

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	可視光および非共有結合性相互作用を駆動力とする遷移金属触媒C-O, C-CおよびC-B結合形成反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	井上智仁
Author(English)	Tomonori Inoue
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第311号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 健,中島 裕美子,稲木 信介,伊藤 繁和,庄子 良晃
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第311号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

令和 6 年度 博士論文

可視光および非共有結合性相互作用を
駆動力とする遷移金属触媒
C-O, C-C および C-B 結合形成反応の開発

指導教官 田中 健 教授

東京科学大学

物質理工学院 応用化学系

井上 智仁

目次

第1章 序論

1-1. 緒言	2
1-2. 可視光駆動型有機合成反応の概要	
1-2-1. 遷移金属錯体の励起状態	2
1-2-2. 遷移金属錯体を用いる可視光駆動型有機合成反応	3
1-2-3. 二元触媒系を用いる可視光駆動型有機合成反応	10
1-2-4. 単一遷移金属触媒を用いる可視光駆動型有機合成反応	16
1-3. 非共有結合性相互作用の概要	
1-3-1. 非共有結合性相互作用	21
1-3-2. CH/ π 相互作用	22
1-3-3. CH/ π 相互作用を利用する触媒反応設計	23
1-4. 本論文の概要	31
References	34

第2章 「4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd 触媒を用いるハロゲン化アリールとカルボン酸による可視光駆動型 C-O クロスカップリング反応の開発」

2-1. 緒言	
2-1-1. C-O クロスカップリング反応の概要	39
2-1-2. ハロゲン化アリールとカルボン酸による C-O クロスカップリング反応	41
References	50
2-2. 4-ホスフィノアクリジン配位子の設計および合成	54
2-3. ヨウ化アリールとカルボン酸を用いる C-O クロスカップリング反応	
2-3-1 反応条件検討	59
2-3-2 基質適用範囲の検討	66
2-4. 臭化アリールおよび塩化アリールを用いる C-O クロスカップリング反応	
2-4-1 反応条件検討	68
2-4-2 基質適用範囲の検討	70
2-5. アプリケーション	71
2-6. 実験的手法による反応機構解析	73
2-6-1. Pd-カルボキシラート錯体の合成	74
2-6-2. Pd-カルボキシラート錯体の分光測定	78
2-6-3. 還元的脱離における活性種の特異性	82
2-6-4. Pd-カルボキシラート錯体の電気化学測定	85
2-7. 理論計算による分子軌道解析	91
2-8. 理論計算による還元的脱離の反応機構解析	93
2-9. 結言	102

References	104
Experimental section	105
References	194

第3章「Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する Rh(I) 触媒を用いる 1,7-ジインと内部アルキンによる可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応の開発」

3-1. 緒言	
3-1-1.[2+2+2] 付加環化反応	197
3-1-2. 1,7-ジインと内部アルキンによる [2+2+2] 付加環化反応	207
References	211
3-2. スピロ-フルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子および SFI-Rh(cod)錯体の合成	213
3-3. 1,7-ジインとジアリールアルキンによる [2+2+2] 付加環化反応 反応条件検討	219
3-4. 1,7-ジインとジアリールアルキンによる [2+2+2] 付加環化反応 基質適用範囲の検討	220
3-5. 反応機構解析	223
3-6. 結言	228
References	230
Experimental section	231
References	244

第4章「Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する Ir(I) 触媒の開発と非共有結合性相互作用を駆動力とする C-H 結合ホウ素化反応の開発」

4-1. 緒言	
4-1-1.有機ホウ素化合物	247
4-1-2. C-H 結合ホウ素化	248
4-1-3. 配向基を用いない C-H 結合ホウ素化	249
4-1-4. 配向基を用いる C-H 結合ホウ素化	253
References	282
4-2 SFI-Ir(cod) 錯体の合成と物性調査	290
4-3 C(sp ³)-H 結合ホウ素化反応: 反応条件検討	295
4-4 C(sp ³)-H 結合ホウ素化反応: 基質適用範囲の検討	297
4-5 C(sp ³)-H 結合ホウ素化反応: 反応条件検討	301
4-6 C(sp ²)-H 結合ホウ素化反応: 基質適用範囲の検討	303
4-7 分子内および分子間競争実験	306
4-8 反応機構解析	309
4-8-1.反応追跡	310
4-8-2. 触媒反応の系中観測	310
4-8-3. 反応活性種の特定: C(sp ³)-H 結合ホウ素化反応	314
4-8-4. Substrate KIE	315

4-8-5. 反応活性種の特定: 反応速度実験	317
4-8-6. 反応活性種の特定: C(sp ²)-H 結合ホウ素化反応	318
4-9.スピロ-フルオレン骨格の意義	323
4-10. Ligand KIE	
4-10-1. CH/πと CD/π相互作用	324
4-10-2. Spiro-fluorene-indenoindenyl- <i>d</i> ₈ および Ir 錯体の合成	327
4-10-3. Ligand KIE の測定	329
4-10-4. NBO 解析	330
4-11. 結言	332
References	335
Experimental section	337
第5章 総括	394
謝辞	401
業績リスト	403

Abbreviations

[α]	specific rotation
Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
Am	amyl = 3-methylbutyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueous
Ar	argon or aromatic ring
atm	standard atmosphere
a.u.	arbitrary unit
BARF	tetrakis[bis(3,5-trifluoromethyl)phenyl]borate
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BIPHEP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl
Bn	benzyl
br	broad
Bu	butyl
c	centi, amount concentration
°C	degrees Celcius
ca.	circa
calcd	calculated
CAN	ammonium hexanitratocerate(IV)
C_n	linear alkyl moiety (n = number of carbon)
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentration
COSY	correlation spectroscopy
CSA	10-camphorsulfonic acid
Cp	cyclopentadienyl
CPP	cycloparaphenylene
Cy	cyclohexyl
d	day(s) or doublet
δ	chemical shift in parts per million
D	dimension
Δ	heat
dba	dibenzylideneacetone
DBP	dibenzopentalenophane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone

DFT	density functional theory
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
DTBM	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
E	any substituents, especially electron withdrawing group
<i>e</i>	molar extinction coefficient
ECD	electronic circular dichroism
EDG	electron-donating group
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EWG	electron-withdrawing group
Φ_F	fluorescence quantum yield
g	gram(s)
GPC	gel permeation chromatography
h	hour(s)
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
HSQC	heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy
Hz	hertz
<i>i</i> -	iso
IEFPCM	integral equation formalism variant polarizable continuum model
<i>J</i>	coupling constant
k	kilo
K	kelvin
L	liter(s) or ligand
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	metal or moles per liter
m	meter(s), milli, or multiplet
<i>m</i> -	meta

μ	micro
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl = 2,4,6-trimethylphenyl
MHz	megahertz
min	minute(s)
mol	mole(s)
Mp	melting point
MS	mass spectrometry or molecular sieves
n	nano-
<i>n</i> -	normal
nbd	2,5-norbornadiene
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
<i>o</i> -	ortho-
ORTEP	oak ridge thermal-ellipsoid plot program
<i>p</i> -	para
PAH	polycyclic aromatic hydrocarbons
PBI	perylene bisimide
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
PEG	polyethylene glycol
%	percent
Ph	phenyl
pin	pinacol
PL	photoluminescence
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
q	quartet
quin	quintet
R	any substituents, especially alkyl group
λ	wavelength
r.s.	regioselectivity
rt	room temperature
s	singlet

<i>s</i> -	<i>sec</i> - = secondary
sept	septet
Si	silyl group
t	triplet
<i>t</i> -	<i>tert</i> - = tertiary
<i>T</i>	temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TD-DFT	time-dependent density functional theory
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
tol	tolyl = 4-methylphenyl
UV	ultra violet
Vis	visible
xyl	xylyl = 3,5-dimethylphenyl
X	leaving group or any substituents
Y	any substituents

第 1 章

序論

1-1. 緒言

有機合成反応が進行する上で、最も大きな活性化エネルギーを要する段階を律速段階という。この段階が反応の位置、化学、および立体選択性の決定段階となることが多く、一般に律速段階における反応活性種的设计が触媒反応の鍵となる。そこで、律速段階における活性化エネルギーを低下させるべく、これまでさまざまな手法が開発されてきた。最近では、分子の励起状態や非共有結合性相互作用を利用することにより、律速段階の活性化エネルギーを低下させるアプローチが報告されている。それらの概要について、次節以降で述べる。

1-2. 可視光駆動有機合成反応の概要

1-2-1. 遷移金属錯体の励起状態について

第3族から第11族元素に属する遷移金属元素に有機配位子が配位することで形成される錯体を、一般に遷移金属錯体と呼ぶ。遷移金属錯体が光吸収すると中心金属や有機配位子の性質によって、① 金属中心の遷移 (MC, metal-centered)、② 配位子を中心とする遷移 (LC, Ligand-centered)、③ 金属中心から配位子への電荷移動 (MLCT, metal to ligand charge transfer) ④ 配位子から金属中心への電荷移動 (LMCT, ligand to metal charge transfer) などの経路で励起状態を形成する^[1]。これら以外の遷移として、配位子間電荷移動 (LLCT, ligand to ligand charge transfer) や MLCT と LLCT が混合した (MMLLCT) 状態等も知られている。

遷移金属錯体は重原子である遷移金属元素をもつことから、スピン-軌道相互作用により一重項励起状態 (S_1) から速やかに項間交差が進行し、三重項励起状態 (T_1) を形成する^[2]。基底状態 (S_0) と三重項励起状態 (T_1) である $^3\text{MLCT}$ 状態および ^3MC 状態のエネルギー曲線の関係性は以下の Figure 1.2.1 のようになる^[3]。三重項励起状態のエネルギー準位が $^3\text{MLCT}$ 状態 $>$ ^3MC 状態の場合、最安定な三重項励起状態は ^3MC 状態となり、金属中心はビラジカル的性質を示す (Figure 1.2.1a)。これは d 軌道間のエネルギー準位差 (配位子場分裂) の小さな第一遷移金属元素を有する金属錯体に見られる傾向がある。その一方で、d 軌道間のエネルギー準位差が大きく、励起状態のエネルギー順位が $^3\text{MLCT}$ 状態 $<$ ^3MC 状態となる場合は、最安定な三重項励起状態が $^3\text{MLCT}$ 状態となる。この $^3\text{MLCT}$ 状態は、金属中心から配位子へ電荷移動した励起状態であり、金属中心は基底状態と比較して電子不足になる (Figure 1.2.1b)。このような遷移金属錯体の励起状態は、中心金属元素や、併用する有機配位子ごとに異なるため、遷移金属錯体の励起状態の電子密度および寿命を制御すべく錯体化学、光化学的アプローチによりさまざまな研究が行われている。

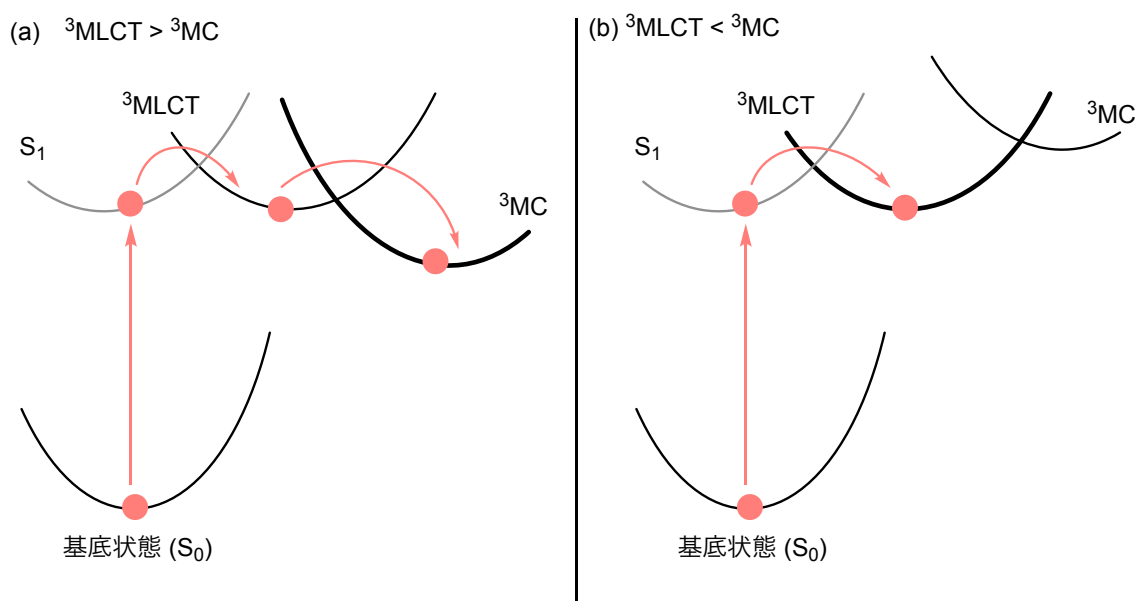


Figure 1.2.1. Potential energy surfaces of photoexcited state.

このように、遷移金属錯体に光照射すると、通常の有機分子では形成できない長寿命かつ高活性な励起状態を効率的に発生させることができる。この遷移金属錯体の励起状態を反応活性種として用いる光反応が古くから研究されてきた。

1-2-2. 遷移金属錯体を用いる可視光駆動型有機合成反応

遷移金属錯体触媒を用いる有機光反応は、従来の熱エネルギーによる反応経路では実現できない新たな分子変換が可能と期待され、これまでさまざまな研究が行われてきた。特に 350 nm より短波長の紫外光を用いる光反応は古くから知られるが、高エネルギーの紫外光を照射することは官能基許容性等の観点から好ましくない。そこで紫外光より低エネルギーの可視光 (400 nm~800 nm) を用いる反応設計が着目され、従来の光反応と比較して極めて温和な反応条件でさまざまな分子変換が実現されている。このような経緯の下、今や世界中で可視光駆動型反応の開発が行われている。

遷移金属錯体触媒を用いる光反応は、一般に (a) 一電子移動 (single electron transfer : SET)、(b) エネルギー移動 (energy transfer : EnT)、または (c) 原子移動 (atom transfer : AT) のいずれかの経路で反応が進行することが知られる (Figure 1.2.2)^[4]。

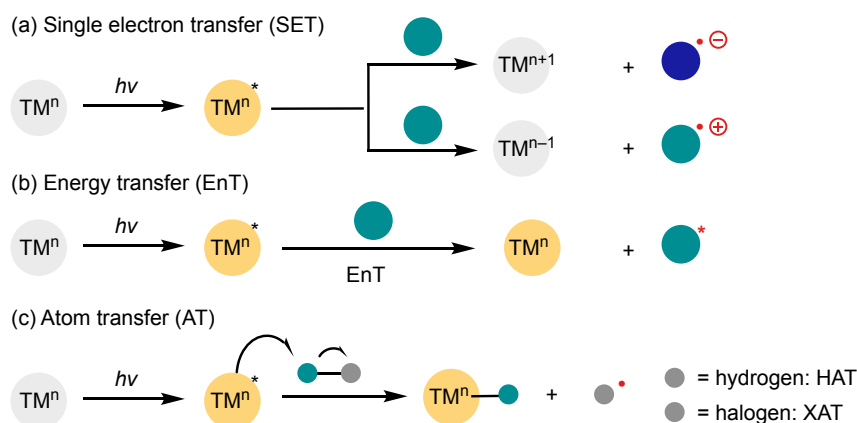


Figure 1.2.2. Photoreaction pathway through excited state of transition metal catalyst.

遷移金属錯体を用いる光反応は、主に上記のいずれかの機構で有機分子を活性化することで進行する。すなわち、反応に用いる有機分子の性質に加え、遷移金属錯体の励起寿命および励起状態のエネルギー準位が光反応を設計する上で重要な鍵となる。

次に、(a)一電子移動 (SET)、(b)エネルギー移動 (EnT)、または (c)原子移動 (AT) について、代表的な反応例と提唱されている反応機構をまとめる。

(a) 一電子移動を鍵とする光反応

励起状態の遷移金属元素から脱離能の高い官能基を有する有機分子へ一電子移動する機構では、高反応性のラジカル種を照射下で高効率的に生成させる反応設計が可能である (Figure 1.2.3)^[5]。

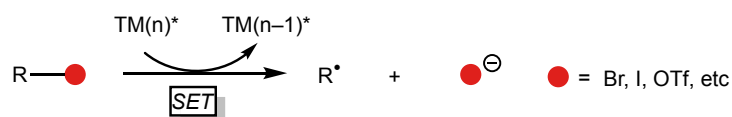
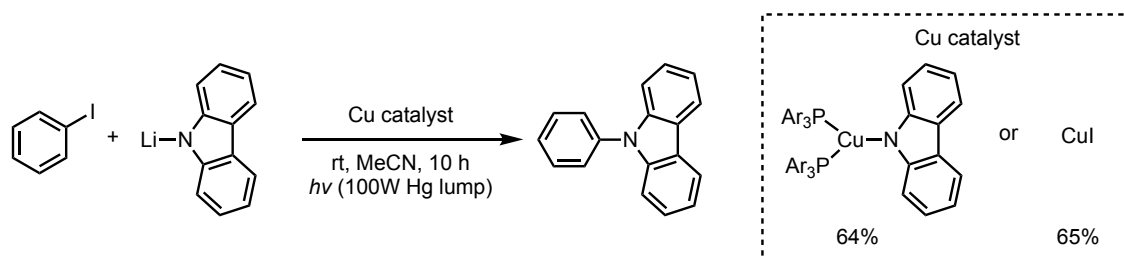


Figure 1.2.3. Reaction mechanism of single electron transfer-mediated photoreaction

これまで、Co, Cu, Fe, Pd, Ni, Ir 等の様々な遷移金属触媒を用いた一電子移動型の光反応が数多く報告されてきた。その中で、先駆的かつ最も多く報告されている Cu 触媒と Pd 触媒を用いた反応例を挙げる。

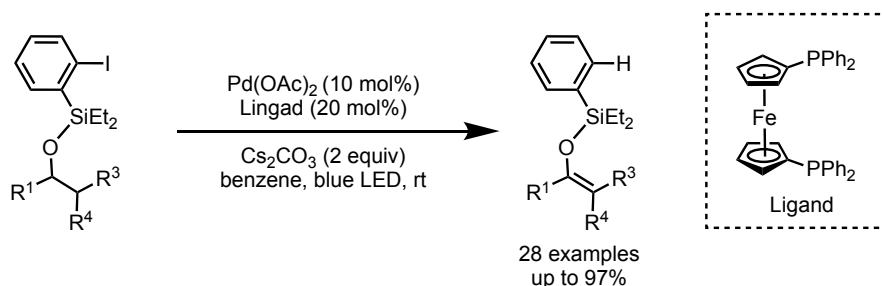
2012 年に Peters と Fu らは、 $(Ar_3P)_2Cu$ -カルバゾール錯体または CuI 錯体によるハロゲン化アリールとカルバゾールとの C-N カップリング反応を報告した (Scheme 1.2.1)^[6]。



Scheme 1.2.1. Cu-catalyzed C–N cross-coupling via SET.

詳細な反応機構解析から、励起状態の Cu(I)^* からハロゲン化アリールへ電子移動することで、ハロゲン化アリールの酸化的付加が促進されていることを明らかにしている。Cu-カルバゾール錯体の酸化還元電位が約 2.6 V であることが確かめられ、この Cu 錯体はハロゲン化アリールを充分還元可能であることが示されている。さらに、EPR 測定から Cu(II) メタロラジカルに由来するシグナルが観測されている。これは反応系中において、 Cu(I) から基質へ電子移動して生じる Cu(II) 種が活性種として存在することを示唆している。すなわち、本反応は光照射下で生成する Cu(I)^* からハロゲン化アリールへ電子移動することで、酸化的付加を促進する反応設計である。

2016 年に Gevorgyan らは、Pd 錯体を用いて可視光照射する条件で、シリルエーテルへの一電子移動 (SET) および水素原子移動 (HAT) を鍵とするシリルエノールエーテルの高効率的合成反応を報告した (Scheme 1.2.2)^[7]。



Scheme 1.2.2. Pd catalyzed silylenolether synthesis via 1,5-HAT reaction.

本反応では実験的な反応機構解析が行われており、ラジカル機構による酸化的付加および水素原子移動反応による反応機構が提唱されている。2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (TEMPO) を用いるラジカル捕捉実験では反応が進行せず、本反応の酸化的付加は Pd ラジカルを経由する機構で進行することが示唆されている。さらに同位体標識実験および radical clock 実験から、本反応過程の C–H 結合活性化反応は Pd ラジカルによる水素原子移動型であることもわかっている。これらの反応機構解析から、 Pd(0) がハロゲン化アリールに一電子移動することによりアリールラジカル- Pd(I) ラジカル対が生じる機構で進行すると考えられている。

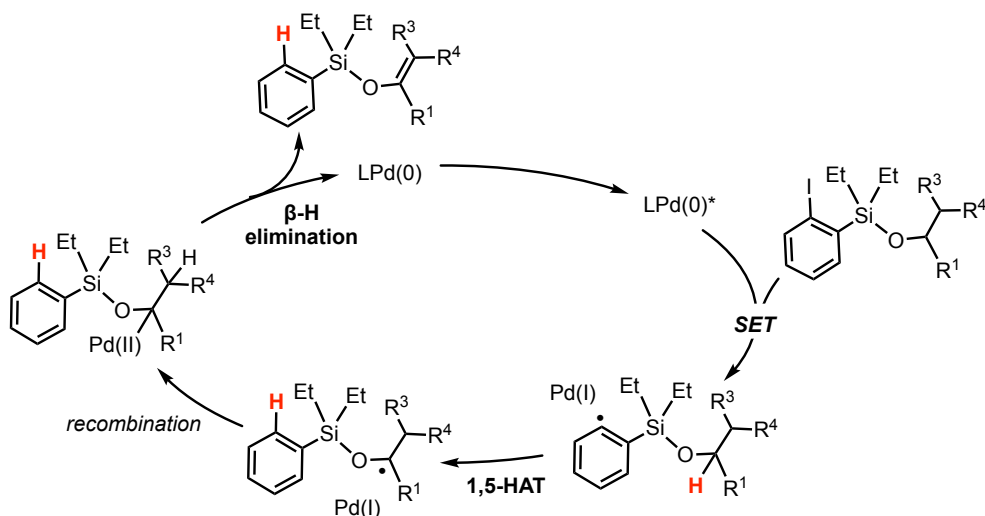


Figure 1.2.4. Proposed reaction mechanism.

このように、遷移金属中心が光吸収して生じる、MC 励起状態のビラジカル性を活用したラジカル経路による光反応設計が数多く報告されている。一方で、励起状態の遷移金属錯体から、有機分子へエネルギー移動することで、基質を活性化する触媒系も報告されている。

(b) エネルギー移動を鍵とする光反応

三重項励起状態の遷移金属錯体からのエネルギー移動を鍵とする光反応として、① [2+2] 環化反応 ② 二重結合の異性化反応 ③ 結合開裂を介する反応が知られる (Figure 1.2.5)^[8]。

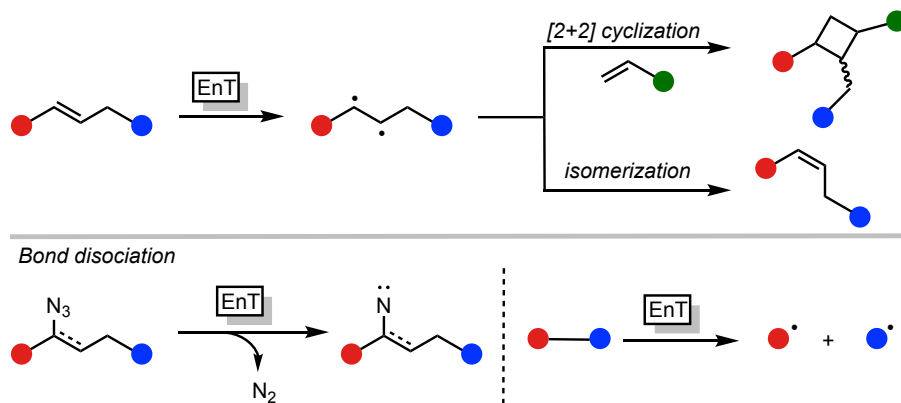
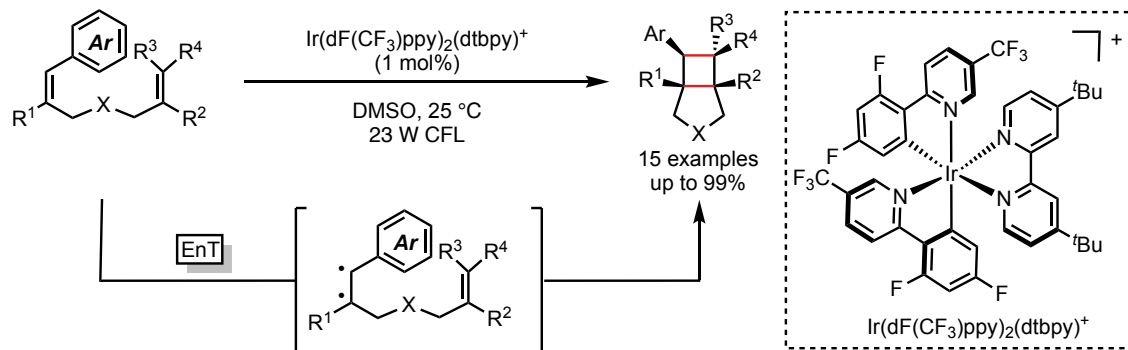


Figure 1.2.5. Reaction mechanism of energy transfer-mediated photoreactions.

特に不飽和結合を有する化学種に対してエネルギー移動することでビラジカル種を形成し、これを反応活性種として用いる反応設計が数多く報告されている。一方、ジアゾ化合物等の弱い結合を有する化合物に対してエネルギー移動し、高反応性のナイトレン中間体やフリーラジカルを鍵中間体として用いる光反応も多数報告されている。報告例の多い [2+2]

環化反応とナイトレン中間体の生成を鍵とする光反応について解説する。

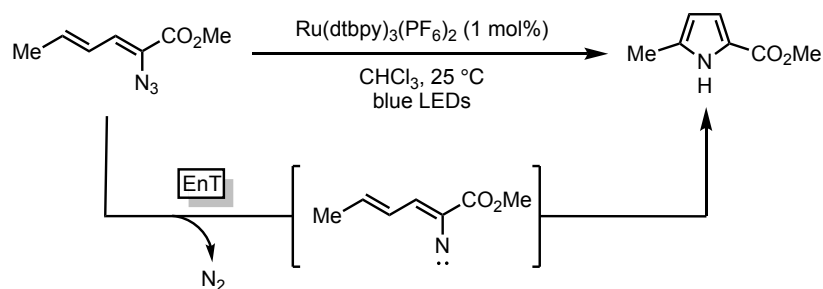
エネルギー移動を用いる先駆的な光反応として、2012年に Yoon らは、Ir 錯体を用いる [2+2] 環化反応を報告した (Scheme 1.2.3)^[9a]。



Scheme 1.2.3. Energy transfer mediated [2+2] cycloaddition.

触媒検討の結果、基質より三重項エネルギーの小さな $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ では反応が進行しないことから、本反応はエネルギー移動の反応経路で進行すると考えられている。また本反応では電子豊富および電子不足なスチレンにおいて良好な収率で反応が進行する一方で、アルカンや共役していないアルケンでは反応が進行しないことが報告されている。

同著者らは 2014 年に、 $[\text{Ru}(\text{dtbpy})_3]^{2+}$ を光増感剤として用いた分子内環化反応を報告している (Scheme 1.2.4)^[9b]。



Scheme 1.2.4. Nitrene intermediate mediated cyclization via energy transfer.

本反応では Ru 錯体の励起状態からビニルアジドへエネルギー移動することで窒素が生じ、それと同時に生成するナイトレン中間体を鍵として分子内環化反応が進行すると考えられている。光増感剤のスクリーニング結果から、三重項エネルギーと反応の収率に相関が見られており、本反応は光増感剤から基質へのエネルギー移動を鍵として進行していると考えられている。

このように、遷移金属錯体が長寿命かつ高いエネルギー準位の三重項励起状態からエネルギー移動することで、高活性なラジカル種を生成する光反応設計が数多く報告されてい

る。以上の光反応は、遷移金属中心が励起されて生じる励起状態から電子およびエネルギー移動し、有機分子を活性化することで反応を促進している。その一方で、励起状態の金属中心が、結合切断等の反応に直接関与する光反応も知られている。

(c) 原子移動反応を鍵とする光反応

遷移金属錯体が光吸収し、MC 励起状態のような励起状態を形成した場合、金属中心はビラジカル性を帯びる。このメタロラジカルが基質の C-H 結合や C-X 結合 (X = halide) を均等開裂させることで、水素またはハロゲンを引き抜くことができ、それに伴い生じるアルキル/アリールラジカルを反応活性種として、後の官能基化反応等が進行する (Figure 1.2.6)^[10]。

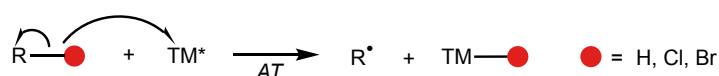
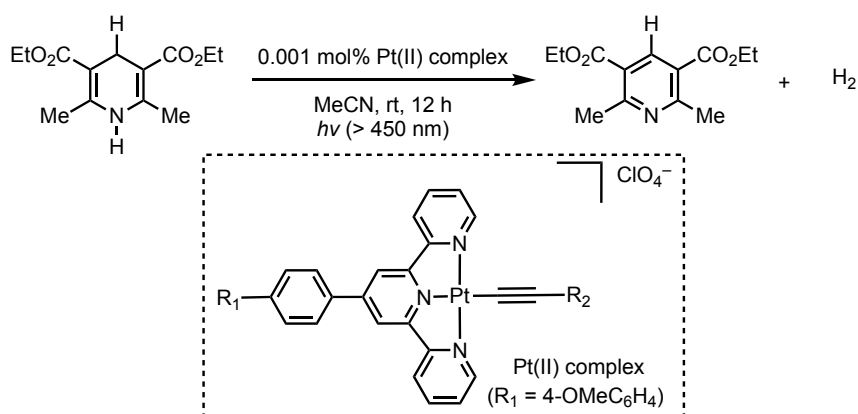


Figure 1.2.6. Reaction mechanism of HAT mediated photoreaction.

2004年にTungらは、テルピリジン配位子を有する白金(II)錯体を用い、可視光照射することで、Hantzsch エステルの水素原子移動 (HAT) 反応による脱水素反応を報告した (Scheme 1.2.5)^[11]。



Scheme 1.2.5. Pt-catalyzed dehydrogenation of Hantzsch esters via MLCT state.

Pt(II) 錯体における分光測定等から、400 nm から 520 nm に $d\pi(\text{Pt}) \rightarrow \pi^*(\text{Ligand})$ に対応する電荷移動 (MLCT) 遷移が観測されている。本反応は Pt と配位子に 2 つの不対電子を有するビラジカル種を触媒活性種として進行すると考えられており、量子収率等の測定結果から Pt 中心が 4 位ではなく 1 位の水素を引き抜くことでピリジルラジカルを生じる反応機構で進行すると想定されている (Figure 1.2.7)。

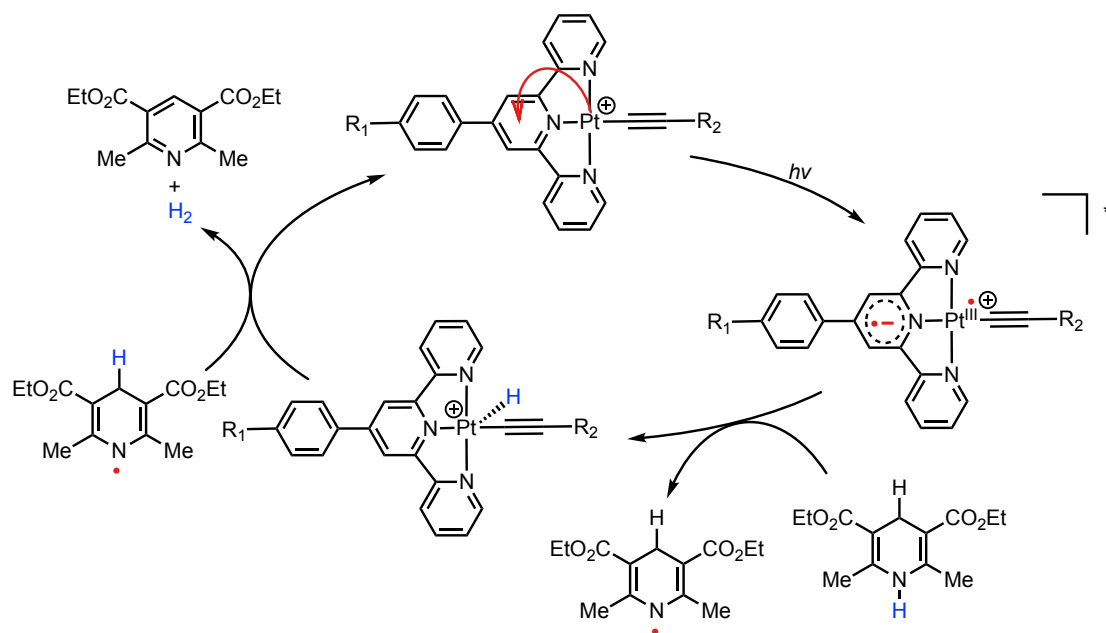


Figure 1.2.7. Proposed reaction mechanism.

このように、遷移金属錯体を用いる光反応は、高反応性活性種である遷移金属錯体の励起状態を高効率に生成できる。この励起状態の酸化還元電位または三重項エネルギーに依存して、(a) 電子移動 (b) エネルギー移動または (c) 原子移動反応のいずれかの経路で有機分子が活性化される。特に可視光エネルギーを利用し、分子の励起状態を生成できる触媒反応系は極めて温和な反応条件で所望の分子変換を実現できるため有用性が高い。そこで、光反応をより幅広い分子変換へ適用すべく、可視光を高効率に吸収し、長寿命な三重項励起状態を形成できる光増感剤が開発された。

1-2-3. 二元触媒系を用いる可視光駆動型有機合成反応

光増感剤は反応系中において可視光を高効率的に吸収し、長寿命な三重項励起状態を形成できる触媒として開発された。光増感剤の励起状態は、一時的に強力な酸化剤または還元剤として機能するため、当量の酸化剤および還元剤を必要としない原子効率に優れた反応を可視光照射することで開発できる。すなわち、光増感剤を遷移金属触媒と併用することで、幅広い遷移金属錯体の光励起状態を利用する新たな分子変換を実現できる。光増感剤として最も多く用いられるものとして、ルテニウム (Ru) やイリジウム (Ir) 錯体が知られている (Figure 1.2.8) [12]。

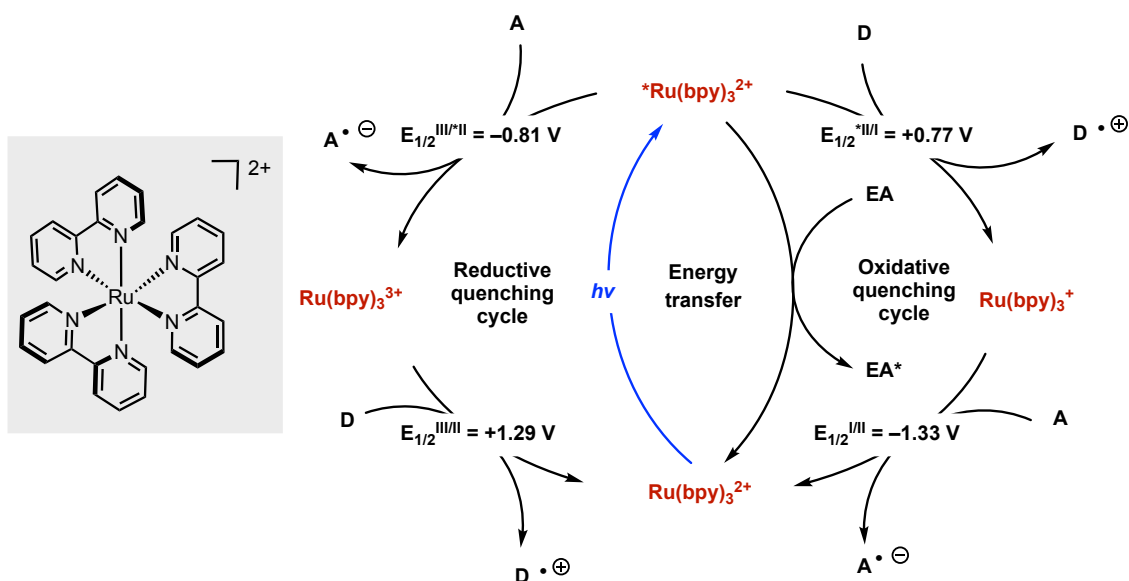


Figure 1.2.8.

その他の光増感剤として代表的なものを以下にまとめる (Figure 1.2.9) [13]。

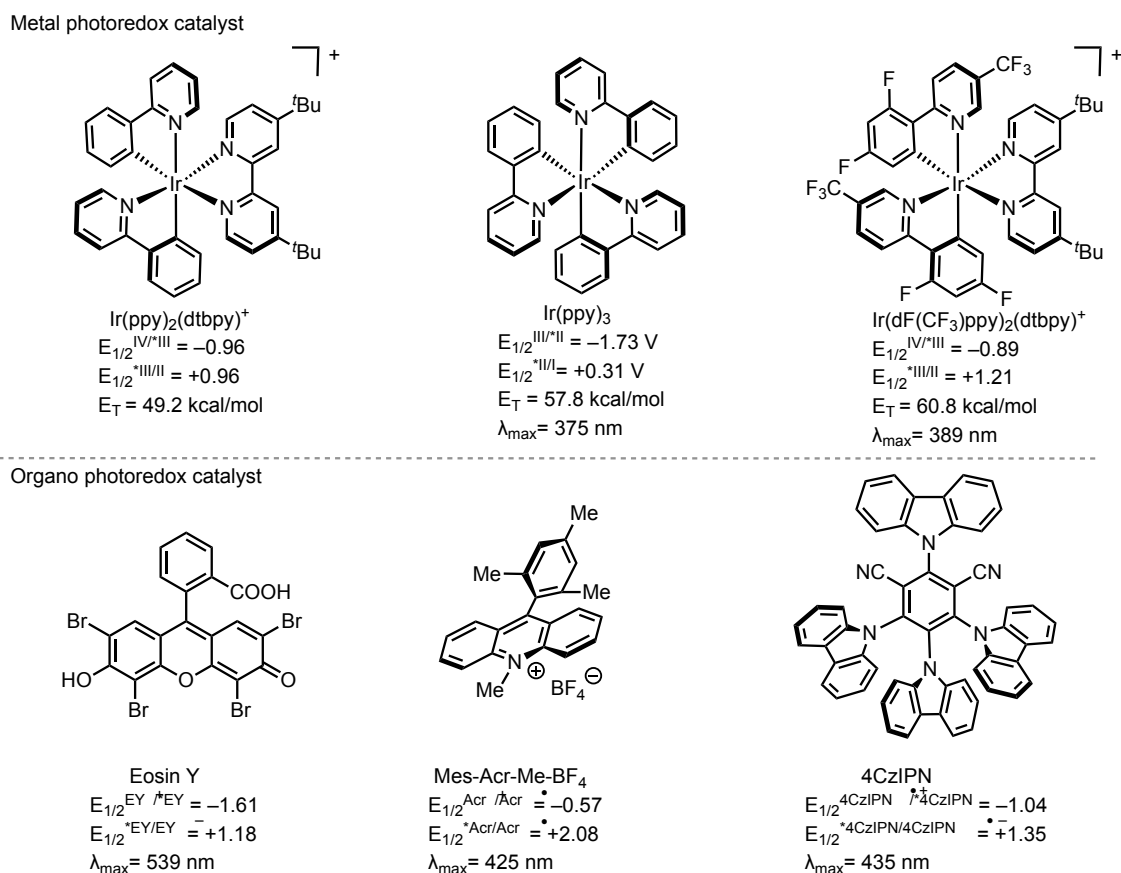
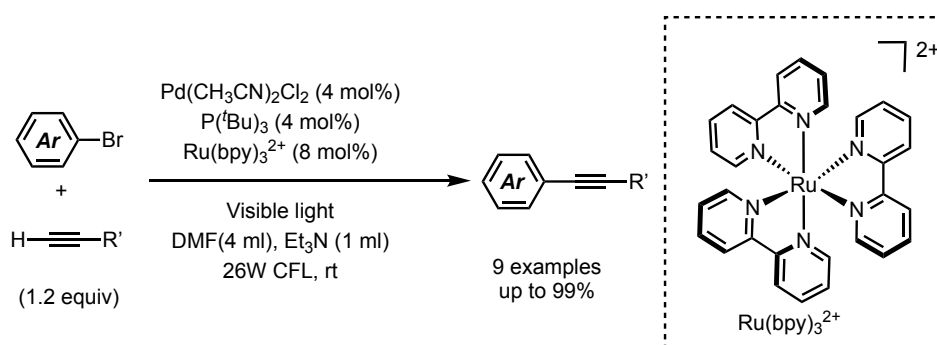


Figure 1.2.9. Summary of redox potential and triplet energy of photosensitizers.

このような光増感剤と遷移金属錯体触媒を用いる二元触媒系により駆動される光反応は、2006年に穂田らによって初めて報告された。臭化アリールと末端アルキンを用いる菌頭カップリング反応が Pd 触媒と $[\text{Ru}(\text{bpy})_2]^{2+}$ を用い、可視光照射する反応設計により銅触媒を必要とせず室温で進行することを報告している (Scheme 1.2.6) [14]。



Scheme 1.2.6. Copper-free sonogashira cross-coupling reaction with dual catalytic system.

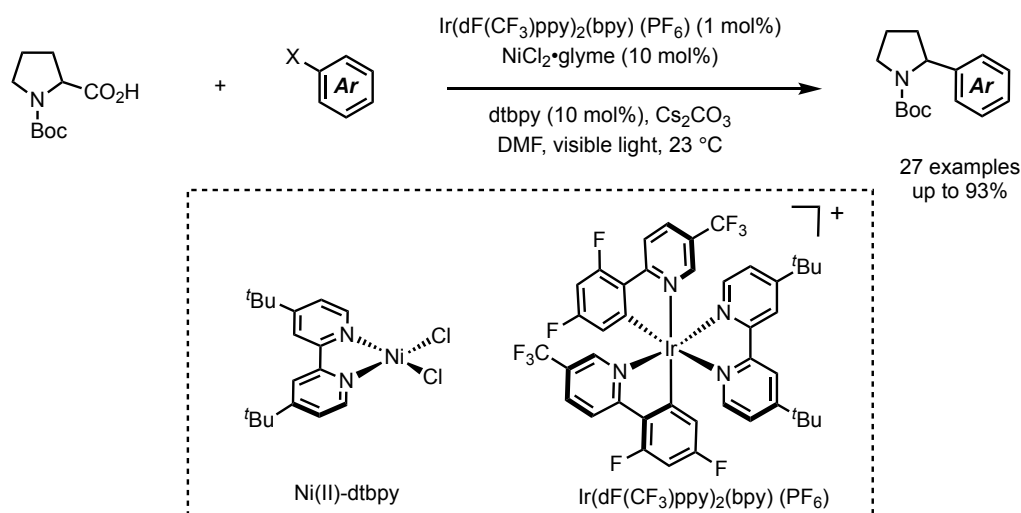
本触媒反応系は従来の菌頭カップリング反応の触媒系では低反応性を示す 4-クロロアセ

トフェノンへも適用でき、本反応条件において低収率ながらカップリング生成物が得られることがわかっている。すなわち、励起状態の光増感剤は臭化アリールが Pd 中心へ酸化的付加する段階を促進していると考えられている。

上述のように光反応は、主に (a) 一電子移動 (SET)、(b) エネルギー移動 (EnT)、または (c) 原子移動(atom transfer: AT) のいずれかの機構で進行する。光増感剤を用いる光反応においても同様であり、それぞれについて代表的な反応例を述べる。

(a) 一電子移動 (SET) を鍵とする反応設計について

一電子移動に立脚した先駆的な触媒反応設計として 2014 年に MacMillan らは、Ni 触媒と光増感剤を用いるアミノ酸とハロゲン化アリールによる脱炭酸型 C–C 結合形成反応を報告した (Scheme 1.2.7)^[15]。C–C 結合を形成するクロスカップリング反応は、古くから研究されているが、有機ホウ素化合物、有機亜鉛、有機スズや Grignard 試薬等の求核剤を用いる触媒反応設計がほとんどである。一方、Macmillan らは、遷移金属触媒と光増感剤を用いることで、豊富に存在する R–CO₂H や R–H から生じる炭素ラジカルを求核種とする C–C カップリング反応を実現している。



Scheme 1.2.7. Decarboxylative C–C cross-coupling reaction with dual catalytic system.

本反応は、励起状態の Ir(III)* 種が α -アミノ酸を一電子酸化することで脱炭酸が進行し、それに伴い生じる α -アミノラジカル種を活性種として活用する触媒反応設計である。ここで生じた α -アミノラジカル種が、LNi(Ar)(X) 種に付加して Ni(III) 中心を形成し、還元的脱離することで目的物が得られる。本反応設計では、 α -アミノ酸に加え、単純なジメチルアニリンを α -アミノラジカル源として用いる C–C クロスカップリング反応にも適用可能であることが示されている (Figure 1.2.10)。

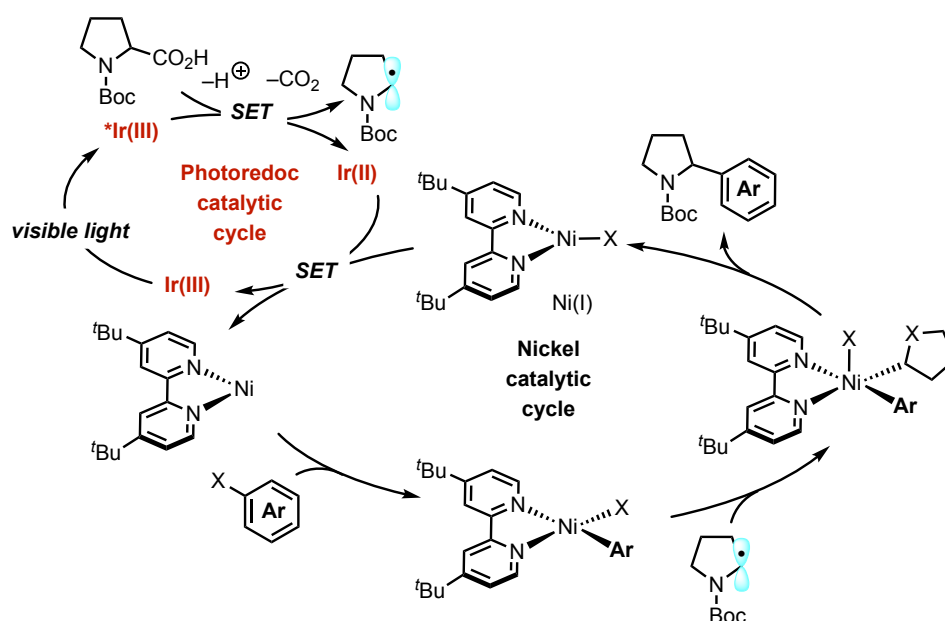
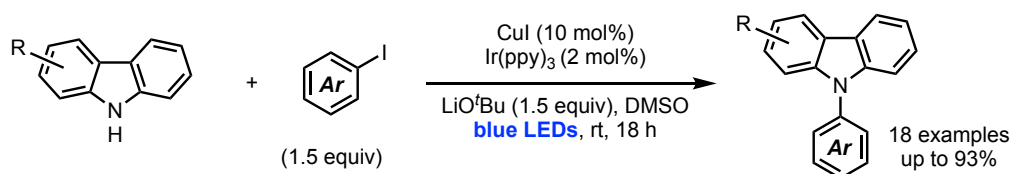


Figure 1.2.10. Proposed reaction mechanism.

本報告は、遷移金属触媒と光増感剤を併用する二元触媒系の有用性を示すものとなり、これを皮切りに二元触媒系による可視光駆動型反応が多数報告された。種々のハロゲン化アリールを用いる C-H アリール化 / アルキル化反応等の C-C 結合形成反応に加え、C-X (X=N, O, S, P) 等の炭素-ヘテロ元素結合形成反応へも適用されている。

(b) エネルギー移動 (EnT) を鍵とする反応設計について

エネルギー移動に立脚した先駆的な反応設計として、2015 年に小林らは、銅触媒と光増感剤を用いる Ullmann 型 C-N カップリング反応を報告した (Scheme 1.2.8) [16]。



Scheme 1.2.8. Cu-catalyzed C-N coupling reaction via energy transfer.

本反応では光増感剤として Ir(ppy)₃ を用いる場合のみ、良好な収率でカップリング生成物を与えるものの、Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbpy)⁺ や Ru(dtbbpy)₃(PF₆)₂ では収率が大きく低下する。また、Ir(ppy)₃ と比較して酸化力の高い Ru(bpz)₃(PF₆)₂ を用いた場合では反応が進行しないことも確かめられている。すなわち、励起状態における光増感剤の酸化力と反応収率に相関が見られず、本反応はエネルギー移動を介した反応機構で進行すると想定されている。また、励起状態である Ir(ppy)₃^{*} はヨウ化アリールによって消光されず、光増感剤はアリールラジカルの生成段階を促進していないことも確かめられている。以上より本反応は、励起状態の

光増感剤が Cu(I)-カルバゾール錯体にエネルギー移動することで三重項励起状態の Cu(I)* を形成し、これを反応活性種として酸化的付加がラジカル機構で進行すると想定されている (Figure 1.2.11)。

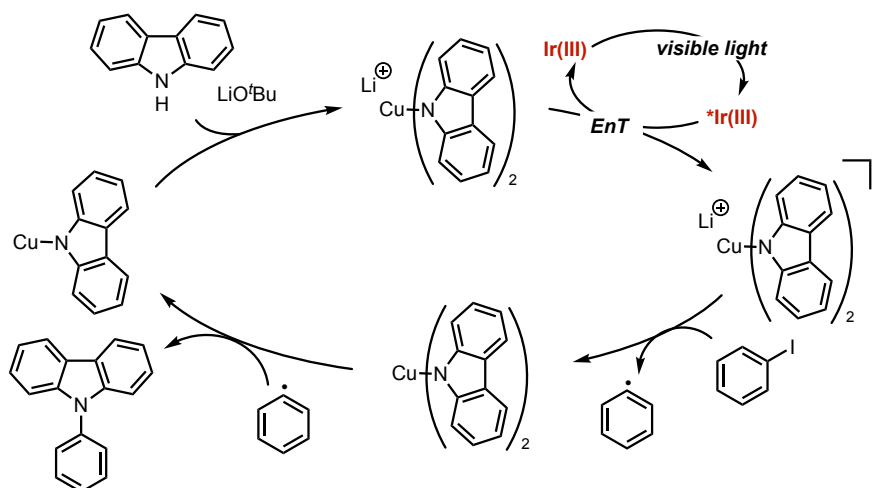
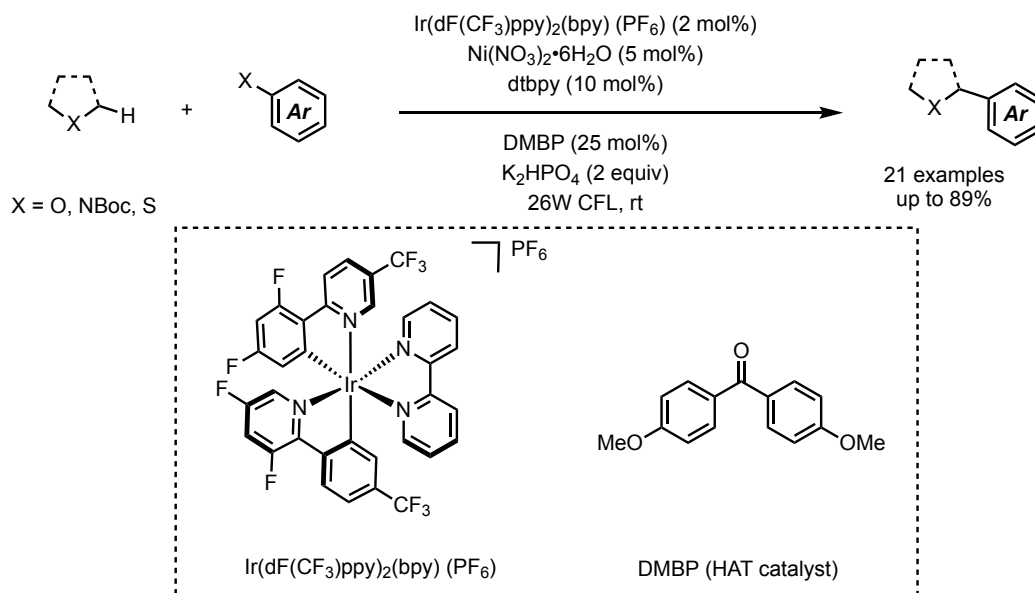


Figure 1.2.11. Proposed reaction mechanism.

2016 年に Molander らは、光増感剤から Ni(II) 錯体へのエネルギー移動を鍵とする C-H 結合アリール化反応を報告している (Scheme 1.2.9) [17]。



Scheme 1.2.9. C-H arylation via oxidative coupling reaction with dual catalytic system.

本反応では、種々の環状および非環状アルカン類の酸素、窒素および硫黄の α 位 C-H 結合を選択的にアリール化できるが、シクロヘキサンのようなヘテロ原子をもたないアルカン類へは適用できない。また反応機構解析として Ni(Ar)(Br) 錯体を用いる C-C 結合形成

反応の当量実験を検討している。その結果、反応収率は光増感剤の酸化還元電位ではなく、三重項エネルギー準位に大きく依存することを明らかにしている (Figure 1.2.12)。最適条件にて用いた光増感剤 ($E_{1/2}^{*III/II} = +1.21$ V) より酸化力の高い $[\text{Ru}(\text{bpz})_3][\text{PF}_6]$ ($E_{1/2}^{*III/II} = +1.45$ V) や、 $[\text{9-MesAcr}][\text{ClO}_4]$ ($E_{1/2}^{*\text{Acr}/\text{Acr}^{*+}} = +2.06$ V) を用いた場合には反応が進行しないことが示されている。上記の光増感剤の発光波長は、それぞれ $\lambda_{\text{max}} = 470$ nm ($\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})^+$)、591 nm ($[\text{Ru}(\text{bpz})_3][\text{PF}_6]$)、590 nm ($[\text{9-MesAcr}][\text{ClO}_4]$) であることが知られ、三重項エネルギー準位は $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})^+$ が最も高いことが知られる。

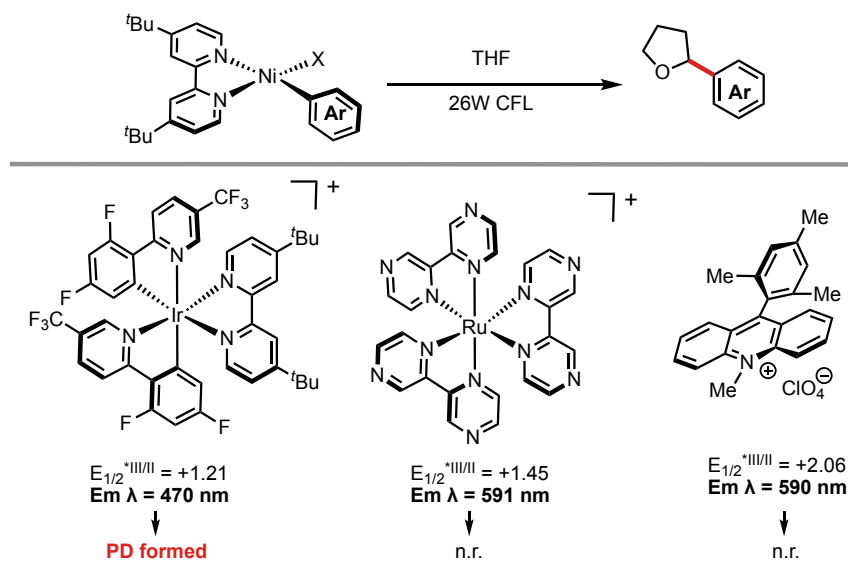


Figure 1.2.12. Stoichiometric investigation for C–C coupling reaction.

反応機構解析から Ni(II)–アリアル (Ar) 錯体が、光増感剤からのエネルギー移動により三重項励起状態である Ni(II)(Br)(Ar)*を形成すると考えられている。この Ni(II)(Br)(Ar)* 種の Ni–Br 結合が均等開裂して生じる Br ラジカルが、C–H 結合を活性化する反応経路が想定されている (Figure 1.2.13)。

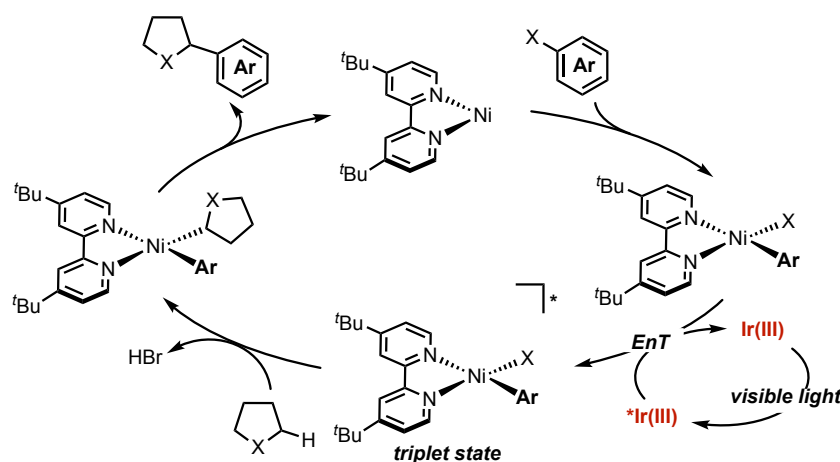


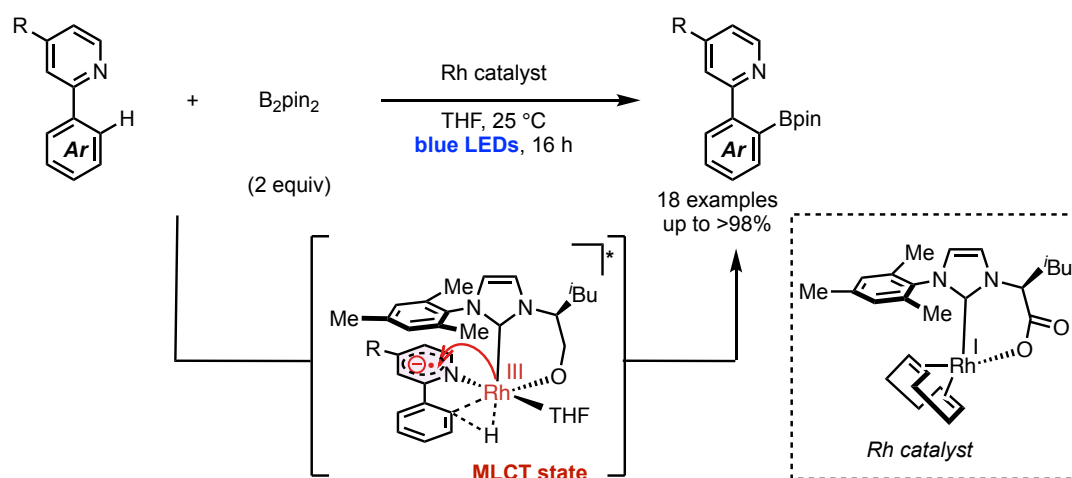
Figure 1.2.13. Proposed reaction mechanism.

このように、遷移金属錯体触媒と光増感剤を併用することで、遷移金属錯体の励起状態を高効率的に活用する触媒反応設計が可能となり、温和な反応条件にて多くの高難易度分子変換が実現されてきた。これらの触媒反応設計では、異なる機能を有する2種類の触媒を必要とする点、およびそれらの間で電子またはエネルギーを授受する過程を介するため、分子変換効率が低下する点が課題であった。一方で、単一の遷移金属触媒が可視光を捕集し、続く結合開裂や官能基化等の分子変換も促進できる触媒反応設計では、簡便な操作と高い分子変換効率が期待できる^[18]。

そこで近年、光を吸収できる有機配位子および遷移金属錯体が開発され、単一遷移金属錯体触媒による光反応が報告されはじめている。これらの反応設計では遷移金属錯体、または中間体として生じる遷移金属錯体-基質複合体が直接可視光を吸収し、励起状態を形成できるため光増感剤を必要としない。

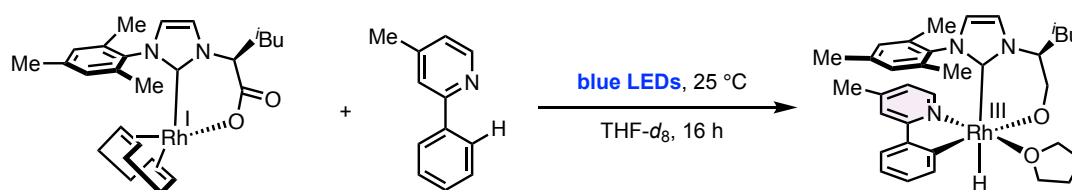
1-2-4. 単一遷移金属触媒を用いる可視光駆動型有機合成反応

2019年にBasléらは、NHC配位子を有するRh(I)触媒による可視光駆動型C(sp²)/C(sp³)-H結合ホウ素化反応を報告している(Scheme 1.2.10)^[19]。本反応ではピリジル基の塩基性が反応活性に大きく依存し、メチル基を導入した場合に高収率で反応が進行する。一方で、R=HやCF₃では反応の収率が大きく低下することがわかっている。



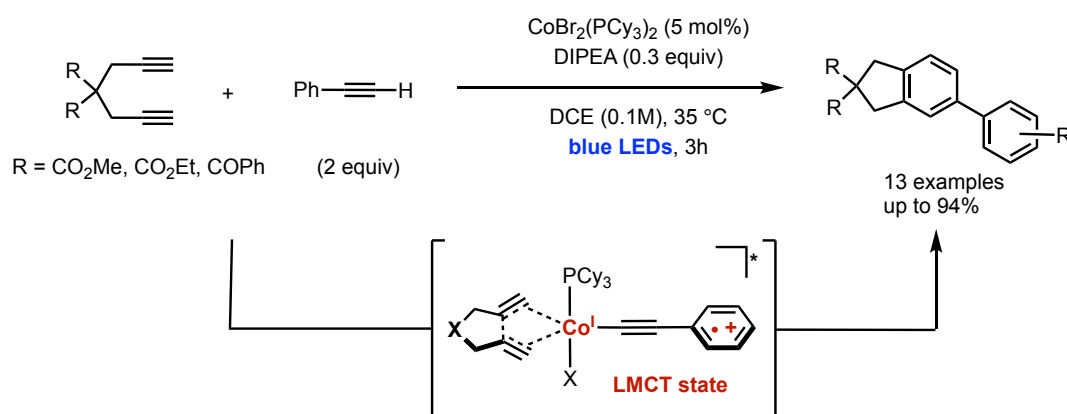
Scheme 1.2.10. Visible light-induced C(sp²)-H borylation with NHC carboxylate-Rh catalyst via MLCT state.

著者らは、本反応の律速段階と想定されるC-H結合活性化反応について当量反応の検討を行っている(Scheme 1.2.11)。その結果、青色光照射する反応条件でのみC-H結合活性化が進行し、Rh-H錯体を与えることがわかっている。本反応は、NHC-Rh-ピリジン配位錯体が青色光を吸収し、Rh中心から基質へ電荷移動することでMLCT状態を形成することで進行すると考えられている。すなわち、励起状態において電子不足なRh中心が形成され、律速段階であるC-H結合活性化反応が促進される反応機構が提唱されている。



Scheme 1.2.11. Proposed catalytic active species.

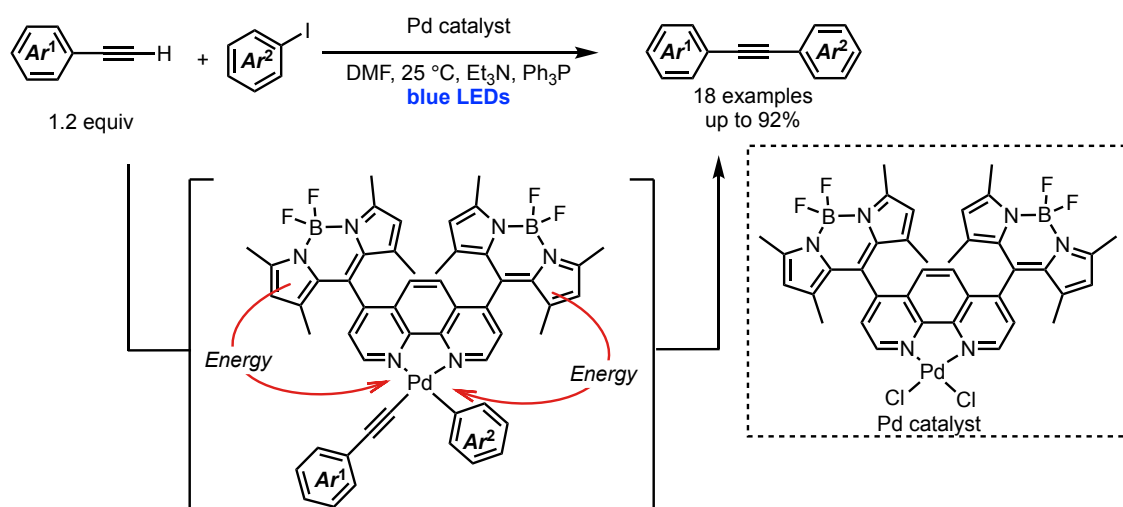
2019年にRovisらは、Co触媒を用いる1,6-ジインと末端アルキンとの可視光駆動型[2+2+2]付加反応を報告している (Scheme 1.2.12) [20]。



Scheme 1.2.12. Photoinduced [2+2+2] cycloaddition with Co catalyst.

著者らは、Co触媒と末端アルキンから生成するCo-アルキニル錯体が可視光を吸収し、励起状態を形成することを分光測定により明らかにしている。すなわち、青色光照射下で末端アリール基からCo中心に電荷移動し、LMCT (Ligand to metal charge transfer) 状態を形成すると考えられている。本活性種において電子豊富なCo中心が形成され、1,6-ジインの酸化的環化反応が促進される反応機構が提唱されている。

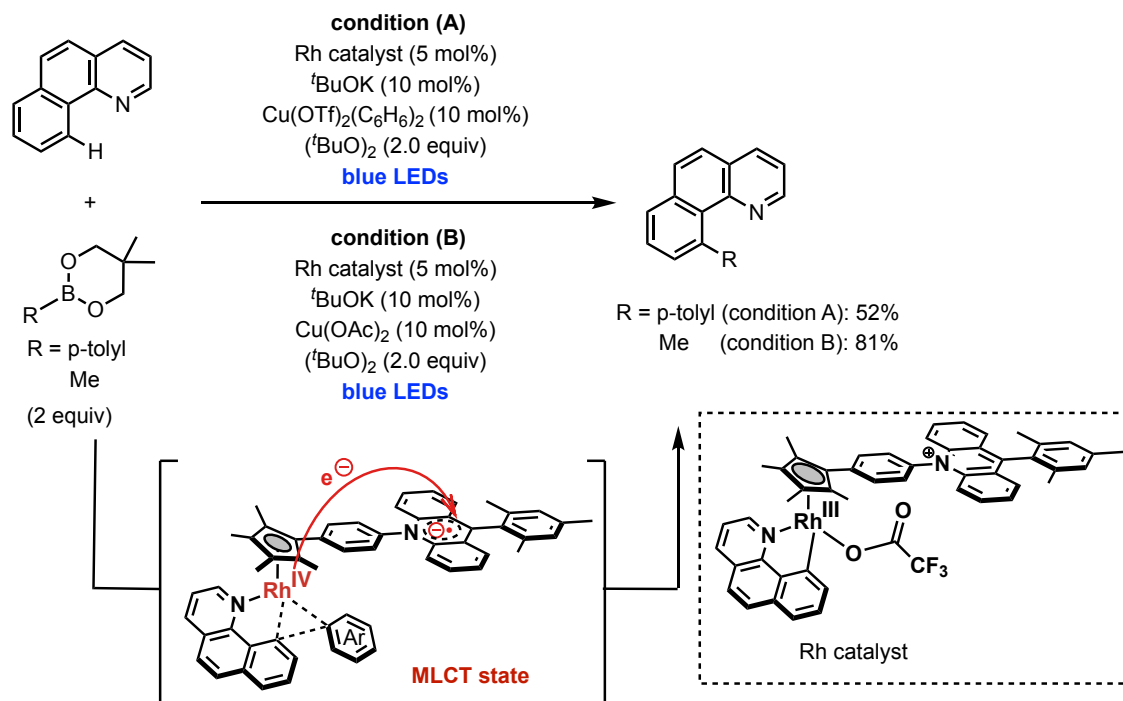
同年にHeらは、光増感部 (BODIPY) を有するフェナントロリン配位子を有するPd触媒を開発し、可視光駆動型菌頭クロスカップリング反応を報告している (Scheme 1.2.13) [21]。本反応では、0.5 mol% の触媒添加量で幅広いヨウ化アリールとフェニルアセチレンに対して円滑に反応が進行することを明らかにしている。



Scheme 1.2.13. Photoinduced sonogashira cross-coupling reaction with Pd catalyst.

