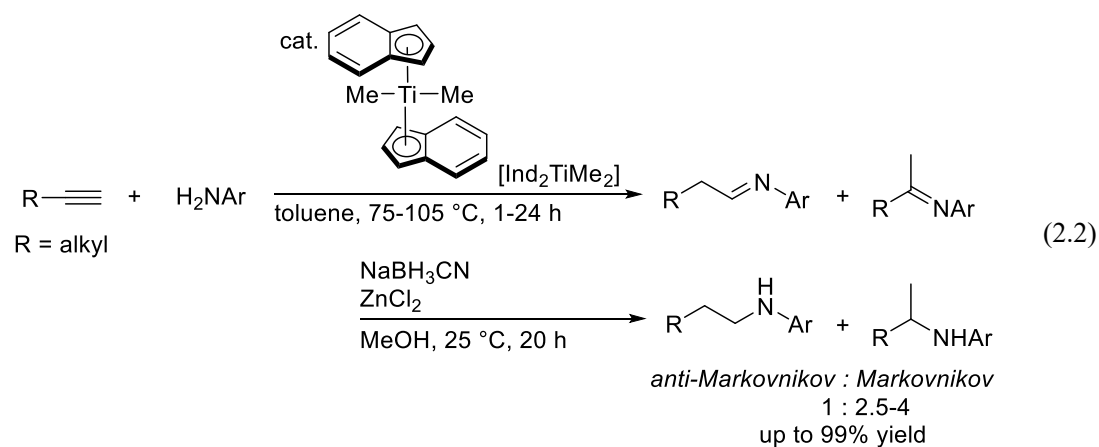
## 第2章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキンに対する芳香族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発

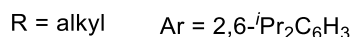
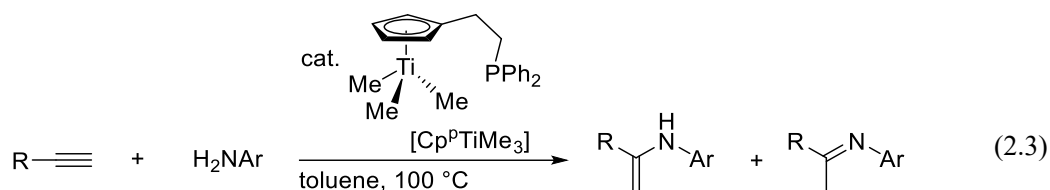
### 緒言

末端アルキン類に対する芳香族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応は多く検討がなされているが、用いる基質によっては Markovnikov 配向で付加が進行した生成物が主生成物となる場合が多く、その選択性の制御が課題である。例えば Beller らは 2002 年に脂肪族末端アルキンと第一級アミンの反応として、 $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\eta^2\text{-Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3)]$ 触媒を用いた反応を報告している。この場合では脂肪族第一級アミンは逆 Markovnikov 型生成物を選択的に与える一方、アニリン類を用いた場合には選択性が逆転し Markovnikov 型生成物が主生成物として得られている(eq. 2.1)<sup>20a</sup>。

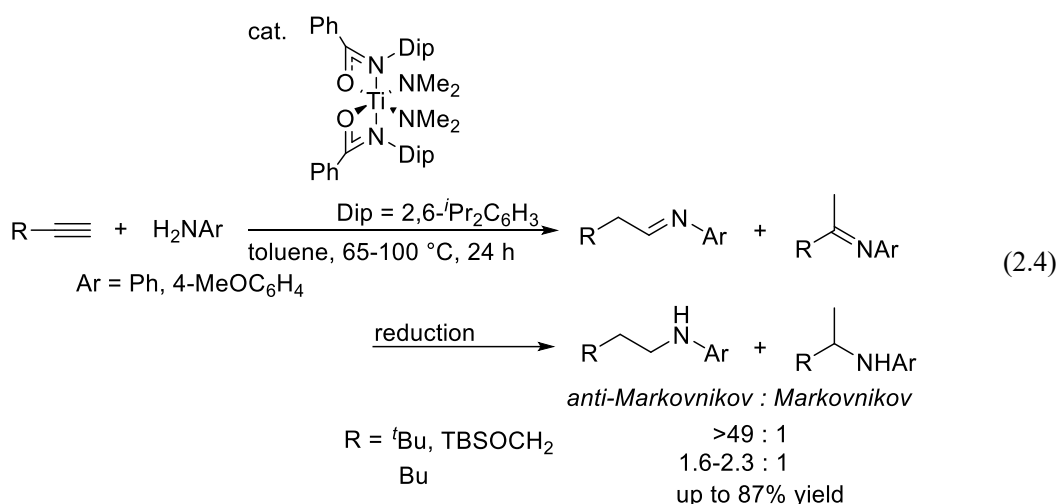


Doye らは $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$ 触媒を用いた反応(eq. 2.2)<sup>19b</sup>、Esteruelas らは $[\text{Cp}^*\text{TiMe}_3]$ 触媒を用いた反応(eq. 2.3)<sup>22a</sup>を報告しており、これらの場合でもアニリン類を用いると Markovnikov 型生成物が主生成物となっている。





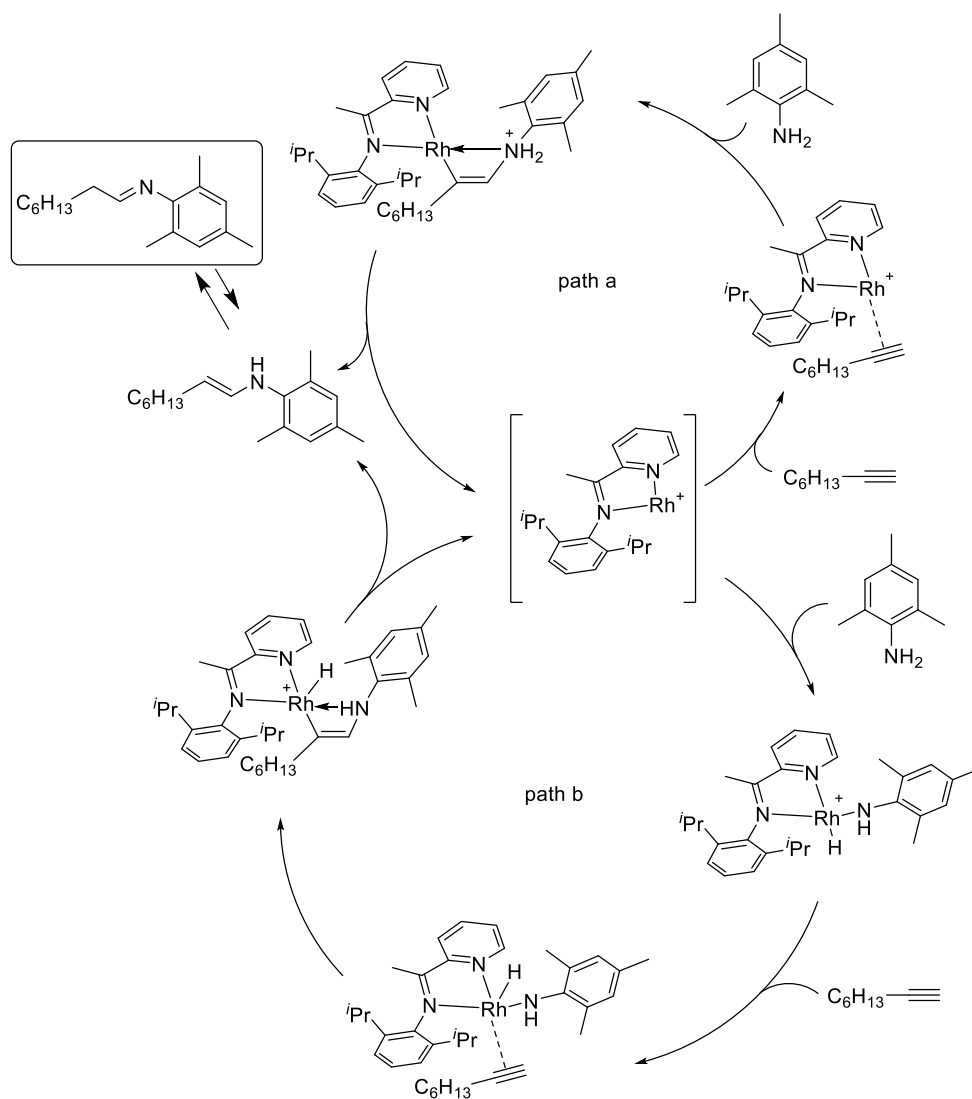
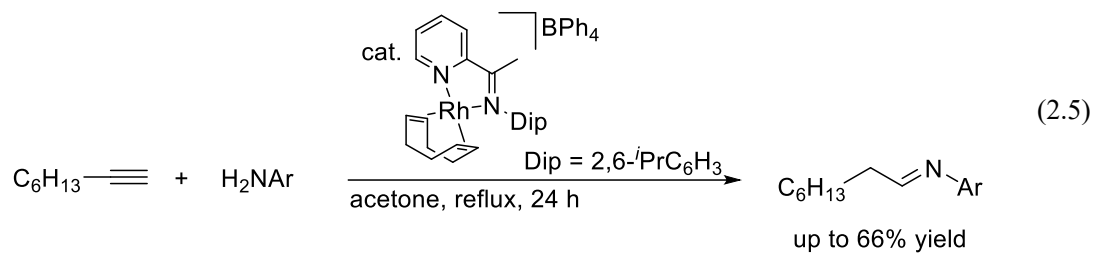
以上のように前周期遷移金属のチタン触媒を用いるとほとんどの場合、脂肪族末端アルキン類とアニリン類の反応では Markovnikov 型生成物が得られる。しかしながら、2014 年に Schafer らはビスアミダートチタニウム-ビスアミドチタン触媒を用いた反応において、脂肪族末端アルキン類へのアニリン類の付加が逆 Markovnikov 型で選択的に進行することを報告している(eq. 2.4)<sup>21c</sup>。



Schafer らの系は高選択的かつ高収率で対応するアルジミンを与える数少ない例であるが、水酸基やエステル基、シアノ基、ハロゲン基といった極性官能基を有する基質の適用には至っておらず、官能基許容性の観点などからも課題が残されている。

より高い官能基許容性が期待される後周期遷移金属触媒を用いた脂肪族末端アルキンに対するアニリン類の逆 Markovnikov 型付加反応は、2009 年に Alonso-Moreno と Otero らによってケチミン配位子をもつロジウム触媒を用いた反応が報告されている(eq. 2.5)<sup>23</sup>。この反応は逆 Markovnikov 型生成物のみを中程度の収率で選択的に与えており、メチル基などの電子供与性基、ブromo基などをもつアニリン類が用いられているが、脂肪族末端アルキンは 1-オクチンのみに限定されている。この反応系では、初めにアルキンが活性化される経路(path a)とアミンが活性化される経路(path b)の二つが想定されている(Figure 2.1)。





**Figure 2.1.** Proposed mechanisms for anti-Markovnikov hydroamination catalyzed by  $[\text{Rh}(\text{N-N})(\text{cod})][\text{BPh}_4]$

筆者は第 1 章の検討で用いたキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** とホスフィン配位子、塩基を組み合わせた触媒系を、脂肪族末端アルキンとアニリン類との反応にも適用することで基質適用範囲が広い手法にできるのではないかと考えた。本触媒系に対し塩基などを適切に組み合わせることで、脂肪族第一級アミンに比べ求核性が低下する芳香族第一級アミンの適用を目指し研究に着手した。

第1節 脂肪族末端アルキンに対する芳香族第一級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発

§ 2.1. 初期検討

脂肪族末端アルキン **2** と脂肪族第一級アミン **3** の反応における最適条件を用いてアニリン **10a** との反応を検討した。アルキンとして1-オクチン **2a** を用いた際、目的の付加生成物 **11aa** が GCMS 解析により痕跡量確認された(entry 1)。そこで反応性の向上を目指してホスフィン配位子の検討を行ったところ、トリシクロヘキシルホスフィンやトリス(4-メトキシフェニル)ホスフィンを用いた場合には反応は進行しなかった(entry 2-3)。また有機塩基のトリエチルアミンを用いた場合、反応は進行しなかったが(entry 4)、DBU を用いた場合には収率 47%で **11aa** が得られた(entry 5)。塩基非存在下では反応は進行せず(entry 6)、さらにエーテル系溶媒の THF を用いた場合や(entry 7)アセトンを用いた場合も生成物は得られなかった(entry 8)。反応温度を高くしても生成物は得られなかった(entry 9-10)。以上より、反応が進行した DBU を用いて以降の検討を行った(entry 5)。

Table 2.1. Initial attempts

entry	variation from standard condition	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	-	trace
2	PCy <sub>3</sub> instead of P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	not detected
3	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> instead of P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	not detected
4	Et <sub>3</sub> N	not detected
<b>5</b>	<b>DBU</b>	<b>47</b>
6	without CsF	not detected
7	THF	not detected
8	acetone (50°C)	not detected
9	reflux (135°C) for 24 h	not detected
10	mesitylene (160°C) for 24 h	not detected

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

## § 2.2. ホスフィンの検討

DBU 共存下でホスフィン配位子の添加効果を調べた。電子求引性置換基をもつホスフィンを用いると 38-48%の収率となったが(entry 1-3)、より電子求引性のペンタフルオロフェニル基をもつ場合(entry 4)や、フェニル基上の 3 位と 5 位にトリフルオロフェニル基をもつ場合では収率が低下した(entry 5)。トリフェニルホスフィン(entry 6)や電子供与性置換基をもつ場合でも反応性が大きく低下した(entry 7-8)。また、トリシクロヘキシルホスフィンでは反応は進行しなかった(entry 9)。本反応も、ビニリデン錯体に対しアニリンが求核攻撃をすることで進行すると考えており、ホスフィン配位子が電子求引性置換基をもつ場合に求核攻撃が進行しやすくなると推測される。以降の検討では、最も良好な収率を与えた P(3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> を用いることとした(entry 3)

**Table 2.2.** Screening of phosphine ligands

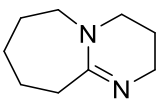
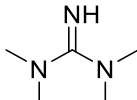
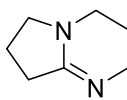
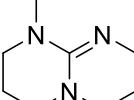
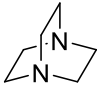
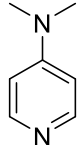
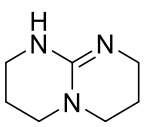
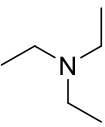

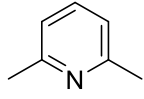
$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv + \text{H}_2\text{NPh}$		$\xrightarrow[\text{toluene 1 mL, 100 }^\circ\text{C, 12 h}]{\substack{5 \text{ mol } \% \mathbf{1a} \\ 10 \text{ mol } \% \text{ phosphine} \\ 1 \text{ equiv DBU}}}$	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—Ph}$
<b>2a</b>	<b>10a</b>		<b>11aa</b>
2 equiv	1 mmol		
entry	phosphine	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>a</sup>	
1	P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	47	
2	P(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	38	
<b>3</b>	<b>P(3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub></b>	<b>48</b>	
4	PPh <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	20	
5	P{3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	3	
6	PPh <sub>3</sub>	24	
7	P(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	17	
8	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	17	
9	PCy <sub>3</sub>	not detected	

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

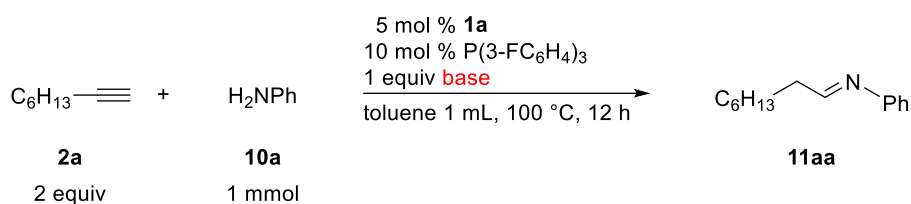
### § 2.3. 塩基の検討

添加する塩基の検討を行った。DBU 以外の有機塩基を検討したところ、TMG や DBN を用いた場合収率の向上が見られた(entry 2-3)。MTBD や DABCO を用いた場合、反応は進行したものの低収率に留まった(entry 4-5)。DMAP や TBD を用いた場合では反応はほとんど進行せず(entry 6-7)、トリエチルアミンやピリジン、2,6-ルチジンを用いた場合では反応は進行しなかった(entry 8-10)。次に無機塩基を検討した。様々なフッ化物塩を用いたが、痕跡量の **11aa** が GCMS 解析により検出されるのみであった(entry 11-14)。炭酸塩や炭酸水素塩を用いた場合も反応性の向上は見られなかった(entry 15-18)。反応進行のために強塩基性が必要であることから(**Table 2.3**)、これらの塩基がアニリンと相互作用することでアニリン窒素の求核性が向上しているものと考えられる。詳細は§ 2.12. 推定反応機構にて述べる(**Figure 2.2**, p59 参照)。さらに、最も効果的だった TMG の当量を減らした場合には収率が低下し(entry 20-21)、2 当量以上に増やしても向上は見られなかった(entry 22-23)。以上より、1 当量の TMG を用いる条件を最適とした(entry 2)。

**Table 2.3.** Organic bases and  $pK_{aH}$  values<sup>24</sup>

base					
	DBU	TMG	DBN	MTBD	DABCO
$pK_{aH}$ (DMSO)	13.9 <sup>a</sup>	13.2 <sup>c</sup>	13.4 ± 1.2 <sup>d,e</sup>	14.8 ± 1.2 <sup>d,e</sup>	8.9 <sup>f</sup>
$pK_{aH}$ (MeCN)	24.33 <sup>b</sup>	23.3 <sup>c</sup>	23.79 <sup>b</sup>	25.44 <sup>b</sup>	18.29 <sup>g</sup>
base					
	DMAP	TBD	TEA	pyridine	2,6-lutidine
$pK_{aH}$ (DMSO)	-	15.3 ± 1.2 <sup>d,e</sup>	9.0 <sup>c</sup>	3.4 <sup>c</sup>	4.5 <sup>j</sup>
$pK_{aH}$ (MeCN)	17.74 <sup>h</sup>	26.03 <sup>i</sup>	18.82 <sup>i</sup>	12.33 <sup>g</sup>	14.13 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> ref 24a. <sup>b</sup> ref 24b. <sup>c</sup> ref 24c. <sup>d</sup> ref 24d. <sup>e</sup> Estimated values. <sup>f</sup> ref 24e. <sup>g</sup> ref 24f. <sup>h</sup> ref 24g. <sup>i</sup> ref 24h. <sup>j</sup> ref 24i.

**Table 2.4.** Screening of bases

entry	base	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	DBU	48
<b>2</b>	<b>TMG</b>	<b>51</b>
3	DBN	49
4	MTBD	28
5	DABCO	25
6	DMAP	4
7	TBD	trace
8 <sup>b</sup>	Et <sub>3</sub> N	not detected
9 <sup>b</sup>	pyridine	not detected
10	2,6-lutidine	not detected
11	LiF	trace
12	NaF	trace
13	KF	ttrace
14	CsF	trace
15	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	trace
16	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	trace
17	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2
18	CsHCO <sub>3</sub>	13
19	w/o base	not detected
20	TMG (0.25 equiv)	35
21	TMG (0.5 equiv)	47
22	TMG (2.0 equiv)	50
23	TMG (3.0 equiv)	51

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> was used.

## § 2.4. 触媒量の検討

触媒量の検討を行った。触媒量を 5 mol %から 7.5 mol %に増やすことで、収率は 56%に向上した(entry 2)。一方で、10 mol %、15 mol %と増やした場合、収率は下がる結果となった(entry 3-4)。このとき、アルキンの多量体の生成量が増加していたことから、触媒量増加に伴いアルキンのみでの反応が早く進行してしまい、原料となる基質の減少と触媒の失活が起こったと考えられる。以上より、触媒量 7.5 mol %を最適条件とした(entry 2)。

**Table 2.5.** Screening of catalyst loading

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$ <b>2a</b> 2 equiv	+	$\text{H}_2\text{NPh}$ <b>10a</b> 1 mmol	$\xrightarrow[\text{toluene 1 mL, 100 }^\circ\text{C, 12 h}]{\begin{array}{l} \text{x mol \% } \mathbf{1a} \\ \text{P(3-FC}_6\text{H}_4)_3 \text{ (2 equiv to } \mathbf{1a}) \\ \text{1 equiv TMG} \end{array}}$	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—Ph}$ <b>11aa</b>
entry	x (mol %) <b>1a</b>	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>a</sup>		
1	5	51		
<b>2</b>	<b>7.5</b>	<b>56</b>		
3	10	55		
4	15	44		

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

## § 2.5. 溶媒の検討

溶媒の検討を行った。トルエン以外のベンゼン系溶媒を検討したところ、ベンゼンでは収率 38%に低下し(entry 2)、*o*-ジクロロベンゼンでは 41% (entry 3)、メシチレンでは 50% (entry 4)、トリフルオロトルエンの場合では 45% (entry 5)と中程度に留まった。極性の高い溶媒を用いた場合、いずれも大きく収率の低下が見られた(entry 6-11)。エーテル系溶媒を用いた場合、トルエンの収率を超えることはなく収率は 23-48%となった(entry 12-15)。また、無極性のヘキサンを用いた場合は溶解性が悪く(entry 16)、各種混合溶媒を用いた場合も収率は向上しなかった(entry 17-18)。以上より、entry 1 のトルエンを最適溶媒とした。

**Table 2.6.** Screening of solvents

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$ + $\text{H}_2\text{NPh}$		7.5 mol % <b>1a</b> 15 mol % P(3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> 1 equiv TMG solvent 1 mL, 100 °C, 12 h	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—Ph}$
<b>2a</b>	<b>10a</b>		<b>11aa</b>
2 equiv	1 mmol		
entry	solvent	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>a</sup>	
<b>1</b>	<b>toluene</b>	<b>56</b>	
2 <sup>b</sup>	benzene	38	
3	<i>o</i> -dichlorobenzene	41	
4	mesitylene	50	
5	PhCF <sub>3</sub>	45	
6 <sup>b</sup>	DMA	24	
7	DMSO	25	
8	MeCN	29	
9 <sup>c</sup>	AcOEt (reflux)	23	
10	NMP	29	
11	IPA	26	
12	1,4-dioxane	41	
13	CPME	48	
14	MTHP	47	
15 <sup>c</sup>	THF (reflux)	23	
16 <sup>c</sup>	hexane (reflux)	33	
17	toluene/CPME = 1:1	41	
18 <sup>c</sup>	acetone/mesitylene = 1:1	34	

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> 5 mol % **1a**, 10 mol % P(3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>. <sup>c</sup> 10 mL Schlenk flask was used.



## § 2.6. 溶媒量と反応容器の検討

続いて、最適溶媒であるトルエンの溶媒量の検討を行った。溶媒量を 0.75 mL に減らすと収率の低下が見られた一方で(entry 1)、1.5 mL に増やすことで向上が見られ収率は 61% となった(entry 3)。しかし、反応容器として 7 mL 締め込み管を用いて heating block (東京理化学器械製 Chemi Station PPS-5511 型)を用いて加熱していたことから、溶媒量を増やすことで反応容器全体に十分な加熱が及んでいない可能性が考えられた。そこで、entry 6 以降では、反応容器と加熱撹拌方法の検討も兼ねて検討を行った。

溶媒量を 2 mL として、7 mL 締め込み管とオイルバスを用いた場合、向上は見られなかった(entry 6)。そこで、21 mL 締め込み管とオイルバスを用いて検討を行ったが、同様の結果となった(entry 7)。これらの結果から、より密閉性が高く窒素雰囲気条件を維持できる 10 mL シュレンク管を反応容器として用いたところ、収率が 63%に向上した(entry 8)。溶媒量を 2 mL よりも増やしてもこれ以上の向上は見られなかった(entry 9-10)。以上より、以降の検討では、トルエン 2 mL、10 mL シュレンク管を反応容器として用い、オイルバス中で加熱する条件を最適条件とした(entry 8)。

**Table 2.7.** Screening of solvent volume and reaction vessels

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$ + $\text{H}_2\text{NPh}$ <b>2a</b> <b>10a</b> 2 equiv                      1 mmol		7.5 mol % <b>1a</b> 15 mol % $\text{P}(\text{3-FC}_6\text{H}_4)_3$ 1 equiv TMG toluene, 100 °C, 12 h	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—Ph}$ <b>11aa</b>
entry	toluene (mL)	reaction vessel	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	0.75	7 mL sealed tube	50
2	1.0	7 mL sealed tube	56
3	1.5	7 mL sealed tube	61
4	1.75	7 mL sealed tube	60
5	2.0	7 mL sealed tube	55
6 <sup>b</sup>	2.0	7 mL sealed tube	47
7 <sup>b</sup>	2.0	20 mL sealed tube	52
<b>8<sup>b</sup></b>	<b>2.0</b>	<b>10 mL Schlenk flask</b>	<b>63</b>
9 <sup>b</sup>	2.5	10 mL Schlenk flask	60
10 <sup>b</sup>	3.0	10 mL Schlenk flask	60

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> An oil bath was used.

## § 2.7. アルキン当量の検討

用いる 1-オクチン **2a** の当量関係の検討を行った。**2a** を 1.5 当量とした場合、収率は 43% に低下した(entry 2)。反応を 2 当量で行った際も、副生成物である多量体の生成が確認されており(entry 1)、目的の反応を効率よく進行させるためには 1-オクチンを過剰量用いる必要があると考えられる。そこで、1-オクチンの当量を 3 当量を増やしたところ、72%で **11aa** が得られた(entry 3)。さらに 4 当量まで増やした場合、若干であるが収率は向上した(entry 4)。一方で 5 当量にまで増やすと、多量体の生成量が増えてしまい反応の効率は低下した(entry 5)。以上より、1-オクチン **1a** を 4 当量用いる条件を最適条件とした(entry 4)。

**Table 2.8.** Optimization of equivalent of 1-octyne<sup>a</sup>

entry	<b>2a</b> (equiv)	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>b</sup>
1	1.5	43
2	2.0	63
3	3	72
<b>4</b>	<b>4</b>	<b>75</b>
5	5	70

<sup>a</sup> Reaction was performed using 10 mL Schlenk flask in an oil bath.

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

## § 2.8. 反応温度/反応時間の検討

反応温度の検討を行ったところ、90 °Cに降温すると収率が低下し(entry 2)、110 °Cに昇温した場合も収率の向上は見られなかった(entry 3)。続けて100 °Cの下で反応時間の検討を行った。反応時間を6時間に短縮すると収率が低下したが(entry 4)、24時間に延長した場合も向上は見られなかった(entry 5)。以上より、entry 1の100 °C、12時間の条件を最適条件とした。

なお、反応終了後の混合物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルから、生成物であるアルジミンの異性体のエナミンと考えられるシグナルが確認された。このエナミンは末端アルキンと第二級アミンとの反応で得られるエナミンに比べはるかに不安定であると考えられ、単離・同定には至っていない。エナミンが生成していることについての確証はないものの、反応系中において生成物のアルジミンとエナミンの平衡が存在しており、反応温度によってエナミン側に平衡が偏った結果、目的のアルジミンの生成量が変化したのではないかと推測している。

**Table 2.9.** Optimization of reaction temperature and time<sup>a</sup>

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$	+	$\text{H}_2\text{NPh}$	$\xrightarrow[\text{toluene 2 mL, temp, time}]{\begin{array}{l} 7.5 \text{ mol \% } \mathbf{1a} \\ 15 \text{ mol \% } \text{P(3-FC}_6\text{H}_4\text{)}_3 \\ 1 \text{ equiv TMG} \end{array}}$	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—N—Ph}$
<b>2a</b> 4 equiv		<b>10a</b> 1 mmol		<b>11aa</b>

entry	temp (°C)	time (h)	NMR yield of <b>11aa</b> (%) <sup>b</sup>
<b>1</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>75</b>
2	90	12	65
3	110	12	64
4	100	6	54
5	100	24	65

<sup>a</sup> Reaction was performed using 10 mL Schlenk flask in an oil bath.

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

## § 2.9. 還元条件の検討

脂肪族第一級アミン **3** を用いた際の還元条件を芳香族第一級アミン **10** の反応にも適用したところ、還元体 **12aa** の単離収率は低下する結果となった(entry 1)。そこで、改めて還元条件を検討した。

まず各種還元剤の検討を行ったところ、水素化ホウ素リチウムやシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いた場合に同様の収率を与えた(entry 2-4)。続けて、水素化ホウ素ナトリウムを用いて溶媒を検討したところ、メタノールを用いた場合に収率 56% で還元体が得られた(entry 5)。ジエチルエーテルや THF などのエーテル系溶媒を用いた場合では収率は低下する結果となった(entry 6-7)。ジクロロエタンとメタノールの混合溶媒を用いた場合では収率 68% に向上したが(entry 8)、還元剤の添加量を増やしても向上は見られなかった(entry 9)。以上より、1,2-ジクロロエタンとメタノールの混合溶液中、7.5 当量の水素化ホウ素ナトリウムを用いる条件を最適条件とした(entry 8)。

**Table 2.10.** Optimization of conditions for the reduction of the anti-Markovnikov hydroamination product derived from alkylacetylenes and anilines<sup>a</sup>

entry	reductant	equiv	solvent	yield of <b>12aa</b> (%)
1	NaBH <sub>4</sub>	7.5	DCE	44
2	LiBH <sub>4</sub>	7.5	DCE	42
3	NaBH <sub>3</sub> CN	7.5	DCE	36
4	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	7.5	DCE	44
5	NaBH <sub>4</sub>	7.5	MeOH	56
6	NaBH <sub>4</sub>	7.5	Et <sub>2</sub> O	32
7	NaBH <sub>4</sub>	7.5	THF	37
<b>8</b>	<b>NaBH<sub>4</sub></b>	<b>7.5</b>	<b>MeOH:DCE = 1:1</b>	<b>68</b>
9	NaBH <sub>4</sub>	10	MeOH:DCE = 1:1	66

<sup>a</sup> Reaction was performed using 10 mL Schlenk flask in an oil bath.

### § 2.10. 末端アルキンの基質適用範囲の検討

得られた最適条件下において、各種脂肪族末端アルキンの検討を行った。立体的に嵩高いシクロヘキシル基をもつ場合には良好に反応が進行した(entry 3)。ビニル基をもつ **2h** との反応では、アルケン部位は損なわれることなく付加反応が進行した(entry 3)。シアノ基やエステル基などをもつ場合には中程度の収率となったものの(entry 4-5)、THP 保護したアルコール部位をもつ場合には良好な収率で対応する生成物を与えた(entry 6)。一方で、フェニルアセチレン **6a** を用いた場合にはアルジミンは得られず、エナミンが 10%生成するに留まった(eq. 2.6)。この時フェニルアセチレン **6a** は完全に転化しており、反応終了後の <sup>1</sup>H NMR スペクトルと GCMS 解析から、二量化や三量化が主反応として進行していたことが収率低下の要因と考えられた。その他考えられる要因については、§ 2.12. 推定反応機構(p59 参照)にて述べる。

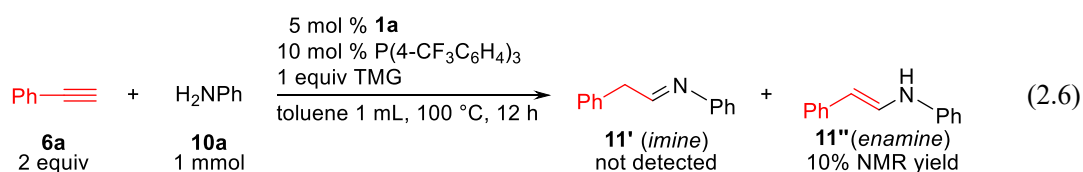
**Table 2.11.** Scope of alkylacetylenes<sup>a</sup>

entry	<b>2</b>	<b>R</b>	<b>11</b>	NMR yield of <b>11</b> (%) <sup>b</sup>	<b>12</b>	yield of <b>12</b> (%)
1	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>11aa</b>	75	<b>12aa</b>	68
2	<b>2b</b>	Cy	<b>11ba</b>	- <sup>c</sup>	<b>12ba</b>	67
3	<b>2h</b>	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>11ha</b>	52	<b>12ha</b>	43
4	<b>2d</b>	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>11da</b>	44	<b>12da</b>	25
5	<b>2e</b>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>11ea</b>	51	<b>12ea</b>	31
6	<b>2g</b>	THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>11ga</b>	73	<b>12ga</b>	60

<sup>a</sup> Reaction was performed using 10 mL Schlenk flask in an oil bath.

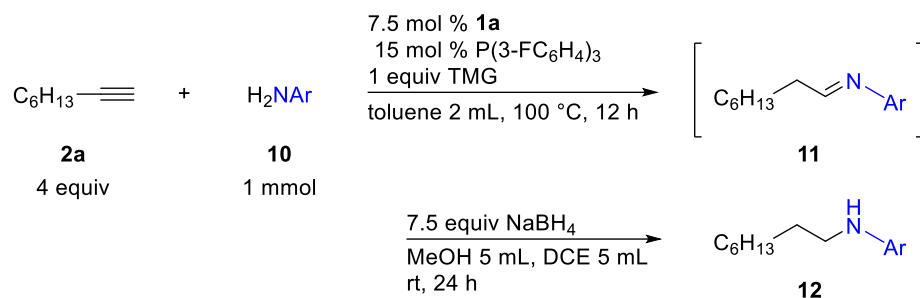
<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>c</sup> NMR yield was not determined due to significant overlap with other signals.



### § 2.11. 芳香族第一級アミンの基質適用範囲の検討

芳香環上に様々な置換基を有するアニリン類の検討を行った。メチル基を有する場合にはいずれも中程度の収率を与えたが(entry 1-4)、2位と6位が共に置換された場合には立体的な込み合いが大きいため求核攻撃が進行しにくくなることが示唆された(entry 5-6)。電子供与性が高いメトキシ基やジメチルアミノ基をもつ場合には高収率で対応するアルジミンを与えた(entry 7-8)。一方、電子求引基をもつ場合には収率が低下した。これは窒素の求核力が低下したことが原因の一つであると推測している(entry 15)。興味あることに、無保護のフェノール性水酸基をもつアニリン **10j** も良好に反応が進行し、アミノ基側のみで付加反応が進行した生成物 **11aj** を47%のNMR収率で与えた(entry 9)。パラ位またはメタ位にハロゲン基をもつ場合、アルジミンのNMR収率は44-62%となった(entry 10-14)。またナフチル基などの多環芳香環をもつ場合も良好な反応性を示した(entry 16)。

**Table 2.12.** Scope of aromatic primary amines<sup>a</sup>

entry	<b>10</b>	Ar	<b>11</b>	NMR yield of <b>11</b> (%) <sup>b</sup>	<b>12</b>	yield of <b>12</b> (%)
1	<b>10b</b>	2-Me	<b>11ab</b>	66	<b>12ab</b>	51
2	<b>10c</b>	3-Me	<b>11ac</b>	60	<b>12ac</b>	54
3	<b>10d</b>	4-Me	<b>11ad</b>	- <sup>d</sup>	<b>12ad</b>	64
4	<b>10e</b>	3,5-Me <sub>2</sub>	<b>11ae</b>	56	<b>12ae</b>	47
5	<b>10f</b>	2,6-Me <sub>2</sub>	<b>11af</b>	- <sup>d</sup>	<b>12af</b>	27
6	<b>10g</b>	2,4,6-Me <sub>3</sub>	<b>11ag</b>	- <sup>d</sup>	<b>12ag</b>	36
7	<b>10h</b>	4-OMe	<b>11ah</b>	70	<b>12ah</b>	62
8	<b>10i</b>	4-NMe <sub>2</sub>	<b>11ai</b>	71	<b>12ai</b>	54
9	<b>10j</b>	4-OH	<b>11aj</b>	47	<b>12aj</b>	46
10	<b>10k</b>	4-F	<b>11ak</b>	62	<b>12ak</b>	57
11	<b>10l</b>	4-Cl	<b>11al</b>	61	<b>12al</b>	52
12	<b>10m</b>	4-Br	<b>11am</b>	53	<b>12am</b>	50
13	<b>10n</b>	3-Br	<b>11an</b>	59	<b>12an</b>	47
14 <sup>c</sup>	<b>10o</b>	4-I	<b>11ao</b>	44	<b>12ao</b>	44
15 <sup>c</sup>	<b>10p</b>	4-EtO <sub>2</sub> C	<b>11ap</b>	34	<b>12ap</b>	28
16	<b>10q</b>	1-naphtyl	<b>11aq</b>	63	<b>12aq</b>	51

<sup>a</sup> Reaction was performed using 10 mL Schlenk flask in an oil bath.

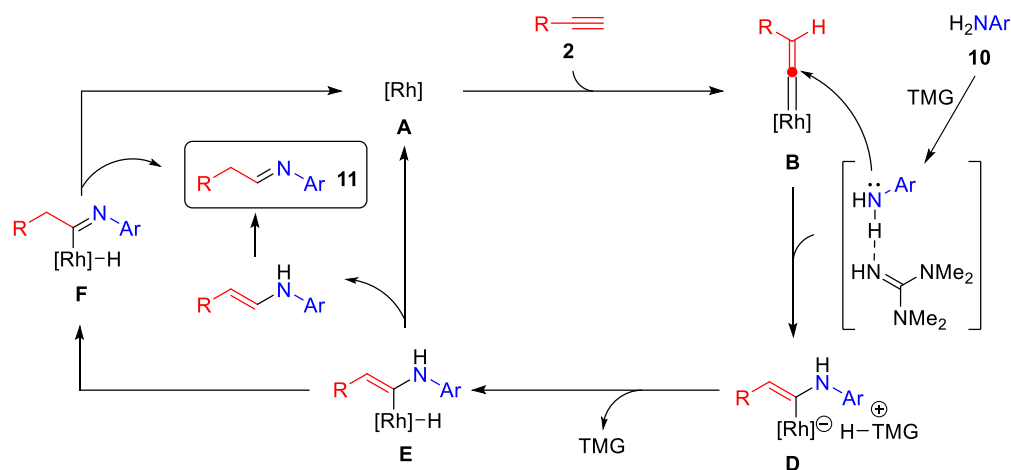
<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>c</sup> 24 h.

<sup>d</sup> NMR yield was not determined due to significant overlap with other signals.

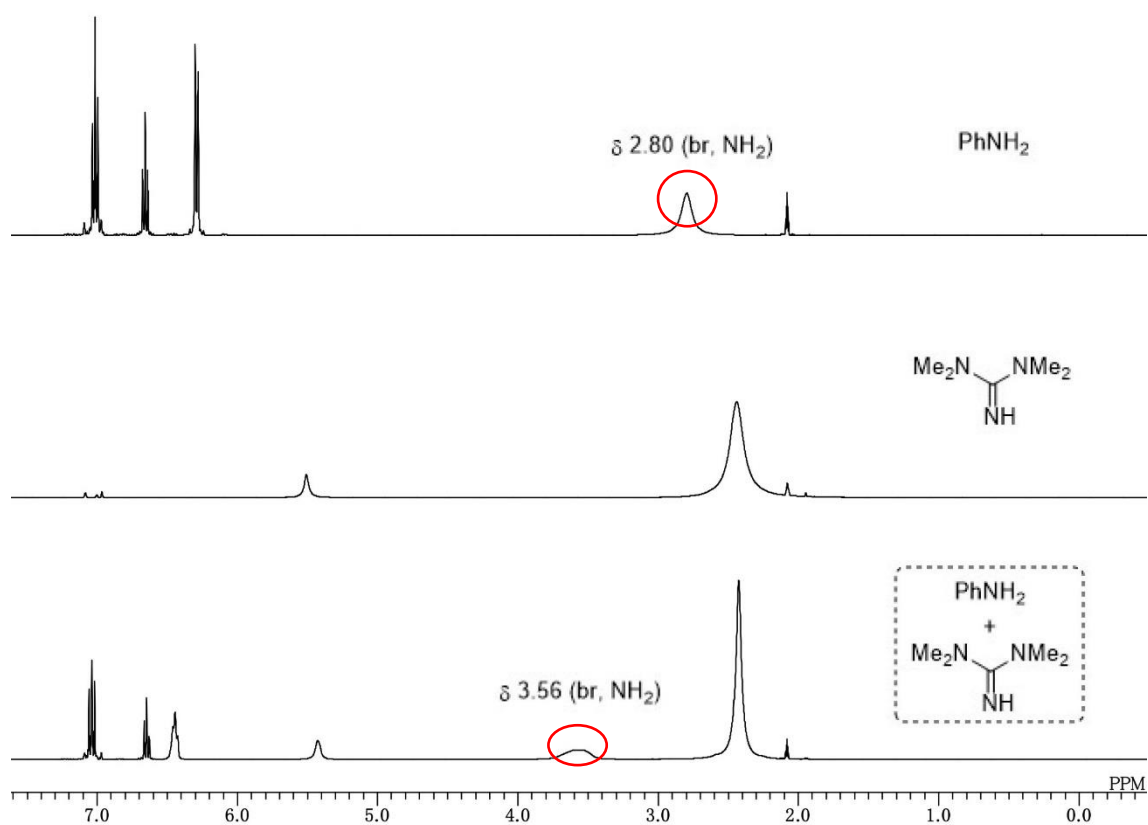
## § 2.12. 推定反応機構

推定反応機構を **Figure 2.2** に示す。芳香族第一級アミン **10** を用いた場合には、強塩基存在下でないと反応が進行しないことから、塩基とアミノ基との相互作用が反応進行のために大きな寄与をしていると考えられる。<sup>1</sup>H NMR (toluene-*d*<sub>8</sub>)において、TMG 存在下ではその化学シフト値が大きく低磁場シフトしていることから、その相互作用が示唆されている(**Figure 2.3**)。以上のことから、本反応の推定反応機構は以下になる。有機強塩基によって活性化されたアニリンがビニリデン錯体 **B** に対して求核攻撃することで進行し、イオン対 **D** からのプロトン移動によりアルケニルヒドリド錯体 **E** が得られ、還元的脱離を経て生成物が得られると考えられる。またアリールアセチレンを用いた場合には中間体 **D** が芳香環による安定化を受け反応が進行しにくくなる可能性があり、アリールアセチレンは本反応には適用が困難であると考えている。



**Figure 2.2.** Proposed reaction mechanism for the reaction of alkylacetylenes with aromatic primary amines





Reaction conditions: [aniline] = [TMG] = 0.5 M, [aniline/TMG 1:1 mixture] = 1 M.

**Figure 2.3.** <sup>1</sup>H NMR (toluene-*d*<sub>8</sub>) spectra of aniline, TMG, and a 1:1 mixture of aniline/TMG at room temperature

## 結言

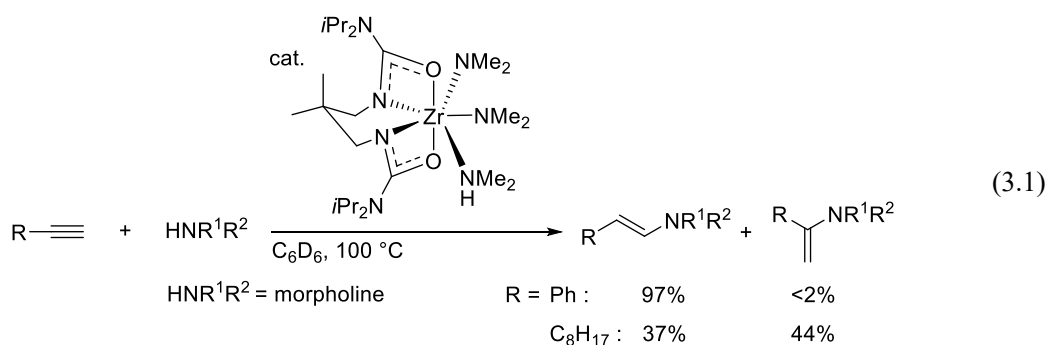
第2章では、脂肪族末端アルキン **2** に対する芳香族第一級アミン **10** の逆 Markovnikov 型付加反応によるアルジミン **11** への効率的な変換法を開発した。従来用いられてきたチタンなどの前周期遷移金属の触媒系に対し 8-キノリノラトロジウム錯体を用いる本触媒系では、逆 Markovnikov 型の付加生成物のみを選択的に与えた。このことから、本触媒系が既知ヒドロアミノ化反応と相補的な関係にあると考えている。また水酸基やハロゲン基、エステル基などをもつアニリン類に加え、シアノ基や THP 保護したアルコール部位をもつ末端アルキン類に対しても適用することができ、良好な収率で対応するアルジミンを与えた。このように、本触媒系は高い官能基許容性をもつ基質適用範囲が広い手法であることを明らかにした。化学選択性にも優れており、フェノール性水酸基をもつ場合も、アミノ基側のみで反応が進行した付加生成物を与えた。アニリンの置換基も反応性に大きく影響を与えており、電子求引性基をもつ場合にはアニリン窒素の求核力の低下による反応性の低下が示唆された。本反応では有機強塩基が必須であり、これが芳香族第一級アミンを活性化することでビニリデン錯体に対する求核攻撃が促進されていると考えられる。

### 第3章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキン類と第二級アミンの1:1型および2:1型付加反応の開発

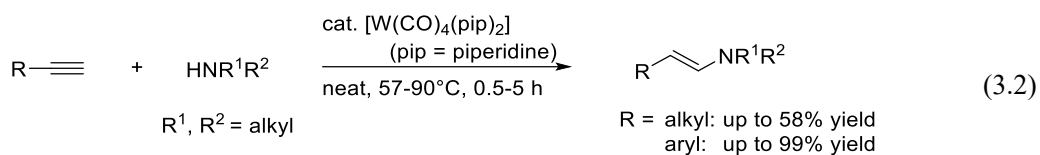
#### 緒言

エナミンは合成中間体として有用な含窒素化合物であり、これまでに様々な合成法が報告されている<sup>25</sup>。例えば、カルボニル化合物と第二級アミンとの脱水縮合反応は目的とするエナミンを効率的に与えるが、反応進行に酸触媒を要するため酸に弱い基質や加水分解を受け易い置換基をもつ化合物への適用は困難である。その一方でアルキンに対するアミンの付加反応は酸触媒を必要とせず、目的物を高い原子効率で与える有用な手法である。中でも通常の付加反応の選択性とは異なる逆 Markovnikov 型付加生成物を選択的に得るために、遷移金属触媒を利用した手法が数多く開発されてきた<sup>9</sup>。

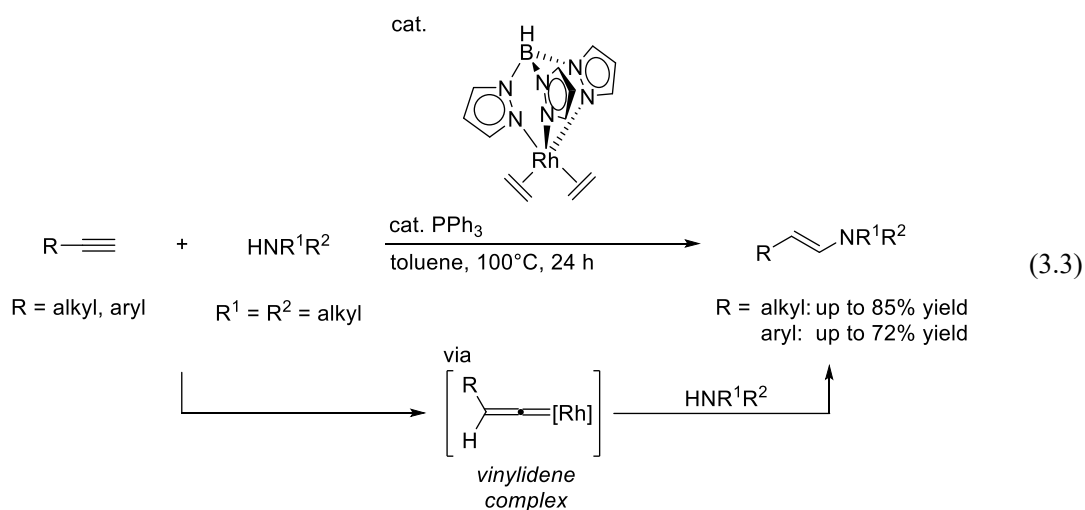
遷移金属を用いた末端アルキン類に対するアミンの逆 Markovnikov 型付加反応は、1996年に Eisen らによってウラン触媒存在下、脂肪族第一級アミンを用いた反応が初めて報告された(eq. 1.1) (eq. 1.2)<sup>18</sup>(p11 参照)。その後、チタンやジルコニウムなどの前周期遷移金属を用いた第一級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応が多く報告されるようになる一方で、これらの反応ではイミド錯体が反応中間体として生成することが重要である。そのため、第二級アミンの反応の報告例はほとんどなく2報に限られる<sup>26,27</sup>。Schafer らは2009年に、ジルコニウム触媒を用いた反応を報告しており、アリールアセチレンを用いた場合には逆 Markovnikov 型付加反応が選択的に進行するが、脂肪族末端アルキンを用いた場合には選択性が逆転する結果になっている(eq. 3.1)<sup>26</sup>。



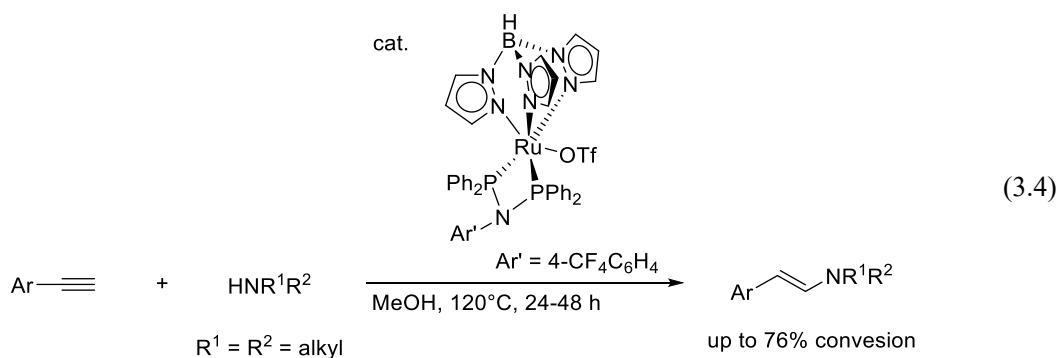
Szymańska-Buzar らはタングステン触媒を用いた反応を報告しており、中程度の収率で逆 Markovnikov 型付加生成物が得られている(eq. 3.2)<sup>27</sup>。



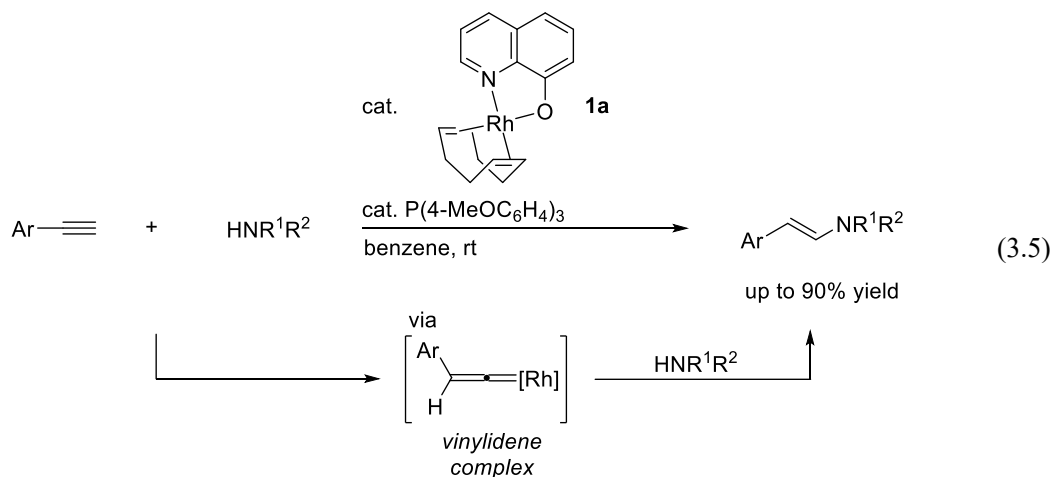
前周期遷移金属触媒に対し、より高い官能基許容性が期待される後周期遷移金属触媒を用いた末端アルキン類に対する第二級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応は数例報告されている<sup>10a,28</sup>。2007年に福本らによってロジウム触媒を用いた反応が初めて報告されており (eq. 3.3)<sup>10a</sup>、この反応ではヒドロトリスピラゾリルボレート配位子をもつロジウム錯体とホスフィン配位子を組み合わせた触媒系を用いている。末端アルキンとロジウム錯体との反応で生成するビニリデンロジウム中間体を經由することで、逆 Markovnikov 選択的に反応が進行すると考えられている。



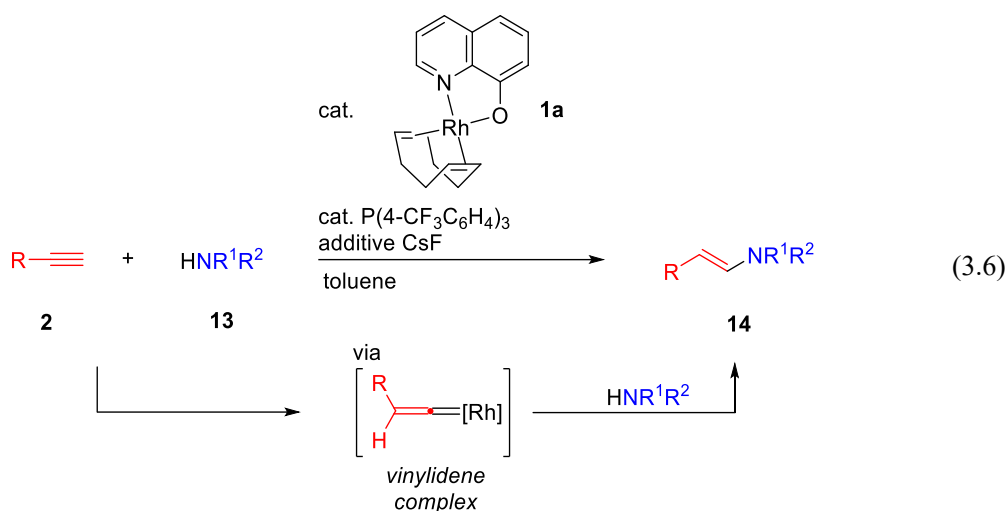
またアリールアセチレンと脂肪族第二級アミンを用いた検討として2011年にはLauらによってルテニウム触媒を用いた反応が (eq. 3.4)<sup>28a</sup>、2014年にはOroらがロジウム触媒を用いた反応<sup>28b</sup>、2015年にはMonnierらが銅触媒を用いた反応<sup>28c</sup>をそれぞれ報告している。



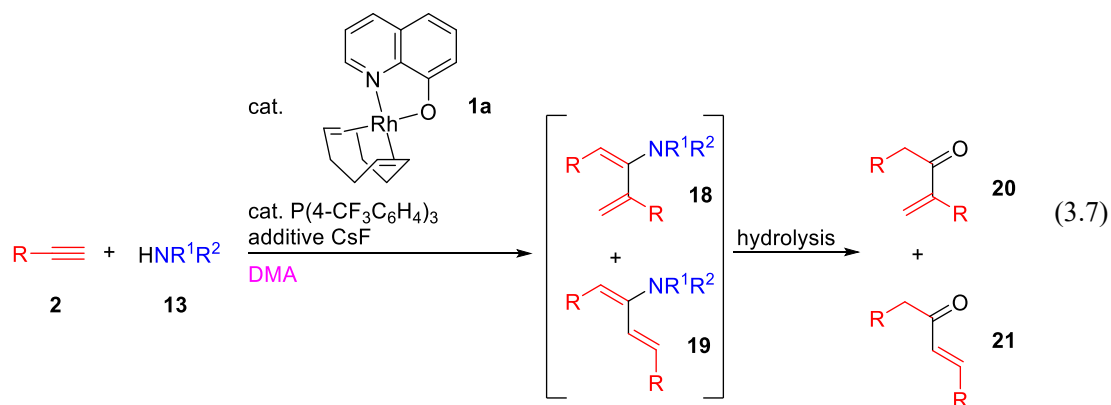
2011年には、筆者の所属する研究室の先行研究において、8-キノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** と電子供与性置換基を有するホスフィン配位子を組み合わせた触媒系において、アリールアセチレンの第二級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応が室温条件で進行し高収率で対応する芳香族エナミンが得られることを見出している(eq. 3.5)<sup>15g</sup>。この反応でも、福本らの系と同様に、ビニリデンロジウム中間体を経ることで逆 Markovnikov 配向が発現していると考えられる。アリールアセチレンが非常に高い反応性を示したものの、脂肪族末端アルキンを用いた際には、ほとんど反応は進行せず、80 °Cに昇温しても収率 50%に留まっていた。そこでより触媒活性が高い反応系を見出すことができれば、温和な条件下でも効率よく反応を進行させることが可能になり、より高い基質一般性や官能基許容性を達成できることが期待された。



このような背景のもと、本章では脂肪族末端アルキンを用いた脂肪族第二級アミンによる逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応を効率的に進行させる反応系の開発を目指し検討を行った(eq. 3.6)。

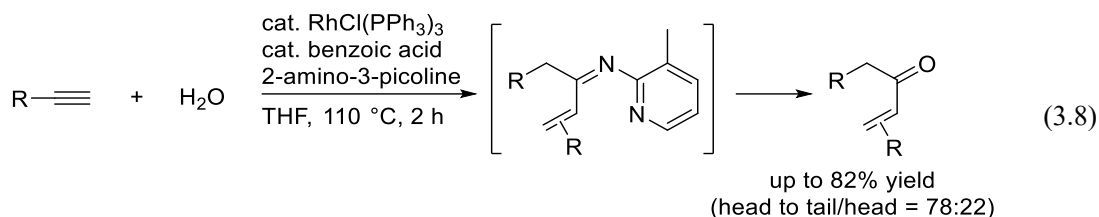


また反応条件の検討として溶媒効果を調べている途中、DMA を用いると大変興味深いことに、末端アルキン二分子とアミンの 2:1 型カップリング反応が選択的に進行することを見出した(eq. 3.7)。

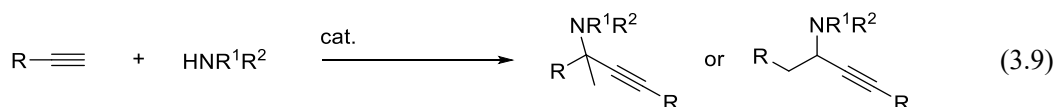


そこで、第 1 節では脂肪族末端アルキンと脂肪族第二級アミンの 1:1 型カップリング反応の開発について述べる。第 2 節では、溶媒を高極性にするにより 2:1 型カップリング反応が進行する反応系を構築することができたので、その結果について述べる。第 3 節では、1:1 型と 2:1 型付加反応の選択性と反応機構に関する検討について述べる。

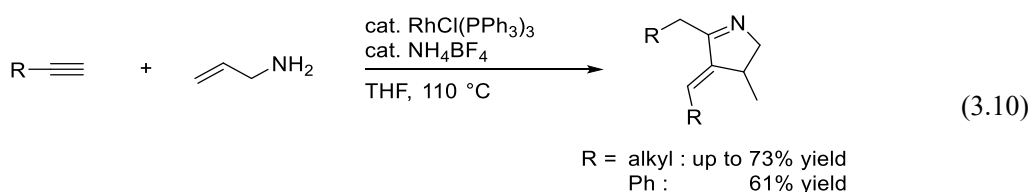
なお 2:1 型付加生成物に関連して、2004 年に Jun らはロジウム触媒存在下、脂肪族末端アルキンと 2-アミノ-3-ピコリンの 2:1 型付加反応によるイミンの合成と、続く加水分解から  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが得られることを報告している(eq. 3.8)<sup>29</sup>。この反応では、脂肪族末端アルキン数例とアミノピリジン類のみの適用に留まっている。生成物は、位置異性体である head-to-tail 型と head-to-head 型の混合物として得られている。



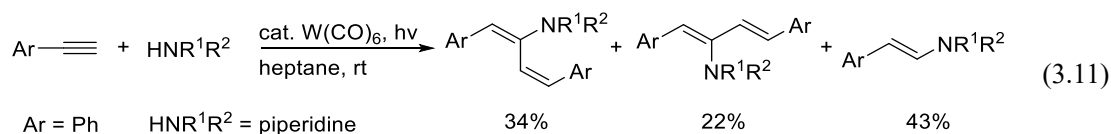
他にも様々な形式の 2:1 型付加反応が報告されている。例えば、末端アルキン二分子とアミン分子の付加反応はプロパルギルアミンを効率的に与える(eq. 3.9)<sup>30</sup>。



その他の形式の反応として、2006 年に福本らは、ロジウム触媒とアンモニウム塩存在下、末端アルキン二分子と第一級アリルアミンの環化反応による *N*-ヘテロ環の合成を報告している(eq. 3.10)<sup>31</sup>。



また、アルキン二分子とアミンの 2:1 型付加反応による共役ジエナミンの合成も数例報告されている。Szymańska-Buzar らはタンゲステン触媒と光照射下で反応させた際に、低収率・低選択性ながら対応するジエナミンが得られることを報告している(eq. 3.11)<sup>27</sup>。







第1節 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキンに対する脂肪族第二級アミンの逆 Markovnikov 型付加反応の開発

§ 3.1.1. 反応温度/時間検討

脂肪族末端アルキン **2** と脂肪族第二級アミン **13** との反応を効率的に達成できる反応系の構築を目指して条件検討を行った。第一級アミン **3** との反応条件と同様の条件下(p23 参照)で反応を行ったところ、100 °Cで 12 時間反応させることで逆 Markovnikov 型付加体が 74%で得られた(entry 1)。反応時間を 24 時間に延長したが、収率は 76%に留まった(entry 2)。原料はほぼ消費されており副反応の進行が考えられたことから、反応温度を下げた条件を検討した。90 °Cから室温の範囲で反応を行ったところ、60 °Cのとき収率は 84%となった(entry 6)。60 °Cから 40 °Cの範囲で検討した場合には原料が残っていたので(entry 6-8)、反応時間を 48 時間とした(entry 10-12)。その結果、50 °Cが最適となり以降はこの条件で検討を行うこととした(entry 11)。

**Table 3.1.** Optimization of reaction temperature and time for 1:1 coupling

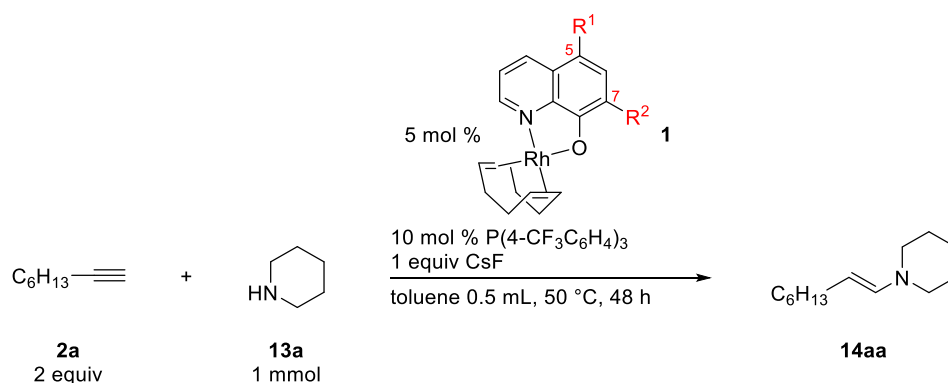
entry	temp (°C)	time (h)	NMR yield of <b>14aa</b> (%) <sup>a</sup>
1	100	12	74
2	100	24	76
3	90	24	77
4	80	24	82
5	70	24	82
6	60	24	84
7	50	24	52
8	40	24	35
9	rt	24	11
10	60	48	79
11	<b>50</b>	<b>48</b>	<b>88</b>
12	40	48	46

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 3.1.2. 触媒検討

各種置換基をもつキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体の検討を行った。5位にフルオロ基やクロロ基をもつ場合にも良好な収率でエナミン **14aa** を与えた(entry 2-3)。ブromo基やトリフルオロメチル基をもつ場合には収率の低下が見られ(entry 4-6)、より強力な電子求引性基をもつ場合や電子供与性置換基を有する場合には収率が大きく低下する結果となった(entry 6-7)。5位と7位に置換基をもつ場合も収率向上は見られなかった(entry 8-9)。以上より、無置換のキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** を用いる条件を最適条件とした(entry 1)。

**Table 3.2.** Screening of 8-quinolinolato rhodium catalysts for 1:1 coupling



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>1</b>	NMR yield of <b>14aa</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>1a</b>	<b>88</b>
2	F	H	<b>1b</b>	84
3	Cl	H	<b>1c</b>	80
4	Br	H	<b>1d</b>	72
5	CF <sub>3</sub>	H	<b>1e</b>	76
6	NO <sub>2</sub>	H	<b>1f</b>	34
7	NMe <sub>2</sub>	H	<b>1g</b>	34
8	Cl	Cl	<b>1h</b>	24
9	Me	Me	<b>1i</b>	60

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 3.1.3. ホスフィンの検討

ホスフィン配位子の検討を行った。芳香環上にトリフルオロメチル基を2つもつ場合や、フルオロ基などをもつ場合、収率の大きな低下が見られた(entry 2-5)。トリフェニルホスフィンや電子供与性置換基を有する場合にはほとんど反応は進行せず(entry 6-7)、トリアルキルホスフィンを用いた場合やホスフィンを添加しない条件でも反応は進行しなかった(entry 8-9)。また、触媒量を増減させても収率の向上は見られなかった(entry 10-11)。以上より、これまでと同様にトリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィンを用いる条件を用いて以降の検討を行った(entry 1)

**Table 3.3.** Screening of phosphine ligands for 1:1 coupling

entry	phosphine	NMR yield of <b>14aa</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub></b>	<b>88</b>
2	P{3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	14
3	P(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	40
4	P(3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	18
5	PPh <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	30
6	PPh <sub>3</sub>	25
7	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	9
8	PCy <sub>3</sub>	not detected
9	w/o phosphine	not detected
10 <sup>b</sup>	P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	36
11 <sup>c</sup>	P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	78

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> 2.5 mol % **1a**, 5 mol % P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>. <sup>c</sup> 10 mol % **1a**, 20 mol % P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>

### § 3.1.4. 塩基の検討

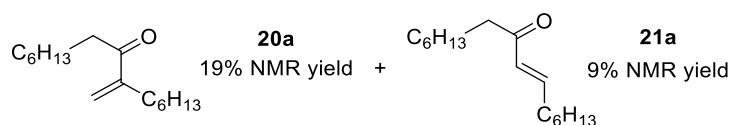
各種塩基の検討を行った。フッ化セシウムを添加しない条件下でも反応は進行するものの、エナミン **14aa** の収率は 65%に低下した(entry 2)。フッ化セシウムが反応性の向上に寄与していることが考えられる(Table 3.8, p75 参照)。フッ化カリウムや様々なセシウム塩、炭酸塩では中程度の収率に留まった(entry 3-7)。次に有機塩基の DBU を用いた際には収率の低下が見られるとともに、2:1 型付加生成物が合計収率 28%で生成する結果となった(entry 8)。また、その他の有機塩基を用いた場合にも中程度の収率で対応するエナミン **14aa** を与えた(entry 9-11)。フッ化セシウムの当量を増減させても大きな向上は見られなかった(entry 12-13)。以上より、フッ化セシウムを 1 当量用いる条件を最適条件とした(entry 1)。

**Table 3.4.** Screening of bases for 1:1 coupling

entry	base	NMR yield of <b>14aa</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>CsF</b>	<b>88</b>
2	none	65
3	KF	67
4	CsBr	55
5	CsOAc	55
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	68
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	69
8	DBU	33 <sup>b</sup>
9	Et <sub>3</sub> N	53
10	DABCO	62
11	pyridine	51
12	CsF (0.5 equiv)	79
13	CsF (2.0 equiv)	82

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> 2:1 coupling product **20a** and **21a** were obtained in 19% and 9% NMR yield respectively. Yields were determined after hydrolysis.



### § 3.1.5. 溶媒の検討

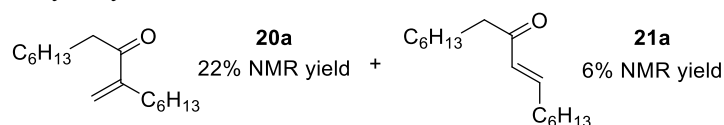
各種溶媒の検討を行った。トルエンには劣るものの、ベンゼンや THF、酢酸エチル溶媒中においても良好な収率で対応するエナミン **14aa** を与えた(entry 2-4)。一方 DMA 中では **14aa** はほとんど得られず、2:1 型付加生成物が合計収率 28%で生成する結果となった(entry 5)。最も良好な収率を与えたトルエンの溶媒量を増減させても向上は見られなかった(entry 6-8)。以上よりトルエン 0.5 mL を用いる条件を最適条件として基質検討を行った(entry 1)。

**Table 3.5.** Screening of solvents for 1:1 coupling

entry	solvent	NMR yield of <b>14aa</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>toluene</b>	<b>88</b>
2	benzene	76
3	THF	74
4	AcOEt	74
5	DMA	4 <sup>b</sup>
6	toluene (0.3 mL)	75
7	toluene (0.75 mL)	79
8	toluene (1.0 mL)	76

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> 2:1 coupling product **20a** and **21a** were obtained in 22% and 6% NMR yield respectively. Yields were determined after hydrolysis.



### § 3.1.6. 脂肪族末端アルキンの基質適用範囲の検討

各種末端アルキンを用いて基質検討を行った。得られるエナミン **14** は安定性が低く単離が困難であったため、**Table 3.14**(p84 参照)で示した検討結果に基づいてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、第三級アミン **15** として単離した。炭素鎖を長くした1-デシン **2i** を用いた場合、収率の低下が見られたが(entry 2)、立体的に嵩高い置換基をもつ末端アルキンを用いた場合にはその立体的要因をほとんど受けることなく高収率で対応する生成物を与えた(entry 3-4)。やシアノ基やエステル基、テトラヒドロピラニル基などの極性官能基をもつ場合にはそれらの官能基を損なうことはなかったものの、収率は中程度となった(entry 5-7)。

**Table 3.6.** Scope of alkylacetylenes for 1:1 coupling/reduction


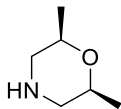
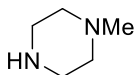
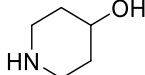


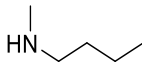
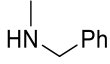
entry	<b>2</b>	<b>R</b>	<b>14</b>	NMR yield of <b>14</b> (%) <sup>a</sup>	<b>15</b>	yield of <b>15</b> (%)
1	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>14aa</b>	88	<b>15aa</b>	74
2	<b>2i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	<b>14ia</b>	68	<b>15ia</b>	64
3	<b>2b</b>	Cy	<b>14ba</b>	96	<b>15ba</b>	87
4	<b>2j</b>	CyCH <sub>2</sub>	<b>14ja</b>	88	<b>15ja</b>	82
5	<b>2d</b>	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>14da</b>	57	<b>15da</b>	44
6	<b>2e</b>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>14ea</b>	55	<b>15ea</b>	48
7	<b>2g</b>	THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>14ga</b>	76	<b>15ga</b>	57

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 3.1.7. 脂肪族第二級アミンの基質適用範囲の検討

各種脂肪族第二級アミンを用いて適用範囲の検討を行った。六員環構造をもつ場合、いずれも良好な反応性を示したが(entry 1-3)、水酸基を併せもつアミノアルコール **13e** を用いた際には中程度の収率となった(entry 4)。なお **13e** との反応では、アルコールと反応したヒドロアルコキシ化体は確認されなかった。ピロリジン **13f** や鎖状アミン **13h-13i** を用いた際には中程度の収率で対応する生成物を与えた(entry 5, 7-8)。低収率ではあるが、低沸点基質であるアゼチジン **13g** も本反応に適用することができた(entry 6)。

**Table 3.7.** Scope of secondary amines for 1:1 coupling/reduction

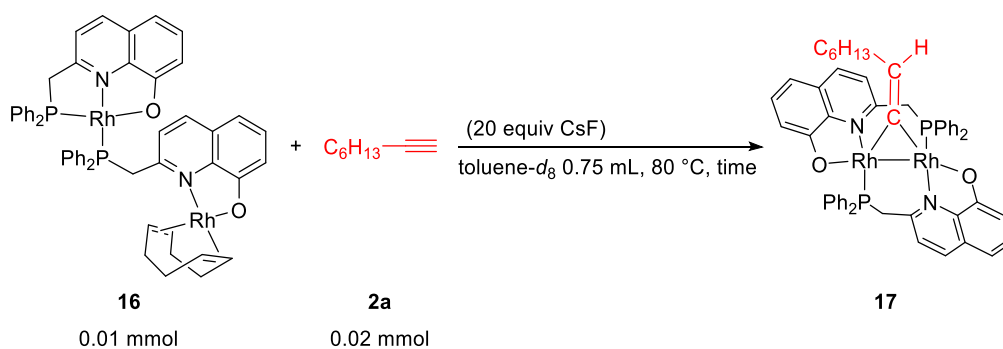
		$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-}\equiv + \text{HNR}^1\text{R}^2 \xrightarrow[\text{toluene 0.5 mL, 50 }^\circ\text{C, 48 h}]{\substack{5 \text{ mol } \% \text{ 1a} \\ 10 \text{ mol } \% \text{ P(4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3 \\ 1 \text{ equiv CsF}}} \left[ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{-}\text{CH}=\text{CH-NR}^1\text{R}^2 \right] \xrightarrow[\text{THF 10 mL, rt, 1 h}]{\substack{5 \text{ equiv NaBH(OAc)}_3 \\ 3.6 \text{ equiv AcOH}}} \text{C}_6\text{H}_{13}\text{-}\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^1\text{R}^2$				
		<b>2a</b> 2 equiv	<b>13</b> 1 mmol	<b>14</b>	<b>15</b>	
entry	<b>13</b>	<b>HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>	<b>14</b>	NMR yield of <b>14</b> (%) <sup>a</sup>	<b>15</b>	yield of <b>15</b> (%)
1	<b>13b</b>		<b>14ab</b>	72	<b>15ab</b>	74
2	<b>13c</b>		<b>14ac</b>	75	<b>15ac</b>	67
3	<b>13d</b>		<b>14ad</b>	82	<b>15ad</b>	71
4	<b>13e</b>		<b>14ae</b>	42	<b>15ae</b>	42
5	<b>13f</b>		<b>14af</b>	75	<b>15af</b>	63
6	<b>13g</b>		<b>14ag</b>	35	<b>15ag</b>	11
7	<b>13h</b>		<b>14ah</b>	63	<b>15ah</b>	38
8	<b>13i</b>		<b>14ai</b>	62	<b>15ai</b>	53

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

### § 3.1.8. フッ化セシウムの効果に関する検討

本反応におけるフッ化セシウムの効果について検討した。当研究室で開発したキノリノラト配位子上にホスフィン部位を導入した三座のホスフィンキノリノラト配位子(PNO)をもつ二核 COD 錯体 **16**<sup>15d</sup>を用い、1-オクチン **2a** との反応を検討した。フッ化セシウムを添加しない条件では加熱 2 時間後、架橋ビニリデン錯体 **17** が 34%で得られたのに対し、フッ化セシウム存在下では収率 61%となった。この結果から、添加するフッ化セシウムの効果により、ビニリデン錯体の生成が加速されることが示唆された。ロジウム錯体と脂肪族末端アルキンとの反応でビニリデン錯体が生成する際に、添加する塩基がビニリデン錯体生成を促進することは、2006 年に Lee らによって報告されている<sup>34</sup>。本触媒系においてもフッ化セシウムは同様の効果を与えていると考えられ、アルケニルヒドリド錯体からビニリデン錯体への変換過程に関与していると考えている(Scheme 3.1)。

**Table 3.8.** Effect of CsF on formation of a vinylidene (PNO)Rh complex **17**

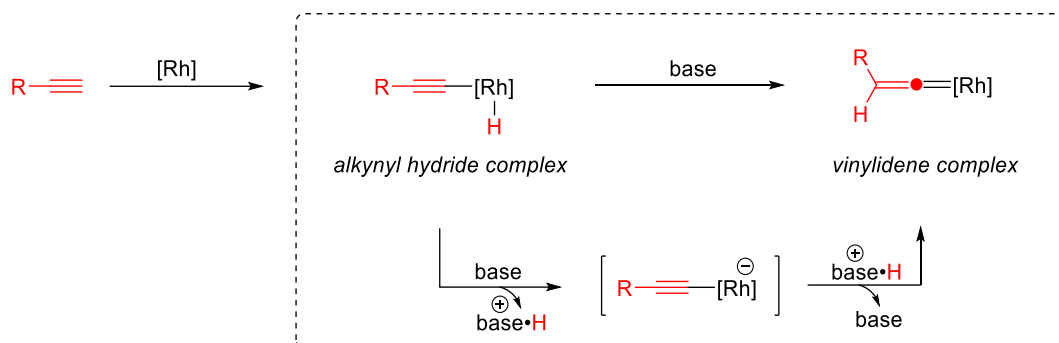


time (h)	NMR yield of <b>17</b> (%) <sup>a</sup>	
	none	CsF (20 equiv)
0.0	0	0
0.5	18	32
1.0	25	45
1.5	30	54
2.0	34	61

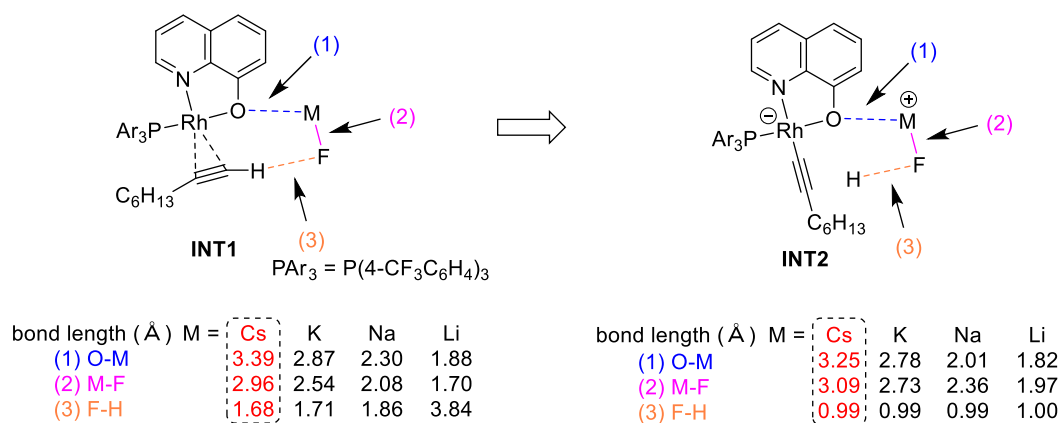
<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



**Scheme 3.1.** Proposed effect of bases on formation of vinylidene rhodium complexes



さらに塩基と対カチオンの効果については、Fang らが DFT 計算により、フッ化セシウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化リチウムの効果を比較検討している (Figure 3.1)<sup>35</sup>。Figure 3.1 に示すようなロジウムアニオン種が生成する過程において、フッ化セシウムを用いた場合に遷移状態のエネルギー障壁が最も低く、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化リチウムの順に高くなるという計算結果が得られている。また HSAB 則から、金属原子が大きいほど M-F 結合はより分極し、Cs-F 結合はよりイオン性を帯びることとなり、Cs-F 結合の開裂と F-H 結合の形成が起りやすくなると Fang らは述べている。

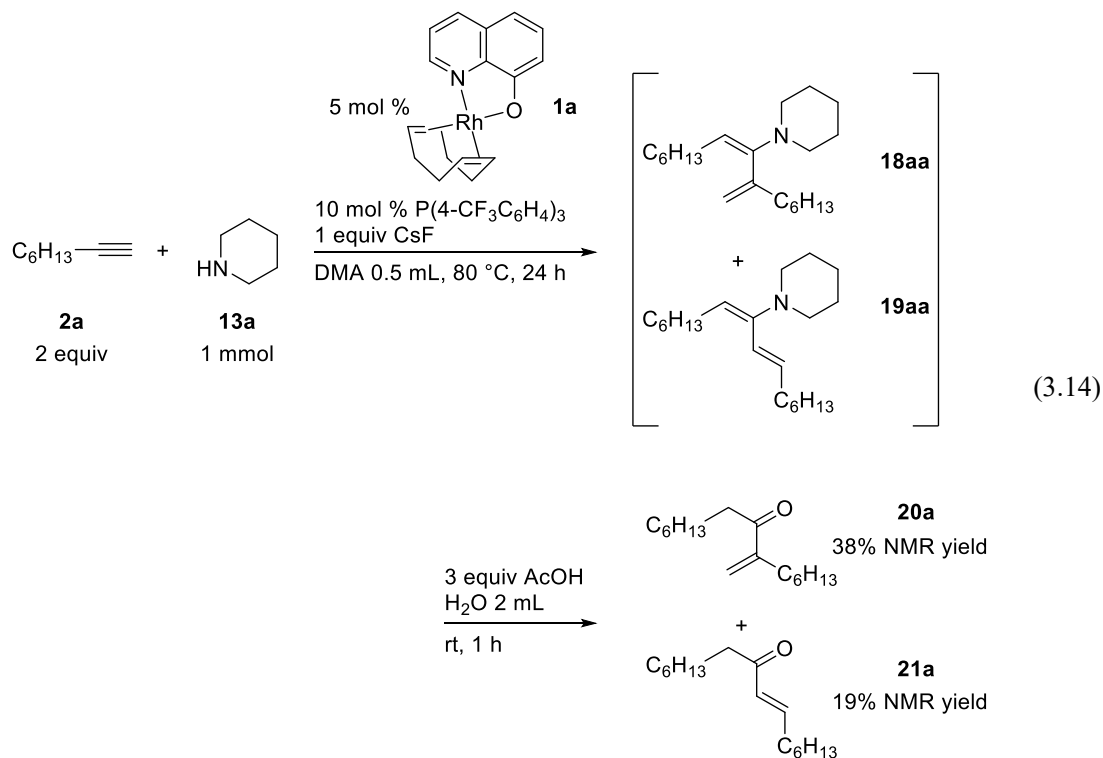


**Figure 3.1.** Roles of bases and counterions

これらのことから、フッ化セシウムはキノリノラト配位子と相互作用することにより、本触媒系の触媒活性の向上に寄与していることが考えられる。

第2節 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた脂肪族末端アルキンと脂肪族第二級アミンの2:1型付加反応の開発

緒言で述べたように、1:1型付加反応の反応条件の検討として溶媒効果を調べている途中、DMAを用いると大変興味深いことに末端アルキン二分子とアミンの2:1型カップリング反応が選択的に進行することを見出した(eq. 3.7, p65 参照)。得られる共役ジエナミン **18aa** と **19aa** は安定性が十分ではなく収率算出が困難であったため、弱酸水溶液中で加水分解することで共役エノン **20a** と **21a** へと変換した。このとき、錯体 **1a** とホスフィン  $P(4-CF_3C_6H_4)_3$ 、フッ化セシウムを用いた触媒系では、共役エノンの合計収率が57%であり、満足のいく結果ではなかった(eq. 3.14)。そこで、キノリノラト配位子上に置換基をもつ様々なキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1** を触媒に用いることで、反応性の向上を目指した。



### § 3.2.1. 触媒検討

各種置換基をもつキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体を触媒として検討を行った。無置換のキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** に対し、キノリノラト配位子上の 5 位にハロゲン基をもつ場合や電子求引性のトリフルオロメチル基をもつ場合に向上が見られた(entry 2-5)。一方で、より強力な電子求引性のニトロ基をもつ場合や(entry 6)、電子供与性であるアミノ基をもつ場合には収率の低下が見られた(entry 7)。また 5 位と 7 位に置換基をもつ場合、中程度の収率に留まった(entry 8-9)。以上より以降の検討では、5 位にフルオロ基を有するキノリノラトロジウム錯体 **1b** を用いた(entry 2)。2:1 型付加反応において、キノリノラト配位子上の 5 位に電子求引性置換基をもつ場合に良好な反応性を示している。置換基の効果については、§ 3.3.4.の推定反応機構(p93 参照)にて考察を述べる。

**Table 3.9.** Screening of 8-quinolinolato rhodium catalysts for 2:1 coupling

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>1</b>	NMR yields of ( <b>20a</b> , <b>21a</b> ) (%) <sup>a</sup>
1	H	H	<b>1a</b>	57 (38, 19)
2	F	H	<b>1b</b>	<b>69 (40, 29)</b>
3	Cl	H	<b>1c</b>	64 (40, 24)
4	Br	H	<b>1d</b>	68 (41, 27)
5	CF <sub>3</sub>	H	<b>1e</b>	60 (36, 24)
6	NO <sub>2</sub>	H	<b>1f</b>	19 (11, 8)
7	NMe <sub>2</sub>	H	<b>1g</b>	46 (31, 15)
8	Cl	Cl	<b>1h</b>	57 (35, 22)
9	Me	Me	<b>1i</b>	25 (19, 6)

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **20a** and **21a** was shown.

### § 3.2.2. 溶媒検討

各種溶媒検討を行った。DMA 以外の高極性溶媒を用いた場合、DMA と同等の収率を与えた(entry 2-3)。また、NMP やアセトニトリル、酢酸エチルやメタノールを用いた場合には収率は大きく低下し、トルエン中では反応はほとんど進行しなかった(entry 4-8)。良好な収率を与えた DMA や DMSO の溶媒量を増やしても大きな向上は見られなかった(entry 9-11)。以上より、DMA 0.5 mL を用いる条件を最適として以降の検討を行った(entry 1)。

**Table 3.10.** Screening of solvents for 2:1 coupling

entry	solvent	NMR yields of (20a, 21a) (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>DMA</b>	<b>69 (40, 29)</b>
2	DMSO	68 (38, 30)
3	DMF	66 (39, 27)
4	NMP	31 (17, 14)
5	MeCN	41 (25, 16)
6	AcOEt	11 (9, 2)
7	MeOH	21 (21, trace)
8	toluene	5 (4, 1)
9	DMA (0.3 mL)	61 (36, 25)
10	DMA (1.0 mL)	68 (40, 28)
11	DMSO (1.0 mL)	59 (33, 26)

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **20a** and **21a** was shown.

### § 3.2.3. 反応温度/反応時間の検討

反応温度と反応時間について検討した。反応温度を 90 °C と 70 °C に変えて反応させた場合、収率は若干低下した(entry 2-3)。次いで、反応時間を 48 時間にしたところ、80 °C では収率が低下したため、生成物の分解が推測された(entry 5)。そこで、反応温度を 70 °C、60 °C とし、48 時間反応させたところ、70 °C の際に収率は 71% となった(entry 6)。また、これまではフェノール樹脂製スクリーキャップ付きの 7 mL の締め込み管を用いて反応を行っており、密閉性が不十分と思われたため 20 mL の Schlenk フラスコを用いたところ、74% 収率となった(entry 8)。以降はこの条件において検討を行った。

**Table 3.11.** Optimization of reaction temperature and time for 2:1 coupling

entry	temp (°C)	time (h)	NMR yields of (20a, 21a) (%) <sup>a</sup>
1	80	24	69 (40, 29)
2	90	24	59 (34, 25)
3	70	24	63 (40, 23)
5	80	48	59 (36, 23)
6	70	48	71 (42, 29)
7	60	48	67 (39, 28)
<b>8<sup>b</sup></b>	<b>70</b>	<b>48</b>	<b>74 (43, 31)</b>

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **20a** and **21a** was shown.

<sup>b</sup> 20 mL Schlenk flask was used.

#### § 3.2.4. 第二級アミンの基質適用範囲の検討 (加水分解)

得られた最適条件下において、第二級アミンの基質検討を行った。なお生成物のジエナミンは単離の際に安定性が十分でなかったため、これまで通り反応終了後に加水分解を行い、共役エノンへと変換した後に収率を算出した。各種六員環構造をもつアミン **13a-13d** を用いた場合には、良好な収率で対応する生成物を与えた(entry 2-4)。一方でピロリジン **13f** や鎖状アミン **13h-13i** を用いた場合には収率の低下が見られた(entry 5, 7-8)。低沸点基質であるアゼチジン **13g** は、対応する生成物をほとんど与えなかった(entry 6)。以降の 2:1 型付加反応の検討では、最も良好な収率を与えたモルホリン **13b** で行うこととした(entry 2)。

**Table 3.12.** Screening of secondary amines for 2:1 coupling/hydrolysis

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C} + \text{HNR}^1\text{R}^2$

5 mol % **1b**  
 10 mol %  $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$   
 1 equiv  $\text{CsF}$

$\xrightarrow[\text{DMA 0.5 mL, 70 }^\circ\text{C, 48 h}]{\text{3 equiv AcOH, H}_2\text{O 2 mL}}$

rt, 1 h

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH=C(C}_6\text{H}_{13})_2$   
**20a**

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH=C(C}_6\text{H}_{13})\text{-CH=C(C}_6\text{H}_{13})_2$   
**21a**

**1b**

**2a** 2 equiv      **13** 1 mmol

entry	<b>13</b>	$\text{HNR}^1\text{R}^2$	NMR yields of ( <b>20a</b> , <b>21a</b> ) (%) <sup>a</sup>
1	<b>13a</b>		74 (43, 31)
2	<b>13b</b>		<b>78 (44, 34)</b>
3	<b>13c</b>		78 (47, 31)
4	<b>13d</b>		76 (44, 32)
5	<b>13f</b>		47 (45, 2)
6 <sup>b</sup>	<b>13g</b>		1.9 (1.4, 0.5)
7	<b>13h</b>		45 (35, 10)
8	<b>13i</b>		43 (23, 20)

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **20a** and **21a** was shown.

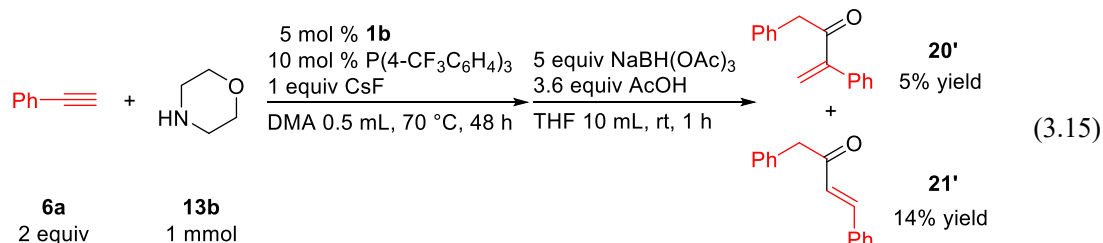
<sup>b</sup> Performed at 60 °C.

### § 3.2.5. 脂肪族末端アルキンの基質適用範囲の検討 (加水分解)

モルホリン **13b** を用いて末端アルキンの基質検討を行ったところ、炭素鎖を長くした場合にも高収率で対応する共役エノン **20** および **21** が得られた(entry 2)。立体的に嵩高いシクロヘキシル基をもつ場合、収率の低下が見られたが(entry 3)、メチレン鎖を挟むことで収率よく目的物が得られた(entry 4)。シアノ基やエステル基、テトラヒドロピラニルエーテル基などの極性官能基をもつ場合も比較的良好な収率で対応するエノンが得られた(entry 5-7)。脂肪族末端アルキンを用いた反応ではいずれも分岐体を優先的に与えた。一方、興味あることに芳香族末端アルキンであるフェニルアセチレン **6a** を用いた場合には、低収率ながら直鎖型生成物 **21'** が優先して生成することが分かった(eq. 3.15)。

**Table 3.13.** Scope of alkylacetylenes for 2:1 coupling/hydrolysis

entry	<b>2</b>	<b>R</b>	<b>20</b>	yield (%)	<b>21</b>	yield (%)	total (%)
1	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>20a</b>	42	<b>21a</b>	22	64
2	<b>2i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	<b>20i</b>	42	<b>21i</b>	27	69
3	<b>2b</b>	Cy	<b>20b</b>	33	<b>21b</b>	10	43
4	<b>2j</b>	CyCH <sub>2</sub>	<b>20j</b>	43	<b>21j</b>	28	71
5	<b>2d</b>	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>20d</b>	37	<b>21d</b>	8	45
6	<b>2e</b>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>20e</b>	46	<b>21e</b>	25	71
7	<b>2g</b>	THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>20g</b>	24	<b>21g</b>	24	48





### § 3.2.6. 還元条件の検討

生成物中にアミノ基を残すことを考慮し、ヒドロアミノ化後に還元を行うことで対応するアリルアミン誘導体へと変換した。DCE 中、弱酸条件下においてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元を行ったところ、対応する還元体 **22aa** および **23aa** が 63% で得られた(entry 1)。還元剤の当量を増やすことで 65%にまで向上が見られた(entry 2)。さらに、THF を溶媒に用いることで、還元体の収率は 69%となった(entry 4)。以降はこの条件を用いて基質検討を行った。

**Table 3.14.** Optimization of reduction conditions for 2:1 coupling

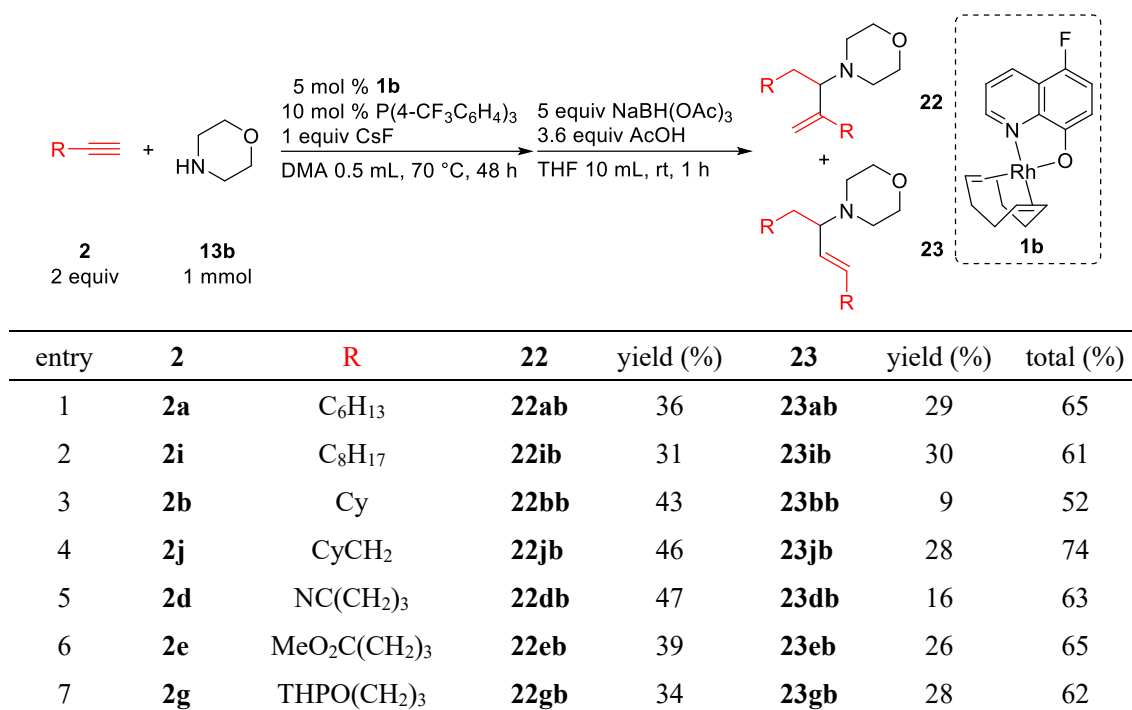
entry	NaBH(OAc) <sub>3</sub> (equiv)	AcOH (equiv)	solvent	NMR yields of ( <b>22aa</b> , <b>23aa</b> ) (%) <sup>a</sup>
1	5	3.6	DCE	63 (43, 20)
2	7.5	5.3	DCE	65 (42, 23)
3	10	7.3	DCE	61 (40, 21)
<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3.6</b>	<b>THF</b>	<b>69 (42, 27)</b>
5	2.5	1.8	THF	67 (41, 26)

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **22aa** and **23aa** was shown.