この Pd 錯体のサイクリックボルタンメトリー測定から、光照射下と暗所下で酸化還元電位に顕著な差はみられていない。すなわち、本 Pd 錯体に光照射する条件において、光増感部から Pd(II) 中心に電荷移動しないことが示唆された。詳細な反応機構解析は行われていないが、本反応は C–C 結合の還元的脱離の過程において配位子の光増感部から Pd 中心へエネルギー移動することで、C–C カップリング反応が進行すると想定されている。

2020年にChangらは、Mes-Acr⁺基を光増感部として導入したシクロペンタジエニル配位子を開発した。さらに、本配位子を有するRh(III)触媒を用いるベンゾキノリンの可視光駆動型C-H結合アリールおよびアルキル化反応を報告している (Scheme 1.2.14)^[22]。



Scheme 1.2.14. Photoinduced C-H arylation with Cp-Rh catalyst.

本報告では、分光測定等の実験的手法および理論計算による詳細な反応機構解析が行われている。分光測定結果より 429 nm にアクリジン部位の $\pi-\pi^*$ 遷移に対応する吸収が見られ、暗所下における EPR 測定から有機ラジカルおよび金属ラジカルに起因するシグナルが観測されている。理論計算による反応機構解析の結果、基底状態において HOMO および LUMO はそれぞれ Rh 中心、アクリジンの寄与の大きな軌道であることが示唆されている。また、三重項励起状態では HSOMO および LSOMO がアクリジンと Rh 中心の寄与の大きな軌道であることが示唆されている。以上の実験および理論計算による反応機構解析の結果、Rh(III)-Ar 錯体が青色光を吸収することで光増感部が励起され、配位子中心の励起状態を形成する。その後、項間交差により Rh 中心から光増感部に電荷移動した MLCT 状態となり、電子不足な Rh(IV) 中心が形成されるため、C-C 結合の還元的脱離が促進されると考えられている。

以上のように、単一遷移金属錯体触媒を用いる可視光駆動型反応は、近年徐々に報告されはじめている。一方で、Baslé らや Rovis らが報告した触媒反応系では、可視光吸収が基質に大きく依存するため、基質一般性が乏しい。また、Chang らが報告した触媒反応系では光吸収が基質に依存しないものの、配位子へ電子不足な光増感部を導入したことにより基

底状態においても Rh から光増感部へ部分的に電荷移動するため MLCT 性を帯び、金属中心は電子不足な高原子価状態となる。したがって、単一遷移金属錯体触媒を用いる可視光駆動型反応において光吸収が基質に依存せず、基底状態および励起状態における電子密度を完全にスイッチングできる触媒系は報告されていなかった。

1-3. 非共有結合性相互作用の概要

1-3-1. 非共有結合性相互作用について

非共有結合相互作用は、分子の形状や配列の制御を可能とする分子または原子間に働く弱い相互作用である。これは、主に静電力 (electrostatic force)、誘起力 (induced force)、分散力 (dispersion force)、および電荷移動相互作用 (Charge-transfer interaction) の 4 つの寄与で説明される (Figure 1.3.1) [23]。

静電力は電荷を有する原子や分子の間に働く引力または斥力であり、水素結合やイオン/ π 相互作用を形成する上で大きく寄与することが知られる。特に水素結合は、O-H や N-H のような酸性度の高いプロトン (水素結合ドナー) と電気陰性元素 (水素結合アクセプター) との間に生じる安定化相互作用であり、その相互作用エネルギーは 3–7 kcal/mol 程度であることが知られる [24]。一方で、イオン/ π 相互作用はカチオン/ π 相互作用とアニオン/ π 相互作用に分けられる。これはアルカリ金属イオン (Li^+ , Na^+ , K^+) および第四級アンモニウム塩等のカチオンや、ハロゲン化物イオン (Cl^- , Br^- , I^-) 等のアニオンと π 平面との相互作用である [25]。またカルボニル酸素等の非共有電子対 (lone pair) もアニオンと同様の形式で、 π 平面と相互作用できることが知られる [26]。

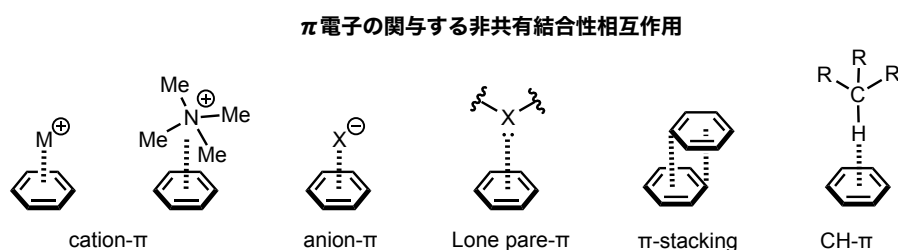


Figure 1.3.1. Non-covalent interactions.

静電力の寄与が大きい上記の相互作用に対し、誘起力および分散力の大きな相互作用として主に π -stacking と CH/ π 相互作用が知られる。誘起力は極性分子等が有する永久双極子と、それによって誘起された双極子との間に生じる相互作用であり、一方で分散力は一時的に生じる双極子と、それに伴って誘起された双極子との間に生じる相互作用である。

π -stacking は一般的に π - π 相互作用と呼ばれ、 π 共役化合物間に働く相互作用である。 π - π 相互作用は、主に Parallel stacked (PS)、Parallel displace (PD)、Edge-to-face、T-shaped の形式が存在し、その大きさは $\text{PD} \approx \text{Edge-to-face} \approx \text{T-shaped} > \text{PS}$ である (Figure 1.3.2) [27]。

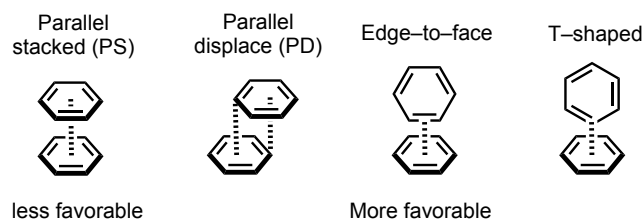


Figure 1.3.2. Molecular arrangement of π -stacking.

上記4つの配座の中で、PDは分散力、電荷移動相互作用および静電力が最も有利に働く再安定配座であることが知られる。一方で、PS型では π 電子間に分散力が生じるものの、大きな斥力が働くことに起因し、不安定化をうける。

CH/ π 相互作用はC-H結合と芳香族化合物における π 平面との間に生じる相互作用である。その相互作用エネルギーは一般に約1 kcal/mol (0.5~2.5 kcal/mol) と知られ、最も弱い非共有結合性相互作用に位置づけられる^[28]。一方で、C-H結合と π 平面は、分子内に数多く存在するため、合算すると大きな安定化相互作用となる。このCH/ π 相互作用については次節にて詳細に記述する。

1-3-2. CH/ π 相互作用について

CH/ π 相互作用は、1952年にTamresらによってベンゼンをクロロホルム中に溶解させると発熱する現象が発見されたことをきっかけとして提唱された。1956年にHugginsらは、初期的な実験的観測に成功し、ベンゼンとクロロホルムとの間に水素結合と同形式の相互作用が存在することをIR分光法により観測した。その後、1990年代にCH/ π 相互作用は最も精力的に研究され、CD測定やX線結晶構造解析等の実験的解析手法および理論計算を用いて相互作用のメカニズム等が詳細に解析された。これらの先駆的な研究を皮切りとして、今や分子認識、構造生物学や有機合成化学等の非常に幅広い分野で活用されている。

このようなCH/ π 相互作用は、静電相互作用と分散力に起因する安定化相互作用であることがわかっている。特にベンゼンクラスターのような単純なベンゼンとメタンのに生じるCH/ π 相互作用では分散力の寄与が大きいことが知られる (Figure 1.3.3)^[28]。

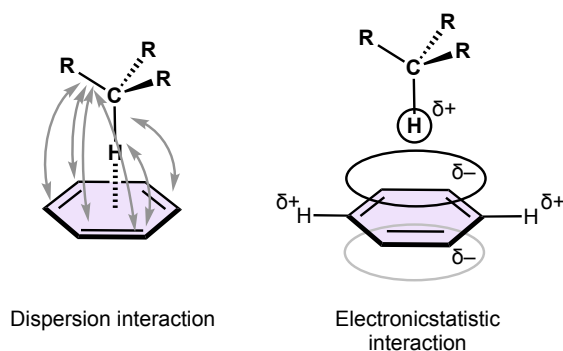


Figure 1.3.3. Mechanism of CH/ π interaction.

CH/ π 相互作用の有利な配座は、C-H結合の酸性度に依存する。すなわち、酸性度が高いアルキン末端のC-H結合や、クロロホルムのC-H結合と π 軌道との相互作用は、T字型の配座が最も相互作用エネルギーが大きいことが知られる。一方で、メタンのような酸性度の小さなC-H結合とベンゼンとの相互作用では、接触面積が最大となる配座が再安定となる (Figure 1.3.4)。

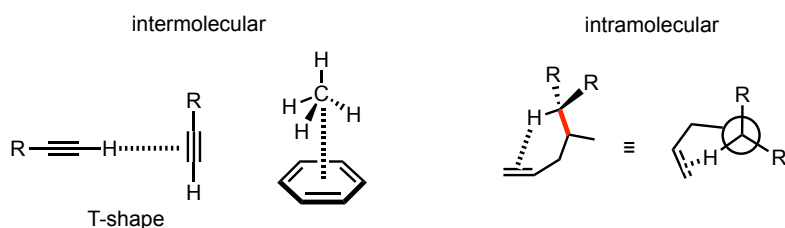


Figure 1.3.4. Molecular arrangement of CH/π interactions.

CH/π 相互作用は、分散力の寄与が最も大きく、相互作用の角度依存性が非常に小さいことが特徴である (Figure 1.3.5)^[28]。水分子間に働く水素結合では $\phi = 180^\circ$ を極小とし、 ϕ が 180° から上昇または減少するにつれて急激に相互作用エネルギーが変化する。その一方で、ベンゼン-メタン間の相互作用エネルギーは、 ϕ が 30° 程度増減しても相互作用エネルギーの変化は 0.05 kcal/mol 程度であり、角度依存性が極めて小さい。一方でベンゼン-アセチレン間の CH/π 相互作用における角度依存性は水素結合程大きくないものの、ベンゼン-メタン間のものより大きいことが知られる。このことからアルカンやベンゼン等の酸性度が低い C-H 結合と π 平面との相互作用は角度依存性が非常に小さいことがわかる。

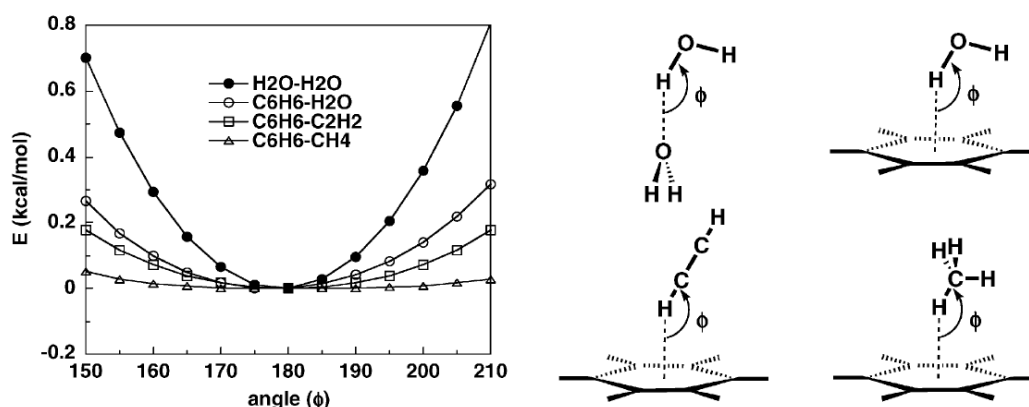
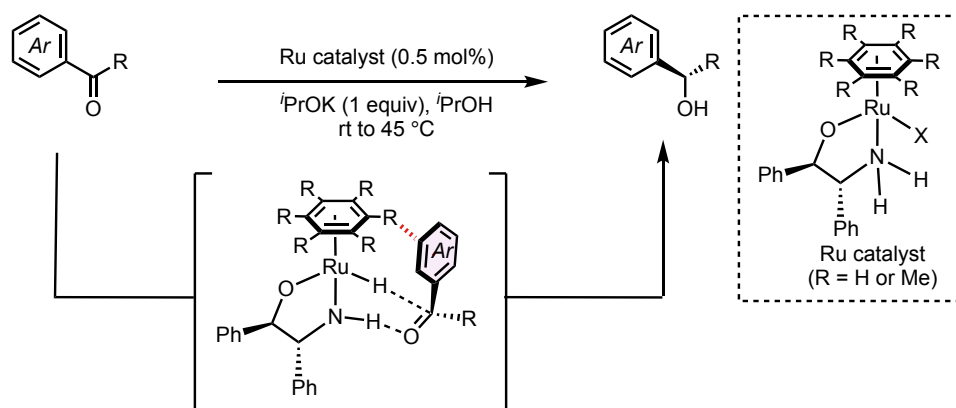


Figure 1.3.5. Orientation dependence of interaction energies for the CH/π interaction and hydrogen bond.

このように、水素結合とは異なる性質を示す CH/π 相互作用は、合成反応におけるジアステレオおよびエナンチオ選択性の制御に対し、非常に有効であることが知られる。特に近年では CH/π 相互作用を活用する遷移金属触媒反応系が報告され始め、触媒と基質との間の相互作用が反応の立体および位置選択性の制御に有効であることがわかっている。

1-3-3. CH/π 相互作用を利用する触媒反応設計

1997年に野依らは、キラルアミノアルコール型配位子を有する Ru 触媒によるアリールケトン/アルデヒドのエナンチオ選択的還元反応を報告している (Scheme 1.3.1)^[29a]。



Scheme 1.3.1. Asymmetric hydrogenation of aryl ketones.

さまざまな置換基を有するカルボニル化合物に対して、高い収率および立体選択性にてキラルアルコールを与えることがわかっている。2001年に理論計算による反応機構解析が行われ、 η^6 -アレーン配位子と基質のアリール基の間の CH/π 相互作用により、*R* 体のアルコールを与える遷移状態が安定化されることが示唆されている^[29b]。

基質適用範囲の傾向として、電子豊富なアリール基を有する基質で反応性が高いことが示されており、上記理論計算の結果と矛盾しない。またアリール基のパラ位にシアノ基およびメトキシ基を有する非対称ジアリールケトンを用いた分子内競争実験の結果、*R* 体と *S* 体が 67:33 で生成する。これは、電子豊富なアリール基が η^6 -アレーン配位子上の C-H 結合と相互作用できる遷移状態 **TS-Si** が、**TS-Re** より安定であることに起因する。以上の理論計算および実験的知見から本反応の立体選択性が、 CH/π 相互作用により制御されていると考えられている (Figure 1.3.6)。

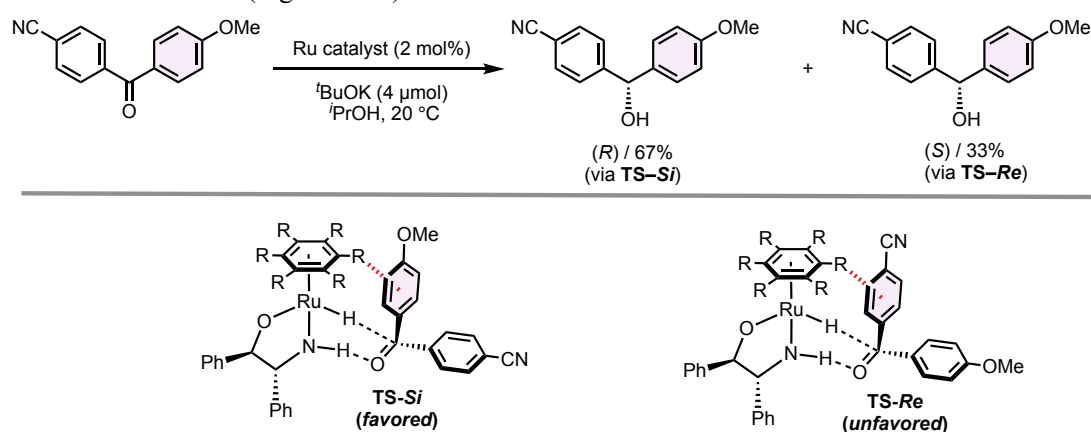
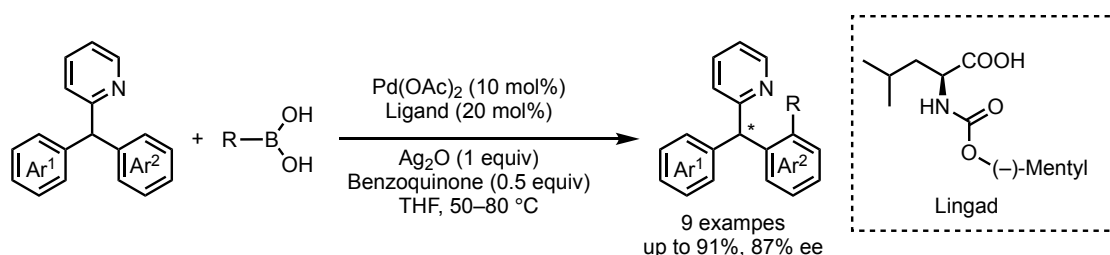


Figure 1.3.6. Intramolecular competition experiment.

2008年に Yu らは、Pd(II) 触媒とアミノ酸誘導体を配位子として用いるエナンチオ選択的 $\text{C}(\text{sp}^2)/\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合官能基化反応を報告している^[30a]。2012年に本触媒反応系を用いて、

基質設計により反応の位置選択性を制御することで、メタ位選択的 C-H 結合官能基反応を開発した (Scheme 1.3.2) [30b]。



Scheme 1.3.2. Pd catalyzed enantioselective C-H functionalization.

2014年にMusaevらは、本触媒系に対して理論計算を用いた反応機構解析を行っており、弱い相互作用がC-H結合活性化反応の遷移状態を安定化していることを報告している (Figure 1.3.7) [30c]。本反応のC-H結合活性化反応は、外圏機構によるCMD (concerted metalation-deprotonation) で進行することが示唆されている。この鍵段階の遷移状態では酢酸イオンと基質のピリジル基がアニオン/ π 相互作用することで安定化されると言及している。

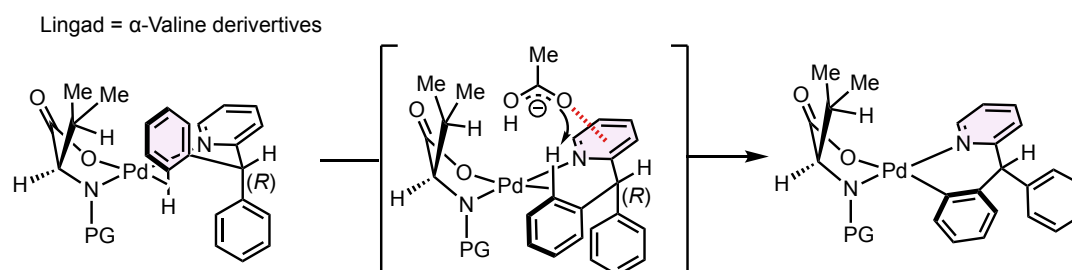


Figure 1.3.7. Proposed reaction mechanism of C-H activation.

一方、Yuらが用いた α -Valine型に代え、 β -Valine型配位子を用いる反応経路に関する理論計算も行われている。 β -Valine型配位子を用いる触媒系において、中間体の生成段階における脱プロトン化段階の活性化エネルギー (ΔG^\ddagger) が大幅に低下することが示唆された (Figure 1.3.8)。これは β -Valine配位子上のアルキル置換基と基質のアリール基がCH/ π 相互作用することに起因する安定化であると考えられている。

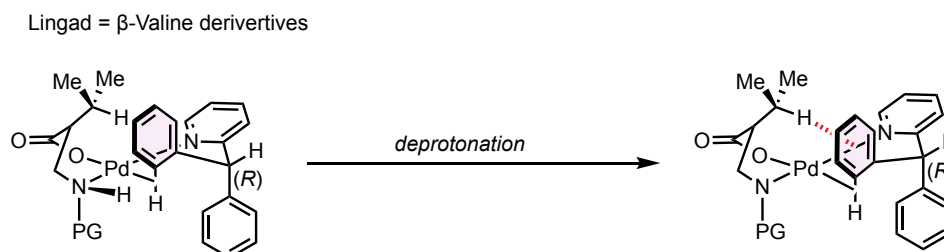
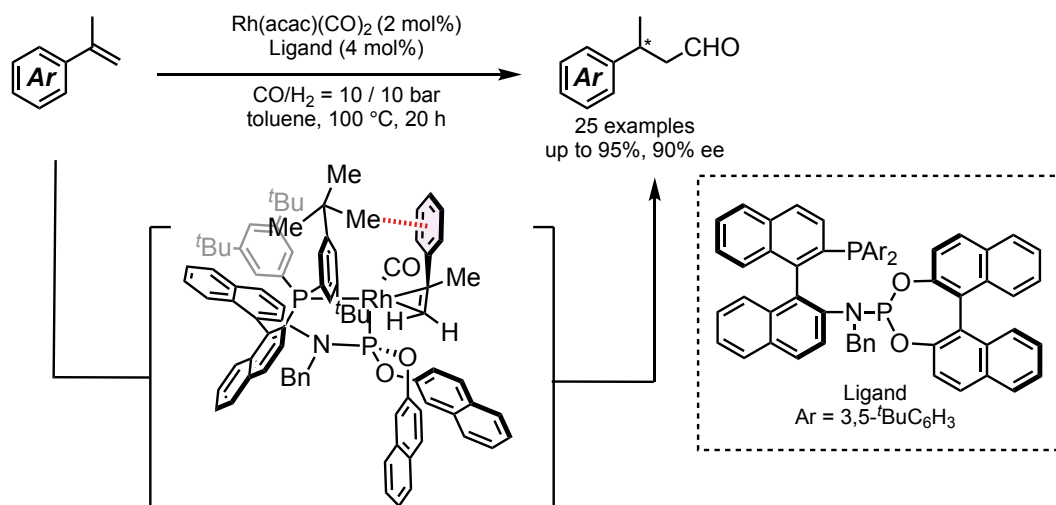


Figure 1.3.8. Proposed reaction mechanism for C-H arylation.

2018年にZhangらは、Rh-ビスホスフィン配位子を用いる α -メチルスチレン類のエナン

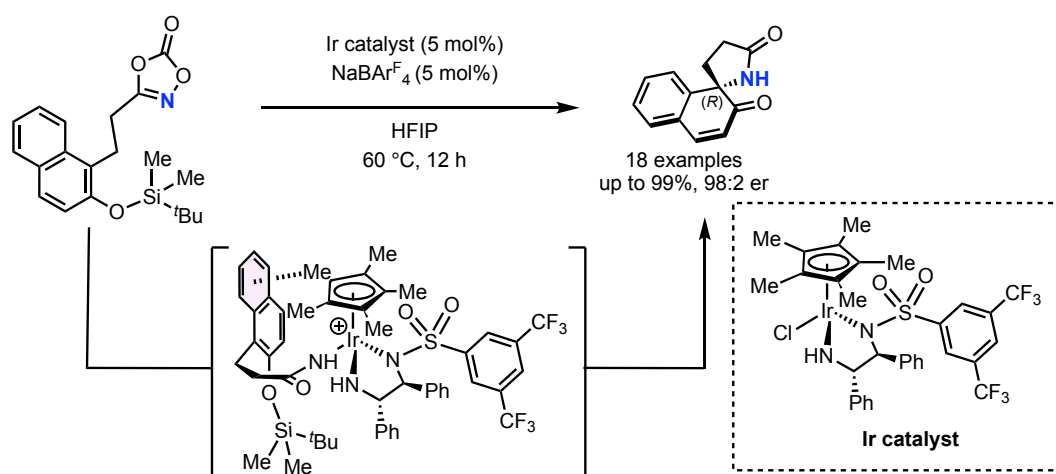
チオ選択的ヒドロホルミル化反応を報告している (Scheme 1.3.3)^[30a]。



Scheme 1.3.3. CH/ π interaction-mediated asymmetric hydroformylation of α -methylstyrenes with Rh-chiral bisphosphine catalyst.

2020年に Sunoj らは、本反応に対して理論計算による詳細な反応機構解析を行い、本反応の linear/branch 選択性は、ビスホスフィン配位子と基質の間の CH/ π 相互作用に起因することを報告している^[31b]。最も安定な遷移状態において、ホスフィノ基上の 3,5-ビス *tert*-ブチルフェニル基とスチレン由来のアリール基との間に CH/ π 相互作用が生じることが示唆されている。最安定な遷移状態では、その他の配座と比較して、CH/ π 相互作用の数が多く、大きな安定化相互作用が生じるために選択性が制御されていると考えられている

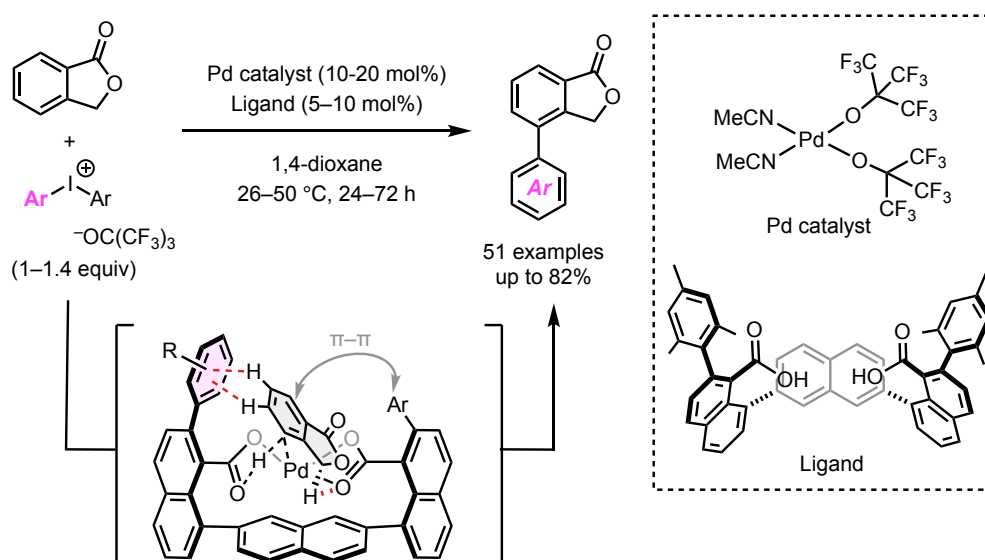
2021年に Chang らは、Cp*Ir 触媒を用いた分子内環化反応によるキラルスピロ中心の構築反応を報告した (Scheme 1.3.4)^[32]。



Scheme 1.3.4. CH/ π interaction-mediated chiral Cp*-Ir catalyst.

本反応は、Ir 中心に基質のジオキサゾール部位が配位し、脱炭酸することで生成する Ir-ナイトレン中間体を触媒活性種とする機構で進行すると想定されている。著者らは、本鍵中間体から環化反応における遷移状態に対し NCI plot を行い、立体選択性の起源について詳細に解析を行っている。その結果、Ir 触媒における Cp* 配位子上のメチル基と基質のナフチル基が CH/ π 相互作用することにより、遷移状態が安定化されていることが示唆された。さらにナフタレン骨格に代え、単環の基質を用いた場合にはエナンチオ選択性が大きく低下することもわかっており、これは上記計算結果を支持する結果であると考えられる。

2022 年に Čorić らは、ナフタレン架橋型ビスカルボンキシラート配位子を有する Pd 錯体触媒による、位置選択的 C-H 結合アリール化反応を報告している (Scheme 1.3.5)^[33]。本反応系では、 γ -ラクトン骨格上のメチレン炭素の隣の C(sp²)-H 結合が選択的にアリール化される。



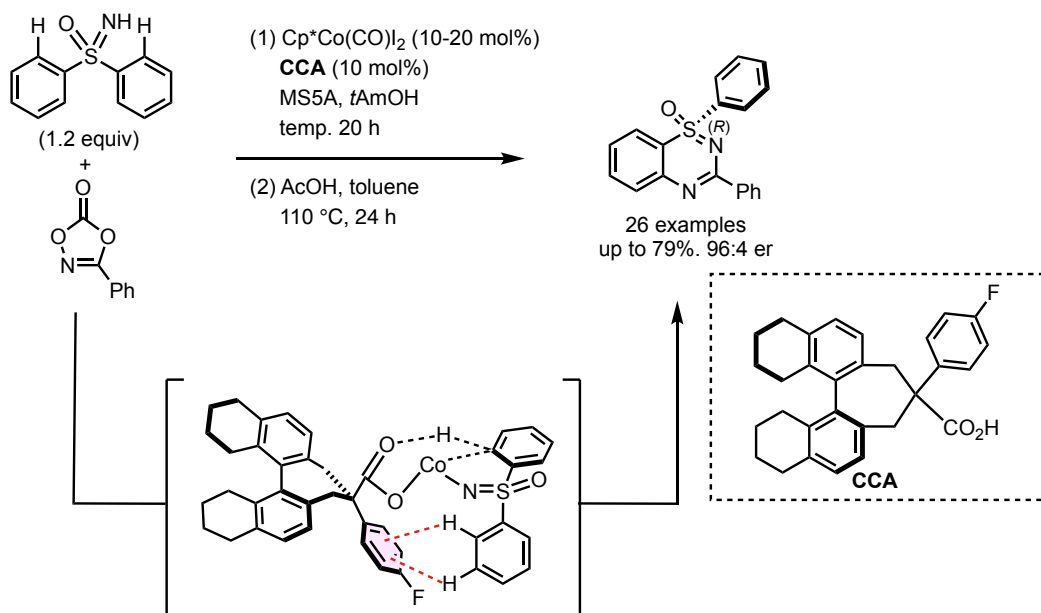
Scheme 1.3.5. CH/ π interaction-mediated regioselective C-H arylation.

理論計算による反応機構解析により、① 基質のメチレン炭素と配位子のカルボニル基との間の CH/O 相互作用、②基質のアリール部位と配位子のメシチル基の間の CH/ π 相互作用 ③ 基質と側鎖の Ar 基の間の π -stacking により、反応の位置選択性が制御されることが示唆されている。

本反応は、ジヒドロインデンやテトラヒドロナフタレン骨格のようなエステル部位をもたない基質では位置選択性が大きく低下する傾向がある。また、テトラヒドロナフタレンのベンジル位にフルオロ基を 2 つもつ基質において収率は中程度となるものの、高い位置選択性で反応が進行することがわかっている。以上の基質でみられた傾向から、基質へ電子求引基を導入し、ベンジル位およびアリール上の C-H 結合が高い酸性度を示す場合に位置選択性が向上することを示している。この傾向は、CH/O 相互作用および CH/ π 相互作用が有

利に働く傾向と一致している。

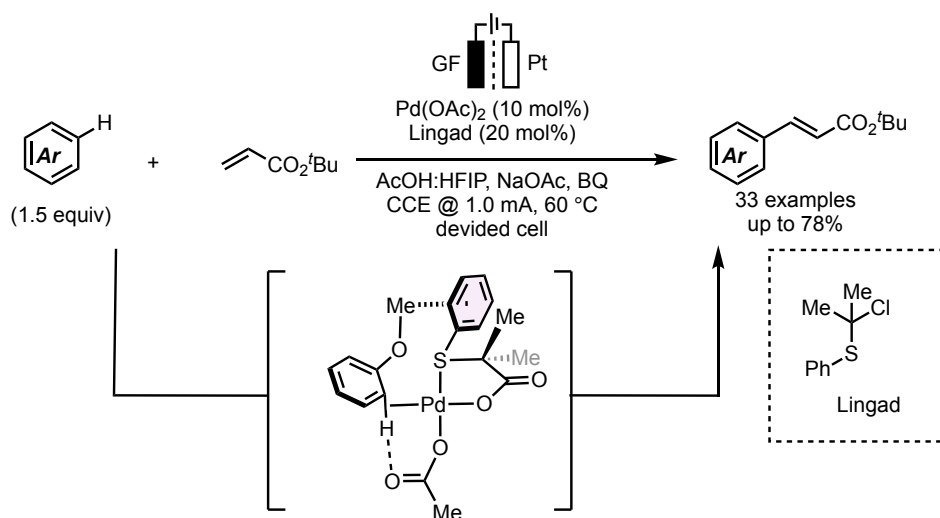
同年に松永らは、 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 触媒と擬 C_2 対象なキラルカルボン酸とを組み合わせた C-H アミド化反応 / 環化反応を報告した (Scheme 1.3.6) [34]。本反応は、 Co 錯体-キラルカルボン酸触媒を用いることで、 C-H 結合アミド化反応が進行し、酢酸中 110°C の加熱条件下での縮合反応により生成物である **Benzothiadiazine-1-oxides** が生成する。



Scheme 1.3.6. CH/π interaction mediated C-H amidation and cyclization with Co catalyst.

KIE 実験から本反応の律速段階は C-H 結合活性化段階であることがわかり、本過程がエンタチオ決定段階であることを明らかにしている。さらに、本反応の C-H 結合活性化段階において、キラルカルボン酸の効果を明らかにすべく、反応機構解析を行っている。所望の立体を有する生成物を与える遷移状態において、 C-H 結合活性化を受けないアール基と配位子のフルオロフェニル基との間に CH/π 相互作用が生じることが示唆されている。一方で S 体を与える C-H 結合活性化反応の遷移状態においては、このような安定化相互作用は存在しないことから、本反応の立体選択性はキラルカルボン酸と基質との間の CH/π 相互作用によって制御されると考えられている。

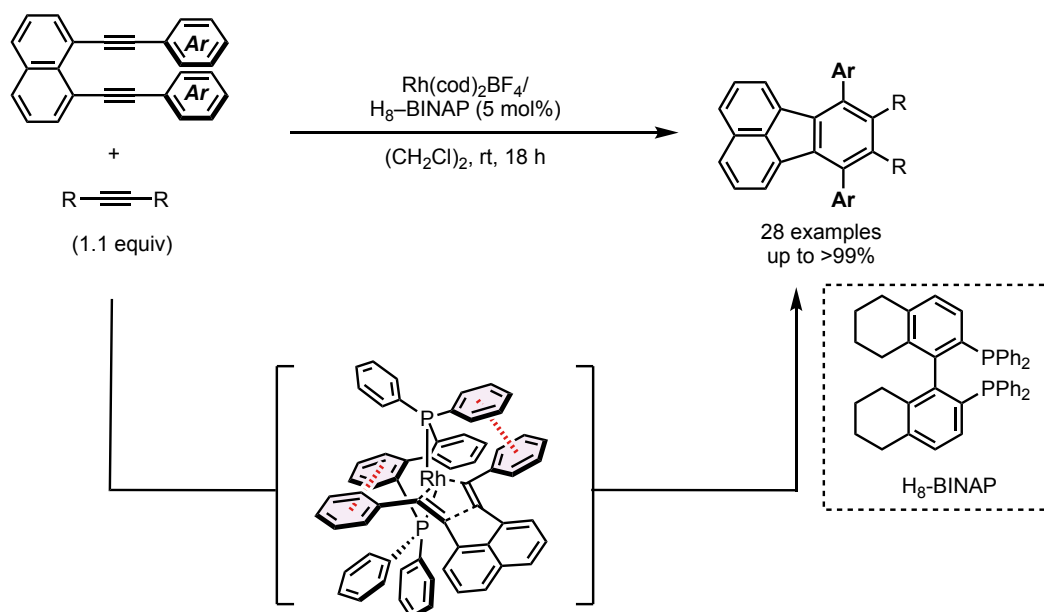
2023 年に Ackerman らは、 Pd 触媒と電気化学的手法を用いる電子豊富アレーン類の位置選択的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合官能基化反応を報告している (Scheme 1.3.7) [35]。本触媒反応系の基質適用範囲において、電子供与基を有する特定のアレーン類を用いる場合に、高いオルト位選択性で C-C 結合形成反応が進行することがわかっている。



Scheme 1.3.7. Electrocatalyzed regioselective C–H olefination with Pd catalyst.

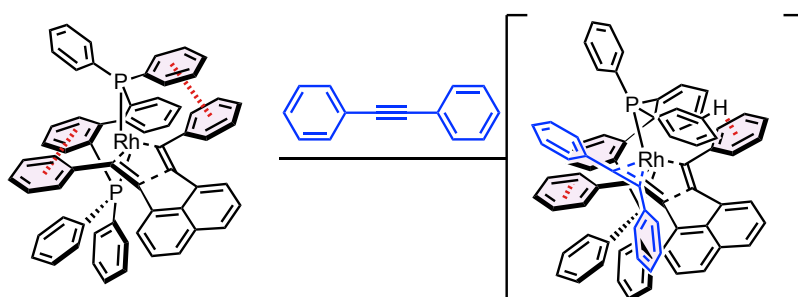
著者らは理論計算による反応機構解析を行っており、基質中のアルキル基またはメトキシ基の C–H 結合と配位子上のフェニル基の間に CH/ π 相互作用が存在することで、オルト位選択的に反応が進行することが示唆された。すなわち、酸素の α 位やベンジル位等の酸性度の高い C–H 結合と、電子豊富な SPh 基との間に安定化相互作用が生じるため、位置選択性が制御されていると考えられている。

2023 年に当研究室の阿部は、カチオン性 Rh(I) 触媒を用いたナフタレン架橋 1,6-ジインとジアリールアルキンによる [2+2+2] 付加環化反応を報告した (Scheme 1.3.8)^[36]。



Scheme 1.3.8. Non-covalent interaction-mediated [2+2+2] cycloaddition with cationic Rh-bisphosphine catalyst.

本反応における律速段階は、1,6-ジインが Rh 中心へ酸化的環化する過程であることが理論計算により示唆されている (Scheme 1.3.9)。1,6-ジインが Rh 中心へ酸化的環化する際に、ビスホスフィン配位子上の Ph 基と基質のアリール基との π -stacking が左右で生じるため、遷移状態が安定化されていると考えられている。また、アルキンが Rh 中心に配位挿入する過程では、上記 π -stacking に加えて、ビスホスフィン配位子における Ph 基の C-H 結合と 1,6-ジインの末端アリール基との間に CH/ π 相互作用が生じ、遷移状態が安定化されていることも示唆されている。



Scheme 1.3.9. Proposed reaction mechanism of oxidative cyclization of 1,6-diynes.

このように、非共有結合性相互作用の中で最も弱い相互作用である CH/ π 相互作用を利用する有機合成反応が、近年徐々に報告されはじめている。それらは、 π 共役分子の C(sp²)-H 官能基化反応および環化反応などであった。一方、 π 共役系における CH/ π 相互作用を足がかりとして、 π 共役系に隣接する C(sp³)-H 官能基化反応の促進も期待される。しかし、そのような有機合成反応はこれまで報告されていなかった。

1-4 本論文の目的および概要

1-2 節および 1-3 節で、有機合成反応における活性化エネルギーを低下させる 2 つのアプローチについてそれぞれ述べた。1-2 節の光反応では、依然として遷移金属触媒と光増感剤を併用する二元触媒系による反応設計がほとんどであるが、単一遷移金属触媒による反応設計によれば、簡便な操作と光エネルギーの高効率利用が期待でき理想的であることを述べた。また、1-3 節では非共有結合性相互作用のうち安定化相互作用の最も小さな CH/ π 相互作用を利用した触媒反応が開発されはじめているが、 π 共役系における CH/ π 相互作用を足がかりとして π 共役系に隣接する C(sp³)-H 官能基化反応を促進する反応は報告されていないことを述べた。

これらの背景のもと、本研究では、①可視光を高効率に吸収できる遷移金属錯体の創製と新規な単一遷移金属触媒光反応の開発 (第 2 章・第 3 章)、② CH/ π 相互作用を利用した高効率 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発 (第 4 章)、を達成した。以下にそれらの概要を述べる。

① 可視光を高効率的に吸収できる遷移金属錯体の創製と新規光反応の開発

第 2 章では「4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd 触媒を用いるハロゲン化アリールとカルボン酸による可視光駆動型 C–O クロスカップリング反応の開発」を行った。配位子設計として、光増感剤としても広く用いられ、可視光吸収性に優れたアクリジン骨格に着目した。錯体の安定性および中心金属の電子密度を考慮し、アクリジン骨格の 4 位に電子供与性のホスフィノ基を導入した 4-ホスフィノアクリジン配位子の設計および合成により着手した。この配位子を有する遷移金属錯体は、基底状態では電子豊富な金属中心を形成できる。その一方で、青色光を吸収し、金属中心からアクリジン配位子へ電荷移動することで MLCT 状態を形成でき、この励起状態において金属中心が電子不足となると考えた (Figure 1.4.1)。

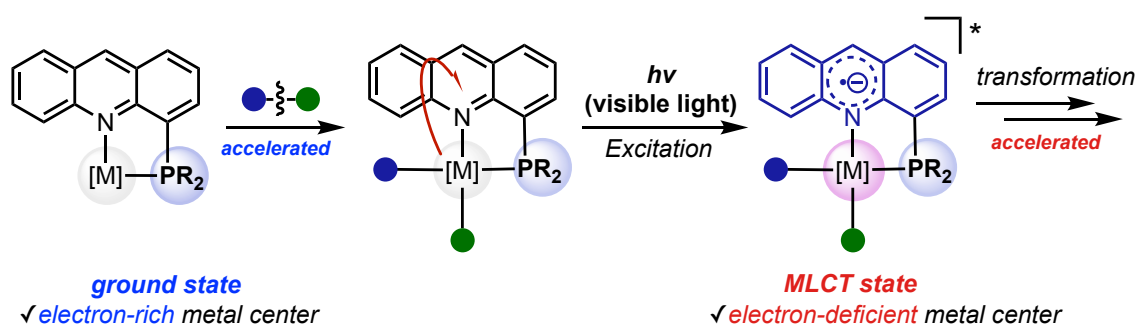


Figure 1.4.1. Design and concept of 4-phosphinoacridine ligand.

これらの性質を用いて、還元的脱離が律速段階であるハロゲン化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応が実現可能と考えた。ハロゲン化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応は、既存の触媒系では 100 °C 以上の高温条件を必要とする高難易度分子変換である。近年、Ni 触媒と光増感剤を併用する二元触媒系による反応系が報告されているが、高反応性の基質への適用に限られ、基質適用範囲に大きな制限が存在した。これに対し上記触媒設計では、クロスカップリング反応における酸化的付加と還元的脱離の両過程を促進できるため、基質適用範囲を大きく拡大できるのではないかと期待した。そこで、遷移金属触媒として Pd を選択し、4-ホスフィノアクリジン配位子とともに用いたところ、目的のハロゲン化アリールとカルボン酸による可視光駆動型 C–O クロスカップリング反応が進行することを見出した。反応条件検討を行い、従来の触媒系では適用できない塩化アリールを含む種々のハロゲン化アリールに対して、基質適用範囲の検討を行った。分光測定、電気化学測定および理論計算を用いて反応機構解析を行うことで、4-ホスフィノアクリジン配位子の効果について詳細に調査を行った。その結果、4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd(II) 錯体が青色光を吸収することで励起状態を形成し、電子不足な Pd(II) 中心が形成されることで本クロスカップリング反応が促進されることを明らかにした。

第 3 章では、「Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する Rh(I) 触媒を用いる 1,7-

ジインと内部アルキンの可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応の開発」を行った。当研究室で開発された SFI-Rh(cod) 錯体は、ジフェニルアセチレンの自己 [2+2+2] 付加環化反応に対し、青色光照射下で高い触媒活性を示すことが見出されていた。しかし、SFI-Rh(cod) 錯体はジフェニルアセチレンに高い触媒活性を示すものの、アリール基に置換基をもつジアリールアセチレンを用いた場合に著しく触媒活性が低下することがわかっていた。このような両末端にアリール基を有する内部アルキンの [2+2+2] 付加環化反応は、生成物としてヘキサアリールベンゼンを1ステップにて与える有用な分子変換反応である。しかし、従来の触媒系では 80 °C 程度の加熱が必要であり、加えて異なる置換基を有するヘキサアリールベンゼンを与えるビフェニル架橋 1,7-ジインとジアリールアセチレンとの交差 [2+2+2] 付加環化反応は報告されていない。そこで、触媒として SFI-Rh(cod) 錯体を用い条件検討を行ったところ、青色光照射下、室温にて所望の交差 [2+2+2] 付加環化反応が進行することを見出した (Figure 1.4.2)。

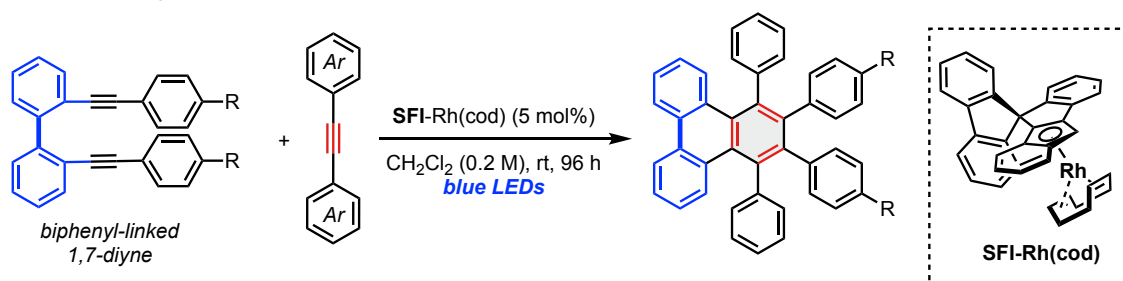


Figure 1.4.2. Visible light-induced [2+2+2] cyclization with SFI-Rh(cod) catalyst.

さらに、理論計算を用いて反応機構解析を行い、本反応が青色光照射下で促進される理由を詳細に調査した。その結果、SFI-Rh(cod) 錯体に 1,7-ジインが配位して生じる反応中間体が青色光を吸収することで励起状態を形成し、Rh 中心が電子不足となるため [2+2+2] 付加環化反応が促進されることを明らかにした。

② CH/ π 相互作用を利用した高効率の分子変換反応の開発

第 4 章では、「Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する Ir(I) 触媒の開発と非共有結合性相互作用を駆動力とする C-H 結合ホウ素化反応の開発」を行った。当研究室において開発された SFI-Rh(cod) 錯体は、青色光照射下でベンジルアミン類の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に高い触媒活性を示すことがわかっていた。しかし、反応の進行には青色光を必要とし、加えて C(sp³)-H 結合ホウ素化反応へは適用できていなかった。そこで著者は、C-H 結合ホウ素化反応に高い触媒活性を示す傾向のある Ir 錯体を開発できれば、触媒活性が大きく向上すると期待した。そこで、SFI-Ir(cod) 錯体を合成し、モデル基質を 2-ピロリジノピリジンとして C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の条件検討を行った。その結果、従来の触媒系と比較して温和な反応条件で C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が進行することを見出した (Figure 1.4.3)。さらに、嵩高い 2-アリールベンジルアミンの C(sp²)-H 結合ホウ素化反応も、

温和な反応条件で進行することを見出した (Figure 1.4.3)。

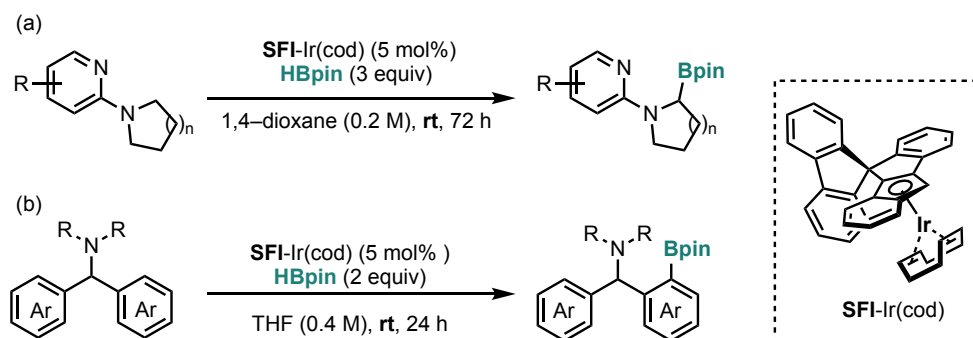


Figure 1.4.3. Non-covalent mediated C–H borylation with SFI-Ir(cod) catalyst.

本反応における SFI-Ir(cod) 錯体のスピロ-フルオレン骨格の効果を調査すべく、実験的
反応機構解析および理論計算を行った。その結果、触媒と基質の π 共役系における CH/ π
相互作用を足がかりとして、 π 共役系に隣接する C(sp³)-H 結合官能基化反応が促進されて
いることを明らかにした。

[References]

- [1] Cordones, A. A.; Lee, J. H.; Hong, K.; Cho, H.; Garg, K.; Boggio-Pasqua, M.; Rack, J. J.; Huse, N.; Schoenlein, R. W.; Kim, T. K. Transient Metal-Centered States Mediate Isomerization of a Photochromic Ruthenium-Sulfoxide Complex. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1989.
- [2] Bhasikuttan, A. C.; Suzuki, M.; Nakashima, S.; Okada, T. Ultrafast fluorescence detection in tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) complex in solution: relaxation dynamics involving higher excited states. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8398–8405.
- [3] Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. Ru(II) Polypyridine Complexes: Photophysics, Photochemistry, Electrochemistry, and Chemiluminescence. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85.
- [4] Srivastava, V.; Singh, P. K.; Singh, P. P. Recent advances of visible-light photocatalysis in the functionalization of organic compounds. *J. Photoch. Photobio. C* **2022**, *50*, 100488.
- [5] Koike, T.; Akita, M. Visible-Light Radical Reaction Designed by Ru- and Ir-Based Photoredox Catalysis. *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562–576.
- [6] Creutz, S. E.; Lotito, K. J.; Fu, G. C.; Peters, J. C. Photoinduced Ullmann C-N Coupling: Demonstrating the Viability of a Radical Pathway. *Science* **2012**, *338*, 647–651.
- [7] Parasram, M.; Chuentragool, P.; Sarkar, D.; Gevorgyan, V. Photoinduced Formation of Hybrid Aryl Pd-Radical Species Capable of 1,5-HAT: Selective Catalytic Oxidation of Silyl Ethers into Silyl Enol Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6340–6343.
- [8] Strieth-Kalthoff, F.; James, M. J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy Transfer Catalysis Mediated by Visible Light: Principles, Applications, Directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202
- [9] (a) Lu, Z.; Yoon, T. P. Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10329–10332. (b) Farney, E. P.; Yoon, T. P. Visible-Light Sensitization of Vinyl Azides by Transition-Metal Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 793–797.
- [10] Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C–H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875–1924
- [11] Zhang, D.; Wu, L. Z.; Zhou, L.; Han, X.; Yang, Q. Z.; Zhang, L. P.; Tung, C. H. Photocatalytic Hydrogen Production from Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Platinum(II) Terpyridyl Complexes in Homogeneous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3440–3441.
- [12] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [13](a) Zhou, Q.-Q.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions through Energy-Transfer Pathways. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586–1604. (b)

- Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166
- [14] Osawa, M.; Nagai, H.; Akita, M. Photo-Activation of Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling Using a Ru/Bipyridine Complex as Energy Transfer Agent. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2007**, *8*, 827–829.
- [15] Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox with Nickel Catalysis: Coupling of α -Carboxyl Sp^3 -Carbons with Aryl Halides. *Science* **2014**, *345*, 437–440.
- [16] Yoo, W.-J.; Tsukamoto, T.; Kobayashi, S. Visible Light-Mediated Ullmann-Type C–N Coupling Reactions of Carbazole Derivatives and Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3640–3642.
- [17] Heitz, D. R.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. Photochemical Nickel-Catalyzed C–H Arylation: Synthetic Scope and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715–12718.
- [18] Cheung, K. P. S.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. Visible Light-Induced Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1543–1625.
- [19] Thongpaen, J.; Manguin, R.; Dorcet, V.; Vives, T.; Duhayon, C.; Mauduit, M.; Baslé, O. Visible Light Induced Rhodium(I)-Catalyzed C–H Borylation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15244–15248.
- [20] Ravetz, B. D.; Wang, J. Y.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. Photoinduced Ligand-to-Metal Charge Transfer Enables Photocatalyst-Independent Light-Gated Activation of Co(II). *ACS Catal.* **2019**, *9*, 200–204.
- [21] Dissanayake, K. C.; Ebukuyo, P. O.; Dhahir, Y. J.; Wheeler, K.; He, H. A BODIPY-Functionalized Pd^{II} Photoredox Catalyst for Sonogashira C–C Cross-Coupling Reactions. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4973–4976
- [22] Kim, J.; Kim, D.; Chang, S. Merging two functions in a single Rh catalyst system: bimodular conjugate for light-induced oxidative coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19052–19057.
- [23] García-Álvarez, R.; Vallet-Regí, M. Hard and Soft Protein Corona of Nanomaterials: Analysis and Relevance. *Nanomaterials* **2021**, *11*, 888.
- [24] (a) van der Lubbe, S. C. C.; Guerra, C. F. The Nature of Hydrogen Bonds: A Delineation of the Role of Different Energy Components on Hydrogen Bond Strengths and Lengths. *Chem.-Asian J.* **2019**, *14*, 2760–2769. (b) Herschlag, D.; Pinney, M. M. Hydrogen Bonds: Simple After All. *Biochemistry* **2018**, *57*, 3338–3352.
- [25] (a) Dougherty, D. A. The Cation– π Interaction. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 885–893. (f) Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. Anion– π Interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68–83.
- [26] Novotný, J.; Bazzi, S.; Marek, R.; Kozelka, J. Lone-pair– π interactions: analysis of the physical origin and biological implications. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 19472–19481.
- [27] Thakuria, R.; Nath, N. K.; Saha, B. K. The Nature and Applications of π – π Interactions: A

- Perspective. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 523–528.
- [28] (a) Bloom, J. W. G.; Raju, R. K.; Wheeler, S. E. Physical Nature of Substituent Effects in XH/ π Interactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 3167. (b) Tsuzuki, S.; Fujii, A. Nature and physical origin of CH/ π interaction: significant difference from conventional hydrogen bonds *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2584–2594. (c) Tsuzuki, S. CH/ π Interactions. *Annu. Reports Prog. Chem. - Sect. C* **2012**, *108*, 69–95. (d) Takagi, T., Tanaka, A., Matsuo, S., Maezaki, H., Tani, M., Fujiwara, H., and Sasaki, Y. Computational studies on CH/ π interactions *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1015–1018.
- [29] (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102. (b) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. CH/ π attraction: the origin of enantioselectivity in transfer hydrogenation of aromatic carbonyl compounds catalyzed by chiral η^6 -arene-ruthenium(II) complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818–2821.
- [30] (a) Shi, B.-F.; Mangel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. Pd^{II}-Catalyzed Enantioselective Activation of sp² and sp³ C-H Bonds Using mono Protected Amino Acids as Chiral Ligands. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886 (b) Musaev, D. G.; Kaledin, A.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. Key Mechanistic Features of Enantioselective C–H Bond Activation Reactions Catalyzed by [(Chiral Mono-N-Protected Amino Acid)–Pd(II)] Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1690–1698. (c) Haines, B. E.; Musaev, D. G. Factors Impacting the Mechanism of the Mono-N-Protected Amino Acid Ligand-Assisted and Directing-Group-Mediated C–H Activation Catalyzed by Pd(II) complex. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 830–840.
- [31] (a) You, C.; Li, S.; Li, X.; Lan, J.; Yang, Y.; Chung, L. W.; Lv, H.; Zhang, X. Design and application of hybrid phosphorus ligands for enantioselective Rh-catalyzed anti-Markovnikov hydroformylation of unfunctionalized 1,1-disubstituted alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4977–4981. (b) Dangat, Y.; Popli, S.; Sunoj, R. B. Unraveling the importance of Noncovalent Interactions in Asymmetric Hydroformylation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17079–17092.
- [32] Lee, E.; Huang, Y.; Kim, Y. B.; Kim, D.; Chang, S. Enantioselective Access to Spirolactams via Nitrenoid Transfer Enabled by Enhanced Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6363–6369.
- [33] Dhankhar, J.; Hofer, M. D.; Linden, A.; Čorić, I. Site-Selective C–H Arylation of Diverse Arenes Ortho to Small Alkyl Groups. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205470.
- [34] Hirata, Y.; Sekine, D.; Kato, Y.; Lin, L.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. Cobalt(III)/Chiral Carboxylic Acid-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Benzothiadiazine-1-oxides via C–H Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205341.
- [35] Lin, Z.; Dhawa, U.; Hou, X.; Surke, M.; Yuan, B.; Li, S.-W; Liou, Y.-C; Johansson, M. J.; Xu,

- L.-C; Chao, C.-H; Hong, X.; Ackermann, L. Electrocatalyzed direct arene alkenylations without directing groups for selective late-stage drug diversification. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 4224.
- [35] Abe, R.; Nagashima, Y.; Tanaka, J.; Tanaka, K. Room Temperature Fluoranthene Synthesis through Cationic Rh(I)/H₈-BINAP-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition: Unexpected Acceleration due to Noncovalent Interactions. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 1604–1613.

4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd 触媒
を用いるハロゲン化アリールとカルボン酸による
可視光駆動型 C-O クロスカップリング反応の開発

2-1 諸言

2-1-1. C–O クロスカップリング反応の概要

遷移金属錯体触媒を用いるクロスカップリング反応は、複雑な分子骨格を短工程で構築する合成化学的価値の高い手法である。その中でも炭素–ヘテロ原子結合を形成するクロスカップリング反応は、分子内に酸素や窒素等のヘテロ原子を高効率的に導入できるため特に有用性が高い (Figure 2.1.1)。

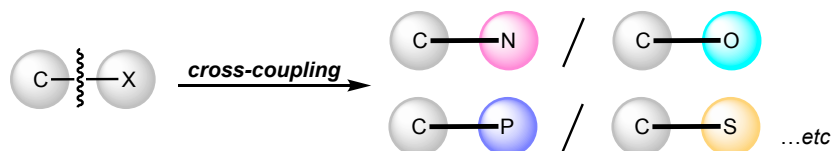


Figure 2.1.1. Cross-coupling reactions for formation of the C-heteroatom bonds.

アルキルエーテル等の $C(sp^3)$ –O 結合は、ハロゲン化アルキルと酸素求核剤を用いる求核付加反応によって容易に構築できる。一方で、アリールエーテル等の $C(sp^2)$ –O 結合形成反応へ同様の手法は適用できない。これらの高効率的合成法として Cu 触媒を用いる Ullman カップリング反応や^[1a]、Pd 触媒を用いる Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応が開発されてきた^[1b]。これは、容易に入手可能なハロゲン化アリールと、アルコール求核剤から、直接的に $C(sp^2)$ –O 結合形成を可能とする手法として有用であり、現在広く用いられている。

本クロスカップリング反応は、ハロゲン化アリールが遷移金属中心に酸化的付加し、アルコキシドによる配位子交換の後に還元的脱離が進行することで生成物が得られ、触媒サイクルを形成する (Figure 2.1.2)^[2]。

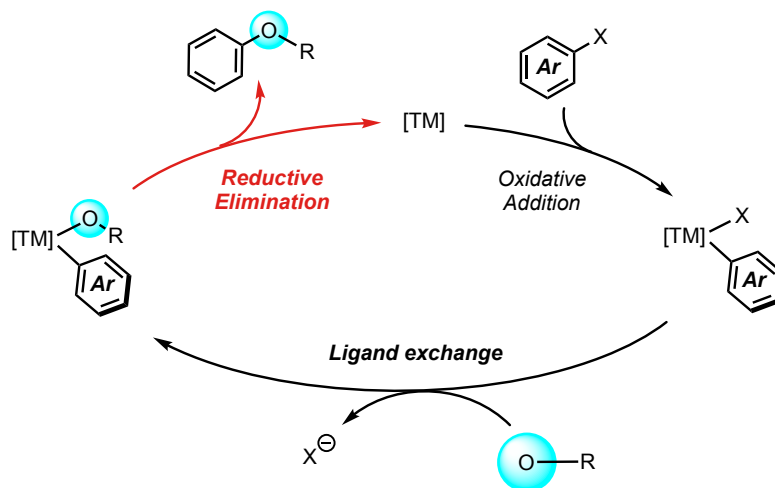


Figure 2.1.2. Catalytic cycle of cross-coupling reactions.

アルコール (ROH) 等の酸素求核剤は、炭素や窒素求核剤と比較して求核性が乏しく、配位子交換および還元的脱離が不利となることが知られる。特にアリールエーテルの還元的脱離は、Buchwald や Hartwig らによって詳細に調べられており、アルコキシド配位子がアリール配位子へ求核付加する形式で進行する (Figure 2.1.3)^[3]。一般に C-O 結合の還元的脱離が律速段階になりやすく、これは酸素求核剤の求核性およびアリール基の電子的性質に依存する。

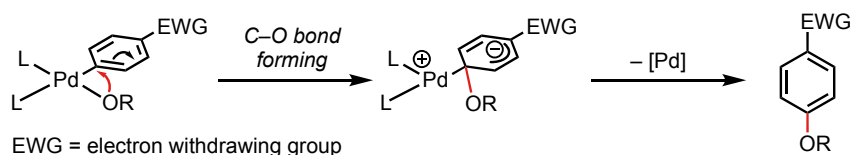


Figure 2.1.3. Proposed reaction mechanism of reductive elimination of aryl ethers.

また電気陰性度の大きな酸素原子と金属との結合はイオン結合性が大きく、酸素-金属結合は炭素-金属結合より大きな結合エネルギーをもつことが知られる。そのため、炭素-酸素結合を形成するクロスカップリング反応は熱力学的にも不利であると考えられる^[4]。

C-O 結合は多くの天然化合物や医薬品、機能性分子に含まれる極めて重要な構造である。特にアリールエステル骨格は、アスピリンをはじめとする多くの生理活性物質に含まれる重要な骨格であり、その合成法の開発は意義深い (Figure 2.1.4)^[5]。

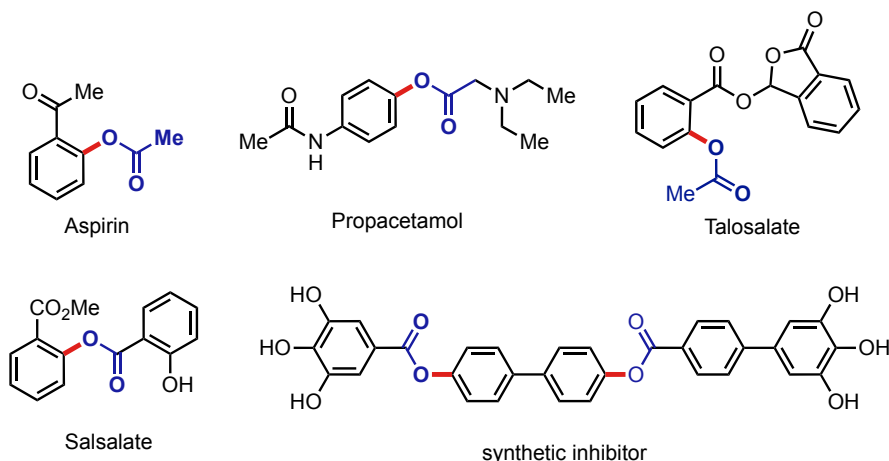


Figure 2.1.4. Pharmaceuticals containing of aryl ester moieties.

これらのアリールエステルを合成する手法は古くから知られ、カルボン酸を原料として用いるエステル化反応、エステル交換反応が多く用いられてきた^[6a-d]。一方で、従来の手法は強酸性または強塩基性条件のような過酷な反応条件を必要とする点が課題であり、官能基許容性が乏しい。またケトン为原料として用いる Baeyer-Villiger 酸化反応によっても合成できるが、反応の位置選択性が基質の転位能に依存するため、単一の生成物を得ることが

困難である^[6e,f]。これらの課題を解決する手法の1つとして、遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応が研究され、これまでに Chan-Lam-Evans 型カップリング反応^[7a-d]、C-H カルボキシ化 / カルボニル化反応等^[7d-m] のアリールエステルの合成法が種々開発されてきた (Figure 2.1.5)。

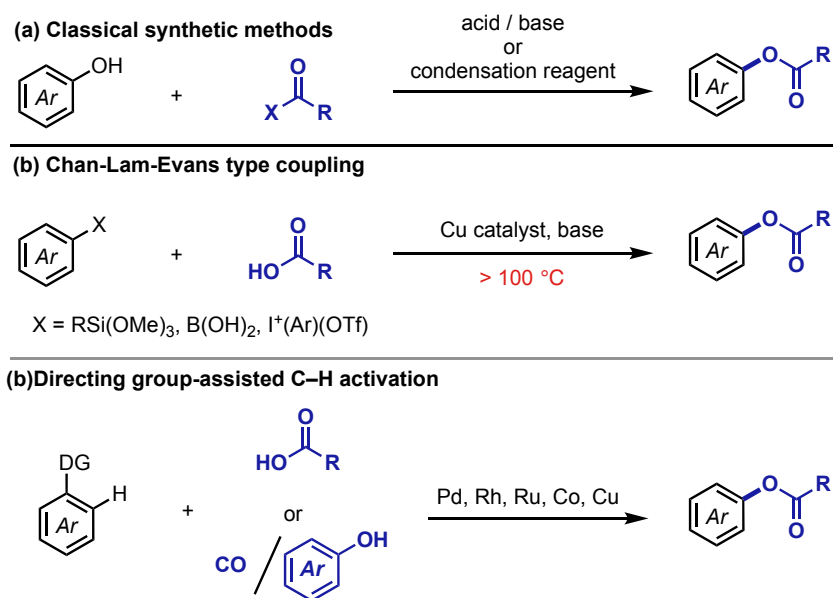


Figure 2.1.5. Conventional synthetic strategies for aryl esters.

以上の例は、有機ケイ素化合物やホウ素化合物、配向基を有する基質等を用いる手法である。それに対し、ハロゲン化アリールのような安価かつ入手容易な基質からアリールエステルを高効率的に与える手法の開発は合成化学的価値が高いと考えられる。そこで、ハロゲン化アリールとカルボン酸を用いる C-O クロスカップリング反応が着目され、様々な研究がなされてきた。

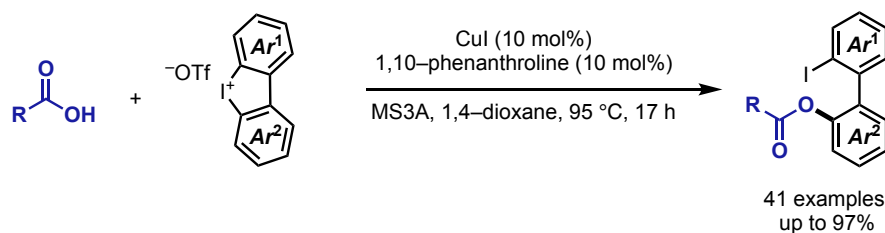
2-1-2. ハロゲン化アリールとカルボン酸による C-O クロスカップリング反応

アルコール (ROH) やカルボン酸 (RCOOH) 等の酸素求核剤は、炭素や窒素求核剤と比較して求核性が乏しく、配位子交換または還元的脱離が不利となる。特にカルボン酸を用いる場合には、カルボキシレートがアルコキシドと比較して求核性が乏しいため、還元的脱離が不利となり、律速段階であることが多い。そこで、これまで高温反応条件や二元触媒系を用いる反応設計により、還元的脱離を促進する手法が開発されてきた。

① 加熱条件下、遷移金属触媒を用いる反応設計

先駆的な報告例として、還元的脱離に対して高い反応性を有する Cu 触媒を用いた触媒的アリールエステルの合成反応が報告された。2017年に Zhang らは、触媒量の Cu と三価の

超原子価ヨウ素試薬であるジアリールヨードニウム塩によるアリールエステルの合成反応を報告している (Scheme 2.1.1)^[8]。



Scheme 2.1.1. Cu-catalyzed cross-coupling reaction of carboxylic acids and hypervalent iodines.

超原子価ヨウ素試薬が、Cu(I) に酸化的付加して Cu(III) 種を形成した後、配位子交換反応、還元的脱離を経てアリールエステルが生成する反応機構が提唱されている (Figure 2.1.6)。一般に、Cu(III) 錯体は還元的脱離に高い反応性を示すが、Cu(I) は酸化的付加に対して触媒活性が低いことが知られる^[9]。すなわち、本反応は酸化的付加に対し高反応性の超原子価ヨウ素試薬にのみ適用でき、ハロゲン化アリールへは適用できないと考えられる。

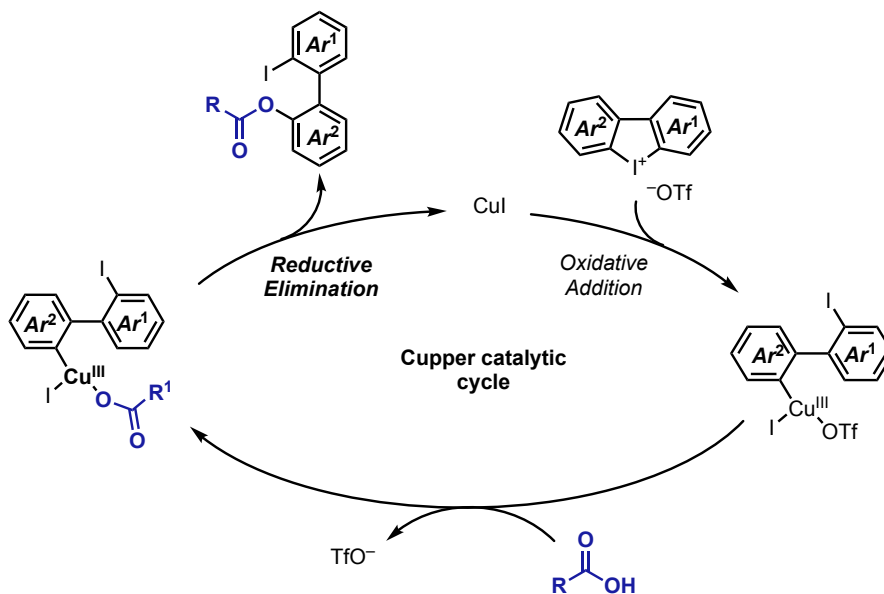
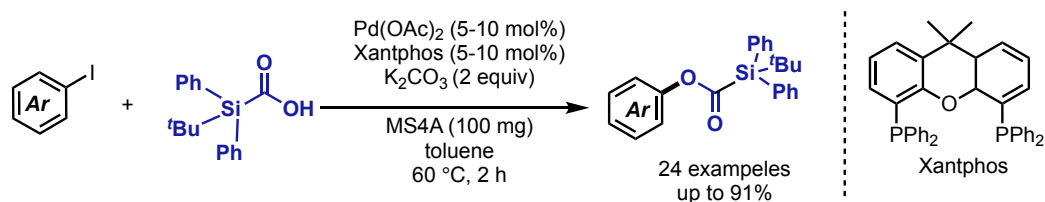


Figure 2.1.6. Proposed reaction mechanism.

これに対して、より安価かつ取り扱い容易なハロゲン化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応は、アリールエステルの高効率的合成手法となる。そこで Cu より酸化的付加に対して高活性な Pd 触媒を用いる反応設計がなされてきた。

2018 年に Fu らは、触媒量の Pd(OAc)₂ と Xantphos 存在下、求核性の高いシラカルボン酸を用いるヨウ化アリールとのクロスカップリング反応を報告した (Scheme 2.1.2)^[10]。



Scheme 2.1.2. Pd-catalyzed C–O cross-coupling reaction of aryl iodides and silacarboxylic acids.

本反応は電子供与性のシリル基を有する特殊なカルボン酸を用いることで、還元的脱離が促進させられる触媒反応設計である。そのため *tert*-ブチル基やメトキシ基のような電子供与基、エステル基やトリフルオロメチル基のような電子求引基を有する幅広いヨウ化アリールに対し、良好な収率で反応が進行する。本反応の反応機構は以下のように提唱されている (Figure 2.1.7)。まず、Pd(0) に対しハロゲン化アリールが酸化的付加して生じる L-Pd(Ar)(I) 種に対し、カルボン酸が配位子交換することで Pd(Ar)(OOCR) 種を生成する。本中間体から還元的脱離が進行し、アリールエステルが生成することで触媒サイクルを形成する。

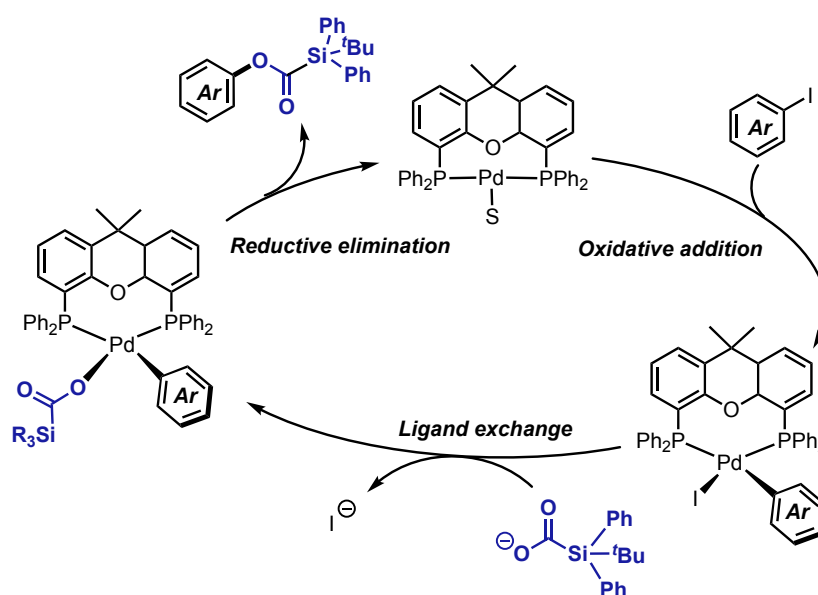
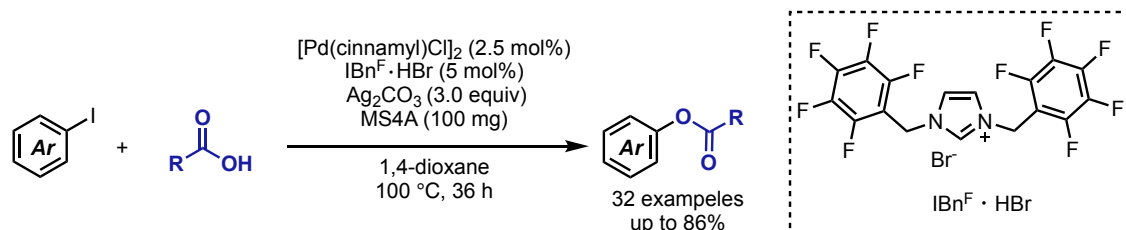


Figure 2.1.7. Proposed reaction mechanism.

本反応は、シラカルボン酸と比較して求核性の乏しいアルキルおよびアリールカルボン酸へ適用されておらず、求核性の高いカルボン酸を用いることで還元的脱離を促進することが、本反応設計の鍵であると考えられる。

もう一方のアプローチとして、Pd 触媒と酸化剤である Ag 塩を化学量論量用いる反応設計が知られている。2018 年に伊丹らは、電子求引性のフッ素原子を導入した NHC 配位

子を有する Pd 触媒と化学量論量の Ag 塩を用いることで、脂肪族および芳香族カルボン酸とヨウ化アリーのクロスカップリング反応を報告した (Scheme 2.1.3)^[11]。



Scheme 2.1.3. Pd-catalyzed C–O cross-coupling reaction of aryl iodides and carboxylic acids.

塩基の検討の結果、 Ag_2CO_3 以外の炭酸塩では反応が進行しないことが確認されており、反応系中に存在する化学量論量の Ag 塩が触媒反応を促進していると考えられる。基質適用範囲に関して、電子豊富なハロゲン化アリールほど反応性が高く、メシチル基などの立体的に嵩高いヨウ化アリールや、メトキシ基などの電子供与基を有するヨウ化アリールに関して反応が円滑に進行する。その一方で、エステルやクロロ基など電子求引基を有するヨウ化アリールでは、反応がほとんど進行しない。カルボン酸の基質適用範囲においても同様に、電子豊かつ求核性が高いものが良好な収率でカップリング生成物を与える傾向がある。特に求核性が中程度で、立体的に嵩高い MesCO_2H などのアリールカルボン酸では、収率が低下することが報告されている (Figure 2.1.8)。

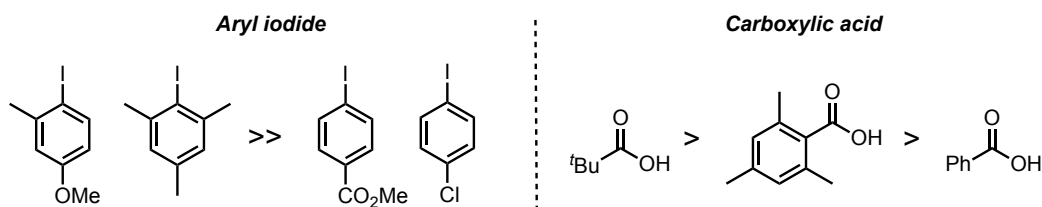
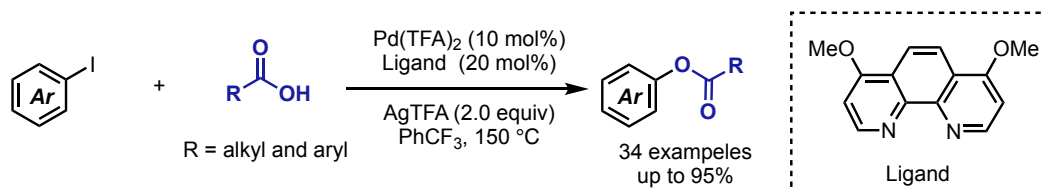


Figure 2.1.8. Substrate scope for aryl iodides and carboxylic acids.

2019年に Huang らは、電子供与基を有する 1,10-フェナントロリン配位子と Pd 触媒を用いる触媒反応系を報告している (Scheme 2.1.4)^[12]。



Scheme 2.1.4. Pd catalyzed cross-coupling reaction of aryl iodides and carboxylic acids.

過酷な反応条件を必要とするものの、従来の触媒系では低収率であったエステル基等の電子求引基を有するヨウ化アリールにおいても反応が円滑に進行している。また、その他の

幅広い電子的性質を示すヨウ化アリールについても適用可能であることが示されている。従来の触媒系と比較して、カルボン酸の基質適用範囲も広く、求核性の乏しい安息香酸を用いた場合でも反応が円滑に進行する。特に、エステル基のような電子求引基を有する安息香酸誘導体を用いた場合においても、中程度の収率でアリールエステルを得ている。その一方で臭化アリール、塩化アリールへは適用できないことが報告されている。

本反応の想定反応機構として、Pd(0)/Pd(II)、または Pd(II)/Pd(IV) サイクルの両反応経路が考えられるが、理論計算からいずれの経路も可能性は低いことがわかっている (Figure 2.1.9a)。一方で、Pd(I)-Pd(I) の二核錯体が反応系中で生成し、これを活性種とする Pd(I)/Pd(III) サイクルを提唱している。理論計算から、この経路で反応が進行する場合において Pd(0)/Pd(II) および Pd(II)/Pd(IV) サイクルと比較して大きく活性化エネルギーが低下することが示唆されている (Figure 2.1.9b)。伊丹らの触媒系と同様に Ag 塩を添加しない条件では反応が進行しないことから、Ag 塩の存在下 Pd(IV) または Pd(III) のような高原子価の Pd 種が活性種となり、還元的脱離を促進している可能性を示唆している。

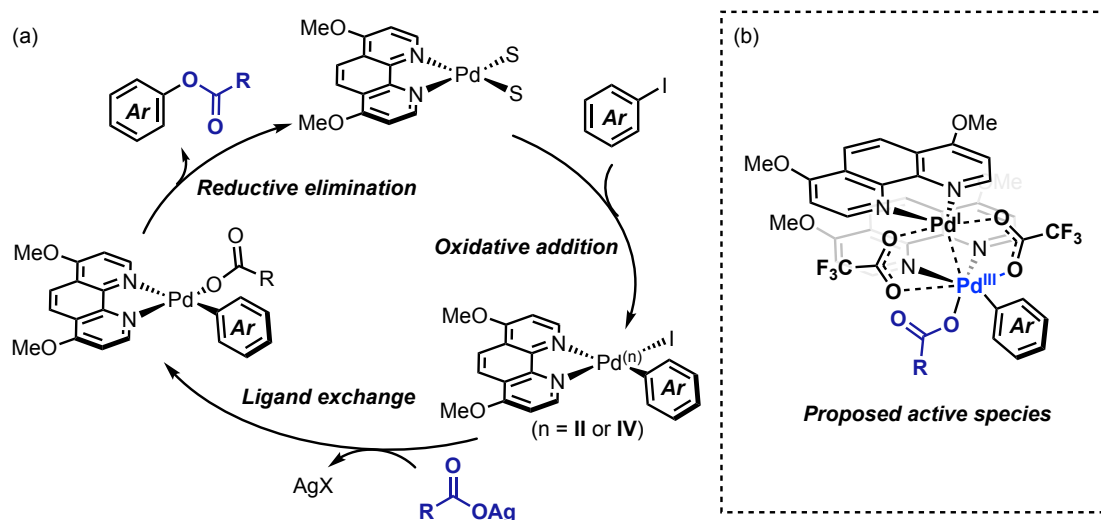


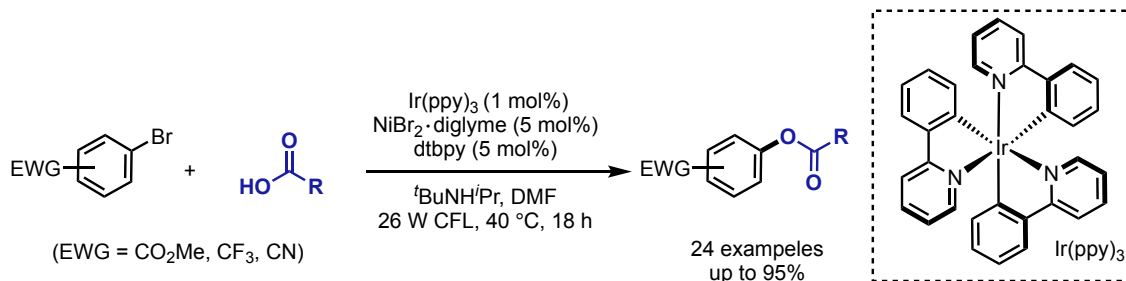
Figure 2.1.9. Proposed reaction mechanism.

以上のように Cu や Pd 触媒を用いる触媒系では、過酷な反応条件下、基質および配位子の電子的性質を利用して還元的脱離を促進する触媒反応設計に限定されている。これら以外の遷移金属触媒として、Ni 触媒と亜鉛還元剤を併用する触媒系^[13a]や、高温反応条件下で Au 触媒を用いる触媒系^[13b]も報告されている。

一方で金属還元剤や高温条件に代え、光増感剤共存下で青色光照射する条件を用いる触媒反応系が報告されている。

② 遷移金属触媒-光増感剤を用いる二元触媒系による C-O クロスカップリング反応

2017 年に MacMillan らは、Ni-dtbpy 触媒と光増感剤を用いて可視光照射下、電子求引基を有する臭化アリアルとカルボン酸とのクロスカップリング反応を報告した (Scheme 2.1.5)^[14]。



Scheme 2.1.5. C–O cross coupling reaction using dual catalytic system.

本反応に対して詳細な反応機構解析が行われており、光増感剤の三重項エネルギーが高いほど、クロスカップリング生成物を高収率で与える傾向がある。また想定中間体である bpy-Ni(Ar)(OAc) 種を反応系中で合成し、光増感剤共存下で青色光照射することで還元的脱離が円滑に進行し、アリアルエステルが生成することがわかっている。これらの結果から、光増感剤から bpy-Ni(Ar)(OAc) 種へエネルギー移動することで、三重項励起状態 (T₁) の Ni(II)* を形成し、これを活性種として還元的脱離反応が進行する反応機構が提唱された (Figure 2.1.10)^[14]。加えて、Chen らによる理論計算を用いた詳細な反応機構解析から、三重項励起状態の Ni(II)* は Ni 中心からビピリジン配位子へ電荷移動した MLCT (Metal-to-Ligand Charge Transfer) 性を帯びており、電子不足な Ni 中心が形成されることでアリアルエステルの還元的脱離が促進されることが示唆されている^[15]。一方で、Hadt らは実験および理論計算による反応機構解析を行っており、反応系中にて高原子価の Ni(III) 種が生じている可能性も否定できないとしている^[16]。

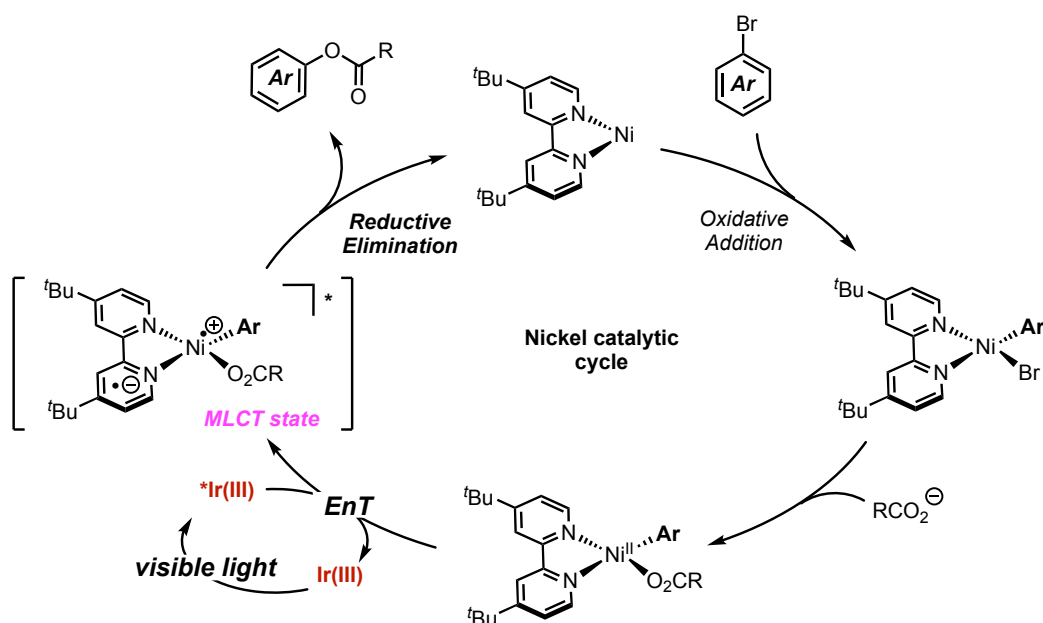
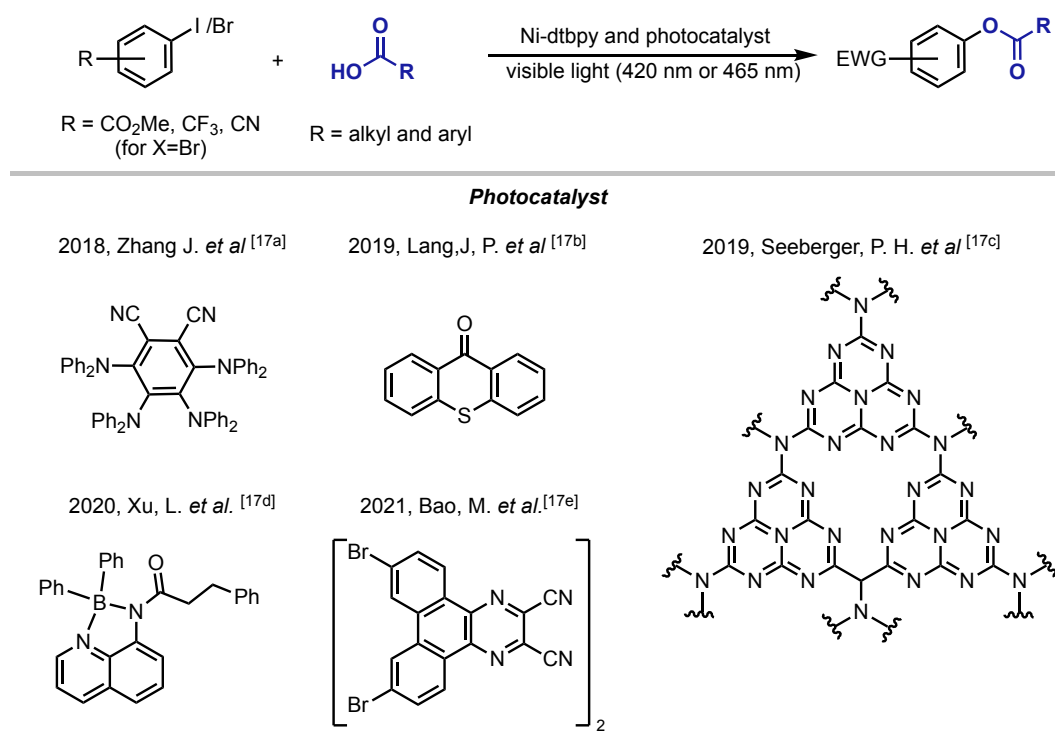


Figure 2.1.10. Proposed reaction mechanism.

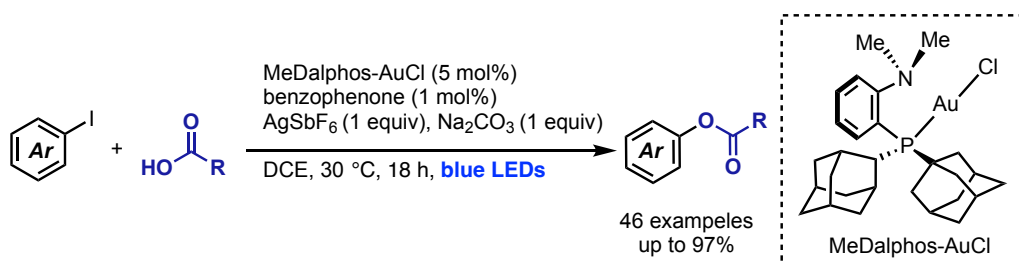
この報告を皮切りに Ni 触媒、ピペリジン等の窒素系配位子と種々の光増感剤を組み合わせる触媒反応設計が複数報告された (Figure 2.1.11)^[17a-e]。これらの触媒反応系ではシアノ基、エステル基やトリフルオロメチル基のような電子求引基を有するヨウ化アリールおよび臭化アリールを用いた場合に高い収率で目的物を与えるが、電子供与基を有する臭化アリールに対しては触媒活性が大きく低下する傾向がある。すなわち、これらの Ni 触媒と光増感剤を用いる触媒反応設計では、酸化的付加が不利になるため基質適用範囲が電子不足な臭化アリール限定的となっている。

**Figure 2.1.11.** Dual catalytic system for C–O cross-coupling reaction.

これら以外にも、共有結合性有機構造体 (COF)^[17f-h]、不均一系^[17i]、Ni 触媒のみを用いる触媒系^[17j-m] や電気化学的手法を用いる触媒系^[17n, o]も報告されている。

これまで報告された二元触媒系の多くは Ni 触媒と光増感剤を用いる反応系であるが、近年、Au 触媒を用いる触媒反応系も報告されている。しかし、この触媒系では基質適用範囲がヨウ化アリールに限定され、酸化的付加に対する触媒活性が低いと考えられる。

2023 年に Xia らは、MeDalpos–Au(I) 触媒と光増感剤の二元触媒系によるヨウ化アリールとカルボン酸の可視光駆動型 C–O クロスカップリング反応を報告している (Scheme 2.1.6)^[18]。



Scheme 2.1.6. C–O cross-coupling reaction catalyzed by Au(I) and photosensitizer system.

実験的手法および理論計算による反応機構解析により、以下の反応機構が提唱された (Figure 2.2.12)。Au(I) 中心にヨウ化アリールが酸化的付加し、カルボキシレートとの配位子交換により Au(III)(Ar)(O₂CR) 錯体を形成する。光増感剤であるベンゾフェノンから Au(III) 中間体へエネルギー移動して三重項励起状態の Au(III)* 種を生じ、これが活性種となり還元的脱離が進行すると想定されている。著者らは理論計算を用いた反応機構解析を行っており、三重項励起状態を経由する反応経路では基底状態を経由する場合と比較して大幅に活性化エネルギーが低下することがわかっている。

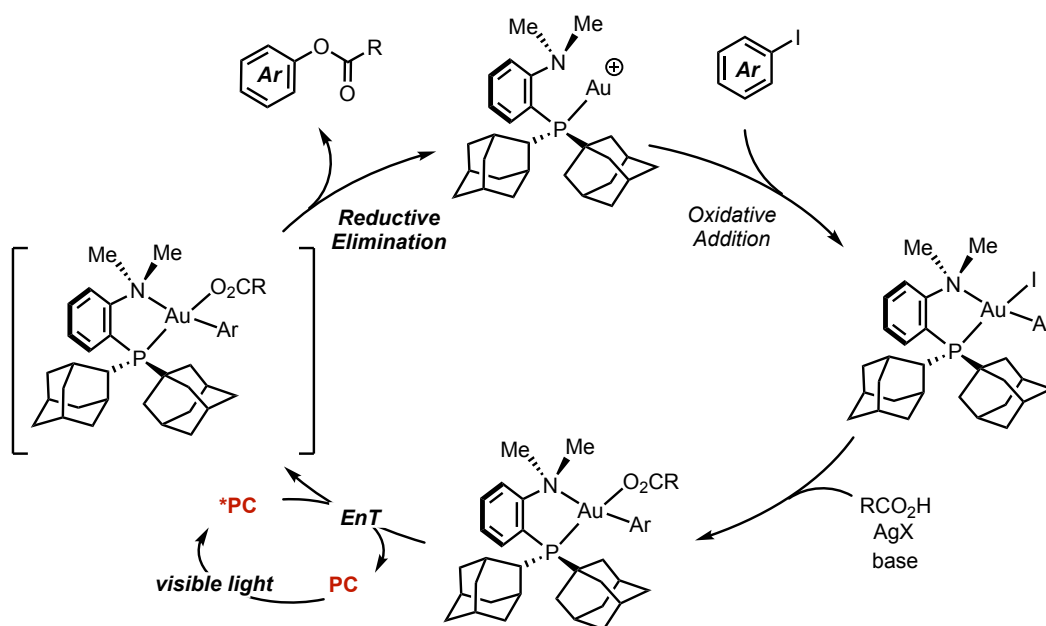


Figure 2.1.12. Proposed reaction mechanism.

以上のように遷移金属触媒によるハロゲン化アリールとカルボン酸との C–O クロスカップリング反応は、① 高温反応条件を用いる または、② 光増感剤共存下で光照射することにより反応系中で電子不足な金属中心を発生させる という 2 つのアプローチが取られてきた。一方で、ハロゲン化アリールの基質適用範囲に関しては、酸化的付加へ高反応性を示すヨウ化アリール、電子求引基をもつ臭化アリールに限定されている。

以上の先行研究からハロゲン化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応において、電子豊富な臭化アリールや塩化アリール等の幅広いハロゲン化アリールに適用するには、酸化的付加と還元的脱離の両過程を促進する触媒反応設計が必要である。このような高活性触媒は、ハロゲン化アリールとカルボン酸を用いたクロスカップリング反応のみならず、その他のクロスカップリング反応をはじめとする様々な反応に対しても応用可能と期待できることから、その開発は意義深いと考えられる。

[References]

- [1] (a) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971. (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.
- [2] (a) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097. (b) Zhang, H.; Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed C–O Cross-Coupling of Primary Alcohols. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1580–1583.
- [3] Widenhoefer, R. A.; Zhong, H. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6787–6795.
- [4] Hartwig, J. F. Electronic Effects on Reductive Elimination To Form Carbon–Carbon and Carbon–Heteroatom Bonds from Palladium(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936–1947. artwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936–1947.
- [5] (a) Kouznetsov, V. V. Exploring acetaminophen prodrugs and hybrids: a review. *RSC Adv.*, **2024**, *14*, 9691.
 (b) Liu, Y.; Majhi, P. K.; Song, R.; Mou, C.; Hao, L.; Chai, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. Carbene-catalyzed dynamic kinetic resolution and asymmetric acylation of hydroxyphthalides and related natural products. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3859–3863
 (c) Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. A Survey of the Structures of US FDA Approved Combination Drugs. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4265–4311
 (d) Turrado, C.; Puig, T.; García-Cárceles, J.; Artola, M.; Benhamú, B.; Ortega-Gutiérrez, S.; Relat, J.; Oliveras, G.; Blancafort, A.; Haro, D.; Marrero, P. F.; Colomer, R.; López-Rodríguez, M. L. New synthetic inhibitors of fatty acid synthase with anticancer activity. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5013–5023.
- [6] (a) Won, J.-E.; Kim, H.-K.; Kim, J.-J.; Yim, H.-S.; Kim, M.-J.; Kang, S.-B.; Chung, H.-A.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J. Effective esterification of carboxylic acids using (6-oxo-6H-pyridazin-1-yl)phosphoric acid diethyl ester as novel coupling agents. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12720. (b) Eshghi, H.; Rafei, M.; Karimi, M. H. P₂O₅/SiO₂ as an Efficient Reagent for Esterification of Phenols in Dry media. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 771–774. (c) Ueda, M.; Oikawa, H. 1,2-Benzisoxazol-3-yl diphenyl phosphate: a new, reactive activating agent for the synthesis of amides, esters, and peptides via condensation. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 760–763. (d) Funasaka, S.; Mukaiyama, T. A Versatile, Practical, and Inexpensive Reagent, Pyridine-3-carboxylic Anhydride (3-PCA), for Condensation Reactions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 148. (e) Olah, G. A.; Wang, Q.; Trivedi, N. J.; Surya Prakash, G. K. Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones to Esters with Sodium Percarbonate/Trifluoroacetic Acid. *Synthesis* **1991**, *1991*, 739–740. (f) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. Baeyer–Villiger Oxidations in Ionic Liquids. A Facile Conversion of Ketones to Esters and Lactones. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 248–249.

- [7] (a) Luo, F.; Pan, C.-D.; Qian, P.-C.; Cheng, J. Copper(II)-Catalyzed Esterification of Arenecarboxylic Acids with Aryl- and Vinyl-Substituted Trimethoxysilanes. *Synthesis* **2010**, *12*, 2005–2010. (b) Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Liu, L. Pd-catalysed decarboxylative Suzuki reactions and orthogonal O-arylation of aromatic carboxylic acids. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 677–679. (c) Zhang, L.; Zhang, G.; Zhang, M.; Cheng, J. Cu(OTf)₂-Mediated Chan–Lam Reaction of Carboxylic Acids to Access Phenolic Esters. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7472–7474. (d) Bhattarai, B.; Tay, J.-H.; Nagorny, P. Thiophosphoramides as Cooperative Catalysts for Copper-Catalyzed Arylation of Carboxylates with Diaryliodonium Salts. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5398–5401. (e) Krylov, I. B.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C–O bond formation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 92–146. (d) Bras, J. L.; Muzart, J. C–O Bonds from Pd-Catalyzed C(sp³)–H Reactions Mediated by Heteroatomic Groups. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *10*, 1176–1203. (f) Lan, J.; Xie, H.; Lu, X.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. Co(II)-Catalyzed Regioselective Cross-Dehydrogenative Coupling of Aryl C–H Bonds with Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4279–4282. (g) Wang, F.; Hu, Q.; Shu, C.; Lin, Z.; Min, D.; Shi, T.; Zhang, W. Copper-Catalyzed Direct Acyloxylation of C(sp²)-H Bonds in Aromatic Amides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3636–3639. (h) Lin, C.; Chen, Z.; Liu, Z.; Zhang, Y. Direct ortho-Acyloxylation of Arenes and Alkenes by Cobalt Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 519–532. (i) Chen, M.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of aromatic C-H bonds of N-alkylanilines with CO and alcohols for the synthesis of o-aminobenzoates. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1258–1263. (j) Lang, R.; Shi, L.; Li, D.; Xia, C.; Li, F. A General Method for Palladium-Catalyzed Direct Carbonylation of Indole with Alcohol and Phenol. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4130–4133. (k) Lang, R.; Wu, J.; Shi, L.; Xia, C.; Li, F. Regioselective Rh-Catalyzed Direct Carbonylation of Indoles to Synthesize Indole-3-carboxylates. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12553–12555. (l) hang, H.; Liu, D.; Chen, C.; Liu, C.; Lei, A. Palladium-Catalyzed Regioselective Aerobic Oxidative C-H/N-H Carbonylation of Heteroarenes under Base-Free Conditions. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 9581–9585. (m) Houlden, C. E.; Hutchby, M.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Tyler, S. N. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. Room-Temperature Palladium-Catalyzed C-H Activation: ortho-Carbonylation of Aniline Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830–1833.
- [8] Xie, H.; Yang, S.; Zhang, C.; Ding, M.; Liu, M.; Guo, J.; Zhang, F. Copper-Catalyzed Selective Diphenylation of Carboxylic Acids with Cyclic Diaryliodonium Salts. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5250–5262.
- [9] Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; Shurtleff, V. W.; MacMillan, D. W. C. Switching on elusive organometallic mechanisms with photoredox catalysis. *Nature* **2015**, *524*, 330–334.

- [10] Liang, J. Y.; Shen, S. J.; Xu, X. H.; Fu, Y. L. Synthesis of Aryl Silacarboxylates via Palladium-Catalyzed C–O Bond Formation of Silacarboxylic Acids and Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6627–6631.
- [11] Kitano, H.; Ito, H.; Itami, K. Palladium-Catalyzed Esterification of Carboxylic Acids with Aryl Iodides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2428–2432.
- [12] Li, L.; Song, F. F.; Zhong, X.; Wu, Y. D.; Zhang, X. H.; Chen, J. A.; Huang, Y. Ligand-controlled C–O bond coupling of carboxylic acids and aryl iodides: experimental and computational insights. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 126–132.
- [13] (a) Sun, R.; Qin, Y.; Nocera, D. G. General Paradigm in Photoredox Nickel-Catalyzed Cross-Coupling Allows for Light-Free Access to Reactivity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9527–9533. (b) Chen, G.; Xu, B. Gold-Catalyzed C–O Cross-Coupling Reactions of Aryl Iodides with Silver Carboxylates. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6334–6339.
- [14] Welin, E. R.; Le, C.; Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; MacMillan, D. W. C. Photosensitized, energy transfer-mediated organometallic catalysis through electronically excited nickel(II). *Science* **2017**, *355*, 380–385.
- [15] Ma, P.; Wang, S.; Chen, H. Reactivity of Transition-Metal Complexes in Excited States: C–O Bond Coupling Reductive Elimination of a Ni(II) Complex Is Elicited by the Metal-to-Ligand Charge Transfer State. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1–6.
- [16] Cagan, D. A.; Bím, D.; Silva, B.; Kazmierczak, N. P.; McNicholas, B. J.; Hadt, R. G. Elucidating the Mechanism of Excited-State Bond Homolysis in Nickel–Bipyridine Photoredox Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6516–6531.
- [17] (a) Lu, J.; Pattengale, B.; Liu, Q.; Yang, S.; Shi, W.; Li, S.; Huang, J.; Zhang, J. Donor–Acceptor Fluorophores for Energy-Transfer-Mediated Photocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13719–13725. (b) Zhu, D.-L.; Li, H.-X.; Xu, Z.-M.; Li, H.-Y.; Young, D. J.; Lang, J.-P. Visible light driven, nickel-catalyzed aryl esterification using a triplet photosensitizer thioxanthen-9-one. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2353–2359. (c) Pieber, B.; Malik, J. A.; Cavedon, C.; Gisbertz, S.; Savateev, A.; Cruz, D.; Heil, T.; Zhang, G.; Seeberger, P. H. Semi-heterogeneous Dual Nickel/Photocatalysis Using Carbon Nitrides: Esterification of Carboxylic Acids with Aryl Halides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9575–580. (d) Zu, W.; Day, C.; Wei, L.; Jia, X.; Xu, L. Dual aminoquinolate diarylboron and nickel catalysed metallaphotoredox platform for carbon-oxygen bond construction. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8273–8276. (e) He, M.; Yang, S.; Yu, X.; Bao, M. 7,10-Dibromo-2,3-dicyanopyrazinophenanthrene Aggregates as a Photosensitizer for Nickel-Catalyzed Aryl Esterification. *Synlett* **2022**, *33*, 1189–1193. (f) Jati, A.; Dam, S.; Kumar, S.; Kumar, K.; Maji, B. A π -conjugated covalent organic framework enables interlocked nickel/photoredox catalysis for light-harvesting cross-coupling reactions. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 8624–8634. (g) Fan, Y.; Kang, D. W.; Labalme, S.; Lin, W. A spirobifluorene-based

- covalent organic framework for dual photoredox and nickel catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 25074. (h) López-Magano, A.; Ortín-Rubio, B.; Imaz, I.; Maspoch, D.; Alemán, J.; Mas-Ballesté, R. Photoredox Heterobimetallic Dual Catalysis Using Engineered Covalent Organic Frameworks. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 12344–12354. (i) Dong, K.; Pezzetta, C.; Chen, Q.-C.; Kaushansky, A.; Agosti, A.; Bergamini, G.; Davidson, R.; Amirav, L. Nanorod Photocatalysts for C–O Cross-Coupling Reactions. *Chem CatChem* **2022**, *14*, e202200477. (j) Zhao, T.-T.; Qin, H.-N.; Xu, P.-F. Light-Promoted Nickel-Catalyzed C–O/C–N Coupling of Aryl Halides with Carboxylic Acids and Sulfonamides. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 636–641. (k) Luo, H.; Wang, G.; Feng, Y.; Zheng, W.; Kong, L.; Ma, Y.; Matsunaga, S.; Lin, L. Photoinduced Nickel-Catalyzed Carbon-Heteroatom Coupling. *Chem. - Eur. J.* **2023**, *29*, e202202385. (l) Li, R.; Yang, C.-X.; Niu, B.-H.; Li, L.-J.; Ma, J.-M.; Li, Z.-L.; Jiang, H.; Cheng, W.-M. Visible Light-Induced Ni-Catalyzed C–Heteroatom Cross-Coupling of Aryl Halides *via* LMCT with DBU to Access a Ni(I)/Ni(III) Cycle. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3847–3853. (m) Cavedon, C.; Gisbertz, S.; Reischauer, S.; Vogl, S.; Sperlich, E.; Burke, J. H.; Wallick, R. F.; Schrottke, S.; Hsu, W.-H.; Anghileri, L.; Pfeifer, Y.; Richter, N.; Teutloff, C.; Müller-Werkmeister, H.; Cambié, D.; Seeberger, P. H.; Vura-Weis, J.; van der Veen, R. M.; Thomas, A.; Pieber, B. Intraligand Charge Transfer Enables Visible-Light-Mediated Nickel-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202211433. (n) Bortnikov, E. O.; Semenov, S. N. Coupling of Alternating Current to Transition-Metal Catalysis: Examples of Nickel-Catalyzed Cross-Coupling. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 782–793. (o) Wei, L.; Wang, Z.-H.; Jiao, K.-J.; Liu, D.; Ma, C.; Fang, P.; Mei, T.-S. Esterification of Carboxylic Acids with Aryl Halides via the Merger of Paired Electrolysis and Nickel Catalysis. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15906–15913.
- [18] Wu, J.; Du, W.; Zhang, L.; Li, G.; Yang, R.; Xia, Z. Photosensitized Reductive Elimination of Gold(III) to Enable Esterification of Aryl Iodides with Carboxylic Acids. *JACS Au* **2024**, *4*, 3084–3093.

2-2. 4-ホスフィノアクリジン配位子の設計および合成

アクリジンは電子受容性および可視光吸収性に優れた分子骨格であり、機能性色素等のさまざまな分野に応用されている。特に福住らによって開発されたアクリジンの 9 位の炭素上にメシチル基を有するメシチルアクリジニウム塩 (Mes-Acr^+) は、可視光レドックス触媒として有機合成反応に広く用いられている。 Mes-Acr^+ は、可視光を吸収して励起されると、メシチル基および 9 位の炭素上にラジカルが局在化した長寿命の励起種を形成することが知られ、この光化学物性を活用した電子移動による有機分子の活性化が可能である (Figure 2.2.1a)^[1]。

そこで著者は、アクリジン骨格を導入した配位子を開発することで、可視光を高効率的に吸収できる遷移金属触媒、および本性質を利用した新たな光反応の開発が可能と着想した。本配位子を有する遷移金属錯体は可視光を吸収でき、電子豊富な遷移金属中心から電子受容性のアクリジン骨格へ電荷移動することで MLCT 状態を形成できると期待した。すなわち、励起状態において電子不足な遷移金属中心が形成される設計である (Figure 2.2.1b)。

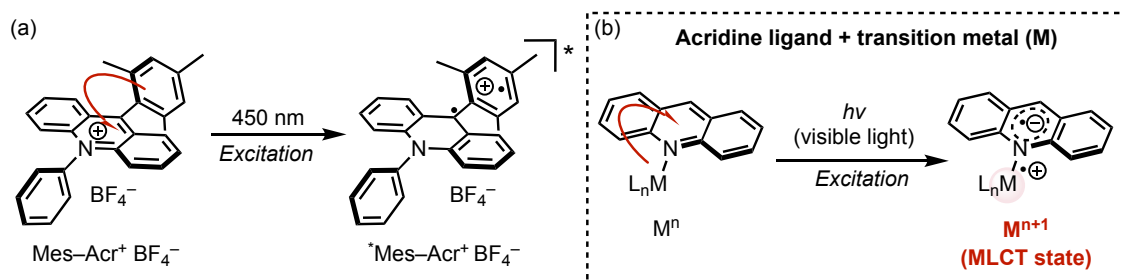


Figure 2.2.1. Photophysical property of the acridine moiety and ligand design for transition metal catalyst.

一方で、アクリジンは分子内に窒素原子を 1 つしかもたず、ピペリジンやフェナントロリンのように、遷移金属中心にキレート型配位できない。そのため、金属中心から容易に解離し、高効率的に遷移金属錯体を励起できないと考えた。そこで、アクリジン骨格の 4 位にホスフィノ基を導入した PN 型二座配位子とすれば、アクリジン部位が遷移金属中心へ強固に配位できる。またホスフィノ基は電子供与性が大きく、遷移金属中心を電子豊富にできるため、錯体自体の安定化と基底状態における高い触媒活性も期待できる (Figure 2.2.2)。

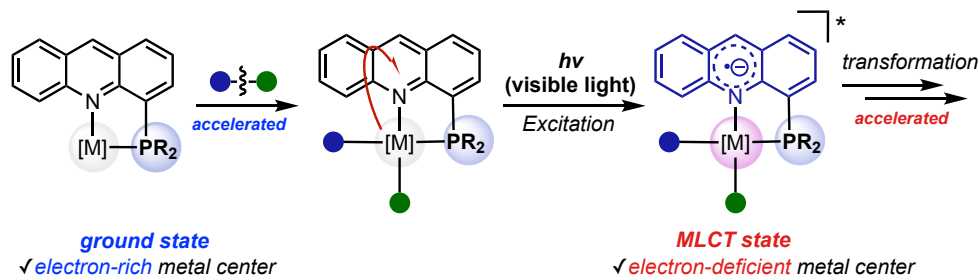
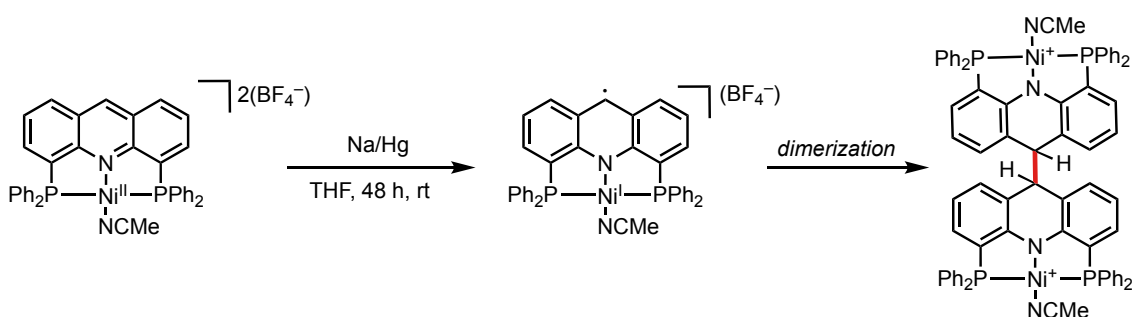


Figure 2.2.2. Ligand design and concept of this work.

本遷移金属錯体設計では、基底状態においては電子豊富な遷移金属中心を活用することで酸化付加を促進でき、一方で励起状態において電子不足な金属中心を活用することで還元的脱離を促進できると考えた。このような酸化付加と還元的脱離の両過程を促進できる触媒設計を活用した新たな可視光駆動型反応の開発が可能と期待し、本研究に着手した。

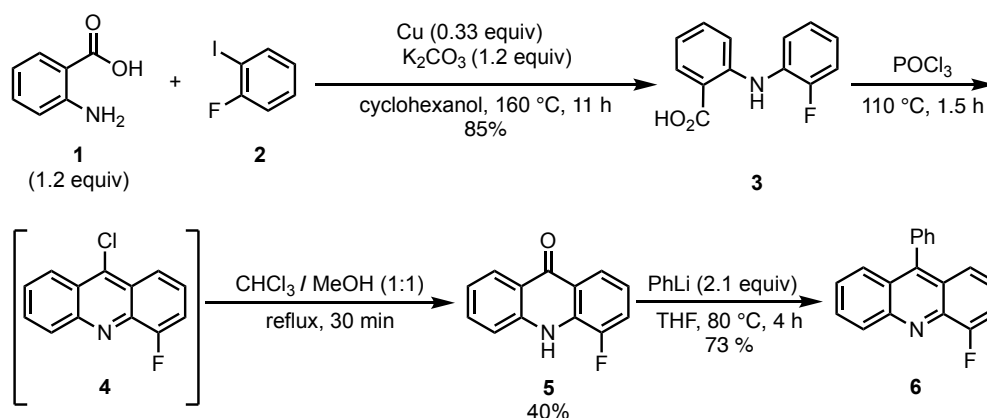
配位子設計を行う上で、メシチルアクリジニウムの例において示されたように光照射下、アクリジン骨格の 9 位にラジカルが局在化することに着目した。Milstein らは、アクリジンの 4 位と 5 位にホスフィノ基を導入した PNP ピンサー型金属錯体を合成している。本錯体を金属還元剤により一電子還元すると、アクリジン骨格の 9 位にラジカルが局在化し、錯体の二量化反応が進行することを報告している (Scheme 2.2.1)^[2]。



Scheme 2.2.1. Acridine-based PNP-pincer ligand and redox property of the Ni complex.

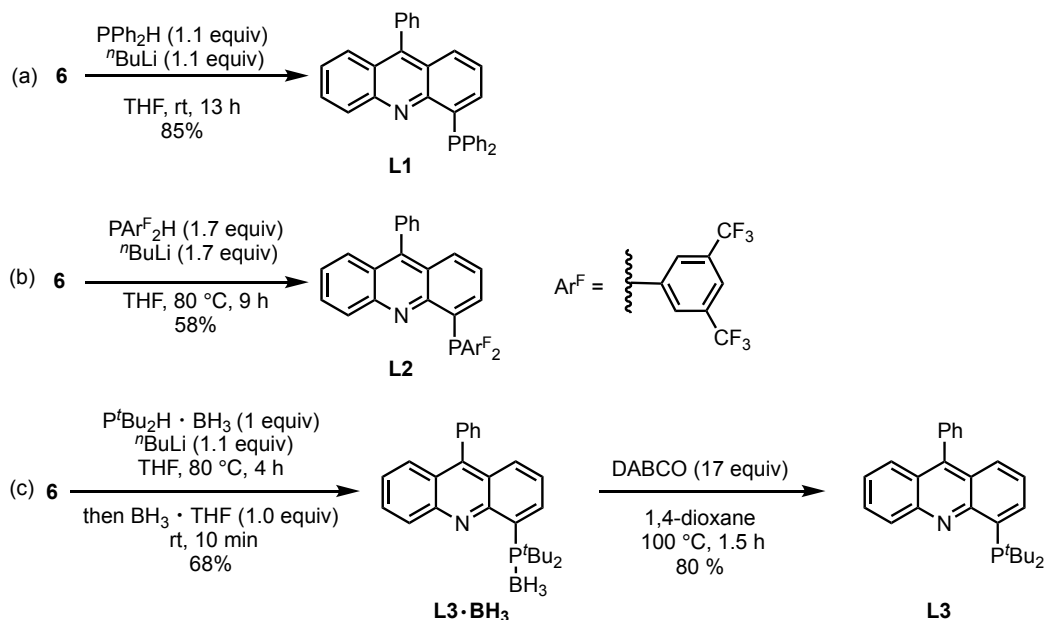
可視光を吸収し、MLCT 遷移によりアクリジンの 9 位にラジカルが局在化する本触媒設計において、上記の二量化反応が触媒の失活経路になると考えた。そこで、可視光照射下における錯体の安定性の向上とアクリジン部位の求電子性の向上を期待し、9 位に立体的に嵩高いアリアル基 (Ar) 基を導入することとした。上記の PNP ピンサー型アクリジン配位子は 1998 年に Haenel らにより合成されており、同様の経路にて 4-ホスフィノアクリジン配位子合成を行った^[3]。以下に 4-ホスフィノアクリジン配位子合成を示す。

まずアントラニル酸 (**1**) と 1-フルオロ-2-ヨードベンゼン (**2**) から触媒量の Cu(0) を用いる Ullman カップリングによりジアリアルアミン **3** を合成した。さらに POCl₃ による分子内 Friedel-Crafts アシル化反応により 4-フルオロ-9-クロロアクリジン (**4**) を生成した後、続く加水分解反応により 4-フルオロアクリドン (**5**) を合成した。さらに 2 当量の PhLi を用いてカルボニル基への求核付加反応を行い、9 位に Ph 基を導入した 4-フルオロ-9-フェニルアクリジン (**6**) を合成した (Scheme 2.2.2)。



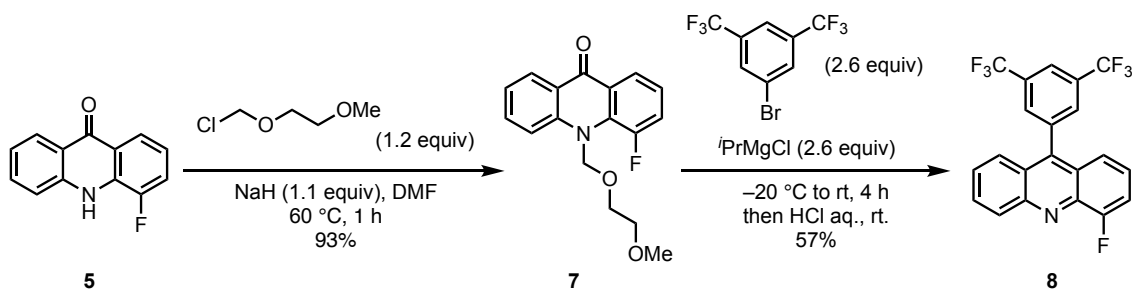
Scheme 2.2.2. Synthesis of 4-fluoro-9-phenylacridine (6).

6 にリチウムホスフィドを作用させ、フルオロ基を脱離基とする芳香族求核置換反応を行うことで、種々の電子的性質を示すホスフィノ基を導入した 4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1**–**L3** の合成を行った (Scheme 2.2.3)。6 に対して R₂PH と ⁿBuLi から発生させた LiPPh₂ および LiPAR^F₂ (Ar^F = 3, 5-(CF₃)₂C₆H₃) を作用させることで、**L1**、**L2** をそれぞれ合成した (Scheme 2.2.3a and 2.2.3b)。一方で、電子豊富な P^tBu₂ 基を導入した配位子は酸素に対して不安定であり、空気中での精製操作が困難であると考えた。そこで、P^tBu₂H·BH₃ と ⁿBuLi から発生させた LiP^tBu₂·BH₃ を 6 と反応させることで、空気中で安定なホスフィンボラン **L3**·BH₃ を得た。これに過剰の 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) を作用させることによりボランの脱保護を行い、**L3** を合成した (Scheme 2.2.3c)。



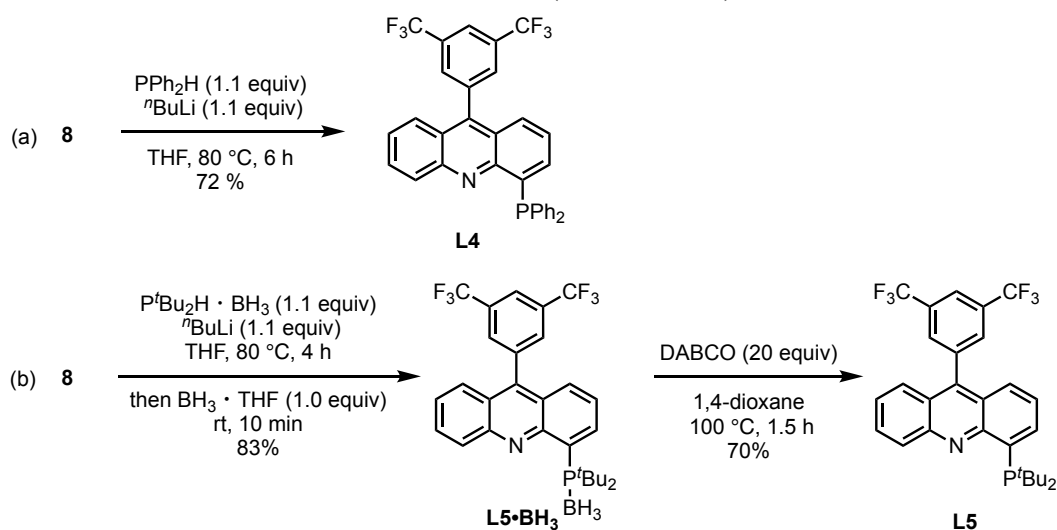
Scheme 2.2.3. Synthesis of 4-phosphinoacridine ligands **L1**–**L3**.

アクリジン骨格の 9 位に電子求引性の置換基を導入することで、アクリジン部位の電子受容性が向上すると着想し、9 位に Ar^{F} ($\text{Ar}^{\text{F}} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$) 基を導入した配位子前駆体の合成を行った (Scheme 2.2.4)。まず **5** に対して 2-methoxyethoxymethyl chloride を用いて N 上を保護した **7** を得た^[4]。**7** に対して ${}^i\text{PrMgCl}$ と 1-bromo-bis(3,5-trifluoromethyl)benzene から発生させた Grignard 試薬を反応させた後、HCl でメトキシエトキシメチル基を脱保護することで配位子前駆体 **8** を合成した。



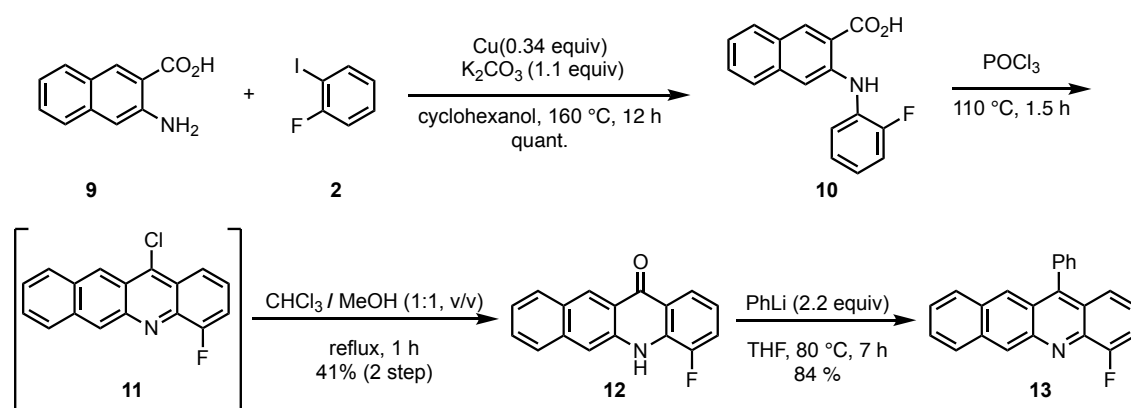
Scheme 2.2.4. Synthesis of 9-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-fluoroacridine (**8**).

この前駆体 **8** に対して LiPPh_2 を用いて PPh_2 基を導入し、**L4** を合成した (Scheme 2.2.5a)。また、 $\text{LiP}^t\text{Bu}_2\cdot\text{BH}_3$ を用い $\text{L5}\cdot\text{BH}_3$ を合成し、続く DABCO を用いたボランの脱保護により P^tBu_2 基を導入した **L5** の合成を行った (Scheme 2.2.5b)。



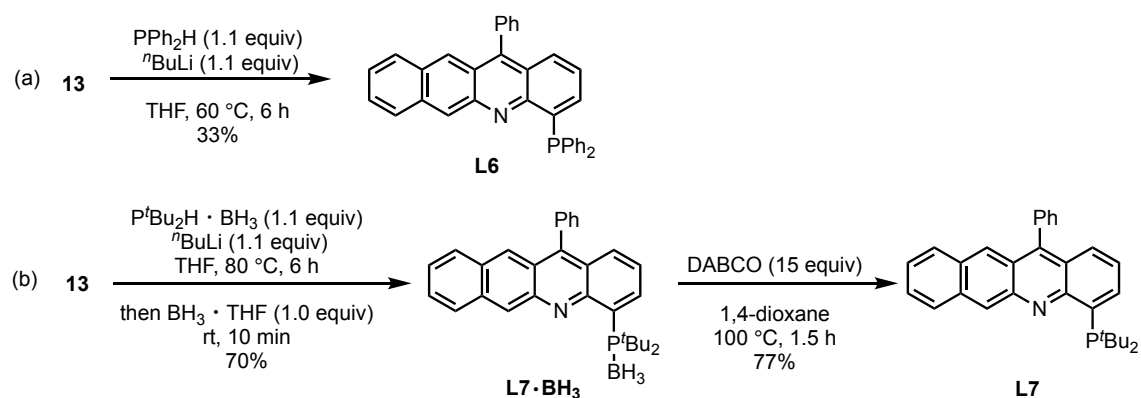
Scheme 2.2.5. Synthesis of 4-phosphinoacridine ligands **L4** and **L5**.

続いて、アクリジン部分の π 共役系の長さが触媒活性に与える影響を評価すべく、ベンゾアクリジン配位子 **L6**, **L7** の合成を行った (Scheme 2.2.6)。アントラニル酸 (**1**) に代えて 3-アミノ-2-ナフトエ酸 (**9**) を用い、アクリジン配位子 **L1** と同様の手法 (Scheme 2.2.2) を用いて、配位子前駆体 **13** までの合成を行った。



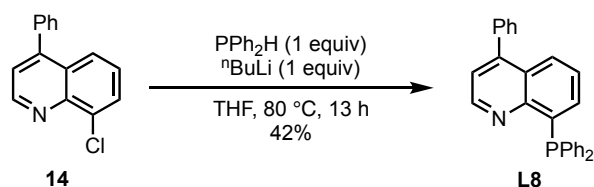
Scheme 2.2.6. Synthesis of 4-fluoro-12-phenylbenzo[*b*]acridine (**13**).

この前駆体 **13** に対して LiPPh₂ を用いて PPh₂ 基を導入し、**L6** を合成した (Scheme 2.2.7a)。また、Li^{*t*}Bu₂·BH₃ を用い **L7**·BH₃ を合成し、続く DABCO を用いたボランの脱保護により P^{*t*}Bu₂ 基を導入した **L7** の合成を行った (Scheme 2.2.7b)。



Scheme 2.2.7. Synthesis of 4-phosphinobenzoacridine ligands **L6** and **L7**.

最後にアクリジン配位子およびベンゾアクリジン配位子との比較検討のため、 π 共役系を縮小したキノリン配位子の合成を行った。4-フェニル-8-クロロキノリン (**14**) に対して LiPPh₂ を用いて PPh₂ 基を導入した **L8** を合成した (Scheme 2.2.8)。



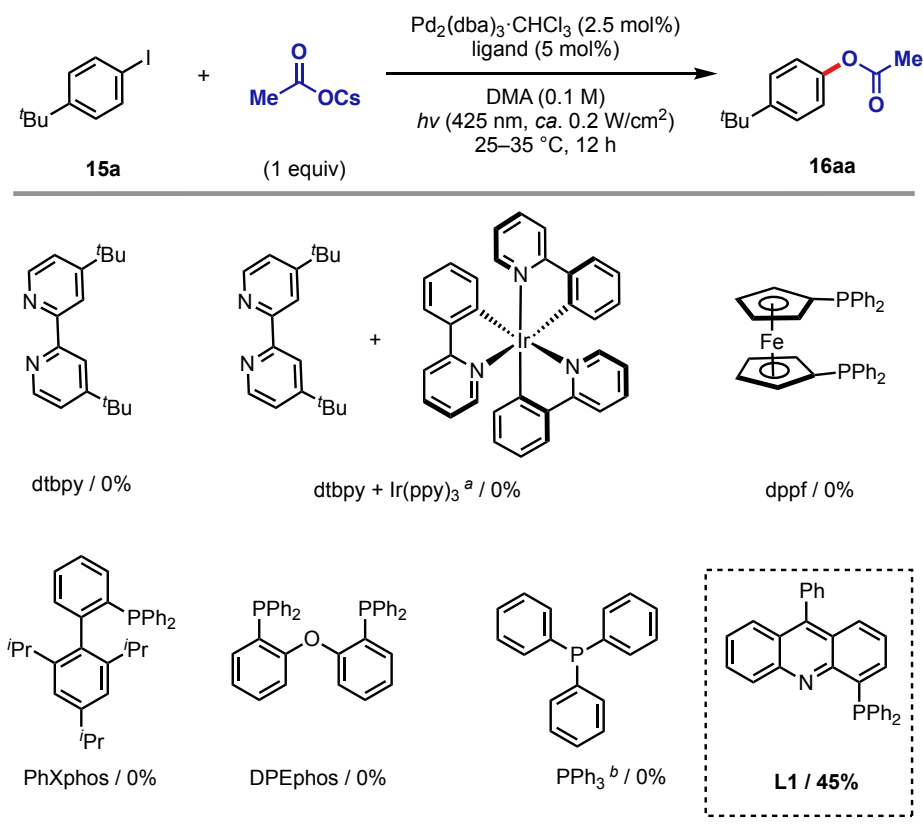
Scheme 2.2.8. Synthesis of 8-phosphinoquinoline ligand **L8**.

2-3. ヨウ化アリールとカルボン酸との C–O クロスカップリング反応

2-3-1 反応条件検討

4-*tert*-ブチルヨードベンゼン (**15**) と 1 当量の酢酸セシウムを用い、5 mol% の配位子と 2.5 mol% の Pd₂(dba)₃·CHCl₃ 触媒存在下、DMA 中、室温で青色 LED (425 nm) を 12 時間照射する条件にて反応を検討した (Table 2.3.1)。なお、ここでは反応終了後に残存する原料 **15a**、および目的物のアリールエステル **16a** の収率は 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準物質とする ¹H NMR の積分比に基づいて算出した。

Table 2.3.1 Ligand screening for C–O cross-coupling reaction.



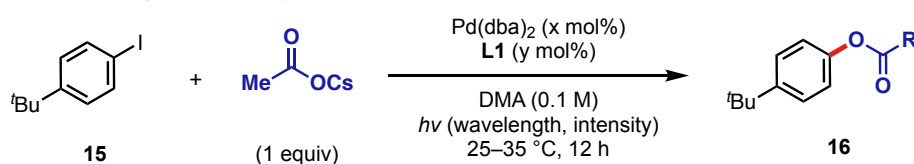
¹H NMR yields were shown.

^a *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mol%) was added. ^b Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) was used instead of Pd₂(dba)₃·CHCl₃.

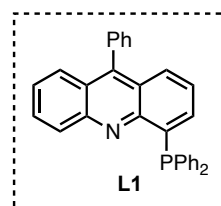
C–O カップリング反応に頻繁に用いられる 4,4′-*tert*-ブチル-2,2′-ビピリジル (dtbpy) 配位子を Pd 触媒とともに用いたところ、反応は全く進行しなかった。そこで、MacMillan らの触媒反応系と同様に、dtbpy 配位子と光増感剤として *fac*-Ir(ppy)₃ を Pd 触媒とともに用いて検討を行ったが、所望の反応は進行せず目的物は得られなかった。また、同様にクロスカップリング反応に用いられる dppf や XPhos 型のホスフィン配位子を用いた場合には、所望の反応は進行せず、脱ヨウ素化反応が主に進行した。Arndtsen らの光還元的脱離反応に用いられた、二座ホスフィン配位子である DPEphos を用いた場合も、同様に基質の脱ヨ

ウ素化が主に進行した^[5]。この脱ヨウ素化反応は、電子豊富なホスフィン配位子を有する Pd(0) 種が青色光を吸収して生じる励起状態の Pd(0)* 種から、ヨウ化アリールへ電子移動する機構で進行すると想定している^[6]。また、Pd(PPh₃)₄ を用いた場合においても、目的物は全く得られなかった。そこで本研究にて合成した 9 位に Ph 基、4 位に PPh₂ 基を有する 4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** を用いたところ、目的のアリールエステルを 45% の収率で得ることに成功した。そこで、4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** を用い、青色光を照射する条件にて Pd 触媒前駆体の検討を行った (Table 2.3.2)。

Table 2.3.2. Screening of Pd catalysts.



entry	Pd catalyst	x	y	yield [%] ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	2.5	5	45
2	Pd(dba)₂	5	5	63
3	Pd(dba) ₂	2	2	39
4	Pd(cod)Cl ₂	10	10	34
5	[Pd(allyl)Cl] ₂	2.5	5	24
6	[Pd(cinnamyl)Cl] ₂	2.5	5	33
7	CpPd(allyl)	5	5	20
8	Pd(OAc) ₂	5	10	41
9	NiCl ₂ -glyme	5	5	0



^a Determined by ¹H NMR.