### § 3.2.7. 脂肪族末端アルキンの基質適用範囲の検討 (還元)

最も良好な収率を与えたモルホリン **13b** を用いて末端アルキンの基質適用範囲の検討を行った。いずれも、加水分解時と同等の収率と選択性で対応する 2:1 型付加生成物が得られた。炭素鎖を長くした場合や(entry 2)、立体的に嵩高い置換基を有する場合でも良好な収率で生成物を与えた(entry 3-4)。テトラヒドロピラニル基やシアノ基、エステル基などの官能基も損なうことなく、対応するアリルアミン誘導体 **22** および **23** が得られた(entry 5-7)。

**Table 3.15.** Scope of alkylacetylenes for 2:1 coupling/reduction



### § 3.2.8. 第二級アミンの基質適用範囲の検討 (還元)

各種第二級アミンの基質適用範囲の検討を行った。環状の六員環骨格を有する場合、いずれも高収率で対応するアリルアミン誘導体を与えた(entry 1-3)。分子内に水酸基をもつミノアルコール **13e** を用いた際にも、水酸基は反応せずアミノ基のみが選択的に反応し、対応するアリルアミンが得られた(entry 4)。五員環のピロリジン **13f** を用いた場合は副生成物の生成量が多く、収率低下の一因となったと考えられる(entry 5)。鎖状アミン **13h-13i** を用いた場合には中程度の収率となった(entry 6-7)。

**Table 3.16.** Scope of secondary amines for 2:1 coupling/reduction

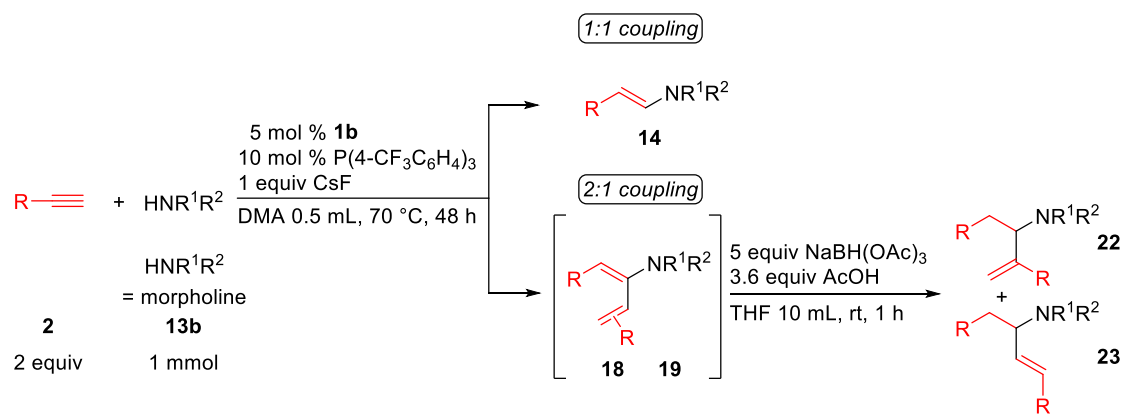
entry	<b>13</b>	$\text{HNR}^1\text{R}^2$	<b>22</b>	yield (%)	<b>23</b>	yield (%)	total (%)
1	<b>13a</b>		<b>22aa</b>	45	<b>23aa</b>	29	74
2	<b>13c</b>		<b>22ac</b>	48	<b>23ac</b>	28	76
3	<b>13d</b>		<b>22ad</b>	40	<b>23ad</b>	17	57
4	<b>13e</b>		<b>22ae</b>	43	<b>23ae</b>	21	64
5	<b>13f</b>		<b>22af</b>	36	<b>23af</b>	- <sup>a</sup>	36
6	<b>13h</b>		<b>22ah</b>	30	<b>23ah</b>	- <sup>a</sup>	30
7	<b>13i</b>		<b>22ai</b>	15	<b>23ai</b>	12	27

<sup>a</sup> Not detected.

§ 3.2.9. 2:1 型付加反応における 1:1 型付加生成物の副生量

2:1 型付加反応が選択的に進行する条件下において、1:1 型付加生成物 **14** の生成量の確認を行った(**Table 3.17-3.18**)。各種末端アルキン **2** と第二級アミン **13** を用いた場合、2:1 型付加生成物 **22** および **23** を高収率で与えつつ、エナミン **14** の副生量はいずれも 2-10%に留まっていた。これらの結果から、2:1 型付加反応は高選択的に進行していると言える。

**Table 3.17.** Comparison of the amounts of 1:1/2:1 coupling products under the optimized conditions for 2:1 coupling/reduction-(1)<sup>a</sup>

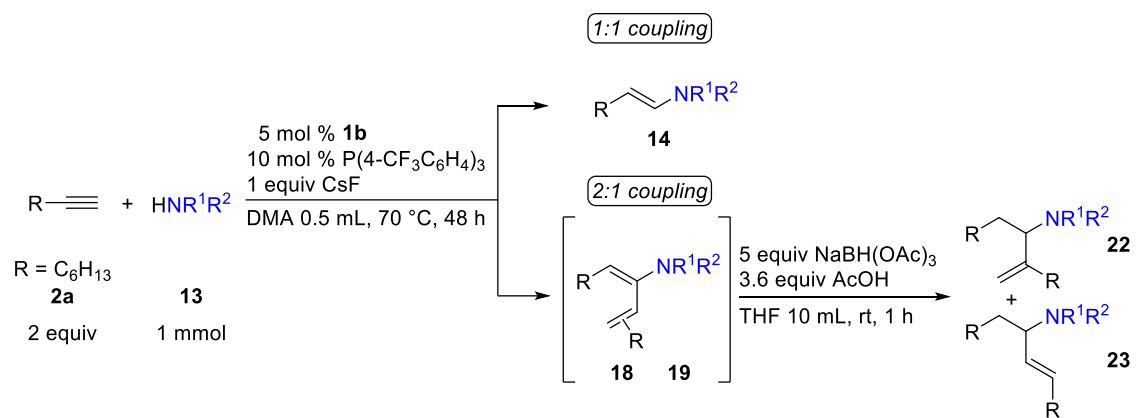


entry	Allylamine	<b>2</b>	<b>R</b>	NMR yield of <b>14</b> (%) <sup>b</sup>	<b>22</b>	<b>23</b>	NMR yields of ( <b>22</b> , <b>23</b> ) (%) <sup>b</sup>
1		<b>2a</b>	$C_6H_{13}$	<b>14ab</b> 7	<b>22ab</b>	<b>23ab</b>	78 (46, 32)
2		<b>2i</b>	$C_8H_{17}$	<b>14ib</b> 5	<b>22ib</b>	<b>23ib</b>	72 (40, 32)
3		<b>2b</b>	Cy	<b>14bb</b> 2	<b>22bb</b>	<b>23bb</b>	57 (47, 10)
4		<b>2j</b>	$CyCH_2$	<b>14jb</b> 7	<b>22jb</b>	<b>23jb</b>	81 (49, 32)
5		<b>2d</b>	$NC(CH_2)_3$	<b>14db</b> 4	<b>22db</b>	<b>23db</b>	64 (44, 20)
6		<b>2e</b>	$MeO_2C(CH_2)_3$	<b>14eb</b> 4	<b>22eb</b>	<b>23eb</b>	68 (41, 27)
7		<b>2g</b>	$THPO(CH_2)_3$	<b>14gb</b> 5	<b>22gb</b>	<b>23gb</b>	68 (41, 27)

<sup>a</sup> Reaction with morpholine **13b**.

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **22** and **23** was shown.

**Table 3.18.** Comparison of the amounts of 1:1/2:1 coupling products under the optimized conditions for 2:1 coupling/reduction-(2)<sup>a</sup>



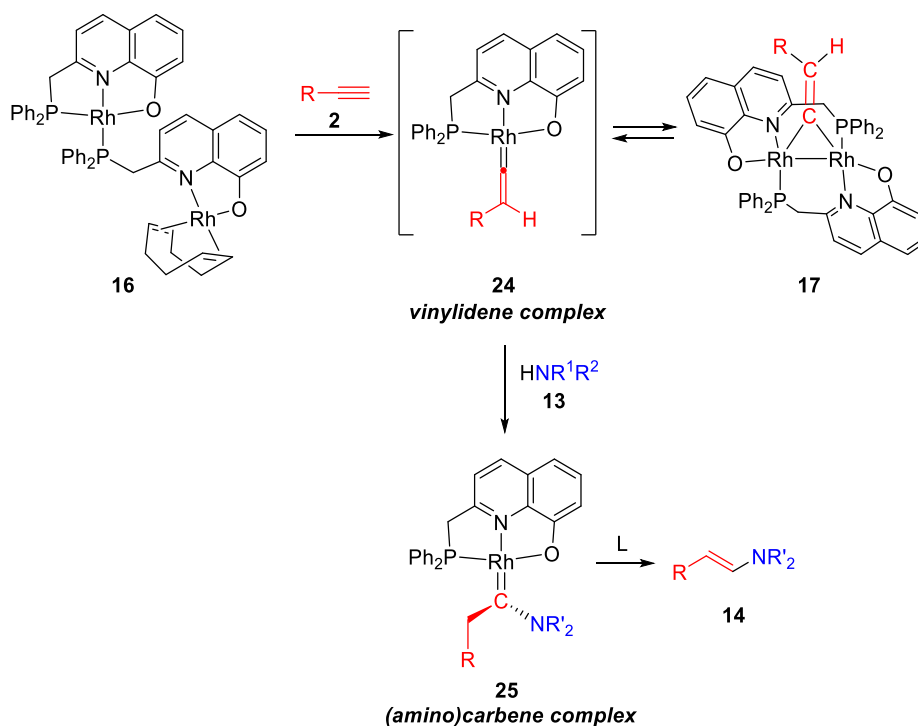
entry	Allylamine	<b>13</b>	HNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	NMR yield of <b>14</b> (%) <sup>b</sup>	<b>22</b>	<b>23</b>	NMR yields of ( <b>22</b> , <b>23</b> ) (%) <sup>b</sup>
1		<b>13a</b>		<b>14aa</b> 4	<b>22aa</b>	<b>23aa</b>	80 (45, 35)
2		<b>13c</b>		<b>14ac</b> 9	<b>22ac</b>	<b>23ac</b>	81 (50, 31)
3		<b>13d</b>		<b>14ad</b> 7	<b>22ad</b>	<b>23ad</b>	79 (47, 32)
4		<b>13e</b>		<b>14ae</b> 6	<b>22ae</b>	<b>23ae</b>	70 (44, 26)
5		<b>13f</b>		<b>14af</b> 10	<b>22af</b>	<b>23af</b>	47 (47, trace)
6		<b>13h</b>		<b>14ah</b> 7	<b>22ah</b>	<b>23ah</b>	41 (34, 7)
7		<b>13i</b>		<b>14ai</b> 7	<b>22ai</b>	<b>23ai</b>	40 (22, 18)

<sup>a</sup> Reaction with 1-octyne **2a**.

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. Combined yield of **22** and **23** was shown.

### 第3節 1:1 型および 2:1 型付加反応における選択性と反応機構に関する検討

当研究室では、キノリノラト配位子上にホスフィン部位を導入した三座で配位可能なキノリノラト配位子をもつロジウム錯体 **16** の合成とその反応性、反応機構に関する検討を行っている。先行研究では、反応系中で発生するビニリデン錯体 **24** に対し、第二級アミン **13** が求核攻撃することでアミノカルベン錯体 **25** が得られることを明らかにしており、 $\beta$ -1,2-shift を経てエナミン **14** が得られる機構を報告している(**Figure 3.2**)<sup>15d</sup>。本触媒系の Rh(Q)(cod)/PAr<sub>3</sub>/CsF 系においては、用いる溶媒を変えるという簡単な反応条件の変更により、1:1 型および 2:1 型付加反応の選択性を制御している。そこでこれらの反応の選択性の変化がどのような要因により起こるのかという点と、添加する塩基の効果が反応経路に及ぼす影響について情報を得るために NMR 実験を行った。



**Figure 3.2.** Proposed reaction mechanism of (PNO)Rh-catalyzed anti-Markovnikov hydroamination of terminal alkynes with secondary amines

### § 3.3.1. 各溶媒における塩基の効果の比較検討

**Table 3.1** (entry 4, p68 参照)と **Table 3.9** (entry 1, p78 参照)で示したように、アルキン **2a** とアミン **13a** の反応は、トルエン溶媒中では 1:1 型付加生成物のエナミン **14aa** を選択的に与えた(entry 2)。DMA 溶媒中では、2:1 型付加生成物 **20a** と **21a** が選択的に得られた(entry 5)。そこでこれらの付加反応の選択性の分岐点に関する知見を得るために、各溶媒において塩基非存在下、フッ化セシウムまたは DBU 存在下で反応を行い、その結果を比較した。まずトルエン溶媒中において、塩基非存在下でも良好な収率で **14aa** を与え、2:1 型付加生成物はほとんど得られなかった(entry 1-2)。なおフッ化セシウムはトルエンへの溶解性が悪いため、反応液内に多く残存していた(entry 2)。有機塩基の DBU は溶液中に均一に溶解しており、この時には **14aa** の生成に加え、**20a** および **21a** の生成量が増える結果となった(entry 3)。一方で DMA 溶媒中では、塩基非存在下の場合に **14aa** が中程度で生成し、**20a** および **21a** はほとんど得られなかった(entry 4)。このことから、単なる溶媒効果によるものではないことが示唆される(entry 1 vs 4)。フッ化セシウムや DBU 存在下ではいずれも **14aa** はほとんど得られず、**20a** および **21a** が選択的に得られた(entry 5-6)。なお DMA 溶媒中では、トルエンの場合よりもフッ化セシウムは良好に溶解していた(entry 2 vs 5)。以上より、反応系中の塩基性が強い場合には、2:1 型付加生成物が多く生成することが示唆された(entry 3, 5-6)。

**Table 3.19.** Effects of bases in selectivity switching

entry	additive	solvent	NMR yields (%) <sup>a</sup>	
			14aa	(20a, 21a) <sup>b</sup>
1	-	toluene	69	2 (1, 1)
2	CsF	toluene	82	4 (3, 1)
3	DBU	toluene	43	31 (18, 13)
4	-	DMA	47	4 (4, trace)
5	CsF	DMA	10	57 (38, 19)
6	DBU	DMA	11	59 (39, 20)

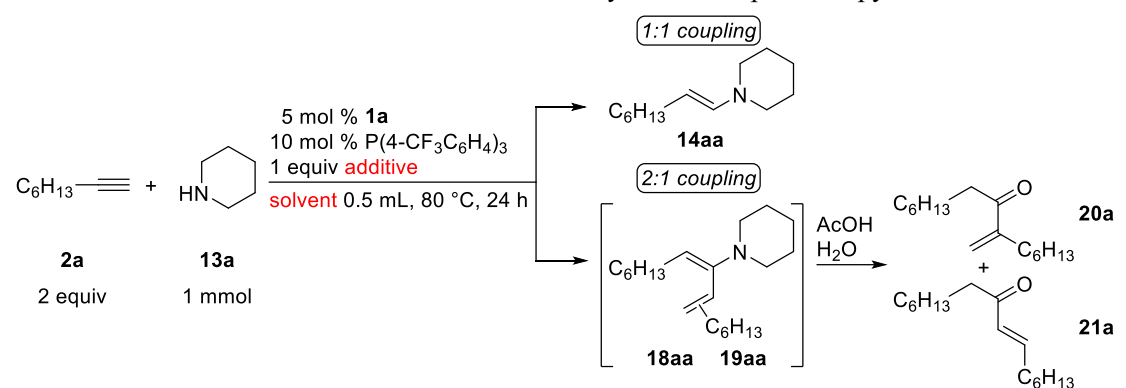
<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> Combined yield of **20a** and **21a** was shown.

§ 3.3.2.  $^{31}\text{P}$  NMR による反応中間体の観測 (触媒反応条件)

**Table 3.19** に示す触媒反応の条件において反応終了後、ベンゼン- $d_6$  を用いて  $^1\text{H}$  NMR、 $^{31}\text{P}$  NMR スペクトル測定を行った。その結果、2:1 型付加生成物が得られる条件においては、 $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )にて  $\delta$  47.5 (d,  $J = 223.6$  Hz)のシグナルが主な化学種として観測された(entry 3, 5-6)。これらの化学シフト値とカップリング値は、当研究室で合成した(PNO)ロジウム錯体由来のアミノカルベン錯体<sup>15d</sup>のそれぞれの値に非常に近い値を示していることから、本反応系  $\text{Rh}(\text{Q})(\text{cod})/\text{PAr}_3/\text{CsF}$  においても同様の構造をもつアミノカルベン錯体が中間体として生成していることが示唆された。

**Table 3.20.** Observation of the reaction intermediate by  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy



entry	additive	solvent	NMR yields (%) <sup>a</sup>		$^{31}\text{P}$ NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 158.6 MHz)
			<b>14aa</b>	( <b>20a</b> , <b>21a</b> ) <sup>b</sup>	
1	-	toluene	69	2 (1, 1)	- <sup>c</sup>
2	CsF	toluene	82	4 (3, 1)	- <sup>c</sup>
3	<b>DBU</b>	<b>toluene</b>	<b>43</b>	<b>31 (18, 13)</b>	<b><math>\delta</math> 47.5 (d, <math>J = 223.6</math> Hz)</b>
4	-	DMA	47	4 (4, trace)	- <sup>c</sup>
5	CsF	<b>DMA</b>	<b>10</b>	<b>57 (38, 19)</b>	<b><math>\delta</math> 47.5 (d, <math>J = 223.6</math> Hz)</b>
6	<b>DBU</b>	<b>DMA</b>	<b>11</b>	<b>59 (39, 20)</b>	<b><math>\delta</math> 47.5 (d, <math>J = 223.6</math> Hz)</b>

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> Combined yield of **20a** and **21a** was shown.

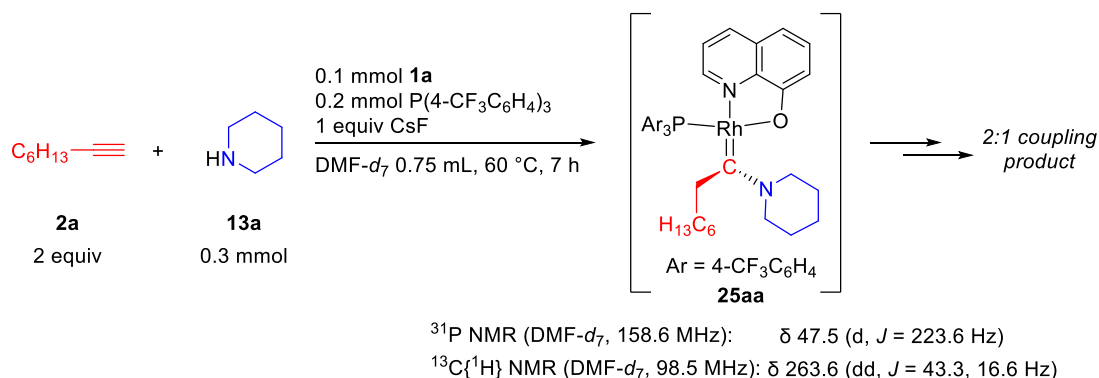
<sup>c</sup> Only weak signal or no signal was observed at  $\delta$  47.5 (d,  $J = 223.6$  Hz).



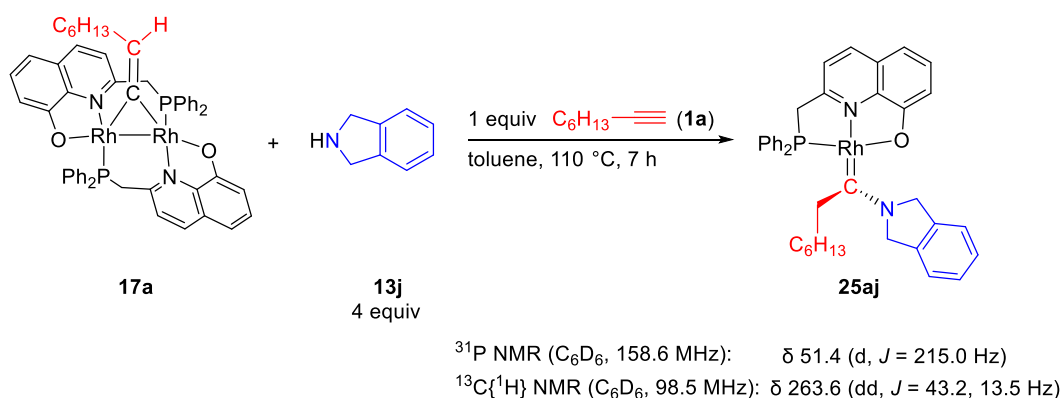
§ 3.3.3.  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルによるキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** と 1-オクチン **2a** およびピペリジン **13a** の化学量論反応の解析

アミノカルベン錯体が中間体として生成していることを裏付けるために、フッ化セシウムと DMF- $d_7$  を用いた量論反応条件において、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル測定を行った。その結果、 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMF- $d_7$ )にて  $\delta$  263.6 (dd,  $J = 43.3, 16.6$  Hz)が観測された(Scheme 3.2)。これは、(PNO)ロジウム錯体由来のアミノカルベン錯体の特徴的な化学シフト値とカップリング値に非常に近い値を示していることから(Scheme 3.3)<sup>15d</sup>、本反応系 Rh(Q)(cod)/PAr<sub>3</sub>/CsF においても同様の構造をもつアミノカルベン錯体が生成していると考えられる。なお、本反応系で生成するアミノカルベン錯体は安定性に乏しく単離には至っていない。以上より 2:1 型付加反応は、塩基の効果により反応系中で生成するアミノカルベン錯体 **25** を鍵中間体として経過することで進行すると考えられる。

Scheme 3.2. Observation of (amino)carbene complex by  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy

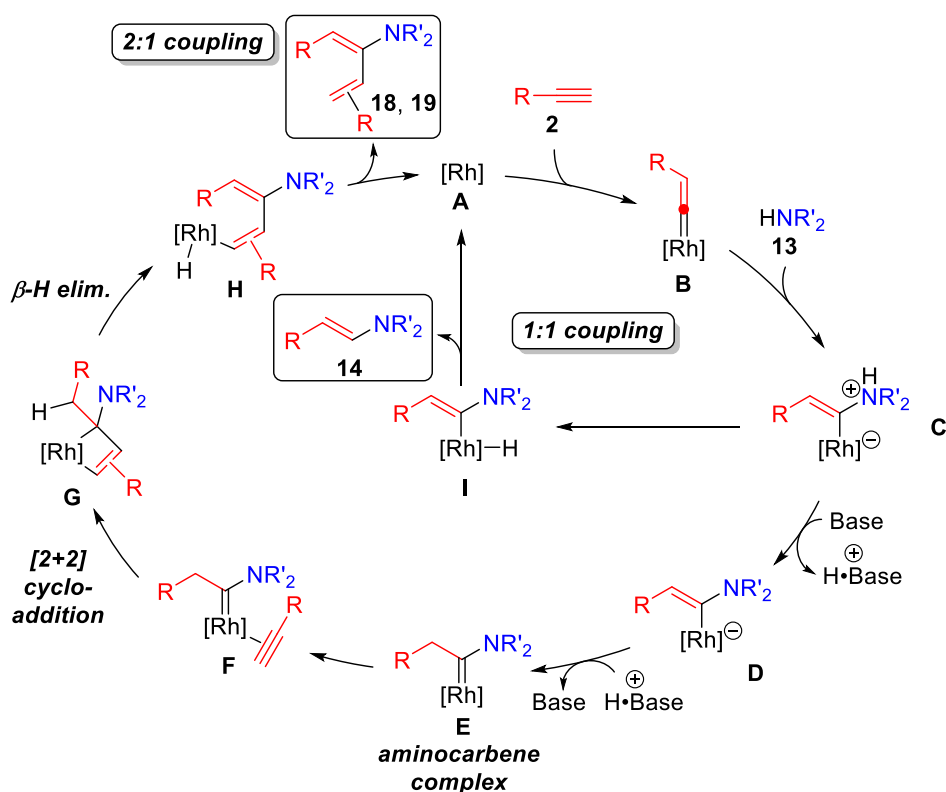


Scheme 3.3. (Amino)carbene complex derived from (PNO)Rh complex<sup>15d</sup>



§ 3.3.4. 1:1 型/2:1 型付加反応の選択性の分岐点と推定反応機構

§ 3.3.1-§ 3.3.3 での検討で得られた知見に基づいた推定反応機構を **Figure 3.3** に示す。末端アルキン **2** とロジウム錯体 **A** との反応でビニリデン錯体 **B** が生成し、その  $\alpha$  炭素に対してアミン **13** が求核攻撃することでアンモニウム錯体 **C** が生成する。反応系中の塩基性が基質のアミンよりも弱い場合には、分子内でプロトン移動が起こりアルケニルヒドリド錯体 **I** となり、還元的脱離を経て 1:1 型付加生成物 **14** が得られると考えている。一方で反応系中の塩基性がアミンよりも強い場合には、アンモニウム錯体 **C** から脱プロトン化され、**D** の炭素中心が再プロトン化されることでアミノカルベン錯体 **E** が生成する。これに対して二分子目の末端アルキンが配位し、ロダサイクル **G** を形成し、 $\beta$ -ヒドリド脱離、還元的脱離を経て 2:1 型付加生成物 **18** および **19** が得られると考えている。なお、2:1 型付加反応においては、キノリノラト配位子上の 5 位に電子求引性置換基をもつ際に良好な反応性を示している (**Table 3.9**, p78 参照)。これはアニオン性のロジウム中間体 **D** が安定化を受け、アミノカルベン錯体の生成が促進されるためと推測している。



**Figure 3.3.** Proposed catalytic cycles for the 1:1 and 2:1 alkyne/amine couplings

## 結言

第3章では、キノリノラトロジウム錯体 **1** と電子求引性置換基を有するホスフィン配位子、フッ化セシウムを組み合わせた際に、脂肪族末端アルキン **2** への脂肪族第二級アミン **13** の付加反応が逆 Markovnikov 配向で進行することを見出した。また溶媒を変えるという簡単な反応条件の変更による付加反応の選択性を制御することに成功した。トルエン溶媒中では、1:1 型付加生成物であるエナミン **14** が高収率で得られた。DMA 溶媒中では 2:1 型付加生成物である共役ジエナミン **18** と **19** が高選択的に得られた。得られる生成物はいずれもエナミン構造をもつため単離に際して安定性が十分ではなかったため、還元によりそれぞれ第三級アミン **15** やアリルアミン誘導体 **22** と **23**、また加水分解により共役エノン **20** と **21** へと変換して単離した。本反応は様々な置換基や官能基をもつ脂肪族末端アルキン、第二級アミンを適用することができ、高収率で対応する生成物を与えた。

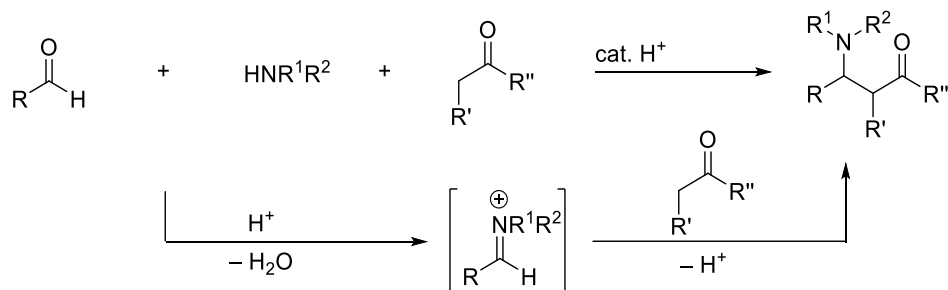
本ヒドロアミノ化反応においては反応条件による選択性の制御が実現している。これらは単なる溶媒効果ではなく、反応塩基の系中の塩基性の強さによって制御されるという興味深い知見を得た。塩基性が基質のアミンよりも弱い場合にはアルケニルヒドリド錯体を経て 1:1 型付加反応が進行し、逆に塩基性が基質のアミンよりも強い場合にはアミノカルベン錯体が生成する。これに対して二分子目のアルキンが反応することで 2:1 型付加生成物を与える反応経路の妥当性を示すことができた。

## 第4章 8-キノリノラトロジウム触媒を用いた系中発生のアミノカルベン錯体を経る三成分付加反応の開発

### 緒言

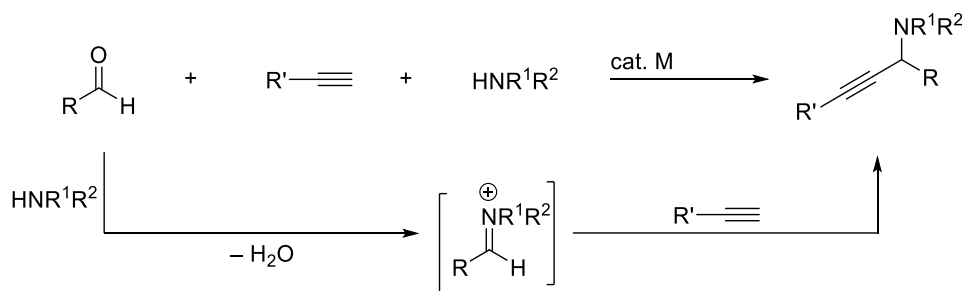
多成分付加型の反応は、有機分子の効率的かつ簡便な合成手法であり様々な合成法が研究されている。例えば Mannich 反応は三成分付加反応により、イミニウムイオン中間体を経て含窒素化合物を与える有用な手法として広く用いられている(Scheme 4.1)<sup>36</sup>。

Scheme 4.1. Mannich reaction



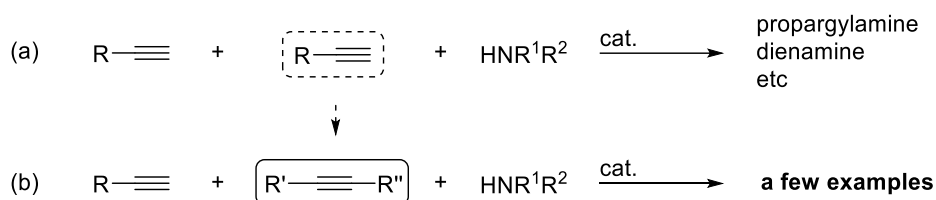
遷移金属を用いたアルデヒドとアルキン、アミンの三成分カップリング反応(A<sup>3</sup>-coupling)では、生成したイミンやエナミンに対して末端アルキンが付加することで α-一置換のプロパルギルアミンを選択的に与える(Scheme 4.2)<sup>37</sup>。

Scheme 4.2. Transition-metal-catalyzed Aldehyde-Alkyne-Amine coupling



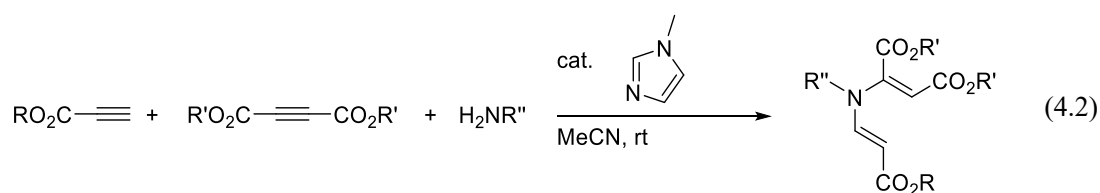
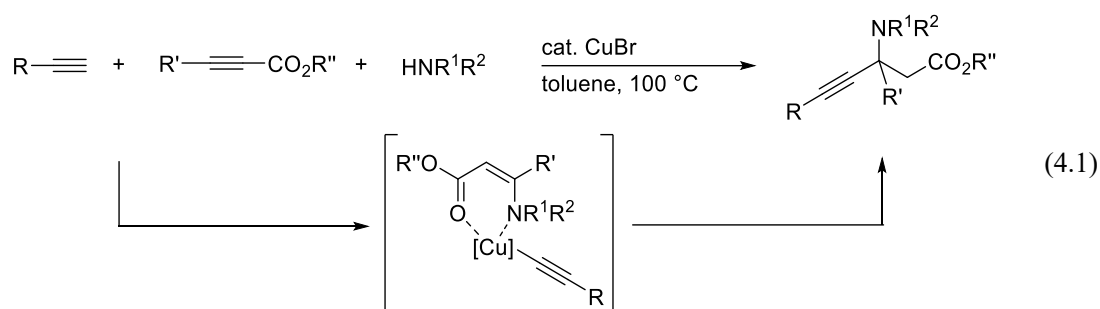
このように、多成分付加反応は有用な分子を与える手法である一方、その多くは縮合型の反応である。原子効率 100%を実現するアルキンとアミンの多成分付加反応は、例えば第 3 章の緒言で述べたように末端アルキン二分子とアミンの 2:1 型付加反応が挙げられる(Figure 4.1a)。これらの反応は遷移金属触媒を用いたプロパルギルアミンの合成法が数多く研究されており(eq. 3.9、p66 参照)<sup>30</sup>、また共役ジエナミンを与える反応も数例報告されてい

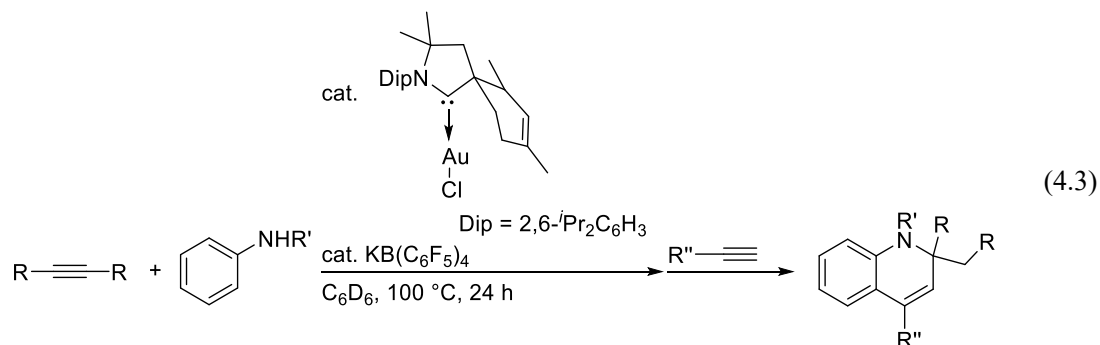
る(eq. 3.11-3.13、p66-67 参照)<sup>27,32,33</sup>。このように、2:1 型付加反応は多く報告されている一方で、末端アルキン、内部アルキン、アミンの三成分付加反応の報告例は少なく数例に留まっている(**Figure 4.1b**)<sup>38</sup>。



**Figure 4.1.** Three-component alkyne/alkyne/amine couplings

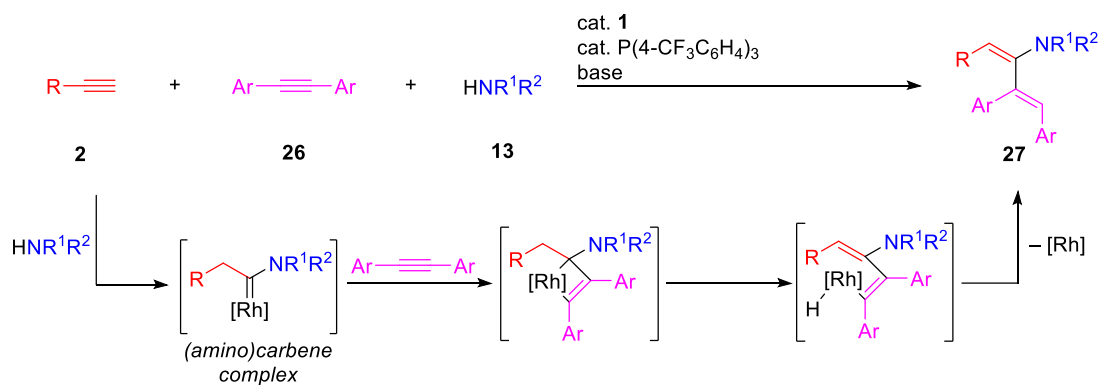
例えば、電子求引基で活性化されたアルキンに対するヒドロアミノ化と続く銅触媒により活性化された末端アルキンとの反応や(eq. 4.1)<sup>38a</sup>、*N*-メチルイミダゾールを触媒に用いたジエナミンの合成例が報告されている(eq. 4.2)<sup>38e</sup>。また活性化されていないアルキン類を用いた際、金触媒存在下 **one-pot** での三成分付加反応によりヘテロ環化合物が得られることが報告されている(eq. 4.3)<sup>38e</sup>。





以上のような高い原子効率を実現する、末端アルキンと内部アルキン、アミンの三成分カップリング反応の報告は数例に留まる。幅広い基質を用いて三成分付加反応が効率的に進行する反応系を構築することができれば、含窒素化合物合成に新たな方法論を与えることが期待できる。

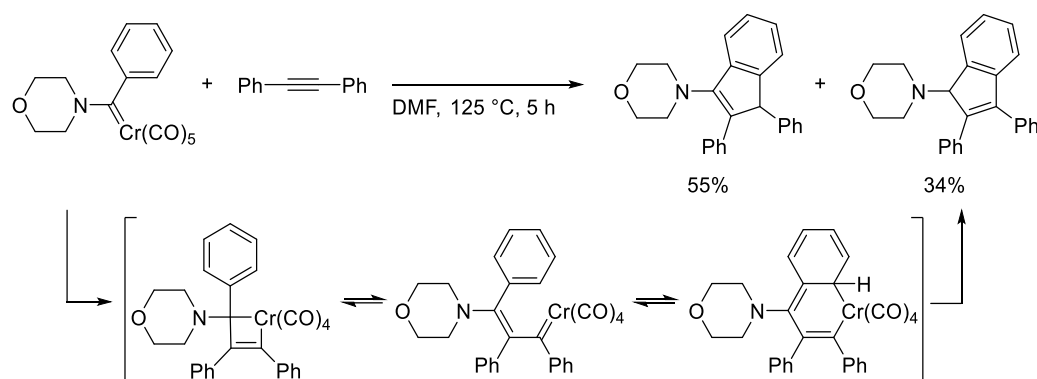
筆者は第3章で述べたように、Rh(Q)(cod)/PAr<sub>3</sub>系を用いた際、添加する塩基の効果で生成するアミノカルベン錯体を経由することで、末端アルキン **2** 二分子と第二級アミン **13** の2:1型付加反応が高選択的に進行することを見出している。そこで、末端アルキンと第二級アミンとの反応で発生するアミノカルベン錯体を、同じ末端アルキンではなく異なるアルキンで選択的に捕捉することができれば、原子効率100%の三成分連結型カップリング反応へ展開できるのではないかと考えた(**Figure 4.2**)。



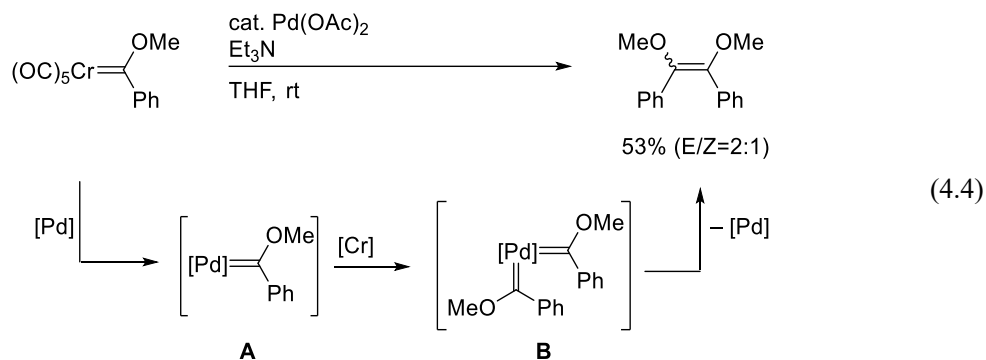
**Figure 4.2.** Three-component coupling of terminal alkynes, internal alkynes, and secondary amines via catalytically generated (amino)carbene complex derived from Rh(Q)(cod)/PAr<sub>3</sub> catalytic system

アミノカルベン錯体のような、カルベン炭素上に酸素や窒素などのヘテロ原子をもつ錯体は Fischer 型カルベン錯体と呼ばれる。これらは、アルケン類とのシクロプロパン化反応やアルキン類との Dötz 反応などで知られる特徴的な反応性を有しており<sup>39</sup>、Cr などの 6 族金属の Fischer 型カルベン錯体を中心に古くから研究が行われている。例えば 1986 年に山下らは、クロムアミノカルベン錯体と内部アルキンとの量論反応から窒素置換されたインデンが高収率で得られることを報告している(Scheme 4.3)<sup>40a</sup>。

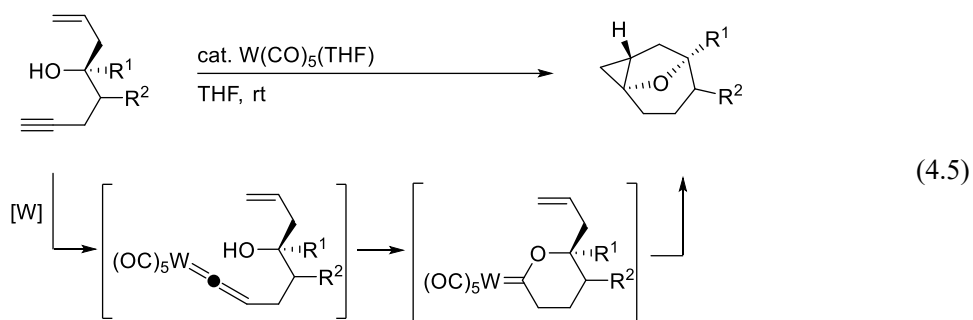
**Scheme 4.3.** Carbene/alkyne metathesis by Cr(amino)carbene complex



Sierra らは、後周期遷移金属のパラジウム触媒存在下、クロムアルコキシカルベン錯体を用いたカルベン配位子の自己二量化反応を報告している(eq. 4.4)<sup>41</sup>。この反応はトランスメタル化によってパラジウムの Fischer 型カルベン錯体 **A** が生成し、この **A** がさらにクロムアルコキシカルベン錯体と反応してビスカルベン錯体 **B** に変換された後、カップリングが進行すると考えられている。この報告以降、このような前周期遷移金属の Fischer 型カルベン錯体を用いることで生成する後周期遷移金属の Fischer 型カルベン錯体を用いた反応の開発が多く報告されるようになった。しかしながらいずれも前周期遷移金属由来の金属錯体が量論量副生するといった課題が残されている。

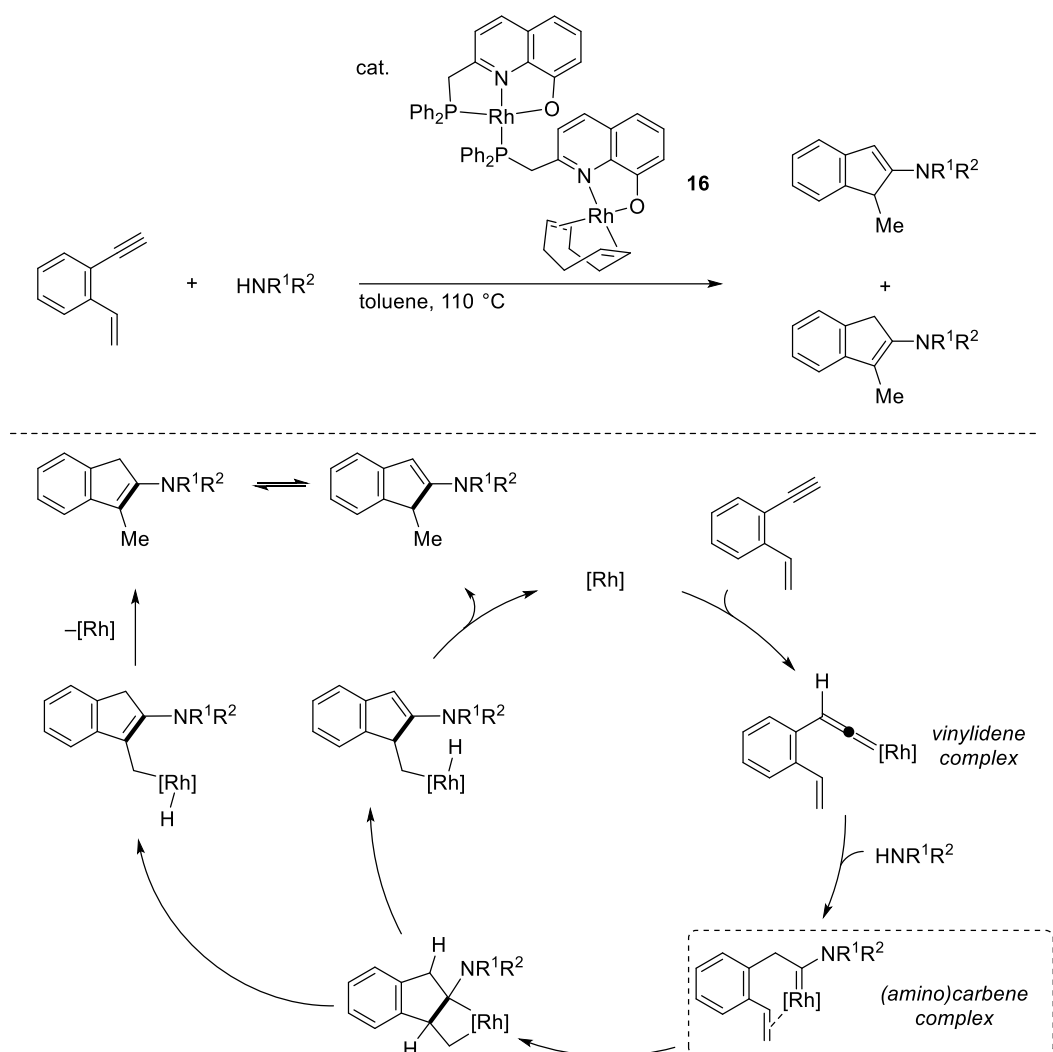


一方で、触媒的に Fischer 型カルベン錯体を系中発生させ、さらなる結合形成反応へと用いた触媒反応はほとんどなく 2 例が知られているのみである<sup>15a,42</sup>。2005 年に Barluenga らは、 $W(CO)_5THF$  錯体を触媒に用いた反応を報告しており、ビニリデン錯体に対して水酸基が求核攻撃することでアルコキシカルベン錯体が生成し、オレフィン部位がシクロプロパン化されることで生成物を与えている(eq. 4.5)<sup>42</sup>。