最も高い収率でアリールエステルを与えた **L1** を用いて、Pd 触媒前駆体の検討を行った。Pd 触媒として Pd₂(dba)₃·CHCl₃ に代え、Pd(dba)₂ を用いたところ収率が 63% に向上した (entry 2)。触媒添加量を 5 mol% から 2 mol% へと減らしたところ、反応の収率が大きく低下した (entry 3)。Pd(II) 前駆体として 2.5 mol% の [Pd(allyl)Cl]₂ および [Pd(cinnamyl)Cl]₂ を用いたところ、目的物の収率は低下し、副生成物として 5% 程度の塩化アリールが生成することがわかった (entries 4–6)。これは触媒前駆体に含まれる Cl⁻ が Pd(Ar)(I) 種に付加した後、青色光照射下で還元的脱離することで生成したと想定している^[7]。Cl⁻ をもたない Pd(II) 触媒前駆体である CpPd(allyl) や Pd(OAc)₂ 触媒を用いた場合においても、Pd(dba)₂ と比較して反応の収率が低下することがわかった (entries 7 and 8)。また、Pd 触媒に代え、Ni 触媒を用いて検討を行ったが、反応は全く進行しなかった (entry 9)。以上の結果より、Pd 触媒としては Pd(dba)₂ を 5 mol% 用いる条件 (entry 2) が最適であることがわかり、次に照射光の波長、強度および反応温度の検討を行った (Table 2.3.3)。

Table 2.3.3. Optimization of reaction conditions for wavelength and temperature.

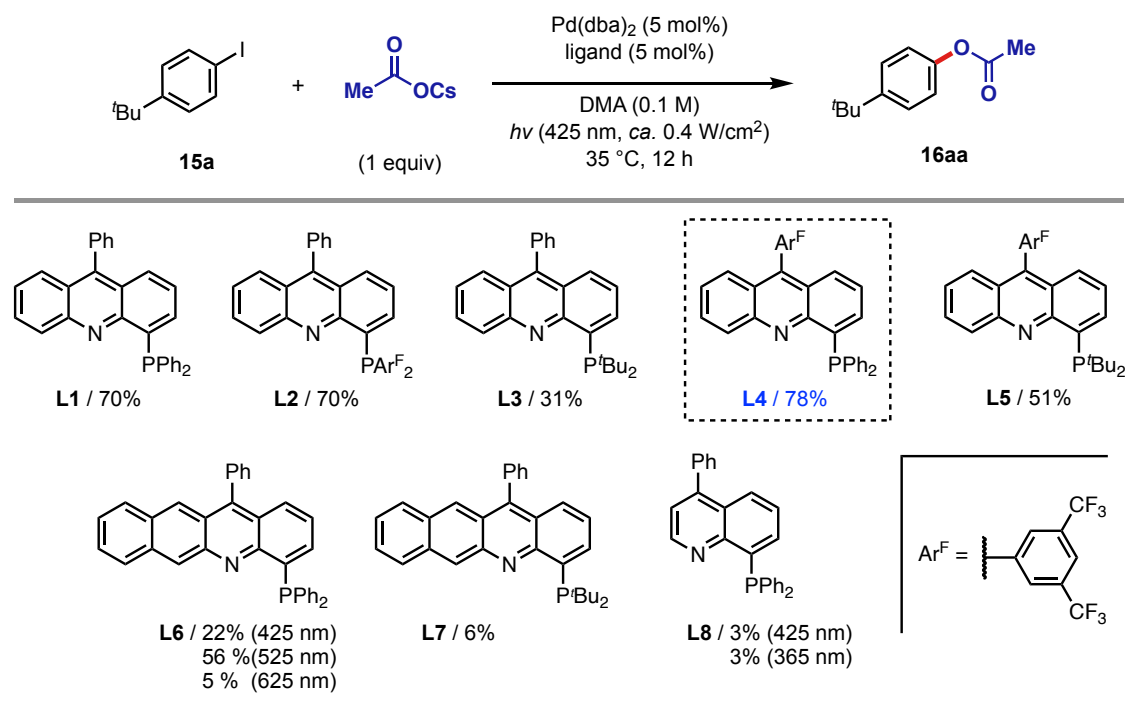
entry	wavelength [nm]	intensity [ca. W/cm ²]	temp. [°C]	yield [%] ^a
1	425	0.2	25–35	63
2	470	0.2	25–35	30
3	525	0.2	25–35	0
4	625	0.2	25–35	0
5	425	0.4	25–35	75
6	425	0.4	35	70
7	425	0.4	50	69

L1

^a Determined by ¹H NMR.

照射光の波長を 470 nm としたところ収率は大きく減少した (entry 1)。また 525 nm (緑) や 625 nm (赤) の長波長光を照射した検討においても、反応が進行しなかった (entries 3 and 4)。これらの検討から、本反応では 425 nm の青色光を照射する条件が最適であることがわかった。また本反応において照射光の強度を約 2 倍 (0.4 W / cm²) にすると収率が向上し、収率 75% にて目的物を与えた (entry 5)。これまでの検討において、室温 (25–35 °C) にて検討を行っていたが、反応温度を 35 °C に制御して検討を行っても同程度の収率で目的物を得た (entry 6)。さらに反応温度を 50 °C に上昇させても収率は向上せず、加熱により反応速度は向上しなかった (entry 7)。そこで、35 °C で照射光強度を約 0.4 W / cm² とする条件 (entry 6) を用い、PN 二座配位子の検討を行った (Table 2.3.4)。

Table 2.3.4. Screening of 4-phosphinoacridine ligands.



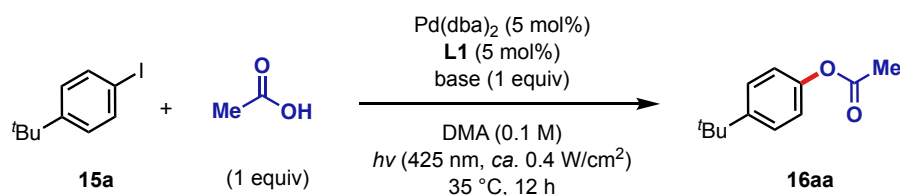
¹H NMR yields were shown.

まず 4-ホスフィノアクリジン配位子のホスフィノ基およびアリアル基のスクリーニングを行った。電子不足なホスフィノ基を導入することで、還元的脱離を促進できると期待し、Ph 基より電子求引性の高い 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (Ar^F) 基をもつ配位子 **L2** を用いて検討を行った。その結果、触媒活性は向上せず、**L1** と同程度の収率でカップリング生成物を与えた。これは電子不足なホスフィノ基により Pd 中心の電荷密度が低下するため、還元的脱離が促進されると同時に、酸化的付加も不利になった結果であると考えている。一方で、電子豊富な P^tBu₂ 基を有する配位子 **L3** を用いた場合、**L1** と比較して反応の収率が大幅に低下した。立体的に嵩高いホスフィノ基を導入した場合、還元的脱離は促進されることが知られているが^[8]、本反応における還元的脱離は不利になることがわかった。これは本反応における還元的脱離が、主に Pd 中心の電子的性質によって制御されることを示唆している。そこで PPh₂ 基を有する 4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** に対し、9 位のアリアル基の電子的性質の効果を検討した。電子不足なアリアル基である 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (Ar^F) 基を 9 位に導入した配位子 **L4** を用いたところ、78% にまで収率が向上した。これはアクリジン骨格の電子受容性が向上し、MLCT 状態が安定化されることで還元的脱離が促進された結果と考えている。一方でアクリジンの 9 位に 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (Ar^F) 基、4 位に P^tBu₂ 基を有する配位子 **L5** では還元的脱離と酸化的付加の両過程を促進できると期待したが、反応の収率が低下することがわかった。アクリジンから π 共役系を拡張した 4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 **L6** を用い、425 nm の青色光を照射する条件でクロスカップリングを検討したところ

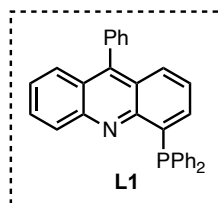
L1 と比較して収率が大幅に低下した。それに対して、青色光よりも長波長光である 525 nm の緑色光を照射する条件では、青色光を用いた場合と比較して大幅に収率が向上した。これは π 共役系を拡張することで、本反応系に長波長光を適用できることを示唆する結果である。緑色光よりも長波長光である 625 nm の赤色光を照射した場合には反応の収率が低下した。 π 共役系を縮小したキノリン配位子 **L8** を用い、青色光または紫外光 (365 nm) を照射する条件ではクロスカップリング反応が極低収率となった。

以上の検討から、425 nm の青色光を用いる反応条件において、4-ホスフィノアクリジン配位子 **L4** が最も高い触媒活性を示すことがわかった。またアクリジンから π 共役系を拡張した 4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 **L6** を用いることで、緑色光を用いても本クロスカップリング反応を促進できることが明らかになった。次に酢酸以外の種々のカルボン酸へ基質を展開すべく、酢酸セシウムに代え酢酸と塩基を用いる触媒系に対して反応条件の最適化を行った (Table 2.3.5)。なお、配位子合成の都合上、以下の条件検討において **L1** を用いて最適化を行った。

Table 2.3.5. Screening of bases.



entry	base	yield [%] ^a
1 ^b	CsOAc	63
2	Cs₂CO₃	62
3	K ₂ CO ₃	27
4	Na ₂ CO ₃	17
5	Li ₂ CO ₃	0
6	K ₃ PO ₄	39
7	DBU	2
8	^t Pr ₂ NEt	0



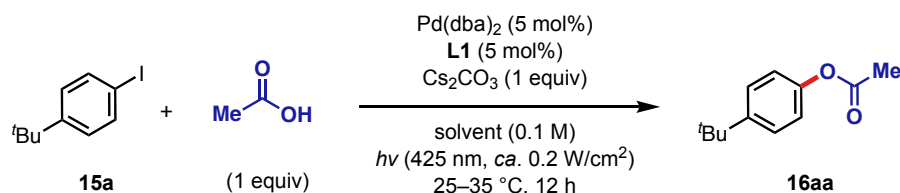
^a Determined by ¹H NMR. ^b Without acetic acid.

1 当量の炭酸セシウムと酢酸を用いる条件では、酢酸セシウムを用いる場合と同程度の収率で反応が進行した (entry 2)。また炭酸塩の検討を行ったところ、炭酸カリウム (entry 3)、炭酸ナトリウム (entry 4)、炭酸リチウム (entry 5) を用いる場合では収率が大きく低下した。これは炭酸塩の溶解性および OAc⁻ の求核性が本反応の反応速度に影響を与えていると考えられる。また、有機塩基である DBU (ジエザビシクロウンデセン) や ^tPr₂NEt を用い

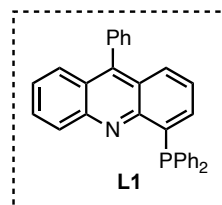
た場合は、脱ヨウ素化反応が主に進行した。これは、有機塩基が一電子供与剤として作用し、ハロゲン化アールを還元したことで生じたと考えられる(entries 7 and 8)。

次に室温 (25–35 °C) 条件にて溶媒の検討を行った (Table 2.3.6)。

Table 2.3.6. Screening of solvents.



entry	solvent	yield ^a
1	DMA	62
2 ^b	DMA	32
3	DMF	48
4	NMP	42
5	DMSO	41
6	MeCN	27
7	acetone	2
8	MeOH	0
9	THF	4
10	CH ₂ Cl ₂	5
11	toluene	0

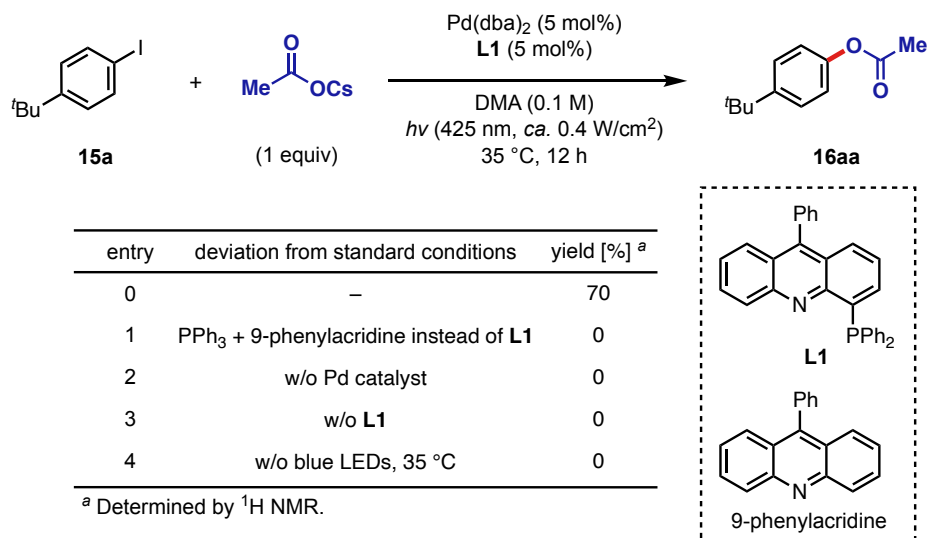


^a Determined by ¹H NMR. ^b H₂O (10 equiv) was added.

DMA を溶媒として用いた場合、最も高い収率でクロスカップリング反応生成物を与えた (entry 1)。DMA 以外のアミド系溶媒や、非プロトン性極性溶媒では収率が低下することがわかった (entries 3–5)。また、DMA 中に H₂O を 10 当量添加した場合や、プロトン性溶媒の MeOH、低極性溶媒を用いた場合においても反応の収率が著しく低下した (entries 2 and 7–8)。以上の結果から最適な溶媒を DMA として定めた。

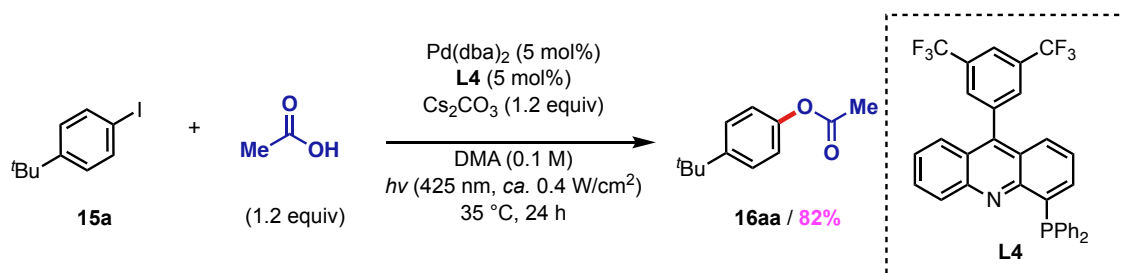
以上の反応条件検討から、Pd(dba)₂ と 4-ホスフィノアクリジン配位子 **L4** を各 5 mol% 用い、酢酸と Cs₂CO₃ の DMA 溶液に対し、青色光を 12 時間照射する条件が最適であることがわかった。次に本反応系に対し、コントロール実験を行った (Table 2.3.7)。

Table 2.3.7. Control experiment.



ヨウ化アリール **15a** に対して酢酸セシウムを 1 当量用いる反応条件において、**L1** に代え、PPh₃ と 9-Phenylacridine を用いた条件では、クロスカップリング反応生成物は得られなかった (entry 1)。これはホスフィノ基とアクリジン骨格が同一分子内に存在し、適切な距離に位置する必要があることを示している。また Pd 触媒および配位子を用いない条件では生成物は得られず、これらは本反応の進行に必要な不可欠であることがわかった (entries 2 and 3)。さらに青色光照射しない条件では反応が全く進行せず、励起状態を経由することが本反応進行の鍵であることが明らかになった (entry 4)。

そこで種々の基質へ適用すべく 0.2 mmol スケールとし、酢酸と炭酸セシウムを 1.2 当量用いて 24 時間青色光照射する条件で検討を行ったところ、82% の単離収率で目的物を得ることができた。本条件をヨウ化アリールとカルボン酸とのクロスカップリング反応の最適条件として定めた (Scheme 2.3.1)。



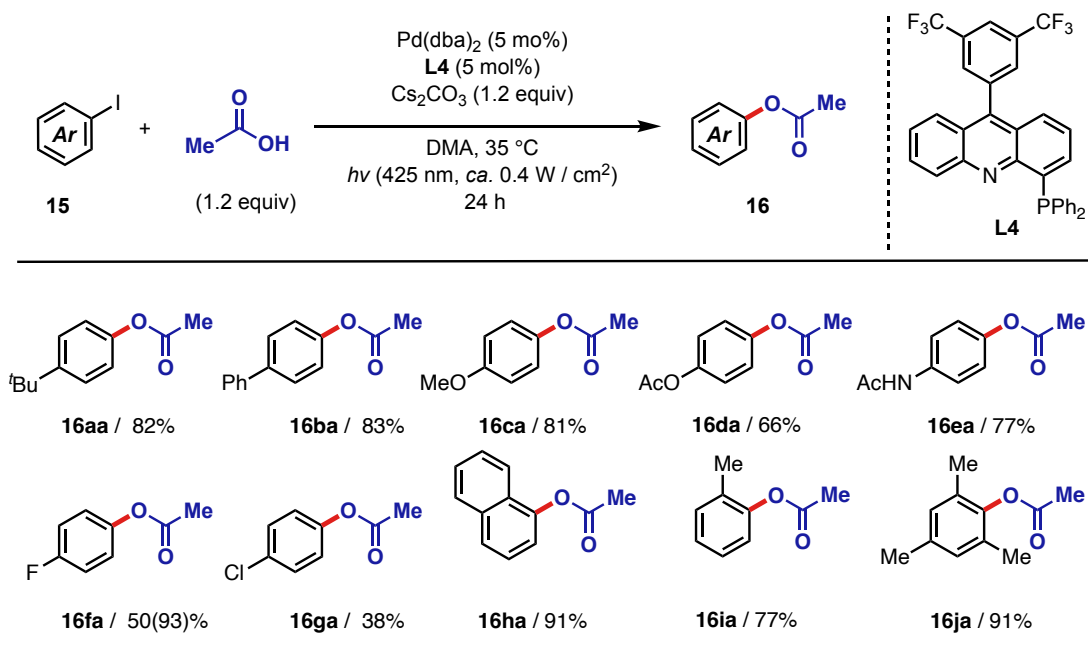
Scheme 2.3.1. Further optimization of reaction conditions.

以上の検討から最適条件を得たため、ヨウ化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応に対し、基質適用範囲の検討を行った。

2-3-2. 基質適用範囲の検討

2-3-1 節で得た最適条件を用いて、ヨウ化アリールとカルボン酸とのクロスカップリング反応の基質適用範囲の検討を行った (Table 2.3.8)。

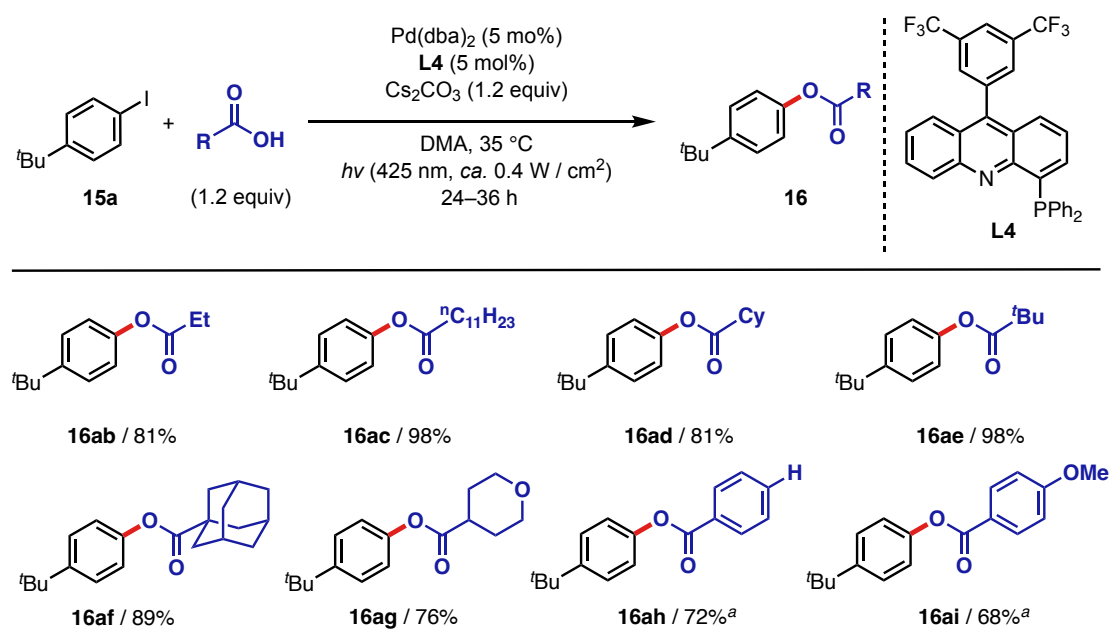
Table 2.3.8. Substrate scope of aryl iodides.



ヨウ化アリールと酢酸との反応に関して、*tert*-ブチル基 (**16aa**) やフェニル (**16ba**) 基等の電子的に中性の置換基や、メトキシ基 (**16ca**)、アセトキシ基 (**16da**) およびアミド基 (**16ea**) 等の電子供与基を有するヨウ化アリールに対し、アリールエステルを高収率で与えた。フルオロ基 (**16fa**) を有する基質に対して反応が円滑に進行したが、電子求引基であるクロロ基を有する基質 (**16ga**) では収率が低下した。ナフチル基 (**16ha**) やオルト位の置換基 (**16ia**, **16ja**) も許容され、高い収率で目的物を与えた。このように本触媒系では電子供与基を有するヨウ化アリールに対し、高収率でクロスカップリング反応生成物を与えることが明らかとなった。

次にカルボン酸に関する適用範囲を検討した (Table 2.3.9)。

Table 2.3.9. Substrate scope for carboxylic acids.



種々のアルキル基およびアリール基をもつカルボン酸を用いてクロスカップリング反応の検討を行った。直鎖アルキルカルボン酸 (**16ab**, **16ac**) や、シクロヘキシル基 (**16ad**)、*tert*-ブチル基 (**16ae**)、アダマンチル基 (**16af**) をもつ嵩高く電子豊富なカルボン酸に対し、高収率でアリールエステルを与えた。またヘテロ環を有するカルボン酸にも適用可能であった (**16ag**)。安息香酸誘導体では反応性が低下したが、反応時間を 36 時間とすることで良好な収率にて目的物を与えた (**16ah**, **16ai**)。これは安息香酸誘導体が脂肪族カルボン酸と比較して塩基性および求核性が乏しいことに起因すると考えられる。以上の検討から、電子豊富かつ求核性の高いアルキルカルボン酸を用いることで、還元的脱離反応が促進されることがわかった。

この基質適用範囲の傾向は、先行研究における Ni-dtbpy 触媒と光増感剤を用いる触媒反応系と相補的である。Ni-dtbpy 触媒反応系では、電子求引基を有するヨウ化アリールや臭化アリールに対し反応が良好な収率で目的物を与え、電子供与基を有する基質では低収率となる。それに対して Pd-ホスフィノアクリジン触媒反応系は、電子供与基を有するヨウ化アリールに対し、高収率でクロスカップリング反応が進行する傾向がみられた。これは従来の Ni 触媒を用いる触媒系と比較して酸化的付加反応に対して触媒活性が向上していることを示しており、電子供与性の高いホスフィノ基を有する Pd 触媒の優位性であると考えられる。その一方で、本触媒系では電子不足な基質に対し反応性が乏しく、これらの基質を用いた場合に還元的脱離過程が不利となっていると考えられる。すなわち、電子不足な基質に

対して円滑に還元的脱離を進行させられる Ni-dtbpy 触媒系と比較して、本触媒系では還元的脱離への反応活性は低下していると考えられる。

そこで、本触媒反応系では従来の反応系より酸化的付加への反応活性が高いことに着目し、塩化アリールおよび臭化アリールへの適用を検討した。

2-4. 臭化アリールおよび塩化アリールを用いる C–O クロスカップリング反応

2-4-1. 反応条件検討

ヨウ化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応は、2-1-2 節で述べたとおり種々開発されてきたが、塩化アリールへ適用できる触媒系は未だ開発されていない。一方で、塩化アリールは多くの医薬品や機能性分子に含まれる重要な構造であり、これらに適用可能なクロスカップリング反応の開発は意義深いと考えた。そこで、塩化アリールとカルボン酸による C–O クロスカップリング反応について、反応条件の最適化を行った (Table 2.4.1)。

Table 2.4.1. Screening of catalysts.

entry	Pd catalyst	x	y	yield [%] ^a
1 ^b	Pd(dba) ₂	5	5	0
2	Pd(dba) ₂	5	5	3
3 ^c	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	2.5	5	3
4	(cod)Pd(CH ₂ TMS) ₂	5	5	3
5 ^c	[Pd(allyl)Cl] ₂	2.5	5	2
6	CpPd(allyl)	5	5	1
7	Pd(OAc)₂	5	10	9

^a Determined by ¹H NMR. ^b L1 was used instead of L5.
^c ca. 50 °C.

R = Ph : L1
R = ^tBu : L3

4-*tert*-ブチルクロロベンゼン (**17a**) と 1 当量の CsOAc を用いて、青色光 (0.2W/cm²) 照射下で C–O クロスカップリング反応を検討した。Pd(dba)₂ 触媒と 4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** を各 5 mol% 用いたところ、所望の反応は全く進行しなかった (entry 1)。ヨウ化アリールを用いた検討から、アリールエステルの還元的脱離は本反応条件で円滑に進行することがわかっている。そのため、塩化アリールを用いた反応系では、ヨウ化アリール用いた場合と比べ酸化的付加または配位子交換が進行困難となっていると考えた。そこで、酸化的付加を促進すべく、P'^tBu₂ 基を有する 4-ホスフィノアクリジン配位子 **L3** を用いて検討を

行ったところ、極低収率ではあるが、反応が進行することが確認できた (entry 2)。さらなる収率の向上を指向し、触媒前駆体の検討を行った。Pd 触媒として $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ や、 $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ 、 $(\text{cod})\text{Pd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2$ 、 $\text{CpPd}(\text{allyl})$ 等をスクリーニングしたところ、いずれの前駆体を用いた場合においても収率は向上しなかった (entries 3–6)。その一方で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 触媒を用いた場合において、収率がやや向上することがわかり (entry 7)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いる条件で配位子の検討を行った (Table 2.4.2)

Table 2.4.2. Screening of Pd catalysts.

entry	x	Pd catalyst	Ligand	temp. [°C]	time [h]	yield [%]
1	1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	L3	25–35	12	24
2	1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	L3	60	12	31
3	1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	L3	60	24	47
4	1	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	L3	60	24	42
5	1	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	L5	60	24	51
6	2	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	L5	60	24	64
7	2	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	L5	60	36	77(67)
8	2	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	L5	60	48	71

^a Determined by ^1H NMR. Isolated yield is shown in parenthesis.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いる反応条件において室温下、照射光強度を約 2 倍 (0.4 W/cm^2) にしたところ収率が大きく向上し、アリアルエステルを収率 24% で得た (entry 1)。これより本反応系においても照射光強度は、反応収率に大きく寄与すると考えられる。反応温度を 60°C にしたところ、収率がやや向上することがわかり (entry 2)、加熱することで $\text{Ar}-\text{Cl}$ の酸化的付加段階が促進されたと考えられる。さらに、反応時間を 24 時間まで伸ばしたところ、収率が大きく向上し、47% で目的物を得た (entry 3)。

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を前駆体として用いた場合では前駆体に AcO^- が含まれ、用いるカルボン酸に依らず $\text{Ar}-\text{OAc}$ が副生成物として生じる。そこで、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と同様の触媒活性種を生じ、なおかつ電子不足なカルボキシレート配位子を有する $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ を用いたところ、わずかに収率が減少するものの同程度の収率で目的物を与えた (entry 4)。そのため、以後の検討において Pd 前駆体として $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ を用いることにした。

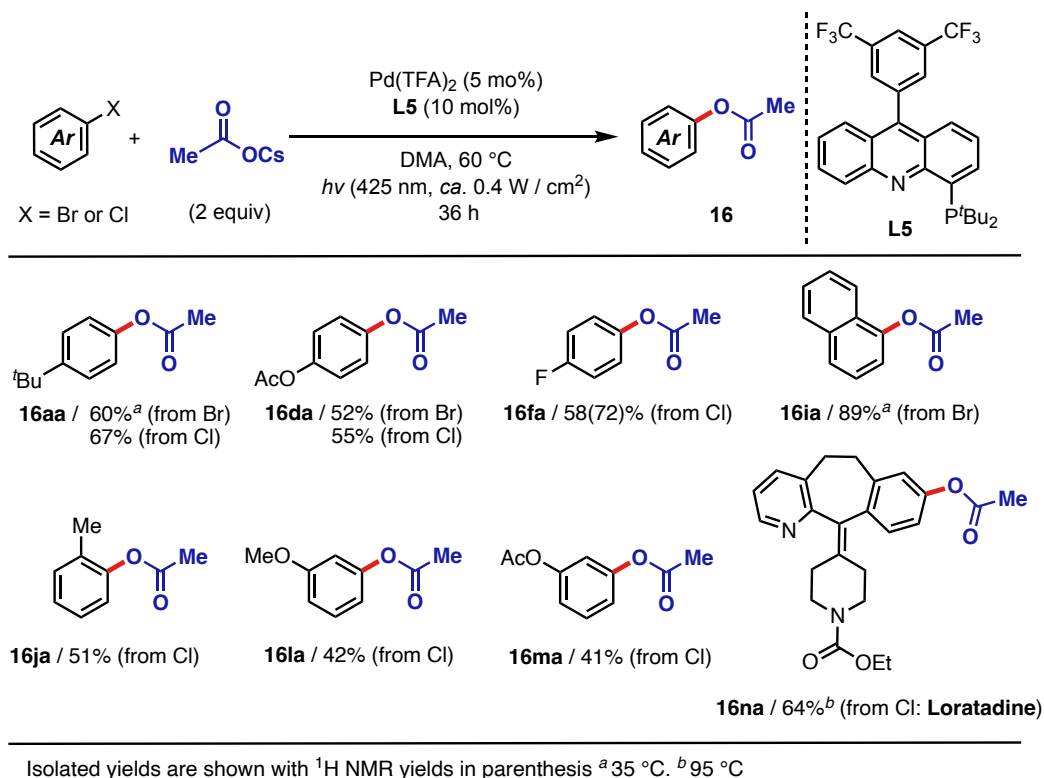
Pd 触媒前駆体として 5 mol% の $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ を用いる条件で、配位子検討を行った。アクリジンの 4 位に P^tBu_2 、9 位に電子求引性の $3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ 基を有するアクリジン配位子 **L5** を用いて反応を行ったところ、収率が向上し、目的物のアリアルエステルを 51% で得

ることができた (entry 5)。これは **L5** における電子豊富な P^tBu_2 基が Ar-Cl の酸化的付加を促進し、9 位のアリール (Ar^F) 基が還元的脱離を促進した結果、触媒活性が大きく向上したと考えている。また、2 当量の CsOAc を用いることで収率が 64% にまで向上し (entry 6)、さらに 36 時間に反応時間を延長することで、NMR 収率 77% (単離収率: 67%) にて目的物のアリールエステルを得た (entry 7)。さらに反応時間を伸ばしても収率に影響はなく、entry 7 を最適条件に定め、基質適用範囲の検討を行った。

2-4-2. 基質適用範囲の検討

2-4-1 節で得た最適条件を用いて、塩化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応の基質適用範囲の検討を行った (Table 2.4.3)。

Table 2.4.3. Substrate scope for aryl chlorides and aryl bromides.



塩化アリール、臭化アリールに関して、電子豊富な *tert*-ブチル基を有する基質において収率良く目的物を与えた (**16aa**)。電子供与基であるアセトキシ基や、フルオロ基をもつ塩化アリールに関しても良好な収率で目的物を与えることがわかった (**16da**, **16fa**)。1-ブロモナフタレン (**16ia**) を用いた場合、35 °C でクロスカップリング反応が高収率で進行することを見出した。またオルト位またはメタ位に電子供与基を有する塩化アリールに対し、反応は円滑に進行した (**16ja–16la**)。抗アレルギー薬として知られる Loratadine を用いた場合、

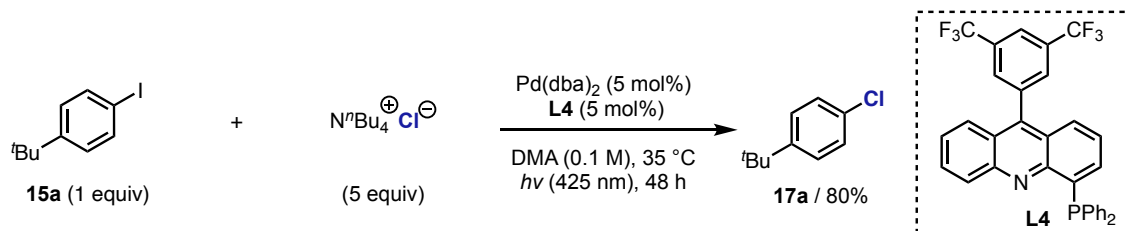
95 °C に加熱することで適用可能であり、本触媒系は Late-stage における官能基反応へも適用可能であると考えられる (**16 ma**)。

以上より、電子供与性の高いホスフィノ基と、電子不足なアリール基をもつ Pd 触媒を用いた結果、未だ実現されていない塩化アリールにまで適用可能であることを見出した。酸化的付加への反応性の乏しい電子供与基を有する塩化アリールおよび臭化アリールに対し、本触媒系では高い触媒活性を示すことがわかった。すなわち、これは酸化的付加と還元的脱離の両過程を促進できる 4-ホスフィノアクリジン配位子の優位性を示す結果であり、従来の Ni 触媒や Pd 触媒を用いた触媒系では実現困難な反応設計である。

2-5. アプリケーション

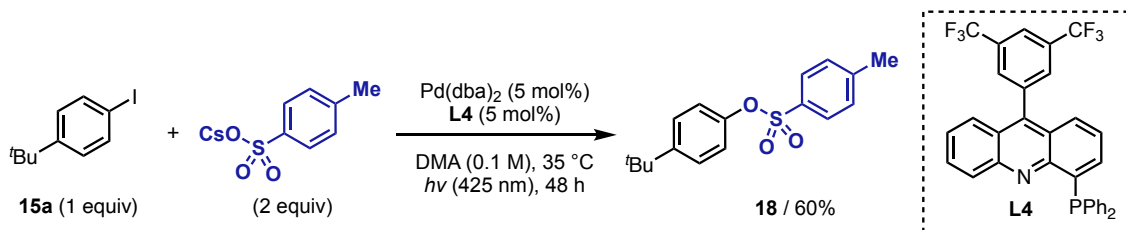
カルボン酸以外の求核剤や、長波長光を用いたクロスカップリング反応への適用を検討した。

遷移金属触媒を用いるハロゲン交換反応は、一般に高温または紫外光照射を必要とすることに着目し、青色光照射することで還元的脱離を促進する本反応設計が有効であると考えた^[7]。そこで、Pd 触媒と 4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L4**) を用い青色光照射する条件にて、4-*tert*-ブチルヨードベンゼン (**15a**) と 5 当量のテトラブチルアンモニウムクロリド (TBACl) によるハロゲン交換反応の検討を行ったところ、収率 80% にて塩化アリールを得た (Scheme 2.5.1)。



Scheme 2.5.1. Pd-phosphinoacridine catalyzed halogen-exchange reaction.

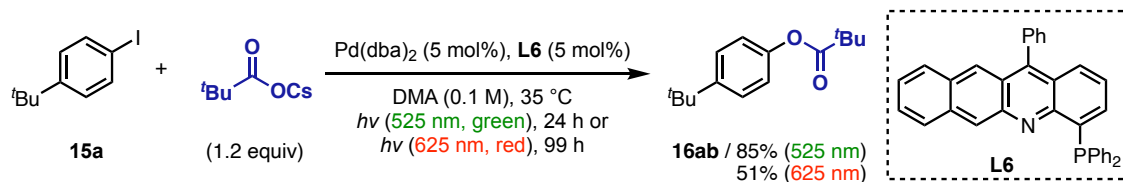
一方で求核剤を *p*-トルエンスルホン酸塩としても所望の C–O カップリング生成物が高収率で得られることも見出した (Scheme 2.5.2)。



Scheme 2.5.2. C–O cross-coupling reaction of 4-*t*-Bu-iodobenzene and arylsulfone.

条件検討 (Table 2.3.4) から 4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 **L6** は、緑色光 (525 nm) を照射する条件にて C–O クロスカップリング反応を促進できることが明らかとなっ

ていた。そこで、ベンゾアクリジン配位子 **L6** を Pd 触媒とともに用い、緑色光 (525 nm) および赤色光 (625 nm) を照射する条件にてクロスカップリング反応の検討を行った。4-*tert*-ブチルヨードベンゼンとピバル酸セシウムを 1.2 当量用いる条件で反応時間を 24 時間 (緑色光, 525 nm) または 99 時間 (赤色光, 625 nm) とすることで、両反応条件においても良好な収率でアリールエステルを得た (Scheme 2.5.3)。



Scheme 2.5.3. Green or red light-induced cross-coupling using phosphinobenzoacridine ligand **L6**.

以上のように、本触媒反応系は、従来では適用できなかった塩化アリールを含む種々のハロゲン化アリールに対して適用範囲を拡大することができた。これは電子供与性のホスフィノ基と可視光を吸収できるアクリジン骨格を有する 4-ホスフィノアクリジン配位子の優位性であると考えられる。次に青色光照射下で C–O クロスカップリング反応が促進される理由を明らかにすべく、実験的手法と理論計算を用いた反応機構解析を行った。

2-6 実験的反応機構解析

本研究では 4-ホスフィノアクリジン配位子を用い、青色光を照射する条件でハロゲン化アリールとカルボン酸とのクロスカップリング反応が円滑に進行することを明らかにした。また基質適用範囲も大きく拡大することに成功し、従来では適用できなかった塩化アリールにまで適用可能であることを示した。そこで次に、本反応の反応機構について知見を得るべく、実験的手法および理論計算を用いて詳細に解析を行った。

本章では以下、これらの検討について述べる。本反応の想定反応機構を以下に示す (Figure 2.6.1)。

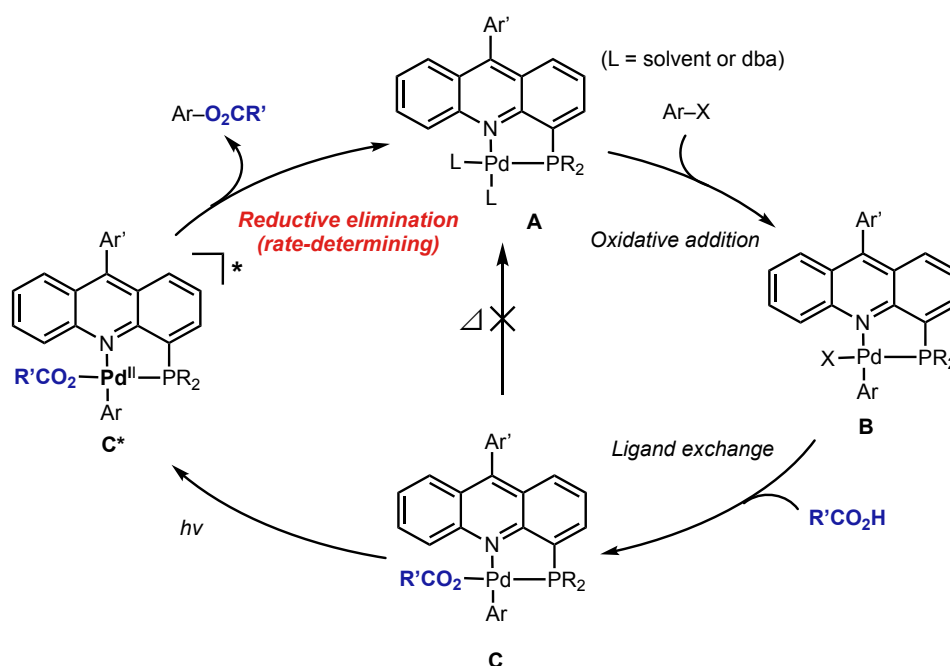


Figure 2.6.1. Proposed reaction mechanism.

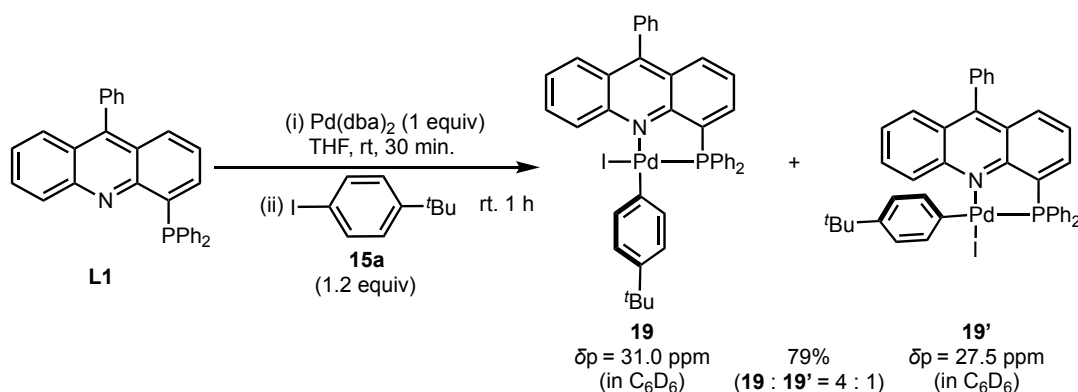
ハロゲン化アリールが Pd(0) 錯体に酸化的付加し、L1-Pd(Ar)(X) 錯体 (B) を生成する。続いてハロゲン化物イオンとカルボキシラートとの配位子交換が進行し、L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (C) を生成する。鍵中間体 (C) から目的物のアリールエステルが還元的脱離すると同時に、錯体 A を再生することで触媒サイクルを形成すると考えた。この触媒サイクルにおいて、ヨウ化アリールの Pd(0) 錯体への酸化的付加は容易に進行し、ハロゲン化物イオンとカルボキシラートとの配位子交換も平衡過程であることが知られている^[9]。したがって、上記想定反応機構において律速段階は、L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (C) からの還元的脱離と予想され、励起状態を経由して進行していると考えた。本反応の還元的脱離が Pd(II) 錯体の励起状態から進行しているのであれば、非常に稀な例であり、その機構を解明することは意義深い。そこで、鍵中間体 L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体を単離し、加熱条件下と可視光照射下での反応性の比較、および物性調査を行うことにした。加えて、L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体の光励起状態に関する知見を得るべく、比較検討として環縮小した 8-ホスフィノキノリン配位子 (L8)

と環拡大した 4-ベンゾアクリジン配位子 (**L6**) を有する $L\text{-Pd}(\text{Ar})(\text{OAc})$ 錯体を合成し、それらに対して分光測定、電気化学測定および理論計算を用いた物性調査を行った。

2-6-1. Pd-カルボキシレート錯体の合成

反応機構解析として、鍵中間体の単離および物性調査により着手した。まず、配位子としてアクリジン配位子 **L1**、ベンゾアクリジン配位子 **L6** およびキノリン配位子 **L8** を有する $L\text{-Pd}(\text{Ar})(\text{OAc})$ 錯体 (**20**) の合成を行った。

アクリジン配位子 **L1** に対して 1 当量の $\text{Pd}(\text{dba})_2$ と 1.2 当量の **15a** (Ar-I) を室温で 1 時間反応させることで、 $L1\text{-Pd}(\text{Ar})(\text{I})$ 錯体 (**20**) を立体異性体の混合物 **19, 19'** として 79% の収率で得た (Scheme 2.6.1)。その構造は、 ^1H , ^{13}C および ^{31}P NMR により帰属した。さらに、2 種類の異性体の混合物に対し、ベンゼン- d_6 溶液にヘキサン蒸気を拡散させることにより Pd 錯体 **19** の単結晶が得られ、X線結晶構造解析で構造を確認した (Figure 2.6.2)。Pd 錯体 **19** は、アクリジン 5 位の C-H 結合とヨウ素との間の立体反発により歪んだ平面四配位構造をとっていることがわかった。



Scheme 2.6.1. Synthesis of Pd(II) intermediate (**19, 19'**).

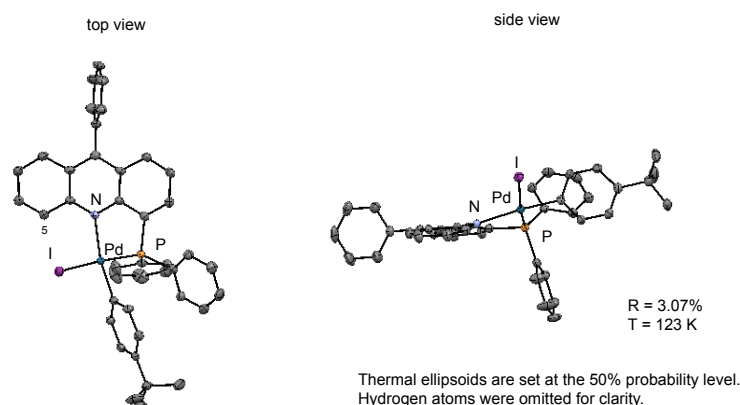
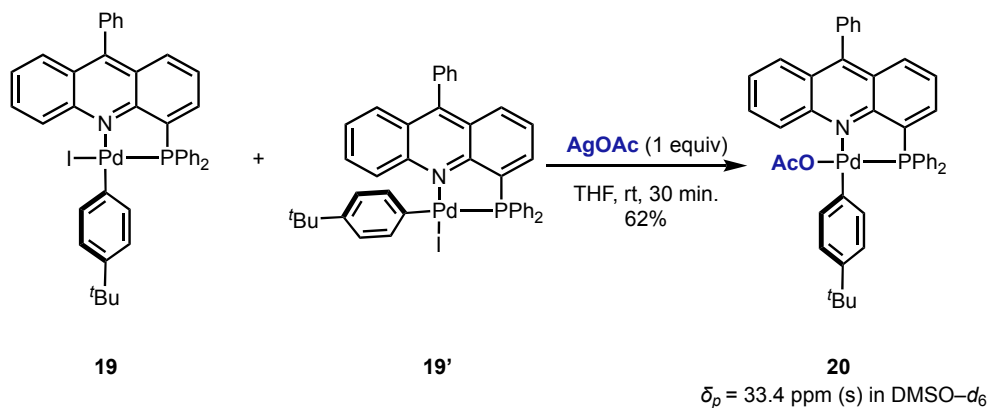


Figure 2.6.2. X-ray structure of Pd(II) intermediate (**19**).

L1-Pd(Ar)(I) 錯体 **19, 19'** の混合物と 1 当量の AgOAc を用いる配位子交換反応を検討し、L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**20**) を単一の生成物として収率 62% で得た (Scheme 2.6.2)。



Scheme 2.6.2. Synthesis of L1-Pd(Ar)(OAc) complex (**20**).

L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**20**) のベンゼン-*d*₆ 溶液にヘキサン蒸気を拡散させることにより単結晶が得られ、X線結晶構造解析により構造を同定した (Figure 2.6.3)。立体異性体の混合物で得られた L1-Pd(Ar)(I) 錯体 (**19, 19'**) とは異なり、ホスフィノ基のトランス位に AcO⁻ が配位した生成物が選択的に得られた。ホスフィンなどの σ 供与性の大きな配位子のトランス位に Ar よりも σ 供与性の小さな AcO⁻ が位置する配座が熱力学的に安定であることから、単一の生成物として得られたと考えられる。

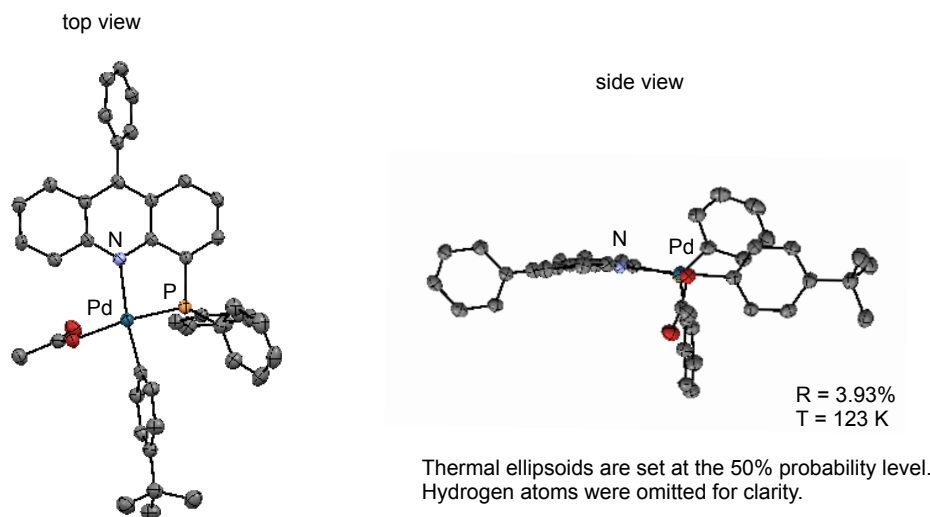
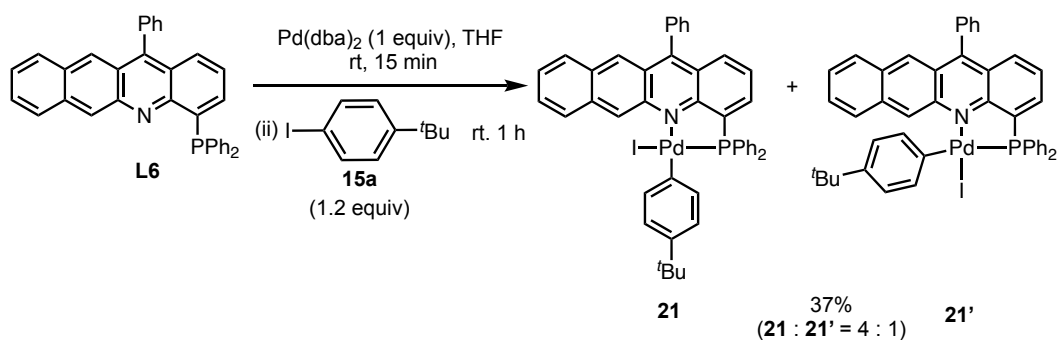


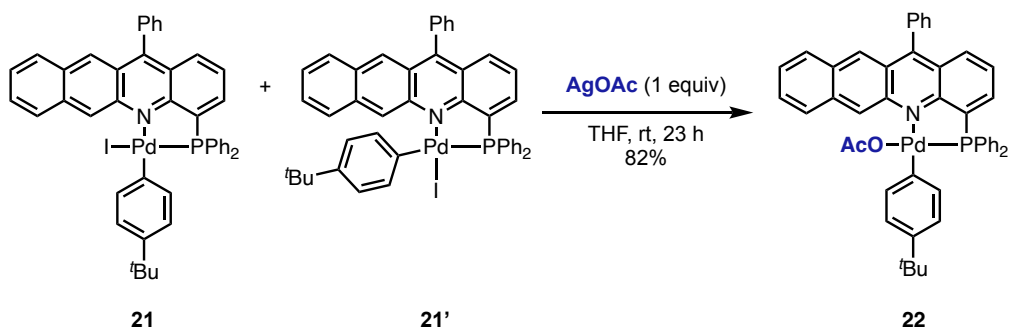
Figure 2.6.3. X-ray structure of L1-Pd(Ar)(OAc) complex (**20**).

ベンゾアクリジン配位子 **L6** に対して 1 当量の Pd(dba)₂ と 1.2 当量の **15a** を室温で 1 時間反応させることで、L6-Pd(Ar)(I) 錯体を立体異性体の混合物 **21, 21'** として収率 37% にて得た (Scheme 2.6.3)



Scheme 2.6.3. Synthesis of Pd(II) intermediate (**21**, **21'**).

L6-Pd(Ar)(I) 錯体 (**21**, **21'**) に対して、 AgOAc を用いる配位子交換を行うことで、所望の **L6**-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**22**) を収率 81% にて得た (Scheme 2.6.4)。



Scheme 2.6.4. Synthesis of **L6**-Pd(Ar)(OAc) complex (**22**).

L6-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**22**) の構造は、 ^1H , ^{13}C および ^{31}P NMR により帰属した。さらに **L6**-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**22**) の THF 溶液にヘキサン蒸気を拡散させることにより単結晶が得られ、X線結晶構造解析で構造を同定した (Figure 2.6.4)。

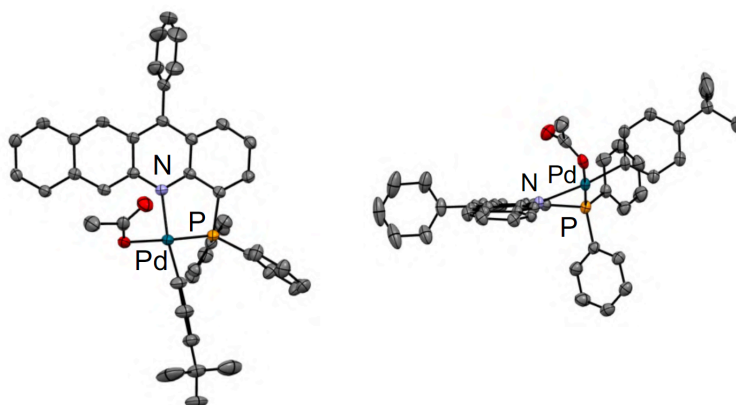
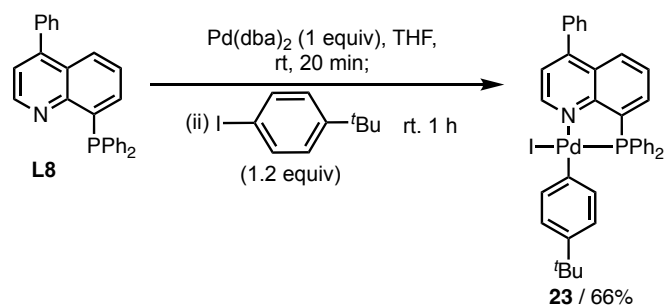


Figure 2.6.4. X-ray structure of **L6**-Pd(Ar)(OAc) complex (**22**).

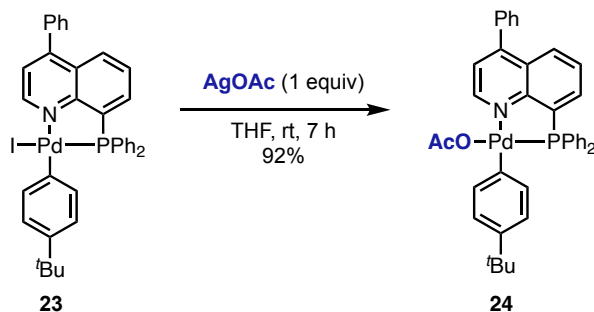
キノリン配位子 **L8** に対して 1 当量の $\text{Pd}(\text{dba})_2$ と 1.2 当量の **15a** を室温で 2 時間反応させることで、**L8-Pd(Ar)(I)** 錯体 (**23**) を収率 66% にて得た (Scheme 2.6.5)。



Scheme 2.6.5. Synthesis of Pd(II) intermediate (**23**).

4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** や 4-ベンゾアクリジン配位子 **L6** を用いた場合とは異なり、キノリン配位子 **L8** を有する Pd 錯体ではホスフィノ基のトランス位にヨウ化物イオン (I^-) が配位した生成物が単一で得られた。これは **L1** を用いた際に見られた C(5)-H とヨウ化物イオンとの立体反発が、環縮小したキノリン型配位子では生じないためであると考えられる。

L8-Pd(Ar)(I) 錯体 (**23**) に対して、 AgOAc を用いる配位子交換を行うことで、所望の **L8-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**24**) を収率 92% にて得た (Scheme 2.6.6)。



Scheme 2.6.6. Synthesis of **L8-Pd(Ar)(OAc)** complex (**24**).

L8-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**24**) の構造は、 ^1H , ^{13}C および ^{31}P NMR により帰属した。さらに **L8-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**24**) の THF 溶液にヘキサン蒸気を拡散させることにより単結晶が得られ、X線結晶構造解析で構造を同定した (Figure 2.6.5)

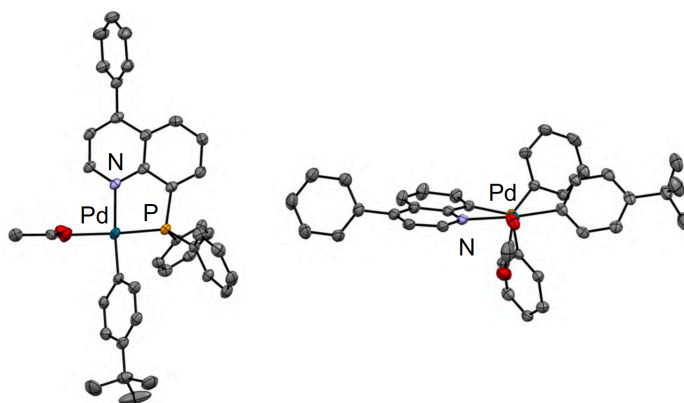


Figure 2.6.5. X-ray structure of L8-Pd(Ar)(OAc) complex (**24**).

以上の検討では、L1-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**20**) とその類縁体を合成し、その構造を単結晶 X 線結晶構造解析により同定した。続いて、これらの錯体に対して光物性に関する知見を得るべく、分光測定を行い、TD-DFT 計算を用いて遷移の帰属を行った。

2-6-2. Pd-カルボキシラート錯体の分光測定

DFT 関数として M06, 基底関数として 6-31G* (C, H, P, O, N) と SDD (Pd) を使い、SMD 法による DMA 溶媒中での構造最適化および自由エネルギー計算を行った。

まず 4-ホスフィノアクリジン配位子 (L1) および L1-Pd(Ar)(OAc) (**20**) (Ar = 4-*t*-BuC₆H₄) の分光測定と TD-DFT 計算 (Ar = Ph) を行った (Figure 2.6.6)。

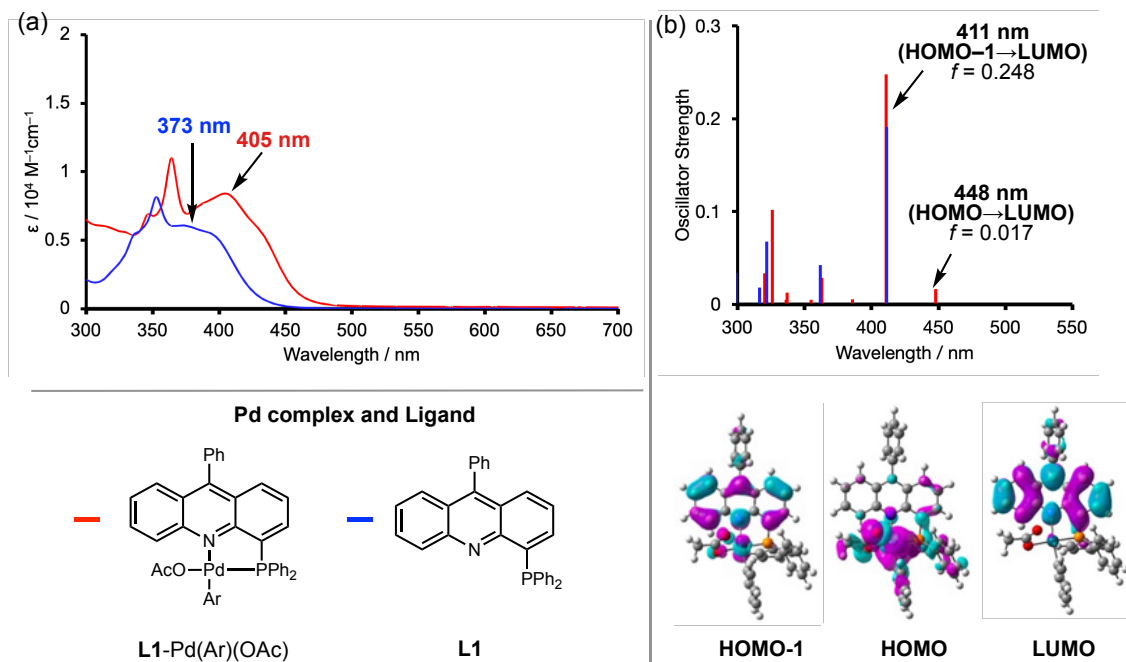


Figure 2.6.6. (a) UV-vis spectra of Pd complex **20** (Ar = 4-*t*-BuC₆H₄) and L1 (b) TD-DFT analysis of Pd complex **20'** (Ar = Ph) and L1.

4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) および **L1**-Pd(Ar)(OAc) (**20**) の分光測定 (Figure 2.6.6a) と TD-DFT 計算結果 (Figure 2.6.6b) を示す。まず配位子 **L1** の吸収スペクトルを DMA 溶媒中で測定したところ、373 nm を極大とするモル吸光係数 $6.02 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸収ピークを示した。この可視領域の強い吸収帯はアクリジン分子に特有であり、広い共役系の π - π^* 遷移に由来する。一方で、**L1**-Pd(Ar)(OAc) (**20**) の吸収スペクトルを DMA 溶媒中で測定したところ、405 nm を極大とするモル吸光係数 $8.43 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸収を示した。これは **L1**-Pd(Ph)(OAc) (**20'**) に関する TD-DFT 計算から、HOMO-1-LUMO への遷移、すなわち π - π^* 遷移と帰属された。一方で、吸収スペクトルにおいて、長波長領域にブロードなピークとしてみられることの多い金属から配位子への電荷移動に由来する MLCT (Metal to Ligand Charge Transfer) 遷移は、明確に観測できなかった。HOMO-LUMO 遷移は、TD-DFT 計算から振動子強度 ($f = 0.017$) の小さな遷移であり、吸収強度が非常に小さい遷移であることが示唆された。すなわち、**L1**-Pd(Ar)(OAc) (**20**) が青色光を吸収して形成する励起状態は、当初想定した MLCT 状態ではなく、配位子中心の励起状態 (LC 励起状態) であると考えられる。

次に 4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 (**L6**) および **L6**-Pd(Ar)(OAc) (**22**) の分光測定 (Figure 2.6.7a) と TD-DFT 計算結果 (Figure 2.6.7b) を示す。

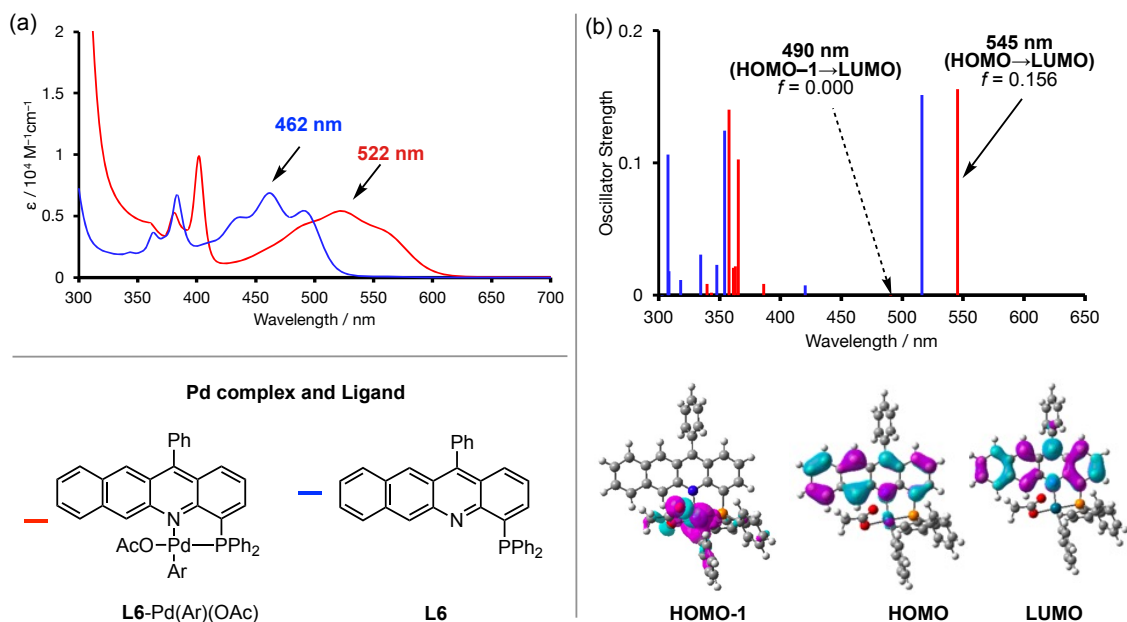


Figure 2.6.7. (a) UV-vis spectra of Pd complex **22** (Ar = 4-*t*BuC₆H₄) and **L6** (b) TD-DFT analysis of Pd complex **22'** (Ar = Ph) and **L6**.

L6 の吸収スペクトルを DMA 溶媒中で測定したところ、462 nm を極大とするモル吸光係数 $6.87 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸収を示した。4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) と同様に、こ

これは π - π^* 遷移に由来し、 π 共役系が拡張されたことで吸収波長が長波長シフトしたと考えられる。一方で、**L6-Pd(Ar)(OAc)** (**22**) の吸収スペクトルを DMA 溶媒中で測定したところ、522 nm を極大とするモル吸光係数 $5.41 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ のブロードな吸収を示した。これは **L6-Pd(Ar)(OAc)** (**22'**) に関する TD-DFT 計算から、HOMO-LUMO への遷移、すなわち π - π^* 遷移に帰属された。その一方で、490 nm に示唆された HOMO-1-LUMO に由来する MLCT 遷移は、振動子強度 ($f=0.000$) の小さな遷移であり、吸収スペクトルにおいても明確に観測できなかった。

分光測定から **L6-Pd(Ar)(OAc)** (**22**) は、420 nm 付近の吸光係数が小さく、青色光 (425 nm) に対して吸収性が乏しいことがわかった。一方で、この Pd(II) 錯体 (**22**) は 500 nm 付近の緑色の光を高効率的に吸収でき、 π - π^* 遷移によりベンゾアクリジン配位子を中心とする励起状態 (LC 励起状態) を形成することがわかった。実際に、4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 (**L6**) を用い緑色光を照射する条件において、クロスカップリング反応が進行し、アリアルエステルを良好な収率で与えている (Scheme 2.5.3)。また赤色光を用いる条件では収率が大きく低下するものの、所望の反応が進行することが確認できている。これは吸収スペクトルからも明らかであり、**L6-Pd(Ar)(OAc)** (**22**) は赤色光 (625 nm) に対し、吸収性が乏しいことに起因している。

次に 8-ホスフィノキノリン配位子 (**L8**)、**L8-Pd(Ar)(OAc)** (**24**) (Ar = 4-*t*BuC₆H₄) の分光測定と TD-DFT 計算 (Ar = Ph) を行った (Figure 2.6.8)。

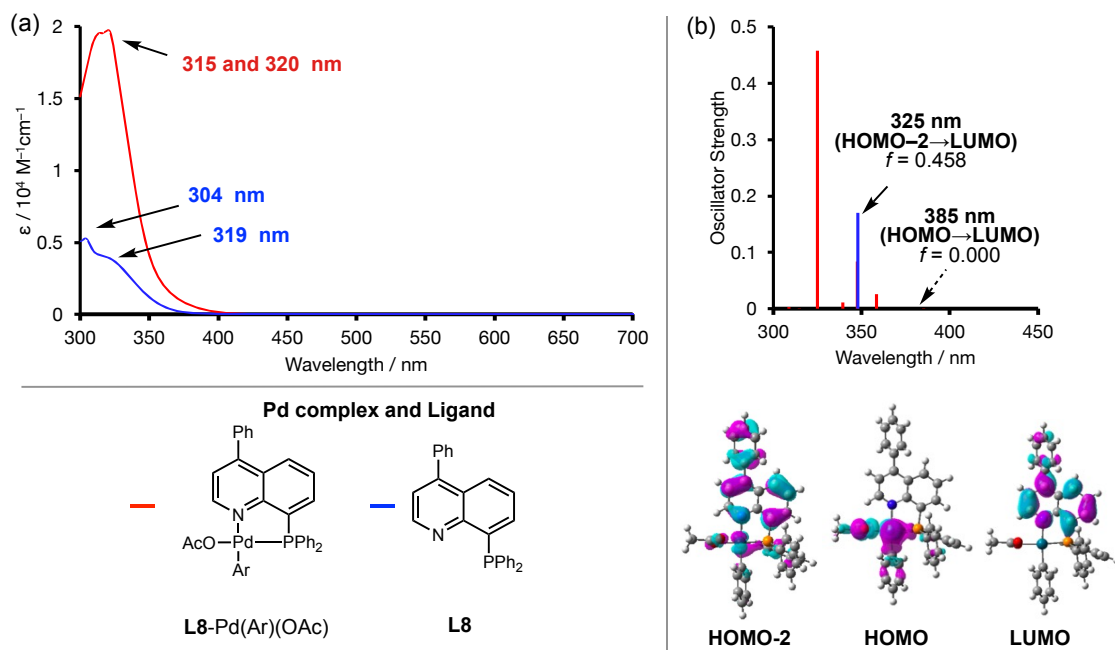


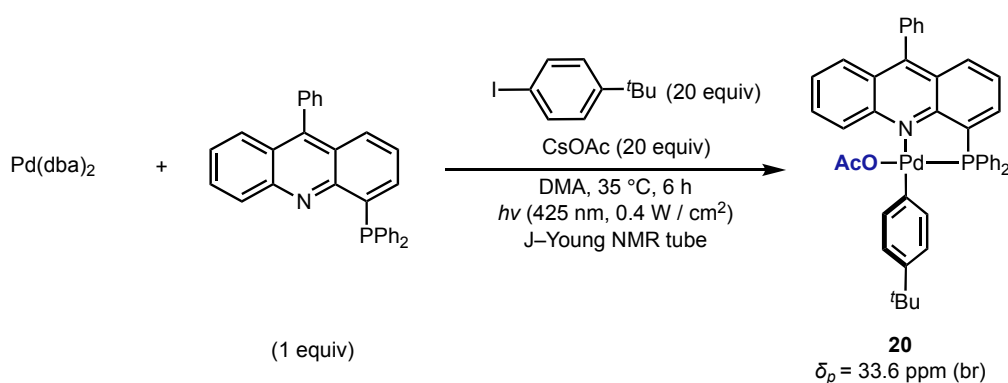
Figure 2.6.8. (a) UV-vis spectra of Pd complex **24** (Ar = 4-*t*BuC₆H₄) and **L8** (b) TD-DFT analysis of Pd complex **24'** (Ar = Ph) and **L8**.

L8 の吸収スペクトルを DMA 溶媒中で測定したところ、304 nm および 319 nm を極大とするモル吸光係数 5.28×10^3 , $4.00 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸収ピークを示した。一方で、**L8-Pd(Ar)(OAc)** (**24**) の吸収スペクトルを DMA 溶媒中で測定したところ、315 nm および 320 nm を極大とするモル吸光係数 1.95×10^4 , $1.97 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸収を示した。これは **L8-Pd(Ph)(OAc)** 錯体 (**24'**) に関する TD-DFT 計算から、HOMO-2 – LUMO に由来する遷移、すなわち π - π^* 遷移と帰属できる。その一方で、TD-DFT により示唆された 385 nm の HOMO-LUMO に由来する MLCT 遷移は、振動子強度 ($f=0.000$) が小さく、吸収スペクトルにおいても明確に観測できなかった。このことから **L8-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**24**) は 320 nm 付近の紫外光を吸収することで、キノリン部位を中心とする励起状態 (LC 励起状態) を形成すると考えられる。

以上の分光測定および TD-DFT 計算から、いずれの錯体においても Pd 中心から配位子への MLCT 遷移は観測されず、 π - π^* 遷移により配位子中心の励起状態 (LC 励起状態) を形成することが示唆された。

2-6-3 還元的脱離における触媒活性種の特定

本反応における律速段階および鍵中間体を特定するため触媒反応系中の ^{31}P NMR 測定を行った。5 mol% の $\text{Pd}(\text{dba})_2$ と **L1** を 20 当量の **15a**、酢酸セシウム存在下、35 °C、425 nm の青色光照射下で 6 時間反応させた後、反応溶液の ^{31}P NMR を測定したところ $\delta_p = 33.6$ ppm にややブロードなシグナルが検出された (Scheme 2.6.7、Figure 2.6.9)。これは単離した **L1**- $\text{Pd}(\text{Ar})(\text{OAc})$ (**20**) の DMA 中のシグナル ($\delta_p = 33.4$ ppm) と良い一致を示し、**L1**- $\text{Pd}(\text{Ar})(\text{OAc})$ (**20**) が触媒サイクルの resting state であることが明らかになった。なお、 $\delta_p = 24.9$ ppm に見られたシグナルは配位子のホスフィノ基が酸化されたオキシド体であり、触媒反応が進行する過程で系中に存在する微量の酸素により配位子が酸化されて生じたと考えられる。



Scheme 2.6.7. In situ ^{31}P NMR experiment in the catalytic conditions.

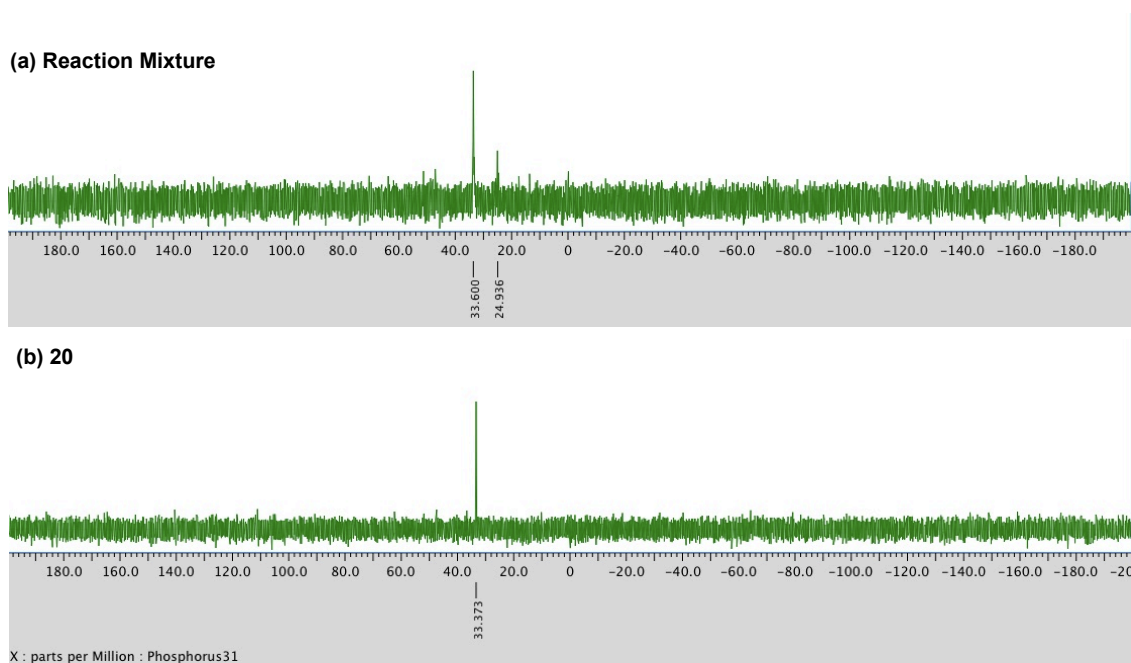
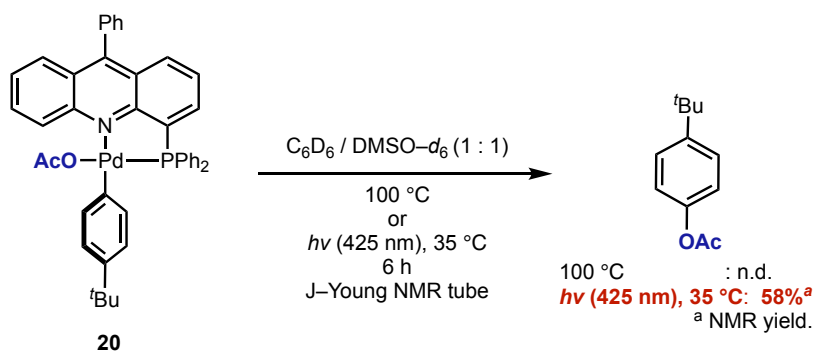


Figure 2.6.9. ^{31}P NMR spectra of (a) the reaction mixture and (b) isolated Pd complex **20** in DMA. The signal at 24.9 ppm in the reaction mixture corresponds to phosphine oxide derived from **L1**.

次に **L1-Pd(Ar)(OAc)** (**20**) からの還元的脱離に関して可視光照射条件と加熱条件における当量反応の検討を行った (Scheme 2.6.8)。その結果、 $C_6D_6 / DMSO-d_6$ (1:1) 混合溶媒中で **L1-Pd(Ar)(OAc)** (**20**) に対して、暗所下 100 °C で 6 時間加熱する条件では目的物は全く得られなかった。一方、35 °C で 6 時間青色光を照射する条件において、還元的脱離が円滑に進行し、生成物であるアリールエステル (**16aa**) を 58% の NMR 収率で得た。上記結果は、**L1-Pd(Ar)(OAc)** (**20**) からの還元的脱離が熱的には進行困難であり、青色光照射によって駆動されていることを示している。



Scheme 2.6.8. Stoichiometric experiments of reductive elimination under thermal and photo irradiation conditions.

次に触媒反応条件下、5 時間ごとに青色光照射の ON/OFF 実験を行った。¹H NMR 測定により収率を算出したところ、青色光照射している間のみクロスカップリング反応が進行した (Figure 2.6.9)。これは本反応がラジカル連鎖機構にて進行しておらず、可視光照射下でのみ反応が進行することを示している。

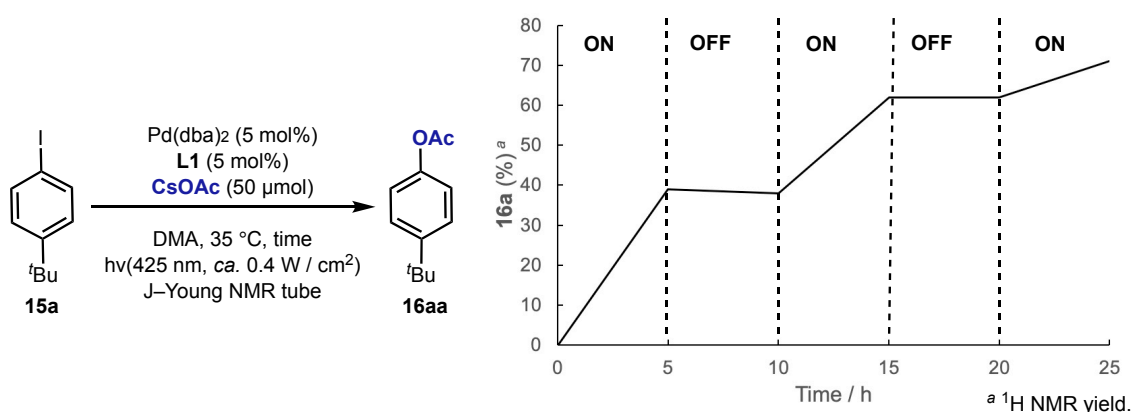
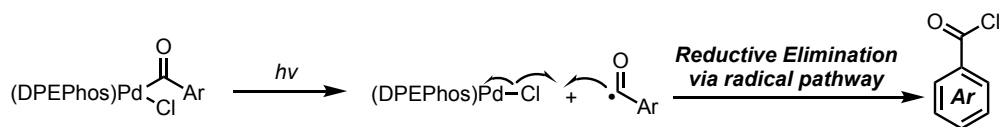


Figure 2.6.9. ON/OFF experiment in the catalytic conditions.

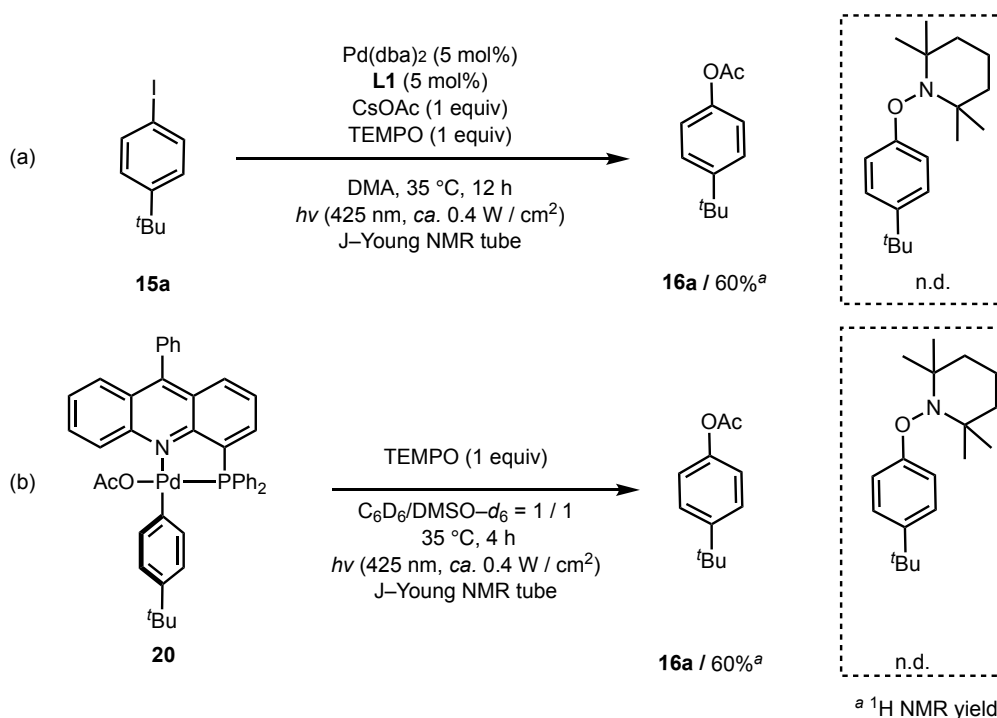
次に、この光還元的脱離過程の詳細な反応機構の調査を行った。Pd(II) 錯体からの光還元的脱離の報告例は 1 例のみ知られている。Arndtsen らは $ArCO-Pd-Cl$ 錯体が青色光を吸

取することでアシルラジカルと Pd(I) ラジカルに均等開裂した後に、アシルラジカルが塩素原子を引き抜く形式で酸塩化物が還元的脱離することを報告している (Scheme 2.6.9)^[5]。アシルラジカルの存在は、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド (TEMPO) を用いたラジカル捕捉実験により確認している。



Scheme 2.6.9. Photoinduced reductive elimination of acyl chlorides.

そこで、本触媒系における還元的脱離が同様の Ar ラジカルを経由して進行するラジカル型であるかを確認するため、ラジカル捕捉実験を行った (Scheme 2.6.10)。触媒反応条件 (Scheme 2.6.10a)、または L1-Pd(Ar)(OAc) (20) を用いた還元的脱離の当量検討 (Scheme 2.6.10b) において青色光照射下、TEMPO を添加した条件で検討した。その結果、両検討においてアリール基と TEMPO とのカップリング生成物は確認されず、いずれも所望の反応が進行し、アリールエステルを 60% にて得た。すなわち、本触媒反応および還元的脱離は遊離の Ar ラジカル種を経由しない形式で進行することがわかり、Arndtsen らが報告した還元的脱離の機構とは明確に異なることが明らかになった。



Scheme 2.6.10. Radical trap experiment in (a) catalytic reaction condition and (b) stoichiometric experiment for reductive elimination.

以上の実験的手法を用いた反応機構解析から、可視光照射により Pd(II) 種である **L1-Pd(Ar)(OAc) (20)** からの還元的脱離が促進されていることを明らかにした。Pd(II) 錯体からの還元的脱離が青色光照射により駆動される例は非常に稀であり、その反応機構の知見を得ることは意義深いと考えられる。そのため、本反応の還元的脱離に関してより詳細な知見を得るべく、**L-Pd(Ar)(OAc)** 中間体に対して電気化学測定を用いた物性調査を行った。

2-6-4 Pd-カルボキシレート錯体の電気化学特性

本反応における還元的脱離過程に対し、4-ホスフィノアクリジン配位子の優位性を明らかにすべく、電気化学測定を行った。ホスフィノキノリン配位子 (**L8**)、4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**)、ホスフィノベンゾアクリジン配位子 (**L6**) と対応する **L-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) (Ar=4'-tBuC₆H₄) について、サイクリックボルタンメトリーによる電気化学特性の調査を行った。なお、Ag/AgCl を参照電極、白金対極およびグラッシーカーボン作用電極を用い、内部標準物質をフェロセンとして DMA 中、掃引速度 100 mV/s の条件で測定を行った。

4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** および **L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) の測定結果を示す (Figure 2.6.10, 2.6.11)。

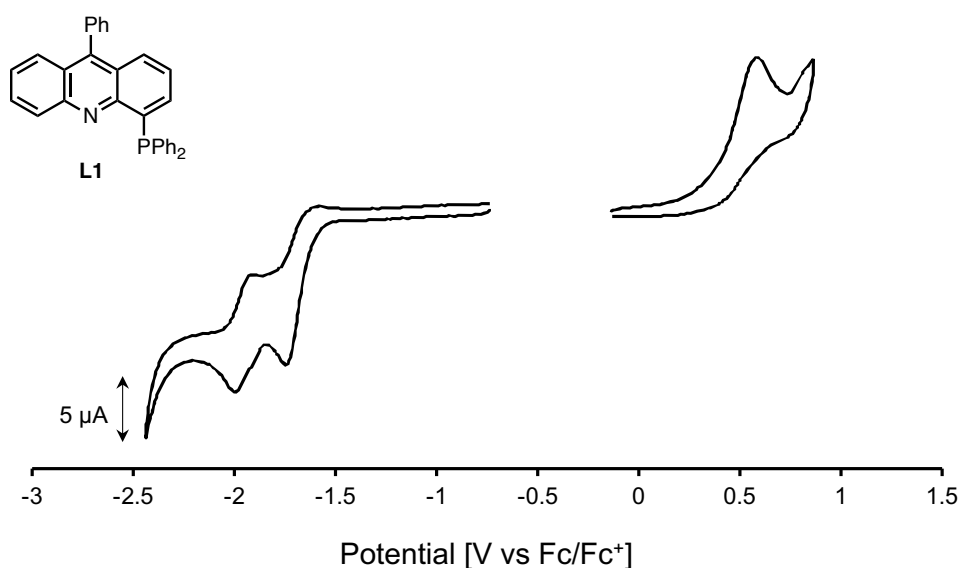


Figure 2.6.10. Cyclic voltammogram of **L1** in DMA.

L1 について、電位を負側に掃引したところ、 $E_{\text{red, pc}} = -1.74 \text{ V}$ ($E_{1/2} = -1.66 \text{ V}$), -1.98 V ($E_{1/2} = -1.95 \text{ V}$) の2つの還元波が観測された (Figure 2.6.10)。一方で、電位を正側に掃引したところ、 $E_{\text{ox, pa}} = 0.58 \text{ V}$ にピークトップをもつ不可逆な酸化波が観測された。

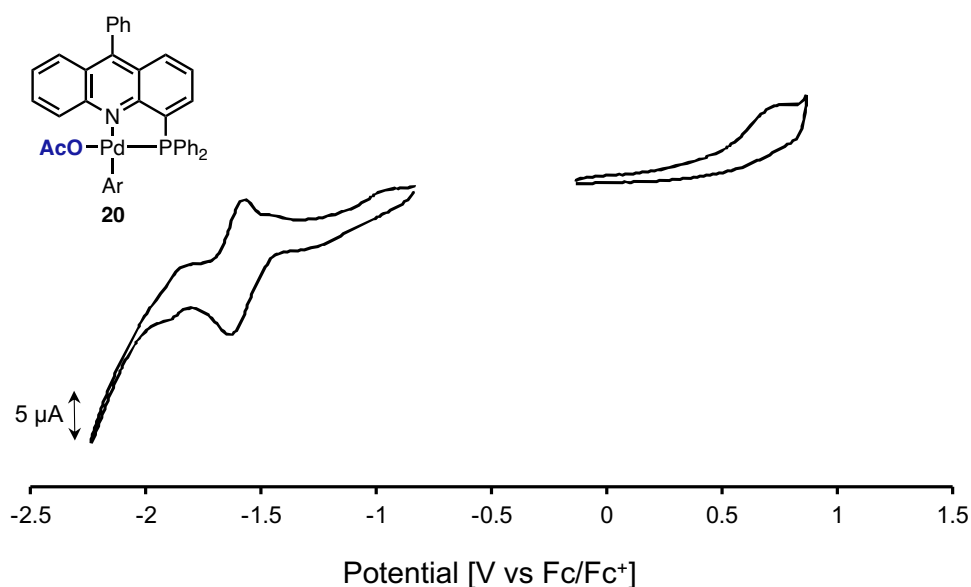


Figure 2.6.11 Cyclic voltammogram of **L1**-Pd(Ar)(OAc) complex (**20**) (Ar = 4-*t*-BuC₆H₄) in DMA.

次に **L1**-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**20**) において、電位を負側に掃引したところ、 $E_{\text{red, pc}} = -1.63$ V ($E_{1/2} = -1.60$ V) の可逆な還元波が1つのみ観測された (Figure 2.6.11)。4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) の第一還元波の電位と比較して正にシフトしており、錯形成により LUMO が安定化されたことが示されている。電位を正側に掃引したところ、 $E_{\text{ox, pa}} = 0.71$ V にピークトップをもつ不可逆な酸化波が観測された。**L1** と比較して Pd 錯体 (**20**) の酸化電位が正にシフトしたことから、錯形成により HOMO のエネルギーが低下したことを示している。

次にベンゾアクリジン配位子 (**L6**) と **L6**-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**22**) について CV 測定を行った (Figure 2.6.12, 2.6.13)。

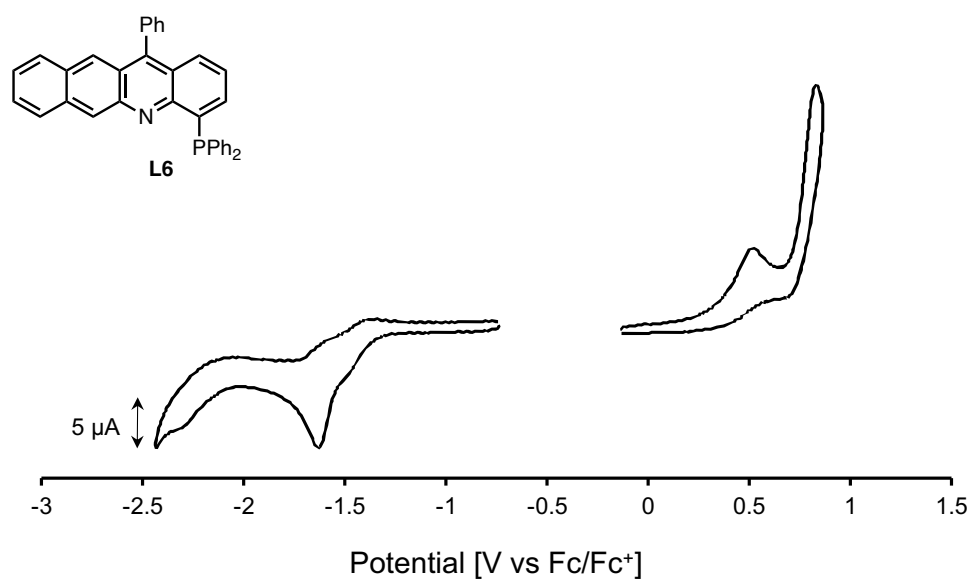


Figure 2.6.12. Cyclic voltammogram of **L6** in DMA.

ベンゾアクリジン配位子 (**L6**) の CV 測定を示す (Figure 2.8.3)。電位を負側に掃引したところ、 $E_{\text{red,pc}} = -1.63 \text{ V}$ ($E_{1/2} = -1.60 \text{ V}$) に還元波が1つのみ観測された。ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) と比較して、還元電位が正にシフトしており、LUMO のエネルギー準位が、ホスフィノアクリジンと比較して低下したことを示している。一方で電位を正側に掃引したところ、不可逆な酸化波が $E_{\text{ox,pa}} = 0.52 \text{ V}$ に検出された。**L6** の酸化電位は、ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) と比較して負にシフトし、 π 共役系の拡張により HOMO のエネルギー準位が上昇したことがわかる。

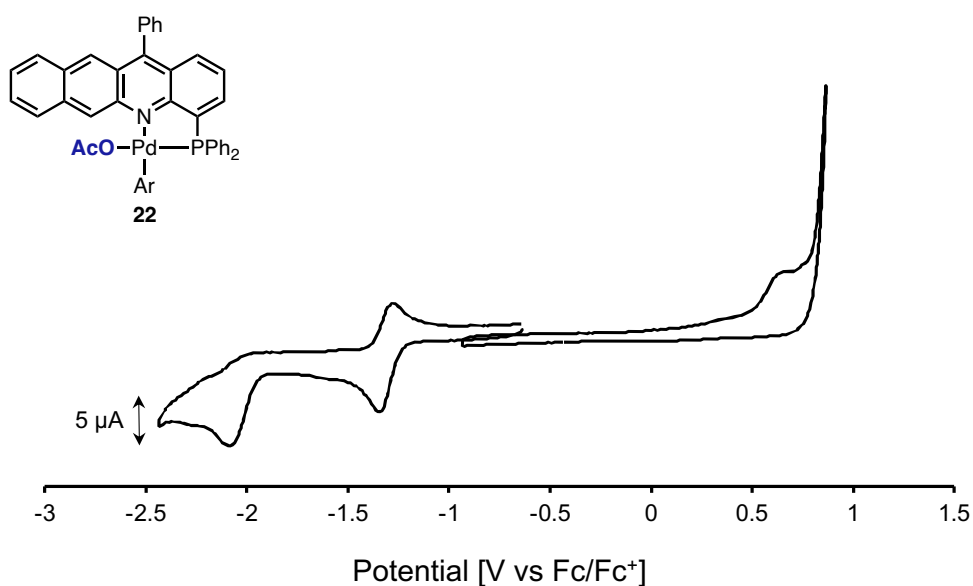


Figure 2.6.13. Cyclic voltammogram of **L6**-Pd(Ar)(OAc) complex (**22**) (Ar = 4-^tBuC₆H₄) in DMA.

L6-Pd(II) (Ar)(OAc) 錯体 (**22**) において、電位を負側に掃引したところ、 $E_{\text{red, pc}} = -1.34$ V ($E_{1/2} = -1.29$ V), -2.08 V に2つの還元波が観測された。Pd 錯体 (**22**) の還元電位が **L6** の第一還元波の電位と比較して正にシフトしており、**L1** の場合と同様に、錯形成することで LUMO が安定化された。一方、電位を正側に掃引したところ、 $E_{\text{ox, pa}} = 0.65$ V にピークトップをもつ不可逆な酸化波が観測された。**L6** と比較して酸化電位が正側にシフトしたことから、Pd 錯体の HOMO のエネルギー準位が錯形成により低下したと考えられる。

次にホスフィノキノリン配位子 (**L8**) と **L8**-Pd(II)(Ar)(OAc) 錯体 (**24**) について CV 測定を行った (Figure 2.6.14, 2.6.15)。

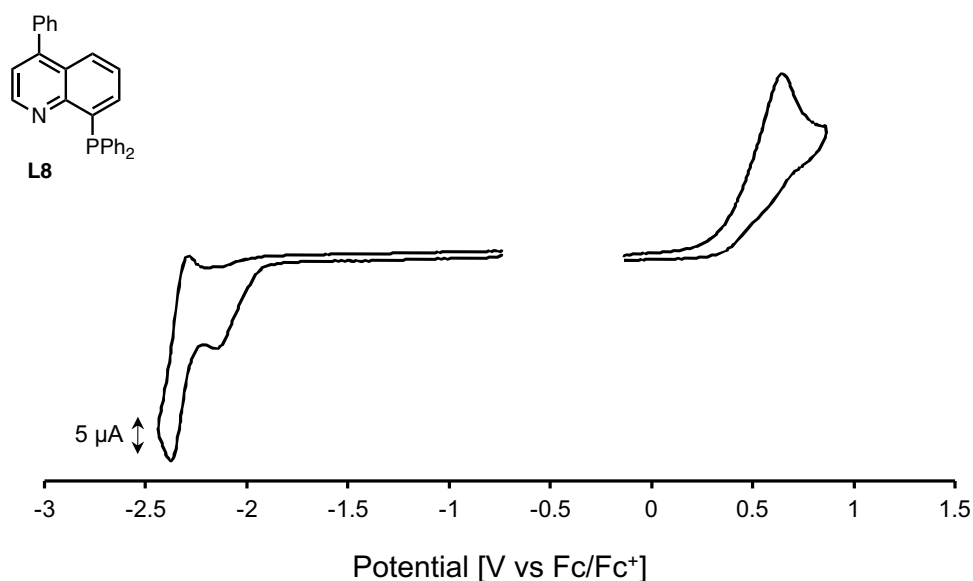


Figure 2.6.14. Cyclic voltammogram of **L8** in DMA.

ホスフィノキノリン配位子 (**L8**) において、電位を負側に掃引したところ、 $E_{\text{red,pc}} = -2.14$ V, -2.37 V ($E_{1/2} = -2.32$ V) に2つの還元波が観測された (Figure 2.6.14)。ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) と比較して、還元電位が負にシフトすることが確認され、LUMO のエネルギー準位が上昇したことを示している。一方で、電位を正側に掃引したところ、 $E_{\text{ox,pa}} = 0.66$ V に不可逆な酸化波が検出された。ホスフィノアクリジン配位子と比較して正にシフトすることが確認され、HOMO のエネルギー準位が低下していることがわかる。

一般に π 共役系を拡張するほど、HOMO のエネルギー準位が上昇し、同時に LUMO のエネルギー準位は低下することが知られる。すなわち、上記で見られた傾向は、多くの π 共役分子の示す傾向と一致する。

次に **L8**-Pd(Ar)(OAc) 錯体の CV 測定結果を示す (Figure 2.6.15)。

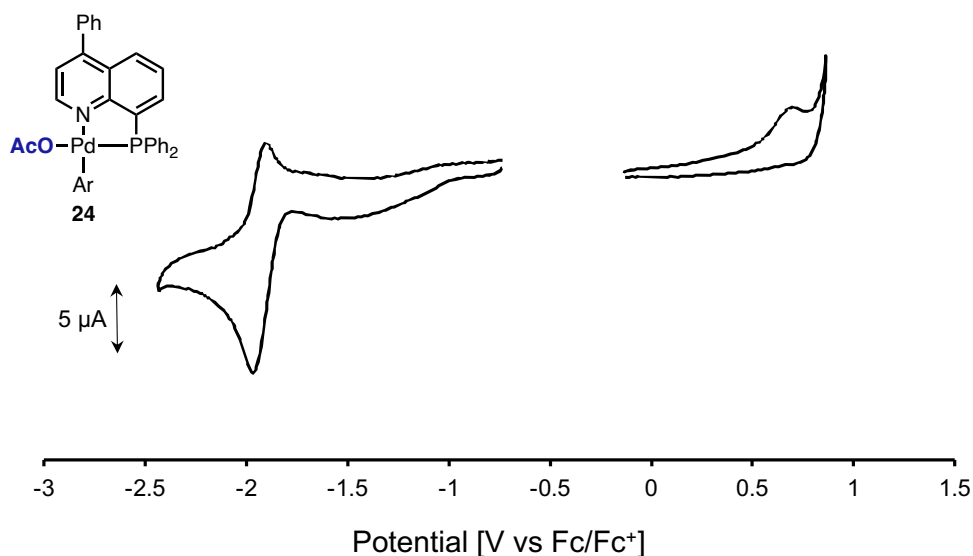


Figure 2.8.4. Cyclic voltammogram of **L8**-Pd(Ar)(OAc) complex (**24**) (Ar = 4-^tBuC₆H₄) in DMA.

電位を負に掃引したところ、 $E_{\text{red, pc}} = -1.96 \text{ V}$ ($E_{1/2} = -1.92 \text{ V}$) に可逆な還元波が1つのみ観測された。これは Pd 錯体の一電子還元過程に対応し、ホスフィノキノリン配位子 (**L8**) の第一還元波の電位と比較して正にシフトしている。すなわち、**L1** の場合と同様に、錯形成により LUMO が安定化されたことを示唆している。一方で、電位を正側に掃引したところ、 $E_{\text{ox, pa}} = 0.73 \text{ V}$ にピークトップをもつ不可逆な酸化波が観測された。これは Pd 錯体の一電子酸化過程に対応すると考えられ、配位子の酸化波と比較して Pd 錯体の酸化電位が正にシフトしている。したがって、Pd 錯体における HOMO のエネルギー準位が、配位子と比較して低下していることがわかる。

これらの CV 測定結果をまとめると以下のようなになる (Table 2.6.1)。

Table 2.6.1. Summary of redox potential of Ligands and Pd–OAc complexes.

	L1	L8	L6	L1-Pd (20)	L8-Pd (24)	L6-Pd (22)
$E_{\text{red, pc}}$ (V vs Fc/Fc ⁺)	-1.74	-2.14	-1.63	-1.63	-1.96	-1.34
	-1.94	-2.37	–	–	–	-2.08
$E_{\text{ox, pa}}$ (V vs Fc/Fc ⁺)	0.58	0.66	0.52	0.71	0.73	0.65

配位子 **L** および **L**-Pd(II)(Ar)(OAc) 錯体において、配位子の π 共役系を拡張することで還元電位が大きく正にシフトする傾向が表れており、これは LUMO のエネルギー準位が低下したことに起因する。したがって、**L**-Pd(II)(Ar)(OAc) 錯体の LUMO は配位子の寄与の大きな軌道であることが示唆される。その一方で、配位子 **L** および **L**-Pd(II)(Ar)(OAc) の酸化

電位は負にシフトするものの、その変化は比較的小さかった。以上のことを詳細に調査すべく、配位子 **L** および **L-Pd(Ar)(OAc)** 錯体に対して、理論計算による分子軌道解析を行った。

2-7. 理論計算を用いた分子軌道解析

配位子 **L1**, **L6**, **L8**、および各配位子を有する **L-Pd(II)(Ar)(OAc)** (**L = L1, L6, L8**) 錯体における分光および電気化学特性の起源を詳細に解析すべく、DFT 計算を行った(Figure 2.7.1, 2.7.2)。

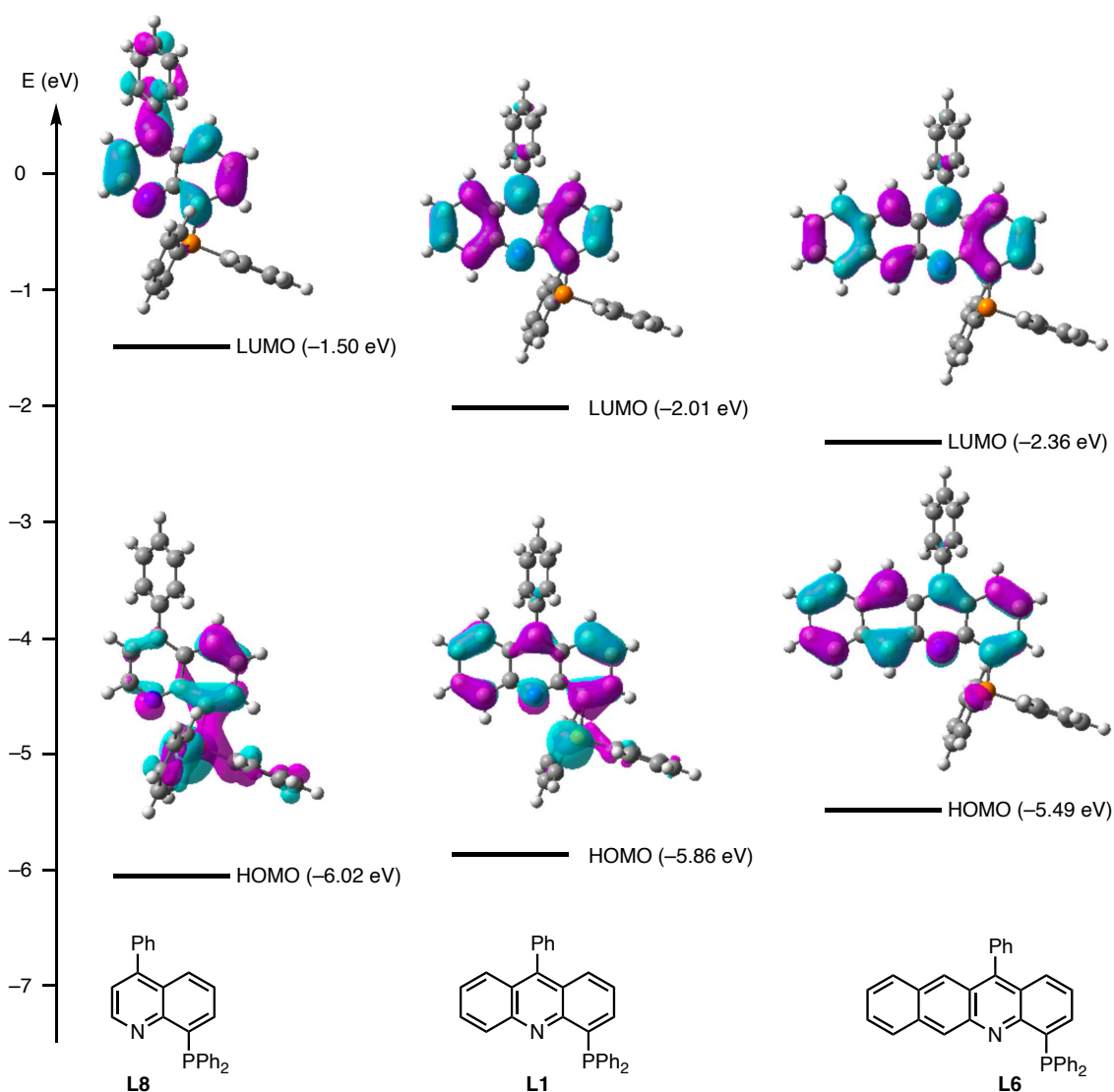


Figure 2.7.1. Frontier molecular orbitals of ligands. Isovalue = 0.03.

配位子 **L1**, **L6** および **L8** における分子軌道計算から、配位子の π 共役系を拡張すると LUMO のエネルギー準位は低下し、同時に HOMO のエネルギー準位が上昇する傾向が

みられた (Figure 2.7.1)。これは配位子の CV 測定で得られた HOMO および LUMO のエネルギー準位の傾向と矛盾しない結果である。次に L-Pd(Ar)(OAc) ($L = L1, L6, L8$) 錯体に対して分子軌道計算を行った (Figure 2.7.2)。

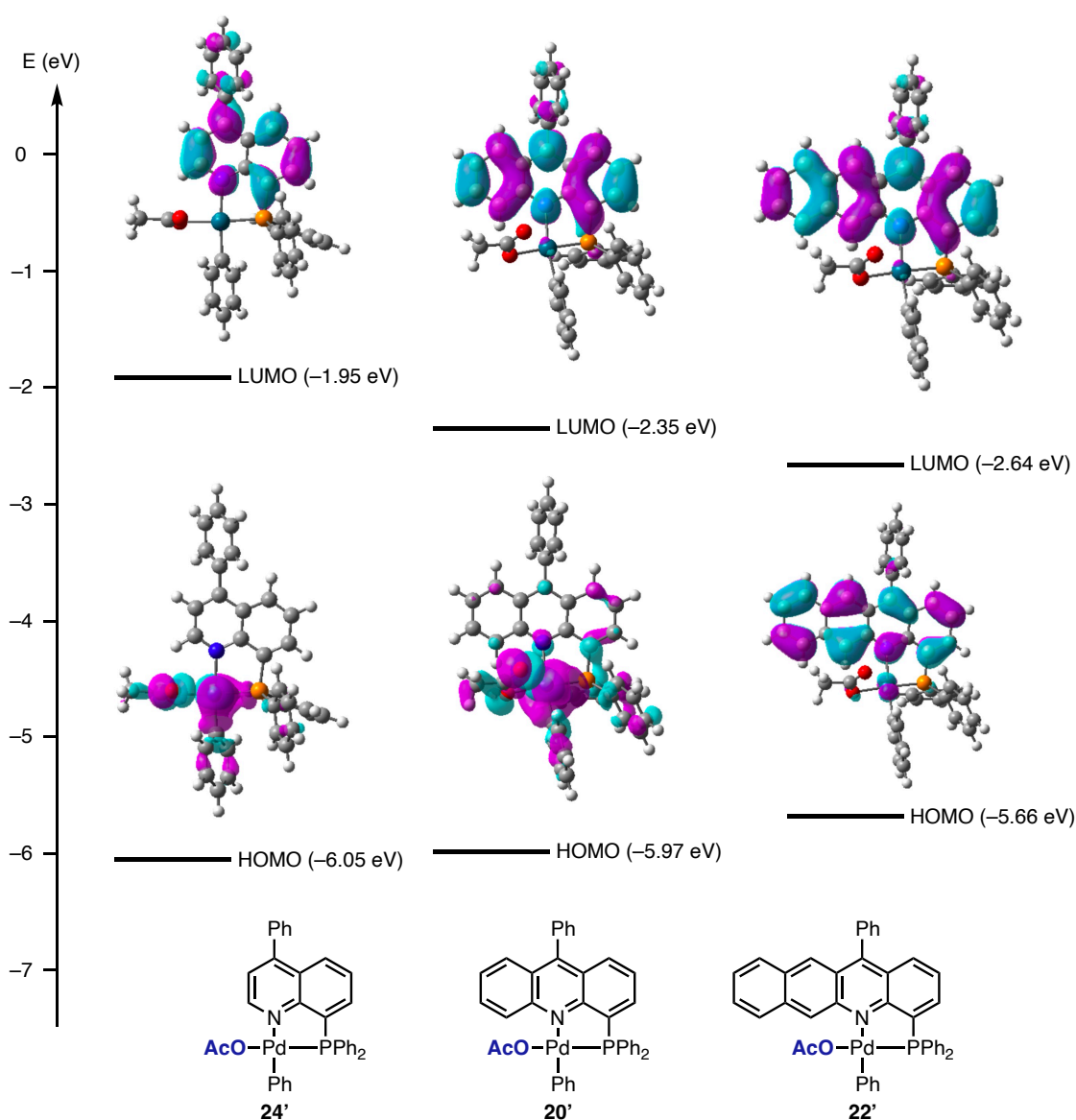


Figure 2.7.2. Frontier molecular orbitals of L-Pd(Ar)(OAc) complexes ($L = L1, L6, L8$). Isovalue = 0.03.

L-Pd(Ar)(OAc) ($L = L1, L6, L8$) 錯体に対する分子軌道計算から、錯体の LUMO はいずれの錯体においても配位子の寄与の大きな軌道であり、配位子の π 共役系を拡張するにつれてエネルギー準位が低下することがわかった。一方で、HOMO は 8-ホスフィノキノリン (**L8**) および 4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) を有する Pd 錯体 (**24'**, **20'**) の場合には、Pd 中心の寄与の大きな軌道であり、**L1** では配位子の寄与もわずかに存在することが示唆

された。4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 (**L6**) を有する Pd 錯体 (**22'**) の場合では、HOMO は配位子上の寄与が大きく、Pd 中心の寄与がわずかしか存在しないことが示唆された。また HOMO のエネルギー準位は、**L1-Pd(II)(Ar)(OAc)** (**20'**) および **L8-Pd(II)(Ar)(OAc)** 錯体 (**24'**) では配位子の π 拡張の影響をわずかしか受けず、**L6-Pd(II)(Ar)(OAc)** (**22'**) では大きく上昇する傾向がみられた。

L-Pd(II)(Ar)(OAc) 錯体の CV 測定において、酸化電位が **L1-Pd(II)(Ar)(OAc)** (**20**) および **L8-Pd(II)(Ar)(OAc)** 錯体 (**24**) ではごくわずかしか (0.02 V) 変化しなかった。その一方で、**L6-Pd(II)(Ar)(OAc)** 錯体 (**22**) では酸化電位が比較的大きく負にシフトし、HOMO のエネルギー準位が上昇することがわかっている。これは上記分子軌道計算で見られた傾向と一致する。上記結果と CV 測定結果をまとめると以下ようになる (Table 2.7.1, 2.7.2)。

Table 2.7.1. Summary of Cyclic voltammetry and DFT analysis.

	L1	L8	L6	L1-Pd	L8-Pd	L6-Pd
$E_{\text{red, pc}}$ (V vs Fc/Fc ⁺)	-1.74	-2.14	-1.63	-1.63 (20)	-1.96 (24)	-1.34 (22)
	-1.94	-2.37	-	-	-	-2.08 (22)
LUMO (eV)	-2.01	-1.50	-2.36	-2.35 (20')	-1.95 (24')	-2.64 (22')

Table 2.7.2. Summary of Cyclic voltammetry and DFT analysis.

	L1	L8	L6	L1-Pd	L8-Pd	L6-Pd
$E_{\text{Ox, pa}}$ (V vs Fc/Fc ⁺)	0.58	0.66	0.52	0.71 (20)	0.73 (24)	0.65 (22)
HOMO (eV)	-5.86	-6.02	-5.49	-5.97 (20')	-6.05 (24')	-5.66 (22')

以上の物性測定から、基底状態における **L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) の HOMO は Pd 上の寄与の大きな軌道であり、LUMO はアクリジン上の寄与の大きな軌道であることがわかった。さらに、分光測定および TD-DFT 計算から、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) は可視光領域に、(1) 吸収強度の小さな d (Pd)- π (Ligand) 遷移 (448 nm) と、(2) 吸収強度の大きな π (Ligand)- π^* (Ligand) 遷移 (411 nm) に対応する吸収を示すことが示唆されている。すなわち、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) は MLCT 遷移、または LC 遷移により励起状態を形成すると考えられる。そこで、本反応における励起状態の寄与を詳細に調査すべく、還元的脱離過程に対して理論計算による反応機構解析を行った。

2-8. 理論計算による還元的脱離過程の反応機構解析

L1-Pd(Ph)(OAc) 錯体 (**20'**) から還元的脱離が進行し、**L1-Pd(PhOAc)** 錯体 (**25**) を生成する反応に対して、基底状態 (S_0) を経由する経路と三重項励起状態 (T_1) を経由する経路の比較を行った (Figure 2.8.1)。その結果、 S_0 を経由する還元的脱離の活性化エネルギーは 31.8 kcal/mol と算出され、これは加熱条件で C-O クロスカップリング反応が進行しない結

果と一致する。その一方で、三重項励起状態を経由する反応経路では、活性化エネルギーが 21.2 kcal/mol であり、基底状態と比較して大きく低下することが示唆された。すなわち、**L1-Pd(Ph)(OAc) (20')** が光励起され、三重項励起状態 (T_1) の触媒活性種が生じることで還元的脱離反応が促進されると考えられる。

ΔG (kcal/mol)

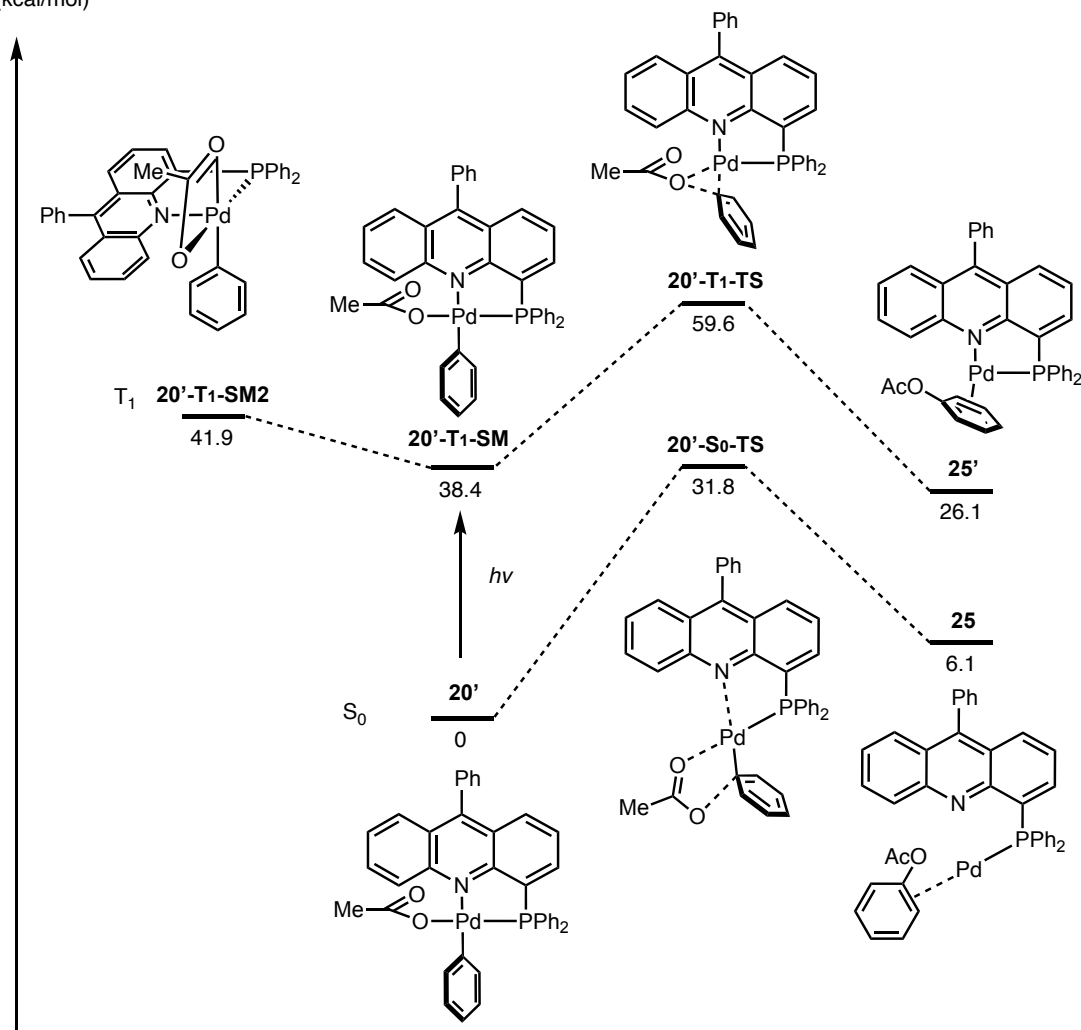


Figure 2.8.1. Free-Energy diagram of reductive elimination of aryl ester from **L1-Pd(Ph)(OAc) (20')**.

励起状態の性質および還元的脱離が促進される理由を詳細に調査すべく、フロンティア分子軌道計算 (Figure 2.8.2)、NBO (Natural Bond Orbital) 計算による電荷密度およびスピンドensity解析を行った (Figure 2.8.3)。

T_1 の原系 (**20'-T1-SM**) において分子軌道計算を行った結果、HSOMO および LSOMO の両軌道はアクリジン骨格の寄与の大きな軌道であることが示唆された (Figure 2.8.2)。NBO スピンもアクリジン上に大部分が分布しており、Pd 上の寄与は非常に小さい結果となった。すなわち、**20'-T1-SM** では4-ホスフィノアクリジン配位子中心の励起状態 (LC 励起状態) を形成しており、Pd の関与は小さいことが示唆された。これは、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) の

分光測定および TD-DFT 計算結果と矛盾しない結果であるが、当初想定した MLCT 状態を指向した触媒反応設計とは異なる結果である。

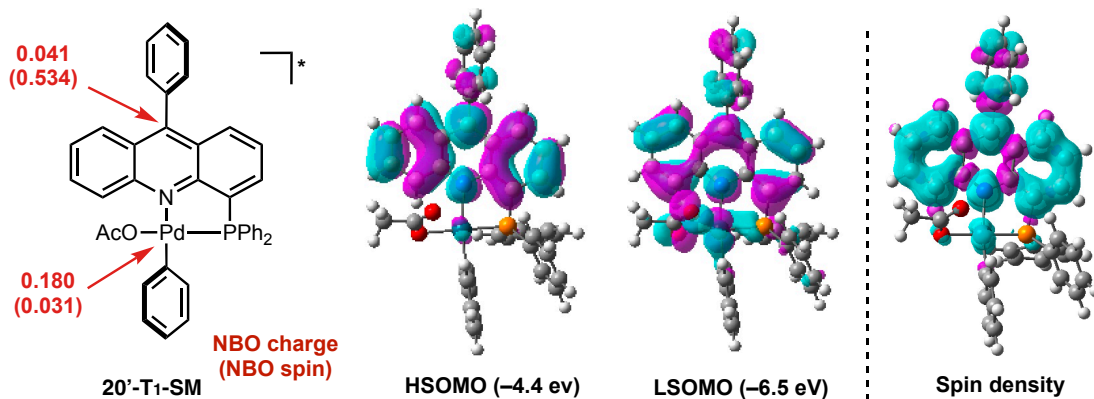


Figure 2.8.2. Analysis of NBO, spin density, and Frontier molecular orbitals of complexes **20'-T₁-SM**. Isovalue = 0.03.

次に、 S_0 および T_1 での遷移状態 (**20'-S₀-TS**, **20'-T₁-TS**) について同様の解析を行った (Figure 2.8.3)。一般に還元的脱離は配位子同士に結合が形成されると同時に、金属中心の酸化数が減少するため反応原系と比較して生成系では電荷密度が上昇する。基底状態 S_0 における反応経路では **20'-S₀-SM** の Pd 上の NBO 電荷が +0.17 であるのに対し、遷移状態 **20'-S₀-TS** では +0.08 へ負にシフトすることがわかり、通常の還元的脱離の電子的な傾向と一致している。一方で、三重項励起状態を経由する反応経路では、原系 **20'-T₁-SM** から遷移状態 **20'-T₁-TS** にかけて Pd 上の NBO 電荷が +0.18 から +0.23 へ正にシフトし、それに伴って NBO スピンが +0.03 から +0.12 に増加した。これは基底状態を経由する還元的脱離と比較して逆の電子的な傾向である。すなわち、三重項励起状態を経由する還元的脱離において反応の進行に伴い Pd 中心からアクリジンへ電荷遷移することで、遷移状態において MLCT 状態性を帯びると解釈できる。また、生成系 (**25-T₁**) では Pd 上の NBO スピンは +0.53 まで増加することがわかった。

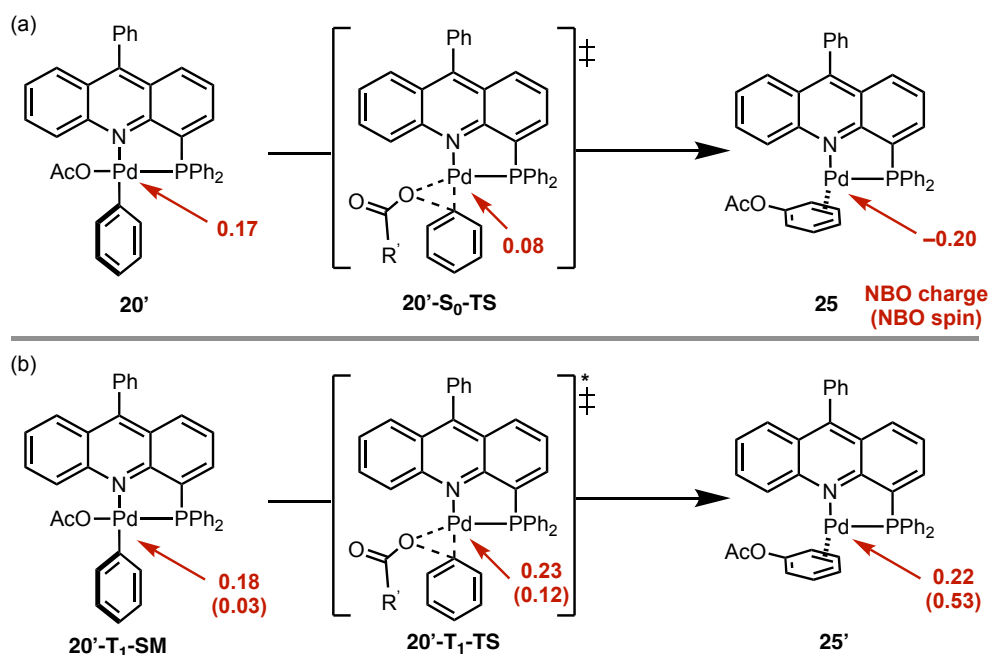


Figure 2.8.3. Analysis of NBO and spin density in reductive elimination via (a) singlet and (b) triplet states.

そこで、**20'-T₁-TS** の電子的性質を詳細に調査すべく、**20'-S₀-TS** との分子軌道の比較を行った (Figure 2.8.4)。**20'-S₀-TS** において HOMO は Pd 中心と Ph 基、AcO 配位子の軌道から構成され、アクリジン部位の寄与はごくわずかであり、LUMO はアクリジン骨格に局在化することがわかった。これは **20'-T₁-TS** の HSOMO および LSOMO と良い一致を示した。したがって、**20'-T₁-TS** では、形式上 **20'-S₀-TS** の HOMO から LUMO に一電子励起した MLCT 状態を形成していると考えられる。そのため、**20'-T₁-TS** の Pd 中心は **20'-S₀-TS** と比較して電子不足であり、これが光照射によって還元的脱離が促進される理由と考えられる。

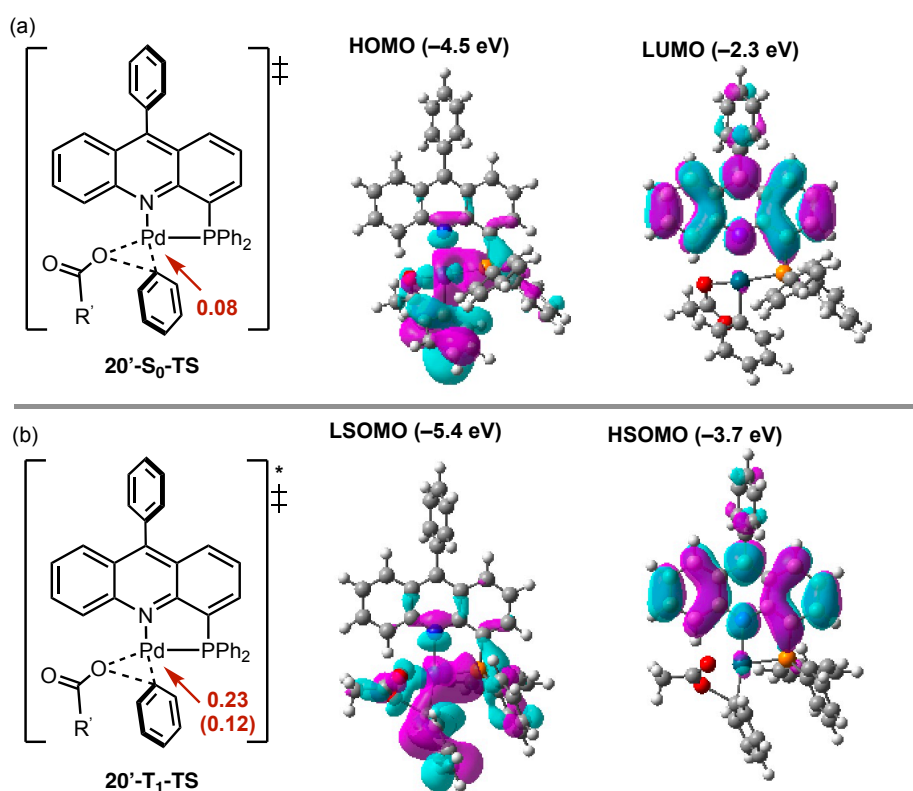


Figure 2.8.4. Frontier molecular orbitals of complexes (a) $20'-S_0-TS$ and (b) $20'-T_1-TS$. Isovalue = 0.03.

アクリジン骨格の優位性を明らかにすべく、8-ホスフィノキノリン配位子 **L8** との比較を行った。4-ホスフィノアクリジン配位子 **L1** を用いる触媒反応系と同様に、**L8-Pd(Ph)(OAc)** 錯体 (**24'**) から還元的脱離が進行し、**L8-Pd(PhOAc)** 錯体 (**26**) を生成する反応に対して、基底状態 (S_0) を経由する経路と三重項励起状態 (T_1) を経由する経路の比較を行った (Figure 2.8.5)。

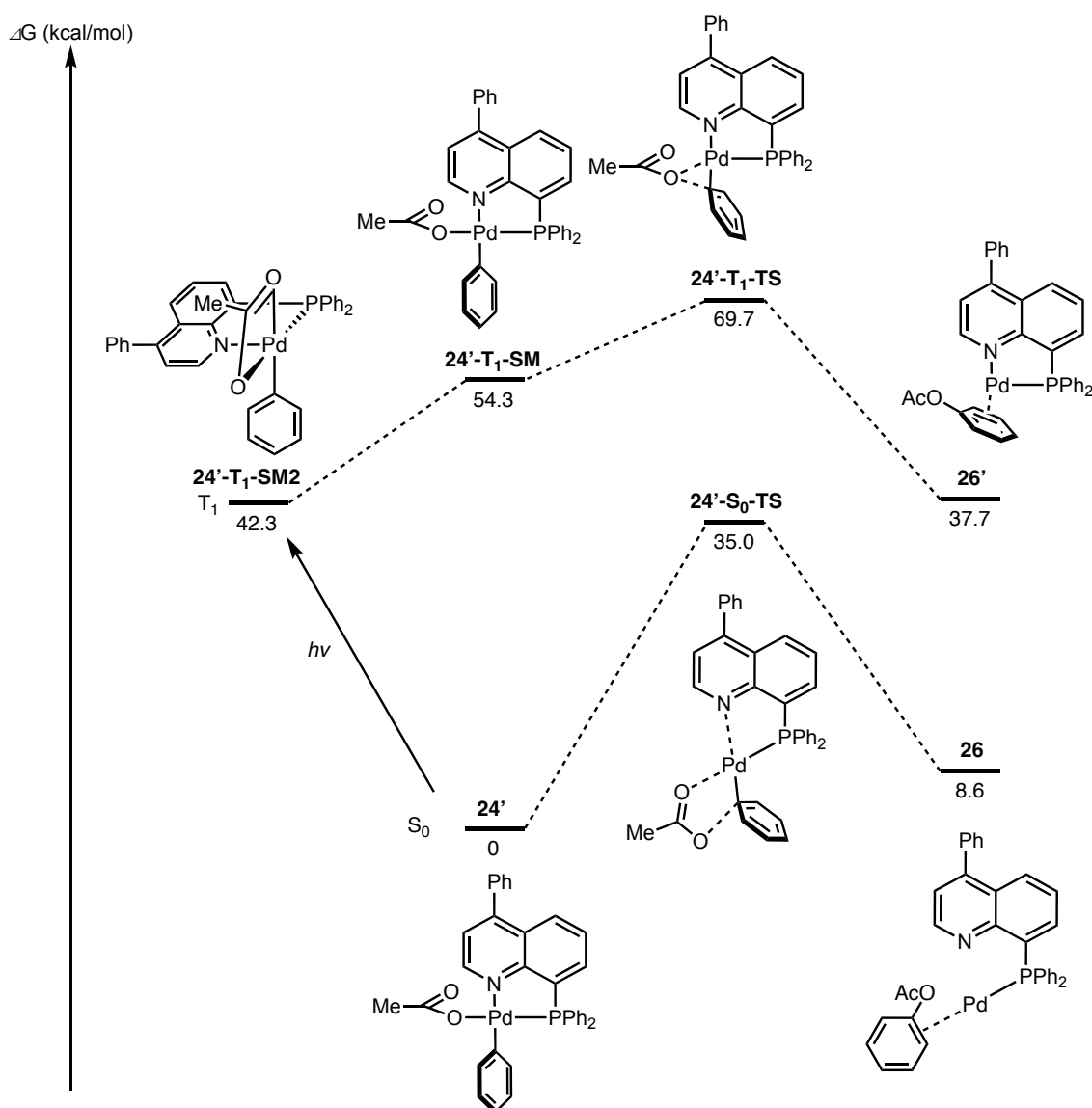


Figure 2.8.5. Energy diagram of reductive elimination of aryl ester from **L8**-Pd(Ph)(OAc) (**24'**).

L8-Pd(Ph)(OAc) 錯体 (**24'**) から S_0 を経由する還元的脱離の活性化エネルギーは 35.0 kcal/mol と算出され、これは **L1** を用いる場合よりも熱的に進行困難であることを示唆している。そこで、三重項励起状態を経由する反応経路に対して理論計算を用いて詳細に反応機構解析を行った。

L8-Pd(Ph)(OAc) 錯体 (**24'**) の三重項励起状態 (T_1) における最安定構造は、AcO 配位子が Pd 中心に二座配位した五配位錯体 (**24'- T_1 -SM2**) であることがわかった。一方で、**L1**-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**20'**) と同様の、AcO 配位子が Pd 中心に単座配位した構造は、12.1 kcal/mol だけ不安定であった。最安定三重項励起状態である **24'- T_1 -SM2** から還元的脱離が進行する際の活性化エネルギーは 27.4 kcal/mol と算出され、基底状態を経由する場合と比較して大きく低下した。しかし、**L1**-Pd(Ar)(OAc) 錯体 (**20'**) からの還元的脱離は、 T_1 状態

を經由する反応経路において活性化エネルギーが 21.2 kcal/mol と示唆され、これと比較して **L8-Pd(II)(Ph)(OAc)** 錯体 (**24'**) では活性化エネルギーが大きく上昇することがわかった。これは、本触媒系の還元的脱離におけるアクリジン骨格の優位性を示す結果である。このことを詳細に調査すべく、三重項励起状態における原系 (**24'-T₁-SM**, **24'-T₁-SM2**) および還元的脱離過程の遷移状態 (**24'-T₁-TS**) に対して分子軌道計算を行った。

まず、**L8-Pd(Ph)(OAc)** 錯体 (**24'**) から生じ得る 2 つの三重項励起状態 **24'-T₁-SM2** および **24'-T₁-SM** の分子軌道計算を行った (Figure 2.8.6)。

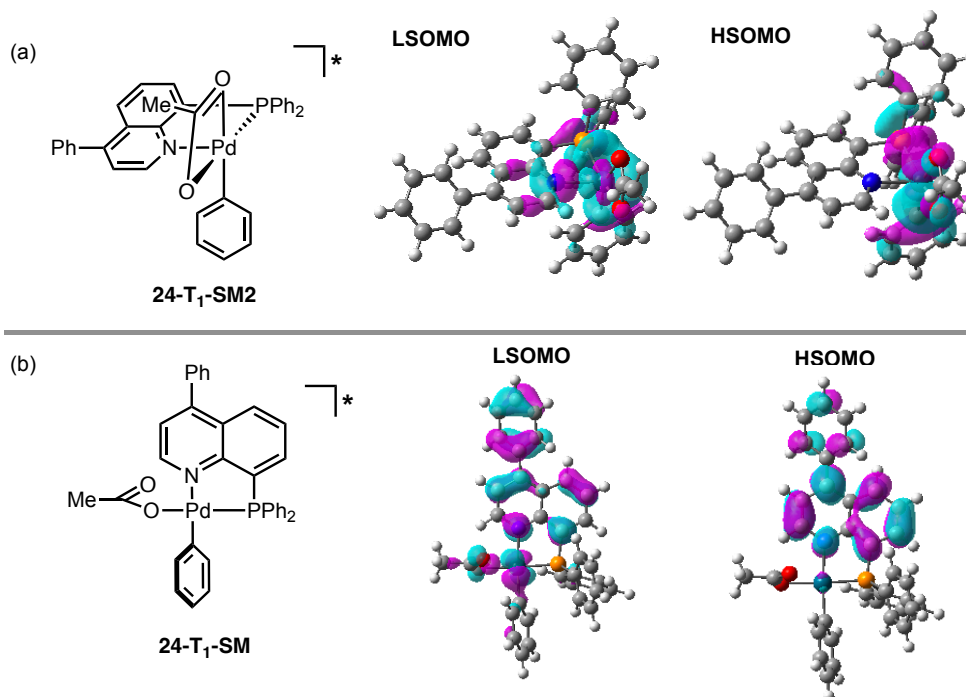


Figure 2.8.6. Frontier molecular orbitals of complexes (a) **24'-T₁-SM2** and (b) **24'-T₁-SM**.