当研究室においてもキノリノラト配位子上にホスフィン部位を導入した三座のホスフィン-キノリノラト配位子をもつ PNO ロジウム錯体**16**を用いた末端アルキン類の分子変換反応の開発とその機構に関する検討を行ってきた<sup>15d</sup>。(PNO)Rh 錯体**16**を用いることで、エンイン類の第二級アミンによる環化ヒドロアミノ化反応が進行することを報告しており、この場合も系中で触媒的に発生するアミノカルベン錯体中間体を経ることで反応が進行している(Figure 4.3)<sup>15a</sup>。





**Figure 4.3.** Hydroaminative cyclization of enynes with secondary amines catalyzed by (PNO)Rh complex

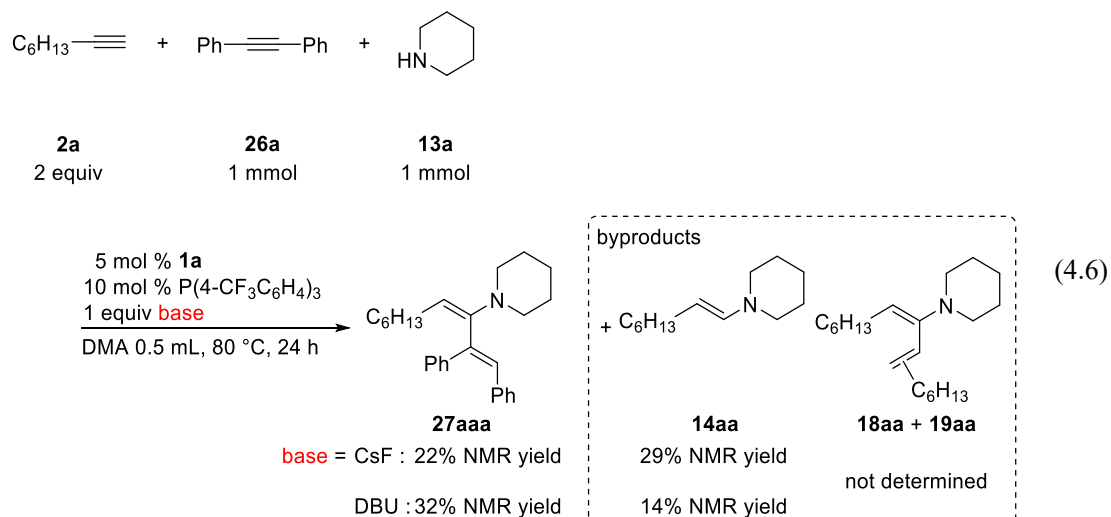
以上のように、後周期遷移金属の Fischer 型カルベン錯体を末端アルキンとアミンから触媒的に発生させて分子変換に用いる手法は、原子効率に優れた手法であることに加え、新たな結合構築法として期待できる。

第 4 章では、 $\text{Rh}(\text{Q})(\text{cod})/\text{PAr}_3$  系において触媒的に系中発生するアミノカルベン錯体の特長を利用した、三成分付加反応への展開について述べる(**Figure 4.2**)。

## 第1節 系中発生のアミノカルベン錯体を経る三成分連結反応の開発

### § 4.1. 初期検討

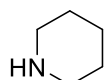
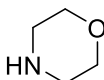
初期検討として、1-オクチン **2a** (2 当量)、ジフェニルアセチレン **26a** (1 当量)、ピペリジン **13a** (1 当量)を用いて、5 mol%のキノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a**、10 mol%のトリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィン、1 当量のフッ化セシウム存在下 DMA 中で 80 °Cで 24 時間反応させたところ、目的とするジエナミン **27aaa** が NMR 収率 22%で得られた(eq. 4.6)。DBU 存在下では 32%NMR 収率で目的物が得られたが、これらはいずれの場合も 1:1 型付加生成物のエナミン **14aa**、2:1 型付加生成物の共役ジエナミン **18aa** と **19aa** が副生成物として多く生成する結果となった。なおシグナルが重なったため、**18aa** と **19aa** の収率を算出することは困難であった。以降は DBU を用いて、副反応を抑制しつつ目的物が収率よく得られる反応条件の検討を行った。



#### § 4.2. 当量・第二級アミン・溶媒の検討

エナミン **14** や共役ジエナミン **18**、**19** の副生を抑制するために、1-オクチン **2a** と第二級アミン **13** をそれぞれ 1 当量、ジフェニルアセチレン **26a** を 2 当量として検討を行った。なお、収率は末端アルキンと第二級アミンを基準に算出した。ピペリジン **13a** を用いて DMA 中で 48 時間反応を行ったところ、共役ジエナミン **27aaa** が 40%NMR 収率で得られたが (entry 1)、DMF や MeCN を用いた場合では収率の向上は見られなかった (entry 2-3)。DMSO を用いるとわずかながら向上が見られ (entry 4)、溶媒量を 1 mL に増やすことでエナミンの副生量が減少したため、以降は DMSO を用いた (entry 5)。ここで、ピペリジン **13a** の代わりにモルホリン **13b** を用いたところ、目的物が 53%NMR 収率で得られた (entry 6)。次に当量関係を検討したところ、1-オクチン **2a** を 2 当量、ジフェニルアセチレン **26a** を 1 当量、モルホリン **13b** を 3 当量に変更したところ、目的物の収率は 65%にまで向上した (entry 7)。

**Table 4.1.** Initial screening of reaction conditions

		$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv\text{C—C}\equiv\text{C—Ph} + \text{HNR}^1\text{R}^2$ <b>2a</b> 1 mmol <b>26a</b> 2 equiv <b>13</b> 1 mmol		5 mol % <b>1a</b> 10 mol % $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ 1 equiv DBU solvent 0.5 mL, 80 °C, 48 h		$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—C(=NR}^1\text{R}^2\text{)—CH=CH—Ph}$ <b>27</b>	
entry	<b>13</b>	$\text{HNR}^1\text{R}^2$	solvent	<b>27</b>	NMR yield of <b>27</b> (%) <sup>a</sup>	<b>14</b>	NMR yield of <b>14</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>13a</b>		DMA	<b>27aaa</b>	40	<b>14aa</b>	12
2			DMF		37		8
3			MeCN		37		8
4			DMSO		42		7
5			DMSO (1 mL)		42		5
6	<b>13b</b>		DMSO (1 mL)	<b>27aab</b>	53	<b>14ab</b>	2
7 <sup>b</sup>			DMSO (1 mL)		<b>65</b>		<b>4</b>

In all cases, NMR yields of **18** and **19** were not determined due to significant overlap with other signals.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> 1-octyne **2a** (2 equiv), diphenylacetylene **26a** (1 mmol), and morpholine **13b** (3 equiv) were used.

### § 4.3. 錯体の検討

各種置換基を有するキノリノラトロジウム錯体を検討した。5位にハロゲン基を有する場合、中程度の収率となりエナミンの副生量が減少した(entry 2-4)。また、ニトロ基や電子供与基を有する場合には収率の低下とエナミンの生成量が増える傾向が見られた(entry 5-6)。5位と7位に置換基をもつ場合も収率の向上は見られなかった(entry 7-8)。以上より良好な収率を与え、エナミンの副生量がより少なかった、5位にフルオロ基をもつ錯体 **1b** を最適条件とした(entry 2)。

**Table 4.2.** Screening of 8-quinolinolato rhodium catalysts

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-C}\equiv\text{CH} + \text{Ph-C}\equiv\text{CH} + \text{HN}(\text{morpholine})$   
**2a** (2 equiv)      **26a** (1 mmol)      **13b** (3 equiv)

5 mol % **1**      10 mol %  $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$       1 equiv DBU  
 DMSO 1 mL, 80 °C, 48 h

**27aab**

byproducts: **14ab** + **18ab**/**19ab**

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>1</b>	NMR yield of <b>27aab</b> (%) <sup>a</sup>	NMR yield of <b>14ab</b> (%) <sup>a</sup>
1	H	H	<b>1a</b>	65	4
2	F	H	<b>1b</b>	<b>65</b>	<b>3</b>
3	Cl	H	<b>1c</b>	60	3
4	Br	H	<b>1d</b>	63	2
5	NO <sub>2</sub>	H	<b>1f</b>	16	1
6	NMe <sub>2</sub>	H	<b>1g</b>	57	5
7	Cl	Cl	<b>1h</b>	56	1
8	Me	Me	<b>1i</b>	57	6

In all cases, NMR yields of **18ab** and **19ab** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.4. ホスフィンの検討

各種ホスフィン配位子の検討を行った。電子求引基をもつ場合にはいずれも中程度の収率となった一方で(entry 1-2, 5-9)、電子求引基を2位にもつ場合や電子求引基を2つ有する場合には反応はほとんど進行しなかった(entry 3-4)。異なる置換基を導入したジフェニルホスフィンを用いた場合にも収率の低下が見られた(entry 10-11)。トリフェニルホスフィンや電子供与基をもつホスフィンを用いると、エナミンの副生量が増え目的の反応の進行が阻害されることが示唆された(entry 12-14)。またヘテロ芳香環をもつホスフィン配位子では中程度の収率となった(entry 15-16)。トリアルキルホスフィンでは反応はほとんど進行せず(entry 17)、ホスフィンを添加しない条件下では18%収率となった(entry 18)。電子求引性置換基をもつ場合には、電子豊富なアミノカルベン錯体が安定化を受けることが推測された。これらのことから、最も良好な収率を与えた  $P(4-CF_3C_6H_4)_3$  を用いる条件を最適条件とした(entry 1)。

**Table 4.3.** Screening of phosphine ligands

**2a** (2 equiv) + **26a** (1 mmol) + **13b** (3 equiv)

Reagents: 5 mol % **1b**, 10 mol % **phosphine**, 1 equiv DBU, DMSO 1 mL, 80 °C, 48 h

**27aab** (main product), **14ab** (byproduct), **18ab** (byproduct), **19ab** (byproduct)

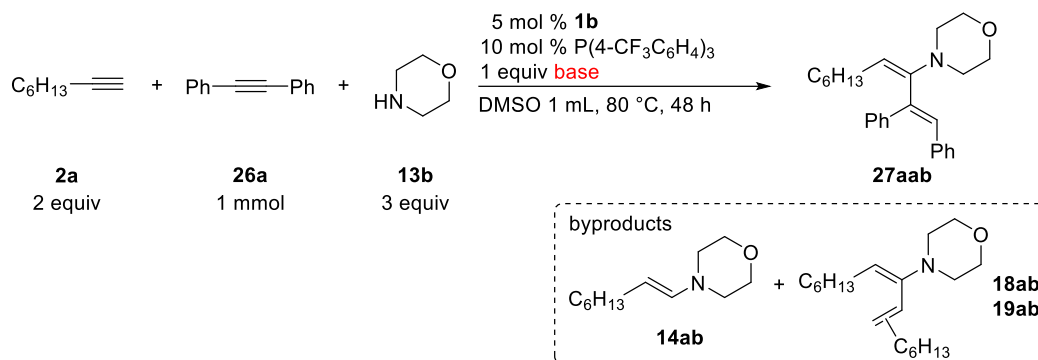
entry	phosphine	NMR yield of <b>27aab</b> (%) <sup>a</sup>	NMR yield of <b>14ab</b> (%) <sup>a</sup>
1	P(4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	65	3
2	P(3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	65	3
3	P(2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	14	trace
4	P{3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> } <sub>3</sub>	4	trace
5	P(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	48	8
6	P(3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	60	4
7	P(4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	59	8
8	P(3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	61	4
9	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	43	2
10	PPh <sub>2</sub> Cl	17	not detected
11	PPh <sub>2</sub> (2-pyridyl)	24	12
12	PPh <sub>3</sub>	30	19
13	P(4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	28	27
14	P(4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	21	26
15	P(2-furyl) <sub>3</sub>	58	4
16	P(2-thienyl) <sub>3</sub>	59	5
17	PCy <sub>3</sub>	1	4
18	w/o phosphine	18	trace

In all cases, NMR yields of **18ab** and **19ab** (< ca.20%) were not determined due to significant overlaps with other signals.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.5. 塩基の検討

用いる塩基の検討を行った。TMG を用いると **27aab** が 71% で得られたが、エナミンなどの副生成物が多く副生する結果となった(entry 2)。DBN を用いた場合には中程度の収率に留まった一方、MTBD を用いると **27aab** を収率 68% で与え、エナミンはほとんど副生しなかった(entry 4)。DMAP や TBD を用いた場合には、反応性自体の低下が見られたが(entry 5-6)、DABCO やトリエチルアミンを用いると選択性が逆転し、エナミンが多く生成した(entry 7-8)。次に様々な無機塩基を検討した。様々な対カチオンをもつフッ化物塩を用いた場合には、反応性の低下や選択性の逆転が起こり、**27aab** の収率は低下した(entry 9-11)。第 1 章と第 3 章で最適条件として用いたフッ化セシウムを用いた場合には良好な収率となった(entry 12)。カリウム *tert*-ブトキシドを用いると、立体的な要因からか反応性が著しく低下した(entry 13)。炭酸塩 (entry 14-15) や、炭酸水素塩(entry 17-18)を用いた場合も良好な収率を与えた。なお、炭酸セシウム(entry 16)やリン酸塩(entry 19-21)、ホスファゼン塩基 *t*-Bu-P4 を用いた場合(entry 22)、塩基非存在下(entry 23)では、目的の反応はほとんど進行しなかった。本反応を効率的に進行させるためには有機強塩基の添加が有効であることが示唆された(Table 2.3、p48 参照)。これらのことから、良好な収率を与え副生成物の生成量が少ない MTBD を用いる条件を最適条件とした(entry 4)。

**Table 4.4.** Screening of bases

entry	base	NMR yield of <b>27aab</b> (%) <sup>a</sup>	NMR yield of <b>14ab</b> (%) <sup>a</sup>
1	DBU	65	3
2	TMG	71	16
3	DBN	56	3
4	<b>MTBD</b>	<b>68</b>	<b>1</b>
5	DMAP	10	2
6	TBD	6	2
7	DABCO	10	17
8	Et <sub>3</sub> N	9	19
9	LiF	9	2
10	NaF	9	20
11	KF	19	17
12	CsF	61	3
13	<sup>t</sup> BuOK	5	trace
14	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	5
15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65	2
16	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	not detected
17	CsHCO <sub>3</sub>	63	4
18	KHCO <sub>3</sub>	66	3
19	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	11	15
20	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	9	15
21	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	6	not detected
22	<sup>t</sup> Bu-P4	not detected	not detected
23	w/o base	7	11

In all cases, NMR yields of **18ab** and **19ab** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



#### § 4.6. 溶媒の検討

反応に用いる溶媒の検討を行った。鍵中間体であるアミノカルベン錯体 **25** は極性溶媒中で効率的に生成することを第 3 章で述べた。そこで、極性溶媒を中心に検討を行った。DMA や NMP、アセトンなどを用いた場合には中程度の収率に留まり(entry 2-4)、エーテル系溶媒、アセトニトリルや酢酸エチルなどの極性溶媒を用いた場合も目的物の収率の向上は見られなかった(entry 5-9)。プロトン性溶媒であるメタノールを用いると収率は 25% に低下し、プロトンが反応を妨げることが推測された(entry 10)。またトルエン中では、**27aab** は収率 48% で得られたが(entry 11)、含ハロゲン系溶媒では反応は進行しなかった(entry 12)。MTBD は高極性の DMSO 中において、より強い塩基性を示していると考えられる。なお、DMSO の溶媒量を増やしても向上は見られなかった(entry 14-15)。以上より、これまで通り DMSO 1 mL を用いて検討を行った。

**Table 4.5.** Screening of solvents

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv$  +  $\text{Ph—}\equiv\text{—Ph}$  +  $\text{HN}$

**2a** (2 equiv)      **26a** (1 mmol)      **13b** (3 equiv)

5 mol % **1b**  
 10 mol %  $\text{P}(\text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$   
 1 equiv MTBD  
 solvent 1 mL, 80 °C, 48 h

**27aab**

byproducts: **14ab**, **18ab**, **19ab**

entry	solvent	NMR yield of <b>27aab</b> (%) <sup>a</sup>	NMR yield of <b>14ab</b> (%) <sup>a</sup>
1	DMSO	68	1
2	DMA	59	1
3	NMP	59	3
4	acetone	51	trace
5	CPME	47	7
6	THF	49	4
7	1,4-dioxane	43	4
8	MeCN	57	8
9	AcOEt	49	not detected
10	MeOH	25	not detected
11	toluene	48	4
12	DCE	not detected	not detected
13	DMSO/acetone = 1:1	64	3
14	DMSO (1.5 mL)	66	1
15	DMSO (2.0 mL)	64	1

In all cases, NMR yields of **18ab** and **19ab** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.7. 第二級アミンの検討

モルホリン **13b** 以外のモデル基質の第二級アミンの検討を行った。検討を行うにあたり、第 3 章の検討で良好な反応性を示した六員環骨格をもつ環状アミンを用いたところ、いずれも良好な収率で三成分付加体 **27** を与えたが(entry 1-3)、ピロリジン **13f** やアゼパン **13k** を用いた場合には反応性の低下が見られた(entry 4-5)。二環性骨格をもつテトラヒドロイソキノリン **13l** を用いた際には、**27aal** が 71% で得られ、エナミン **14al** はほとんど副生しなかった(entry 6)。したがって、以降はテトラヒドロイソキノリン **13l** をモデル基質として検討を行った。

**Table 4.6.** Screening of secondary amines

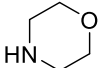
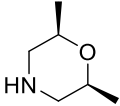
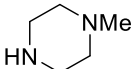

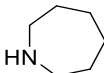
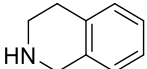
$$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv + \text{Ph—}\equiv\text{—Ph} + \text{HNR}^1\text{R}^2 \xrightarrow[\text{DMSO 1 mL, 80 }^\circ\text{C, 48 h}]{\substack{5 \text{ mol } \% \mathbf{1b} \\ 10 \text{ mol } \% \text{P(4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3 \\ 1 \text{ equiv MTBD}}} \text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—NR}^1\text{R}^2 \text{ (with Ph substituents)}$$

**2a** (2 equiv)      **26a** (1 mmol)      **13** (3 equiv)      **27**

byproducts

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—NR}^1\text{R}^2 + \text{C}_6\text{H}_{13}\text{—CH=CH—NR}^1\text{R}^2 \text{ (with C}_6\text{H}_{13} \text{ substituents)}$

**14**      **18** / **19**

entry	<b>13</b>	HNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	<b>27</b>	NMR yield of <b>27</b> (%) <sup>a</sup>	<b>14</b>	NMR yield of <b>14</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>13b</b>		<b>27aab</b>	68	<b>14ab</b>	1
2	<b>13c</b>		<b>27aac</b>	63	<b>14ac</b>	1
3	<b>13d</b>		<b>27aad</b>	69	<b>14ad</b>	- <sup>b</sup>
4	<b>13f</b>		<b>27aaf</b>	45	<b>14af</b>	trace
5	<b>13k</b>		<b>27aak</b>	41	<b>14ak</b>	4
6	<b>13l</b>		<b>27aal</b>	71	<b>14al</b>	trace

In all cases, NMR yields of **18** and **19** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals.

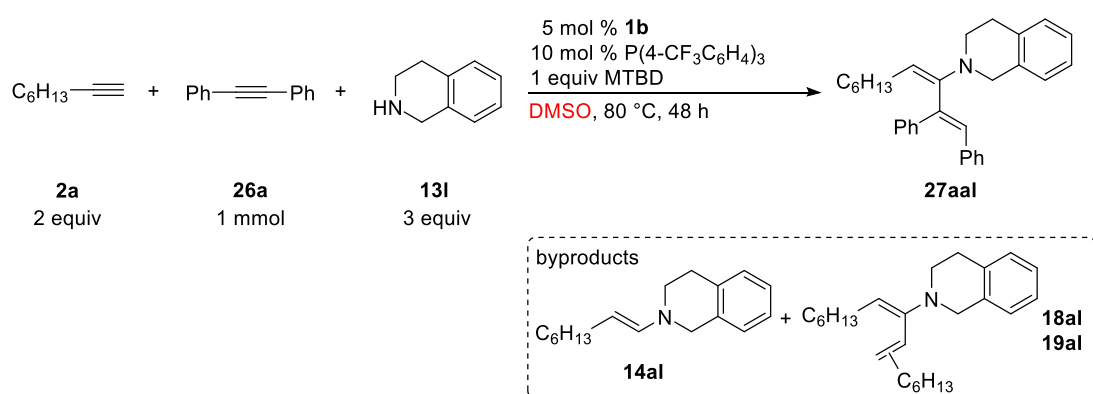
<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

<sup>b</sup> NMR yield was not determined due to significant overlap with other signals.

#### § 4.8. 溶媒量の検討

エナミン **14al** や 1-オクチン **2a** 二分子由来のジエナミン **18al**、**19al**、アルキン同士のみでのカップリング反応などの副反応を抑制するために、溶媒量を上げ濃度を下げる検討を行った。溶媒量を 2 mL に増やすことで目的物の収率が 73%にまで向上し、シグナルの重なりのため正確な定量には至っていないが **18al** と **19al** の生成量が減少する傾向が見られた (entry 2)。なお、溶媒量をこれ以上増やすと副生成物の生成量は減少したものの目的物の収率が低下した (entry 3-4)。以上より、DMSO 2 mL を最適条件とした。

**Table 4.7.** Optimization of solvent volume



entry	DMSO (mL)	NMR yield of <b>27aal</b> (%) <sup>a</sup>	NMR yield of <b>14al</b> (%) <sup>a</sup>
1	1	71	trace
2	2	73	trace
3	3	72	trace
4	4	70	trace

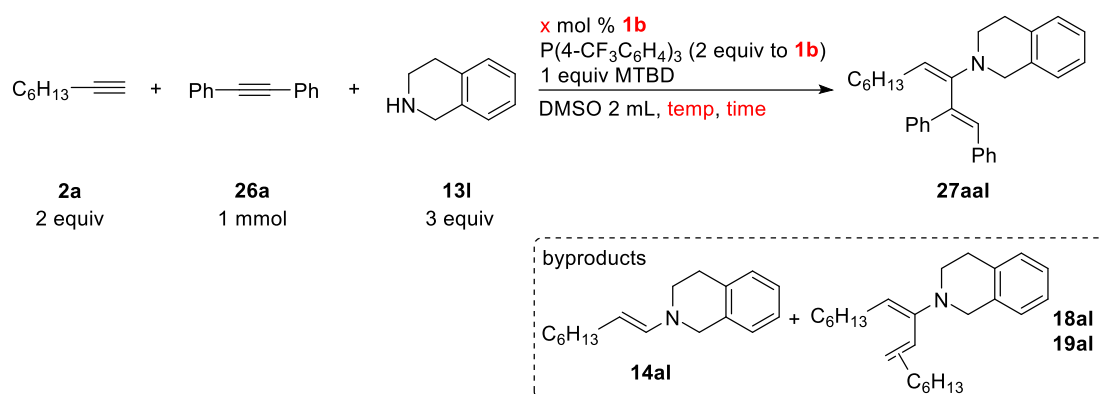
In all cases, NMR yields of **18al** and **19al** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.9. 触媒量および反応温度/反応時間の検討

触媒量、反応温度および反応時間の最適化を行った。5 mol %のロジウム触媒 **1b** 存在下、70 °Cで反応時間を96 時間に延ばした場合には80 °C、48 時間と同等の収率を与えた(entry 1-2)。触媒量を7.5 mol %に増やし時間延長しても大きな向上は見られなかった (entry 3-4)。続いて触媒量を10 mol %にまで増やしたところ、24 時間、48 時間反応させた時にそれぞれ68%、74%となり向上は見られなかったが(entry 5-6)、72 時間反応させることで目的物 **27aal** の収率は84%に向上した(entry 7)。なお70 °Cで48 時間、96 時間反応させた場合にはそれぞれ70%、81%となった(entry 8-9)。以上より、10 mol %のロジウム触媒 **1b** 存在下、80 °Cで72 時間反応させる条件を最適条件とした(entry 7)。

**Table 4.8.** Optimization of catalyst loading/reaction temperature and time



entry	x (mol %) <b>1b</b>	temp (°C)	time (h)	NMR yield of <b>27aal</b> (%) <sup>a</sup>
1	5 mol %	80	48	73
2	5 mol %	70	96	73
3	7.5 mol %	80	72	73
4	7.5 mol %	70	96	75
5	10 mol %	80	24	68
6	10 mol %	80	48	74
<b>7</b>	<b>10 mol %</b>	<b>80</b>	<b>72</b>	<b>84</b>
8	10 mol %	70	48	70
9	10 mol %	70	96	81

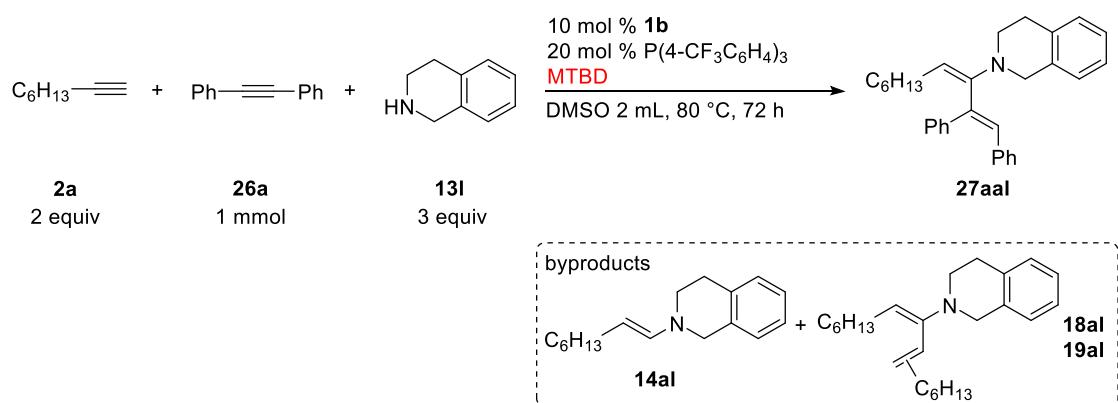
In all cases, NMR yields of **18al** and **19al** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals. Trace amount of **14al** was obtained.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.10. 塩基量の検討

本反応における鍵中間体であるアミノカルベン錯体 **25** は、塩基の効果で系中発生すると考えているため、塩基の添加量を増やすことでアミノカルベン種への変換過程を促進させることができると考えた。しかしながら 2 当量以上に増やしても向上は見られなかった (entry 2-3)。一方で当量を 0.5 当量に減らした場合、収率は低下した (entry 4)。以上より、これまで通り MTBD を 1 当量用いる条件を最適条件とした (entry 1)。

**Table 4.9.** Screening of amount of MTBD



entry	MTBD (equiv)	NMR yield of <b>27aal</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>84</b>
2	2	82
3	3	73
4	0.5	75

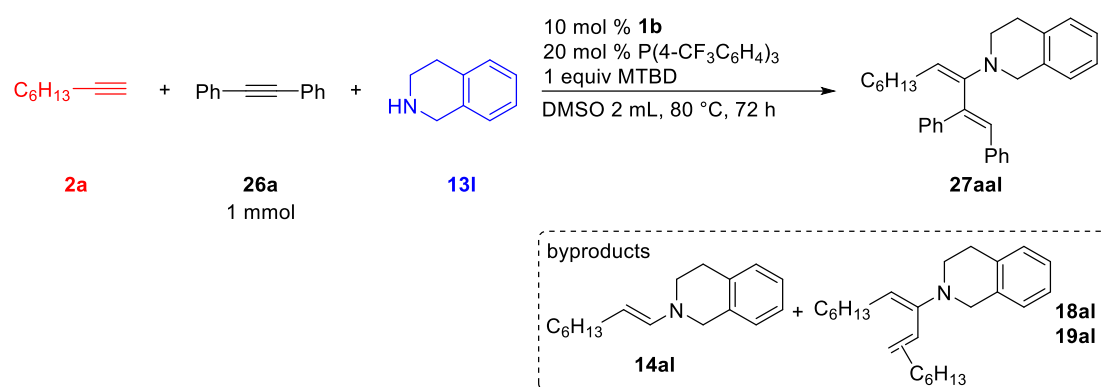
In all cases, NMR yields of **18al** and **19al** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals. Trace amount of **14al** was obtained.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.11. 基質の当量の検討

ジフェニルアセチレン **26a** を 1 当量に固定し、1-オクチン **2a** とテトラヒドロイソキノリン **13I** の当量関係を検討した。**13I** を 3 当量から 2 当量としたとき、若干の向上が見られ収率 86% となった(entry 2)。当量を増やした場合、シグナルの重なりのため定量には至っていないもののジエナミン **18al** や **19al** の副生量が増え、収率が低下する傾向が見られた(entry 3-4)。続いて **13I** を 2 当量とし、**2a** を 1.5 当量に減らすと **27aal** の収率は低下した(entry 5)。また **2a** の当量を増やした場合にもジエナミン **18al** や **19al** の副生量が増え、収率は低下した(entry 6-7)。以上より、**2a**、**13I** をそれぞれ 2 当量ずつ用いる条件を最適条件とした(entry 2)。

**Table 4.10.** Optimization of equivalents of **2a** and **13I**



entry	<b>2a</b> (equiv)	<b>13I</b> (equiv)	NMR yield of <b>27aal</b> (%) <sup>a</sup>
1	2	3	84
<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>86</b>
3	2	4	75
4	2	5	72
5	1.5	2	65
6	2.5	2	71
7	3	2	70

In all cases, NMR yields of **18al** and **19al** (< ca.20%) were not determined due to significant overlap with other signals. Trace amount of **14al** was obtained.

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



#### § 4.12. 末端アルキンの基質適用範囲の検討

末端アルキンの基質適用範囲の検討を行った。炭素鎖を伸ばした 1-デシン **2i** を用いたとき、目的とするヒドロアミノ化体 **27ial** が 70%NMR 収率で得られた(entry 2)。立体的に嵩高いシクロヘキシル基をもつ場合には立体障害ゆえに反応性が低下したと考えられたが(entry 3)、メチレン鎖を挟むことで 1-オクチン **2a** を用いた際と同等の収率となった(entry 4)。シアノ基やエステル基などの極性官能基をもつ末端アルキンも高収率で対応する生成物を与え(entry 5-6)、*tert*-ブチルジメチルシリル基やテトラヒドロピラニル基などのアルコール保護基を有する場合も問題なく反応し、良好な収率で共役ジエナミンを与えた(entry 7-8)。

**Table 4.11.** Scope of alkylacetylenes

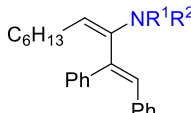
entry	<b>2</b>	<b>R</b>	<b>27</b>	NMR yield of <b>27</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>27aal</b>	86
2	<b>2i</b>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	<b>27ial</b>	70
3	<b>2b</b>	Cy	<b>27bal</b>	45
4	<b>2j</b>	CyCH <sub>2</sub>	<b>27jal</b>	80
5	<b>2d</b>	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>27dal</b>	72
6	<b>2e</b>	MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>27eal</b>	78
7	<b>2f</b>	TBDMSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>27fal</b>	64
8	<b>2g</b>	THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>27gal</b>	67

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



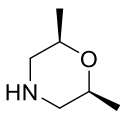
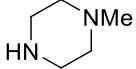
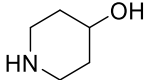
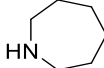


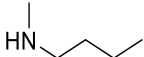
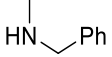
#### § 4.13. 第二級アミンの基質適用範囲の検討

第二級アミンの基質適用範囲の検討を行った。ピペリジン **13a** を用いたとき 62%NMR 収率に留まったが(entry 1)、モルホリン **13b** や 2,6-ジメチルモルホリン **13c**、*N*-メチルピペラジン **13d** を用いた場合、72~80%の収率で対応する共役ジエナミンが得られた(entry 2-4)。アミノアルコール **13e** もアミノ基のみが選択的に反応し、中程度の収率で目的物を与えた(entry 5)。炭素数を増減した環状アミンを用いた場合中程度の収率となり(entry 6-7)、アゼチジン **13g** ではほとんど反応は進行しなかった(entry 8)。鎖状アミンも問題なく反応し、*N*-ブチルメチルアミン **13h**、*N*-ベンジルメチルアミン **13i** を用いたときにそれぞれ 69%、47%で対応する共役ジエナミンが得られた(entry 9-10)。

**Table 4.12.** Scope of secondary amines

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{—}\equiv\equiv$  +  $\text{Ph—}\equiv\equiv\text{—Ph}$  +  $\text{HNR}^1\text{R}^2$   $\xrightarrow[\text{DMSO 2 mL, 80 }^\circ\text{C, 72 h}]{\substack{10 \text{ mol } \% \text{ 1b} \\ 20 \text{ mol } \% \text{ P(4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3 \\ 1 \text{ equiv MTBD}}}$  

**2a** 2 equiv      **26a** 1 mmol      **13** 2 equiv      **27**

entry	<b>3</b>	$\text{HNR}^1\text{R}^2$	<b>27</b>	NMR yield of <b>27</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>13a</b>		<b>27aaa</b>	62
2	<b>13b</b>		<b>27aab</b>	79
3	<b>13c</b>		<b>27aac</b>	80
4	<b>13d</b>		<b>27aad</b>	72
5	<b>13e</b>		<b>27aae</b>	56
6	<b>13k</b>		<b>27aak</b>	55
7	<b>13f</b>		<b>27aaf</b>	66
8	<b>13g</b>		<b>27aag</b>	1
9	<b>13h</b>		<b>27aah</b>	69
10	<b>13i</b>		<b>27aai</b>	47

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

#### § 4.14. 内部アルキンの基質適用範囲の検討①

対称な内部アルキンの基質適用範囲の検討を行った。芳香環上にメチル基やメトキシ基、ジメチルアミノ基などの電子供与性置換基をもつとき、53~77%NMR 収率で対応する共役ジエナミン **27** が得られた(entry 1-3)。トリフルオロメチル基やエステル基などの電子求引性置換基をもつ場合、それぞれ 65%、61%NMR 収率となったが(entry 4-5)、シアノ基をもつ場合には溶解性が悪く原料が多く残存する結果となった(entry 6)。各種ハロゲン基もつ内部アルキンも官能基を損なうことなく反応し、良好な収率で対応する生成物を与えた(entry 7-9)。ヘテロ芳香環をもつ基質の適用も可能であり、チエニル基をもつ場合には 51%収率で対応する共役ジエナミン **27akl** が得られた(entry10)。

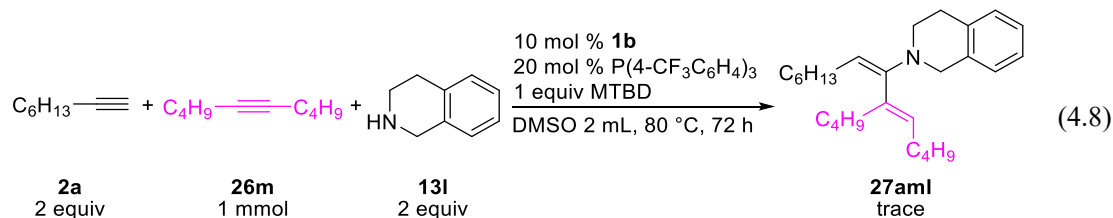
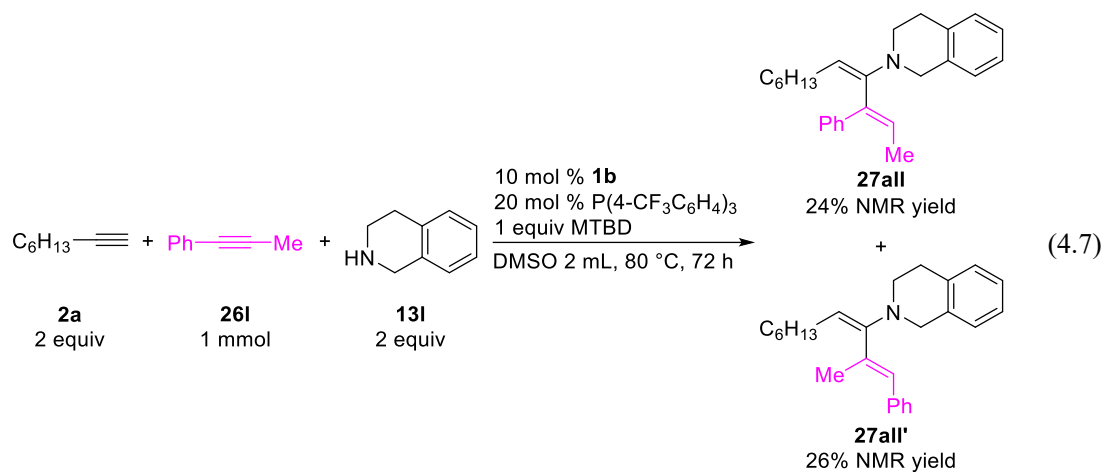
**Table 4.13.** Scope of internal alkynes-1

	<b>2a</b> 2 equiv	<b>26</b> 1 mmol	<b>13l</b> 2 equiv		
entry	<b>26</b>	<b>Ar</b>	<b>27</b>	NMR yield of <b>27</b> (%) <sup>a</sup>	
1	<b>26b</b>	Me	<b>27abl</b>	77	
2	<b>26c</b>	MeO	<b>27acl</b>	65	
3	<b>26d</b>	NMe <sub>2</sub>	<b>27adl</b>	53	
4	<b>26e</b>	CF <sub>3</sub>	<b>27ael</b>	65	
5	<b>26f</b>	CO <sub>2</sub> Me	<b>27afl</b>	61	
6	<b>26g</b>	CN	<b>27agl</b>	26	
7	<b>26h</b>	F	<b>27ahl</b>	74	
8	<b>26i</b>	Cl	<b>27ail</b>	76	
9	<b>26j</b>	Br	<b>27ajl</b>	64	
10	<b>26k</b>	2-thienyl	<b>27akl</b>	51	

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

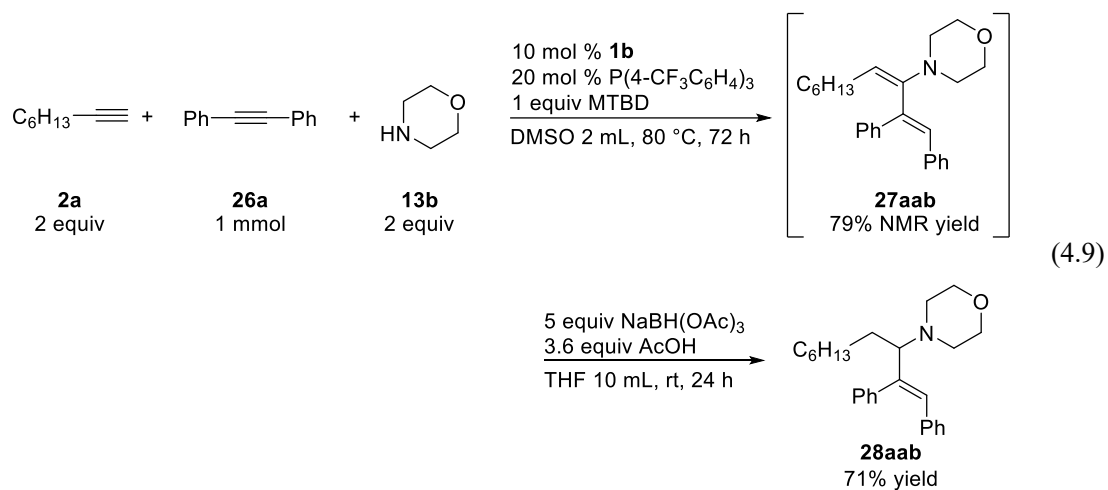
§ 4.15. 内部アルキンの基質適用範囲の検討②

続いて、アルキル基をもつ内部アルキンの検討を行った。メチル基をもつ内部アルキン **26l** を用いた場合、位置異性体の混合物として目的の共役ジエナミンが合計 50%NMR 収率で得られた(eq. 4.7)。また、ジアルキルアセチレンである 4-オクチン **26m** では反応はほとんど進行せず、目的物は痕跡量得られるに留まった(eq. 4.8)。この時アルキン同士のカップリング体が多く観測されており、目的の反応がほとんど進行しなかった一因であると考えられる。



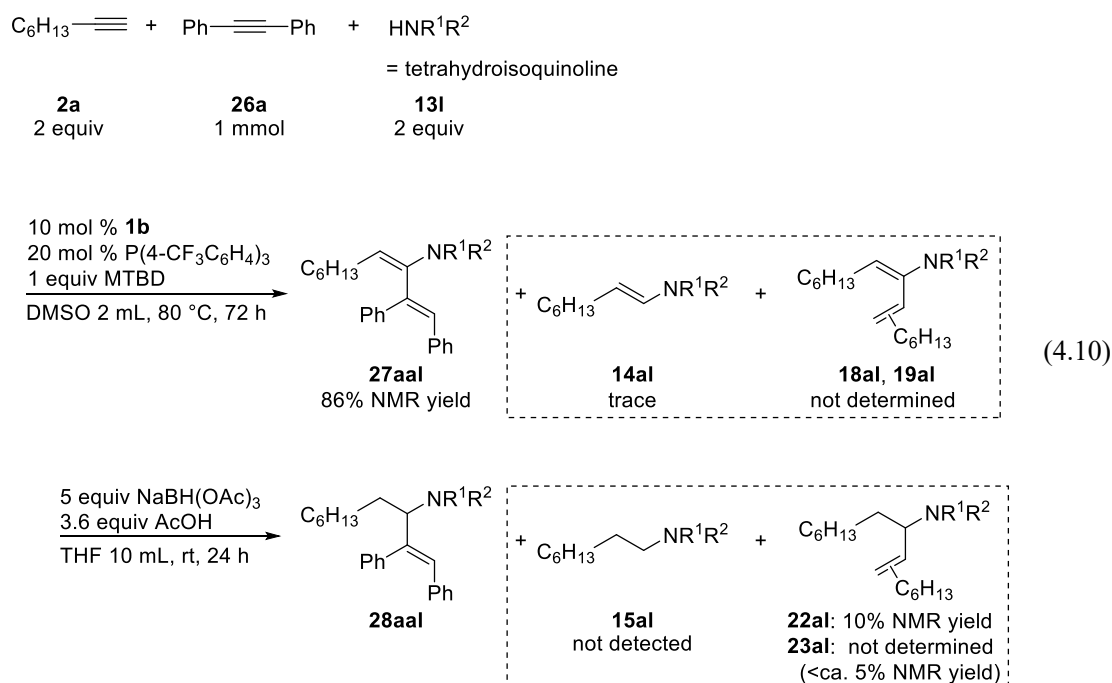
#### § 4.16. 還元によるアリルアミン誘導体への変換

得られた三成分連結型の共役ジエナミン **27** は加水分解を受けやすく単離が困難であったため、還元することでアリルアミン誘導体 **28** へと変換して単離した(eq. 4.9)。モルホリン **13b** を用いた際、反応終了後に還元を行ったところ、対応する還元体 **28aab** が 71%収率で得られた。なお、生成物の立体構造は NOESY など各種二次元 NMR にて決定した。



§ 4.17. 最適条件下における 1:1 型および 2:1 型付加生成物の生成量

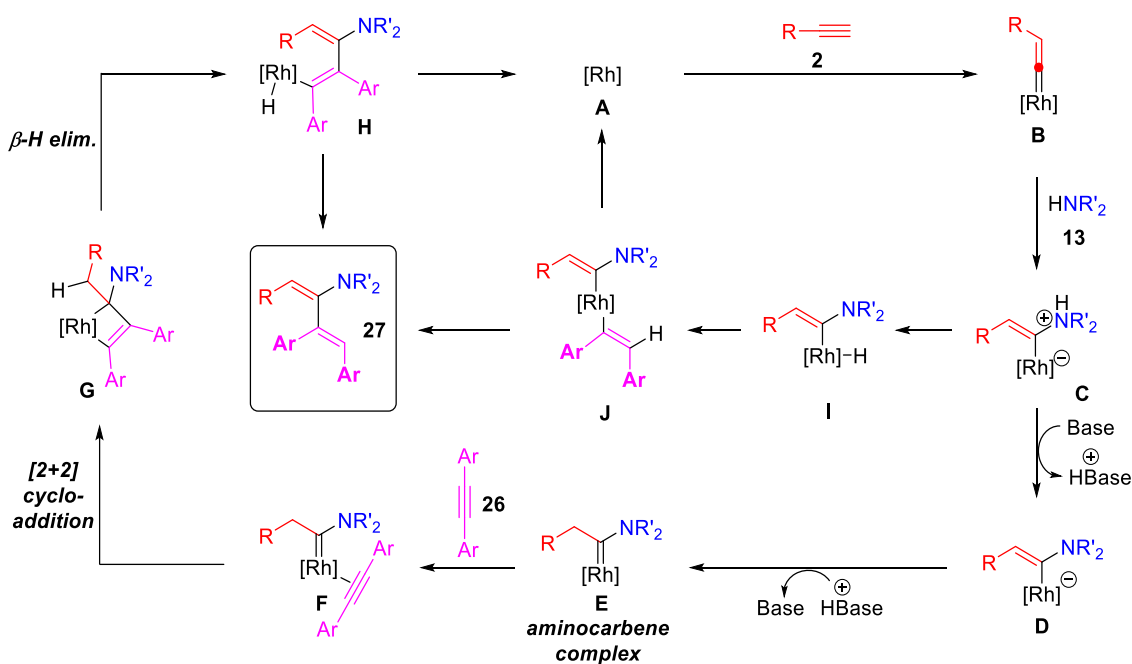
本反応における最適条件下(**Table 4.10**, p115 参照)における 1:1 型付加生成物 **14** や 2:1 型付加生成物 **18** および **19** の生成量の確認を行った(eq. 4.10)。 **18** および **19** は著しいシグナルの重なりのため収率算出が困難であったので、反応終了後に還元を行うことでアリルアミン誘導体 **22** および **23** へと変換後に算出した。テトラヒドロイソキノリン **13I** を用いた際、エナミン **14al** は痕跡量確認され、アリルアミン誘導体 **22al** は NMR 収率 10% で生成した。**23al** はシグナルが一部重なったため正確な定量には至っていないが、最大で NMR 収率 5% 程度で生成していた。以上のことから、本章の三成分付加反応は高選択的に進行していると言える。