24'-T₁-SM2 では LSOMO と HSOMO の両軌道が Pd 中心の寄与が大きいことから、Pd 中心が励起された d-d 状態 (MC 励起状態) であると考えられる。その一方で、**24'-T₁-SM** の LSOMO は、Pd 中心と配位子の寄与が大きく、HSOMO はキノリン配位子の寄与の大きな軌道であることがわかった。これは 8-ホスフィノキノリン配位子 (**L8**) を中心とする励起状態 (LC 励起状態) であることがわかる。

24'-T₁-SM2 は MC 励起状態であることから、エネルギー準位は π 共役系の長さの影響をわずかしか受けなため、**20'-T₁-SM2** と同程度のエネルギー準位となる。一方で、**24'-T₁-SM** は LC 励起状態であるため、エネルギー準位は配位子の HOMO-LUMO ギャップに大きく影響を受ける。アクリジンからキノリンへ π 共役系を縮小することで HOMO-LUMO ギャップが大きくなり、LC 励起状態は不安定化されることになる。したがって、**24'-T₁-SM2** が相対的に **24'-T₁-SM** より安定化されるため、最低三重項励起状態は **24'-T₁-SM2** となると解釈できる。これに対し、4-ホスフィノアクリジン配位子を用いた場合は、キノリ

ン配位子と比較して HOMO–LUMO ギャップが小さく、**20'-T₁-SM** が **20'-T₁-SM2** より相対的に安定化されるため還元的脱離が円滑に進行すると考えられる。

続いて 8-ホスフィノキノリン配位子を用いた場合の還元的脱離の遷移状態に対し、分子軌道計算を行った (Figure 2.8.7)

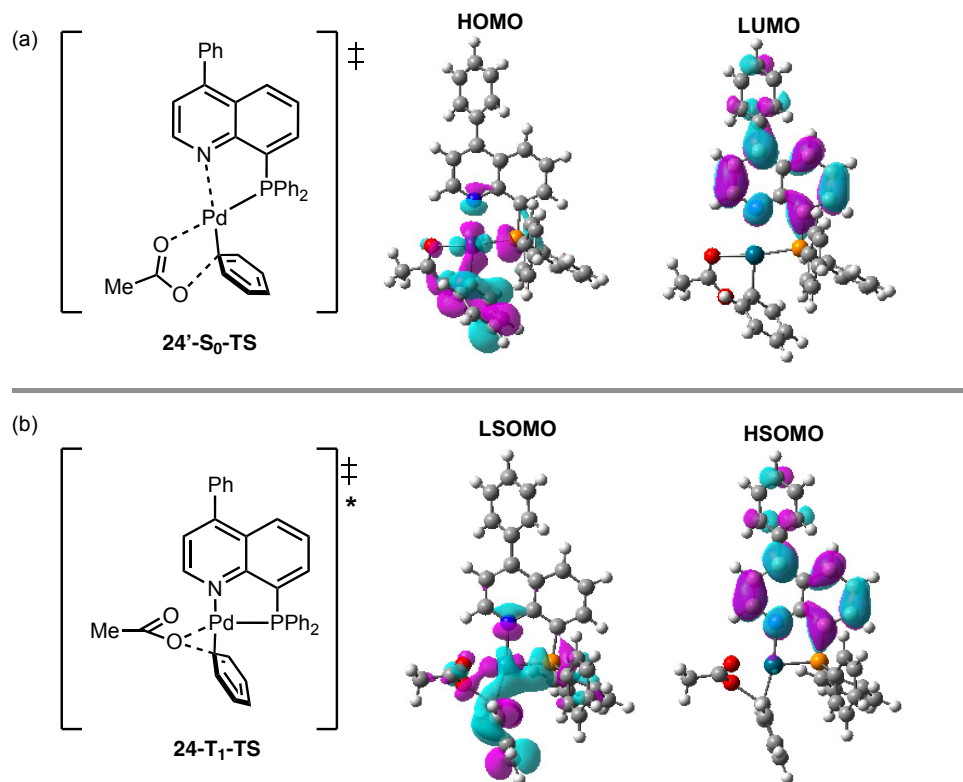


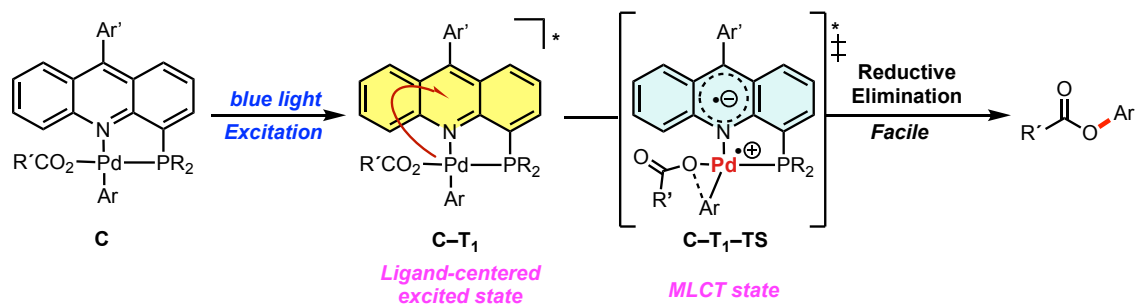
Figure 2.8.7. Frontier molecular orbitals of complexes (a) **24'-S₀-TS** and (b) **24'-T₁-TS**.

基底状態を経由する還元的脱離の遷移状態 **24'-S₀-TS** において HOMO は Pd 中心、LUMO は配位子の寄与の大きな軌道であることがわかった。三重項励起状態を経由する還元的脱離の遷移状態 **24'-T₁-TS** においても、LSOMO が Pd 中心、HSOMO が配位子の寄与の大きな軌道であった。そのため、4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) を用いる触媒系と同様に、遷移状態 **24'-T₁-TS** では MLCT 性を帯びていると考えられる。

アクリジン骨格と比較して LUMO のエネルギー準位が高いキノリン骨格では、MLCT 性を帯びた遷移状態が不安定化されると考えられる。すなわち、電子不足かつ広い π 平面を有するアクリジン骨格では、キノリン骨格と比較して LUMO のエネルギー準位が低下することから、三重項励起状態における還元的脱離の遷移状態が安定化される。これが 4-ホスフィノアクリジン配位子の優位性であり、本触媒反応設計の鍵であると考えられる。

以上の反応機構解析より、本反応における還元的脱離の反応機構は以下のように想定される (Scheme 2.8.1)。**L1-Pd(Ar)(OAc)** が青色光を吸収し、アクリジン配位子を中心とする励起状態 (LC 励起状態) を形成する。還元的脱離の遷移状態にかけて、Pd 中心からアクリジ

ン骨格へ電子移動した MLCT 状態性を帯び、Pd 中心は電子不足となる。Pd 中心が基底状態と比較して電子不足となることで、アリールエステルの還元的脱離が円滑に進行すると考えられる。



Scheme 2.8.1. Proposed reaction mechanism of photo-induced reductive elimination.

2-9 結言

本章は、アクリジン-ホスフィン二座配位子を持つパラジウム触媒を用いたハロゲン化アリールとカルボン酸との可視光クロスカップリング反応の開発を指向し、パラジウム触媒によるハロゲン化アリールとカルボン酸との光クロスカップリング反応を確立するとともに、4-ホスフィノアクリジン配位子が還元的脱離過程を促進する効果について反応機構解析を行った結果を述べたものである。

ハロゲン化アリールとカルボン酸を用いる C-O クロスカップリング反応は、既存の触媒系では 100 °C 以上の高温反応条件を必要とすることが知られる。これはカルボン酸の求核性が乏しく、アリールエステルの還元的脱離が熱的に非常に不利であることに起因する。そこで近年、遷移金属触媒と光増感剤を用いる二元触媒系が着目され、光照射することで温和な反応条件にて還元的脱離を促進できることが報告されている。しかし、それらの触媒系は適用可能な基質が、酸化的付加への反応性が高いヨウ化アリールおよび電子求引基をもつ臭化アリールに限定され、塩化アリール等へは適用できていない。そこで著者は、本反応の基質適用範囲を大幅に拡大するには、酸化的付加と還元的脱離の両過程を促進する新たな触媒系が必要と着想した。

2-2 節では 4-ホスフィノアクリジン配位子の設計および合成を行った。電子受容性を示し、かつ可視光吸収性に優れるアクリジン骨格の 4 位に電子供与性のホスフィノ基を導入した 4-ホスフィノアクリジン配位子 (**L1**) を設計、合成した。

2-3 節ではヨウ化アリールとカルボン酸とのクロスカップリング反応の条件検討、および基質適用範囲の調査を行った。5 mol% の Pd(dba)₂、4-ホスフィノアクリジン配位子 **L5** を用いることで、425 nm の青色光を照射することで、種々のヨウ化アリールとカルボン酸による C-O クロスカップリング反応が最高収率 91% にて進行することを見出した。基質適用範囲を調査した結果、本反応は電子豊富なハロゲン化アリール、求核性の高いカルボン酸に対し高い触媒活性を示すことがわかった。すなわち、ハロゲン化アリールの電子的性質が、従来の Ni 触媒と光増感剤を用いた触媒系とは逆の傾向を示しており、相補的である。また、既存の Pd 触媒を用いたヨウ化アリールとカルボン酸とのクロスカップリング反応は、化学量論量の銀塩存在下、加熱する必要であり、本反応はそれに比して可視光照射下、穏やかな進行する非常に稀な例である。

2-4 節では塩化アリールを用いるクロスカップリング反応について、反応条件検討および基質適用範囲の調査を行った。反応条件検討の結果、5 mol% の Pd(TFA)₂、10 mol% の **L5** と 2 当量の酢酸セシウムを用い、60 °C に加熱する条件が最適であることがわかった。この反応条件を用いて基質適用範囲の検討を行ったところ、種々の塩化アリールおよび臭化アリールに対して、本反応が高収率で進行することを見出した。ハロゲン化アリールとカルボン酸によるクロスカップリング反応において、塩化アリールを適用できた触媒系は未だ報告されていない。すなわち、ハロゲン化アリールとカルボン酸による C-O クロスカップリング反応の基質適用範囲を大幅に拡大することができ、これは還元的脱離と酸化的付加の

両過程を促進できる 4-ホスフィノアクリジン配位子-Pd 触媒系の優位性であると考えられる。

2-5 節では本反応のアプリケーションの検討を行った。まず求核剤としてカルボン酸に代え、ハロゲン化物イオンやスルホン等を用いても C-O カップリング反応が良好な収率で進行することを見出した。さらにアクリジンから π 拡張した 4-ホスフィノベンゾアクリジン配位子 (**L6**) を用いたところ、緑色光および赤色光を用いた場合でも高収率でクロスカップリング反応が進行した。このような青色光より長波長光を用いる光反応は近年盛んに研究されており、高い官能基許容性や新たな分子変換の実現が期待される。本触媒設計は、長波長光を用いる光反応のアプリケーションを拡大するものと考えている。

2-6 章から 2-7 章では、本クロスカップリング反応における想定反応中間体 **L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) の反応性および物性調査を行い、本反応の鍵段階である還元的脱離が促進される理由を調査した。反応系中観測と当量実験から、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) が触媒サイクルの resting state および鍵中間体であることを明らかにした。次に、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) の分光測定および TD-DFT 計算を行ったところ、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) は青色光を吸収してアクリジン配位子を中心とする LC 遷移により一重項励起状態を形成することが示唆された。一方で、MLCT 遷移は吸収強度が小さく、明確に観測されなかった。また、三重項励起状態における分子軌道計算を行ったところ、一重項励起状態から項間交差が進行して形成される三重項励起状態において、**L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) はアクリジン部位を中心とする LC 励起状態を形成することが示唆された。

2-8 章では、光励起状態を経由する還元的脱離におけるアクリジン配位子の効果を調査すべく、理論計算による反応機構解析を行った。その結果、還元的脱離の遷移状態において Pd 中心からアクリジン配位子へ電荷移動した MLCT 性を帯びることがわかった。これは NBO 電荷およびスピン密度計算からも支持され、遷移状態において電子不足な Pd 中心が形成されることがわかった。

以上の反応機構解析から、本反応の還元的脱離は **L1-Pd(Ar)(OAc)** 錯体 (**20**) が青色光を吸収することでアクリジン配位子を中心とする LC 励起状態を形成する。その後、還元的脱離の進行に伴い、遷移状態において Pd 中心からアクリジン配位子へ電荷移動することで、MLCT 性を帯びると考えられる。その結果、電子不足な Pd 中心が形成され、還元的脱離の活性化エネルギーが低下すると結論付けた。

以上、2 章ではアクリジン-ホスフィン二座配位子をもつパラジウム触媒を用いたハロゲン化アリアルとカルボン酸との可視光クロスカップリング反応の開発と、その反応機構解析を行った。4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd 触媒を用いることで、種々のハロゲン化アリアルに適用可能な可視光クロスカップリング反応を実現した。特に触媒反応系はこれまでに報告例のない塩化アリアルにも適用可能であり、合成化学的に意義深いものである。また、Pd(II) 種からの光還元的脱離反応が進行する非常に稀な例であり、錯体化学的にも興味深い。本反応は、アクリジン分子が有する「広い π 共役系に由来する効率的な可

視光吸収」および「高い電子受容性」という分子特性を配位子として最大限に活用した例であると考えている。今後、この光増感部位と触媒部位を兼ね備えたホスフィン-アクリジン錯体は、クロスカップリング反応のみならず、さまざまな遷移金属触媒を用いた光触媒反応に応用可能と考えている。

[References]

- [1] Fukuzumi, S.; Kotani, H.; Ohkubo, K.; Ogo, S.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H. Electron-Transfer State of 9-Mesityl-10-Methylacridinium Ion with a Much Longer Lifetime and Higher Energy Than That of the Natural Photosynthetic Reaction Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1600–1601
- [2] Daw, P.; Kumar, A.; Oren, D.; Espinosa-Jalapa, N. A.; Srimani, D.; Diskin-Posner, Y.; Leitun, G.; Shimon, L. J. W.; Carmieli, R.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Redox Noninnocent Nature of Acridine-Based Pincer Complexes of 3d Metals and C–C Bond Formation. *Organometallics* **2020**, *39*, 279–285.
- [3] Hillebrand, S.; Bartkowska, B.; Bruckmann, J.; Krüger, C.; Haenel, M. W. Phosphine ligands. 7. 4,5-Bis(diphenylphosphino)acridine: a new type of tridentate phosphorus–nitrogen–phosphorus ligands. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 813–816.
- [4] Benniston, A. C.; Harriman, A.; Li, P.; Rostron, J. P.; van Ramesdonk, H. J.; Groeneveld, M. M.; Zhang, H.; Verhoeven, J. W. Charge Shift and Triplet State Formation in the 9-Mesityl-10-methylacridinium Cation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16054–16064.
- [5] Torres, G. M.; Liu, Y.; Arndtsen, B. A. A Dual Light-Driven Palladium Catalyst: Breaking the Barriers in Carbonylation Reactions. *Science* **2020**, *368*, 318–323.
- [6] Parasram, M.; Chuentragool, P.; Sarkar, D.; Gevorgyan, V. Photoinduced Formation of Hybrid Aryl Pd-Radical Species Capable of 1,5-HAT: Selective Catalytic Oxidation of Silyl Ethers into Silyl Enol Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6340–6343.
- [7] (a) Evano, G.; Nitelet, A.; Thilmany, P.; Dewez, D. F. Metal-Mediated Halogen Exchange in Aryl and Vinyl Halides: A Review. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 114. (b) Feng, Y.; Luo, H.; Zheng, W.; Matsunaga, S.; Lin, L. Light-Promoted Nickel-Catalyzed Aromatic Halogen Exchange. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11089–11096.
- [8] Ariafard, A.; Yates, B. F. In-depth insight into the electronic and steric effects of phosphine ligands on the mechanism of the R–R reductive elimination from $(PR_3)_2PdR_2$. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2075–2084.
- [9] Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A. Evidence for an Equilibrium between Neutral and Cationic Arylpalladium(II) Complexes in DMF. Mechanism of the Reduction of Cationic Arylpalladium(II) Complexes. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 100–106.

Experimental section

1. General

Instrumentation.

^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{19}F , and ^{31}P NMR spectra were obtained on JEOL ECZ-500, ECX-500, and ECS-400 and Bruker AVANCE III 500 and 600 spectrometers. Samples were recorded in CDCl_3 , CD_2Cl_2 , C_6D_6 , and $\text{DMSO}-d_6$ at room temperature. Chemical shifts are expressed in δ (ppm) values. ^1H spectra were referenced to tetramethylsilane ($\delta = 0.00$ ppm), residual CHCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), residual CH_2Cl_2 ($\delta = 5.32$ ppm), residual C_6HD_5 ($\delta = 7.16$ ppm), or residual $\text{DMSO}-d_5$ ($\delta = 2.50$ ppm) as an internal standard. ^{13}C spectra were referenced to tetramethylsilane ($\delta = 0.00$ ppm), CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm), CD_2Cl_2 ($\delta = 53.84$ ppm), C_6D_6 ($\delta = 128.06$ ppm), or $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 39.52$ ppm) as an internal standard. ^{13}C spectra of acridine derivatives showed complexity due to the C–F and C–P couplings. ^{31}P spectra were referenced to 85% aq. H_3PO_4 ($\delta = 0.00$ ppm) as an external standard. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Gas chromatography (GC) analysis was conducted on a SHIMADZU GC-2010 spectrometer equipped with an Agilent DB-1 column. IR spectra were obtained on an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer. ESI and APCI mass spectra were measured on a Bruker micrOTOF-II spectrometer. Ultraviolet-visible absorption spectra were recorded with a JASCO V-650 spectrophotometer. Fluorescence spectra were recorded on a JASCO FP-8550 spectrofluorometer. Cyclic voltammetry measurements were carried out with a Hokuto Denko HZ-110 voltammetric analyzer. Single crystal X-ray analysis was performed with a Rigaku XtaLAB Synergy-DW diffractometer with a HyPix-6000HE HPC detector. Photoreactions were performed using a Relyon Twin LED Light ($3\text{W}\times 2$, $\lambda_{\text{irr.}} = 365, 425, 470, 525, \text{ or } 625 \pm 15$ nm, *ca.* 0.2 or 0.4 W/cm^2). All the reactions were performed under a N_2 or Ar atmosphere.

Materials.

Unless otherwise noted, materials were purchased from Sigma-Aldrich Corporation, FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Tokyo Chemical Industry Corporation, and Kanto Chemical Corporation.

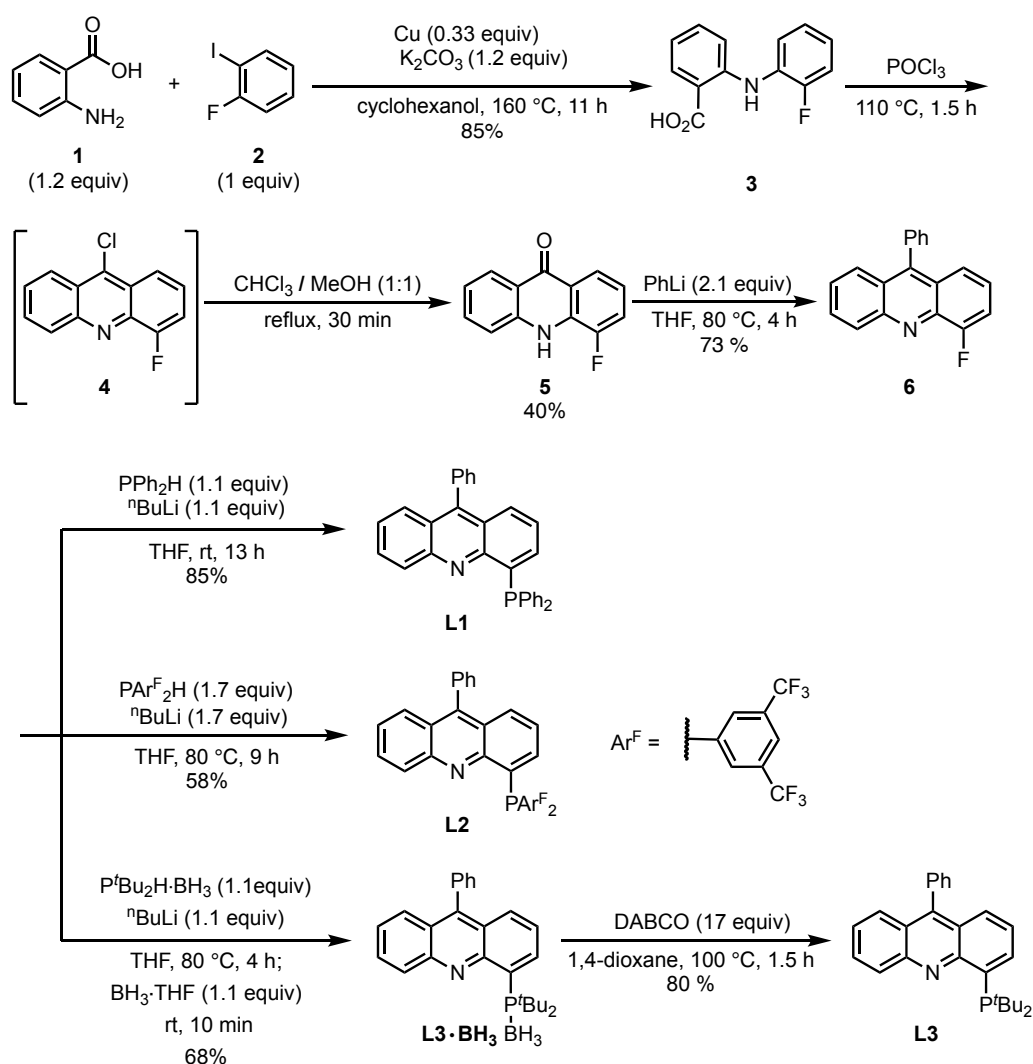
Dehydrated *N,N*-dimethylacetamide (DMA) was purchased from Kanto Chemical, degassed by argon bubbling, and stored over $\text{MS } 4\text{\AA}$ under an Ar atmosphere. Acetic acid was purchased from Kanto Chemical, distilled with CuSO_4 , and stored under a N_2 atmosphere. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ was prepared according to the reported procedure.^{S1} $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ was purchased from Tokyo Chemical Industry Corporation. Purchased aryl halides and benzoic acid derivatives were purified by recrystallization or distillation and stored under an Ar atmosphere in the dark. Flash column chromatographic separation was performed with Silica Gel 60N (Kanto Chemical). Merck Kiesel gel 60 F₂₅₄ plate (0.25 mm

thickness, coated on glass 20×20 cm²) was used for analytical thin layer chromatography (TLC). Wakogel B-5F coated on glass in a thickness of 0.9 mm was used for preparative TLC.

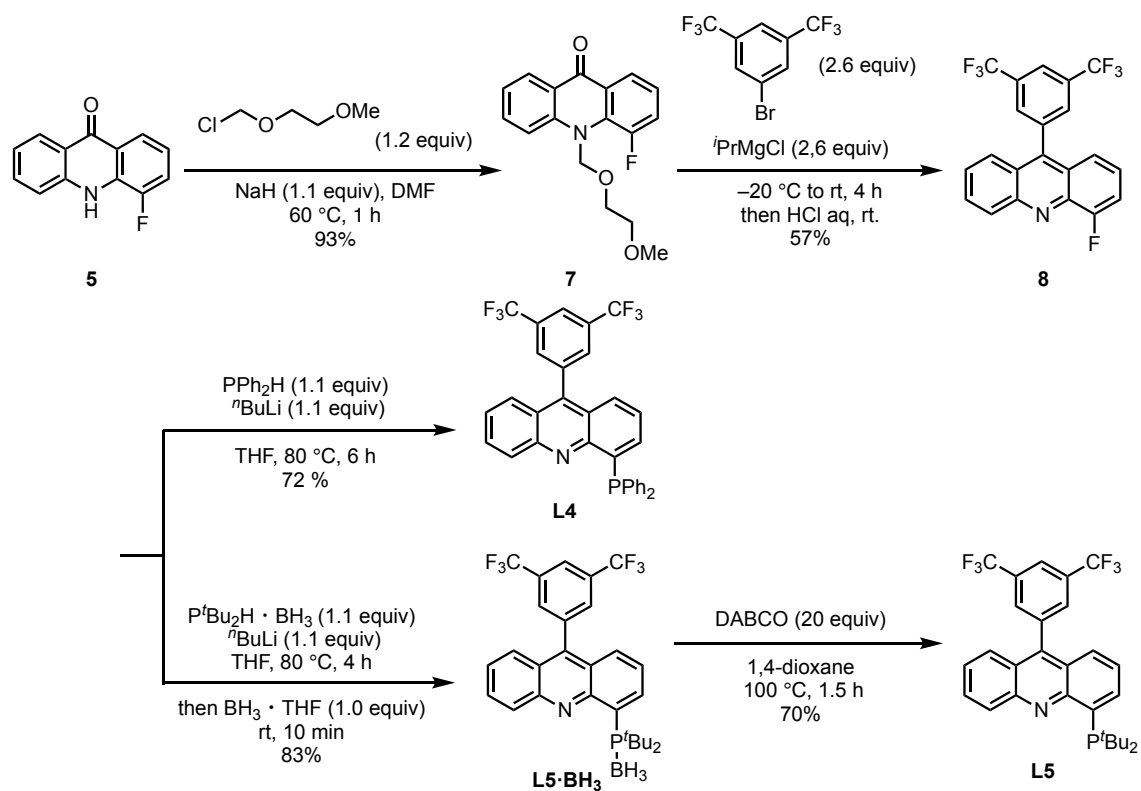
4. Experimental Details

1-1. Preparation of Ligands

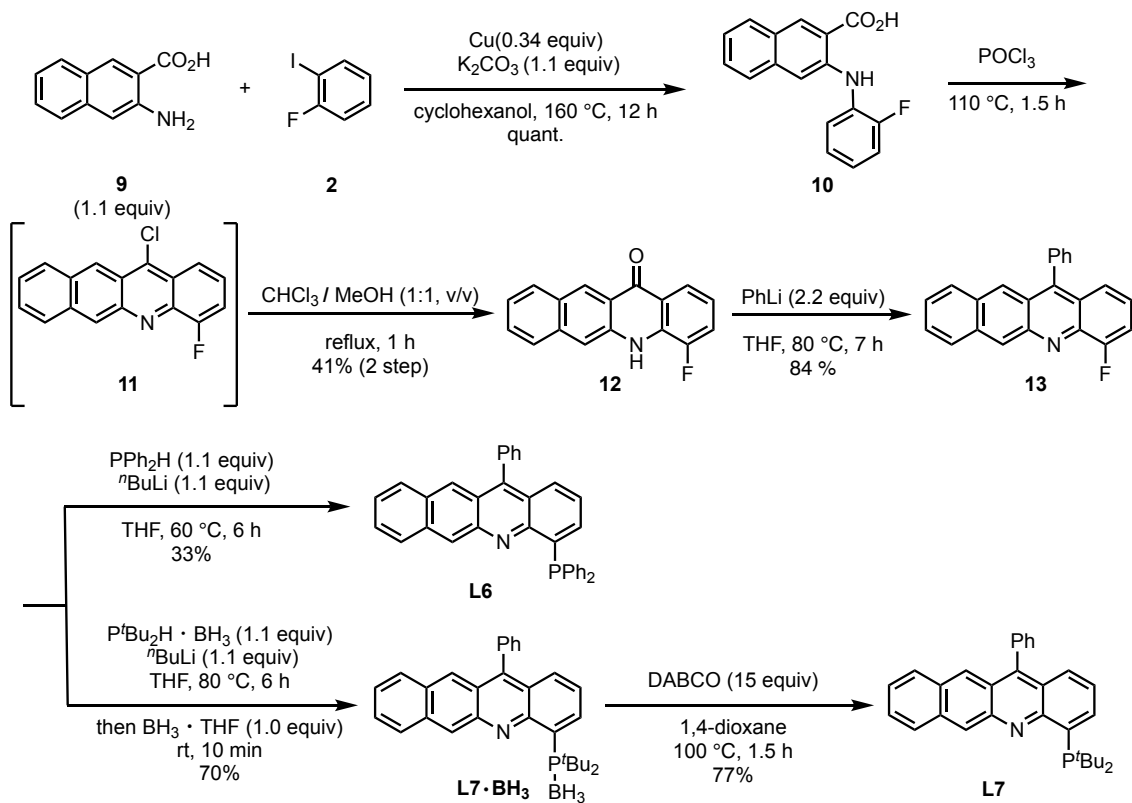
4-Phosphinoacridine ligands **L1–L4** and **L6–L8** were synthesized similarly to the first report on acridine-based PNP-pincer ligands.^{S2} The phosphino groups were introduced by S_NAr reactions of 4-fluoroacridines with lithium phosphides using the F atom as the leaving group. 8-Phosphinoquinoline ligand **L5** was also prepared as shown in Scheme S1.



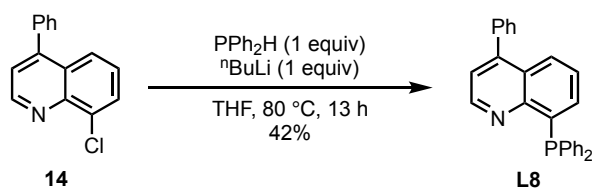
Scheme S2-1. Synthesis of 4-phosphinoacridine ligands.



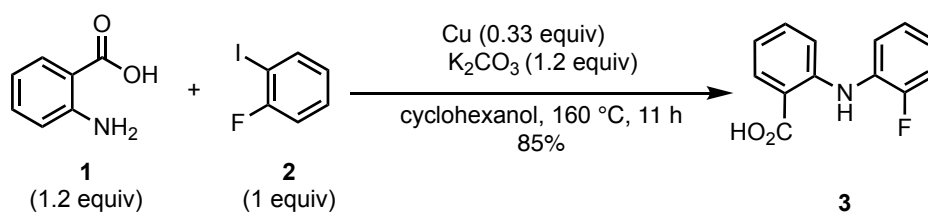
Scheme S2-2. Synthesis of 4-phosphinoacridine ligands **L4** and **L5**.



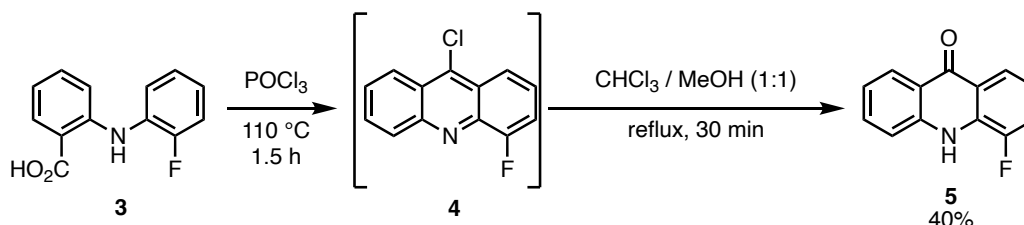
Scheme S2-3. Synthesis of 4-phosphinobenzoacridine ligands **L6** and **L7**.



Scheme S2-4. Synthesis of 8-phosphinoquinoline ligands **L8**.



3 was prepared according to the reported procedure.^{S2} To a mixture of anthranilic acid (7.57 g, 55.2 mmol, 1.2 eq.), Cu powder (964 mg, 15.2 mmol 0.33 equiv), K₂CO₃ (7.70 g, 55.7 mmol, 1.2 equiv), and 2-fluoroiodobenzene (5.4 mL, 46.2 mmol, 1 equiv) was added cyclohexanol (92 mL), and the mixture was stirred at 160 °C for 11 h. The volatiles were evaporated *in vacuo* at 80 °C. The resulting solid was washed with hexane, dissolved in water, and filtered through Celite. To the filtrate was added 4N HCl aq. (15 mL), and gray precipitates were formed. The solid was collected by filtration, washed with H₂O, and dried *in vacuo* at 60 °C. **3** was obtained as gray powder (9.04 g, 85%). This crude compound was used to the next step directly without further purification.



A mixture of **3** (9.04 g, 39.1 mmol) and POCl₃ (10 mL) was gradually heated to 110 °C, at which temperature a violent evolution of HCl gas was observed. The black solution was stirred at 110 °C for 1.5 h. After cooling to room temperature, the solution was diluted with CH₂Cl₂ and gradually poured into 7 M NaOH aq. (200 mL) with stirring at 0 °C. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo* to give crude product **4**. **4** was dissolved in CHCl₃/MeOH (1:1, 100 mL), refluxed for 30 min under air, and cooled to room temperature. The precipitates were collected by filtration and washed with CH₂Cl₂. The desired compound **5** was obtained as pale yellow powder (3.38 g, 40%).

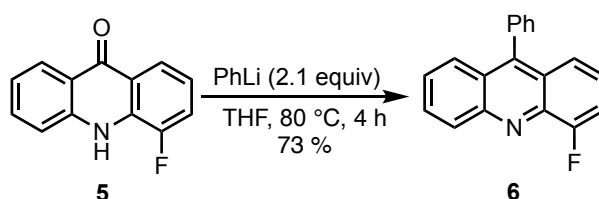
¹H NMR (495 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.69 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.76 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 6.9, 1.0 Hz), 7.68 (ddd, 1H, *J* = 11.4, 7.4, 1.2 Hz), 7.30 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 6.4, 1.0 Hz), 7.26–7.20 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 176.6, 151.2 (d, *J* = 247.8 Hz), 140.8, 133.8, 130.3 (d, *J* = 14.1 Hz), 126.0, 122.5, 121.8, 121.7 (d, *J* = 3.6 Hz), 120.6, 120.3 (d, *J* = 7.3 Hz), 118.1, 117.8 (d, *J* = 16.8 Hz).

¹⁹F NMR (466 MHz, DMSO-*d*₆): δ -130.9.

IR (ATR): 3138, 2991, 1623, 1608, 1577, 1523, 1325, 1236, 908, 816, 749 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₉FNO 214.0663; Found 214.0654.



To a suspension of **5** (1.12 g, 5.26 mmol, 1 eq.) in THF (18 mL) was added PhLi (1.1 M in cyclohexane/Et₂O, 10 mL, 11 mmol, 2.1 eq.) at room temperature, and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The mixture was cooled to room temperature, quenched with sat. NH₄Cl aq., and extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. Recrystallization from CH₂Cl₂/MeOH at room temperature gave the desired compound **6** as yellow needles (1.05 g, 73%).

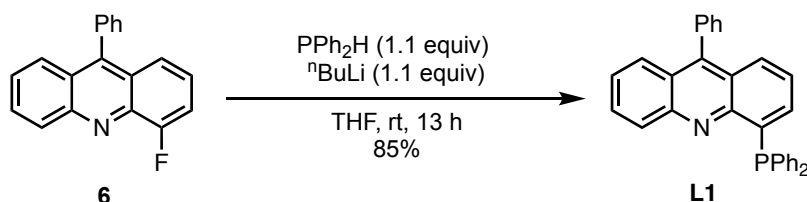
¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz), 7.81 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 6.4, 1.0 Hz), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.64–7.57 (m, 3H), 7.51–7.42 (m, 5H), 7.36–7.32 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (d, *J* = 258.5 Hz), 148.6, 147.3, 140.0 (d, *J* = 12.6 Hz), 135.7, 130.4, 130.3, 130.1, 128.6, 128.5, 126.8, 126.6, 126.4, 125.5, 124.6 (d, *J* = 8.4 Hz), 122.8 (d, *J* = 4.5 Hz), 112.5 (d, *J* = 19.1 Hz).

¹⁹F NMR (466 MHz, CDCl₃): δ -124.8.

IR (ATR): 3051, 1538, 1519, 1465, 1415, 1223, 1131, 1041, 880, 757 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₃FN 274.1027; Found 274.1015.



To a solution of PPh₂H (10 wt% in hexane, 3.85 mL, 1.41 mmol, 1.1 equiv) in THF (3 mL) was added ⁿBuLi (1.59 M in hexane, 0.90 mL, 1.43 mmol, 1.1 equiv) at -78 °C, and the red solution was stirred at room temperature for 10 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **6** (349.6 mg, 1.28 mmol, 1 equiv) in THF (7.5 mL) at -78 °C, and the mixture was stirred at room temperature

for 13 h. The mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. Recrystallization from hot CHCl₃/MeOH gave the desired compound **L1** as yellow blocks (479.8 mg, 85%).

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.70–7.54 (m, 6H), 7.49–7.27 (m, 14H), 7.19–7.16 (m, 1H).

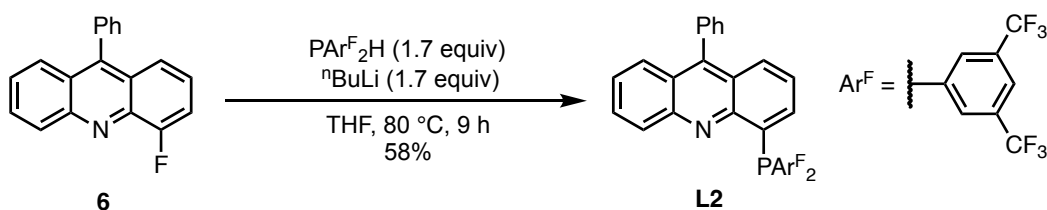
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.5 (d, *J* = 16.8 Hz), 147.9, 147.1, 139.1 (d, *J* = 10.8 Hz), 137.8 (d, *J* = 10.9 Hz), 136.1, 134.6, 134.4, 134.2, 130.5, 130.4, 129.5, 128.4, 128.34, 128.28, 127.6, 126.4, 125.8, 125.5, 125.1, 124.6.

³¹P{¹H} NMR (200 MHz, CDCl₃): δ –13.1.

IR (ATR): 3055, 3019, 1539, 1512, 1431, 1414, 1068, 744, 691 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₃₁H₂₃NP 440.1563; Found 440.1567.

UV-vis (DMA): λ_{max} (ε × 10⁻⁴) = 394 (sh) (0.55), 373 (0.61), 353 (0.82) nm.



To a solution of PAr^F₂H (208.6 mg, 0.455 mmol, 1.7 equiv) in THF (2 mL) was added ⁿBuLi (1.57 M in hexane, 0.30 mL, 0.471 mmol, 1.7 equiv) at –78 °C, and the purple solution was stirred at room temperature for 30 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **6** (73.5 mg, 0.269 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at 80 °C for 9 h. The mixture was quenched with brine and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (5:95 to 30:70) as an eluent gave the desired compound **L2** as bright yellow solid (111.6 mg, 58%).

¹H NMR (495 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.98–7.90 (m, 7H), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 3H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.39 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 6.4, 1.5 Hz), 7.27 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 5.0, 1.5 Hz).

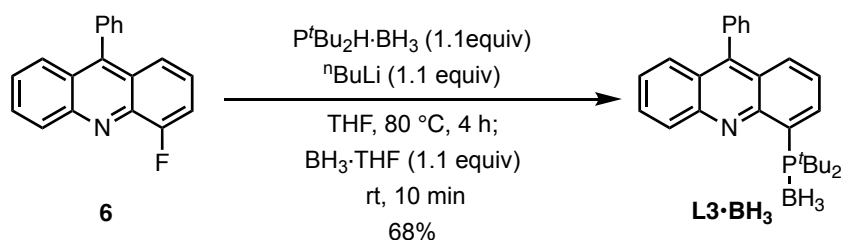
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 148.5 (d, *J* = 15.6 Hz), 148.0 (d, *J* = 15.6 Hz), 140.3 (d, *J* = 18.0 Hz), 135.4, 135.1 (d, *J* = 4.8 Hz), 134.8 (d, *J* = 9.6 Hz), 134.0, 133.8, 131.9 (qd, *J* = 33.5, 7.3 Hz), 130.45, 130.42, 130.3, 129.7, 129.5, 128.6, 128.5, 126.7, 126.4, 125.4, 124.8, 123.12, 123.10 (q, *J* = 275.3 Hz).

³¹P{¹H} NMR (200 MHz, CDCl₃): δ –10.3.

¹⁹F-NMR (466 MHz, CDCl₃): δ –62.8

IR (ATR): 3056, 2988, 2870, 1615, 1566, 1351, 1273, 1170, 1116, 896, 757 cm⁻¹.

HRMS (APCI): m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{35}H_{19}F_{12}NP$ 712.1058; Found 712.1035.



To a solution of $\text{P}^t\text{Bu}_2\text{H}\cdot\text{BH}_3$ (345.8 mg, 2.16 mmol, 1.1 equiv) in THF (2 mL) was added ${}^n\text{BuLi}$ (1.59 M in hexane, 1.4 mL, 2.23 mmol, 1.1 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and the colorless solution was stirred at room temperature for 15 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **6** (538.6 mg, 1.97 mmol, 1 equiv) in THF (6 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 h. After cooling to room temperature, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M in THF, 2.2 mL, 2.2 mmol, 1.1 equiv) was added, and the mixture was stirred for additional 10 min. The mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ (2:8 to CH_2Cl_2 only) as an eluent and recrystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ at $0\text{ }^\circ\text{C}$ gave the desired compound **L3}\cdot\text{BH}_3** as yellow blocks (554.9 mg, 68%).

${}^1\text{H}$ NMR (495 MHz, CDCl_3): δ 9.03 (dd, 1H, $J = 15.3, 6.9$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.85–7.78 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.65–7.58 (m, 4H), 1.53 (d, 18H, $J = 13.9$ Hz), 1.20–0.60 (br, 3H).

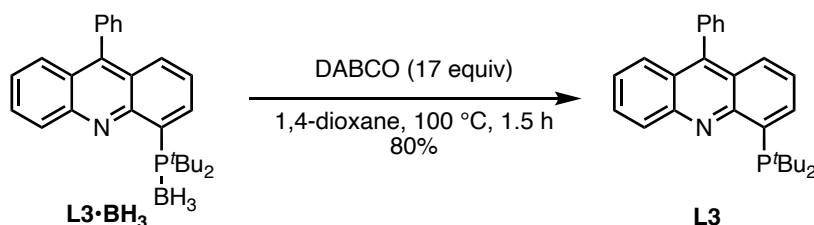
${}^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 148.9, 148.0, 147.6, 144.1 (d, $J = 14.4$ Hz), 136.0, 131.0 (d, $J = 2.4$ Hz), 130.6, 130.5, 130.0, 129.7, 128.7, 128.5, 127.3, 126.2, 125.4, 125.3, 125.0, 34.8 (d, $J = 26.4$ Hz), 30.2.

${}^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$ NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 57.8 (br).

${}^{11}\text{B}\{{}^1\text{H}\}$ NMR (159 MHz, CDCl_3): δ -39.9 (br).

IR (ATR): 3056, 2960, 2383, 1597, 1515, 1362, 1178, 1075, 751, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{27}H_{34}BNP$ 414.2516; Found 414.2541.



A mixture of **L3}\cdot\text{BH}_3** (546.8 mg, 1.32 mmol, 1 equiv) and DABCO (2.54 g, 22.6 mmol, 17 equiv) in 1,4-dioxane (20 mL) was deoxygenated by bubbling with Ar for 15 min and was heated at $100\text{ }^\circ\text{C}$ for 1.5 h. The volatiles were evaporated *in vacuo*, and the resulting yellow solid was washed with H_2O

under an Ar atmosphere. The solid was dissolved in THF and filtered through silica gel in an Ar-filled glovebox. Evaporation of the solvent and azeotropic drying with hexane gave the desired compound **L3** as yellow powder (424.5 mg, 80%). **L3** was observed as a mixture of two isomers (~57:43) in C₆D₆ by NMR spectroscopy, which could be assigned as two rotamers derived from the restricted rotation around the C(sp²)-P bond.^{S3}

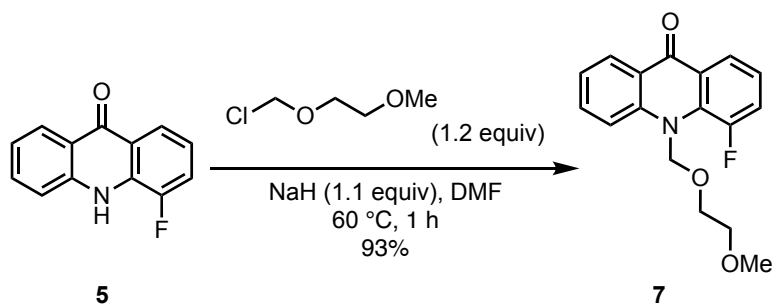
¹H NMR (495 MHz, C₆D₆): δ 8.62–8.55 (m, 1H), 8.51 (d, 0.57H, *J* = 8.4 Hz), 8.21 (d, 0.43H, *J* = 6.9 Hz), 7.74 (dd, 0.43H, *J* = 8.4, 1.0 Hz), 7.69 (dt, 0.57H, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 7.64–7.58 (m, 1H), 7.42 (ddd, 0.57H, *J* = 8.9, 6.9, 2.0 Hz), 7.33 (ddd, 0.43H, *J* = 8.4, 6.9, 2.0 Hz), 7.23–7.18 (m, 3H), 7.15–6.99 (m, 4H), 1.63 (d, 10.26H, *J* = 12.4 Hz), 1.40 (d, 7.74H, *J* = 10.9 Hz).

¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆): δ 153.1 (d, *J* = 21.5 Hz), 150.6 (d, *J* = 8.4 Hz), 148.9, 148.4, 147.8, 147.0, 145.4, 144.9, 140.5 (d, *J* = 43.1 Hz), 139.9 (d, *J* = 31.1 Hz), 137.0, 136.9 (d, *J* = 11.9 Hz), 131.3, 130.8, 130.7, 130.0, 129.72, 129.67, 129.5, 128.6, 127.2, 126.7, 126.1, 126.0, 125.54, 125.46, 125.3, 125.2, 124.6, 33.5 (d, *J* = 25.1 Hz), 32.9 (d, *J* = 28.9 Hz), 31.8 (d, *J* = 16.8 Hz), 31.2 (d, *J* = 16.8 Hz).

³¹P NMR (200 MHz, C₆D₆): δ 63.0 (s, 0.57P), 14.6 (s, 0.43P).

IR (ATR): 2973, 2885, 1510, 1456, 1416, 1170, 764, 699 cm⁻¹.

HRMS (APCI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₁NP 400.2189; Found 400.2201.



To a suspension of **5** (1.074 g, 5.04 mmol) in DMF (10 mL) was added NaH (oil-free, 149.6 mg, 6.23 mmol, 1.2 equiv) at room temperature, and the orange solution was stirred at room temperature for 10 min. 2-Methoxyethoxymethyl chloride (0.76 mL, 6.70 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise to the solution, and the mixture was stirred at 60 °C for 1 h. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with NaHCO₃ aq. and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine twice, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. Trituration with cold hexane (–25 °C) gave the desired compound **7** as pale yellow powder (1.415 g, 93%).

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.31 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.81–7.72 (m, 2H), 7.47 (ddt, 1H, *J* = 14.5, 7.9, 1.5 Hz), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.81–3.78 (m, 2H), 3.64–3.61 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

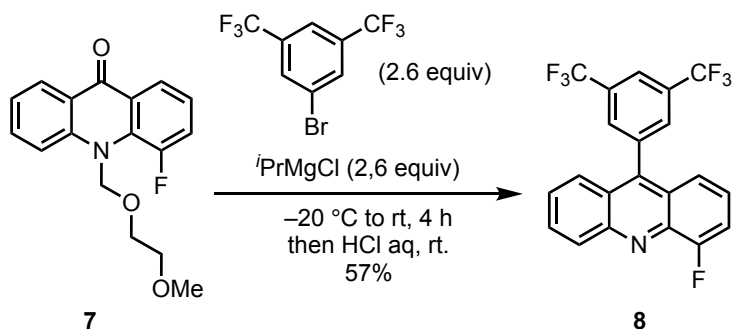
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 177.9 (d, *J* = 2.4 Hz), 151.8 (d, *J* = 232.3 Hz), 144.1, 134.4, 132.1 (d, *J* = 7.3 Hz), 127.2, 125.7, 123.4 (d, *J* = 3.6 Hz), 122.8, 122.6, 122.1 (d, *J* = 8.4 Hz), 120.8 (d, *J* =

23.9 Hz), 116.6, 80.8 (d, $J = 14.4$ Hz), 71.9, 67.3, 59.1.

^{19}F NMR (466 MHz, CDCl_3): $\delta -121.0$.

IR (ATR): 3138, 2991, 1638, 1623, 1576, 1523, 1451, 1325, 1236, 908, 816, 749 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNNaO}_3$ 324.1006; Found 324.1015.



To a solution of 1-bromo-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (3.1 mL, 18.3 mmol, 2.6 equiv) in THF (16 mL) was added $i\text{PrMgCl}$ (2.0 M in THF, 9.1 mL, 18.2 mmol, 2.6 equiv) at -20 °C dropwise over 15 min, and the brown solution was stirred at 0 °C for 1 h. To the solution was added a solution of **7** (2.16 g, 7.17 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The mixture was quenched with 4N HCl aq. (15 mL) and stirred overnight at room temperature. The mixture was quenched with NaHCO_3 aq. and extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 /hexane (1:1 to CH_2Cl_2 only) as an eluent gave the desired compound **8** as yellow powder (1.66 g, 57%).

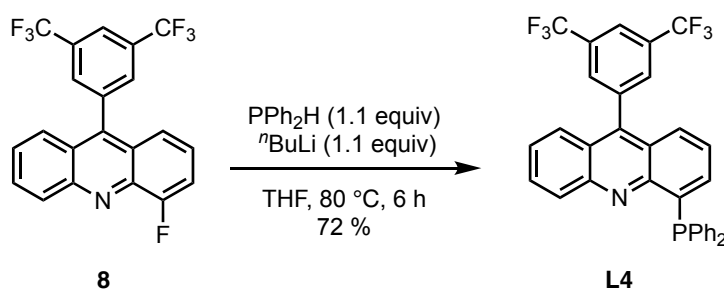
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/TMS): δ 8.45 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (ddd, 1H, $J = 8.4, 6.4, 1.6$ Hz), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3/TMS): δ 157.9 (d, $J = 267.0$ Hz), 148.5, 142.9, 139.9 (d, $J = 13.1$ Hz), 138.1, 132.3 (q, $J = 34.9$ Hz), 130.7 (d, $J = 21.5$ Hz), 130.5, 127.6, 126.0, 125.9, 125.0, 125.4, 125.0, 123.1 (q, $J = 274$ Hz), 122.8, 121.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 112.9 (d, $J = 19.1$ Hz).

^{19}F NMR (466 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta -62.6$ (6F), -123.6 (1F).

IR (ATR): 3049, 1521, 1467, 1382, 1334, 1275, 1122, 896 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}$ 410.0774; Found 410.0778.



To a solution of PPh_2H (95 μL , 0.55 mmol, 1.1 equiv) in THF (10 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.59 M in hexane, 0.35 mL, 0.55 mmol, 1.1 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and the red solution was stirred at room temperature for 30 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **8** (203.5 mg, 0.50 mmol) in THF (7 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. The mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. Recrystallization from hot CH_2Cl_2 /hexane gave the desired compound **L4** as yellow blocks (206.5 mg, 72%).

$^1\text{H NMR}$ (495 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.99 (s, 2H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.54–7.48 (m, 3H), 7.43–7.32 (m, 11H), 7.27–7.23 (m, 1H).

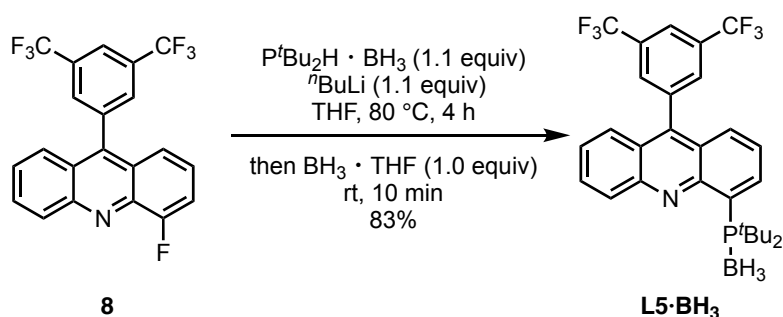
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2): δ 149.8 (d, $J = 16.6$ Hz), 148.0, 143.5, 140.3 (d, $J = 13.6$ Hz), 138.9, 138.2 (d, $J = 10.6$ Hz), 135.3, 134.7, 134.6, 132.4 (q, $J = 34.7$ Hz), 131.2, 130.5, 130.4, 129.0, 128.8 (d, $J = 7.6$ Hz), 127.3, 126.9, 126.7, 125.1, 124.7, 123.7 (q, $J = 273.3$ Hz), 123.0.

$^{19}\text{F NMR}$ (466 MHz, CD_2Cl_2): δ -63.0 .

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CD_2Cl_2): δ -13.1 .

IR (ATR): 3073, 1330, 1279, 1182, 1278, 898, 745, 695 cm^{-1} .

HRMS (APCI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NP}$ 576.1310; Found 576.1286.



To a solution of $\text{P}^t\text{Bu}_2\text{H} \cdot \text{BH}_3$ (158.7 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) in THF (6 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.59 M in hexane, 0.7 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and the colorless solution was stirred at room temperature for 20 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **8** (408.8 mg, 1.0 mmol) in THF (6 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 h. After cooling to room temperature, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv) was added, and the mixture was stirred for additional 10 min. The mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 three

times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂/hexane (1:2 to CH₂Cl₂ only) as an eluent gave the desired compound **L5·BH₃** as yellow powder (454.2 mg, 83%).

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (dd, 1H, *J* = 15.3, 6.4 Hz), 8.41 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.88 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 1.52 (d, 18H, *J* = 13.9 Hz), 1.10–0.70 (br, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 148.6, 147.3, 144.3 (d, *J* = 13.1 Hz), 143.5, 138.3, 132.4 (q, *J* = 33.4 Hz), 130.7, 130.6, 130.4, 129.4, 128.7, 128.4, 127.3, 126.5 (d, *J* = 13.1 Hz), 125.8, 124.7 (d, *J* = 4.8 Hz), 123.1 (q, *J* = 274.1 Hz), 122.7, 34.7 (d, *J* = 26.3 Hz), 30.0.

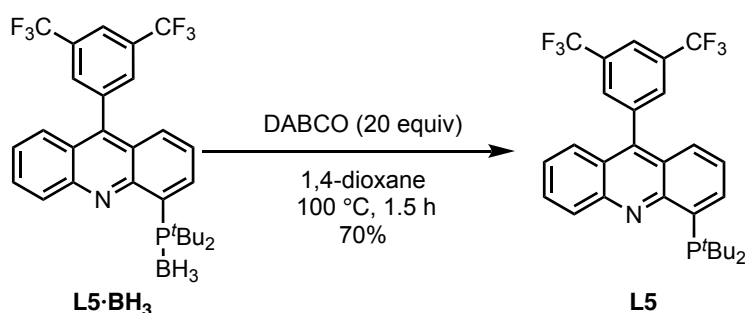
³¹P NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 58.0 (br).

¹⁹F NMR (466 MHz, CDCl₃): δ –62.6.

¹¹B NMR (159 MHz, CDCl₃): δ –39.7 (br).

IR (ATR): 2973, 2907, 2384, 1329, 1277, 1174, 1135, 1071, 900, 751, 706 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₂BF₆NP 550.2264; Found 550.2246.



A mixture of **L5·BH₃** (385.0 mg, 0.70 mmol) and DABCO (1.60 g, 14 mmol, 20 equiv) in 1,4-dioxane (5 mL) was deoxygenated by bubbling with Ar for 15 min, and heated at 100 °C for 1.5 h. The mixture was quenched with degassed H₂O and extracted with Et₂O five times under a N₂ atmosphere. The combined organic layer was evaporated *in vacuo* to give orange solid. The solid was dissolved in THF and filtered through silica gel in an Ar-filled glovebox. Evaporation of the solvent and azeotropic drying with hexane gave the desired compound **L5** as yellow powder (262.2 mg, 70%). **L5** was observed as a mixture of two isomers (~50:50) in C₆D₆ by NMR spectroscopy, which could be assigned as two rotamers derived from the restricted rotation around the C(sp²)-P bond.^{S3}

¹H NMR (495 MHz, C₆D₆): δ 8.59–8.52 (m, 1H), 8.50 (d, 0.5H, *J* = 8.4 Hz), 8.22 (d, 0.5H, *J* = 5.9 Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.41–7.37 (m, 0.5H), 7.33–7.29 (m, 0.5H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (dd, 0.5H, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 7.10–7.05 (m, 1H), 7.02–6.92 (m, 2.5H), 1.64 (d, 9H, *J* = 11.9 Hz), 1.41 (d, 9H, *J* = 10.4 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆): δ 152.8 (d, *J* = 21.1 Hz), 150.3 (d, *J* = 7.5 Hz), 148.6, 148.1, 145.5, 145.1, 143.3, 142.6, 141.3, 141.0, 140.6, 140.4, 139.4 (d, *J* = 25.7 Hz), 137.2 (d, *J* = 4.5 Hz), 132.17

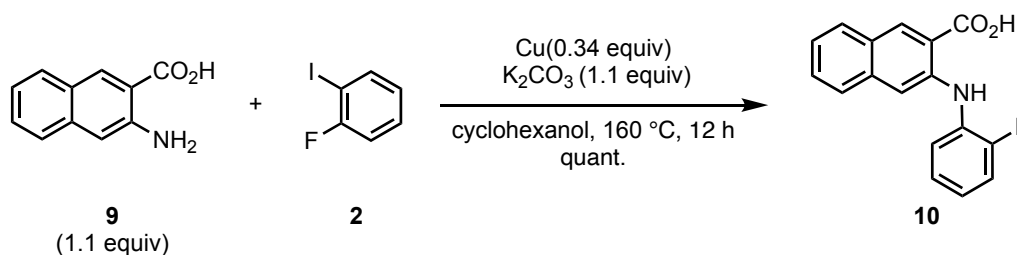
(q, $J = 33,5$ Hz), 132.14 (q, $J = 33,5$ Hz), 131.4, 130.9 (d, $J = 12.1$ Hz), 130.3, 129.9, 129.6, 127.0, 126.6, 126.5, 126.3, 126.2, 126.0, 125.64, 125.56, 125.1, 125.0, 124.7, 123.9 (q, $J = 327.5$ Hz), 122.8, 122.4–122.0 (m), 33.5 (d, $J = 25.1$ Hz), 33.0 (d, $J = 28.7$ Hz), 31.7 (d, $J = 16.6$ Hz), 31.1 (d, $J = 16.6$ Hz).

^{19}F NMR (470 MHz, C_6D_6): $\delta -62.2$.

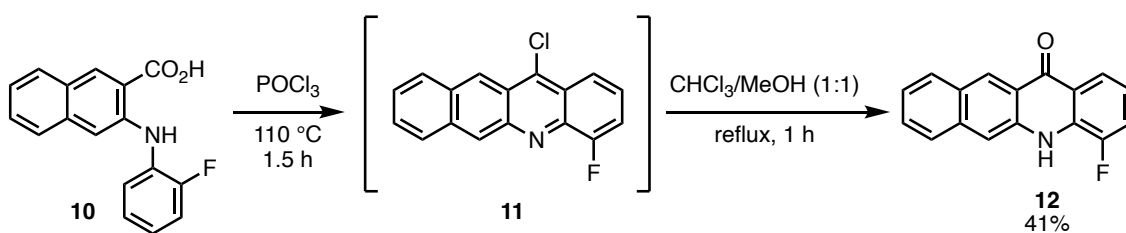
^{31}P NMR (202 MHz, C_6D_6): δ 63.4 (0.5P), 14.8 (0.5P).

IR (ATR): 2952, 2855, 1515, 1466, 1276, 1131, 1015, 749 cm^{-1} .

HRMS (APCI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{NP}$ 536.1936; Found 536.1937.



To a mixture of 3-amino-2-naphthoic acid (5.27 g, 28.2 mmol, 1.1 equiv), Cu powder (0.56 g, 8.82 mmol 0.34 equiv), K_2CO_3 (3.91 g, 28.3 mmol, 1.1 equiv), and 2-fluoriodobenzene (3.0 mL, 25.7 mmol, 1 equiv) was added cyclohexanol (56 mL), and the mixture was stirred at 160 °C for 12 h. The volatiles were evaporated *in vacuo* at 80 °C. The resulting solid was washed with hexane, dissolved in water, and filtered through Celite. To the filtrate was added 4N HCl aq. (10 mL), and yellow precipitates were formed. The solid was collected by filtration, washed with H_2O , and dried *in vacuo* at 110 °C. **10** was obtained as gray powder (8.00 g, quant.). This crude compound was used to the next step directly without further purification.



A mixture of **10** (7.99 g, 28.4 mmol) and POCl_3 (9 mL) was gradually heated to 110 °C, at which temperature a violent evolution of HCl gas was observed. The black solution was stirred at 110 °C for 1.5 h. The reaction was quenched with H_2O at 0 °C, and the mixture was gradually poured into 4 M NaOH aq. (150 mL) with stirring at 0 °C to give dark brown precipitates. The solid was collected by filtration and washed with H_2O to give crude product **11**. **11** was suspended in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1, 200 mL), refluxed for 1 h under air, and cooled to room temperature. The precipitates were collected by filtration and washed with MeOH. The desired compound **12** was obtained as yellow powder (3.06 g, 41%).

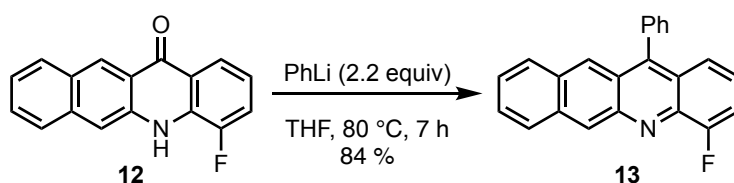
¹H NMR (495 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.57 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.07 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.70 (dd, 1H, *J* = 11.3, 6.9 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 7.45 (dd, 1H, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 7.21–7.15 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 177.5, 150.9 (d, *J* = 246.5 Hz), 137.5, 135.9, 131.5 (d, *J* = 13.3 Hz), 129.7, 128.7, 128.0, 127.4, 126.6, 124.5, 122.1 (d, *J* = 2.4 Hz), 121.1, 121.0, 119.4 (d, *J* = 5.9 Hz), 118.6 (d, *J* = 16.8 Hz), 113.1.

¹⁹F NMR (466 MHz, DMSO-*d*₆): δ -131.2.

IR (ATR): 3319, 3053, 1640, 1620, 1597, 1539, 1334, 1236, 1139, 869 cm⁻¹.

HRMS (APCI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₁FNO 264.0819; Found 264.0827.



To a suspension of **12** (646.8 mg, 2.46 mmol) in THF (11.5 mL) was added PhLi (1.0 M in cyclohexane/Et₂O, 5.5 mL, 5.50 mmol, 2.2 equiv) at room temperature, and the mixture was stirred at 80 °C for 7 h. The mixture was cooled to room temperature, quenched with sat. NH₄Cl aq., and extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂/hexane (1:3 to CH₂Cl₂ only) as an eluent gave the desired compound **13** as red solid (668.3 mg, 84%).

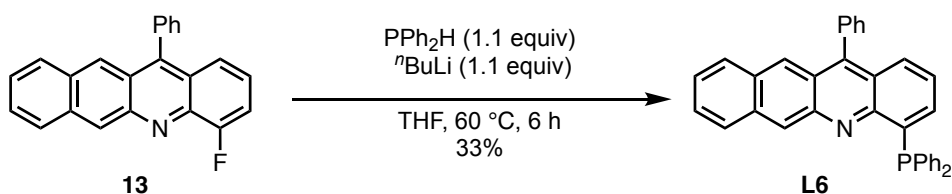
¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.72–7.62 (m, 3H), 7.62–7.35 (m, 7H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (d, *J* = 259.8 Hz), 147.8, 144.9, 141.7 (d, *J* = 13.3 Hz), 135.9, 134.6, 131.8, 130.5, 128.7, 128.6, 128.4, 127.9, 126.7, 126.3, 126.0, 125.8, 124.4, 123.9 (d, *J* = 7.1 Hz), 123.0 (d, *J* = 4.8 Hz), 112.3 (d, *J* = 19.1 Hz).

¹⁹F NMR (466 MHz, CDCl₃): δ -124.8.

IR (ATR): 3047, 1530, 1491, 1456, 1370, 1230, 1059, 876, 734 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₅FN 324.1183; Found 324.1177.



To a solution of PPh₂H (92 μL, 0.53 mmol, 1.1 equiv) in THF (1 mL) was added ^tBuLi (1.57 M in hexane, 0.35 mL, 0.55 mmol, 1.1 equiv) at -78 °C, and the red solution was stirred at room temperature for 30 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **13** (162.7 mg, 0.50 mmol) in

THF (1.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was heated at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 6 h. The mixture was quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ (1:1) as an eluent gave the desired compound **L6** as red solid (81.6 mg, 33%).

^1H NMR (495 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.70–7.60 (m, 4H), 7.55–7.51 (m, 2H), 7.48–7.31 (m, 12H), 7.24–7.20 (m, 1H), 7.16–7.12 (m, 1H).

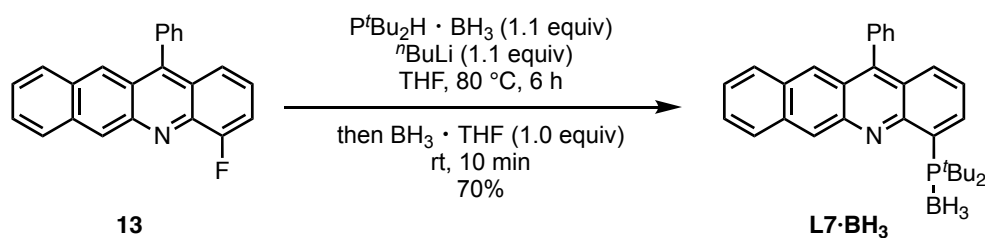
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.6 (d, $J = 16.8$ Hz), 147.5, 144.5, 139.2 (d, $J = 10.8$ Hz), 137.9 (d, $J = 10.8$ Hz), 136.3, 135.1, 134.4, 134.3, 134.1, 131.5, 130.7, 128.6, 128.5, 128.44, 128.37, 128.31, 128.26, 127.8 (d, $J = 10.8$ Hz), 126.2, 125.7, 125.5, 125.1, 124.3, 124.0.

^{31}P NMR (200 MHz, CDCl_3): δ -12.9 .

IR (ATR): 3043, 1588, 1526, 1433, 1411, 1377, 1269, 880, 740 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{NP}$ 490.1719; Found 490.1698.

UV-vis (DMA): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-4}$) = 491 (0.54), 462 (0.69), 437 (0.49), 383 (0.67), 363 (0.37) nm.