§ 4.18. 推定反応機構

推定反応機構を **Figure 4.4** に示す。第 3 章で提唱したように、末端アルキン **2** とロジウム錯体 **A** との反応でビニリデン錯体 **B** が生成し、その  $\alpha$  炭素に対してアミン **13** が求核攻撃することでアンモニウム錯体 **C** が生成する。続いて、アンモニウム錯体 **C** から脱プロトン化され、**D** の炭素中心が再プロトン化されることでアミノカルベン錯体 **E** が生成する。これに対して内部アルキンが配位し、ロダサイクル **G** を形成し、 $\beta$ -ヒドリド脱離、還元的脱離を経て三成分付加生成物 **27** が得られると考えている。

本反応では塩基の効果で生成するアミノカルベン錯体を経由することを想定しており、実際に NMR チューブ実験にてアミノカルベン錯体とみられる化学種を観測している。一方で、塩基非存在下においても収率 7%とわずかに反応は進行している (**Table 4.4**, entry 23, p107 参照)。このことから、アンモニウム錯体 **C** から分子内水素移動でアルケニルヒドリド錯体 **I** が生成し内部アルキンとのヒドロメタル化により生成する中間体 **J** を経る機構も考えられる。



**Figure 4.4.** Proposed reaction mechanism of three-component alkyne/alkyne/amine coupling via catalytically generated (amino)carbene complex derived from Rh(Q)(cod)/PAR<sub>3</sub> catalytic system



## 結言

第 4 章では、キノリノラトロジウム錯体 **1** と電子求引性置換基を有するホスフィン配位子、有機強塩基の MTBD を組み合わせた際に、脂肪族末端アルキン **2** と内部アルキン **26**、脂肪族第二級アミン **13** の三成分連結型付加反応により共役ジエナミン **27** が高収率かつ高選択的に得られることを見出した。**27** はエナミン構造をもち単離に際して安定性が十分ではなかったため、還元によりアリルアミン誘導体 **28** へと変換して単離した。本反応は様々な置換基や官能基をもつ脂肪族末端アルキン、第二級アミンおよび内部アルキンを適用することができ、高収率で対応する三成分付加体 **27** を与えた。

本ヒドロアミノ化反応においては塩基の効果で生成するアミノカルベン錯体を鍵中間体として考えている。塩基非存在ではほとんど反応は進行しないことから、アミノカルベン錯体を経る機構を提唱することができた。本反応系におけるアミノカルベン錯体のような Fischer 型カルベン錯体を触媒的に発生させ、実際の触媒反応に用いた例はほとんどない。本研究ではこのような Fischer 型カルベン錯体を触媒的に発生させ、新たな分子変換反応へと応用することで共役ジエナミンの簡便な合成法を確立するとともに、Fischer 型カルベン錯体を組み込んだ触媒反応の新たな設計指針として期待できると考えられる。

## 結論

本研究では、キノリノラト配位子をもつロジウム錯体 **1** と電子求引性置換基を有するホスフィン配位子、添加剤として塩基を組み合わせた触媒系を用いることで、末端アルキン類のアミンとの 1:1 型および 2:1 型付加反応の開発を達成した。さらに、反応機構に関する研究で得られた知見を基にして、内部アルキンを用いた多成分付加反応の開発にも成功した。

第 1 章では、脂肪族末端アルキン **2** や芳香族末端アルキン **6** の脂肪族第一級アミン **3** による逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応の開発について述べた。キノリノラトロジウムシクロオクタジエン錯体 **1a** とトリス(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィン、フッ化セシウムを組み合わせた触媒系において、脂肪族末端アルキン **2** を用いた場合にはアルジミン **4** が単一の生成物で得られることを述べた。また芳香族末端アルキンを用いた場合には、アルジミン **7** とエナミン **8** の混合物で生成物が得られることを明らかにした。いずれの化合物も単離時における安定性が低いため、還元し第二級アミンに変換することで単離することに成功した。チタンをはじめとする前周期遷移金属触媒を用いる触媒系に対し、本触媒系では水酸基やエステル基、シアノ基、ハロゲノ基といった官能基をもつ基質に対しても適用することができ 8-キノリノラトロジウム錯体 **8** がもつ特長を見出すことができた。

第 2 章では、脂肪族末端アルキン **2** の芳香族第一級アミン **10** による逆 Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応の開発について述べた。第 1 章で用いたフッ化セシウムの代わりに、有機強塩基である TMG を用いることで、これまで達成が困難であった芳香族第一級アミン **10** を用いる反応系に対しても適用することが可能となった。水酸基やハロゲノ基、エステル基などをもつアニリン類に加え、シアノ基や THP 保護したアルコール部位をもつ末端アルキン類に対しても適用することができ、良好な収率で対応するアルジミン **11** を与えた。アニリンの置換基も反応性に大きく影響を与えており、電子求引性基をもつ場合にはアニリン窒素の求核力の低下による反応性の低下が示唆された。なお、アルジミン **11** は第 1 章と同様に第二級アミンに変換することで単離することができた。NMR 実験から、アニリン **10a** と TMG の強い相互作用が確認され、有機強塩基と相互作用することで芳香族第一級アミン **10** の求核能が向上し、反応進行を促進していると考えられる興味深い結果も得ることができた。

第 3 章では、脂肪族末端アルキン **2** と脂肪族第二級アミン **13** を用いた 1:1 型および 2:1 型付加反応の開発について述べた。本反応系では、溶媒を変えるという簡単な反応条件の変更による付加反応の選択性を制御することに成功した。トルエン溶媒中では、1:1 型付加生成物であるエナミン **14** が高収率で得られた。DMA 溶媒中では 2:1 型付加生成物である共役ジエナミン **18** と **19** が高選択的に得られた。得られた生成物はいずれもエナミン構造をも

つことから、それらを還元や加水分解によりそれぞれ対応する第三級アミン **15** やアリルアミン誘導体 **22** と **23**、共役エノン **20** と **21** へ変換することができることを明らかとした。本反応は様々な置換基や官能基をもつ脂肪族末端アルキン、第二級アミンを適用することができた。反応機構に関する検討の結果、これらの付加反応の選択性の分岐点には添加する塩基が関与していることが示唆された。反応系中の塩基性が基質のアミンよりも弱い場合には、アンモニウム錯体から分子内でプロトン移動が起こり、アルケニルヒドリド錯体を経ることで 1:1 型付加反応が進行すると考えている。一方で、塩基性が基質のアミンよりも強い場合には、アンモニウム錯体が一旦脱プロトン化され、続けて炭素中心が再プロトン化されることでアミノカルベン錯体が生成すると考えられる。アミノカルベン錯体に対して、二分子目の末端アルキンが反応することで 2:1 型付加反応が選択的に進行する機構を提唱することができた。

第 4 章では、末端アルキン **2** と内部アルキン **26** および第二級アミン **13** を用いた三成分カップリング反応による共役ジエナミン **27** の合成反応の開発について述べた。第 3 章の反応機構に関する研究の中で、塩基の効果で生成するアミノカルベン錯体が鍵中間体として反応が進行する機構の可能性を示唆する結果を得た。この知見を基にして、反応系中の塩基性が強くなると考えられる有機強塩基と極性溶媒を適切に組み合わせることで、三成分付加反応が効率的に進行することを見出した。本反応では、触媒的に発生するアミノカルベン錯体を中間体として進行すると考えている。アミノカルベン錯体のような Fischer 型カルベン錯体を触媒的に発生させて用いた反応はほとんど報告されておらず、本反応は Fischer 型カルベン錯体の有用性を高めるとともに、Fischer 型カルベン錯体を組み込んだ触媒反応の新たな設計指針として期待できると考えられる。

述べてきたように本研究では、これまでにほとんど触媒反応に用いられなかったキノリノラト配位子をもつロジウム錯体を用いることで、末端アルキン類に対するアミン類の逆 Markovnikov 型付加反応を達成するとともに、従来の触媒系に見られなかった高い官能基許容性を実現した。さらに用いる反応条件によって付加反応の選択性を制御し、多成分付加反応の開発にも成功した。これは触媒的に系中発生するアミノカルベン錯体を中間体として経由すると考えられる。このように、用いる条件によって触媒的に系中発生するアミノカルベン錯体の特長を利用した新たな結合構築手法は、有機合成化学の分野に新たな展開をもたらす上で重要であると考えている。

## 実験項

### General Information

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{19}\text{F}$ , and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR measurements were performed on a JEOL ECX-400, AL-400, or ALPHA-400 spectrometer. For  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR, chemical shifts were reported in ppm relative to residual solvent peak. For  $^{19}\text{F}$  and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR, chemical shifts were reported in ppm relative to  $\text{CFCl}_3$  and  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , with  $\text{CFCl}_3$  and  $\text{H}_3\text{PO}_4$  as an external reference respectively. Melting points were determined on a Stanford Research Systems MPA100. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 infrared spectrometer. GCMS analysis was performed using a Shimadzu GCMS QP-5000, equipped with a CBP-10 capillary column (25 m  $\times$  0.22 mm, film thickness 0.25  $\mu\text{m}$ ). The temperature for GCMS analysis was programmed from 70 to 250  $^\circ\text{C}$  at a 10  $^\circ\text{C}/\text{min}$  ramp with a final hold time of 30 min (injection temperature, 250  $^\circ\text{C}$ ; detector temperature, 250  $^\circ\text{C}$ ). ESI-MS were performed on a JEOL JMS-T100LCS. Flash chromatography was carried out with Kanto silica gel 60N (40-50  $\mu\text{m}$ ), NH silica gel (Fuji Silysia Chemical Ltd.) or diol silica gel (Fuji Silysia Chemical Ltd.). Centrifugal thin layer chromatography was performed on a LD-11 centrifugal chromatography system using an Analtech 4000 micron pre-scraped silica gel rotor. Gel permeation chromatography (GPC) was carried out with JAI LaboACE LC-5060.

### Solvents and Materials

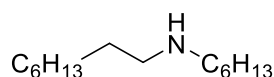
Benzene and toluene were distilled from Na/benzophenone ketyl. Dry hexane, and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and passed through solvent purification columns (Glass Counter Solvent purification system). Dry DMA, DMF, DMSO and THF were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and used without further purification.  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ <sup>43</sup>,  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ <sup>44</sup> and  $\text{Rh}(\text{Q})(\text{cod})$  **1a**<sup>15g,45</sup> were prepared according to the literature procedure.

1-Octyne **2a** was purchased and distilled from  $\text{NaBH}_4$ . Phenylacetylene **6a** was distilled from  $\text{CuSO}_4$ . Other terminal alkynes and 4-octyne were purchased and purified by bulb-to-bulb distillation. Terminal alkyne **2f** was prepared according to the literature procedure.<sup>46</sup> Amines were purchased and distilled from  $\text{CaH}_2$  or  $\text{NaOH}$ . Azetidine **13g** was prepared according to the literature procedure.<sup>47</sup> Internal alkynes **26b-26k** were also prepared according to the literature procedure.<sup>48</sup> Other commercial reagents were used without further purification.

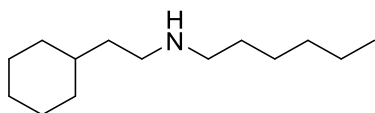
## 第 1 章

**General Procedure A for anti-Markovnikov Hydroamination of Alkylacetylenes with Aliphatic Primary Amines followed by Reduction.** In a glove box,  $P(4-CF_3C_6H_4)_3$  (0.1 mmol, 46.6 mg) and toluene (0.3 mL) were added to an oven-dried 7 mL sealed tube containing  $Rh(Q)(cod)$  (**1a**) (0.05 mmol, 17.8 mg), and the mixture was stirred for 5 min at room temperature.  $CsF$  (1 mmol, 152 mg), primary amine **3** (1 mmol), alkylacetylene **2** (2 mmol) and toluene (0.7 mL) were added to the resulting solution, which was then heated at 100 °C in a heating block for 12 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and transferred to a 20 mL Schlenk flask via a cannula using 5 mL of toluene. After the volatile materials were removed in vacuo, 1,2-dichloroethane (10 mL) and  $NaBH_4$  (7.5 mmol, 283.6 mg) were added to the flask, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was removed in vacuo, and DCM (5 mL) and a saturated aqueous solution of  $Na_2CO_3$  (20 mL) were added to the mixture, which was then stirred for 30 min. After the organic layer was collected, the aqueous layer was extracted three times with DCM (10 mL). The combined organic portions were washed with brine (40 mL), dried over  $MgSO_4$ , and concentrated in vacuo. The crude material was purified by NH gel column chromatography to afford amine **5**.

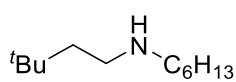
**Determination of NMR yield of Aldimines.** In a glove box,  $Rh(Q)(cod)$  (**1a**) (17.8 mg, 0.05 mmol), toluene (0.3 mL) and  $P(4-CF_3C_6H_4)_3$  (46.6 mg, 0.10 mmol) were added into a 7 mL sealed tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature.  $CsF$  (1.0 mmol), primary amine **3** (1.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol) and toluene (0.7 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred at 100 °C in a heating block for 12 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) and  $CD_3CN$  or  $C_6D_6$  (ca. 0.5 mL) were added to the tube, and the resulting material was mixed until it became a solution. The NMR yield of aldimine **4** was determined by  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$  or  $C_6D_6$ ) analysis.



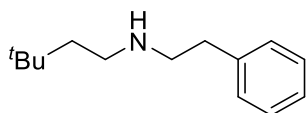
**Amine 5aa.** General procedure **A** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3a** (103 mg, 1.02 mmol). 182 mg (84% yield) of reduction product **5aa** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>49</sup>



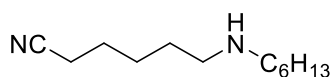
**Amine 5ba.** General procedure **A** was followed with **2b** (218 mg, 2.02 mmol) and **3a** (102 mg, 1.01 mmol). 164 mg (77% yield) of reduction product **5ba** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 2.59-2.52 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 6H), 1.42 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.39-1.10 (m, 12H), 0.95-0.87 (m, 5H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 50.0, 47.5, 37.5, 35.8, 33.4, 31.8, 29.8, 27.1, 26.6, 26.3, 22.6, 14.0; IR (neat): 3282 m, 2923 s, 2845 s, 2670 m, 1680 m, 1449 m, 1379 s, 1322 m, 1263 m, 1171 m, 1131 s, 1063 m, 1031 m, 1016 m, 964 w, 887 m, 843 m, 728 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub> 212.2378; Found 212.2378.



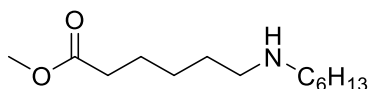
**Amine 5ca.** General procedure **A** was followed with **2c** (167 mg, 2.03 mmol) and **3a** (104 mg, 1.03 mmol). 60.9 mg (32% yield) of reduction product **5ca** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 2.57-2.51 (m, 4H), 1.45 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40-1.22 (m, 8H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.902 (s, 9H), 0.901 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 50.7, 46.6, 44.7, 32.3, 30.8, 29.9, 29.8, 27.6, 23.1, 14.3; IR(neat): 3286 w, 2955 s, 2923 s, 2858 s, 1625 w, 1468 s, 1411, m, 1392 m, 1365 s, 1321 m, 1281 m, 1248 m, 1201 w, 1173 w, 1128 m, 1061 w, 1021 w, 971 w, 911 w, 893 w, 732 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub> 186.2222; Found 186.2221.



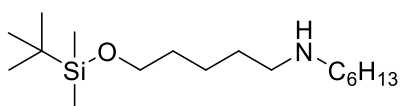
**Amine 5ci.** General procedure **A** was followed with **2c** (165 mg, 2.01 mmol) and **3i** (121 mg, 1.00 mmol). 128 mg (63% yield) of reduction product **5ci** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.20 (m, 5H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.67-2.63 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.1, 128.7, 128.4, 126.1, 51.4, 46.0, 44.0, 36.5, 29.8, 29.6; IR(neat): 3651 w, 3303 w, 3085 w, 3062 m, 3027 m, 2954 s, 2865 s, 2822 m, 1943 w, 1869 w, 1803 w, 1736 w, 1604 w, 1496 m, 1468 s, 1454 s, 1392 w, 1363 s, 1313 w, 1278 w, 1249 w, 1200 w, 1122 m, 1082 w, 1031 w, 1002 w, 979 w, 959 w, 916 w, 748 m, 699 s, 580 w, 524 w, 512 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub> 206.1909; Found 206.1906.



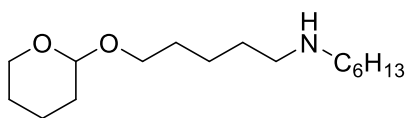
**Amine 5da.** General procedure **A** was followed with **2d** (186 mg, 2.00 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 113 mg (57% yield) of reduction product **5da** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography three times (hexane:ether = 1:2 to hexane:dichloromethane = 1:1, then hexane:dichloromethane:ether = 2:3:1 and hexane:dichloromethane:ether = 1:5:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64-1.40 (m, 9H), 1.36-1.24 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 119.7, 50.1, 49.6, 31.8, 30.1, 29.3, 27.1, 26.5, 25.3, 22.6, 17.1, 14.0; IR (neat): 3588 w, 3321 m, 2931 s, 2861 s, 2243 m, 1722 w, 1643 w, 1551 w, 1461 s, 1428 m, 1376 m, 1325 m, 1271 w, 1170 w, 1127 m, 1076 w, 1063 w, 966 w, 897 w, 727 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> 197.2018; Found 197.2019.



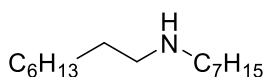
**Amine 5ea.** General procedure **A** was followed with **2e** (255 mg, 2.02 mmol) and **3a** (102 mg, 1.01 mmol). 125 mg (54% yield) of reduction product **5ea** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 3:1) and further purification was carried out by bulb-to-bulb distillation. <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.67 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.65 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.59-1.43 (m, 4H), 1.39-1.20 (m, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (99.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.2, 51.5, 50.1, 49.8, 34.0, 31.8, 30.1, 29.8, 27.1, 26.9, 24.8, 22.6, 14.0; IR (neat): 3462 w, 3328 w, 2933 s, 2856 s, 2813 s, 2372 w, 2344 w, 1740 s, 1650 w, 1544 w, 1462 s, 1438 s, 1363 m, 1200 s, 1170 s, 1130 s, 1099 m, 1015 m, 885 w, 852 w, 734 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 230.2120; Found 230.2113.



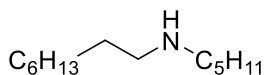
**Amine 5fa.** General procedure **A** was followed with **2f** (396 mg, 2.00 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 180 mg (60% yield) of reduction product **5fa** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 20:1). In this case, DABCO was used instead of CsF. <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 1.59-1.42 (m, 5H), 1.39-1.29 (m, 10H), 0.891 (s, 9H), 0.885 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 63.1, 50.15, 50.07, 32.8, 31.8, 30.2, 30.0, 27.1, 26.0, 23.6, 22.6, 18.3, 14.1, -5.3; IR (neat): 2931 s, 2856 s, 2813 m, 1652 w, 1463 s, 1388 m, 1362 m, 1324 w, 1300 w, 1254 s, 1218 w, 1185 w, 1104 s, 1006 m, 937 w, 924 w, 837 s, 815 m, 776 s, 726 m, 664 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>40</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> 302.2879; Found 302.2879.



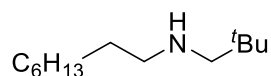
**Amine 5ga.** General procedure **A** was followed with **2g** (337 mg, 2.01 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 200 mg (73% yield) of reduction product **5ga** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography twice (hexane:ether = 5:1, then hexane:ether = 10:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.57 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.74 (dt, *J* = 9.5 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.39 (dt, *J* = 9.5 Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.63 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.84-1.48 (m, 12H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 7H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 98.9, 67.5, 62.4, 50.1, 50.0, 31.8, 30.7, 30.1, 29.9, 29.7, 27.1, 25.5, 24.0, 22.6, 19.7, 14.0; IR (neat): 3313 w, 2928 s, 2864 s, 2808 m, 2376 w, 1615 w, 1456 s, 1409 w, 1380 m, 1366 m, 1351 m, 1324 m, 1282 m, 1259 m, 1201 m, 1186 m, 1164 m, 1136 s, 1122 s, 1077 s, 1033 s, 988 m, 905 m, 868 m, 844 w, 817 m, 732 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 272.2590; Found 272.2589.



**Amine 5ab.** General procedure **A** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3b** (115 mg, 1.00 mmol). 192 mg (84% yield) of reduction product **5ab** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 10:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in literature.<sup>50</sup>

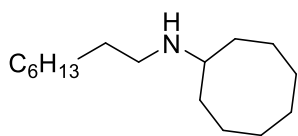


**Amine 5ac.** General procedure **A** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3c** (87.4 mg, 1.00 mmol). 153 mg (76% yield) of reduction product **5ac** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 20:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in literature.<sup>49</sup>

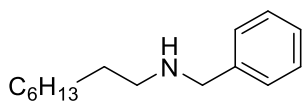


**Amine 5ad.** General procedure **A** was followed with **2a** (221 mg, 2.00 mmol) and **3d** (87.4 mg, 1.00 mmol). 95.0 mg (48% yield) of reduction product **5ad** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane, then hexane:ether = 30:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.48 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35-1.20 (m, 11H) 0.91-0.86 (m, 12H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 62.5, 51.1, 31.8, 31.3, 30.0, 29.6, 29.3, 27.9, 27.4, 22.7 14.1; IR (neat): 2953 s, 2926 s, 2856 s, 2813 m, 1717 w, 1687 w, 1640 w, 1611 w, 1569 w, 1463 s, 1397 w, 1378 m, 1362 m, 1324 m, 1288 w, 1257 w, 1212 w, 1173 m, 1135 m, 1063 m, 1016 w, 969 w, 908 w, 832 w, 741 w, 724 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>30</sub>N 220.2378; Found 220.2378.

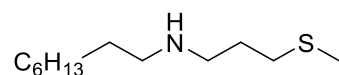




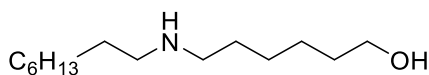
**Amine 5ae.** General procedure **A** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3e** (127 mg, 1.00 mmol). 186 mg (78% yield) of reduction product **5ae** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 10:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.67-2.58 (m, 1H), 2.57 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.80-1.38 (m, 16H), 1.35-1.20 (m, 11H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  58.0, 47.6, 32.8, 31.8, 30.4, 29.5, 29.3, 27.5, 27.2, 25.8, 24.2, 22.7, 14.1; IR (neat): 2928 s, 2854 s, 2692 w, 1467 s, 1377 m, 1362 m, 1318 m, 1256 w, 1233 w, 1217w, 1173 w, 1127 m, 1062 w, 1017 w, 957 w, 854 w, 802 w, 767 w, 721 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_1$  240.2691; Found 240.2695.



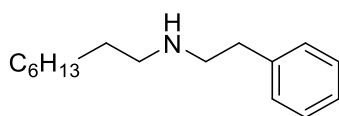
**Amine 5af.** General procedure **A** was followed with **2a** (221.0 mg, 2.01 mmol) and **3f** (108 mg, 1.01 mmol). 158 mg (72% yield) of reduction product **5af** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 10:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in literature.<sup>51</sup>



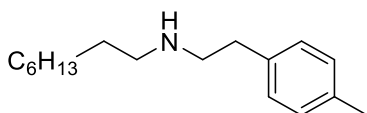
**Amine 5ag.** General procedure **A** was followed with **2a** (222 mg, 2.01 mmol) and **3g** (106 mg, 1.01 mmol). 160 mg (73% yield) of reduction product **5ag** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 3:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.70 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.79 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.48 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.35-1.20 (m, 11H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  50.1, 48.9, 32.1, 31.8, 30.1, 29.50, 29.45, 29.2, 27.4, 22.6, 15.5, 14.1; IR (neat): 3300 w, 2925 s, 2854 s, 1619 w, 1466 m, 1377 w, 1277 w, 1130 m, 1061 w, 957 w, 723 w, 521 w, 505 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{S}_1$  218.1942; Found 218.1943.



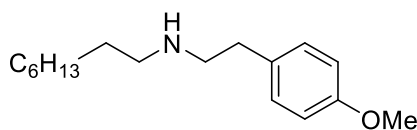
**Amine 5ah.** General procedure **A** was followed with **2a** (220 mg, 2.00 mmol) and **3h** (117 mg, 1.00 mmol). 178 mg (78% yield) of reduction product **5ah** was obtained as a yellow solid after NH gel column chromatography (ether).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.65 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.75-1.43 (m, 6H), 1.20-1.42 (m, 16H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  62.8, 50.1, 49.9, 32.7, 31.8, 30.1, 30.0, 29.5, 29.3, 27.4, 27.1, 25.6, 22.6, 14.1; IR (KBr): 3265 s, 3155 m, 2957 s, 2925 s, 2873 s, 2852 s, 2818 s, 2774 m, 2444 w, 1468 m, 1420 w, 1369 w, 1287 w, 1274 w, 1243 w, 1218 w, 1200 w, 1130 m, 1117 m, 1075 m, 1030 w, 1017 w, 1009 w, 985 w, 944 w, 916 m, 897 m, 819 w, 791 w, 756 w, 719 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_1$  230.2484; Found 230.2481.



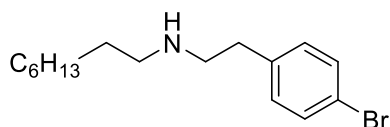
**Amine 5ai.** General procedure A was followed with **2a** (223 mg, 2.03 mmol) and **3i** (125 mg, 1.03 mmol). 204 mg (85% yield) of reduction product **5ai** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography twice (hexane:ether = 5:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in literature.<sup>49</sup>



**Amine 5aj.** General procedure A was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3j** (135 mg, 1.00 mmol). 181 mg (73% yield) of reduction product **5aj** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane:ether = 5:1 to 1:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10 (s, 4H), 2.87-2.75 (m, 4H), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.34-1.12 (m, 11H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.0, 135.5, 129.0, 128.5, 51.3, 49.9, 35.9, 31.8, 30.0, 29.5, 29.2, 27.3, 22.6, 21.0, 14.1; IR (neat): 3676 w, 3303 w, 3092 w, 3046 m, 3018 m, 2922 s, 2855 s, 2813 s, 2756 m, 1893 w, 1792 w, 1638 w, 1514 s, 1460 s, 1376 m, 1215 w, 1123 s, 1040 w, 1021 w, 963 w, 842 w, 808 s, 722 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub> 248.2378; Found 248.2374.

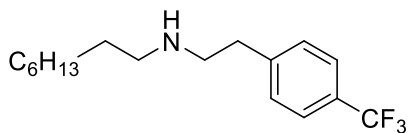


**Amine 5ak.** General procedure A was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3k** (151 mg, 1.00 mmol). 185 mg (70% yield) of reduction product **5ak** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 1:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14-7.12 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.34-1.17 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.9, 132.1, 129.5, 113.8, 55.2, 51.4, 49.9, 35.4, 31.8, 30.0, 29.5, 29.2, 27.3, 22.6, 14.0; IR (neat): 2926 s, 2855 s, 2064 w, 1875 w, 1610 s, 1581 m, 1510 s, 1464 s, 1377 m, 1303 s, 1246s, 1174 s, 1126 s, 1040 s, 963 w, 822 s, 751 m, 723 m, 638 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> 264.2327; Found 264.2334.



**Amine 5al.** General procedure A was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3l** (200 mg, 1.00 mmol). 221 mg (71% yield) of reduction product **5al** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 10:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7.28-7.24 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (td, *J* = 7.1 Hz, 4.3 Hz, 4H), 1.38 (quin, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.27 (br, 11H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 139.8, 131.6, 130.8, 120.1, 51.3, 50.1, 36.3, 32.2, 30.6, 29.97, 29.75, 27.7, 23.1, 14.3; IR (neat): 3658 w, 3307 w, 3028 w, 2927 s, 2856 s, 2813 s, 1893 w, 1774 w, 1643, w, 1592 w, 1571 w,

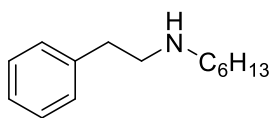
1489 s, 1463 s, 1404 m, 1376 m, 1200 w, 1125 m, 1072 s, 1012 s, 832 m, 809 m, 774 m, 722 m, 638 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{Br}_1\text{N}_1$  312.1327; Found 312.1328.



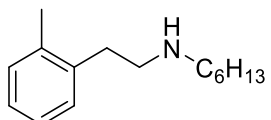
**Amine 5am.** General procedure **A** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **3m** (189 mg, 1.00 mmol). 232 mg (77% yield) of reduction product **5am** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane, then hexane:ether = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.61 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 11H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.3, 129.0, 128.4 (q,  $J = 32.2$  Hz), 125.3 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.3 (q,  $J = 271.3$  Hz), 50.9, 49.9, 36.3, 31.8, 30.0, 29.5, 29.2, 27.3, 22.6, 14.0; IR (neat): 3676 w, 3286 w, 2931 s, 2854 s, 2819 m, 1919 w, 1800 w, 1619 m, 1586 w, 1462 m, 1417 m, 1378 w, 1325 s, 1242 w, 1166 s, 1126 s, 1067 s, 1019 m, 951 w, 844 m, 824 m, 725 w, 637 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_1$  302.2096; Found 302.2099.

**General Procedure B for anti-Markovnikov Hydroamination of Arylacetylenes with Aliphatic Primary Amines followed by Reduction.** In a glove box, P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (0.1 mmol, 46.6 mg) and toluene (0.5 mL) were added to an oven-dried 7mL sealed tube containing Rh(Q)(cod) (**1a**) (0.05 mmol, 17.8 mg), and the mixture was stirred for 5 min at room temperature. CsF (1 mmol, 151.9 mg), primary amine **3** (1 mmol), arylacetylene **6** (3 mmol) and toluene (1.5 mL) were added to the resulting solution, which was then heated at 130 °C in a heating block for 2 hours. The resulting mixture was cooled to room temperature and transferred to a 20 mL Schlenk flask via a cannula using 5 mL of toluene. After the volatile materials were removed in vacuo, MeOH (10 mL) and NaBH<sub>4</sub> (7.5 mmol, 283.6 mg) were added to the flask, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was removed in vacuo, and DCM (5 mL) and a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) were added to the mixture, which was then stirred for 30 min. After the organic layer was collected, the aqueous layer was extracted three times with DCM (10 mL). The combined organic portions were washed with brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by NH gel column chromatography to afford amine **9**.

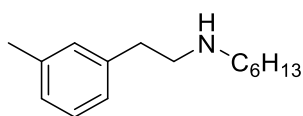
**Determination of NMR yields of Aldimines and Enamines.** In a glove box, Rh(Q)(cod) (**1a**) (17.8 mg, 0.05 mmol), toluene (0.5 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46.6 mg, 0.10 mmol) were added into a 7 mL sealed tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. CsF (1.0 mmol), primary amine **3** (1.0 mmol), arylacetylene **6** (3.0 mmol) and toluene (1.5 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred at 130 °C in a heating block for 2 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (ca. 2.0 mL) were added to the tube, and the resulting material was mixed until it became a solution. The NMR yields of aldimine **7** and enamine **8** were determined by <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) analysis.



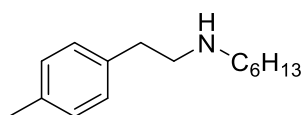
**Amine 9aa.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3a** (102, 1.01 mmol). 143 mg (69% yield) of reduction product **9aa** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane:ether = 10:1 to 3:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in a literature.<sup>52</sup>



**Amine 9ba.** General procedure **B** was followed with **6b** (348 mg, 3.00 mmol) and **3a** (102 mg, 1.01 mmol). 142 mg (64% yield) of reduction product **9ba** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19-7.11 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (quin, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.37-1.22 (m, 7H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.2, 136.2, 130.2, 129.1, 126.2, 125.9, 50.09, 50.01, 33.8, 31.7, 30.1, 27.0, 22.6, 19.4, 14.0; IR (neat): 3066 w, 3019 w, 2953 s, 2927 s, 2857 m, 2811 w, 2359 w, 2342 w, 1606 w, 1494 w, 1460 m, 1406 w, 1377 w, 1323 w, 1293 w, 1128 m, 1054 w, 742 s cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub> 220.2065; Found 220.2065.

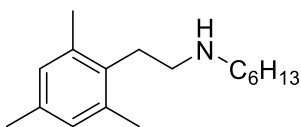


**Amine 9ca.** General procedure **B** was followed with **6c** (348 mg, 3.00 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 132 mg (60% yield) of reduction product **9ca** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21-7.16 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 2.89-2.76 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34-1.19 (m, 7H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (99.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.0, 138.0, 129.5, 128.3, 126.8, 125.7, 51.2, 49.9, 36.3, 31.7, 30.0, 27.0, 22.6, 21.4, 14.0; IR (neat): 3018 w, 2955 s, 2927 s, 2856 s, 2812 m, 1607 w, 1590 w, 1489 w, 1458 m, 1410 w, 1376 w, 1324 w, 1171 w, 1128 w, 1092 w, 1062 w, 1039 w, 1018 w, 881 w, 778 m, 737 w, 698 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub> 220.2065; Found 220.2067.

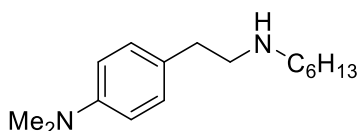


**Amine 9da.** General procedure **B** was followed with **6d** (348 mg, 3.00 mmol) and **3a** (102 mg, 1.00 mmol). 144 mg (65% yield) of reduction product **9da** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10 (s, 4H), 2.87-2.75 (m, 4H), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.42 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 7H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.0, 135.5, 129.1, 128.5, 51.3, 49.9, 35.9, 31.7, 30.0, 27.0, 22.6, 21.0, 14.0; IR (neat): 3047 w, 3018 w, 2955 s, 2925 s, 2855 m, 2812 m, 1898 w, 1515 m, 1459 m, 1376 w, 1322 w, 1214 w, 1198 w, 1179 w, 1172 w, 1126 m, 1062 w, 1040 w, 1021 w, 966

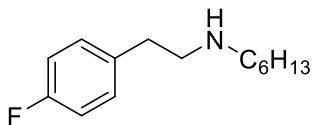
w, 891 w, 806 m, 725 w, 563 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_1$  220.2065; Found 220.2066.



**Amine 9ea.** General procedure **B** was followed with **6e** (433 mg, 3.01 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 12.2 mg (5% yield) of reduction product **9ea** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6.81 (s, 2H), 2.80-2.66 (m, 4H), 2.51 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.39 (quin,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.32-1.21 (m, 7H), 0.89 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.3, 135.3, 133.5, 128.9, 50.0, 49.0, 31.8, 30.2, 30.1, 27.1, 22.6, 20.8, 19.8, 14.0; IR (neat): 3308 w, 2954 s, 2925 s, 2855 m, 2806 w, 1739 w, 1615 w, 1573 w, 2460 m, 1404 w, 1376 w, 1323 m, 1172 w, 1133 m, 1062 w, 1029 w, 1016 w, 850 m, 724 w, 701 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_1$  248.2378; Found 248.2380

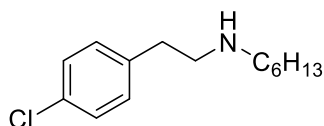


**Amine 9fa.** General procedure **B** was followed with **6f** (436 mg, 3.01 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 101 mg (40% yield) of reduction product **9fa** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography twice (hexane:ether = 3:1, then hexane:dichloromethane = 2:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.10-7.07 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.45 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 7H), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.2, 129.3, 128.1, 113.0, 51.6, 50.0, 40.8, 35.2, 31.8, 30.0, 27.0, 22.6, 14.0; IR (neat): 3304 w, 3094 w, 3070 w, 3008 m, 2953 s, 2926 s, 2854 s, 2803 s, 1866 w, 1616 s, 1566 w, 1522 s, 1456 s, 1344 s, 1226 m, 1191 m, 1163 m, 1129 s, 1061 m, 1017 w, 948 m, 808 s, 726 w, 677 w, 562 w, 532 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2$  249.2331; Found 249.2329.

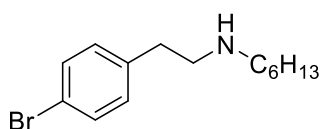


**Amine 9ga.** General procedure **B** was followed with **6g** (361 mg, 3.01 mmol) and **3a** (101 mg, 1.00 mmol). 152 mg (68% yield) of reduction product **9ga** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:dichloromethane:ether = 10:1:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18-7.14 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.60 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.46 (quin,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.34-1.19 (m, 7H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.4 (d,  $J = 243.8$  Hz), 135.7 (d,  $J = 3.3$  Hz), 130.0 (d,  $J = 8.0$  Hz), 115.1 (d,  $J = 21.2$  Hz), 51.3, 49.9, 35.6, 31.7, 30.0, 27.0, 22.6, 14.0; IR (neat): 3039 w, 2956 s, 2928 s, 2855 s, 2814 m, 1885 w, 1601 m, 1508 s, 1465 m, 1415 w, 1377 w, 1323 w, 1298 w, 1224 s, 1157 m, 1127 m, 1097 w, 1062 w, 1016 w, 966 w, 934 w, 891 w, 825 s, 765 w, 725 w, 705 w, 560 w, 508 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-

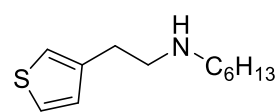
TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 224.1815; Found 224.1818.



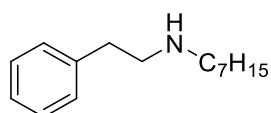
**Amine 9ha.** General procedure **B** was followed with **6h** (410 mg, 3.00 mmol) and **3a** (102 mg, 1.01 mmol). 140 mg (58% yield) of reduction product **9ha** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 10:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 4H), 2.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (quin, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.34-1.19 (m, 7H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.5, 131.9, 130.0, 128.5, 51.0, 49.9, 35.7, 31.7, 29.9, 27.0, 22.6, 14.0; IR (neat): 3031 w, 2954 s, 2929 s, 2854 s, 2816 s, 1893 w, 1778 w, 1636 w, 1597 w, 1574 w, 1492 s, 1461 s, 1406 m, 1378 m, 1322 w, 1261 w, 1201 w, 1177 w, 1125 m, 1092 s, 1015 m, 967 w, 811 m, 726 m, 665 w, 631 w, 518 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 240.1519; Found 240.1519.



**Amine 9ia.** General procedure **B** was followed with **6i** (542 mg, 2.99 mmol) and **3a** (101 mg, 1.01 mmol). 126 mg (44% yield) of reduction product **9ia** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:dichloromethane = 1:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 1.38-1.21 (m, 9H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (99.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.7, 131.5, 130.4, 120.0, 50.8, 49.7, 35.4, 31.7, 30.0, 27.0, 22.6, 14.0; IR (neat): 3023 m, 2954 s, 2926 s, 2857 s, 2815 s, 1894 w, 1739 w, 1590 w, 1488 s, 1464 s, 1403 m, 1378 m, 1322 m, 1201 m, 1173 m, 1127 s, 1072 s, 1011 s, 964 w, 894 w, 812 m, 774 m, 729 m, 711 m, 637 w, 605 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 284.1014; Found 284.1012

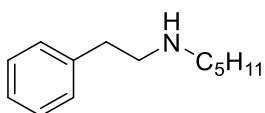


**Amine 9ja.** General procedure **B** was followed with **6j** (325 mg, 3.01 mmol) and **2a** (102 mg, 1.01 mmol). 120 mg (57% yield) of reduction product **9ja** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in a literature.<sup>53</sup>

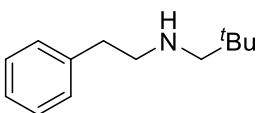


**Amine 9ab.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3b** (115 mg, 1.00 mmol). 152 mg (70% yield) of reduction product **9ab** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.61-1.38 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 9H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.1, 128.7, 128.4,

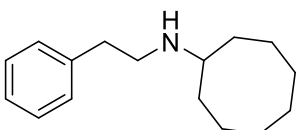
126.1, 51.2, 49.9, 36.4, 31.8, 30.0, 29.2, 27.3, 22.6, 14.1; IR (neat): 3308 w, 3084 m, 3062 m, 3028 s, 2932 s, 2857 s, 2812 s, 1941 w, 1872 w, 1800 w, 1748 w, 1603 m, 1495 s, 1454 s, 1377 m, 1200 w, 1173 w, 1128 s, 1081 m, 1062 m, 1030 m, 965 w, 907 w, 747 s, 699 s, 579 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_1$  220.2065; Found 220.2067.



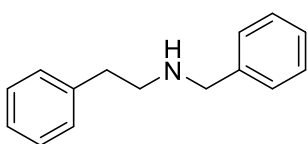
**Amine 9ac.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3c** (87.8 mg, 1.01 mmol). 134 mg (70% yield) of reduction product **9ac** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in a literature.<sup>54</sup>



**Amine 9ad.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3d** (87.0 mg, 1.00 mmol). 96.3 mg (50% yield) of reduction product **9ad** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane:dichloromethane = 10:1 to 5:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.18 (m, 5H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 0.89 (s, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.3, 128.7, 128.4, 126.0, 62.2, 52.3, 36.2, 31.4, 27.8; IR (neat): 3084 w, 3062 m, 3025 m, 2951 s, 2865 s, 2809 s, 2737 w, 1942 w, 1873 w, 1804 w, 1730 w, 1603 w, 1494 m, 1463 s, 1394 w, 1362 m, 1325 w, 1293 w, 1255 w, 1212 w, 1123 s, 1083 w, 1030 w, 933 w, 910 w, 745 s, 699 s, 601 w, 578 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_1$  192.1752; Found 192.1753.



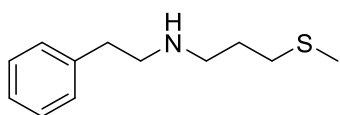
**Amine 9ae.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3e** (127 mg, 1.00 mmol). 166 mg (72% yield) of reduction product **9ae** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.28 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 1.77-1.29 (m, 15H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.2, 128.7, 128.4, 126.1, 57.8, 48.8, 36.5, 32.7, 27.2, 25.8, 24.2; IR (neat): 3313 w, 3085 s, 3060 s, 3027 s, 2917 s, 2852 s, 2696 m, 1944 w, 1871 w, 1803 w, 1749 w, 1601 m, 1496 s, 1471 s, 1451 s, 1362 m, 1324 m, 1289 m, 1254 m, 1220 w, 1179 m, 1128 s, 1107 s, 1062 m, 1030 m, 1002 w, 966 s, 908 w, 749 s, 698 s, 600 w, 579 w, 533 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_1$  232.2065; Found 232.2066.



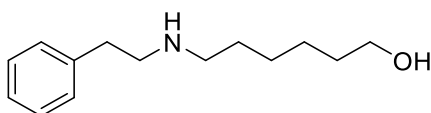
**Amine 9af.** General procedure **B** was followed with **6a** (306 mg, 3.00 mmol) and **3f** (108 mg, 1.01 mmol). 108 mg (51% yield) of reduction product **9af** was obtained as a yellow oil after NH gel column



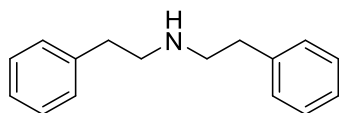
chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in a literature.<sup>55</sup>



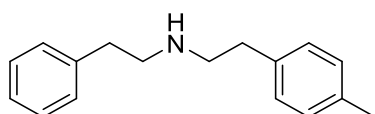
**Amine 9ag.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3g** (106 mg, 1.01 mmol). 129 mg (61% yield) of reduction product **9ag** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane:ether = 5:1 to 1:3). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.77 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.97 (br, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.0, 128.7, 128.4, 126.1, 51.1, 48.7, 36.4, 32.0, 29.3, 15.5; IR (neat): 3928 w, 3647 w, 3304 m, 3083 m, 3060 s, 3026 s, 2916 s, 2817 s, 1947 w, 1873 w, 1807 w, 1748 w, 1700 w, 1603 m, 1495 s, 1453 s, 1353 m, 1321 m, 1278 m, 1222 m, 1201 m, 1124 m, 1082 m, 1030 m, 958 m, 908 w, 749 s, 699 s, 622 w, 579 w, 537 w, 518 w, 507 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>S<sub>1</sub> 210.1316; Found 210.1315.



**Amine 9ah.** General procedure **B** was followed with **6a** (308 mg, 3.02 mmol) and **3h** (118 mg, 1.01 mmol). 145 mg (65% yield) of reduction product **9ah** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:acetone = 3:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.20 (m, 5H), 3.64 (t, *J* = 2H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70-1.44 (m, 5H), 1.42-1.20 (m, 5H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140.1, 128.7, 128.4, 126.1, 62.8, 51.2, 49.7, 36.3, 32.6, 29.9, 27.0, 25.6; IR (neat): 3290 s, 3085 s, 3061 s, 3026 s, 2929 s, 2856 s, 1946 w, 1874 w, 1806 w, 1732 w, 1603 m, 1584 w, 1496 s, 1454 s, 1369 m, 1324 m, 1201 w, 1156 w, 1115 s, 1079 s, 1060 s, 1031 m, 910 w, 748 s, 700 s, 593 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> 222.1858; Found 222.1858.

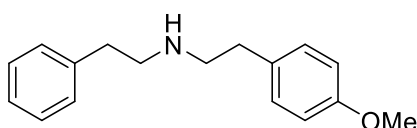


**Amine 9ai.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3i** (121 mg, 1.00 mmol). 152 mg (67% yield) of reduction product **9ai** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical dates were in good agreement with those reported in a literature.<sup>54</sup>



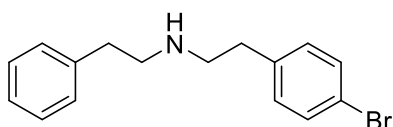
**Amine 9aj.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3j** (135 mg, 1.00 mmol). 150 mg (63% yield) of reduction product **9aj** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:dichloromethane:ether = 3:1:1).

$^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.25 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 4H), 2.87 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.80-2.73 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.02 (br, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.0, 136.8, 135.5, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 126.0, 51.2, 51.1, 36.3, 35.8, 21.0; IR (neat): 3086 s, 3026 m, 2924 m, 2855 m, 2815 m, 1896 w, 1802 w, 1603 w, 1514 m, 1496 m, 1453 m, 1352 w, 1122 m, 1029 w, 808 m, 748 m, 699 s, 578 w, 560 w, 544 w, 512 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_1$  240.1752; Found 240.1752.



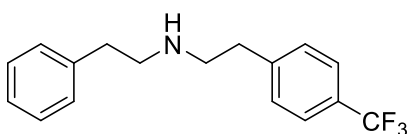
**Amine 9ak.** General procedure **B** was followed with **6a** (306 mg, 3.00 mmol) and **3k** (151 mg, 1.00 mmol). 157 mg (61% yield) of reduction product **9ak** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1).  $^1\text{H}$

NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.81-2.72 (m, 4H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.9, 139.9, 131.9, 129.5, 128.6, 128.4, 126.1, 113.8, 55.2, 51.2, 51.0, 36.3, 35.3; IR (neat): 3643 w, 3309 w, 3083 m, 3060 m, 3027 s, 3002 m, 2932 s, 2833 s, 2547 w, 2485 w, 2420 w, 2059 w, 1948 w, 1879 w, 1808 w, 1755 w, 1611 s, 1583 m, 1513 s, 1496 s, 1454 s, 1351 m, 1321 m, 1301 s, 1245 s, 1177 s, 1121 s, 1034 s, 965 w, 910 w, 825 s, 747 s, 700 s, 638 w, 560 m, 520 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_1$  256.1701; Found 256.1703.