To a solution of $\text{P}^t\text{Bu}_2\text{H} \cdot \text{BH}_3$ (179.1 mg, 1.12 mmol, 1.1 equiv) in THF (1 mL) was added ${}^n\text{BuLi}$ (1.57 M in hexane, 0.71 mL, 1.11 mmol, 1.1 equiv) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the colorless solution was stirred at room temperature for 20 min. The solution was transferred via syringe to a suspension of **S10** (324.3 mg, 1.00 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 6 h. After cooling to room temperature, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.9 M in THF, 1.2 mL, 1.10 mmol, 1.1 equiv) was added, and the mixture was stirred for additional 10 min. The mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ (5:95 to 40:60) as an eluent gave the desired compound **L7·BH₃** as orange solid (323.0 mg, 70%).

^1H NMR (495 MHz, CDCl_3): δ 9.01 (dd, 1H, $J = 15.3, 6.9$ Hz), 8.97 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 7.71–7.65 (m, 3H), 7.56–7.48 (m, 3H), 7.45–7.37 (m, 2H), 1.58 (d, 18H, $J = 13.9$ Hz), 1.32–0.70 (br, 3H).

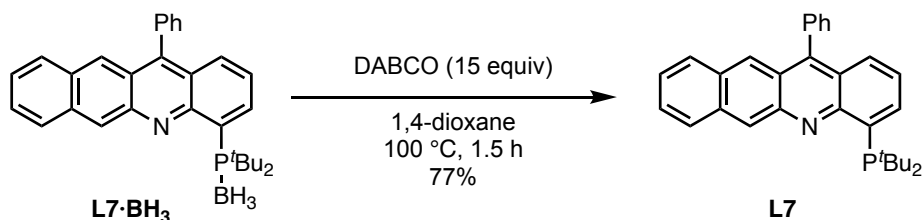
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.7, 148.3, 144.8 (d, $J = 14.4$ Hz), 144.0, 136.1, 134.5, 131.6, 131.0 (d, $J = 2.4$ Hz), 130.6, 129.9, 129.7, 128.7, 128.6, 128.1, 126.7, 126.6, 125.8, 125.7, 124.8 (d, $J = 13.3$ Hz), 124.5 (d, $J = 4.8$ Hz), 124.0, 34.6 (d, $J = 27.5$ Hz), 30.1.

^{31}P NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 57.4 (br).

^{11}B NMR (159 MHz, CDCl_3): δ -40.2 (br).

IR (ATR): 2952, 2868, 2385, 2344, 1528, 1474, 1388, 1142, 1072, 874 cm^{-1} .

HRMS (APCI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{BNP}$ 464.2673; Found 464.2664.



A mixture of **L7**·**BH**₃ (318.9 mg, 0.688 mmol) and DABCO (1.16 g, 10.3 mmol, 15 equiv) in 1,4-dioxane (10 mL) was deoxygenated by bubbling with Ar for 20 min and heated at 100 °C for 1.5 h. The volatiles were evaporated *in vacuo*, and the resulting yellow solid was washed with H₂O under an Ar atmosphere. The solid was dissolved in Et₂O and filtered through silica gel in an Ar-filled glovebox. Evaporation of the solvent gave the desired compound **L7** as red foam (238 mg, 77%). **L7** was observed as a mixture of two isomers (~57:43) in C₆D₆ by NMR spectroscopy, which could be assigned as two rotamers derived from the restricted rotation around the C(sp²)-P bond.^{S3}

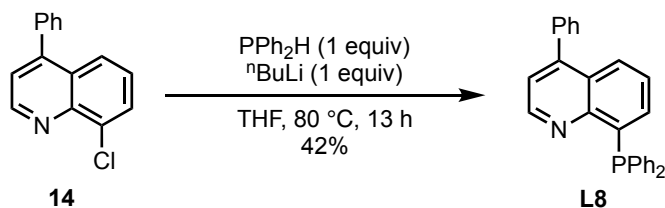
^1H NMR (495 MHz, C_6D_6): δ 9.31 (s, 0.43H), 9.29 (s, 0.57H), 8.57 (ddd, 0.57H, $J = 15.8, 6.4, 1.5$ Hz), 8.36 (s, 0.57H), 8.34 (s, 0.43H), 8.18 (d, 0.43H, $J = 6.9$ Hz), 7.78–7.68 (m, 2H), 7.38 (s, 0.43H), 7.36 (s, 0.57H), 7.30–7.24 (m, 3H), 7.20–7.17 (m, 1H), 7.15–6.95 (m, 4H), 1.71 (d, 10.26H, $J = 12.4$ Hz), 1.44 (d, 7.74H, $J = 11.4$ Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6): δ 154.1 (d, $J = 21.6$ Hz), 151.7 (d, $J = 7.1$ Hz), 148.1, 147.3, 145.9, 145.6, 145.4, 145.2, 140.8 (d, $J = 44.3$ Hz), 140.0 (d, $J = 31.1$ Hz), 137.35, 137.31, 137.27, 137.2, 134.9, 134.7, 132.1, 131.0, 130.9, 129.9, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.0, 126.7, 126.5, 126.3, 126.0, 125.74, 125.66, 125.6, 125.1 (d, $J = 21.6$ Hz), 125.0, 124.5 (d, $J = 17.9$ Hz), 33.5 (d, $J = 25.1$ Hz), 33.0 (d, $J = 29.9$ Hz), 31.9 (d, $J = 16.8$ Hz), 31.3 (d, $J = 15.6$ Hz).

^{31}P NMR (200 MHz, C_6D_6): δ 63.4 (0.57P), 15.2 (0.43P).

IR (ATR): 2963, 2935, 1526, 1457, 1387, 1359, 1277, 1165, 1068, 876 cm^{-1} .

HRMS (APCI): m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NP}$ 450.2345; Found 450.2361.



To a solution of PPh₂H (0.27 mL, 1.57 mmol, 1 eq.) in THF (1 mL) was added ⁿBuLi (1.57 M in hexane, 1.0 mL, 1.57 mmol, 1 eq.) at 0 °C, and the red solution was stirred at room temperature for 10

min. The solution was transferred via syringe to a suspension of 4-phenyl-8-chloroquinoline^{S4} (376.6 mg, 1.57 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 80 °C for 13 h. The mixture was quenched with H₂O. The precipitates were collected by filtration and washed by MeOH to give the desired compound **L8** as white powder (256.1 mg, 42%).

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.56–7.47 (m, 5H), 7.40–7.29 (m, 12H), 7.14–7.10 (m, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.9 (d, *J* = 16.8 Hz), 149.2, 148.6, 138.7 (d, *J* = 12.0 Hz), 138.1, 137.6 (d, *J* = 10.8 Hz), 134.28, 134.25, 134.1, 129.6, 128.6, 128.5, 128.4 (d, *J* = 7.3 Hz), 126.8, 126.5, 126.4, 121.6.

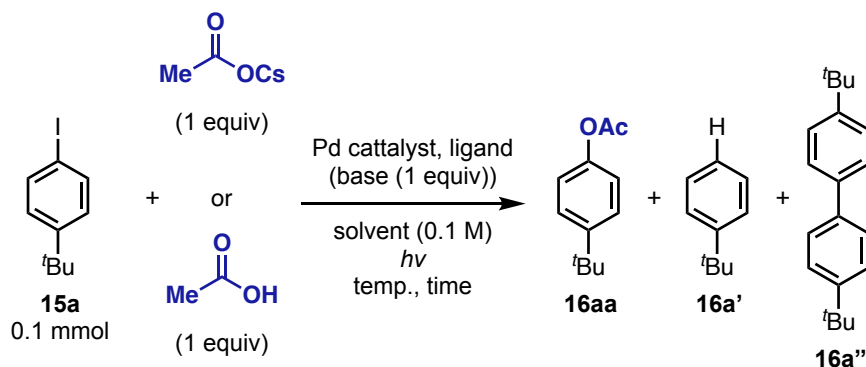
³¹P NMR (200 MHz, CDCl₃): δ -13.9.

IR (ATR): 3051, 1584, 1560, 1480, 1433, 1070, 869, 693 cm⁻¹.

HRMS (APCI): *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₁NP 390.1406; Found 390.1438.

UV-vis (DMA): λ_{max} (ε × 10⁻⁴) = 319 (sh) (0.40), 304 (0.53) nm.

2-1. Screening of Reaction Conditions with Aryl Iodide



General procedure: In an Ar-filled glovebox, Pd catalyst, ligand, and CsOAc or base (1 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of 4-*tert*-butyl iodobenzene (**15a**) (26.0 mg, 0.1 mmol) (and AcOH (5.7 μL, 0.1 mmol, 1 equiv) when using base instead of CsOAc) in solvent (1 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at specified temperature in a water bath under irradiation with LEDs. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄. The yields of 4-*tert*-butylbenzene (**16a'**) and 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (**16a''**) were determined by gas chromatography (GC) analysis using dodecane as an internal standard. After filtration of the drying agent, the solvent was evaporated to give the crude product. The conversion and yield of **15a** and 4-*tert*-butylphenyl acetate (**16aa**), respectively, were determined by ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

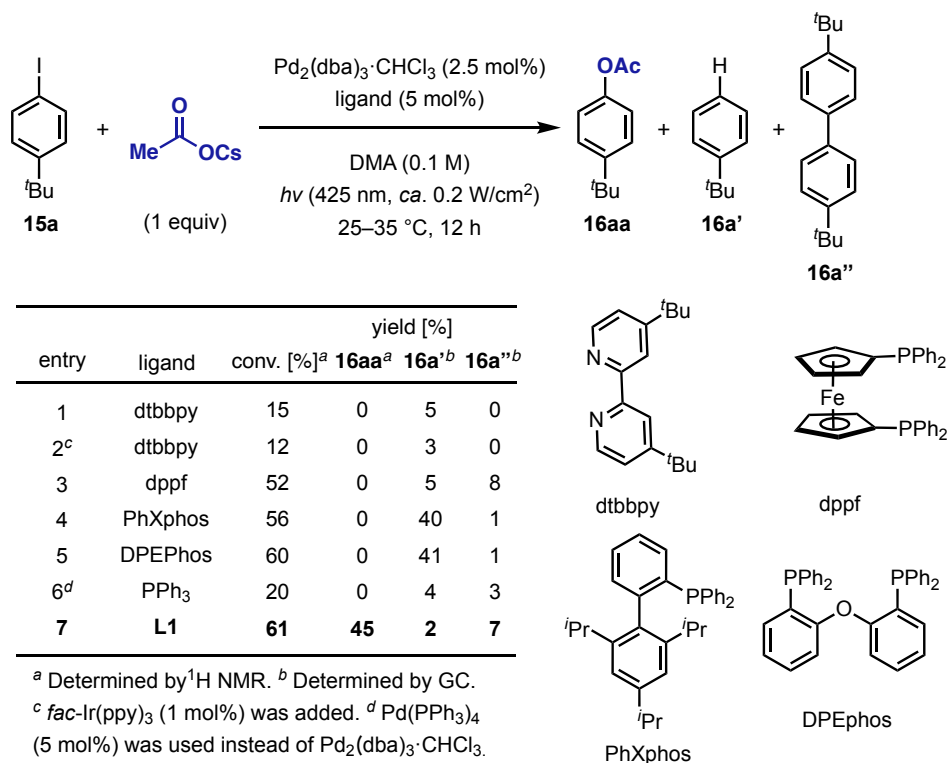
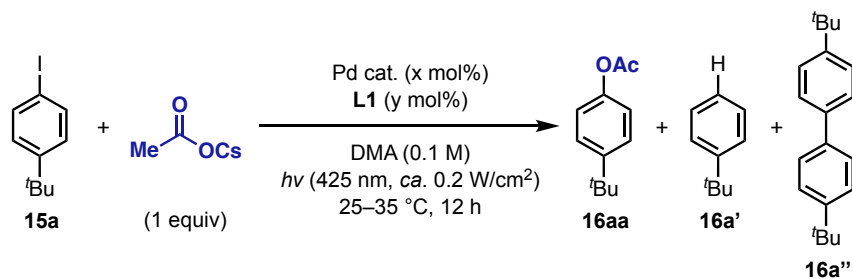


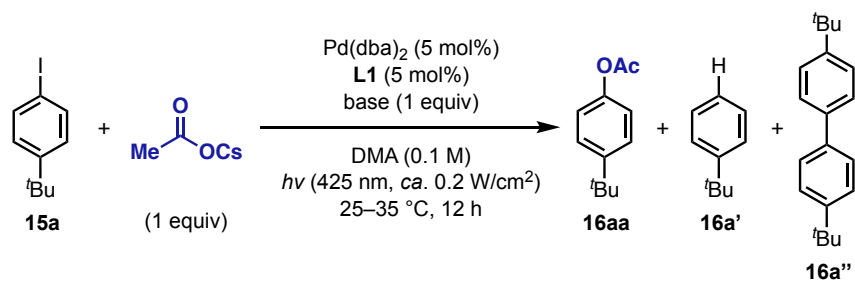
Table S2-1. Initial screening of ligands for the cross-coupling of **15a**.



entry	Pd cat.	x	y	conv. [%] ^a	yield [%]		
					16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	2.5	5	61	45	2	7
2	Pd(dba)₂	5	5	77	63	3	7
3	Pd(dba) ₂	2	2	50	39	2	0
4	Pd(cod)Cl ₂	10	10	66	34	2	8
5	[Pd(allyl)Cl] ₂	2.5	5	54	24	2	2
6	[Pd(cinnamyl)Cl] ₂	2.5	5	51	33	1	0
7	CpPd(allyl)	5	5	37	20	5	0
8	Pd(OAc) ₂	5	10	59	41	2	2
9	NiCl ₂ -glyme	5	5	0	0	0	0

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by GC.

Table S2-2. Screening of Pd precursors for the cross-coupling of **15a**.

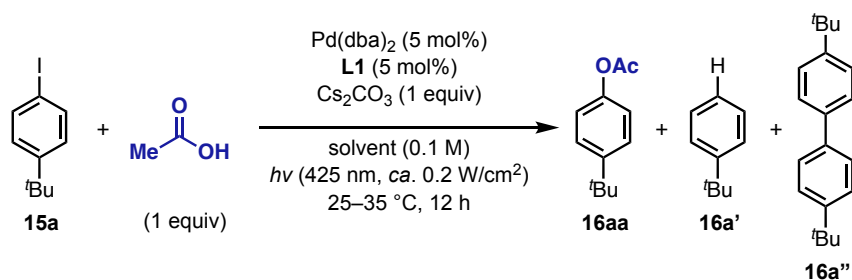


entry	base	conv. [%] ^a	yield [%]		
			16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1 ^c	CsOAc	77	63	2	7
2	Cs₂CO₃	80	62	7	0
3	K ₂ CO ₃	49	27	4	4
4	Na ₂ CO ₃	30	17	6	0
5	Li ₂ CO ₃	38	0	0	0
6	K ₃ PO ₄	67	39	12	0
7	DBU	22	2	9	0
8	ⁱ Pr ₂ NEt	61	0	27	3

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by GC.

^c Without AcOH

Table S2-3. Screening of bases for the cross-coupling of **15a**. The combination of Cs₂CO₃ and AcOH gave a comparable yield to CsOAc (entry 2 vs 1).

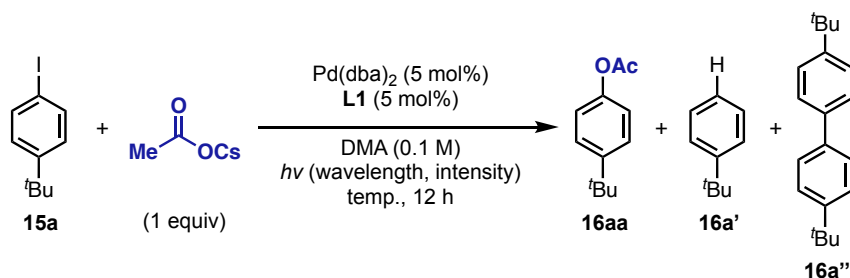


entry	solvent	conv. [%] ^a	yield [%]		
			16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1	DMA	80	62	7	0
2 ^c	DMA	50	32	3	4
3	DMF	73	48	4	3
4	NMP	54	42	5	1
5	DMSO	45	41	3	0
6	MeCN	40	27	0	0
7	acetone	24	2	0	0
8	MeOH	24	0	4	12
9	THF	24	4	9	0
10	CH ₂ Cl ₂	23	5	2	3
11	toluene	9	0	3	1

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by GC.

^c H₂O (10 eq.) was added.

Table S2-4. Screening of solvents for the cross-coupling of **15a**.

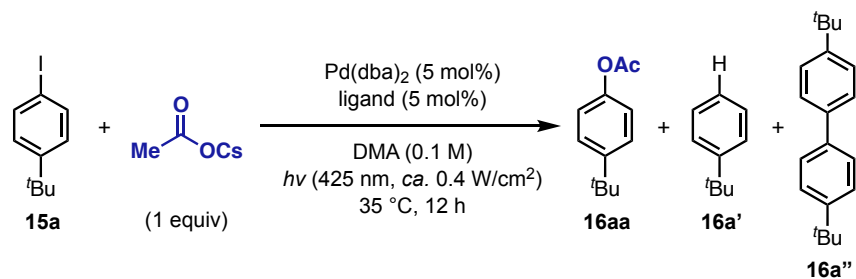


entry	wavelength [nm]	intensity [ca. W/cm ²]	temp. [°C]	conv. [%] ^a	yield [%]		
					16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1	425	0.2	25–35	77	63	2	7
2	470	0.2	25–35	39	30	1	0
3	525	0.2	25–35	13	0	0	0
4	625	0.2	25–35	5	0	0	0
5	425	0.4	25–35	92	75	4	1
6	425	0.4	35	86	70	5	1
7	425	0.4	50	89	69	7	2

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by GC.

Table S2-5. Screening of LED sources and temperatures for the cross-coupling of **1a**. Since the temperature effect on the yield of **16aa** was small (entries 5–7), 35 °C was determined as the optimal

temperature instead of room temperature (25–35 °C) to maintain the temperature throughout the reaction (entry 6).



entry	ligand	conv. [%] ^a	yield [%]		
			16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1	L1	86	70	5	1
2	L2	87	70	6	0
3	L3	39	31	n.a.	n.a.
4	L4	90	78	4	0
5	L5	70	51	2	10
6	L6	34	22	5	0
7 ^c	L6	54	56	n.a.	n.a.
8 ^d	L6	25	5	n.a.	n.a.
9	L7	21	6	6	0
10	L8	4	3	1	0
11 ^e	L8	42	3	20	5
12 ^f	PPh ₃	17	0	n.a.	n.a.
13^g	L4	100	89(82)	0	0

L1: R = Ph, Ar = Ph
L2: R = Ar^F, Ar = Ph
L3: R = *t*Bu, Ar = Ph
L4: R = Ph, Ar = Ar^F
L5: R = *t*Bu, Ar = Ar^F

L6: R = Ph
L7: R = *t*Bu

L8

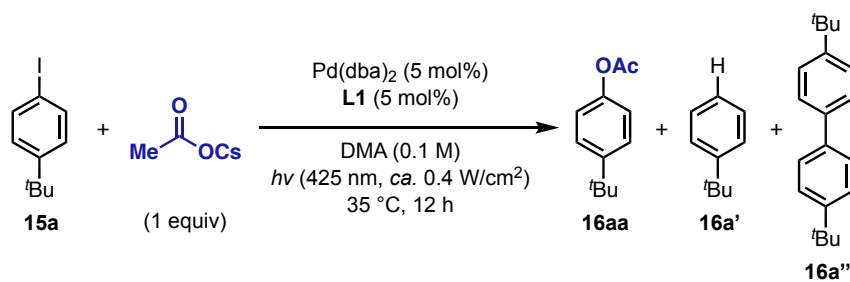
^a Determined by ¹H NMR. Isolated yield in parenthesis.

^b Determined by GC. n.a.: not analyzed.

^c *hν* (525 nm). ^d *hν* (625 nm). ^e *hν* (365 nm). ^f 9-Phenylacridine (5 mol%) was added.

^g AcOH (1.2 equiv) and Cs₂CO₃ (1.2 equiv) were used instead of CsOAc. 0.2 mmol scale, 24 h.

Table S2-6. Screening of phosphinoacridine ligands for the cross-coupling of **15a**.

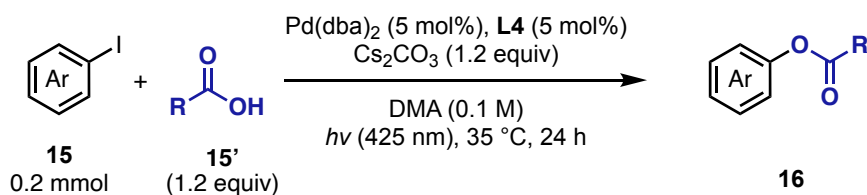


entry	deviation from the above conditions	conv. [%] ^a	yield [%]		
			16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1	–	86	70	5	1
2	without Pd(dba) ₂	0	0	0	0
3	without L1	28	0	0	0
4	without <i>hν</i>	0	0	0	0

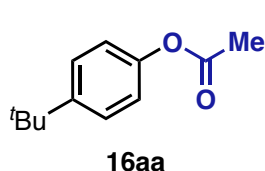
^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by GC.

Table S2-7. Control experiments for the cross-coupling of **15a**.

2-3. Substrate Scope of Aryl Iodides



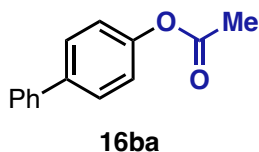
General procedure: In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (5.8 mg, 10 μmol, 5 mol%), L4 (5.8 mg, 10 μmol, 5 mol%), and Cs₂CO₃ (78.2 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl iodide **15** (0.20 mmol, 1 equiv) and carboxylic acid **15'** (0.24 mmol, 1.2 equiv) in DMA (2 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 35 °C under irradiation with blue LEDs (425 nm, *ca.* 0.4 W/cm²) for 24 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated *in vacuo*. Purification by preparative TLC or column chromatography on silica gel gave the desired aryl ester **16**.



15a (52.0 mg) and AcOH (13.8 μL) provided 31.4 mg (82% yield) of **16aa** as pale yellow oil after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (2:98) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S5}

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 7.00 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

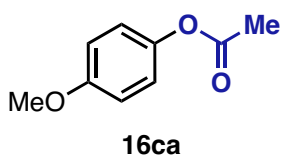
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.7, 148.5, 148.3, 126.3, 120.8, 34.4, 31.4, 21.1.



15ab (67.2 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 35.3 mg (83% yield) of **16ba** as white solid after purification by preparative TLC using CH₂Cl/hexane (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S6}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.59-7.55 (m, 4H), 7.43 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 2.32 (s, 3H).

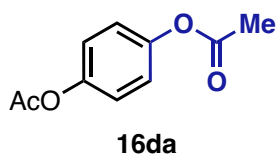
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.6, 150.0, 140.3, 139.0, 128.7, 128.1, 127.3, 127.1, 121.8, 21.1.



1c (46.9 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 27.0 mg (81% yield) of **16ca** as pale yellow oil after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane/AcOH (100:100:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S7}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.99 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

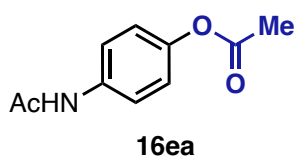
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.9, 157.2, 144.1, 122.3, 114.4, 55.5, 21.0.



1d (52.4 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 25.5 mg (66% yield) of **16da** as colorless solid after purification by preparative TLC using CH₂Cl/hexane (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S7}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.10 (s, 4H), 2.30 (s, 6H).

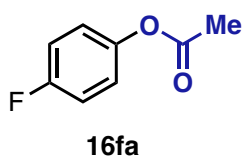
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): 169.3, 148.0, 122.4, 21.1.



1e (52.3 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 29.6 mg (77% yield) of **16ea** as white solid after purification by column chromatography on silica gel using acetone/hexane (1:2) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S8}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.49 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.29 (br, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

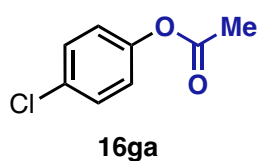
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.7, 168.2, 146.8, 135.5, 122.0, 120.8, 24.5, 21.1.



16f (44.5 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 15.3 mg (50% yield) of **16fa** as colorless oil after purification by preparative TLC using CH₂Cl/hexane (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S5}
¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.08–7.02 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.5, 160.2 (d, J = 244.4 Hz), 146.4 (d, J = 2.4 Hz), 121.9 (d, J = 8.3 Hz), 116.0 (d, J = 22.7 Hz), 21.0.

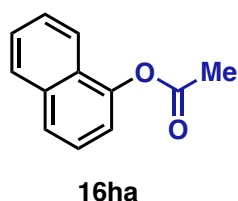
¹⁹F-NMR (466 MHz, CDCl₃/TMS): δ -116.9.



16g (47.8 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 12.8 mg (38% yield) of **16ga** as colorless oil after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (1:9) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S5}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.34 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.30 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.2, 149.1, 131.2, 129.5, 122.9, 21.1

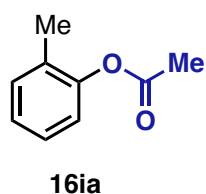


16i (50.8 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 33.7 mg (91% yield) of **16ha** as colorless oil after purification by preparative TLC using CH₂Cl/hexane (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S7}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.87–7.85 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 6.9 Hz),

2.45 (s, 3H).

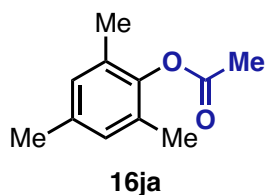
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.5, 146.5, 134.6, 128.0, 126.7, 126.4, 126.0, 125.4, 121.1, 118.0, 21.0.



15j (43.7 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 23.0 mg (77% yield) of **16ia** as colorless oil after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (8:92) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S9}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.25–7.19 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

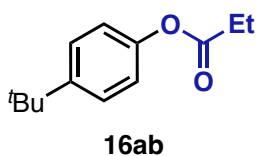
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.2, 149.3, 131.1, 130.0, 126.9, 126.0, 121.8, 20.8, 16.1.



15k (49.2 mg) and AcOH (13.8 μ L) provided 32.4 mg (91% yield) of **16ja** as colorless oil after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (8:92) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S10}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 6.86 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.0, 145.9, 135.3, 129.6, 129.2, 20.7, 20.4, 16.2.



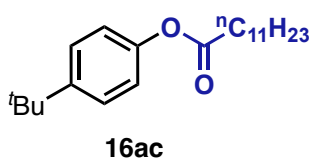
1a (51.9 mg) and **2b** (18.0 μ L) provided 33.3 mg (81% yield) of **16ab** as colorless oil after purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (20:80) as an eluent.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.57 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.31 (s, 9H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 173.2, 148.6, 126.4, 121.0, 34.6, 31.5, 27.9, 9.2.

IR (ATR): 2962, 1759, 1509, 1462, 1353, 1267, 1171, 1145, 891, 831 cm^{-1} .

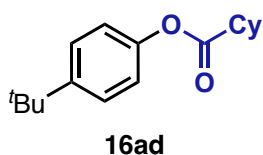
HRMS (ESI): m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₁₃H₁₈NaO₂ 229.1199; Found 229.1202.



15a (52.0 mg) and **15c'** (48.0 mg) provided 65.2 mg (98% yield) of **16ac** as colorless oil after purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (10:90) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S11}

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.53 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.74 (tt, 2H, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.44–1.20 (m, 25H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz).

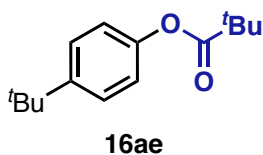
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 172.5, 148.6, 126.4, 121.0, 34.6, 32.0, 31.5, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 27.9, 25.1, 22.8, 14.2.



15a (52.1 mg) and **15d'** (30.0 μ L) provided 42.3 mg (81% yield) of **16ad** as colorless oil after purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (6:94) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S11}

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.37 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.54 (tt, 1H, $J = 11.0, 4.0$ Hz), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.71–1.65 (m, 1H), 1.63–1.54 (m, 2H), 1.40–1.23 (m, 12H).

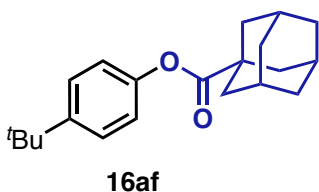
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 174.8, 148.7, 148.5, 126.3, 121.0, 43.4, 34.6, 31.5, 29.1, 25.9, 25.5.



15a (52.0 mg) and **15e'** (24.6 mg) provided 45.9 mg (98% yield) of **16ae** as white solid after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (2:98) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S12}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.37 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 1.35 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 177.3, 148.7, 148.3, 126.2, 120.7, 39.0, 34.4, 31.4, 27.2.



15a (52.0 mg) and **15f'** (43.1 mg) provided 55.4 mg (89% yield) of **16af** as colorless solid after purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (30:70) as an eluent.

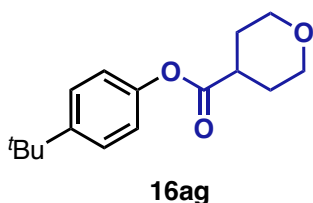
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.36 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.76 (s, 6H), 1.31 (s,

9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 176.4, 148.9, 148.4, 126.3, 121.0, 41.1, 38.9, 36.6, 34.6, 31.6, 28.2.

IR (ATR): 2903, 2851, 1738, 1510, 1451, 1205, 1056, 859, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₈NaO₂ 335.1982; Found 335.1990.



15a (52.0 mg) and **15g'** (31.4 mg) provided 40.0 mg (76% yield) of **16ag** as colorless solid after purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (10:90 to 31:69) as an eluent.

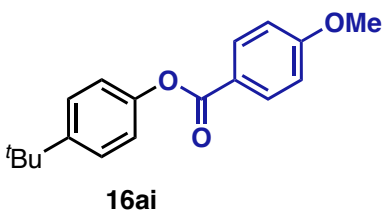
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.38 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 4.02 (ddd, 2H, *J* = 11.5, 4.0, 4.0 Hz), 3.50 (ddd, 2H,

J = 11.5, 11.5, 2.5 Hz), 2.79 (tt, 1H, *J* = 11.0, 4.0 Hz), 2.02–1.88 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 173.2, 148.8, 148.5, 126.4, 120.8, 67.1, 40.3, 34.6, 31.5, 28.8.

IR (ATR): 2958, 2853, 1744, 1509, 1446, 1322, 1280, 1173, 1039, 876 cm⁻¹.

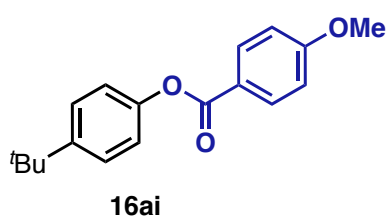
HRMS (ESI): *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₆H₂₂NaO₃ 285.1461; Found 285.1472.



15a (52.0 mg) and **15h'** (29.3 mg) provided 36.6 mg (72% yield) of **16ah** (reaction time: 36 h) as white solid after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (3:97) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those literature.^{S13}

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 8.20 (dd, 2H, *J* = 6.4, 1.1 Hz), 7.62 (tt, 1H, *J* = 6.9, 2.0 Hz), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.43 (d, 2H, 9.1 Hz), 7.13 (d, 2H, 8.5 Hz), 1.34 (s, 9H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3/TMS): δ 165.3, 148.6, 148.5, 133.5, 130.1, 129.6, 128.5, 126.4, 121.0, 34.5, 31.4.

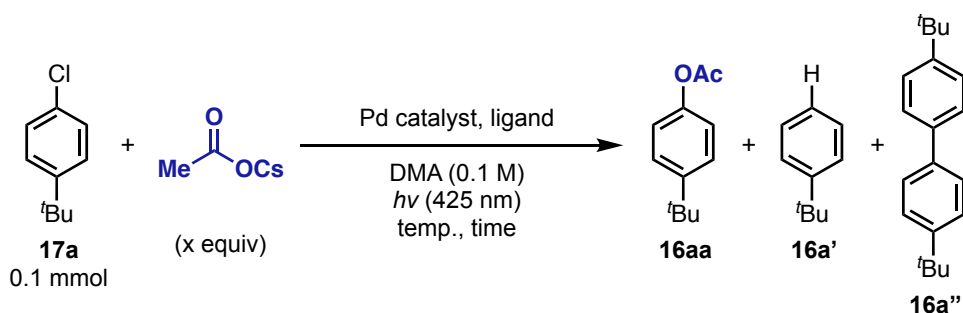


15a (51.9 mg) and **15i'** (36.5 mg) provided 38.6 mg (68% yield) of **16ai** (reaction time: 36 h) as white solid after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (3:97) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those literature.^{S11}

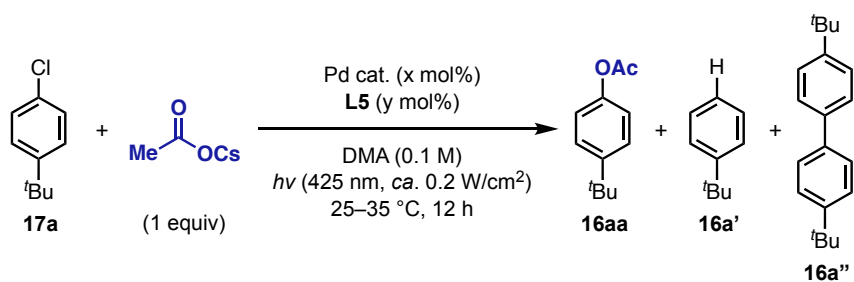
^1H -NMR (495 MHz, CDCl_3/TMS): δ 8.15 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (d, 2H, 8.5 Hz), 3.87 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3/TMS): δ 165.0, 163.8, 148.6, 148.4, 132.2, 126.3, 121.9, 121.0, 113.7, 55.4, 34.4, 31.4.

2-3. Screening of Reaction Conditions with Aryl Chloride



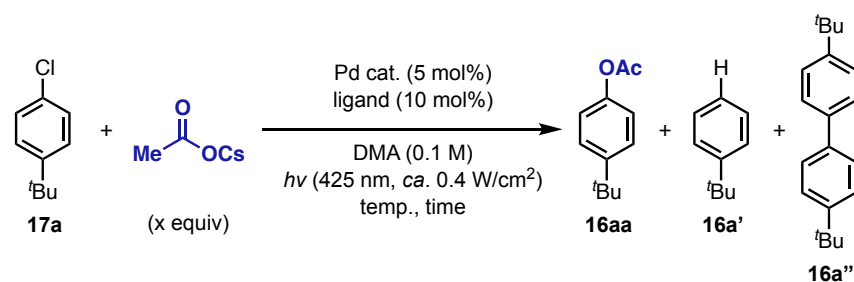
General procedure: In an Ar-filled glovebox, Pd catalyst, ligand, and CsOAc (x equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of 4-*tert*-butylchlorobenzene **17a** (16.9 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in DMA (1 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at specified temperature under irradiation with blue LEDs (425 nm) in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 aq. and extracted with Et_2O three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 . The yields of 4-*tert*-butylbenzene (**16a'**) and 4,4'-di-*tert*-butylbiphenyl (**16a''**) were determined by gas chromatography (GC) analysis using dodecane as an internal standard. After filtration of the drying agent, the solvent was evaporated to give the crude product. The conversion and yield of **17a** and 4-*tert*-butylphenyl acetate (**16aa**), respectively, were determined by ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



entry	Pd cat.	x	y	conv. [%] ^a	yield [%]		
					16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1 ^c	Pd(dba) ₂	5	5	0	0	0	0
2	Pd(dba) ₂	5	5	7	3	0	0
3 ^d	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	2.5	5	12	3	0	0
4	(cod)Pd(CH ₂ TMS) ₂	5	5	10	3	4	0
5 ^d	[Pd(allyl)Cl] ₂	2.5	5	23	2	0	0
6	CpPd(allyl)	5	5	6	1	9	0
7	Pd(OAc)₂	5	10	13	9	3	0

^a Determined by ¹H NMR. ^b Determined by GC. ^c L1 was used instead of L7. ^d ca. 50 °C.

Table S2-8. Screening of Pd precursors for the cross-coupling of **17a**.

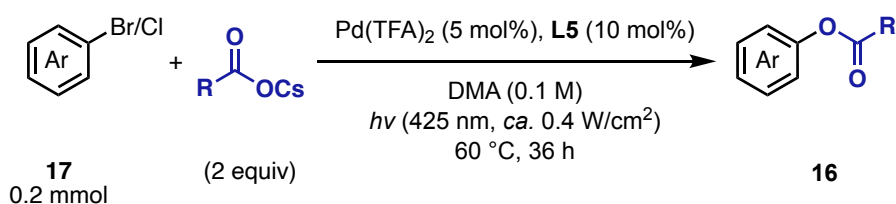


entry	x	Pd cat.	ligand	temp. [°C]	time [h]	conv. [%] ^a	yield [%]		
							16aa ^a	16a' ^b	16a'' ^b
1 ^c	1	Pd(OAc) ₂	L3	25–35	12	13	9	3	0
2	1	Pd(OAc) ₂	L3	25–35	12	35	24	3	0
3	1	Pd(OAc) ₂	L3	60	12	45	31	3	0
4	1	Pd(OAc) ₂	L3	60	24	54	47	2	0
5	1	Pd(TFA) ₂	L3	60	24	64	42	4	0
6	1	Pd(TFA) ₂	L5	60	24	57	51	5	0
7	2	Pd(TFA) ₂	L5	60	24	66	64	3	0
8	2	Pd(TFA)₂	L5	60	36	86	77(67)	4	0
9	2	Pd(TFA) ₂	L5	60	48	77	71	3	0

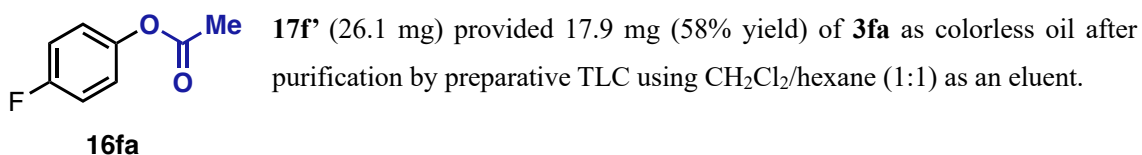
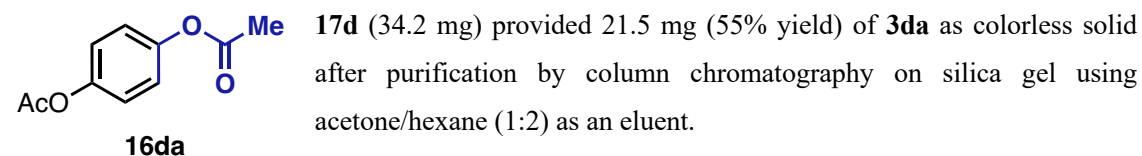
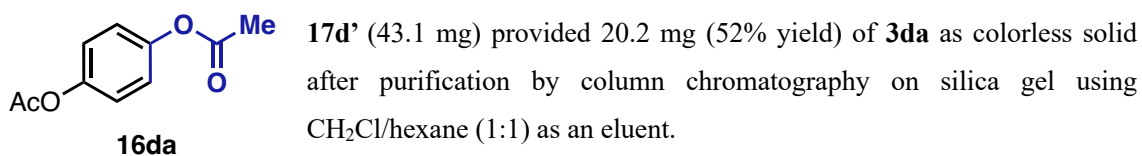
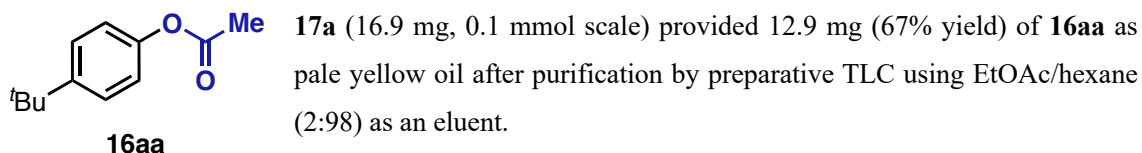
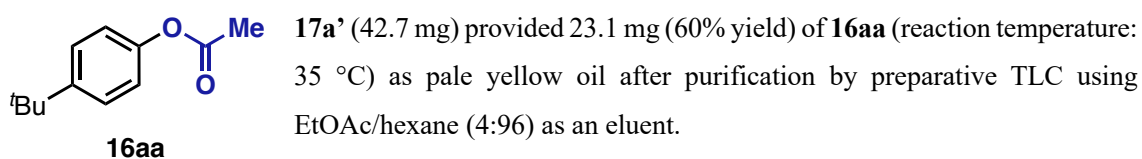
^a Determined by ¹H NMR. Isolated yield in parenthesis. ^b Determined by GC. ^c Light intensity: ca. 0.2 W/cm².

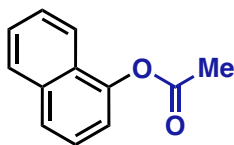
Table S2-9. Screening of reaction conditions for the cross-coupling of **17a**.

2-4. Substrate Scope of Aryl Chlorides and Bromides



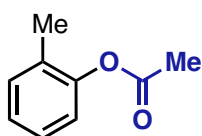
General procedure: In an Ar-filled glovebox, Pd(TFA)₂ (3.3 mg, 10 μmol, 5 mol%), **L5** (10.7 mg, 20 μmol, 10 mol%), and CsOAc (76.8 mg, 0.4 mmol, 2 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl bromide **17'** or chloride **17** (0.2 mmol) in DMA (2 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 60 °C under irradiation with blue LEDs (425 nm, ca. 0.4 W/cm²) for 36 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated *in vacuo*. Purification by preparative TLC or column chromatography on silica gel gave the desired aryl ester **16**.





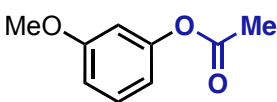
16ia

17i' (41.3 mg) provided 33.1 mg (89% yield) of **16ia** (reaction temperature: 35 °C) as colorless oil after purification by preparative TLC using CH₂Cl/hexane (1:1) as an eluent.



16ja

17j (25.3 mg) provided 15.4 mg (51% yield) of **16ja** as colorless oil after purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (2:98) as an eluent.

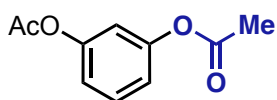


16la

17l (28.5 mg) provided 13.9 mg (42% yield) of **16la** as colorless oil after purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane/AcOH (1:99:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S14}

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.28 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.79 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.7 Hz), 6.67 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.1 Hz), 6.64 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃/TMS): δ 169.4, 160.4, 151.6, 129.8, 113.7, 111.6, 107.6, 55.4, 21.1.

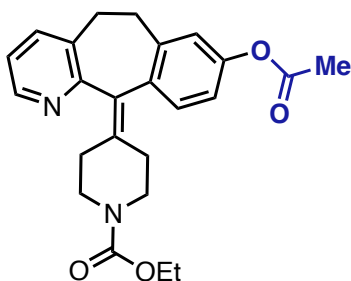


16ma

17m (34.0 mg) provided 15.8 mg (41% yield) of **16ma** as colorless oil after purification by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂/hexane (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S15}

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.99 (dd, 2H, *J* = 7.9, 2.5 Hz), 6.92 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 2.29 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 151.0, 129.7, 118.9, 115.4, 21.1.



16na

17n (76.8 mg) provided 51.8 mg (64% yield) of **16na** (reaction temperature: 95 °C, heated by LEDs directly without a water bath) as brown solid after purification by column chromatography on silica gel using acetone/hexane (1:2) as an eluent.

¹H-NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (dd, 1H, *J* = 4.5, 1.1 Hz), 7.44 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* = 7.9, 5.1 Hz), 6.92–6.87 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.82 (br,

2H), 3.46–3.32 (m, 2H), 3.16–3.09 (m, 2H), 2.88–2.79 (m, 2H), 2.51–2.45 (m, 1H), 2.39–2.37 (m, 2H), 2.33–2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 157.3, 155.4, 149.6, 146.5, 139.0, 137.3, 137.1, 136.6, 134.4,

133.4, 130.3, 122.1, 121.9, 119.0, 61.2, 44.8, 44.7, 31.8, 31.3, 30.6, 30.4, 21.0, 14.6.

IR (ATR): 2982, 2865, 1754, 1698, 1433, 1195, 1111, 995, 878 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 407.1965; Found 407.1666.

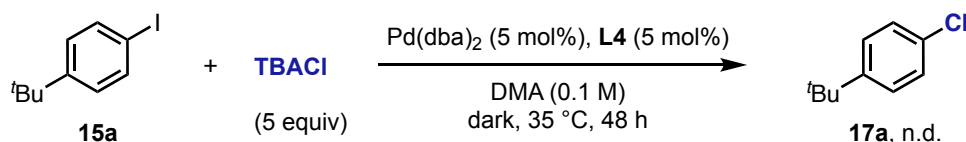
2-5. Other Photoinduced Cross-Coupling Reactions



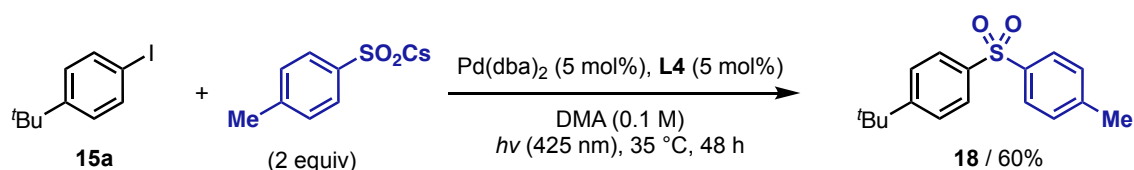
In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (5.8 mg, 10 μmol , 5 mol%), **L4** (5.8 mg, 10 μmol , 5 mol%), and TBACl (279.8 mg, 1.0 mmol, 5 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl iodide **15a** (52.1 mg, 0.20 mmol) in DMA (2 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 35 °C under irradiation with blue LEDs (425 nm, *ca.* 0.4 W/cm^2) for 48 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated *in vacuo*. Purification by preparative TLC using EtOAc/hexane (4:96) as an eluent gave the desired aryl chloride **17a** as colorless oil (26.9 mg, 80% yield). The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S16}

¹H NMR (495 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 1.30 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.6, 131.1, 128.0, 126.7, 34.4, 31.3.



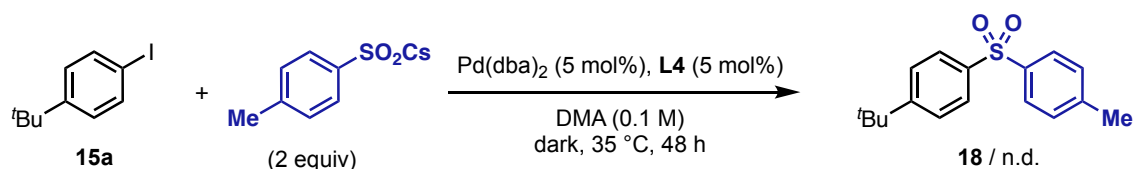
In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (1.4 mg, 2.5 μmol , 5 mol%), **L4** (1.4 mg, 2.5 μmol , 5 mol%), and TBACl (68.6 mg, 0.25 mmol, 5 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl iodide **15a** (13.1 mg, 0.050 mmol) in DMA (0.5 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 35 °C in the dark for 48 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated *in vacuo*. **17a** was not detected at all by ¹H NMR analysis in CDCl₃.



In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (5.8 mg, 10 μmol, 5 mol%), **L4** (5.8 mg, 10 μmol, 5 mol%), and cesium *p*-toluenesulfinate^{S17} (114.4 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl iodide **15a** (52.2 mg, 0.20 mmol) in DMA (2 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 35 °C under irradiation with blue LEDs (425 nm, *ca.* 0.4 W/cm²) for 48 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (30:70) as an eluent gave the desired aryl sulfone **18** as colorless solid (34.7 mg, 60% yield). The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S18}

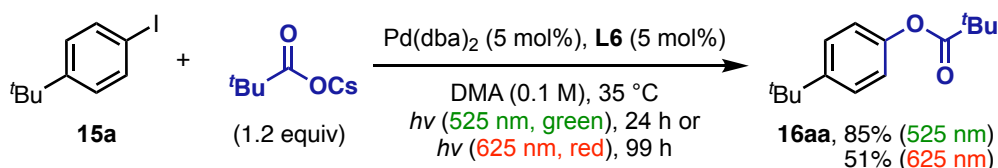
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86–7.81 (m, 4H), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 144.0, 139.14, 139.06, 130.0, 127.8, 127.5, 126.4, 35.3, 31.2, 21.7.



In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (1.4 mg, 2.5 μmol, 5 mol%), **L4** (1.4 mg, 2.5 μmol, 5 mol%), and cesium *p*-toluenesulfinate (28.9 mg, 0.10 mmol, 2 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl iodide **15a** (13.0 mg, 0.050 mmol) in DMA (0.5 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 35 °C in the dark for 48 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated *in vacuo*. **18** was not detected at all by ¹H NMR analysis in CDCl₃.

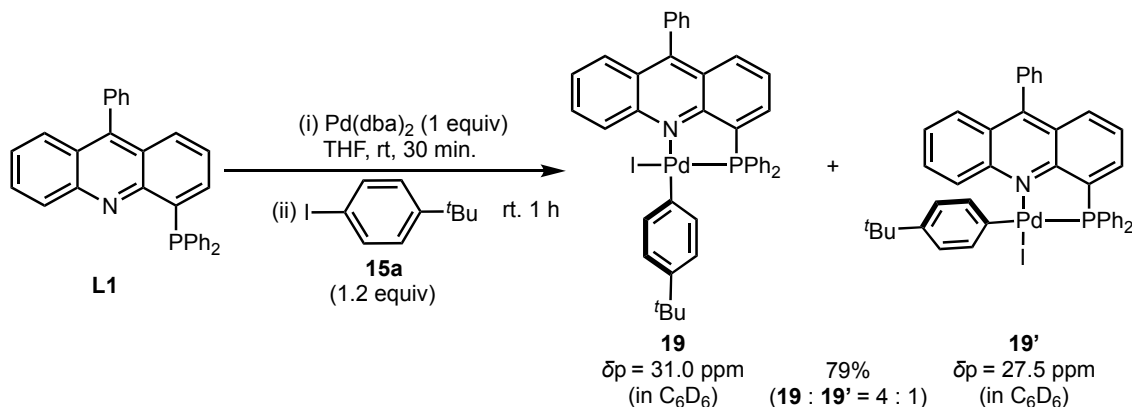
2-6. Green/Red Light Irradiation



In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (5.8 mg, 10 μmol, 5 mol%), **L6** (4.9 mg, 10 μmol, 5 mol%), and CsOPiv (56.2 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) were added to a test tube. To the mixture was added a solution of aryl iodide **15a** (52.0 mg, 0.20 mmol) in DMA (2 mL) and the test tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 35 °C under irradiation with green LEDs (525 nm, *ca.* 0.4 W/cm²) for 24 h or red LEDs (625 nm, *ca.* 0.4 W/cm²) for 99 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel using EtOAc/hexane (2:98 to 20:80) as an eluent gave the desired aryl ester **16aa** (Green: 39.6 mg, 85% yield; Red: 23.9 mg, 51% yield).

2-7. Experimental Mechanistic Studies

2-7-1. Synthesis of Pd complexes **19–12**



In an Ar-filled glovebox, a solution of Pd(dba)₂ (57.5 mg, 0.10 mmol) and **L1** (43.9 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) in THF (5 mL) was prepared and stirred for 30 min at room temperature. To the solution was added 4-*tert*-butyliodobenzene (**15a**) (31.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv), and the orange solution was stirred at room temperature for 1 h. Recrystallization from THF/hexane at room temperature gave ArPd(**L1**)I complex as yellow-orange powder (66.0 mg, 82% yield). The complex was observed as a mixture of two stereoisomers **19** and **19'** (~81:19) in CD₂Cl₂ by NMR spectroscopy. Plate shaped orange crystals were grown by vapor diffusion of hexane into a THF solution of ArPd(**L1**)I complex under an Ar atmosphere, which showed the structure of **19** by single crystal X-ray analysis.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.78 (d, 0.81H, *J* = 9.1 Hz), 8.70 (dd, 0.19H, *J* = 14.4, 6.9 Hz), 8.10–

8.06 (m, 0.81H), 8.04–8.00 (m, 0.81H), 7.94–7.91 (m, 1.62H), 7.83 (d, 0.19H, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (d, 0.81H, $J = 8.9$ Hz), 7.71–7.60 (m, 8.47H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.46–7.40 (m, 4.05H), 7.37–7.34 (m, 3H), 7.04–7.02 (m, 1.62H), 6.73 (d, 1.62H, $J = 8.4$ Hz), 1.57 (s, 1.71H), 1.18 (s, 7.29H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 152.3, 152.1, 152.0, 150.2, 145.2, 139.6 (d, $J = 6.0$ Hz), 138.1 (d, $J = 4.8$ Hz), 137.3, 137.2 (d, $J = 4.8$ Hz), 135.6 (d, $J = 8.3$ Hz), 135.3, 135.0, 134.4 (d, $J = 11.9$ Hz), 133.1 (d, $J = 10.7$ Hz), 132.0, 131.8, 129.9, 129.6, 129.49, 129.47, 128.7, 128.6, 127.7, 127.3, 127.1, 126.9, 126.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 124.9, 34.4, 32.0, 26.4.

^{31}P NMR (200 MHz, CD_2Cl_2): δ 31.0 (0.81P), 27.5 (0.19P).

IR (ATR): 3052, 2952, 1552, 1513, 1474, 1424, 1416, 1355, 1098, 699 cm^{-1} .

HRMS (APCI): m/z : $[\text{M-I}]^+$ Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{NPPd}$ 678.1536; Found 678.1524.

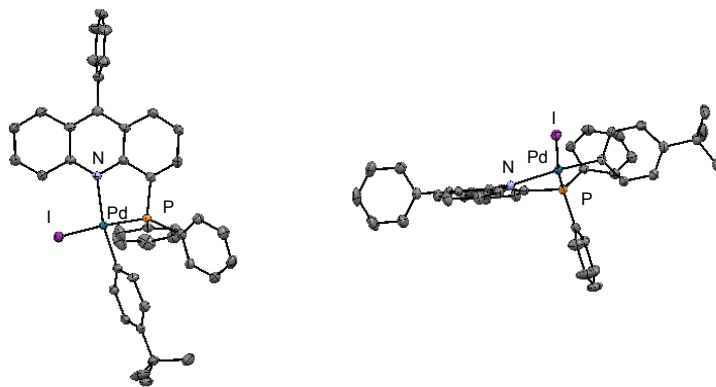
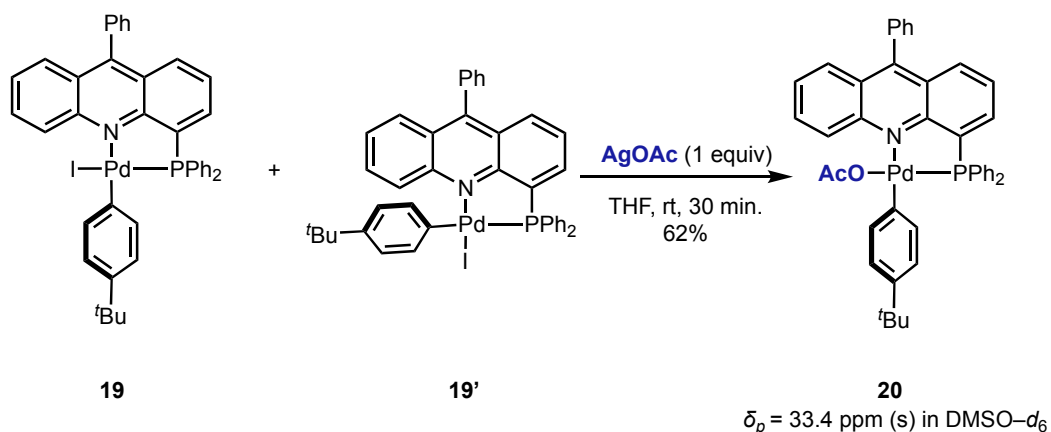


Figure S2-1. X-ray structure of **19**.



In an Ar-filled glovebox, a suspension of **19+19'** (60.0 mg, 74.5 μmol) and AgOAc (12.6 mg, 75.5 μmol , 1 equiv) in THF (5 mL) was stirred at room temperature for 30 min. After filtration through Celite, recrystallization from THF/hexane at room temperature gave $\text{ArPd}(\text{L1})\text{OAc}$ complex **20** as yellow powder (33.6 mg, 62% yield). Plate shaped yellow crystals were grown by vapor diffusion of hexane into a C_6D_6 solution of **20** under an Ar atmosphere, and the structure of **20** was confirmed by single crystal X-ray analysis.

$^1\text{H NMR}$ (495 MHz, CDCl_3): δ 9.55 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.96–7.90 (m, 1H), 7.86 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz) 7.68–7.62 (m, 8H), 7.50–7.40 (m, 6H), 7.34–7.28 (m, 4H), 7.14 (dd, 2H, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.89 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 177.0, 151.2, 150.9 (d, $J = 19.2$ Hz), 150.1, 145.1, 141.7, 137.3, 135.0 (d, $J = 4.8$ Hz), 134.5, 133.7 (d, $J = 12.0$ Hz), 131.9, 131.1, 130.8, 130.0, 129.9, 129.6, 129.2, 129.0, 128.7, 128.6 (d, $J = 12.5$ Hz), 127.0, 126.8, 126.7, 126.3 (d, $J = 6.3$ Hz), 125.3 (d, $J = 7.5$ Hz), 124.2, 33.8, 31.5, 24.4.

$^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, C_6D_6): δ 33.2.

IR (ATR): 3049, 2953, 2888, 1590, 1569, 1420, 1377, 1096, 695 cm^{-1} .

HRMS (APCI): m/z : $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{NPPd}$ 678.1536; Found 678.1523.

UV-vis (DMA): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-4}$) = 430 (sh) (0.58), 405 (0.84), 364 (1.10) nm.

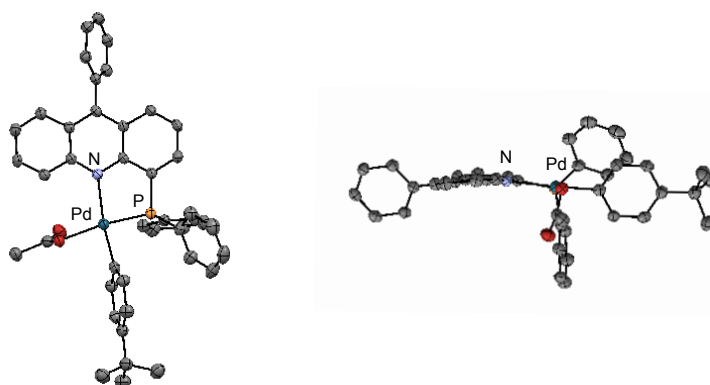
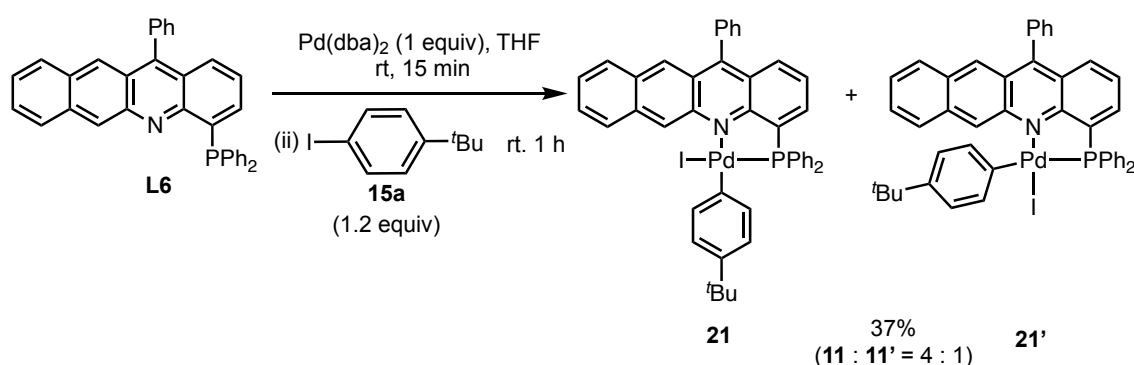


Figure S2-2. X-ray structure of Pd(II) intermediate (**20**).



In an Ar-filled glovebox, a solution of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (114.2 mg, 0.20 mmol) and **L6** (97.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in THF (9 mL) was prepared and stirred for 15 min at room temperature. To the solution was added 4-*tert*-butyliodobenzene (**15a**) (63.5 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in THF (1 mL), and the purple solution was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was evaporated *in vacuo*, and recrystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ at room temperature gave $\text{ArPd}(\text{L6})\text{I}$ complex as purple powder

(63.2 mg, 37% yield). The complex could be assigned as a mixture of two stereoisomers **11** and **11'** (~20:80) in CDCl₃ by NMR spectroscopy. The ¹H signals of **21** and **21'** were very similar to each other, which is not consistent with the largely different ¹H signals of the acridine-Pd complexes **19** and **19'**. This result might indicate another possible assignment of the stereoisomers.

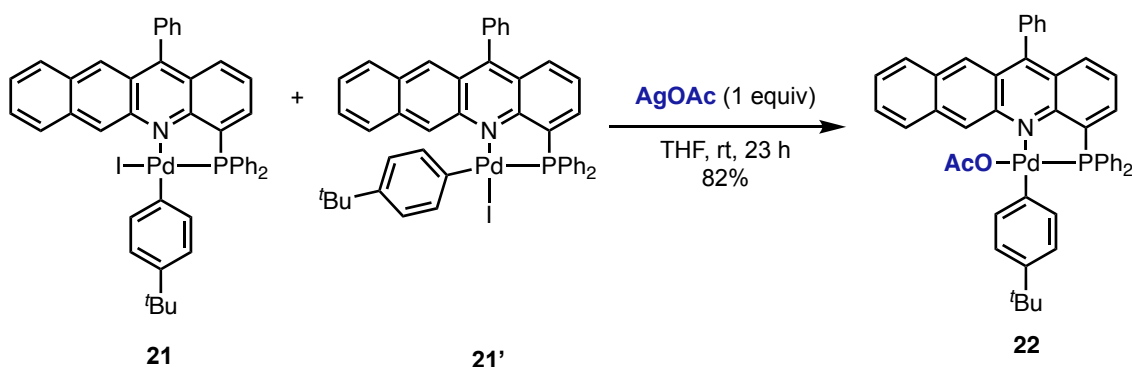
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.66 (s, 0.2H), 10.64 (s, 0.8H), 8.36–8.27 (m, 2H), 8.05–7.95 (m, 1H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.71–7.31 (m, 18H), 7.13–7.08 (m, 2H), 6.77 (d, 0.4H, *J* = 8.0 Hz), 6.71 (d, 1.6H, *J* = 7.5 Hz), 1.16 (s, 1.8H), 1.15 (s, 7.2H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 152.5, 152.3, 152.1, 144.9, 144.4, 143.5, 136.8, 136.6 (d, *J* = 5.4 Hz), 135.5, 135.4 (d, *J* = 15.4 Hz), 135.2 (d, *J* = 20.8 Hz), 133.9, 133.8 (d, *J* = 12.6 Hz), 133.4, 132.8, 131.4, 131.2, 131.1, 131.0, 130.3, 129.6, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9 (d, *J* = 4.5 Hz), 128.8, 128.5, 128.2, 127.7, 127.15, 127.06, 126.1, 125.9, 125.7, 124.9, 124.8, 124.5, 34.0, 33.9, 31.7.

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ 32.6 (0.2P), 29.6 (0.8P).

IR (ATR): 3054, 2951, 1581, 1523, 1434, 1383, 1097, 1007, 877, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: [M-I]⁺ Calcd for C₄₅H₃₇NPPd 728.1693; Found 728.1667.



In an Ar-filled glovebox, a suspension of **21+21'** (42.5 mg, 49.6 μmol, 1 eq.) and AgOAc (8.2 mg, 49.1 μmol, 1 equiv) in THF (5 mL) was stirred at room temperature for 23 h. After filtration through celite, the solvent was evaporated *in vacuo* to give red solid. Trituration with Et₂O at room temperature gave ArPd(L6)OAc complex **22** as red powder (31.6 mg, 82% yield). Plate shaped red crystals were grown by vapor diffusion of hexane into a THF solution of **22** under an Ar atmosphere, and the structure of **22** was confirmed by single crystal X-ray analysis.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.94–7.81 (m, 3H), 7.72–7.64 (m, 7H), 7.54–7.30 (m, 11H) 7.23–7.18 (m, 2H), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1.87 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 177.1, 152.4, 152.2 (d, *J* = 18.0 Hz), 145.6, 145.3, 141.9, 138.2, 135.8, 135.6, 135.4 (d, *J* = 4.5 Hz), 135.0, 134.0 (d, *J* = 11.8 Hz), 132.2, 131.4, 130.9, 130.4, 129.9, 129.5, 129.3 (d, *J* = 8.1 Hz), 128.9, 128.7 (d, *J* = 11.8 Hz), 128.6, 128.4, 127.7, 126.9, 126.4, 125.7 (d, *J* = 7.1 Hz), 125.6, 124.7 (d, *J* = 7.3 Hz), 124.4, 34.0, 31.7, 24.8.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 32.9.

IR (ATR): 3057, 2954, 1611, 1585, 1524, 1479, 1369, 1317, 1095, 881, 756, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{37}\text{NPPd}$ 728.1693; Found 728.1672.

UV-vis (DMA): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-4}$) = 562 (sh) (0.37), 522 (0.54), 401 (0.98), 381 (0.53) nm.

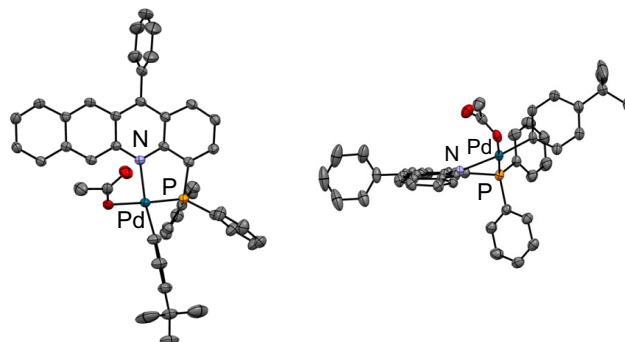
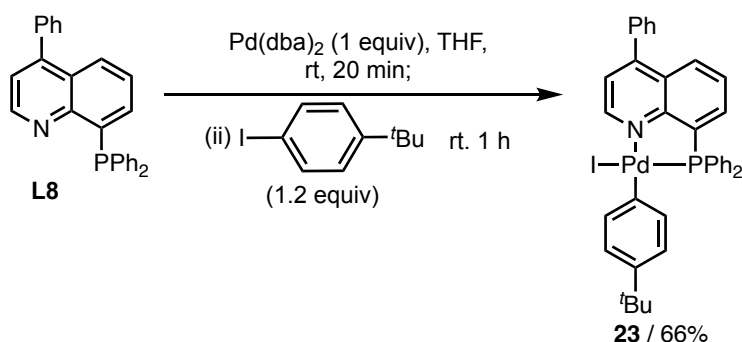


Figure S2-3. X-ray structure of **L6**-Pd(Ar)(OAc) complex (**22**).



In an Ar-filled glovebox, a solution of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (114.3 mg, 0.20 mmol) and **L8** (78.3 mg, 0.20 mmol, 1 eq.) in THF (2 mL) was prepared and stirred for 20 min at room temperature. To the solution was added 4-*tert*-butyliodobenzene (**15a**) (61.5 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in THF (1.5 mL), and the yellow solution was stirred at room temperature for 2 h. Recrystallization from THF/ Et_2O /hexane at room temperature gave $\text{ArPd}(\text{L8})\text{I}$ complex **23** as beige blocks (99.8 mg, 66% yield).