**Amine 9al.** General procedure **B** was followed with **6a** (306 mg, 3.00 mmol) and **3l** (201 mg, 1.00 mmol). 187 mg (61% yield) of reduction product **9al** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:dichloromethane = 1:1).  $^1\text{H}$

NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.39 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.01-7.04 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 4H), 2.78 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.73(t,  $J = 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139.8, 138.9, 131.5, 130.4, 128.6, 128.4, 126.1, 119.9, 50.9, 50.7, 36.2, 35.7; IR (neat): 3313 w, 3084 w, 3060 w, 3024 m, 2930 s, 2856 s, 2815 s, 1949 w, 1895 w, 1807 w, 1715 w, 1602 w, 1488 s, 1453 m, 1403 w, 1351 w, 1200 w, 1178 w, 1121 m, 1072 m, 1031 w, 1011 s, 961 w, 810 m, 748 m, 699 s, 604 w, 579 w, 524 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Br}_1\text{N}_1$  304.0698; Found 304.0705.



**Amine 9am.** General procedure **B** was followed with **6a** (307 mg, 3.01 mmol) and **3m** (189 mg, 1.00 mmol). 137 mg (47% yield) of reduction product **9am** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1).  $^1\text{H}$

NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 4H), 2.93-

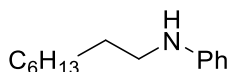
2.88 (m, 4H), 2.85-2.77 (m, 4H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.1, 139.8, 128.9, 128.6, 128.4 (q,  $J = 32.4$  Hz), 128.4, 126.1, 125.3 (q,  $J = 3.7$  Hz), 124.2 (q,  $J = 271.8$  Hz), 50.9, 50.5, 36.15, 36.06; IR (neat): 3679 w, 3652 w, 3317 w, 3086 m, 3061 m, 3028 s, 2935 s, 2818 s, 2755 w, 2645 w, 2298 w, 2232 w, 2185 w, 1945 w, 1919 w, 1875 w, 1804 w, 1748 w, 1619 s, 1604 m, 1583 w, 1542 w, 1496 s, 1455 s, 1416 s, 1326 s, 1244 m, 1162 s, 1123 s, 1066 s, 1019 s, 967 w, 953 w, 908 w, 843 s, 825 s, 749 s, 700 s, 635 w, 615 m, 594 m, 578 m, 524 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_1$  294.1470; Found 294.1469.

## 第 2 章

**General Procedure for anti-Markovnikov Addition of Anilines to Aliphatic Terminal Alkynes followed by Reduction.** In a glove box, P(3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (0.15 mmol, 47.4 mg) and toluene (0.5 mL) were added to an oven-dried 10 mL Schlenk flask containing Rh(Q)(cod) (**1a**) (0.075 mmol, 26.6 mg), and the mixture was stirred for 5 min at room temperature. TMG (1 mmol, 115.2 mg), aniline **10** (1 mmol), terminal alkyne **2** (4 mmol) and toluene (1.5 mL) were added to the resulting solution, which was then heated at 100 °C in an oil bath for 12 h. After the volatile materials were removed in vacuo, 1,2-dichloroethane (5 mL), methanol (5 mL) and NaBH<sub>4</sub> (7.5 mmol, 283.6 mg) were added to the flask, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was removed in vacuo, and DCM (5 mL) and a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) were added to the mixture, which was then stirred for 30 min. After the organic layer was collected, the aqueous layer was extracted three times with DCM (10 mL). The combined organic portions were washed with brine (40 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by NH gel column chromatography, followed by GPC purification if necessary, to afford amine **12**.

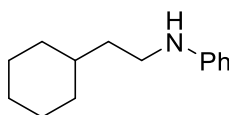
**Determination of NMR yield of Aldimines.** In a glove box, P(3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (0.15 mmol, 47.4 mg) and toluene (0.5 mL) were added to an oven-dried 10 mL Schlenk flask containing Rh(Q)(cod) (**1a**) (0.075 mmol, 26.6 mg), and the mixture was stirred for 5 min at room temperature. TMG (1 mmol, 115.2 mg), aromatic primary amine **10** (1 mmol), alkylacetylene **2** (4 mmol) and toluene (1.5 mL) were added to the resulting solution, which was then heated at 100 °C in an oil bath for 12 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (ca. 1.0 mL) were added to the tube, and the resulting material was mixed until it became a solution. The NMR yield of aldimine **11** was determined by <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) analysis.

**General Procedure for the <sup>1</sup>H NMR Studies.** In a glove box, aniline (if necessary, 0.29 mmol), TMG (if necessary, 0.29 mmol), and toluene-*d*<sub>8</sub> (0.6 mL) were added to an NMR tube in this order. <sup>1</sup>H NMR (toluene-*d*<sub>8</sub>) analyses were carried out under nitrogen atmosphere



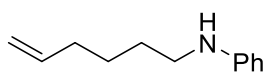
**Amine 12aa.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10a** (93.7 mg, 1.01 mmol). 141 mg (68% yield) of reduction product **12aa** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane).

The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>56</sup>



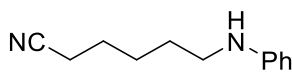
**Amine 12ba.** General procedure was followed with **2b** (433 mg, 4.01 mmol) and **10a** (93.1 mg, 1.00 mmol). 137 mg (67% yield) of reduction product **12ba** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography twice

(hexane). <sup>1</sup>H NMR (391.78 Hz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7.24-7.19 (m, 2H), 6.78 (tt, *J* = 7.2 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.52-6.49 (m, 2H), 3.02 (br, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.66-1.55 (m, 5H), 1.22-1.08 (m, 6H), 0.82-0.73 (m, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 149.0, 129.5, 117.3, 113.0, 41.6, 37.3, 35.7, 33.5, 26.9, 26.6; IR (neat): 3410 m, 3082 w, 3051 m, 3020 m, 2922 s, 2850 s, 2668 w, 2597 w, 1911 w, 1816 w, 1760 w, 177 w, 1603 s, 1507 s, 1477 s, 1462 m, 1447 s, 1430 s, 1375 w, 1320 s, 1294 m, 1280 m, 1254 s, 1199 w, 1178 s, 1152 m, 1115 m, 1102 m, 1070 m, 1029 w, 992 m, 965 w, 888 w, 866 m, 839 w, 814 w, 747 s, 691 s, 619 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N 204.1752; Found 204.1751.



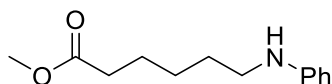
**Amine 12ha** General procedure was followed with **2h** (320 mg, 4.00 mmol) and **10a** (93.3 mg, 1.00 mmol). 75.1 mg (43% yield) of reduction product

**12h** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 40:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 Hz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7.13-7.07 (m, 2H), 6.60-6.56 (m, 3H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 4.29 (br, 1H), 3.06 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 148.9, 138.8, 129.5, 117.3, 114.8, 112.9, 43.7, 33.8, 29.1, 26.6; IR (neat): 3412 m, 3076 m, 3053 m, 3020 w, 2977 m, 2929 s, 2860 m, 1914 w, 1827 w, 1640 m, 1604 s, 1508 s, 1476 m, 1457 w, 1432 m, 1374 w, 1321 m, 1256 m, 1178 m, 1153 w, 1099 w, 1072 w, 1027 w, 993 m, 909 m, 867 w, 748 s, 692 s, 639 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N 176.1439; Found 176.1435.



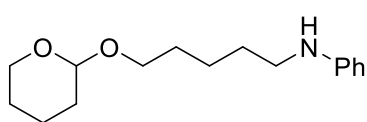
**Amine 12da** General procedure was followed with **2d** (375 mg, 4.03 mmol) and **10a** (93.9 mg, 1.01 mmol). 47.7 mg (25% yield) of reduction

product **10da** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane:ether = 5:1 then 1:1) followed by GPC purification. The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>57</sup>



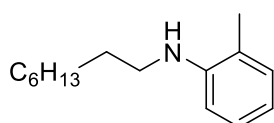
**Amine 12ea** General procedure was followed with **2e** (505 mg, 4.01 mmol) and **10a** (93.3 mg, 1.00 mmol). 73.7 mg (33% yield) of

reduction product **12ea** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane:ether = 5:1 then 3:1) followed by GPC purification.  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21-7.16 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.71-1.50 (m, 5H), 1.43 (quin,  $J = 7.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.0, 148.3, 129.2, 117.1, 112.7, 51.5, 43.7, 33.9, 29.1, 26.6, 24.6; IR (neat): 3631 w, 3401 m, 3084 m, 3051 m, 3021 m, 2938 s, 2861 s, 2575 w, 2413 w, 2335 w, 2054 w, 1920 w, 1733 s, 1604 s, 1509 s, 1477 s, 1461 s, 1435 s, 1363 s, 1321 s, 1259 s, 1199 s, 1178 s, 1117 s, 1075 m, 1013 m, 991 m, 869 m, 750 s, 693 s, 618 w, 567 w, 537 w, 513 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  222.1494; Found 222.1492.



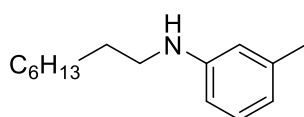
**Amine 12ga** General procedure was followed with **2g** (673 mg, 4.01 mmol) and **10a** (93.1 mg, 1.00 mmol). 159 mg (60% yield) of reduction product **12ga** was obtained as a colorless oil after NH gel

column chromatography (gradient elution, hexane then hexane:ether = 30:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  7.16-7.12 (m, 2H), 6.66 (tt,  $J = 7.4$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 4.54 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.21 (br, 1H), 3.82 (ddd,  $J = 11.4$  Hz, 8.2 Hz, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (dt,  $J = 9.4$  Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.37 (dt,  $J = 9.7$  Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.55-1.45 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  148.9, 129.5, 117.3, 112.9, 98.8, 67.3, 61.8, 43.8, 31.1, 29.9, 29.5, 25.9, 24.2, 19.8; IR (neat): 3384 s, 3203 w, 3084 m, 3051 s, 3021 s, 2940 s, 2863 s, 2737 m, 2656 m, 2611 w, 1915 w, 1829 w, 1765 w, 1722 w, 1680 w, 1604 s, 1506 s, 1477 s, 1454 s, 1439 s, 1365 s, 1352 s, 1322 s, 1260 s, 1200 s, 1179 s, 1122 s, 1076 s, 1034 s, 990 s, 934 w, 904 m, 868 s, 844 w, 813 m, 748 s, 693 s, 619 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  264.1964; Found 264.1968.



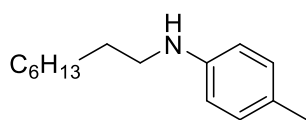
**Amine 12ab.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10b** (107 mg, 1.00 mmol). 112 mg (51% yield) of reduction product **12ab** was obtained as a yellow oil after NH gel column

chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>56</sup>

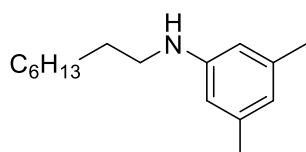


**Amine 12ac.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10c** (108 mg, 1.01 mmol). 118 mg (54% yield) of reduction product **12ac** was obtained as a yellow oil after NH gel column

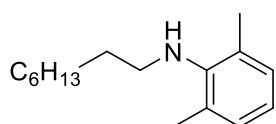
chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>58</sup>



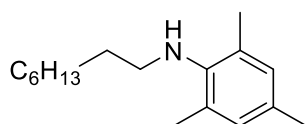
**Amine 12ad.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10d** (107 mg, 1.00 mmol). 140 mg (64% yield) of reduction product **12ad** was obtained as a white solid after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>59</sup>



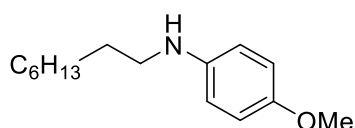
**Amine 12ae.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10e** (122 mg, 1.01 mmol). 110 mg (47% yield) of reduction product **12ae** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>60</sup>



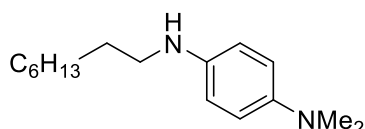
**Amine 12af.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10f** (121 mg, 1.00 mmol). 63 mg (27% yield) of reduction product **12af** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>56</sup>



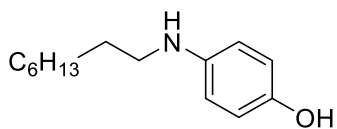
**Amine 12ag.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10g** (136 mg, 1.01 mmol). 90 mg (36% yield) of reduction product **12ag** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>61</sup>



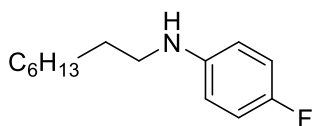
**Amine 12ah.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10h** (124 mg, 1.01 mmol). 147 mg (62% yield) of reduction product **12ah** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography twice (hexane:ether = 10:1, then hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>56</sup>



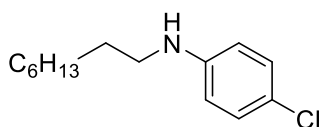
**Amine 12ai.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10i** (137 mg, 1.01 mmol). 135 mg (54% yield) of reduction product **12ai** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>62</sup>



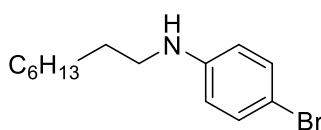
**Amine 12aj.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10j** (109 mg, 1.00 mmol). 102 mg (46% yield) of reduction product **12aj** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (gradient elution, hexane then hexane:ether = 2:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>63</sup>



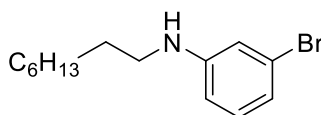
**Amine 12ak.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10k** (111 mg, 1.00 mmol). 127 mg (57% yield) of reduction product **12ak** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 6.91-6.84 (m, 2H), 6.22-6.18 (m, 2H), 2.86 (br, 1H), 2.69 (qm, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.33-1.15 (m, 12H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 156.1 (d, *J* = 233.5 Hz), 145.3, 115.8 (d, *J* = 22.1 Hz), 113.5 (d, *J* = 7.6 Hz), 44.5, 32.2, 29.8, 29.69, 29.65, 27.4, 23.1, 14.3; IR (neat): 3420 w, 3059 w, 3034 w, 2955 s, 2926 s, 2856 s, 1846 w, 1615 w, 1514 s, 1479 m, 1468 m, 1403 w, 1377 w, 1316 m, 1259 m, 1223 s, 1154 w, 1133 w, 1101 m, 819 s, 771 m, 723 w, 511 m cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>FN 224.1815; Found 224.1820.



**Amine 12al.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10l** (128 mg, 1.00 mmol). 125 mg (52% yield) of reduction product **12al** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>64</sup>



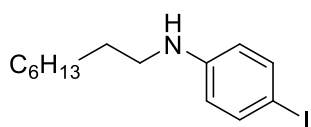
**Amine 12am.** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10m** (173 mg, 1.01 mmol). 142 mg (50% yield) of reduction product **12am** was obtained as a white solid after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>65</sup>



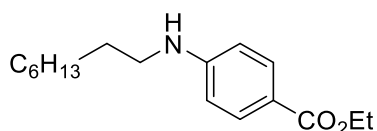
**Amine 12an.** General procedure was followed with **2a** (440 mg, 4.00 mmol) and **10n** (173 mg, 1.01 mmol). 134 mg (47% yield) of reduction product **12an** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). <sup>1</sup>H NMR (391.78 Hz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 6.89-6.86 (m, 1H), 6.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 2.94 (br, 1H), 2.58 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.34-1.05 (m, 12H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 150.1, 130.7, 123.7, 119.9, 115.5, 111.4, 43.5, 32.2, 29.7, 29.6, 29.4, 27.3, 23.1, 14.3; IR (neat): 3415 m, 3067 w, 3021 w,



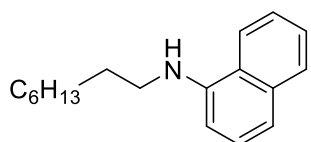
2927 s, 2855s , 1903 w, 1598 s, 1572 s, 1503 s, 1480 s, 1416 m, 1377 m, 1323 m, 1280 m, 1244 m, 1165 m, 1132 w, 1082 m, 1068 m, 985 s, 838 m, 761 s, 723 w, 681 s cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>BrN 284.1014; Found 284.1015.



**Amine 12ao.** General procedure was followed with **2a** (440 mg, 4.00 mmol) and **10o** (220 mg, 1.00 mmol). 146 mg (44% yield) of reduction product **12ao** was obtained as a yellow oil after NH gel column chromatography (hexane). <sup>1</sup>H NMR (391.78 Hz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7.44-7.40 (m, 2H), 6.02-5.99 (m, 2H), 2.91 (br, 1H), 2.60 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.34-1.05 (m, 12 H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 148.3, 138.0, 115.1, 77.5, 43.6, 32.2, 29.7, 29.6, 29.4, 27.3, 23.1, 14.3; IR (neat): 3410 m, 3059 w, 3021 w, 2952 s, 2926 s, 2855 s, 1861 w, 1593 s, 1497 s, 1396 m, 1376 m, 1317 s, 1293 s, 1257 m, 1181 m, 1134 w, 1117 w, 1062 w, 994 w, 810 s, 723 w, 691 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>IN 322.0875; Found 322.0877.



**Amine 12ap** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10p** (165 mg, 1.00 mmol). 77.2 mg (28% yield) of reduction product **5ap** was obtained as a brown solid after NH gel column chromatography (hexane:ether = 5:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>64</sup>

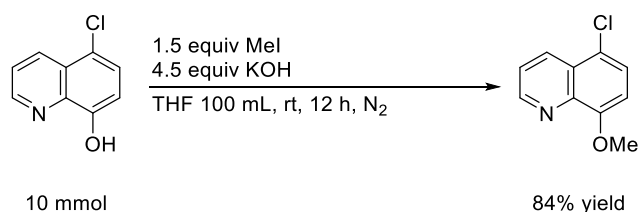


**Amine 12aq** General procedure was followed with **2a** (441 mg, 4.00 mmol) and **10q** (144 mg, 1.01 mmol). 131 mg (51% yield) of reduction product **12aq** was obtained as a black oil after NH gel column chromatography (hexane). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>66</sup>

### 第 3 章

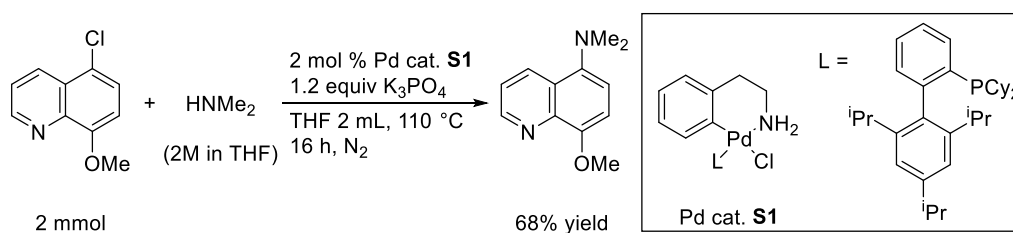
#### Synthesis of 8-Quinolinolato Ligand Precursors

##### III-1. Synthesis of 5-chloro-8-methoxyquinoline



An oven-dried 300 mL three-necked flask was charged with 5-chloro-8-quinolinol (1.80 g, 10.0 mmol), KOH (2.54 g, 45.3 mmol), anhydrous THF (80 mL) under nitrogen. A solution of MeI (2.15 g, 15.1 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added to the resulting solution via syringe and stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched with NH<sub>4</sub>Cl aq, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography (3:1 hexane/AcOEt, and then AcOEt) of the crude material afforded 5-chloro-8-methoxyquinoline (1.63 g, 84%) as a white solid. The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>67</sup>

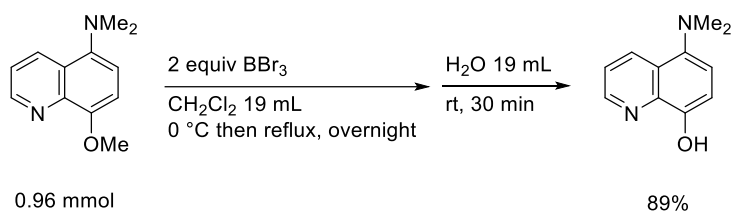
##### III-2. Synthesis of 8-methoxy-*N,N*-dimethylquinolin-5-amine<sup>68</sup>



An oven-dried autoclave was charged with Pd cat. **S1** (29.5 mg, 0.04 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (509 mg, 2.4 mmol) and 5-chloro-8-methoxyquinoline (387 mg, 2.0 mmol) and sealed with a rubber septum. The autoclave was evacuated and backfilled with nitrogen. HNMe<sub>2</sub> (2M in THF, 2 mL, 4.0 mmol) was added via syringe into the autoclave, then diluted with anhydrous THF (2 mL). The reaction vessel was enclosed and stirred at 110 °C for 16 h in an oil bath. The reaction mixture was cooled to room temperature and the volatile materials were removed. The resulting mixture was diluted with water and extracted with AcOEt (15 mL × 5). The combined organic layers were washed with brine (15 mL × 2) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by

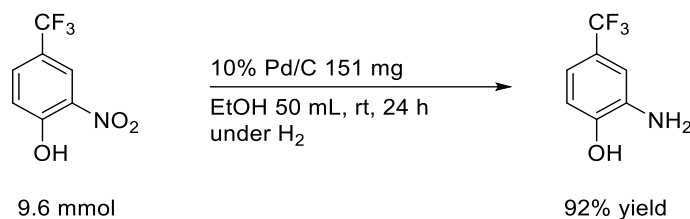
silica gel chromatography (with AcOEt, then again with DCM:MeOH = 50:1), followed by gel permeation chromatography (CHCl<sub>3</sub>), afforded 8-methoxy-*N,N*-dimethylquinolin-5-amine (274 g, 68%) as a white solid: M.p. 68.0-68.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.84 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.6, 4.3, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.6, 1.6, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.3, 1.6, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 45.6 (NMe<sub>2</sub>), 60.0, 107.1, 114.7, 120.9, 125.1, 132.8, 140.6, 143.5, 148.9, 151.4; IR (KBr): 2991 m, 2945 m, 2871 m, 2830 m, 2783 m, 1610 m, 1591 m, 1574 m, 1506 m, 1484 m, 1473 s, 1465 s, 1450 s, 1407 m, 1398 m, 1388 m, 1363 s, 1296 s, 1245 m, 1211 w, 1193 w, 1184 m, 1156 w, 1145 m, 1136 w, 1107 s, 1091 m, 1058 m, 1046 m, 1020 m, 991 m, 985 m, 905 m, 819 s, 797 s, 614 w, 579 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O) 203.1184, Found 203.1184.

### III-3. Synthesis of 5-(dimethylamino)-quinolin-8-ol<sup>69,70</sup>



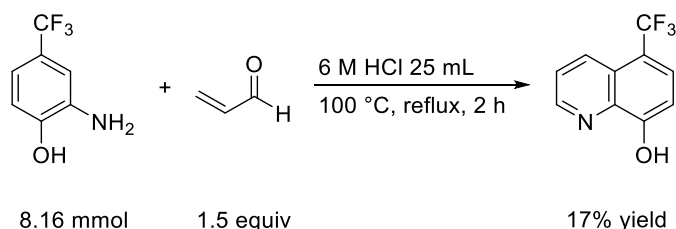
An oven-dried 100 mL three-necked flask was charged with a solution of 8-methoxy-*N,N*-dimethylquinolin-5-amine (194 mg, 0.96 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mL) under nitrogen and a solution of BBr<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (1 M, 1.9 mL, 1.9 mmol) was added to the mixture at 0 °C. After a reflux condenser was attached to the flask, the mixture was refluxed for 13 h with stirring. Water (19 mL) was added to the resulting mixture, which was then stirred for 30 min. The reaction mixture was neutralized with NaHCO<sub>3</sub> aq, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL × 5). The combined organic layers were washed with brine (15 mL × 2), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography (1:1 hexane/AcOEt and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) of the crude material afforded 5-(dimethylamino)-quinolin-8-ol (161 mg, 89%) as a white solid: M.p. 64.0-64.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.82 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 4.1, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.1, 1.6, 1H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 45.7 (NMe<sub>2</sub>), 109.0, 115.7, 120.9, 124.4, 132.9, 138.9, 142.5, 147.6, 148.1; IR (KBr): 3333 m, 3075 w, 3058 w, 2995 w, 2980 w, 2953 w, 2938 w, 2860 w, 2824 w, 2785 w, 2770 w, 1734 w, 1700 w, 1684 w, 1622 w, 1583 w, 1508 m, 1496 w, 1476 m, 1470 m, 1451 m, 1436 w, 1417 m, 1395 w, 1368 m, 1348 w, 1303 s, 1274 m, 1213 m, 1195 m, 1184 m, 1151 m, 1130 w, 1074 w, 1056 m, 1044 w, 1013 m, 919 w, 912 w, 831 w, 819 w, 788 m, 727 m, 671 w, 668 m, 642 w, 621 w, 592 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O) 189.1028, Found 189.1027.

### III-4. Synthesis of 2-amino-4-(trifluoromethyl)phenol<sup>71</sup>



An oven-dried 100 mL Schlenk tube was charged with a solution of 2-nitro-4-trifluoromethylphenol (1.31 mL, 9.6 mmol) in EtOH (50 mL) under nitrogen, and 10% Pd/C (151 mg) was added to the flask. After the Schlenk tube was evacuated and backfilled with hydrogen, the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite and washed with THF to remove the palladium catalyst. The filtrate was concentrated in vacuo. 2-Amino-4-(trifluoromethyl)phenol (1.56 g, 92%) was obtained as a grey solid and used for the next step without further purification. The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>72</sup>

### III-5. Synthesis of 5-(trifluoromethyl)quinolin-8-ol<sup>73</sup>

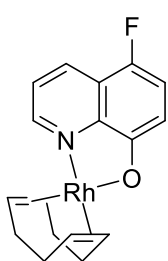


An oven-dried 300 mL flask was charged with a solution of 2-amino-4-(trifluoromethyl)phenol (1.45 g, 8.19 mmol) in 6 M HCl (25.1 mL) under air. Acrolein (0.82 mL, 11.7 mmol) was added dropwise over 20 min to the flask through a dropping funnel. After a reflux condenser was attached to the flask, the reaction mixture was refluxed with stirring for 2 h. The resulting solution was cooled to room temperature and was neutralized with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL × 5). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. After purification of the crude material by silica gel chromatography (AcOEt), the concentrated fractions containing the desired compound were dissolved again in Et<sub>2</sub>O and then hexane was added to the solution. The precipitate was collected by filtration with suction and dried in vacuo to afford 5-(trifluoromethyl)quinolin-8-ol (221 mg, 13%) as a yellow solid: M.p. 72-79 °C; <sup>1</sup>H NMR (399.65 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.43 (dt, *J* = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.99 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 10.85 (dr s, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}

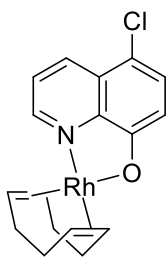
NMR (100.50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  109.8, 114.2 (q,  $J = 30.2$  Hz), 123.6, 124.8 (q,  $J = 0.8$  Hz), 124.8 (q,  $J = 271.4$  Hz), 127.4 (q,  $J = 5.4$  Hz), 132.0 (q,  $J = 2.0$  Hz), 138.5, 149.1, 157.5; IR (KBr): 3317 w, 1609 w, 1583 w, 1510 m, 1382 w, 1320 m, 1286 m, 1263 m, 1210 w, 1169 w, 1146 m, 1110 m, 1076 w, 957 w, 838 w, 792 w, 716 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_1$ ) 214.0480, Found 214.0478.

**General Procedure A for Preparation of Rhodium Complexes Bearing a Functionalized 8-Quinolinolate Ligand.**<sup>15g,45</sup> 5,7-Dimethyl-8-quinolinol, 5,7-dichloro-8-quinolinol, 5-nitro-8-quinolinol, 5-chloro-8-quinolinol, 5-fluoro-8-quinolinol and 5-bromo-8-quinolinol were purchased and used as received.

To a solution of [Rh(OMe)(cod)]<sub>2</sub> (0.81 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was added the 8-quinolinol (1.66 mmol) at room temperature under air, and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was filtered and concentrated by rotary evaporation. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), and hexane (100 mL) was added to the solution. The volume of the solvent was reduced to ca. 10 mL by rotary evaporation. The resulting mixture was cooled to 0 °C. The precipitate was collected by filtration with suction, washed with hexane (100 mL), and dried under vacuum to obtain the 8-quinolinolato rhodium cyclooctadiene complex.

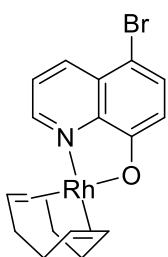


**5-fluoro-8-quinolinolato rhodium complex 1b.** General Procedure A was followed with [Rh(OMe)(cod)]<sub>2</sub> (392 mg, 0.81 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and 5-fluoro-8-quinolinol (271 mg, 1.66 mmol), to give an orange solid (456 mg, 75%), which contains 1% of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> per **1b**. M.p. 202-210 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (400.05 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H), 2.49 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 30.7, 31.0, 72.0 (d, *J* = 12.2 Hz), 84.9 (d, *J* = 11.3 Hz), 111.5 (d, *J* = 5.6 Hz), 114.1 (d, *J* = 19.7 Hz), 120.7 (d, *J* = 2.1 Hz), 121.1, 132.6 (d, *J* = 2.8 Hz), 144.5 (d, *J* = 4.6 Hz), 145.6, 147.3 (d, *J* = 238.6 Hz), 165.7 (d, *J* = 1.9 Hz); IR (KBr): 3393 w, 3065 w, 3039 w, 2996 m, 2978 w, 2945 m, 2909 w, 2879 m, 2866 w, 2835 m, 1827 w, 1684 w, 1592 w, 1573 m, 1560 w, 1558 w, 1507 m, 1487 w, 1463 s, 1437 w, 1419 w, 1403 m, 1386 s, 1373 m, 1321 s, 1302 w, 1264 m, 1249 w, 1215 m, 1166 w, 1094 s, 1059 w, 1018 m, 994 w, 954 m, 941 w, 870 m, 832 m, 826 m, 816 m, 810 m, 777 m, 768 m, 758 s, 636 m, 598 w, 574 w cm<sup>-1</sup>; Anal. calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FNORh·0.01CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> N, 3.74; C, 54.62; H, 4.59. Found N 3.76; C, 54.28; H, 4.75.



**5-chloro-8-quinolinolato rhodium complex 1c.** General Procedure A was followed with [Rh(OMe)(cod)]<sub>2</sub> (392 mg, 0.81 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and 5-chloro-8-quinolinol (298 mg, 1.66 mmol), to give an orange solid (441 mg, 70%). M.p. 175-180 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (399.65 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 1.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.27 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.39 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 30.2, 30.5, 71.8 (d, *J* = 13.2 Hz), 84.8 (d, *J* = 12.2 Hz), 113.9, 114.2 (d, *J* = 1.9 Hz), 121.0, 127.7, 130.2, 135.8, 144.4, 145.8, 167.8; IR (KBr): 3409 w, 2990 w, 2941 w, 2873 w, 2830 w, 1565 w, 1496

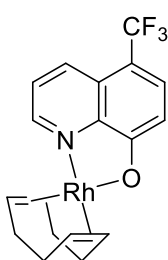
m, 1458 m, 1456 m, 1400 w, 1378 m, 1361 w, 1318 m, 1087 w, 1051 w, 964 w, 952 w, 869 w, 830 w, 809 w, 768 w, 745 w, 675 w, 629 w, 545 w  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNORh}$  N, 3.59; C, 52.40; H, 4.40. Found N, 3.52; C, 52.21; H, 4.40.



**5-bromo-8-quinolinolato rhodium complex 1d.** General Procedure A was followed with  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$  (179 mg, 0.37 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and 5-bromo-8-quinolinol (170 mg, 0.76 mmol), to give an orange solid (250 mg, 78%).

M.p. 190-197  $^\circ\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  1.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 2.26 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.39 (dd,  $J = 8.6, 4.7$  Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,

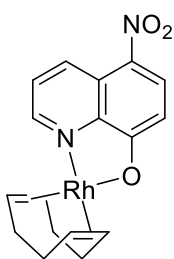
$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.2, 30.4, 71.9 (d,  $J = 12.2$  Hz), 84.8 (d,  $J = 12.2$  Hz), 102.7, 115.0 (d,  $J = 1.9$  Hz), 121.3, 129.0, 133.7, 138.2, 144.4, 146.3, 168.5; IR (KBr): 3420 w, 3001 w, 2943 w, 2906 w, 2878 w, 2866 w, 2834 w, 1569 m, 1560 m, 1490 s, 1458 m, 1456 s, 1454 s, 1431 w, 1402 w, 1390 m, 1376 m, 1355 m, 1317 s, 1260 w, 1240 w, 1223 w, 1120 w, 1158 w, 1150 w, 1125 w, 1086 m, 1050 w, 996 w, 957 m, 946 w, 870 w, 831 m, 816 w, 808 w, 779 m, 744 w, 650 m, 624 w, 535 m  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrNORh}$  N, 3.23; C, 47.03; H, 3.95. Found N, 3.13; C, 46.88; H, 3.91.



**5-trifluoromethyl-8-quinolinolato complex 1e.** General Procedure A was followed with  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$  (243 mg, 0.50 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.5 mL) and 5-trifluoromethyl-8-quinolinol (218 mg, 1.02 mmol), to give an ocher solid (132 mg, 31%).

M.p. 141-151  $^\circ\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  1.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 2.25 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.36 (dd,  $J = 8.6, 4.7$  Hz, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.18 (dt,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR

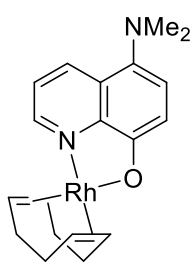
(100.50 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  30.9 (m), 73.0 (m), 85.4 (m), 109.6 (q,  $J = 1.8$  Hz), 112.5 (d,  $J = 1.8$  Hz), 122.6, 125.8 (q,  $J = 270.5$  Hz), 127.7, 130.4 (q,  $J = 5.1$  Hz), 136.0 (q,  $J = 2.2$  Hz), 145.5, 146.2, 173.0; IR (KBr): 2995 w, 2940 w, 2879 w, 2833 w, 1601 w, 1574 m, 1509 s, 1467 s, 1436 w, 1390 w, 1373 w, 1333 s, 1313 s, 1271 s, 1232 w, 1198 w, 1173 w, 1142 m, 1102 s, 1091 s, 1052 m, 973 m, 958 w, 870 w, 828 m, 816 w, 783 m, 760 w, 736 w, 661 w, 641 m, 580 w, 523 w, 445 w  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NORh}$  N, 3.31; C, 51.08; H, 4.05. Found N, 3.34; C, 51.09; H, 4.36.



**5-nitro-8-quinolinolato rhodium complex 1f.** General Procedure A was followed with  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$  (392 mg, 0.81 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and 5-nitro-8-quinolinol (316 mg, 1.66 mmol), to give a red solid (633 mg, 98%).

M.p. 297-310  $^\circ\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  1.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 2.20 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.42 (dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.74 (dt,  $J = 4.7, 1.2$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 9.30 (dd,  $J = 9.0, 1.2$  Hz, 1H);

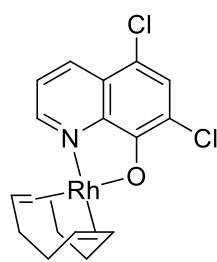
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.2, 30.4, 73.5 (d,  $J = 13.1$  Hz), 85.7 (d,  $J = 12.2$  Hz), 112.9, 124.3, 125.5, 129.9, 132.9, 136.8, 144.3, 144.8, 177.0; IR (KBr): 3420 w, 3103 w, 3053 w, 3001 w, 2944 w, 2925 w, 2881 w, 2831 w, 1583 w, 1565 m, 1558 m, 1510 s, 1508 s, 1506 s, 1480 m, 1459 m, 1430 w, 1410 w, 1384 m, 1327 w, 1285 s, 1241 w, 1188 m, 1159 w, 1145 m, 1138 m, 1103 m, 1080 w, 1004 w, 963 w, 872 w, 844 w, 826 w, 823 m, 812 w, 785 w, 781 m, 744 w, 650 w  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Rh}$  N, 7.00; C, 51.02; H, 4.28. Found N, 6.96; C, 50.79; H, 4.22.



**5-dimethylamino-8-quinolinolato rhodium complex 1g.** General Procedure A

was followed with  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$  (196 mg, 0.41 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) and 5-dimethylamino-8-quinolinol (156 mg, 0.83 mmol), to give a brown solid (192 mg, 60%). M.p. 174-181  $^\circ\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.96 (s, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.74 (s, 6H), 4.01 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H),

8.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.2, 30.5, 46.2, 71.3 (d,  $J = 13.7$  Hz), 84.2 (d,  $J = 13.0$  Hz), 113.5, 119.37, 119.43, 126.3, 135.3, 137.8, 143.9, 145.6, 164.3; IR (KBr): 3391 w, 3047 w, 3029 w, 2998 w, 2973 w, 2934 m, 2875 m, 2821 m, 2776 w, 1647 w, 1591 w, 1567 s, 1507 m, 1504 m, 1456 s, 1400 m, 1377 s, 1359 m, 1319 m, 1301 s, 1221 w, 1189 w, 1154 w, 1101 m, 1091 m, 1063 w, 1048 w, 1026 w, 996 w, 956 w, 927 w, 869 w, 827 m, 813 m, 782 m, 749 m, 659 w, 640 w, 590 w  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ORh}$  N, 7.03; C, 57.29; H, 5.82. Found N, 6.80; C, 57.21; H, 5.83.

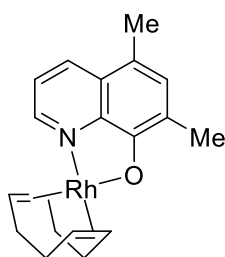


**5,7-dichloro-8-quinolinolato rhodium complex 1h.** General Procedure A was

followed with  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$  (393 mg, 0.81 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and 5,7-dichloro-8-quinolinol (356 mg, 1.66 mmol), to give a dark orange solid (547 mg, 79%). M.p. 215-223  $^\circ\text{C}$  (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (400.05 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  1.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 2.23 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.99 (s, 2H) 6.29 (dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.1, 30.5, 73.0 (d,  $J = 13.1$  Hz), 85.3 (d,  $J = 14.1$  Hz), 113.5, 118.2, 120.9, 126.7, 130.4, 135.9, 145.2, 145.9, 163.4; IR (KBr): 3431 w, 3070 w, 2990 w, 2973 w, 2943 w, 2906 w, 2878 w, 2863 w, 2835 w, 1576 w, 1561 w, 1554 m, 1490 s, 1474 m, 1456 m, 1451 s, 1396 m, 1373 s, 1361 m, 1331 w, 1244 w, 1197 w, 1142 w, 1118 m, 994 w, 971 m, 954 m, 897 w, 884 m, 867 w, 806 m, 780 w, 750 m, 743 m, 661 m  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NORh}$  N, 3.30; C, 48.14; H, 3.80. Found N, 3.16; C, 48.17; H, 3.71

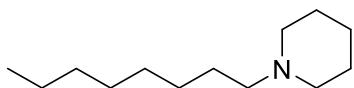




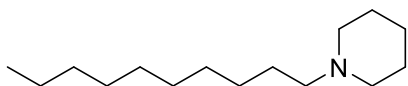
**5,7-dimethyl-8-quinolinolato rhodium complex 1i.** General Procedure A was followed with  $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$  (393 mg, 0.81 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and 5,7-dimethyl-8-quinolinol (288 mg, 1.66 mmol), to give an orange solid (523 mg, 84%). M.p. 237-242 °C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  1.70-1.81 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 5.04-5.11 (m, 2H), 6.49 (dd,  $J = 8.6, 5.1$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (dt,  $J = 5.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.2, 17.1, 30.1, 30.6, 71.2 (d,  $J = 14.1$  Hz), 83.9 (d,  $J = 12.2$  Hz), 117.7, 118.4, 123.6, 127.9, 133.3, 135.2, 143.4, 145.1, 163.8; IR (KBr): 3429 w, 2987 m, 2972 s, 2932 m, 2910 m, 2877 m, 2828 m, 1597 w, 1567 m, 1507 w, 1462 s, 1440 s, 1406 m, 1390 m, 1376 m, 1356 s, 1325 s, 1270 m, 1252 w, 1173 m, 1157 w, 1132 s, 1084 w, 1026 w, 993 m, 953 m, 895 w, 866 w, 808 m, 783 m, 750 s, 672 m, 621 w  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NORh}$  N, 3.65; C, 59.54; H, 5.79 Found N, 3.55; C, 59.27; H, 5.77.

**General Procedure B for 1:1 Coupling of Terminal Alkynes with Secondary Amines, followed by Reduction.** In a glove box, Rh(Q)(cod) (**1a**) (17.8 mg, 0.05 mmol), toluene (0.3 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46.6 mg, 0.10 mmol) were added into a 20 mL Schlenk flask containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. CsF (1.0 mmol), secondary amine **13** (1.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol) and toluene (0.2 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred using an oil bath at 50 °C for 48 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the volatile materials were removed in vacuo. THF (10 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.060 g, 5 mmol), AcOH (purity >99%, 218.4 mg, 3.6 mmol) were added to the residue under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with 1 N NaOH aq (20 mL) and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL × 5). The combined organic layers were washed with brine (20 mL × 2), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by silica gel column chromatography to afford amine **15**.

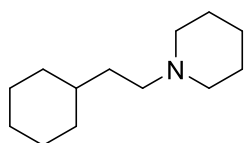
**Determination of NMR yield of Enamines Formed by 1:1 Coupling of Terminal Alkynes with Secondary Amines.** In a glove box, Rh(Q)(cod) (**1a**) (17.8 mg, 0.05 mmol), toluene (0.3 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46.6 mg, 0.10 mmol) were added into a 7 mL sealed tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. CsF (1.0 mmol), secondary amine **13** (1.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol) and toluene (0.2 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred at 50 °C in a heating block for 48 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (ca. 0.5 mL) were added to the tube, and the resulting material was mixed until it became a solution. The NMR yield of enamine **14** was determined by <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) analysis.



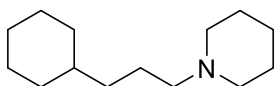
**Amine 15aa.** General Procedure **B** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13a** (84.9 mg, 1.00 mmol), and 146 mg (74% yield) of reduction product **15aa** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (ether). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>10a</sup>



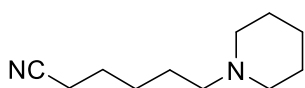
**Amine 15ia.** General Procedure **B** was followed with **2i** (275 mg, 1.99 mmol) and **13a** (85.5 mg, 1.00 mmol), and 145 mg (64% yield) of reduction product **15ia** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1 to 20:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.36-2.24 (m, 6H), 1.58 (quin, *J* = 5.9 Hz, 4H), 1.52-1.41 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 14H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 59.7, 54.7, 31.9, 29.62, 29.60, 29.58, 29.3, 27.8, 27.0, 26.0, 24.5, 22.7, 14.1; IR(neat): 2928 s, 2853 s, 2799 m, 2762 m, 2692 w, 1467 w, 1377 w, 1350 w, 1307 w, 1269 w, 1155 w, 1130 w, 1105 w, 1040 w, 989 w, 861 w, 782 w, 721 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>N 226.2535; Found 226.2542.



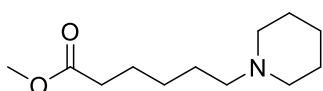
**Amine 15ba.** General Procedure **B** was followed with **2b** (217 mg, 2.01 mmol) and **13a** (84.9 mg, 1.00 mmol), and 169 mg (87% yield) of reduction product **15ba** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (ether). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.35-2.27 (m, 6H), 1.70-1.67 (m, 5H), 1.58 (quin, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.43-1.35 (m, 4H), 1.25-1.12 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 2H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 57.5, 54.7, 36.6, 34.6, 33.5, 26.6, 26.3, 26.0, 24.5; IR(neat): 2924 s, 2851 s, 2800 m, 2764 m, 2738 m, 2694 w, 2668 w, 1468 w, 1447 m, 1377 w, 1351 w, 1303 w, 1270 w, 1259 w, 1227 w, 1155 w, 1121 w, 1109 w, 1039 w, 990 w, 964 w, 905 w, 888 w, 860 w, 774 w, 742 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N 196.2065; Found 196.2063.



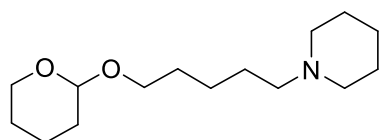
**Amine 15ja.** General Procedure **B** was followed with **2j** (246 mg, 2.01 mmol) and **13a** (85.9 mg, 1.01 mmol), and 173 mg (82% yield) of reduction product **15ja** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (ether). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.37-2.22 (m, 6H), 1.70-1.68 (m, 5H), 1.59 (quin, *J* = 5.9 Hz, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 6H), 0.90-0.81 (m, 2H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 60.0, 54.7, 37.7, 35.5, 33.4, 26.7, 26.4, 26.0, 24.5, 24.3; IR(neat): 2925 s, 2851 s, 2799 m, 2762 m, 2691 w, 1447 m, 1376 w, 1350 w, 1309 w, 1269 w, 1155 w, 1122 w, 1039 w, 992 w, 961 w, 890 w, 862 w, 783 w, 735 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N 210.2222; Found 210.2238.



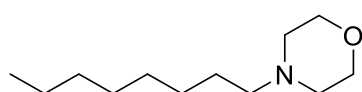
**Amine 15da.** General Procedure **B** was followed with **2d** (187 mg, 2.00 mmol) and **13a** (85.3 mg, 1.00 mmol), and 80.0 mg (44% yield) of reduction product **15da** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (ether:MeOH = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40-2.32 (m, 6H), 2.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.69 (quin,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.60-1.43 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.1, 59.0, 54.6, 26.8, 26.2, 25.9, 25.3, 24.4, 17.1; IR(neat): 2934 s, 2856 m, 2801 m, 2766 m, 2694 w, 2245 w, 1468 w, 1458 w, 1443 w, 1376 w, 1352 w, 1308 w, 1271 w, 1154 w, 1122 w, 1053 w, 1039 w, 863  $\text{w cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2$  181.1705; Found 181.1696.



**Amine 15ea.** General Procedure **B** was followed with **2e** (253 mg, 2.01 mmol) and **13a** (86.0 mg, 1.01 mmol), and 104 mg (48% yield) of reduction product **15ea** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (acetone).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67 (s, 3H), 2.43-2.24 (m, 8H), 1.64 (quin,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.58 (quin,  $J = 5.6$  Hz, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.2, 59.3, 54.6, 51.4, 34.0, 27.2, 26.6, 25.9, 24.9, 24.4; IR(neat): 2932 s, 2854 s, 2800 m, 2764 m, 1742 s, 1438 m, 1376 w, 1352 w, 1306 w, 1255 m, 1199 m, 1158 m, 1121 m, 1095 w, 1055 w, 1039 w, 1011 w, 861 w, 781 w, 732  $\text{w cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_2$  214.1807; Found 214.1808.

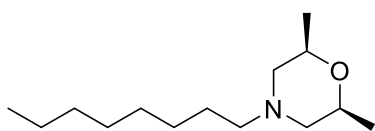


**Amine 15ga.** General Procedure **B** was followed with **2g** (337 mg, 2.03 mmol) and **13a** (85.1 mg, 1.00 mmol), and 145 mg (57% yield) of reduction product **15ga** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (ether:MeOH = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (400.05 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.58-4.56 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 6H), 1.82-1.36 (m, 18H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  98.9, 67.5, 62.4, 59.6, 54.7, 30.8, 29.7, 26.8, 26.0, 25.5, 24.5, 24.4, 19.7; IR(neat): 2935 s, 2856 s, 2799 m, 2763 m, 2693 w, 2669 w, 1468 w, 1452 w, 1442 m, 1378 w, 1365 w, 1351 w, 1323 w, 1308 w, 1270 w, 1260 w, 1200 w, 1185 w, 1156 m, 1138 m, 1126 m, 1078 m, 1034 s, 988 w, 976 w, 905 w, 869 w, 815  $\text{w cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_2$  256.2277; Found 256.2270.



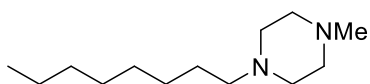
**Amine 15ab.** General Procedure **B** was followed with **2a** (222 mg, 2.02 mmol) and **13b** (87.2 mg, 1.00 mmol), and 133 mg (67% yield) of reduction product **15ab** was obtained as a yellow

oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>10a</sup>



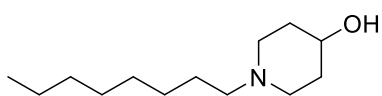
**Amine 15ac.** General Procedure **B** was followed with **2a** (220 mg, 2 mmol) and **13c** (116 mg, 1.01 mmol), and 162 mg (71% yield) of reduction product **15ac** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1).

<sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.28 (s, 10H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.68 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.27-2.31 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.1, 19.2, 22.6, 26.6, 27.6, 29.2, 29.5, 31.8, 58.9, 59.7, 71.7; IR(neat): 2929 s, 2857 s, 2810 m, 2773 m, 2626 w, 1459 m, 1402 w, 1374 m, 1323 m, 1283 w, 1228 w, 1178 w, 1146 s, 1083 s, 966 w, 878 w, 837 w, 722 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NO 228.2327; Found 228.2329.



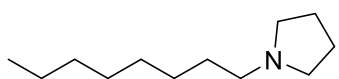
**Amine 15ad.** General Procedure **B** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13d** (100 mg, 1.00 mmol), and 158 mg (75% yield) of reduction product **15ad** was obtained as a yellow oil

after silica gel column chromatography (ether:AcOEt = 10:1, then CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 1:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>10a</sup>



**Amine 15ae.** General Procedure **B** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13e** (101 mg, 1.00 mmol), and 88.7 mg (42% yield) of reduction product **15ae** was obtained as a yellow

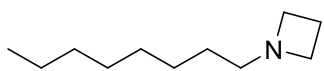
oil after NH silica gel column chromatography (hexane:ether = 1:2). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.74-3.64 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 10H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (99.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 67.9, 58.7, 51.2, 34.4, 31.8, 29.5, 29.2, 27.7, 27.1, 22.6, 14.1; IR(neat): 3348 s, 2926 s, 2855 s, 2810 s, 1659 w, 1468 s, 1366 s, 1339 m, 1284 m, 1241 m, 1189 m, 1169 w, 1138 m, 1109 m, 1075 s, 1018 m, 983 m, 930 w, 907 w, 848 w, 783 m, 759 m, 723 m, 635 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> 214.2171; Found 214.2165.



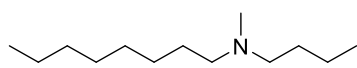
**Amine 15af.** General Procedure **B** was followed with **2a** (222 mg, 2.02 mmol) and **13f** (73.7 mg, 1.04 mmol), and 119 mg (63% yield)

of reduction product **15af** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane:ether = 30:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.50-2.39 (m, 6H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 10 H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz,

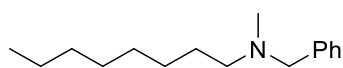
CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  56.8, 54.3, 31.8, 29.6, 29.3, 29.1, 27.8, 23.4, 22.7, 14.1; IR(neat): 2953 s, 2927 s, 2873 m, 2855 m, 2785 m, 2743 w, 2688 w, 1460 w, 1380 w, 1351 w, 1202 w, 1149 w, 1108 w, 878 w, 722 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N 184.2065; Found 184.2063.



**Amine 15ag.** General Procedure **B** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13g** (57.8 mg, 1.01 mmol), and 18.4 mg (11% yield) of reduction product **15ag** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 1:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  60.1, 55.2, 31.8, 29.6, 29.2, 27.6, 27.4, 22.6, 17.7, 14.1; IR(neat): 2956 s, 2926 s, 2855 w, 2815 w, 1729 w, 1460 w, 1378 w, 1322 w, 1274 w, 1173 w, 1118 w, 742 w, 724 w, 619 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>N 170.1909; Found 170.1918.

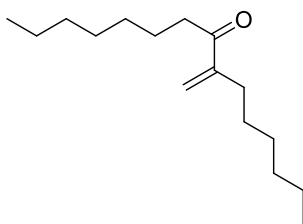


**Amine 15ah.** General Procedure **B** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **15h** (87.7 mg, 1.01 mmol), and 77.1 mg (38% yield) of reduction product **15ah** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (gradient elution, CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1 to 10:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>10a</sup>

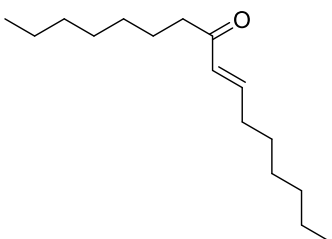


**Amine 15ai.** General Procedure **B** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13i** (123 mg, 1.02 mmol), and 126 mg (53% yield) of reduction product **15ai** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>10a</sup>

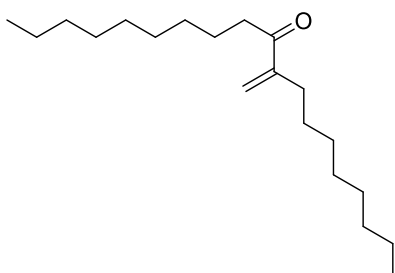
**General Procedure C for 2:1 Coupling of Terminal Alkynes with Secondary Amines, followed by Hydrolysis.** In a glove box, Rh(5-F-8-Q)(cod) (**1b**) (18.7 mg, 0.05 mmol), DMA (0.3 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46.6 mg, 0.10 mmol) were added into a 20 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. CsF (1.0 mmol), morpholine **13b** (1.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol) and DMA (0.2 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred in an oil bath at 70 °C for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and H<sub>2</sub>O (2 mL) and AcOH (purity >99%, 182.0 mg, 3 mmol) were added to the reaction mixture under air. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and diluted with brine. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL × 5). The combined organic layers were washed with brine (20 mL × 2), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. In the case of the reactions with 1-octyne, 1-decyne, cyclohexylacetylene and 3-cyclohexyl-1-propyne, trimers of terminal alkynes were first removed by silica gel chromatography (50:1 hexane/Et<sub>2</sub>O, then CHCl<sub>3</sub>) of the crude material. Silica gel column chromatography or centrifugal thin layer chromatography of the resulting material afforded enone **20** and **21**.



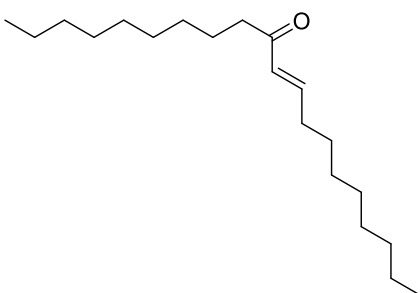
**Enone 20a.** General Procedure C was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.9 mg, 1.01 mmol), and 100 mg (42% yield) of hydrolysis product **20a** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 50:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>29</sup>



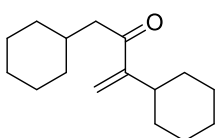
**Enone 21a.** General Procedure C was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.9 mg, 1.01 mmol), and 52.9 mg (22% yield) of hydrolysis product **21a** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 50:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>29</sup>



**Enone 20i.** General Procedure C was followed with **2i** (277 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.8 mg, 1.01 mmol), and 125 mg (42% yield) of hydrolysis product **20i** was obtained as a yellow oil after centrifugal thin layer chromatography (hexane:ether = 30:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>29</sup>

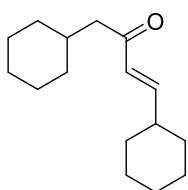


**Enone 21i.** General Procedure C was followed with **2i** (277 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.8 mg, 1.01 mmol), and 78.6 mg (27% yield) of hydrolysis product **21i** was obtained as a yellow oil after centrifugal thin layer chromatography (hexane:ether = 30:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>29</sup>

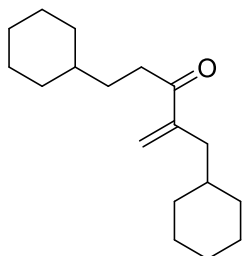


**Enone 20b.** General Procedure C was followed with **2b** (216 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.2 mg, 1.00 mmol), and 77.0 mg (33% yield) of hydrolysis product **20b** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 30:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>29</sup>

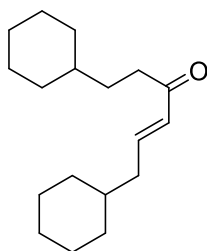




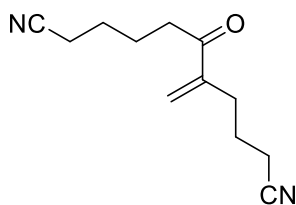
**Enone 21b.** General Procedure C was followed with **2b** (216 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.2 mg, 1.00 mmol), and 22.8 mg (10% yield) of hydrolysis product **21b** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 30:1). The analytical data were in good agreement with those reported in literature.<sup>29</sup>



**Enone 20j.** General Procedure C was followed with **2j** (244 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.7 mg, 1.01 mmol), and 110 mg (42% yield) of hydrolysis product **20j** was obtained as a colorless oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 30:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.98 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.15 (dd, *J* = 6.9, 1 Hz, 2H), 1.72-1.64 (m, 10H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 7H), 0.94-0.82 (m, 4H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.9, 147.4, 124.5, 39.1, 37.3, 36.6, 35.3, 33.18, 33.15, 32.1, 26.6, 26.5, 26.3, 26.2; IR(neat): 2923 s, 2851 s, 1712 m, 1679 s, 1625 w, 1449 m, 1411 w, 1366 w, 1261 w, 1126 w, 1040 w, 931 w, 888 w, 844 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NaO 285.2194; Found 285.2190.

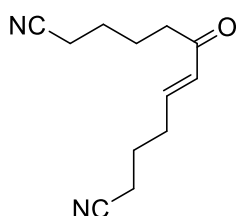


**Enone 21j.** General Procedure C was followed with **2j** (244 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.7 mg, 1.01 mmol), and 72.4 mg (28% yield) of hydrolysis product **21j** was obtained as a colorless oil after performing silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 30:1). <sup>1</sup>H NMR (400.05 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.80 (dt, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.69 (m, 10H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.25-1.16 (m, 7H), 0.98-0.89 (m, 4H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 201.2, 146.0, 131.3, 40.4, 37.7, 37.36, 37.35, 33.2, 33.1, 31.7, 26.5, 26.31, 26.25, 26.2; IR(neat): 2926 s, 2855 s, 2668 m, 1709 s, 1629 m, 1450 s, 1413 s, 1277 s, 982 m, 940 m, 890 m, 844 m, 668 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NaO 285.2194; Found 285.2191.

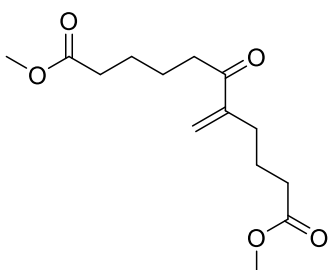


**Enone 20d.** General Procedure C was followed with **2d** (187 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.0 mg, 1.00 mmol), and 75.4 mg (37% yield) of hydrolysis product **20d** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane, then hexane:AcOEt = 1:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.10 (s, 1H), 5.88 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 6H), 1.84-1.66 (m, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (98.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 200.1, 146.4, 125.9, 119.4, 119.3, 36.3, 30.1, 24.9, 24.2, 23.1, 17.1, 16.7; IR (neat): 3625 m, 3535 m, 3335 w, 3100 w, 2940 s, 2873 s, 2246 s, 1894 w, 1676 s, 1631 m, 1456 s, 1426 s, 1366 m, 1216 m, 1167

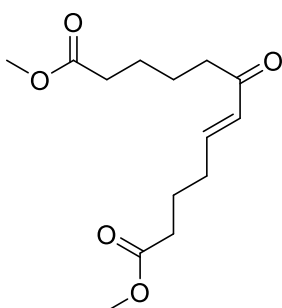
m, 1097 m, 949 m, 756 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}$  227.1160; Found 227.1167.



**Enone 21d.** General Procedure C was followed with **2d** (187 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.0 mg, 1.00 mmol), and 15.7 mg (8% yield) of hydrolysis product **21d** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane, then hexane:AcOEt = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.78 (dt,  $J$  = 16.0, 6.8 Hz 1H), 6.18 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (quin,  $J$  = 8.0 Hz, 6H), 1.86 (quin,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.68 (m, 4H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.6, 144.0, 131.2, 119.4, 118.9, 39.3, 30.9, 24.8, 23.7, 22.8, 17.1, 16.6; IR(neat): 2941 s, 2872 m, 2246 m, 1695 s, 1671 s, 1630 s, 1458 m, 1426 m, 1375 w, 1325 w, 1287 w, 1214 w, 1187 w, 1150 w, 1117 m, 1092 w, 1061 w, 979 m, 906 w, 733 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}$  227.1160; Found 227.1166.

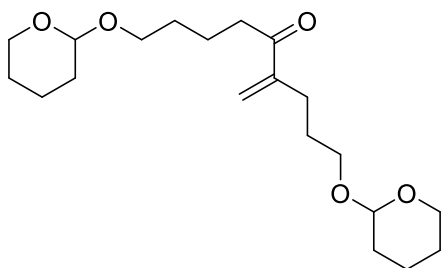


**Enone 20e.** General Procedure C was followed with **2e** (253 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.4 mg, 1.00 mmol), and 124 mg (46% yield) of hydrolysis product **20e** was obtained as a yellow oil after centrifugal thin layer chromatography (hexane:AcOEt = 3:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.02 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 6H), 1.74 (quin,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.68-1.62 (m, 4H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.2, 173.9, 173.8, 147.8, 124.4, 51.5 (2C), 37.2, 33.8, 33.5, 30.2, 24.5, 23.8, 23.6; IR(neat): 3630 w, 3546 w, 3455 w, 3337 w, 3095 e, 2952 s, 2871 s, 2070 w, 1883 w, 1736 s, 1677 s, 1627 m, 1437 s, 1368 s, 1200 s, 1173 s, 1097 m, 1062 m, 1006 m, 943 m, 878 m, 838 m, 778 w, 705 w, 638 w, 586 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$  293.1365; Found 293.1365.



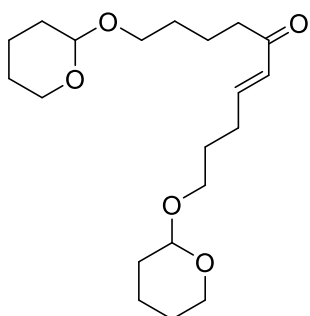
**Enone 21e.** General Procedure C was followed with **2e** (253 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.4 mg, 1.00 mmol), and 66.6 mg (25% yield) of hydrolysis product **21e** was obtained as a yellow oil after centrifugal thin layer chromatography (hexane:AcOEt = 3:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6.46 (dt,  $J$  = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 5.86 (dt,  $J$  = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.08 (quin,  $J$  = 7.0 Hz, 4H), 1.94 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.74 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.45 (quin,  $J$  = 7.5 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.9, 173.8, 173.5, 145.7, 130.7, 51.6, 51.5, 39.6, 33.8, 33.2, 31.6, 24.5, 23.4, 23.2; IR(neat): 3626 w, 3540 w, 3455 w, 3382 w, 3310 w, 2952 s, 2871 m, 2071 w, 1739 s, 1696 s, 1672 s, 1631 s, 1437 s, 1367 s, 1318 s, 1201 s, 1174 s, 1115 m, 1094 m, 1059

m, 981 s, 882 w, 847 w, 746 w, 703 w, 634 w, 583 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$  293.1365; Found 293.1360.



**Enone 20g.** General Procedure C was followed with **2g** (336 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.1 mg, 1.00 mmol), and 83.3 mg (24% yield) of hydrolysis product **20g** was obtained as a yellow oil after performing silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 1:1, then hexane:ether = 3:1 to 2:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

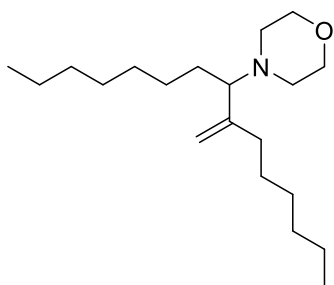
$\delta$  5.54 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.56 (t,  $J = 3.4$  Hz, 2H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.79-1.72 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.40-1.23 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  200.4, 148.9, 122.9, 98.62, 98.61, 67.2, 66.9, 61.63, 61.62, 37.4, 31.04, 31.03, 29.7, 29.1, 28.3, 25.9, 21.7, 19.68, 19.67; IR(neat): 2946 s, 2871 s, 1681 s, 1626 m, 1441 s, 1410 m, 1352 s, 1323 m, 1283 m, 1260 m, 1183 s, 1158 s, 1136 s, 1121 s, 1077 s, 1031 s, 988 s, 971 s, 904 s, 869 s, 844 w, 814 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5$  377.2304; Found 377.2305.



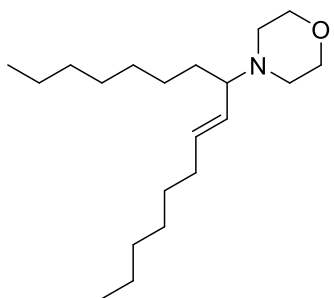
**Enone 21g.** General Procedure C was followed with **2g** (336 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.1 mg, 1.00 mmol), and 83.9 mg (24% yield) of hydrolysis product **21g** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 1:1, then hexane:ether = 3:1, 2:1 to 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  6.65 (dt,  $J = 16.1$ , 6.7 Hz, 1H), 5.98 (dt,  $J = 15.7$ , 1.6 Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.51 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 3H), 3.69 (dt,  $J = 9.8$ , 6.3 Hz,

1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.30 (dt,  $J = 9.4$ , 6.7 Hz, 1H), 3.19 (dt,  $J = 9.4$ , 6.7 Hz, 1H), 2.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.99 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.77 (quin,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 1.59-1.48 (m, 8H), 1.37-1.26 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  198.5, 145.5, 130.8, 98.7, 98.6, 67.2, 66.5, 61.7, 61.6, 39.9, 31.04, 31.00, 29.7, 29.4, 28.6, 25.93, 25.87, 21.3, 19.68, 19.68; IR(neat): 2942 s, 2870 s, 1697 m, 1674 m, 1630 m, 1453 m, 1441 m, 1353 m, 1323 m, 1283 m, 1260 m, 1201 m, 1136 s, 1120 s, 1075 s, 1035 s, 985 s, 904 m, 869 m, 814 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_5$  377.2304; Found 377.2305.

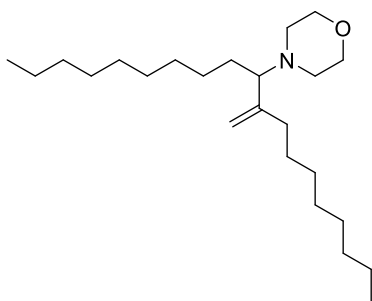
**General Procedure D for 2:1 Coupling of Terminal Alkynes with Secondary Amines, followed by Reduction.** In a glove box, Rh(5-F-8-Q)(cod) (**1b**) (18.7mg, 0.05 mmol), DMA (0.3 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46.6 mg, 0.10 mmol) were added to a 20 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. CsF (1.0 mmol), secondary amine **13** (1.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol) and DMA (0.2 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred in an oil bath at 70 °C for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the volatile materials were removed in vacuo. THF (10 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.060 g, 5 mmol), AcOH (purity >99%, 218.4 mg, 3.6 mmol) were added to the residue under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with 1 N NaOH aq (20 mL) and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL × 5). The combined organic layers were washed with brine (20 mL × 2), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by silica gel chromatography to afford allylamine **22** and **23**.



**Allylamine 22ab.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.7 mg, 1.01 mmol), and 112 mg (36% yield) of allylamine **22ab** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 3:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 4.99-4.97 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.56 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 4H), 2.15 (dt, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 2.01 (dt, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 1.62-1.16 (m, 20H), 0.93-0.88 (m, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 149.2, 112.1, 72.2, 67.6, 51.7, 32.34, 32.28, 32.0, 30.4, 29.84, 29.80, 29.0, 28.1, 27.1, 23.13, 23.09, 14.37, 14.36; IR(neat): 3079 w, 2956 s, 2926 s, 2854 s, 2804 m, 2762 w, 2688 w, 1644 w, 1455 m, 1378 w, 1326 w, 1306 w, 1267 m, 1208 w, 1121 s, 1071 w, 1032 w, 1004 w, 920 w, 899 m, 878 w, 724 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> 310.3110; Found 310.3114.

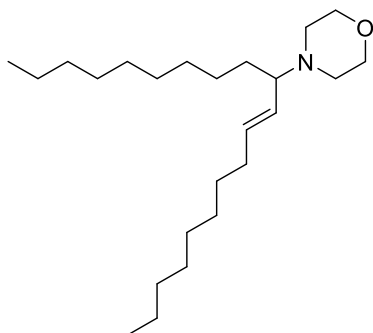


**Allylamine 23ab.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.7 mg, 1.01 mmol), and 91.3 mg (29% yield) of allylamine **23ab** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 3:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 5.44 (dt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.32 (ddt, *J* = 15.3, 7.8, 0.8 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.46-1.19 (m, 19H), 0.93-0.88 (m, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 133.8, 130.1, 68.1, 67.6, 50.7, 32.9, 32.6, 32.4, 32.1, 30.2, 29.92, 29.88, 29.3, 26.7, 23.14, 23.09, 14.4, 14.3; IR(neat): 2956 s, 2925 s, 2854 s, 2810 m, 2759 w, 2686 w, 1663 w, 1454 m, 1378 w, 1351 w, 1326 w, 1284 w, 1268 w, 1206 w, 1120 s, 1071 w, 1032 w, 1003 w, 973 m, 920 w, 864 w, 780 w, 723 w, 668 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> 310.3110; Found 310.3109.



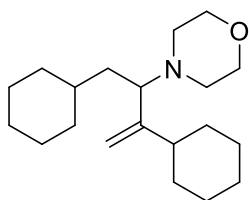
**Allylamine 22ib.** General Procedure **D** was followed with **2i** (276 mg, 2.00 mmol) and **13b** (86.8 mg, 1.00 mmol), and 113 mg (31% yield) of allylamine **22ib** was obtained as a yellow oil after performing silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 5:1, then hexane:ether = 20:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 5.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.66 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.57 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.57-1.28 (m, 28H), 0.94-0.89 (m, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 149.2, 112.1, 72.2, 67.5, 51.7, 32.28, 32.27, 32.0, 30.4, 30.1, 30.09, 30.07, 30.02, 29.8, 29.7, 28.9, 28.1, 27.0, 23.08, 23.06, 14.3 (2C); IR(neat): 3079 w, 2955 s, 2853 s, 2804

m, 2688 w, 1644 w, 1465 m, 1457 m, 1378 w, 1327 w, 1306 w, 1269 m, 1207 w, 1121 s, 1071 w, 1032 w, 1007 w, 920 w, 898 m, 879 w, 722 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>NO 366.3736; Found 366.3726.



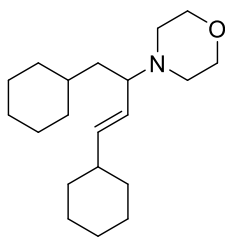
**Allylamine 23ib.** General Procedure **D** was followed with **2i** (276 mg, 2.00 mmol) and **13b** (86.8 mg, 1.00 mmol), and 108 mg (30% yield) of allylamine **23ib** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 5:1 to 1:1). <sup>1</sup>H NMR (399.65 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 5.46 (dt, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 27H), 0.94-0.90

(m, 6H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 133.8, 130.1, 68.1, 67.6, 50.6, 32.8, 32.5, 32.29, 32.26, 30.25, 30.17, 30.09, 29.92, 29.85, 29.79, 29.75, 29.6, 26.7, 23.09, 23.07, 14.3 (2C); IR(neat): 2955 s, 2925 s, 2853 s, 2810 w, 2685 w, 1458 w, 1378 w, 1326 w, 1267 w, 1206 w, 1119 m, 1070 w, 1005 w, 973 w, 918 w, 864 w, 722 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>NO 366.3736; Found 366.3728.

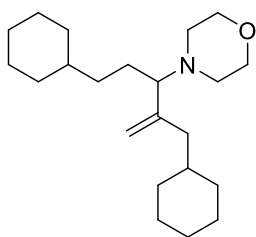


**Allylamine 22bb.** General Procedure **D** was followed with **2b** (217 mg, 2.01 mmol) and **13b** (88.0 mg, 1.01 mmol), and 133 mg (43% yield) of allylamine **22bb** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:ether = 50:1 to 5:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 5.00 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.67-3.58 (m, 4H), 2.85 (dd, *J* = 9.4, 4.7

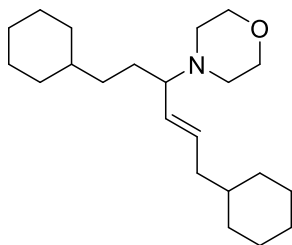
Hz, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.08 (tt, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.81-1.64 (m, 9H), 1.42-1.12 (m, 11H), 1.00-0.75 (m, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 154.5, 110.5, 67.9, 67.6, 50.8, 42.2, 35.5, 35.1, 34.7, 34.6, 33.9, 33.4, 27.5, 27.4, 27.0, 26.84, 26.77, 26.6; IR(neat): 3080 w, 2923 s, 2850 s, 2808 m, 2759 w, 2684 w, 1639 w, 1448 s, 1348 w, 1324 w, 1307 w, 1264 w, 1247 w, 1205 w, 1119 s, 1070 w, 1031 w, 1006 m, 972 w, 920 w, 900 m, 889 m, 877 m, 863 w, 846 w, 714 w, 670 w, 627 w, 567 w, 505 w, 456 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>NO 306.2797; Found 306.2792.



**Allylamine 23bb.** General Procedure **D** was followed with **2b** (217 mg, 2.01 mmol) and **13b** (88.0 mg, 1.01 mmol), and 26.1 mg (9% yield) of allylamine **23bb** was obtained as a yellow oil after performing silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 5:1 to 1:1, then hexane:ether = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.39 (dd,  $J = 15.7, 7.1$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 15.7, 9.0$  Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 4H), 2.82 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.80-1.49 (m, 12H), 1.32-0.87 (m, 11H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  139.7, 126.7, 67.6, 65.2, 50.4, 41.0, 40.1, 34.7, 34.3, 33.6, 33.5, 33.4, 27.0, 26.8, 26.7, 26.5, 26.3 (2C); IR(neat): 2922 s, 2850 s, 2811 s, 2754 m, 2669 w, 1449 s, 1388 w, 1372 w, 1350 w, 1326 w, 1263 m, 1205 w, 1119 s, 1070 w, 1033 w, 1012 w, 993 w, 973 m, 922 w, 892 m, 864 m, 844 w, 801 w, 755 w, 671 w, 642 w, 549 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}$  306.2797; Found 306.2797.

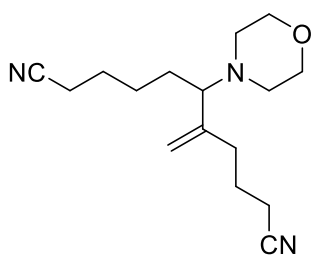


**Allylamine 22jb.** General Procedure **D** was followed with **2j** (248 mg, 2.03 mmol) and **13b** (87.8 mg, 1.01 mmol), and 156 mg (46% yield) of allylamine **22jb** was obtained as a yellow oil after performing silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 4:1, then hexane:ether = 20:1 to 100% ether).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  4.94 (s, 2H), 3.70-3.61 (m, 4H), 2.55 (dd,  $J = 9.4, 4.3$  Hz, 1H), 2.41-2.31 (m, 4H), 2.09 (dd,  $J = 15.3, 6.7$  Hz, 1H), 1.90 (dd,  $J = 15.3, 7.1$  Hz, 1H), 1.83-1.53 (m, 12H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.31-1.09 (m, 9H), 0.94-0.86 (m, 4H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  146.6, 112.8, 71.5, 67.6, 51.3, 41.3, 38.4, 35.7, 34.6, 34.02, 34.01, 33.9, 33.5, 27.04, 27.01, 26.8, 26.79, 26.77 (2C), 25.4; IR(neat): 3077 w, 2922 s, 2850 s, 2804 s, 2688 w, 2668 w, 1804 w, 1643 m, 1448 s, 1392 w, 1348 m, 1326 m, 1308 m, 1286 m, 1270 s, 1207 w, 1172 w, 1119 s, 1071 m, 1032 w, 1010 m, 961 m, 921 m, 898 s, 880 m, 865 m, 714 w, 607 w, 546 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}$  334.3110; Found 334.3108.

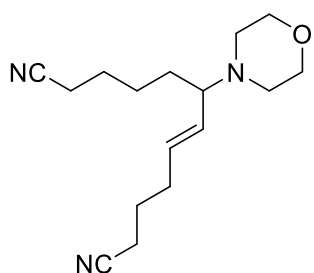


**Allylamine 23jb.** General Procedure **D** was followed with **2j** (248 mg, 2.03 mmol) and **13b** (87.8 mg, 1.01 mmol), and 95.5 mg (28% yield) of allylamine **23jb** was obtained as a yellow oil after performing silica gel column chromatography twice (hexane:ether = 4:1, then hexane:ether = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.42 (dt,  $J = 15.3, 7.1$  Hz, 1H), 5.31 (ddt,  $J = 15.3, 9.0, 1.2$  Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 4H), 2.65 (td,  $J = 8.2, 5.5$  Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.94 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.76-1.61 (m, 11H), 1.43-1.14 (m, 11H), 1.11-0.84 (m, 4H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  132.2, 131.2, 68.4, 67.6, 50.7, 40.9, 38.3, 38.2, 34.4, 33.9, 33.7, 33.5, 33.4, 29.8, 27.1, 26.9, 26.79, 26.78, 26.67, 26.66;

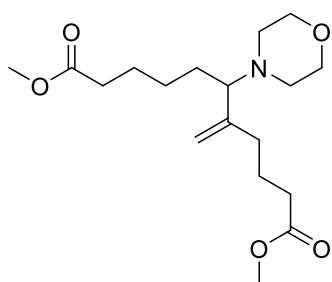
IR(neat): 2922 s, 2850 s, 2808 m, 2685 w, 1448 m, 1391 w, 1349 w, 1326 w, 1268 w, 1205 w, 1119 s, 1071 w, 1032 w, 1000 w, 974 w, 918 w, 877 w, 866 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}$  334.3110; Found 334.3109.



**Allylamine 22db.** General Procedure **D** was followed with **2d** (186 mg, 2.00 mmol) and **13b** (86.9 mg, 1.00 mmol), and 128 mg (47% yield) of allylamine **22db** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (AcOEt).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  4.66 (s, 1H), 4.60 (dd,  $J = 1.5, 1.1$  Hz, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 2.23-2.07 (m, 5H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.48 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.21 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.18-1.09 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 5H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  146.4, 119.26, 119.22, 113.1, 71.0, 67.4, 51.2, 30.5, 27.2, 25.6, 25.4, 23.5, 16.6, 16.4; IR(neat): 3079 w, 2926 s, 2852 s, 2807 s, 2691 w, 2245 m, 1645 w, 1452 m, 1428 m, 1354 w, 1328 w, 1308 w, 1271 m, 1208 w, 1118 s, 1009 w, 1033 w, 1004 m, 906 m, 878 m, 731 w, 636 w, 552 w, 505 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_1$  276.2076; Found 276.2097.



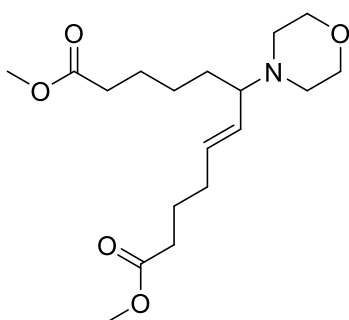
**Allylamine 23db.** General Procedure **D** was followed with **2d** (186 mg, 2.00 mmol) and **13b** (86.9 mg, 1.00 mmol), and 44.3 mg (16% yield) of allylamine **23db** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (AcOEt).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.09 (dd,  $J = 15.7, 8.6$  Hz, 1H), 4.98 (dt,  $J = 15.7, 6.7$  Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.75 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.27-1.21 (m, 1H), 1.11-0.97 (m, 7H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  131.5, 131.1, 119.4, 119.2, 67.4, 67.1, 50.3, 31.2, 31.1, 25.34, 25.30, 25.1, 24.9, 16.7, 16.1; IR(neat): 2945 s, 2856 s, 2811 m, 2754 w, 2693 w, 2245 m, 1453 m, 1426 w, 1353 w, 1327 w, 1268 w, 1118 s, 1069 w, 1002 m, 976 m, 920 w, 864 w, 733 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_1$  276.2076; Found 276.2062



**Allylamine 22eb.** General Procedure **D** was followed with **2e** (253 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.5 mg, 1.00 mmol), and 132 mg (39% yield) of allylamine **22eb** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  4.84 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.61 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (dd,  $J = 9.7, 4.4$  Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 4H), 2.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H),

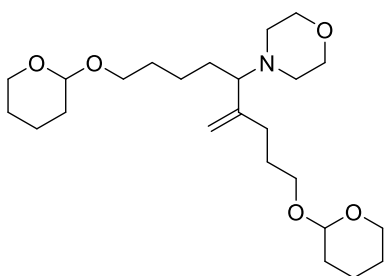


2.06-1.97 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.27-0.98 (m, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.1, 174.0, 147.1, 112.8, 71.6, 67.3, 51.5, 51.4, 51.1, 33.9, 33.8, 30.7, 28.0, 26.1, 25.0, 22.8; IR(neat): 3612 w, 3458 w, 3078 m, 2951 s, 22854 s, 2805 s, 2691 m, 2313 w, 2060 w, 1974 w, 1739 s, 1645 m, 1437 s, 1363 s, 1198 s, 1172 s, 1119 s, 1006 s, 902 s, 880 s, 751 w, 642 w, 597 w, 553 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_5$  342.2281; Found 342.2282.



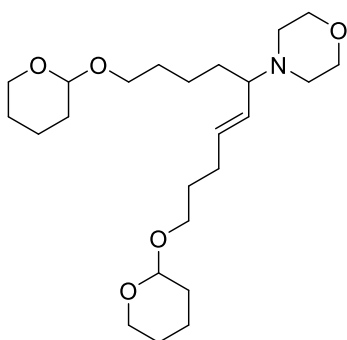
**Allylamine 23eb.** General Procedure **D** was followed with **2e** (253 mg, 2.01 mmol) and **13b** (87.5 mg, 1.00 mmol), and 88.7 mg (26% yield) of allylamine **23eb** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (gradient elution, hexane:AcOEt = 1:1 to 100% AcOEt).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.27-5.15 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.13 (q,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.50-1.39 (m, 1H),

1.34-1.17 (m, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.1, 174.0, 133.1, 129.9, 67.7, 67.2, 51.51, 51.46, 50.2, 34.0, 33.4, 31.7, 31.4, 25.9, 24.9, 24.6; IR(neat): 3458 w, 2951 s, 2855 s, 28100 s, 2762 m, 2688 w, 1970 w, 1739 s, 1452 s, 1437 s, 1365 s, 1323 s, 1252 s, 1202 s, 1172 s, 1119 s, 1069 m, 1005 s, 976 s, 919 m, 877 m, 863 m, 803 w, 743 w, 705 w, 639 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_5$  342.2281; Found 342.2282.

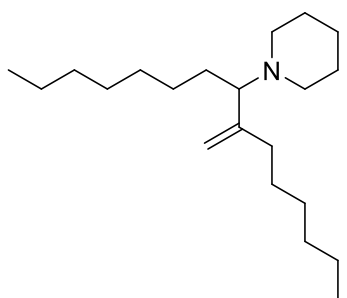


**Allylamine 22gb.** General Procedure **D** was followed with **2g** (336 mg, 2.00 mmol) and **13b** (87.3 mg, 1.00 mmol), and 145 mg (34% yield) of allylamine **22gb** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (gradient elution, hexane:ether = 5:1 to 1:2).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  4.94 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.62 (t,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 3.43-3.32 (m, 4H), 2.51

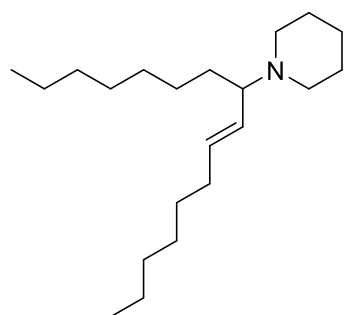
(q,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 5H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.62-1.49 (m, 7H), 1.43-1.24 (m, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.7, 112.4, 98.92, 98.85, 71.9, 67.4, 62.42, 62.36, 51.2, 30.8, 29.8, 28.3, 27.9, 27.7, 25.5, 23.2, 19.7; IR(neat): 3078 w, 2941 s, 2868 s, 2803 m, 1644 w, 1652 m, 1442 m, 1383 w, 1352 m, 1323 w, 1263 m, 1200 m, 1183 w, 1157 w, 1136 s, 1119 s, 1077 s, 1034 s, 991 w, 971 w, 904 w, 870 w, 815 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_5$  426.3220; Found 426.3212.



**Allylamine 23gb.** General Procedure **D** was followed with **2g** (339 mg, 2.01 mmol) and **13b** (86.8 mg, 1.00 mmol), and 118 mg (28% yield) of allylamine **23gb** was obtained as a yellow oil after silica gel column chromatography (ether).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.39 (dt,  $J = 15.7, 6.3$  Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J = 15.3, 8.6$  Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 4H), 2.61 (dd,  $J = 8.2, 5.5$  Hz, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.13 (dd,  $J = 14.5, 7.1$  Hz, 2H), 1.80-1.58 (m, 10H), 1.48-1.27 (m, 10H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  133.2, 130.3, 98.66, 98.64, 67.87, 67.55, 67.48, 66.8, 61.6, 50.5, 32.18, 31.10, 31.06, 30.32, 30.13, 29.5, 25.96, 25.93, 23.4, 19.7; IR(neat): 2940 s, 2853 s, 2808 m, 1452 m, 1383 w, 1352 m, 1323 w, 1262 w, 1200 m, 1183 w, 1159 w, 1136 s, 1119 s, 1077 m, 1034 s, 973 m, 905 m, 867 m, 814 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_5$  426.3220; Found 426.3216.

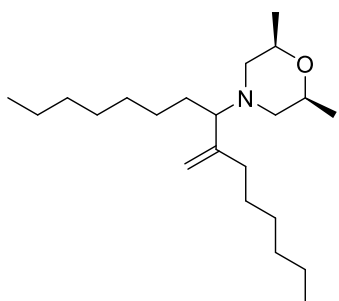


**Allylamine 22aa.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13a** (87.9 mg, 1.03 mmol), and 139 mg (45% yield) of allylamine **22aa** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.86 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.58 (dd,  $J = 9.8$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.40-2.34 (m, 4H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.53-1.25 (m, 26H), 0.91-0.86 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.3, 111.0, 72.0, 51.7, 32.3, 31.89, 31.88, 29.9, 29.33, 29.27, 29.15, 27.6, 27.0, 26.4, 24.9, 22.67, 22.66, 14.11, 14.10; IR(neat): 3074 w, 2954 m, 2928 s, 2855 m, 2790 w, 2749 w, 1643 w, 1466 m, 1377 w, 1150 w, 1116 w, 1103 w, 1038 w, 988 w, 896 m, 723 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}$  308.3317; Found 308.3327.

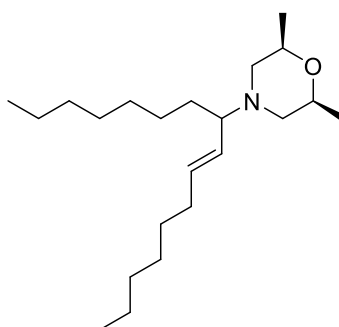


**Allylamine 23aa.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13a** (87.9 mg, 1.03 mmol), and 89.5 mg (29% yield) of allylamine **23aa** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.43 (dt,  $J = 15.3, 6.7$  Hz, 1H), 5.26 (ddt,  $J = 15.3, 9.0, 1.1$  Hz, 1H), 2.64 (td,  $J = 9.4, 3.9$  Hz, 1H), 2.51 (br, 2H), 2.35 (br, 2H), 2.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 5H), 1.43-1.25 (m, 21H), 0.90-0.85 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  133.6, 129.4, 68.4, 50.7, 32.5, 32.4, 31.9, 29.7, 31.7, 29.4, 29.3, 28.8, 26.8, 26.4, 24.8, 22.660, 22.656, 14.09, 14.07; IR(neat): 2956 m, 2927 m, 2855 m, 2791 w, 2749 w, 1466 m, 1377 w, 1302 w, 1270 w, 1154 w, 1100 w, 1036 w,

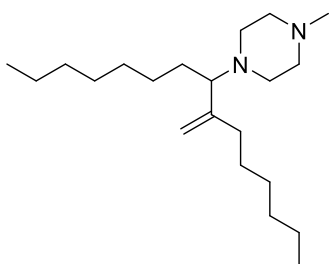
972 w, 861 w, 723 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}$  308.3317; Found 308.3327.



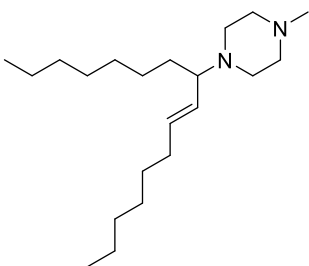
**Allylamine 22ac.** General Procedure **D** was followed with **2a** (223 mg, 2.02 mmol) and **13c** (115 mg, 1.00 mmol), and 164 mg (48% yield) of allylamine **22ac** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.04-5.02 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.80 (dt,  $J = 11.4, 1.6$  Hz, 1H), 2.75 (dt,  $J = 11.4, 1.6$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 10.0, 4.3$  Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.71-1.21 (m, 20H), 1.15 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 0.93-0.88 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  149.2, 111.9, 72.20, 72.18, 71.6, 58.5, 56.2, 32.4, 32.3, 32.2, 30.3, 29.764, 29.762, 28.7, 28.1, 27.2, 23.1, 23.0, 19.6, 19.5, 14.32, 14.30; IR(neat): 3079 w, 2928 s, 2857 s, 2805 m, 2770 m, 2731 w, 1645 w, 1455 m, 1397 w, 1374 m, 1323 m, 1272 w, 1229 w, 1177 w, 1146 s, 1085 s, 967 w, 898 m, 842 w, 724 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{NO}$  338.3423; Found 338.3415.



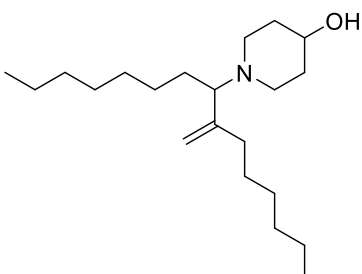
**Allylamine 23ac.** General Procedure **D** was followed with **2a** (223 mg, 2.02 mmol) and **13c** (115 mg, 1.00 mmol), and 95.9 mg (28% yield) of allylamine **23ac** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.48 (dt,  $J = 15.3, 6.5$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 15.3, 8.4$  Hz, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 2.76 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 3H), 1.91 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.47-1.21 (m, 20H), 1.17-1.16 (m, 6H), 0.93-0.89 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  133.7, 130.0, 72.3, 72.1, 67.7, 58.3, 54.7, 32.8, 32.6, 32.3, 32.0, 30.2, 29.84, 29.81, 29.2, 26.9, 23.08, 23.06, 19.6, 19.5, 14.32, 14.30; IR(neat): 2957 s, 2927 s, 2856 s, 2808 m, 2767 w, 1454 m, 1396 w, 1374 m, 1323 m, 1284 w, 1226 w, 1176 w, 1146 s, 1083 s, 971 m, 879 w, 842 w, 724 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{NO}$  338.3423; Found 338.3420.



**Allylamine 22ad.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13d** (99.9 mg, 1.00 mmol), and 129 mg (40% yield) of allylamine **22ad** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane:ether = 10:1), followed by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1). <sup>1</sup>H NMR (400.05 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 5.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.68 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 2.64-2.47 (m, 4H), 2.38 (br s, 4H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (quin, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.70-1.21 (m, 20H), 0.91-0.89 (m, 6H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 149.7, 111.6, 71.7, 56.2, 50.9, 46.3, 32.3, 32.23, 32.19, 30.3, 29.80, 29.76, 29.2, 28.1, 27.2, 23.1, 23.0, 14.32, 14.31; IR(neat): 3078 w, 2956 s, 2927 s, 2855 s, 2792 m, 2763 w, 2688 w, 1641 w, 1457 m, 1377 w, 1350 w, 1327 w, 1290 w, 1161 m, 1113 w, 1085 w, 1052 w, 1012 w, 932 w, 898 w, 845 w, 793 w, 723 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub> 323.3426; Found 323.3422.

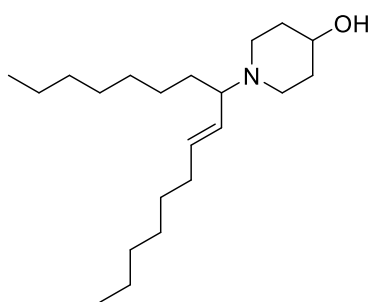


**Allylamine 23ad.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13d** (99.9 mg, 1.00 mmol), and 54.8 mg (17% yield) of allylamine **23ad** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane:ether = 10:1), followed by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1). <sup>1</sup>H NMR (391.78 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.46 (dt, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H), 5.25 (ddt, *J* = 15.2, 9.0, 1.2 Hz, 1H), 2.65-2.46 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (br, 1H), 1.36-1.26 (m, 20H), 0.88 (td, *J* = 6.7, 1.9 Hz, 6H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100.50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134.2, 129.1, 67.8, 55.4, 49.7, 46.0, 32.4, 32.2, 31.8, 31.7, 29.7, 29.4, 29.3, 28.8, 26.5, 22.64, 22.61, 14.08, 14.06; IR(neat): 2956 s, 2855 s, 2792 s, 2763 m, 2688 w, 1657 w, 1456 m, 1376 w, 1349 w, 1327 w, 1285 m, 1161 m, 1111 w, 1053 w, 1012 m, 972 m, 796 w, 723 w cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub> 323.3426; Found 323.3443.

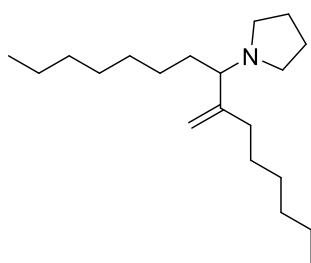


**Allylamine 22ae.** General Procedure **D** was followed with **2a** (223 mg, 2.02 mmol) and **13e** (102 mg, 1.01 mmol), and 141.2 mg (43% yield) of allylamine **22ae** was obtained as a yellow oil after NH silica gel chromatography (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ether = 3:1:1, then 3:2:1). <sup>1</sup>H NMR (395.88 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.88-4.85 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 2.17-1.81 (m, 6H), 1.60-1.12 (m, 23H), 0.91-0.85 (m, 6H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (99.55 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.0, 111.2, 71.0, 68.6, 48.5, 47.8, 34.94, 34.89, 32.2, 31.8 (2C), 29.8, 29.3, 29.23, 29.21, 27.6, 26.9, 22.6 (2C), 14.1 (2C);

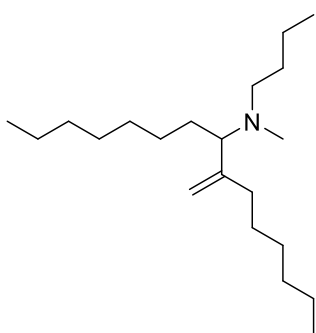
IR(neat): 3349 s, 3079 m, 2928 s, 2855 s, 2798 s, 1799 w, 1644 m, 1466 s, 1377 m, 1324 m, 1299 m, 1242 w, 1173 w, 1139 m, 1062 s, 1013 w, 980 w, 898 m, 813 w, 723 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_1\text{O}_1$  324.3266; Found 324.3268.



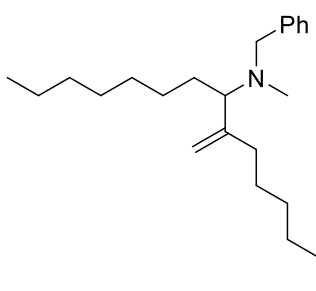
**Allylamine 23ae.** General Procedure **D** was followed with **2a** (223 mg, 2.02 mmol) and **13e** (102 mg, 1.01 mmol), and 67.4 mg (21% yield) of allylamine **23ae** was obtained as a yellow oil after NH silica gel chromatography (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ether = 3:1:1, then 3:2:1).  $^1\text{H}$  NMR (395.88 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.48-5.40 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 3H), 1.41-1.18 (m, 20H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (99.55 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  134.0, 128.9, 68.5, 67.6, 48.3, 46.1, 34.9 (2C), 32.6, 32.4, 31.8, 31.6, 29.6, 29.4, 29.3, 28.8, 26.7, 22.6 (2C), 14.1 (2C); IR(neat): 3376 m, 2855 s, 2925 s, 2855 s, 1661 w, 1466 m, 1367 w, 1298 w, 1245 w, 1172 w, 1138 w, 1063 m, 1012 w, 972 m, 723 w, 526 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_1\text{O}_1$  324.3266; Found 324.3265.



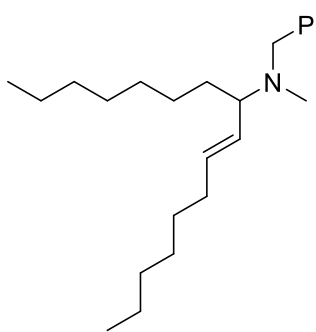
**Allylamine 22af.** General Procedure **D** was followed with **2a** (222 mg, 2.02 mmol) and **13f** (71.6 mg, 1.01 mmol), and 106 mg (36% yield) of allylamine **22af** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane:ether = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (400.05 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  5.10 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.59 (dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1H), 2.54-2.41 (m, 4H), 2.30 (quin,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.12 (quin,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.74-1.52 (m, 8H), 1.42-1.21 (m, 16 H), 0.93-0.86 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  151.2, 111.0, 73.5, 52.7, 32.34, 32.29, 32.26, 30.6, 30.3, 29.9, 29.8, 28.1, 26.7, 23.7, 23.07, 23.05, 14.31, 14.30; IR(neat): 3084 w, 2957 s, 2926 s, 2856 m, 2781 w, 1459 w, 1378 w, 1326 w, 1136w, 1112 w, 896 w, 723 w, 626 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}$  294.3161; Found 294.3155.



**Allylamine 22ah.** General Procedure **D** was followed with **2a** (221 mg, 2.01 mmol) and **13h** (86.9 mg, 1.00 mmol), and 93.2 mg (30% yield) of allylamine **22ah** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane), followed by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1).  $^1\text{H}$  NMR (391.78 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.89 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.71 (dd,  $J = 9.8, 4.3$  Hz, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (q,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.63-1.26 (m, 24H), 0.92-0.86 (m, 9H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.5, 110.8, 69.8, 54.2, 38.5, 32.5, 31.9 (2C), 29.9, 29.5, 29.32, 29.29, 28.4, 27.7, 27.0, 22.67, 22.66, 20.65, 14.12, 14.11 (2C); IR(neat): 3079 w, 2956 s, 2927 s, 2857 s, 2788 w, 1644 w, 1466 m, 1378 w, 897 m, 723 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{N}$  310.3474; Found 310.3460.



**Allylamine 22ai.** General Procedure **D** was followed with **2a** (220 mg, 2.00 mmol) and **13i** (121 mg, 1.00 mmol), and 53.1 mg (15% yield) of allylamine **22ai** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane), followed by silica gel column chromatography (hexane:ether = 50:1).  $^1\text{H}$  NMR (400.05 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  7.29-7.18 (m, 5H), 4.93 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J = 9.8, 4.4$  Hz, 1H), 2.19-2.00 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.30 (m, 19H), 0.90-0.87 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  150.2, 141.5, 129.2, 128.6, 127.0, 111.2, 69.6, 59.2, 38.4, 33.9, 32.47, 32.44, 30.4, 29.91, 29.88, 28.4, 28.2, 27.6, 23.25, 23.24, 14.5 (2C); IR(neat): 3084 w, 3063 w, 3027 w, 2955 s, 2927 s, 2856 s, 2785 w, 1645 w, 1494 w, 1456 m, 1377 w, 1144 w, 1122 w, 1074 w, 1020 w, 899 w, 737 w, 697 m  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}$  344.3317; Found 344.3319.



**Allylamine 23ai.** General Procedure **D** was followed with **2a** (220 mg, 2.00 mmol) and **13i** (121 mg, 1.00 mmol), and 41.4 mg (12% yield) of allylamine **23ai** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400.05 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.34-7.20 (m, 5H), 5.52 (dt,  $J = 15.5, 7.2$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 15.5, 9.2$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.40 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.88 (ddd,  $J = 9.2, 4.4$  Hz, 1H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 20H), 0.83-0.78 (m, 6H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.50 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  141.0, 133.9, 129.1, 129.0, 128.5, 127.0, 65.6, 58.8, 37.5, 33.5, 32.9,

32.3, 32.1, 30.1, 29.9, 29.8, 29.2, 27.0, 23.08, 23.06, 14.34, 14.31; IR(neat): 3085 w, 3062 w, 3027 w, 2955 s, 2926 s, 2855 s, 2789 w, 1494 w, 1455 m, 1377 w, 1365 w, 1314 w, 1259 w, 1209 w, 1120 w, 1073 w, 1026 w, 972 w, 905 w, 823 w, 734 m, 697 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}$  344.3317; Found 344.3304.

**General Procedure E for the  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR Studies.** In a glove box, Rh(Q)(cod) (**1a**) (17.8 mg, 0.05 mmol), toluene or DMA (0.3 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46.6 mg, 0.10 mmol) were added to a 7 mL sealed tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred at room temperature for 5 min. CsF or DBU (if necessary, 1.0 mmol), **13a** (1.0 mmol), **2a** (2.0 mmol) and toluene or DMA (0.2 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred at 80 °C in a heating block for 2 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (ca. 0.5 mL) were added to the tube in a glove box.  $^1\text{H}$  and  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) analyses were carried out under nitrogen atmosphere.

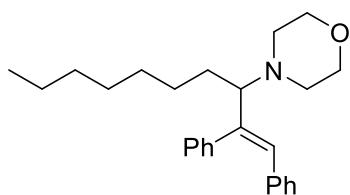
**Observation of an Aminocarbene Complex by  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR Analysis.** In a glove box, Rh(Q)(cod) (**1a**) (35.5 mg, 0.1 mmol), P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (93.3 mg, 0.2 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (4.98 mg, 0.03 mmol) (internal standard) and DMF-*d*<sub>7</sub> (0.3 mL) were added to an NMR tube in this order. CsF (0.3 mmol), DMF-*d*<sub>7</sub> (0.05 mL), **13a** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol) and DMF-*d*<sub>7</sub> (0.4 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred 60 °C for 7 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  and  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR analyses were carried out under nitrogen atmosphere.



## 第 4 章

**General Procedure for Three-Component Alkyne-Alkyne-Amine Coupling, followed by Reduction.** In a glove box, Rh(5-F-8-Q)(cod) (**1b**) (37.3mg, 0.1 mmol), DMSO (1 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (93.3 mg, 0.20 mmol) were added to a 7 mL sealed tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. MTBD (1.0 mmol), secondary amine **13** (2.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol), internal alkyne **26** (1.0 mmol) and DMSO (1 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred at 80 °C in a heating block for 72 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and transferred to a 20 mL Schlenk flask via a cannula using 5 mL of THF. Then THF (5 mL), NaBH(Oac)<sub>3</sub> (1.060 g, 5 mmol), AcOH (purity >99%, 218.4 mg, 3.6 mmol) were added under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was quenched with 1 N NaOH aq (20 mL) and stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with hexane/AcOEt (4:1, 20 mL × 5). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (25 mL × 2) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude material was purified by NH or diol silica gel column chromatography to afford allylamine **28**.

**Determination of NMR yield of Dienamines.** In a glove box, Rh(5-F-8-Q)(cod) (**1b**) (37.3mg, 0.1 mmol), DMSO (1 mL) and P(4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (93.3 mg, 0.20 mmol) were added to a 7 mL sealed tube containing a magnetic stirring bar in this order. The mixture was stirred for 5 min at room temperature. MTBD (1.0 mmol), secondary amine **13** (2.0 mmol), terminal alkyne **2** (2.0 mmol), internal alkyne **26** (1.0 mmol) and DMSO (1 mL) were added to the resulting solution in this order and stirred at 80 °C in a heating block for 72 h. After the reaction mixture was cooled to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) and C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (ca. 1.0 mL) were added to the tube, and the resulting material was mixed until it became a solution. The NMR yield of dienamine **27** was determined by <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) analysis.



**Allylamine 28aab.** General Procedure was followed with **2a** (220 mg, 2.00 mmol), **26a** (178 mg, 1.00 mmol) and **13b** (175 mg, 2.01 mmol), and 269 mg (71% yield) of allylamine **28aab** was obtained as a yellow oil after NH silica gel column chromatography (hexane) followed by diol silica gel column chromatography

(hexane:toluene = 5:1, then hexane:ether = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (319.78 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.34-7.36 (m, 2H), 7.14-6.90 (m, 8H), 6.61 (s, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (98.52 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  142.5, 141.3, 138.1, 130.8, 130.4, 130.0, 129.0, 128.7, 127.8, 127.3, 74.3, 67.8, 52.1, 32.4, 30.2, 29.8, 29.0, 26.6, 23.2, 14.3; IR(neat): 3144 w, 3077 m, 3056 s, 3024 s, 2956 s, 2925 s, 2854 s, 2805 s, 2763 s, 2689 m, 2567 w, 2314 w, 1946 w, 1882 w, 1802 w, 1758 w, 1637 w, 1599 m, 1575 m, 1542 w, 1491 s, 1449 s, 1396 m, 1394 m, 1378 m, 1365 m, 1329 s, 1308 m, 1268 s, 1208 m, 1179 m, 1120 s, 1071 m, 1032 s, 1004 s, 965 m, 920 s, 887 s, 872 m, 803 w, 771 m, 757 s, 721 m, 697 s, 658 w, 628 w, 611 w, 587 w, 549 w, 530 w  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}$  378.2797; Found 378.2799.

## 引用文献

### 序論

- (1) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437-3440.
- (2) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
- (3) For selected reviews of cross-coupling reactions, see: (a) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085. (b) Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. Development of Preformed Pd Catalysts for Cross-Coupling Reactions, Beyond the 2010 Nobel Prize. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147-1164. (c) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Advances in Transition Metal (Pd,Ni,Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-organometallics as Reaction Partners. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.
- (4) For selected reviews of C-N and C-O bonds formation reactions, see: (a) Hartwig, J. F. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067. (b) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. Rational Development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818. (c) Hartwig, J. F. Evolution of a Fourth Generation Catalyst for the Amination and Thioetherification of Aryl Halides. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534-1544. (d) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.
- (5) (a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216. (b) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary Amines from Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.
- (6) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Intermolecular Carbon-Oxygen Bond Formation: A New Synthesis of Aryl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395-3396.
- (7) Metal-catalyzed Markovnikov addition of primary and secondary amines to terminal alkynes, see: (a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Liz, R.; Rodes, R. Catalytic and Non-catalytic Addition of Aromatic Amines to Terminal Acetylenes in the Presence of Mercury(II) Chloride and Acetate. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 2732-2737. (b) Uchimaru, Y. N-H activation vs. C-H activation:

- ruthenium-catalysed regioselective hydroamination of alkynes and hydroarylation of an alkene with N-methylaniline. *Chem. Commun.* **1999**, 1133-1134. (c) Hartung, C. G.; Tillack, A.; Trauthwein, H.; Beller, M. A Convenient Rhodium-Catalyzed Intermolecular Hydroamination Procedure for Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6339-6343. (d) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Bertrand, G. A Cationic Gold(I) Complex as a General Catalyst for the Intermolecular Hydroamination of Alkynes: Application to the One-Pot Synthesis of Allenes from Two Alkynes and a Sacrificial Amine. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3056-3060.
- (8) Base-catalyzed anti-Markovnikov hydroamination of terminal alkynes with secondary amines, see: (a) Tzalis, D.; Koradin, C.; Knochel, P. Cesium hydroxide catalyzed addition of alcohols and amine derivatives to alkynes and styrene. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6193-6195. (b) Zhao, N.; Lin, C.; Wen, L.; Li, Z. Anti-Markovnikov stereoselective hydroamination and hydrothiolation of (hetero)aromatic alkynes using a metal-free cyclic trimeric phosphazene base. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3432-3440. (c) Verma, A. K.; Patel, M.; Joshi, M.; Likhar, P. R.; Tiwari, R. K.; Parang, K. Base-Mediated Chemo- and Stereoselective Addition of 5-Aminoindole/Tryptamine and Histamines onto Alkynes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 172-186.
- (9) For selected recent reviews of hydroamination of alkynes, see: (a) Roh, S. W.; Choi, K.; Lee, C. Transition Metal Vinylidene- and Allenylidene-Mediated Catalysis in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4293-4356. (b) Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. Late Transition Metal-Catalyzed Hydroamination and Hydroamidation. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596-2697. (c) Yim, J. C.-H.; Schafer, L. L. Efficient Anti-Markovnikov-Selective Catalysts for Intermolecular Alkyne Hydroamination: Recent Advances and Synthetic Applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6825-6840. (d) Schafer, L. L.; Yim, J. C.-H.; Yonson, N. Transition-Metal-Catalyzed Hydroamination Reactions. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; de Meijere, A., Bräse, S., Oestreich, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2014**; Vol. 3, pp 1135-1258. (e) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892.
- (10) (a) Fukumoto, Y.; Asai, H.; Shimizu, M.; Chatani, N. Anti-Markovnikov Addition of Both Primary and Secondary Amines to Terminal Alkynes Catalyzed by the  $\text{TpRh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2/\text{PPh}_3$  System. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13792-13793. (b) Fukumoto, Y.; Kawahara, T.; Kanazawa, Y.; Chatani, N. Synthesis of (*E*)-3-Alkylidene-1-pyrrolines by the Rhodium-Catalyzed Cyclization of Terminal Alkynes with Homopropargylic Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *351*, 2315-2318. (c) Fukumoto, Y.; Ohmae, A.; Hirano, M.; Chatani, N. Rhodium-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydrohydrazination of Terminal Alkynes with *N*-Alkyl- and *N,N*-Dialkylhydrazines. *Asian. J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1036-1039.
- (11) (a) Lam, R. H.; Walker, D. B.; Tucker, M. H.; Gatus, M. R. D.; Bhadhade, M.; Messerle, B. A. Intermolecular Hydroalkoxylation of Terminal Alkynes Catalyzed by a Dipyrinato Rhodium(I)

- Complex with Unusual Selectivity. *Organometallics* **2015**, *34*, 4312-4317. (b) Sarbajna, A.; Pandey, P.; Rahaman, S. M. W.; Singh, K.; Tyagi, A.; Dixneuf, P. H.; Bera, J. K. A Triflamide-Tethered N-Heterocyclic Carbene–Rhodium(I) Catalyst for Hydroalkoxylation Reactions: Ligand-Promoted Nucleophilic Activation of Alcohols. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1397-1401. (c) see also ref 15 h.
- (12) Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. The First Anti-Markovnikov Hydration of Terminal Alkynes: Formation of Aldehydes Catalyzed by a Ruthenium(II)/Phosphane Mixture. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867-2869.
- (13) Junting Chen, F. Y.; Ritter, T. Rh-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydrocyanation of Terminal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184-7187.
- (14) (a) Tang, C. W.; VanSlyke, S. A. Organic electroluminescent diodes. *Appl. Phys. Lett.* **1987**, *51*, 913-915. (b) Tang, C. W.; VanSlyke, S. A.; Chen, C. K. Electroluminescence of doped organic thin films. *J. Appl. Phys.* **1989**, *65*, 3610-3616. Selected recent reviews, also see: (c) Bauri, J.; Choudhary, R. B.; Mandal, G. Recent advances in efficient emissive materials-based OLED applications: a review. *J. Mater. Sci.* **2021**, *56*, 18837-18866. (d) Scholz, S.; Kondakov, D.; Lüssem, B.; Leo, K. Degradation Mechanisms and Reactions in Organic Light-Emitting Devices. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8449-8503. (e) Thejokalyani, N.; Dhoble, S. J. Novel approaches for energy efficient solid state lighting by RGB organic light emitting diodes-A review. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2014**, *32*, 448-467.
- (15) (a) Takano, S.; Shiomi, R.; Morimoto, Y.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Carbon–Carbon Bond Formation via Catalytically Generated Aminocarbene Complexes: Rhodium-Catalyzed Hydroaminative Cyclization of Enynes with Secondary Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11754-11757. (b) Kakiuchi, F.; Takano, S.; Kochi, T. Catalytic Reactions of Terminal Alkynes Using Rhodium(I) Complexes Bearing 8-Quinolinolate Ligands. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6127-6137. (c) Takano, S.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Formation of  $\alpha$ -Monosubstituted Propargylamines from Terminal Alkynes and Secondary Amines Using a (PNO)Rh/Cu Tandem Catalyst System. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1620-1623. (d) Takano, S.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Synthesis and Reactivity of Phosphine-Quinolinolato Rhodium Complexes: Intermediacy of Vinylidene and (Amino)carbene Complexes in the Catalytic Hydroamination of Terminal Alkynes. *Organometallics* **2016**, *35*, 4112-4125. (e) Mochizuki, K.; Sakai, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Rhodium-Catalyzed Dimerization of Arylacetylenes and Addition of Malonates to 1,3-Enynes. *Synthesis* **2013**, *45*, 2088-2092. (f) Sakai, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Rhodium-Catalyzed Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition of Terminal Alkynes with Electron-Deficient Alkenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1024-2027. (g) Sakai, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Rhodium-Catalyzed anti-Markovnikov Addition of Secondary Amines to Arylacetylenes at Room Temperature. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3928-3931. (h) Kondo, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Rhodium-Catalyzed Anti-Markovnikov Intermolecular

- Hydroalkoxylation of Terminal Acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 32-34.
- (16) Jaseer, E. A.; Casado, M. A.; Al-Saadi, A. A.; Oro, L. A. Intermolecular hydroamination versus stereoregular polymerization of phenylacetylene by rhodium catalysts based on N–O bidentate ligands. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *40*, 78–81.
- (17) Cowley, M. J.; Lynam, J. M.; Slattery, J. M. A mechanistic study into the interconversion of rhodium alkyne, alkynyl hydride and vinylidene complexes. *Dalton Trans.*, **2008**, 4552-4554.

## 本論

### 第 1 章

- (18) (a) Haskel, A.; Straub, T.; Eisen, M. S. Organoactinide-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Terminal Alkynes. *Organometallics* **1996**, *15*, 3773-3775. (b) Straub, T.; Haskel, A.; Neyroud, T. G.; Kapon, M.; Botoshansky, M.; Eisen, M. S. Intermolecular Hydroamination of Terminal Alkynes Catalyzed by Organoactinide Complexes. Scope and Mechanistic Studies. *Organometallics* **2001**, *20*, 5017-5035.
- (19) (a) Haak, E.; Siebeneicher, H.; Doye, S. An Ammonia Equivalent for the Dimethyltitanocene-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Alkynes. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1935-1937. (b) Heutling, A.; Pohlki, F.; Doye, S. [Ind<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>]: A General Catalyst for the Intermolecular Hydroamination of Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3059-3071. (c) Brahms, C.; Tholen, P.; Saak, W.; Doye, S. An (Aminopyrimidinato)titanium Catalyst for the Hydroamination of Alkynes and Alkenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7583-7592. (d) Haak, E.; Bytschkov, I.; Doye, S. Intermolecular Hydroamination of Alkynes Catalyzed by Dimethyltitanocene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389-3391. (e) Born, K.; Doye, S. Zirconium-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Alkynes with Primary Amines. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 764-771.
- (20) (a) Tillack, A.; Garcia Castro, I.; Hartung, C. G.; Beller, M. Anti-Markovnikov Hydroamination of Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2541-2543. (b) Tillack, A.; Jiao, H.; Garcia Castro, I.; Hartung, C. G.; Beller, M. A General Study of [(η<sup>5</sup>-Cp')<sub>2</sub>Ti(η<sup>2</sup>-Me<sub>3</sub>SiC<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>)]-Catalyzed Hydroamination of Terminal Alkynes: Regioselective Formation of Markovnikov and Anti-Markovnikov Products and Mechanistic Explanation (Cp'=C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>Et, C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>). *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2409-2420. (c) Tillack, A.; Khedkar, V.; Beller, M. Controlling selectivity: from Markovnikov to anti-Markovnikov hydroamination of alkynes. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 8875-8878. (d) Tillack, A.; Khedkar, V.; Jiao, H.; Beller, M. A General Study of Aryloxo and Alkoxo Ligands in the Titanium-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5001-5012.
- (21) (a) Zhang, Z.; Schafer, L. L. Anti-Markovnikov Intermolecular Hydroamination: A Bis(amidate) Titanium Precatalyst for the Preparation of Reactive Aldimines. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4733-4736. (b) Zhang, Z.; Leitch, D. C.; Lu, M.; Patrick, B. O.; Schafer, L. L. An Easy-To-Use, Regioselective,

and Robust Bis(amidate) Titanium Hydroamination Precatalyst: Mechanistic and Synthetic Investigations toward the Preparation of Tetrahydroisoquinolines and Benzoquinolizine Alkaloids. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2012-2022. (c) Yim, J. C.-H.; Bexrud, J. A.; Ayinla, R. O.; Leitch, D. C.; Schafer, L. L. Bis(amidate)bis(amido) Titanium Complex: A Regioselective Intermolecular Alkyne Hydroamination Catalyst. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2015-2028. (d) Lui, E. K. J.; Schafar, L. L. Facile Synthesis and Isolation of Secondary Amines via a Sequential Titanium(IV)-Catalyzed Hydroamination and Palladium-Catalyzed Hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 713-718.

- (22) (a) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E. Preparation and X-ray Structures of Alkyl-Titanium(IV) Complexes Stabilized by Indenyl Ligands with a Pendant Ether or Amine Substituent and Their Use in the Catalytic Hydroamination of Alkynes. *Organometallics* **2007**, *26*, 554-565. (b) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C. Preparation of Half-Sandwich Alkyl-Titanium(IV) Complexes Stabilized by a Cyclopentadienyl Ligand with a Pendant Phosphine Tether and Their Use in the Catalytic Hydroamination of Aliphatic and Aromatic Alkynes. *Organometallics* **2006**, *25*, 4079-4089. (c) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E. New Half-Sandwich Alkyl, Aryl, Aryloxy, and Propargyloxy Titanium(IV) Complexes Containing a Cyclopentadienyl Ligand with a Pendant Ether Substituent: Behavior and Influence in the Hydroamination of Alkynes of the Ether Group. *Organometallics* **2006**, *25*, 1448-1460. (d) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mateo, A. C.; Oñate, E. New Titanium Complexes Containing a Cyclopentadienyl Ligand with a Pendant Aminoalkyl Substituent: Preparation, Behavior of the Amino Group, and Catalytic Hydroamination of Alkynes. *Organometallics* **2005**, *24*, 5084-5094. (f) Ward, B. D.; Maise-François, A.; Mountford, P.; Gade, L. H. Synthesis and structural characterization of an azatitanacyclobutene: the key intermediate in the catalytic anti-Markovnikov addition of primary amines to  $\alpha$ -alkynes. *Chem. Commun.*, **2004**, 704-705.

## 第 2 章

- (23) Alonso-Moreno, C.; Carrillo-Hermosilla, F.; Romero-Fernández, J.; Rodríguez, A. M.; Otero, A.; Antiñolo, A. Well-Defined Regioselective Iminopyridine Rhodium Catalysts for Anti-Markovnikov Addition of Aromatic Primary Amines to 1-Octyne. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 881-890.
- (24) Basicity of organic bases, see: (a) Schwesinger, R.; Schlemper, H.; Hasenfratz, C.; Willaredt, J.; Dambacher, T.; Breuer, T.; Ottaway, C.; Fletschinger, M.; Boele, J.; Fritz, H.; Putzas, D.; Rotter, H. W.; Bordwell, F. G.; Satish, A. V.; Ji, G.-Z.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H. G.; Walz, L. Extremely Strong, Uncharged Auxiliary Bases; Monomeric and Polymer-Supported Polyaminophosphazenes (P<sub>2</sub>-P<sub>5</sub>). *Liebigs Ann.* **1996**, 1055-1081. (b) Schwesinger, R.; Willaredt,

J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmitt, D.; Fritz, H. Novel, Very Strong, Uncharged Auxiliary Bases; Design and Synthesis of Monomeric and Polymer-Bound Triaminoiminophosphorane Bases of Broadly Varied Steric Demand. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435–2454. (c) Kolthoff, I. M.; Chantooni, M. K.; Bhowmik, S. Dissociation Constants of Uncharged and Monovalent Cation Acids in Dimethyl Sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 23–28. (d) Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. On the Basicity of Organic Bases in Different Media. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6735–6748. (e) Benoit, R. L.; Lefebvre, D.; Fréchette, M. Basicity of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane in water and dimethylsulfoxide. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 996-1001. (f) Coetzee, J. F.; Padmanabhan, G. R. Properties of Bases in Acetonitrile as Solvent. IV. Proton Acceptor Power and Homoconjugation of Mono- and Diamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5005-5010. (g) Kaljurand, I.; Rodima, T.; Leito, I.; Koppel, I. A.; Schwesinger, R. Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile Covering the Range between Pyridine and DBU. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6202-6208. (h) Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. Extension of the Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile to a Full Span of 28 pK<sub>a</sub> Units: Unification of Different Basicity Scales. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019– 1028. (i) Benoit, R. L.; Fréchette, M.; Lefebvre, D. 2,6-Di-*tert*-butylpyridine: an unusually weak base in dimethylsulfoxide. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1159–1162.

### 第 3 章

- (25) (a) Heyl, F. W.; Herr, M. E. “Enamine” Derivatives of Steroidal Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1918-1920. (b) Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J. A new synthesis of 2-alkyl and 2-acylketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029-2030.
- (26) (a) Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Dunbar, C. R.; Schafer, L. L. Broadening the Scope of Group 4 Hydroamination Catalysis Using a Tethered Ureate Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18246-18247. (b) Leitch, D. C.; Turner, C. S.; Schafer, L. L. Isolation of Catalytic Intermediates in Hydroamination Reactions: Insertion of Internal Alkynes into a Zirconium–Amido Bond. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6382– 6386.
- (27) Kocięcka, P.; Czeluśniak, I.; Szymańska-Buzar, T. Efficient and Selective Synthesis of *E*-Vinylamines *via* Tungsten(0)-Catalyzed Hydroamination of Terminal Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3319-3324.
- (28) (a) Cheung, H. W.; So, C. M.; Pun, K. H.; Zhou, Z.; Lau, C. P. Hydro(trispyrazolyl)borato-Ruthenium(II) Diphosphinoamino Complex-Catalyzed Addition of  $\beta$ -Diketones to 1-Alkynes and Anti-Markovnikov Addition of Secondary Amines to Aromatic 1-Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 411-425. (b) see ref 16 (c) Bahri, J.; Blicck, R.; Jamoussi, B.; Taillefer, M.; Monnier, F. Hydroamination of terminal alkynes with secondary amines catalyzed by copper: regioselective



- access to amines. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 11210–11212.
- (29) Park, Y. J.; Kwon, B.-II.; Ahn, J.-A.; Lee, H.; Jun, C.-H. Chelation-Assisted Hydrative Dimerization of 1-Alkyne Forming  $\alpha,\beta$ -Enones by an Rh(I) Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13892-13893.
- (30) Synthesis of Propargylamines, see: (a) Gardner, C.; Kerrigan, V.; Rose, J. D.; Weedon, B. C. L. Acetylene Reactions. Part I. Aminobutynes from Acetylene and Primary or Secondary Amines. *J. Chem. Soc.* **1949**, 780-782. (b) Kruse, C. W.; Kleinschmidt, R. F. N,N-Dialkyl-1,1-dimethyl-2-butynylamines by the Reaction of Propyne with Secondary Aliphatic Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 216-220. (c) Zhau, L.; Jiang, H.-f.; Li, C.-J. Efficient Synthesis of  $\gamma,\delta$ -Alkynyl- $\beta$ -amino Acid Derivatives by a New Copper-Catalyzed Amine-Alkyne-Alkyne Addition Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2226-2230. (d) Zhou, L.; Shuai, Q.; Jiang, H.-f.; Li, C.-J. Copper-Catalyzed Amine-Alkyne-Alkyne Addition Reaction: An Efficient Method For the Synthesis of  $\gamma,\delta$ -Alkynyl- $\beta$ -amino Acid Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11668-11674. (e) Zhou, L.; Bohle, D. S.; Jiang, H.-F.; Li, C.-J. Synthesis of Propargylamines by a Copper-Catalyzed Tandem Anti-Markovnikov Hydroamination and Alkyne Addition. *Synlett* **2009**, *6*, 937-940. (f) Han, J.; Xu, B.; Hammond, G. B. Highly Efficient Cu(I)-Catalyzed Synthesis of *N*-Heterocycles through a Cyclization-Triggered Addition of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 916-917. (g) Biyikal, M.; Porta, M.; Roesky, P. W.; Blechert, S. Zinc-Catalyzed Domino Hydroamination-Alkyne Addition. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1870-1875. (h) Pierce, C. J.; Yoo, H.; Larsen, C. H. A Unique Route to Tetrasubstituted Propargylic Amines by Catalytic Markovnikov Hydroamination-Alkynylation. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3586-3590. (i) Palchak, Z. L.; Lussier, D. J.; Pierce, C. J.; Yoo, H.; Larsen, C. H. Catalytic Tandem Markovnikov Hydroamination-Alkynylation and Markovnikov Hydroamination-Hydrovinylation. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 539-548. (j) Periasamy, M.; Reddy, P. O.; Satyanarayana, I.; Mohan, L.; Edukondalu, A. Diastereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Propargylamines via Hydroamination and Metalation of 1-Alkynes and Their Enantioselective Conversion to Trisubstituted Chiral Allenes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 987-999. (k) see also ref 15c.
- (31) Fukumoto, Y.; Kinashi, F.; Kawahara, T.; Chatani, N. Rhodium-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Allylamine Leading to (*E*)-3-Alkylidene *N*-Heterocycles. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4641-4643.
- (32) Reyes-Sánchez, A.; García-Ventura, I.; García, J. J. Easily available nickel complexes as catalysts for the intermolecular hydroamination of alkenes and alkynes. *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 1762-1768.
- (33) Bahri, J.; Jamoussi, B.; van Der Lee, A.; Taillefer, M.; Monnier, F. Copper-Catalyzed Hydroamination of Alkynes with Aliphatic Amines: Regioselective Access to (1*E*,3*E*)-1,4-Disubstituted-1,3-dienes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1224-1227.

- (34) Kim, H.; Lee, C. Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization of *N*-Propargyl Enamine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6336-6337.
- (35) Zhao, L.; Zhang, L.; Fang, D.-C. DFT Study on Rhodium-Catalyzed Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition of Terminal Alkynes with Electron-Deficient Alkenes. *Organometallics* **2016**, *35*, 3577-3586.

#### 第 4 章

- (36) Selected recent review, see: Filho, J. F. A.; Lemos, B. C.; de Souza, A. S.; Pinheiro, S.; Greco, S. J. Multicomponent Mannich reactions: General aspects, methodologies and applications. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6977-7004.
- (37) Selected recent reviews, see: (a) Jesin, I.; Nandi, G. C. Recent Advances in the A<sup>3</sup> Coupling Reactions and their Applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2704-2720. (b) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. A walk around the A<sup>3</sup> -coupling. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3790-3807. (c) Zani, L.; Bolm, C. Direct addition of alkynes to imines and related C=N electrophiles: A convenient access to propargylamines. *Chem. Commun.*, **2006**, 4263-4275.
- (38) Three-component alkyne-alkyne-amine couplings, see: (a) see ref 30c. (b) see ref 30d. (c) Yavari, I.; Bayat, M. J. An efficient organocatalytic method for tandem synthesis of functionalized 2-pyridones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6649-6651. (d) Yavari, I.; Bayat, M. J. A Novel Synthesis of Tetrasubstituted Pyrroles via Tandem Benzylic Oxidative Cyclization. *Synlett* **2013**, *24*, 2279-2281. (e) Zhen, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. Synthesis of a Simplified Version of Stable Bulky and Rigid Cyclic (Alkyl)(amino)carbenes, and Catalytic Activity of the Ensuing Gold(I) Complex in the Three-Component Preparation of 1,2-Dihydroquinoline Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690-8696.
- (39) Selected recent reviews, see: (a) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. Synthesis of Heterocycles via Group VI Fischer Carbene Complexes. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259-2283. (b) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. Group 6 Fischer carbene complexes: “chemical multitalents” for multi-component reactions. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539-587. (c) Dötz, K. H.; Stendel, J. Fischer Carbene Complexes in Organic Synthesis: Metal-Assisted and Metal-Templated Reactions. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274. (d) Raubenheimer, H. G. Fischer carbene complexes remain favourite targets, and vehicles for new discoveries. *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 16959-16973.
- (40) (a) Yamashita, A. Synthesis of indenenes from alkynes and chromium phenyl(amino)carbene complexes. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5915-5918. (b) Dötz, K. H.; Schäfer, T.; Harms, K. Diastereoselective intramolecular aminocarbene annulation to nitrogen heterocycles. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 188-193.
- (41) Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Sáez, E.; del Amo, J. C. Chromium(0)-Carbene Complexes as

Carbene Sources: Self-Dimerization and Inter- and Intramolecular C-H Insertion Reactions Catalyzed by Pd(OAc)<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6812-6813.

- (42) (a) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. Tandem [W(CO)<sub>5</sub>]-Catalyzed Cycloisomerization–Cyclopropanation Reactions Directed toward the Synthesis of Eight-Membered Carbocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 126-128. (b) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; Sordo, T.; Campomanes, P. [W(CO)<sub>5</sub>]-Catalyzed *endo*- or *exo*-Cycloisomerization Reactions of 1,1- Disubstituted 4-Pentyn-1-ols: Experimental and Theoretical Studies. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735-5741.

### 実験項

- (43) Giordano, G.; Crabtree, R. H. Di- $\mu$ -Chloro-Bis( $\eta^4$ -1,5-Cyclooctadiene) Dirhodium(I). *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218-220.
- (44) Uson, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. Dinuclear Methoxy, Cyclooctadiene, and Barrelene Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I). *Inorg. Synth.* **1985**, *23*, 126-130.
- (45) (a) Ugo, R.; La Monica, G.; Cenini, S.; Bonati, F. Rhodium(I) and Iridium(I) Carbonyl Derivatives with Anionic Chelating Ligands. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 159–166. (b) Leipoldt, J. G.; Grobler, E. C. The Crystal Structure of 8-Hydroxyquinolino(1,5-cyclooctadiene)rhodium(I). *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *72*, 17–20. (c) Rodman, G. S.; Mann, K. R. Synthesis and X-ray Structural Characterization of Binuclear Iridium(I) and Rhodium(I) Hydroxypyridinate Complexes. 1. Complete Assignment of the <sup>1</sup>H NMR Spectra by Two-Dimensional and NOE Techniques. The Nature of “Inside” and “Outside” <sup>1</sup>H Chemical Shift Differences. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3338-3346. (d) Ibrahim, M. A.-N.; Mohammed, I. A.-H. Binuclear complexes of rhodium bridged by some new anionic ligands. *Spectrochimica Acta.* **1989**, *45*, 1047-1052.
- (46) Nomura, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. Total Synthesis of Huperzine R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 119-121.
- (47) Suzuki, T.; Kusakabe, J.-i.; Kitazawa, K.; Nakagawa, T.; Kawauchi, S.; Ishizone, T. Living Anionic Polymerization of *N*-Methacryloylazetidide: Anionic Polymerizability of *N,N*-Dialkylmethacrylamides. *Macromolecules* **2010**, *43*, 107-116.
- (48) Ruengsangtongkul, S.; Chaisan, N.; Thongsornkleeb, C.; Tummatorn, J.; Ruchirawat, S. Rate Enhancement in CAN-Promoted Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Catalyzed Oxidative Cyclization: Synthesis of 2-Ketofuran-4-carboxylate Esters. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2514-2517.
- (49) Wetzel, A.; Wöckel, S.; Schelwise, M.; Brinks, M. K.; Rominger, F.; Hofmann, P.; Limbach, M. Selective Alkylation of Amines with Alcohols by Cp\*-Iridium(III) Half-Sandwich Complexes. *Org. Lett.* **2013** *15*, 266-269.
- (50) Cho, B. T.; Kang, S. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with

- solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725-5734.
- (51) Kim, I.; Itagaki, S.; Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Heterogeneously catalyzed self-condensation of primary amines to secondary amines by supported copper catalysts. *Catal. Sci. Technol.*, **2013**, *3*, 2397-2403.
- (52) Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. One-pot reductive amination of aldehydes and ketones with  $\alpha$ -picoline-borane in methanol, in water, and in neat conditions. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899-7906.
- (53) Cherepakhin, V.; Williams, T. J. Catalyst Evolution in Ruthenium-Catalyzed Coupling of Amines and Alcohols. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 56-65.
- (54) Shao, Z.; Fu, S.; Wei, M.; Zhou, S.; Liu, Q. Mild and Selective Cobalt-Catalyzed Chemodivergent Transfer Hydrogenation of Nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14653-14657.
- (55) Wang, Y.-H.; Ye, J.-L.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. Reductive hydroxyalkylation/alkylation of amines with lactones/esters. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 6504-6511.
- (56) Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. Highly Reactive, General and Long-Lived Catalysts for Palladium-Catalyzed Amination of Heteroaryl and Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Scope and Structure–Activity Relationships. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586-6596.
- (57) Díaz, J. E.; Mollo, M. C.; Orelli, L. R. Microwave-assisted cyclizations promoted by polyphosphoric acid esters: a general method for 1-aryl-2-iminoazacycloalkanes. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2026-2031.
- (58) Chen, Z.; Zeng, H.; Girard, S. A.; Wang, F.; Chen, N.; Li, C.-J. Formal Direct Cross-Coupling of Phenols with Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14487-14491.
- (59) Shen, Q.; Hartwig, J. F. [(CyPF-<sup>t</sup>Bu)PdCl<sub>2</sub>]: An Air-Stable, One-Component, Highly Efficient Catalyst for Amination of Heteroaryl and Aryl Halides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4109-4112.
- (60) Tzschucke, C. C.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. Arenes to Anilines and Aryl Ethers by Sequential Iridium-Catalyzed Borylation and Copper-Catalyzed Coupling. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761-764.
- (61) Zhao, F.; Yang, Q.; Zhang, J.; Shi, W.; Hu, H.; Liang, F.; Wei, W.; Zhou, S. Photocatalytic Hydrogen-Evolving Cross-Coupling of Arenes with Primary Amines. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7753-7757.
- (62) Iwai, T.; Harada, T.; Shimada, H.; Asano, K.; Sawamura, M. A Polystyrene-Cross-Linking Bisphosphine: Controlled Metal Monochelation and Ligand-Enabled First-Row Transition Metal Catalysis. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1681-1692.
- (63) Takahashi, N.; Honda, T.; Ohba, T. Anticancer and superoxide scavenging activities of *p*-alkylaminophenols having various length alkyl chains. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 409-417.
- (64) Ogata, T.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl and Heteroaryl Tosylates at

- Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13848-13849.
- (65) Singh, C. B.; Kavala, V.; Samal, A. K.; Patel, B. K. Aqueous-Mediated *N*-Alkylation of Amines. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1369-1377.
- (66) Harada, T.; Ueda, Y.; Iwai, T.; Sawamura, M. Nickel-catalyzed amination of aryl fluorides with primary amines. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 1718-1721.
- (67) Sharma, K. K.; Patel, D. I.; Jain, R. Metal-free synthesis of *N*-fused heterocyclic iodides *via* C–H functionalization mediated by *tert*-butylhydroperoxide. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 15129–15132.
- (68) Lee, B. K.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. Simple, efficient protocols for the Pd-catalyzed cross-coupling reaction of aryl chlorides and dimethylamine. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3672–3674.
- (69) Cui, Y.; Liu, Q.-D.; Bai, D.-R.; Jia, W.-L.; Tao, Y.; Wang, S. Organoboron Compounds with an 8-Hydroxyquinolato Chelate and Its Derivatives: Substituent Effects on Structures and Luminescence. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 601–609.
- (70) Cui, Y.; Wang, S. Diboron and Triboron Compounds Based on Linear and Star-Shaped Conjugated Ligands with 8-Hydroxyquinolate Functionality: Impact of Intermolecular Interaction and Boron Coordination on Luminescence. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6485–6496.
- (71) Yoshida, S.; Watanabe, T.; Sato, Y. Regulatory molecules for the 5-HT<sub>3</sub> receptor ion channel gating system. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3515–3523
- (72) Kozic, J.; Novotná, E.; Volková, M. Stolaříková, J.; Trejtnar, F.; Wsól, V.; Vinšová, J. Synthesis and *in vitro* antimycobacterial and isocitrate lyase inhibition properties of novel 2-methoxy-2'-hydroxybenzanilides, their thioxo analogues and benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 108–119.
- (73) Schiller, R.; Scozzafava, G.; Tumber, A.; Wickens, J. R.; Bush, J. T.; Rai, G.; Lejeune, C.; Choi, H.; Yeh, T.-L.; Chan, M. C.; Mott, B. T.; McCullagh, J. S. O.; Maloney, D. J.; Schofield, C. J.; Kawamura, A. A Cell-Permeable Ester Derivative of the JmjC Histone Demethylase Inhibitor IOX1. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 566–571.

## 参考論文

- (1) Yoshihiko Morimoto, Takuya Kochi, Fumitoshi Kakiuchi  
“Rhodium-Catalyzed Anti-Markovnikov Hydroamination of Aliphatic and Aromatic Terminal Alkynes with Aliphatic Primary Amines”  
*Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, 13143-13152. (第 1 章)
  
- (2) Yoshihiko Morimoto, Takuya Kochi, Fumitoshi Kakiuchi  
“Anti-Markovnikov Addition of Anilines to Aliphatic Terminal Alkynes Catalyzed by an 8-Quinolinolato Rhodium Complex”  
*Helvetica Chimica Acta* **2021**, *104*, e2100125. (第 2 章)
  
- (3) Yoshihiko Morimoto, Moe Hamada, Shotaro Takano, Katsufumi Mochizuki, Takuya Kochi, Fumitoshi Kakiuchi  
“2:1 versus 1:1 Coupling of Alkylacetylenes with Secondary Amines: Selectivity Switching in 8-Quinolinolato Rhodium Catalysis”  
*Organic Letters* **2021**, *23*, 3803-3808. (第 3 章)  
(Selected as Front Cover Picture)

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部教授 垣内史敏先生に深く感謝申し上げます。

本研究において、有益な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部教授 千田憲孝先生、慶應義塾大学理工学部教授 山田徹先生、慶應義塾大学理工学部教授 高尾賢一先生に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、研究方針や実験方法を始め日々の研究活動において、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部准教授 河内卓彌先生に深く感謝申し上げます。

本研究の一部は、慶應義塾先端科学技術研究センター(KLL)後期博士課程研究助成金、慶應義塾大学博士課程学生研究支援プログラムならびに JST 博士後期課程学生支援プロジェクトからの御支援を頂戴致しました。大変感謝しております。

慶應義塾大学大学院奨学金「研究のすゝめ奨学金」ならびに JST 博士後期課程学生支援プロジェクトからの御支援を頂戴し、研究活動に専念することができました。深く感謝申し上げます。

授業を始め、熱心に御指導頂きました慶應義塾大学理工学部化学科および基礎理工学専攻分子化学専修の先生方に深く感謝申し上げます。

研究生生活を送る中で、非常に多くの方々にお世話になりました。特に慶應義塾大学理工学部化学科、理工学研究科分子化学専修の皆様には常日頃から多くの場面で大変お世話になりました。感謝申し上げます。有機金属化学研究室での研究生生活においても、研究室の皆様には大変お世話になりました。三年間にわたり多くの御指導、御助言を頂き、いつも気にかけて頂きました鷹野祥太郎博士には心より感謝申し上げます。先輩である、近藤晃博士、小野寺俊亮博士、小西美葵氏、浜田百絵氏、三宅将士氏、木村直貴博士、熊谷貴明氏、山田浩平氏には、研究室生活をはじめ様々な面で大変お世話になりました。同期である佐野勝也氏、重金政之氏、渡辺健太郎氏とは常に刺激し合いながら切磋琢磨することができ、大変お世話になりました。深く感謝申し上げます。後輩である石川聡也氏、菅野翔太氏、鈴木一聖氏、佐藤有希氏、塩見亮介氏、武藤一馬氏、荒井智慶氏、北澤瑤一氏、佐々木歩氏、富樫諒氏、勝田史織氏、菊地真緒氏、増田侑希、廣田大和氏、植田遼佑氏、後藤響己氏、田村誠氏、宮坂仁大氏のおかげで楽しい研究室生活を送れました。また、秘書の市川温子氏、高井聡香氏、佐藤奈津氏には書類作成などで大変お世話になりました。皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、6年間の充実した研究生生活を送ることが出来たのは家族の支えがあったからです。博士課程に進学する機会を下さり、多大なる御支援とご協力を頂いた、父 憲司、母 知恵子、姉 佳世子に深く感謝申し上げます。

2022年2月 森本圭彦