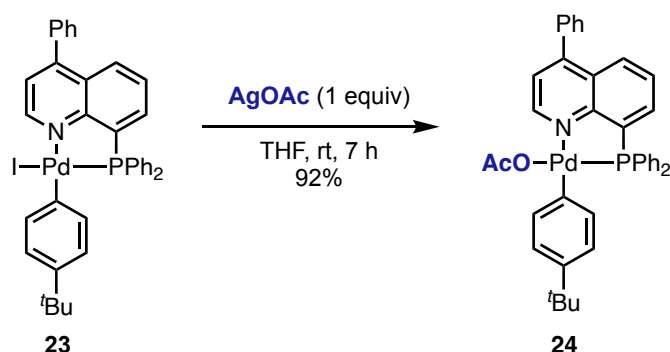
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10.52 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.15 (dt, 1H, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.96 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz), 7.63–7.55 (m, 5H), 7.53–7.49 (m, 2H), 7.47–7.38 (m, 6H), 7.34–7.29 (m, 4H), 6.95–6.92 (m, 2H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.20 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.6, 151.5, 151.3 (d, $J = 20.8$ Hz), 145.0, 137.5, 137.2 (d, $J = 5.4$ Hz), 136.7, 134.8, 134.4 (d, $J = 19.0$ Hz), 133.5 (d, $J = 11.8$ Hz), 131.1 (d, $J = 2.8$ Hz), 130.6, 129.8, 129.6, 129.3, 129.1, 128.8 (d, $J = 11.8$ Hz), 128.7, 127.6 (d, $J = 6.4$ Hz), 124.4, 123.8, 33.9, 31.8.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 27.3.

IR (ATR): 3051, 2955, 1574, 1479, 1435, 1388, 1101, 1006, 855, 813, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[M-I]^+$ Calcd for $C_{37}H_{33}NPPd$ 628.1380; Found 628.1377.



In an Ar-filled glovebox, a suspension of **23** (52.9 mg, 70.0 μmol) and AgOAc (11.5 mg, 68.9 μmol , 1 equiv) in THF (3 mL) was stirred at room temperature for 7 h. After filtration through a membrane filter, recrystallization from THF/hexane at room temperature gave ArPd(L8)OAc complex **24** as light yellow plates (43.4 mg, 92% yield). Single crystal X-ray analysis confirmed the structure of ArPd(L8)OAc complex **24**.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.28 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.96 (ddd, 1H, $J = 9.5, 7.0, 1.5$ Hz), 7.65–7.43 (m, 13H), 7.37–7.32 (m, 4H), 7.12–7.08 (m, 2H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.10 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.0, 152.1, 151.4, 150.8 (d, $J = 19.9$ Hz), 145.6, 141.1, 137.0, 136.7, 135.9 (d, $J = 4.5$ Hz), 135.0 (d, $J = 42.4$ Hz), 133.8 (d, $J = 12.3$ Hz), 131.2, 130.2, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 128.8 (d, $J = 10.8$ Hz), 128.5 (d, $J = 8.1$ Hz), 127.8 (d, $J = 7.1$ Hz), 124.2, 123.4, 34.1, 31.7, 25.3.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 35.6.

IR (ATR): 3056, 2962, 1598, 1573, 1482, 1434, 1366, 1320, 1099, 696 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : $[M-\text{OAc}]^+$ Calcd for $C_{37}H_{33}NPPd$ 628.1380; Found 628.1371.

UV-vis (DMA): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-4}$) = 320 (1.97), 315 (1.95) nm.

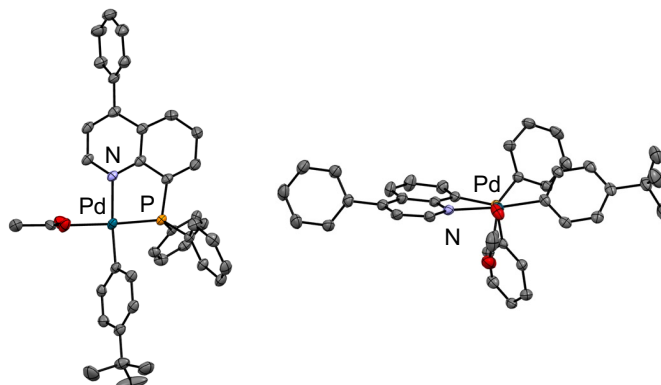
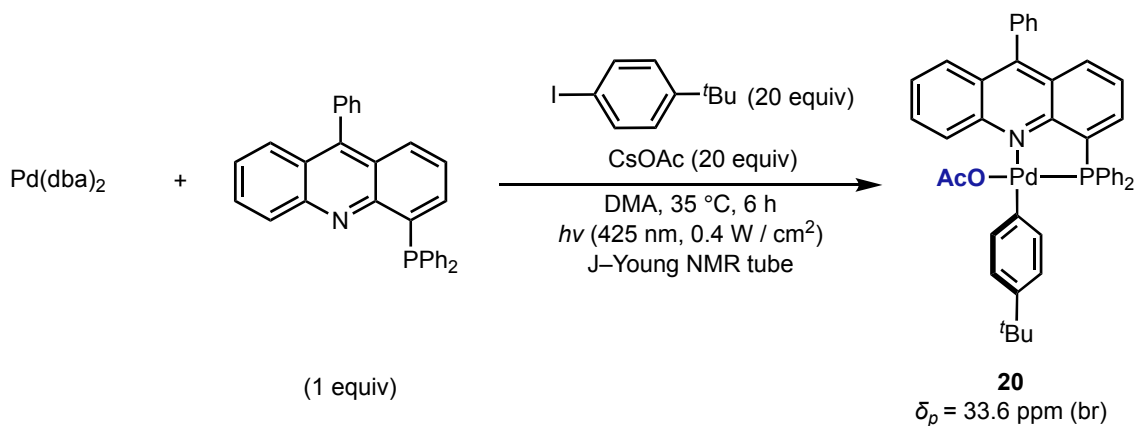


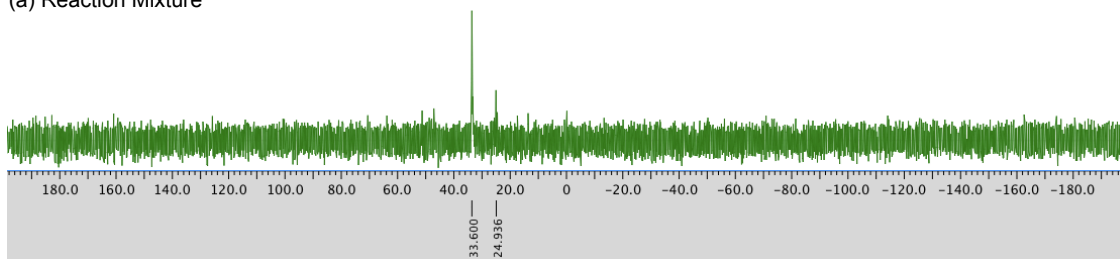
Figure S2-4. X-ray structure of L8-Pd(Ar)(OAc) complex (**24**).

2-7-2. *In situ* ^{31}P NMR measurement in the catalytic reaction conditions



In an Ar-filled glovebox, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1.4 mg, 2.5 μmol), **L1** (1.1 mg, 2.5 μmol , 1 equiv), and CsOAc (9.6 mg, 0.05 mmol, 20 equiv) were added to a J-Young NMR tube. To the mixture was added a solution of 4-*tert*-butyliodobenzene (**15a**) (13.0 mg, 0.05 mmol, 20 eq.) in DMA (0.6 mL) and the J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was irradiated with blue LEDs (425 nm, *ca.* 0.4 W/cm²) at 35 °C for 6 h in a water bath. The reaction mixture was directly analyzed by ^{31}P NMR spectroscopy, where **20** was observed as the major species.

(a) Reaction Mixture



(b) **8**

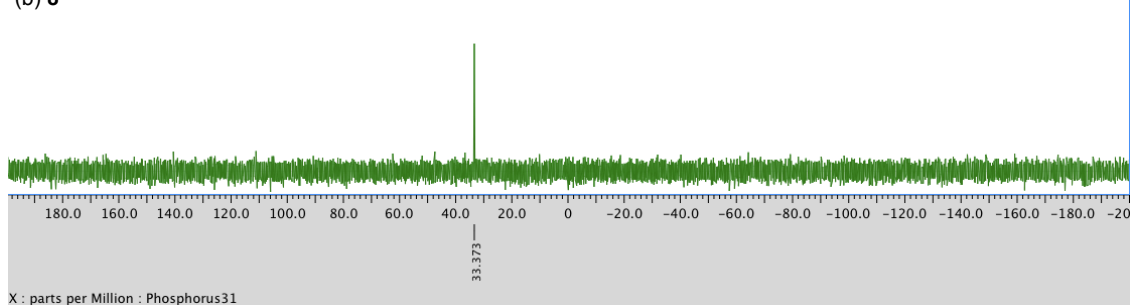
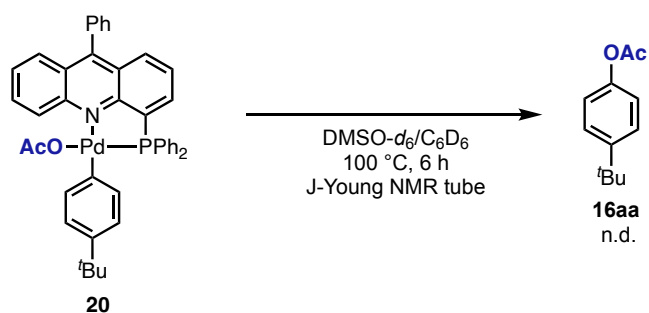
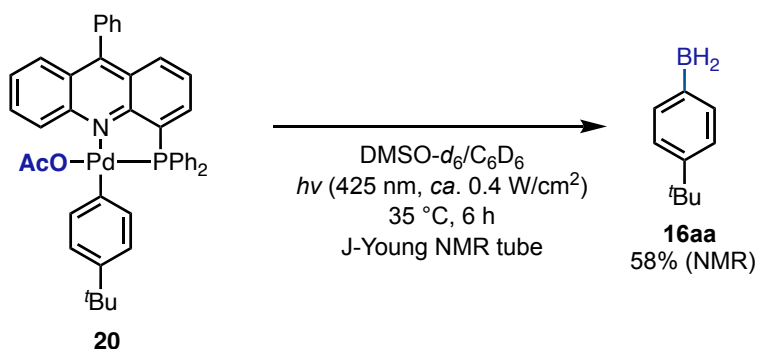


Figure S2-5. ^{31}P NMR spectra of (a) the reaction mixture and (b) isolated Pd complex **20** in DMA. The signal at 24.9 ppm in the reaction mixture corresponds to phosphine oxide derived from **L1**.

2-7-3. Reductive elimination from Pd complex **20**

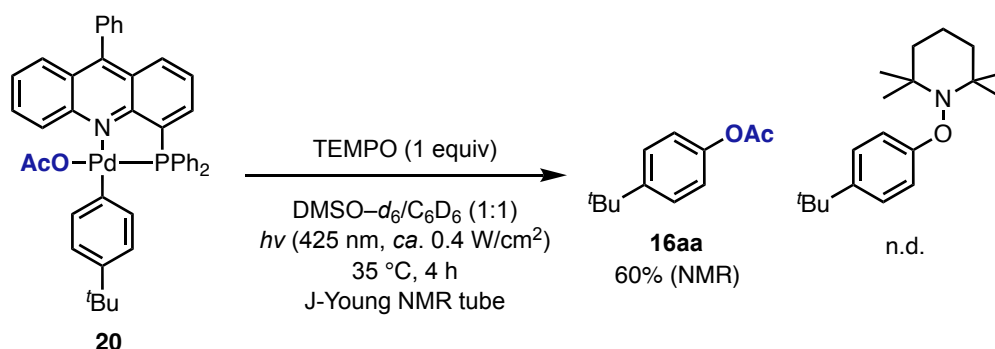


In an Ar-filled glovebox, **20** (3.7 mg, 5 μmol, 1 equiv), mesitylene (0.7 μL, 5 μmol), DMSO-*d*₆ (0.3 mL), and C₆D₆ (0.3 mL) were added to a J-Young NMR tube. The J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was heated at 100 °C under dark for 6 h in an aluminum heating block. The desired product **16aa** was not detected by ¹H NMR or GC-MS analysis.

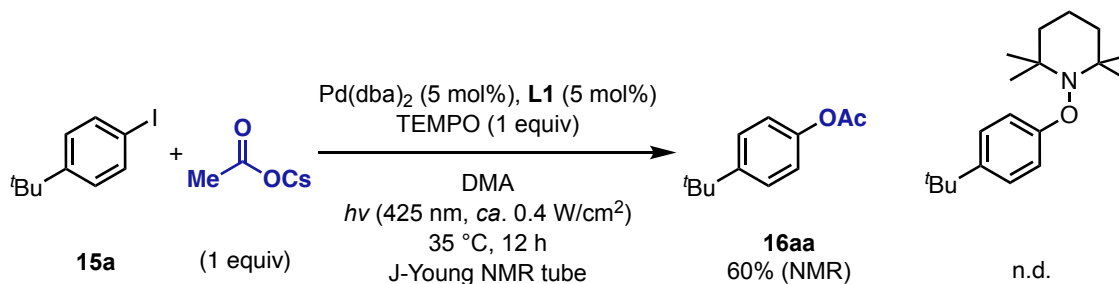


In an Ar-filled glovebox, **20** (3.7 mg, 5 μmol, 1 equiv), mesitylene (0.7 μL, 5 μmol), DMSO-*d*₆ (0.3 mL), and C₆D₆ (0.3 mL) were added to a J-Young NMR tube. The J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was irradiated by blue LEDs (425 nm, ca. 0.4 W/cm²) at 35 °C for 6 h in a water bath. The yield of **16aa** (58%) was determined by ¹H NMR analysis using mesitylene as an internal standard.

2-7-4. Radical trapping experiments

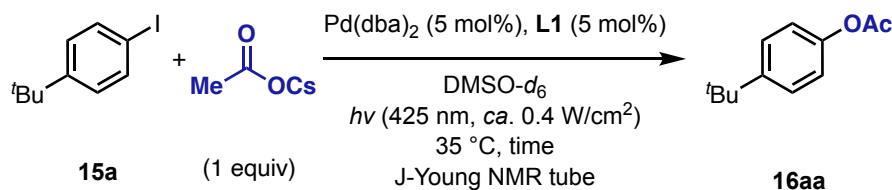


In an Ar-filled glovebox, **20** (3.7 mg, 5 μmol), mesitylene (0.7 μL, 5 μmol), TEMPO (0.9 mg, 5.7 μmol, 1.2 equiv), DMSO-*d*₆ (0.3 mL), and C₆D₆ (0.3 mL) were added to a J-Young NMR tube. The J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was irradiated by blue LEDs (425 nm, ca. 0.4 W/cm²) at 35 °C for 4 h in a water bath. The yield of **16aa** (60%) was determined by ¹H NMR analysis using mesitylene as an internal standard. Coupling products derived from TEMPO were not detected by ¹H NMR or GC-MS analysis.



In an Ar-filled glovebox, Pd(dba)₂ (1.4 mg, 2.5 μmol, 5 mol%), **L1** (1.1 mg, 2.5 μmol, 5 mol%), CsOAc (9.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv), and TEMPO (7.8 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) were added to a J-Young NMR tube. To the mixture was added a solution of **15a** (13.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) in DMA (0.6 mL). The J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was irradiated by blue LEDs (425 nm, ca. 0.4 W/cm²) at 35 °C for 12 h in a water bath. The reaction mixture was quenched with saturated Na₂CO₃ aq. and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo* to give the crude product. The yield of **16aa** (60%) was determined by ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Coupling products derived from TEMPO were not detected by ¹H NMR or GC-MS analysis.

2-7-5. Irradiation ON/OFF experiment



In an Ar-filled glovebox, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1.4 mg, 2.5 μmol , 5 mol%), **L1** (1.1 mg, 2.5 μmol , 5 mol%), and CsOAc (9.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) were added to a J-Young NMR tube. To the mixture was added a solution of **15a** (13.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) and mesitylene (7.0 μL , 50 μmol) in $\text{DMSO-}d_6$ (0.6 mL), and the J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was irradiated by blue LEDs (425 nm, ca. 0.4 W/cm²) at 35 °C in a water bath at 5-hour intervals. The yield of **16aa** was determined by ¹H NMR spectroscopy using mesitylene as an internal standard.

2-8. X-ray Diffraction Analysis

A single crystal in immersion oil was mounted on a Rigaku XtaLAB Synergy-DW diffractometer with a HyPix-6000HE HPC detector. The diffraction data were collected using Cu $K\alpha$ radiation under a cold nitrogen stream at 123 K. The images were processed with the Rigaku CrysAlis^{PRO} software. The structure was solved by a direct method and refined on F^2 by a least-squares method by the programs SHELXT2015^{S19} and SHELXL2015,^{S20} respectively. All the non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All the hydrogen atoms were put on the calculated geometry and refined by applying riding models.

Table S2-10. Crystal data and data collection parameters of **19** and **20**.

Compound	19	20
Solvent for recrystallization	THF/hexane (vapor diffusion)	C ₆ D ₆ /hexane (vapor diffusion)
Formula	C ₄₁ H ₃₅ INPPd	2(C ₄₃ H ₃₈ NO ₂ PPd)
Formula weight	805.97	1476.22
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ /n	<i>P</i> $\bar{1}$
Crystal size (mm)	0.114×0.086×0.043	0.076×0.064×0.045
Crystal color and shape	Orange plate	Yellow plate
Wavelength (Å)	1.54184	1.54184
a (Å)	13.1077(2)	9.4822(2)
b (Å)	11.7227(2)	9.7412(2)
c (Å)	22.6491(3)	21.3575(4)
α (°)	90	96.396(2)
β (°)	103.933(2)	97.337(2)
γ (°)	90	116.387(2)
Volume (Å ³)	3377.81(9)	1721.06(7)
Z	4	1
ρ _{calcd.} (g cm ⁻³)	1.585	1.424
μ (mm ⁻¹)	12.276	5.084
θ _{min} , θ _{max} (°)	3.545, 75.795	5.147, 75.692
No. of reflection (unique)	24821 (6809)	22033 (6899)
R _{int}	0.0423	0.0459
Completeness to θ (%)	100.0	99.9
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.038	1.035
Final <i>R</i> ₁ and <i>wR</i> ₂ indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0307, 0.0710	0.0393, 0.0969
<i>R</i> ₁ and <i>wR</i> ₂ indices (all data)	0.0341, 0.0724	0.0495, 0.1014
CCDC number	2160648	2160649

Table S2-11. Crystal data and data collection parameters of **24** and **22**.

Compound	24	22
Solvent for recrystallization	THF/hexane (liquid-liquid diffusion)	THF/hexane (vapor diffusion)
Formula	2(C ₃₉ H ₃₆ NO ₂ PPd)	C ₄₇ H ₄₀ NO ₂ PPd
Formula weight	1376.11	788.17
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ /c	<i>P</i> 2 ₁ /c
Crystal size (mm)	0.14×0.13×0.05	0.113×0.084×0.075
Crystal color and shape	Light yellow plate	Red plate
Wavelength (Å)	1.54184	1.54184
a (Å)	25.4332(3)	16.0325(2)
b (Å)	11.55670(10)	17.7800(2)
c (Å)	24.3611(3)	14.7411(2)
α (°)	90	90
β (°)	114.246(2)	116.760(2)
γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	6528.70(16)	3752.03(10)
Z	4	4
ρ _{calcd.} (g cm ⁻³)	1.400	1.395
μ (mm ⁻¹)	5.317	4.703
θ _{min} , θ _{max} (°)	3.652, 77.023	3.079, 75.963
No. of reflection (unique)	48257 (13375)	29009 (7664)
R _{int}	0.0451	0.0408
Completeness to θ (%)	99.7	100.0
Goodness-of-fit on F ²	1.053	1.049
Final R ₁ and wR ₂ indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0350, 0.0865	0.0391, 0.1000
R ₁ and wR ₂ indices (all data)	0.0416, 0.0903	0.0441, 0.1027
CCDC number	2203231	2203230

3. Physicochemical Properties

3-1. Cyclic Voltammetry Measurements

The voltammograms were measured with a Hokuto Denko HZ-110 voltammetric analyzer at room temperature using a Ag/AgCl reference electrode, a platinum counter electrode, and a glassy carbon disk working electrode. The scan rate was 100 mV/s. Ferrocene was used as an internal standard for the reference of potential (V). The general procedure for the measurements is as follows: $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0.2 mmol) and DMA (2 mL) were placed in a vial under an Ar atmosphere. To the solution was added the sample (0.002 mmol). Ar was bubbled into the solution for 5 min, and the voltammograms were recorded. Ferrocene was added to the solution as an internal standard at the end of the measurements.

	L1	L8	L6	20	24	22
$E_{\text{red,pc}}$ (V vs Fc/Fc ⁺)	-1.74 -1.98	-2.14 -2.37	-1.63	-1.63	-1.96	-1.34 -2.08
$E_{\text{ox,pa}}$ (V vs Fc/Fc ⁺)	0.58	0.66	0.52	0.71	0.73	0.65

Table S2-12. Summary of redox potentials of ligands and complexes **L1**, **L8**, **L6**, **20**, **24**, and **22** in DMA.

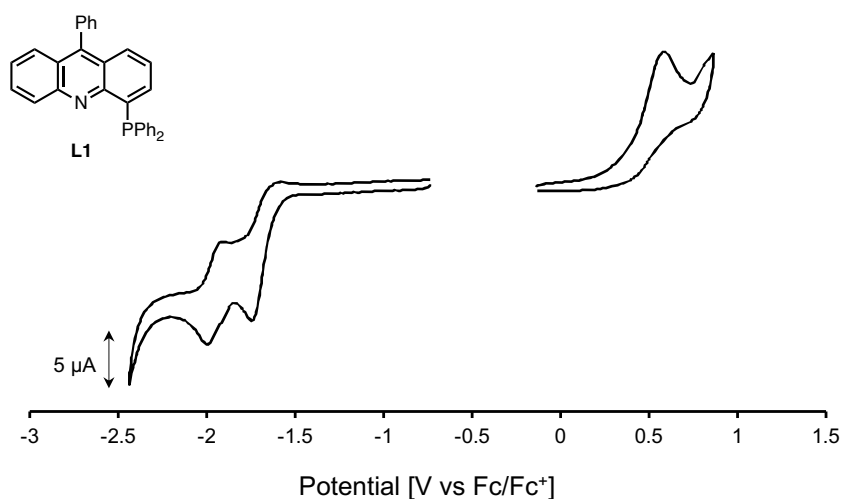


Figure S2-6. Cyclic voltammogram of **L1** in DMA.

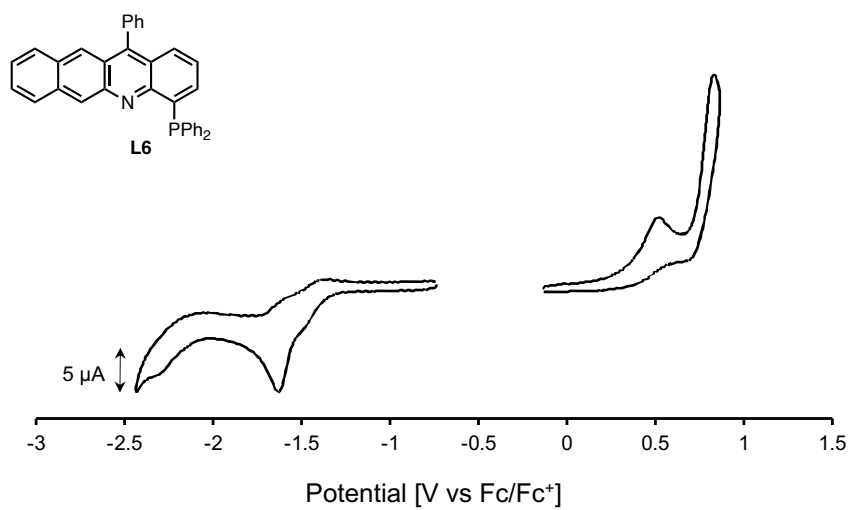


Figure S2-7. Cyclic voltammogram of L6 in DMA.

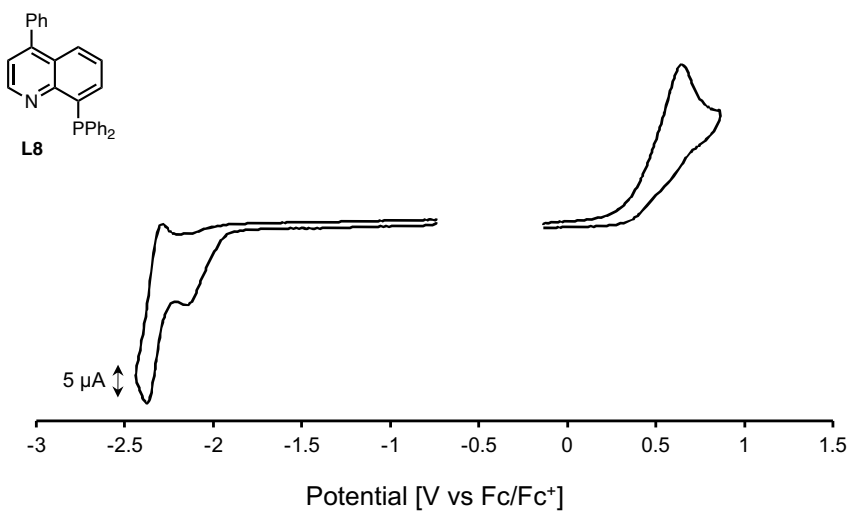


Figure S2-8. Cyclic voltammogram of L8 in DMA.

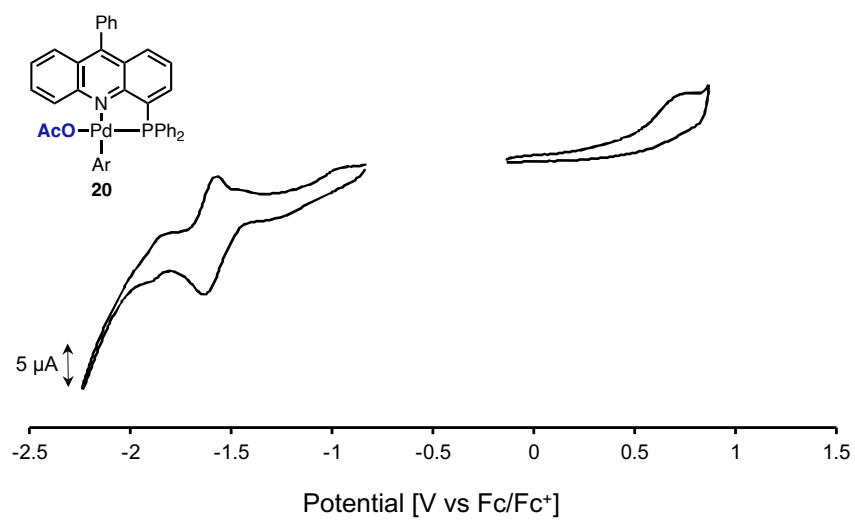


Figure S2-9. Cyclic voltammogram of **20** in DMA.

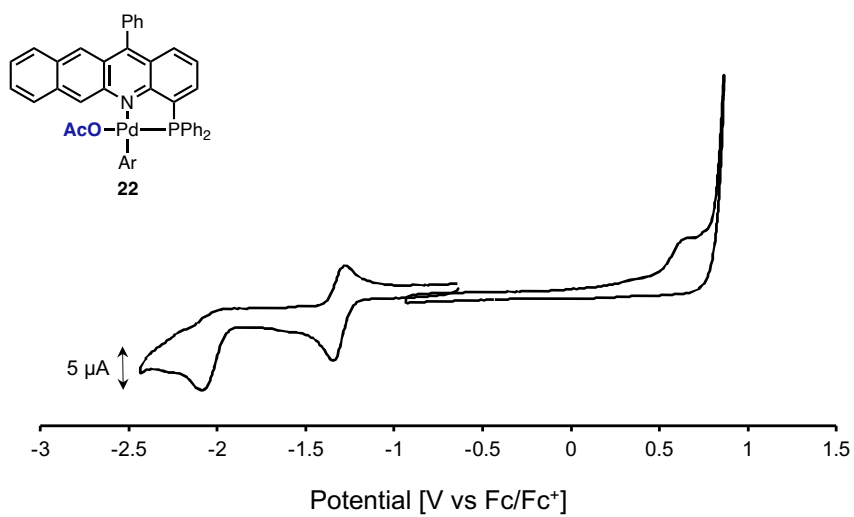


Figure S2-10. Cyclic voltammogram of **22** in DMA.

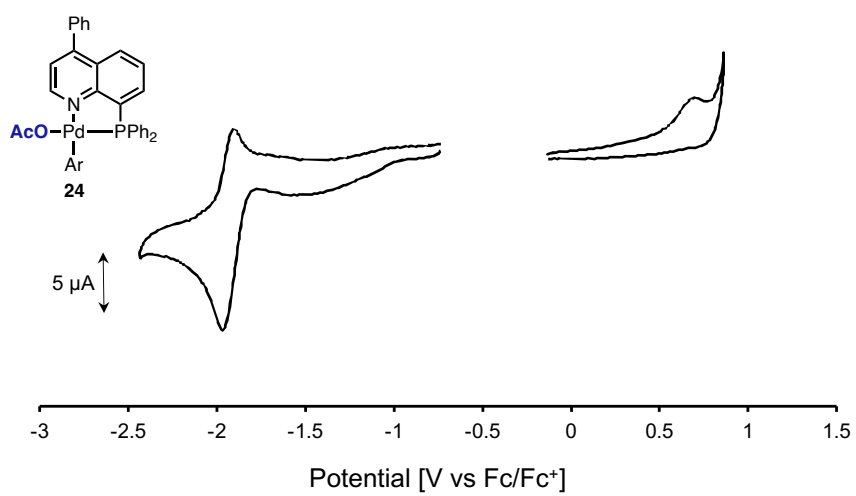


Figure S2-11. Cyclic voltammogram of **24** in DMA.

4. Computational Details

All DFT calculations were carried out with the Gaussian 16 program.^{S22} Geometry optimizations for the ground state S_0 and the excited state T_1 were performed at 298.15 K in DMA with (U)M06^{S23}/6-31G(d) (C, H, N, O, P) & SDD (Pd). The solvation with DMA was evaluated by the self-consistent reaction field (SCRF) method using the solvation model based on density (SMD).^{S24} The vibrational frequencies were computed at the same level to check whether each optimized structure was an energy minimum (no imaginary frequency) or a transition state (single imaginary frequency). Intrinsic reaction coordinates (IRC) calculations were performed to track minimum energy paths from transition structures to the corresponding local minima. Single-point energies were calculated with the same level based on the optimized structure. NBO calculations were performed with NBO 3.1 package.^{S25}

Table S2-13. TD-DFT calculation of **L1**.

	Energy		Oscillator Strength	Occupied MO	Unoccupied MO	Coefficient [%] ^a
	[eV]	[nm]				
$S_0 \rightarrow S_1$	3.02	411.23	0.1912	HOMO →	LUMO	97.0
$S_0 \rightarrow S_2$	3.43	361.57	0.0423	HOMO-1 →	LUMO	92.0
$S_0 \rightarrow S_3$	3.85	321.79	0.0676	HOMO-2 →	LUMO	62.6
				HOMO →	LUMO+1	14.9

^a The coefficients greater than 10 % in the CI expansion are included.

Table S2-14. TD-DFT calculation of **L8**.

	Energy		Oscillator Strength	Occupied MO	Unoccupied MO	Coefficient [%] ^a
	[eV]	[nm]				
$S_0 \rightarrow S_1$	3.56	347.83	0.1698	HOMO →	LUMO	95.6
$S_0 \rightarrow S_2$	4.21	294.54	0.2644	HOMO-1 →	LUMO	84.9
$S_0 \rightarrow S_3$	4.33	286.15	0.0076	HOMO-2 →	LUMO	39.4
				HOMO →	LUMO+1	20.0

^a The coefficients greater than 10 % in the CI expansion are included.

Table S2-15. TD-DFT calculation of **L6**.

	Energy		Oscillator Strength	Occupied MO	Unoccupied MO	Coefficient [%] ^a
	[eV]	[nm]				
$S_0 \rightarrow S_1$	2.40	516.12	0.1513	HOMO →	LUMO	99.3
$S_0 \rightarrow S_2$	2.95	420.19	0.0073	HOMO-1 →	LUMO	96.2
$S_0 \rightarrow S_3$	3.50	354.18	0.1245	HOMO-2 →	LUMO	52.5
				HOMO →	LUMO+2	22.8
				HOMO-2 →	LUMO	17.3

^a The coefficients greater than 10 % in the CI expansion are included.

Table S2-16. TD-DFT calculation of **20'**.

	Energy		Oscillator Strength	Occupied MO	Unoccupied MO	Coefficient [%] ^a
	[eV]	[nm]				
S ₀ →S ₁	2.77	447.83	0.0166	HOMO →	LUMO	98.9
S ₀ →S ₂	3.02	410.74	0.2477	HOMO-1 →	LUMO	97.0
S ₀ →S ₃	3.21	385.79	0.0055	HOMO-2 →	LUMO	87.3
S ₀ →S ₄	3.42	362.84	0.0288	HOMO →	LUMO+1	69.8

^a The coefficients greater than 10 % in the CI expansion are included.

Table S2-17. TD-DFT calculation of **24'**.

	Energy		Oscillator Strength	Occupied MO	Unoccupied MO	Coefficient [%] ^a
	[eV]	[nm]				
S ₀ →S ₁	3.22	385.03	0.0002	HOMO →	LUMO	98.3
S ₀ →S ₂	3.46	358.40	0.0256	HOMO →	LUMO+1	74.9
S ₀ →S ₃	3.57	347.47	0.0841	HOMO-1 →	LUMO	88.9
S ₀ →S ₄	3.65	339.25	0.0113	HOMO-1 →	LUMO+1	70.3
S ₀ →S ₅	3.82	324.86	0.4578	HOMO-2 →	LUMO	90.6

^a The coefficients greater than 10 % in the CI expansion are included.

Table S2-18. TD-DFT calculation of **22'**.

	Energy		Oscillator Strength	Occupied MO	Unoccupied MO	Coefficient [%] ^a
	[eV]	[nm]				
S ₀ →S ₁	2.27	545.45	0.1557	HOMO →	LUMO	99.4
S ₀ →S ₂	3.53	490.46	0.0001	HOMO-1 →	LUMO	99.3
S ₀ →S ₃	2.95	420.32	0.0003	HOMO-2 →	LUMO	88.0
S ₀ →S ₄	3.21	386.37	0.0084	HOMO-3 →	LUMO	88.8
S ₀ →S ₅	3.39	365.43	0.1025	HOMO-6 →	LUMO	90.6

^a The coefficients greater than 10 % in the CI expansion are included.

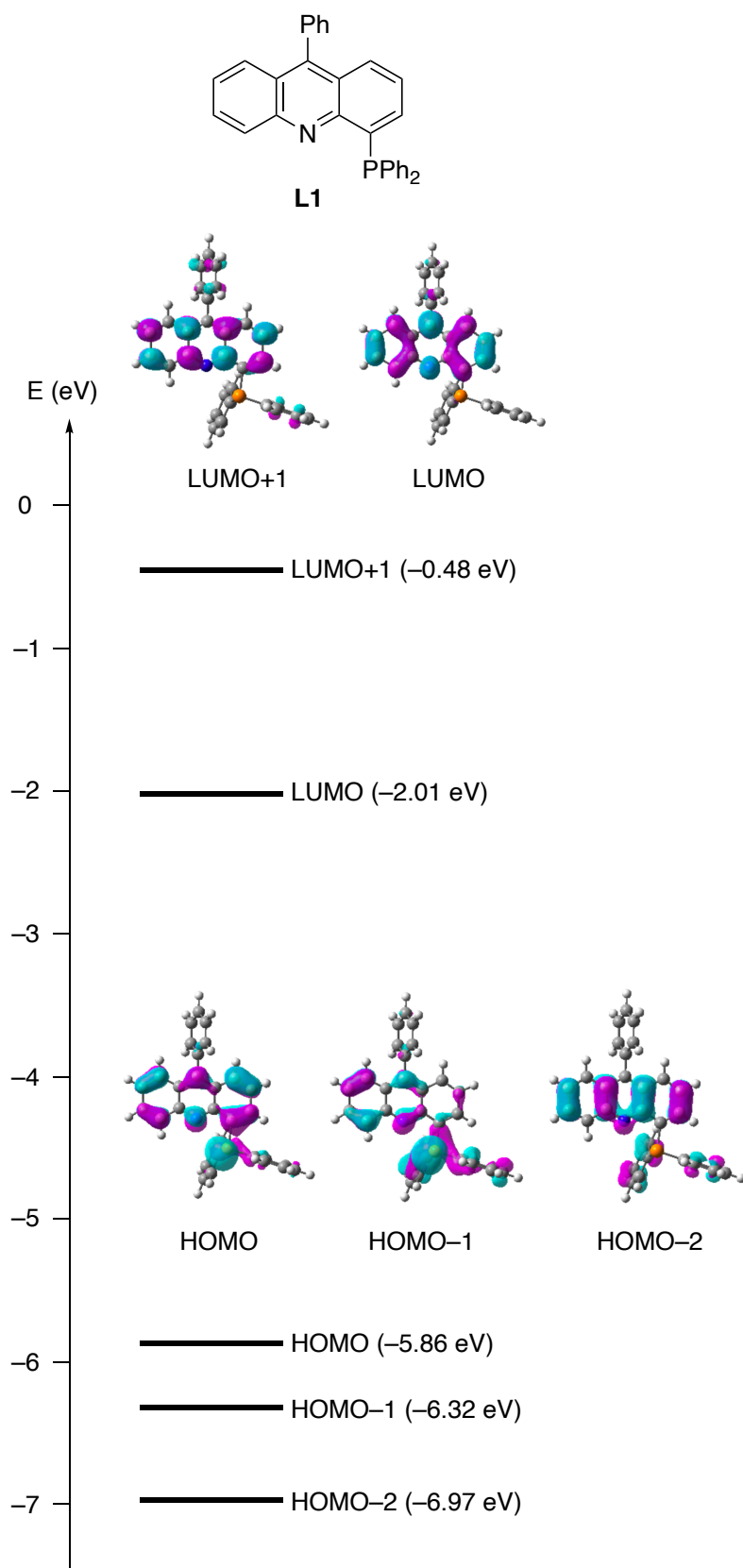


Figure S2-12. Frontier molecular orbitals of L1. Isovalue = 0.03.

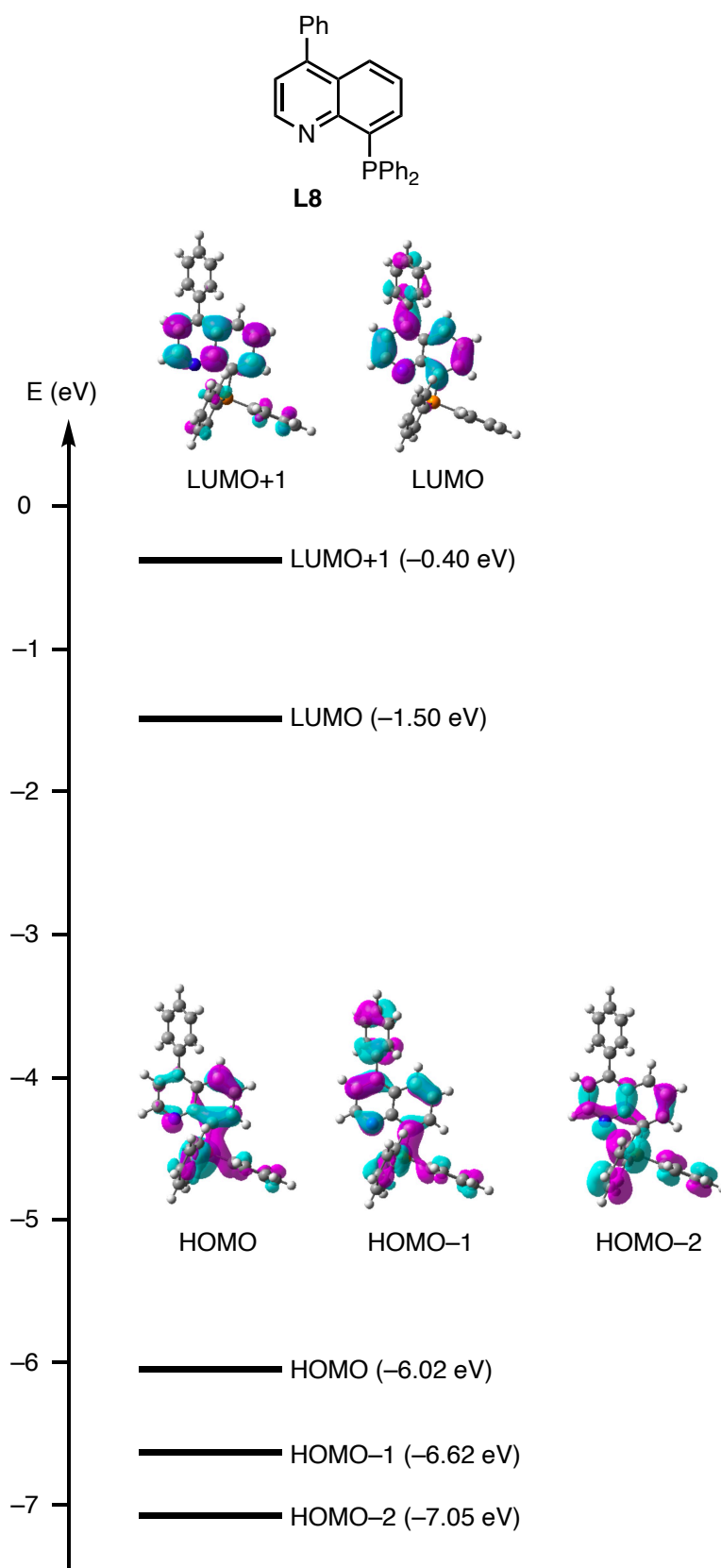


Figure S2-13. Frontier molecular orbitals of **L8**. Isovalue = 0.03.

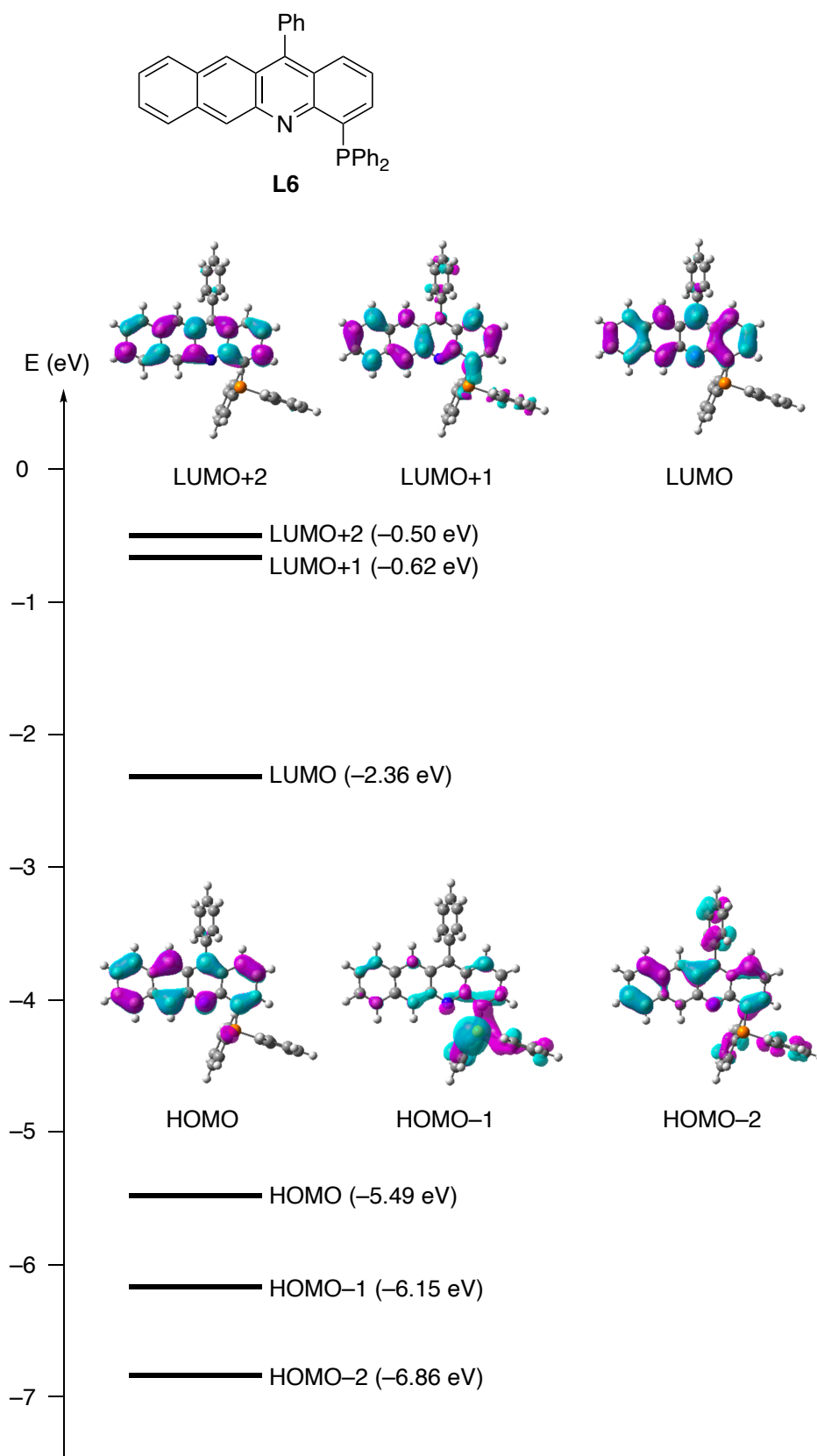


Figure S2-14. Frontier molecular orbitals of **L6**. Isovalue = 0.03.

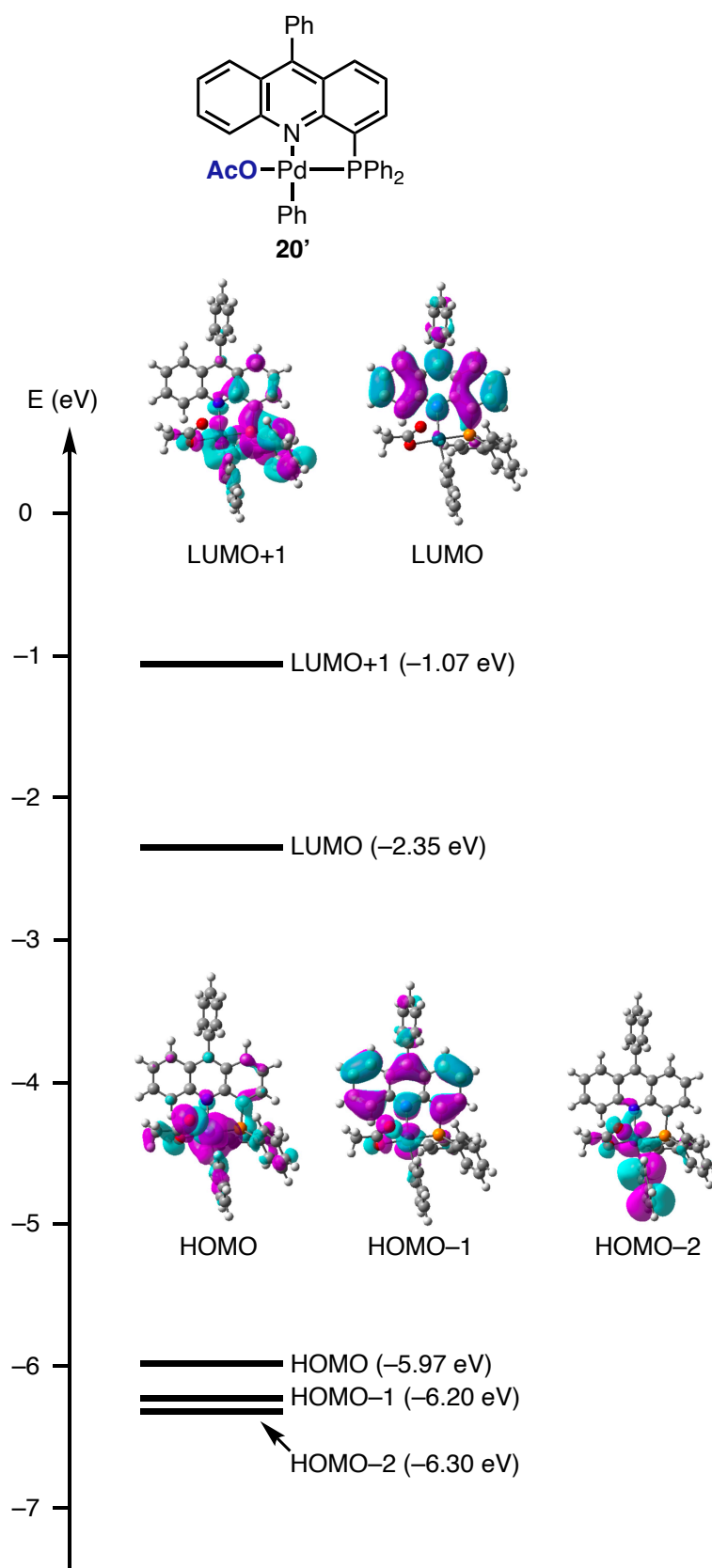


Figure S2-15. Frontier molecular orbitals of **20'**. Isovalue = 0.03.

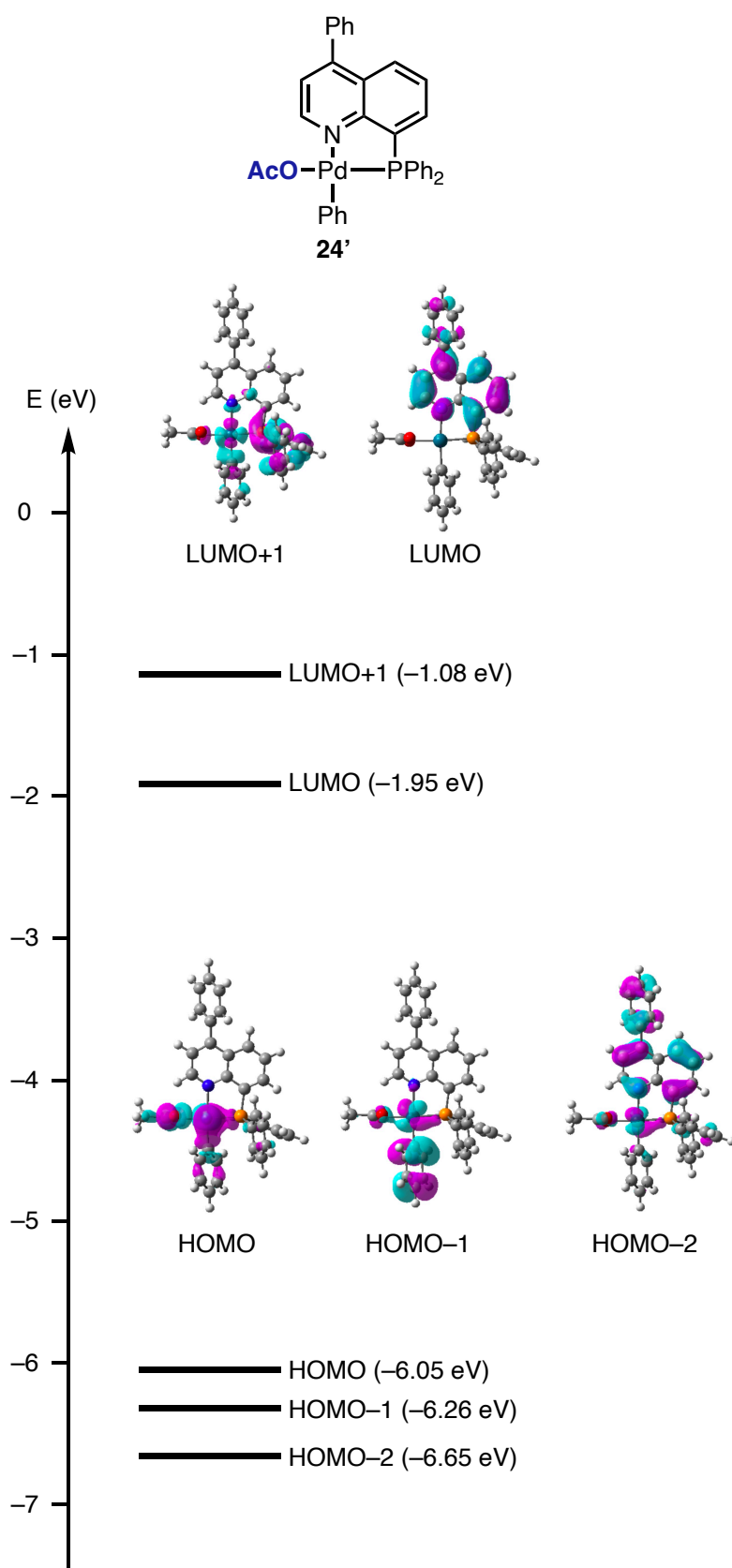


Figure S2-16. Frontier molecular orbitals of **24'**. Isovalue = 0.03.

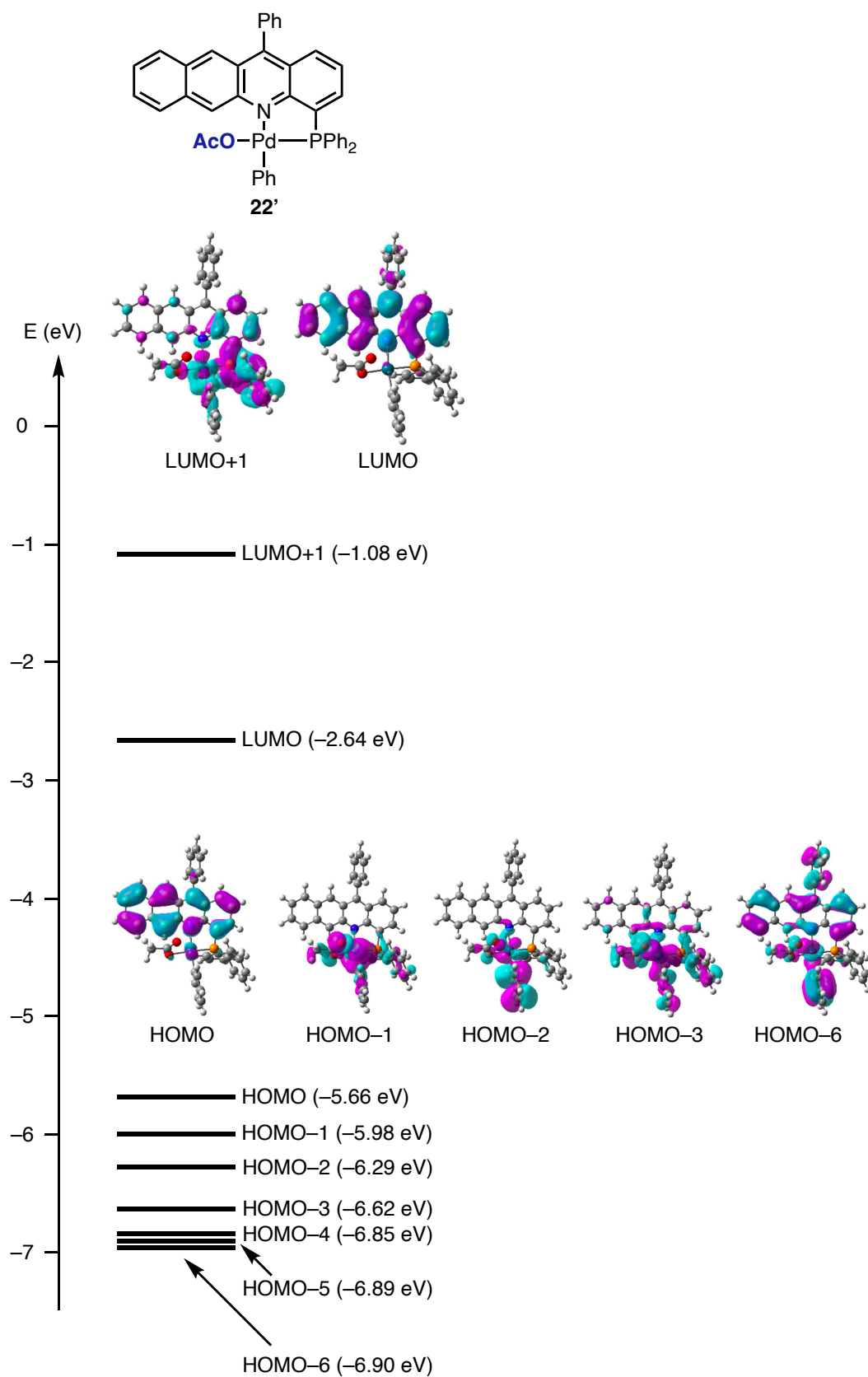
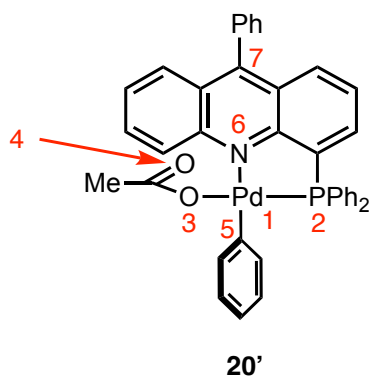


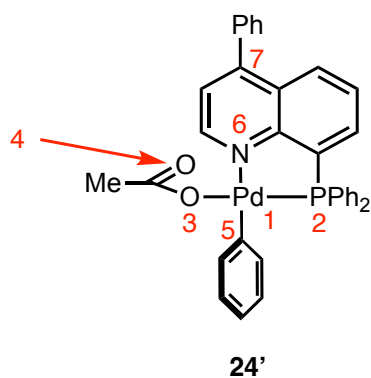
Figure S2-17. Frontier molecular orbitals of **22'**. Isovalue = 0.03.



Charge Spin	SM	TS	PD	SM2'	SM'	TS'	PD'
Pd1	0.167	0.078	-0.196	0.355 1.015	0.180 0.031	0.226 0.120	0.222 0.534
P2	1.238	1.105	1.009	1.179 0.246	1.245 -0.003	1.282 0.150	1.134 0.233
O3	-0.745	-0.687	-0.570	-0.752 0.049	-0.739 0.007	-0.651 0.074	-0.577 0.000
O4	-0.724	-0.602	-0.610	-0.727 0.032	-0.722 0.003	-0.653 0.014	-0.615 0.000
C5	-0.103	0.117	0.320	-0.212 0.407	-0.112 -0.009	0.089 0.122	0.328 -0.023
N6	-0.489	-0.493	-0.492	-0.455 0.166	-0.426 0.446	-0.580 0.182	-0.576 0.261
C7	0.100	0.089	0.071	0.100 -0.007	0.041 0.534	-0.037 0.400	-0.044 0.394

Table S2-19. Selected NBO charges (up) and NBO spins (down) of complex **20'**.

The NBO charge on Pd decreases in S_0 (**20'**-SM: 0.167; **20'**-TS: 0.078; **20'**-PD: -0.196) with the reaction progressing, which corresponds to the change of the oxidation state from Pd(II) to Pd(0). On the contrary, the NBO charge on Pd increases slightly in T_1 (**20'**-SM': 0.180; **20'**-TS': 0.226; **20'**-PD': 0.222). This result can be attributed to the MLCT character of **20'**-TS' and **20'**-PD' in the excited state.



Charge Spin	SM	TS	PD	SM2'	SM'	TS'	PD'
Pd1	0.176	0.108	-0.197	0.406 1.040	0.199 0.048	0.238 0.135	0.202 0.500
P2	1.233	1.101	1.009	1.140 0.205	1.236 -0.011	1.268 0.140	1.133 0.183
O3	-0.741	-0.593	-0.572	-0.741 0.076	-0.739 -0.001	-0.648 0.063	-0.577 0.003
O4	-0.726	-0.673	-0.610	-0.728 0.028	-0.725 0.001	-0.647 0.015	-0.618 0.002
C5	-0.125	0.123	0.320	-0.211 0.411	-0.133 -0.011	0.090 0.114	0.340 0.071
N6	-0.488	-0.500	-0.505	-0.457 0.178	-0.441 0.413	-0.576 0.212	-0.565 0.322
C7	0.055	0.045	0.031	0.053 -0.003	-0.009 0.459	-0.078 0.334	-0.085 0.334

Table S2-20. Selected NBO charges (up) and NBO spins (down) of complex **24'**.

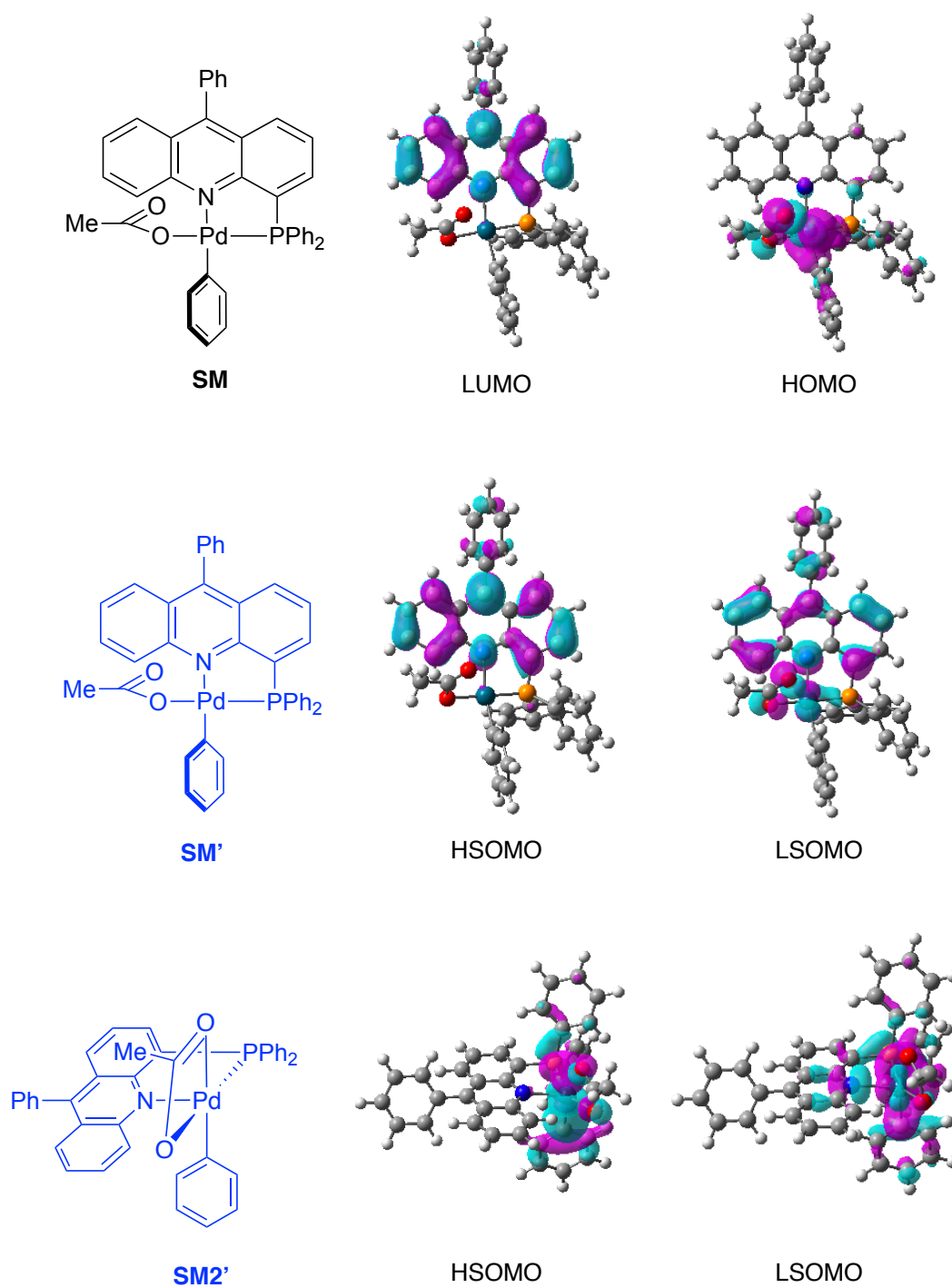


Figure S2-18. Frontier molecular orbitals of complexes **20-SM**, **SM'**, and **SM2'**. HSOMOs and LSOMOs were drawn from occupied α -orbitals. Isovalue = 0.03.

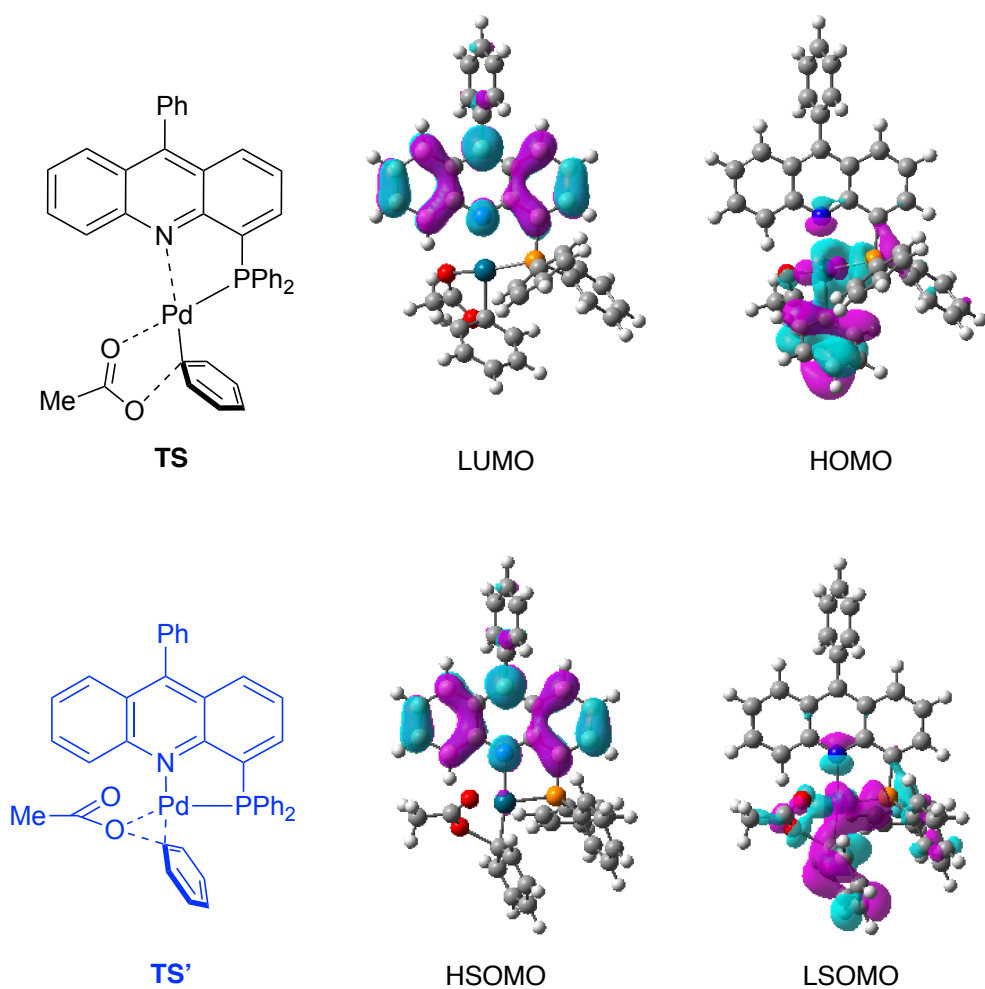


Figure S2-19. Frontier molecular orbitals of complexes **20-TS** and **TS'**. HSOMOs and LSOMOs were drawn from occupied α -orbitals. Isovalue = 0.03.

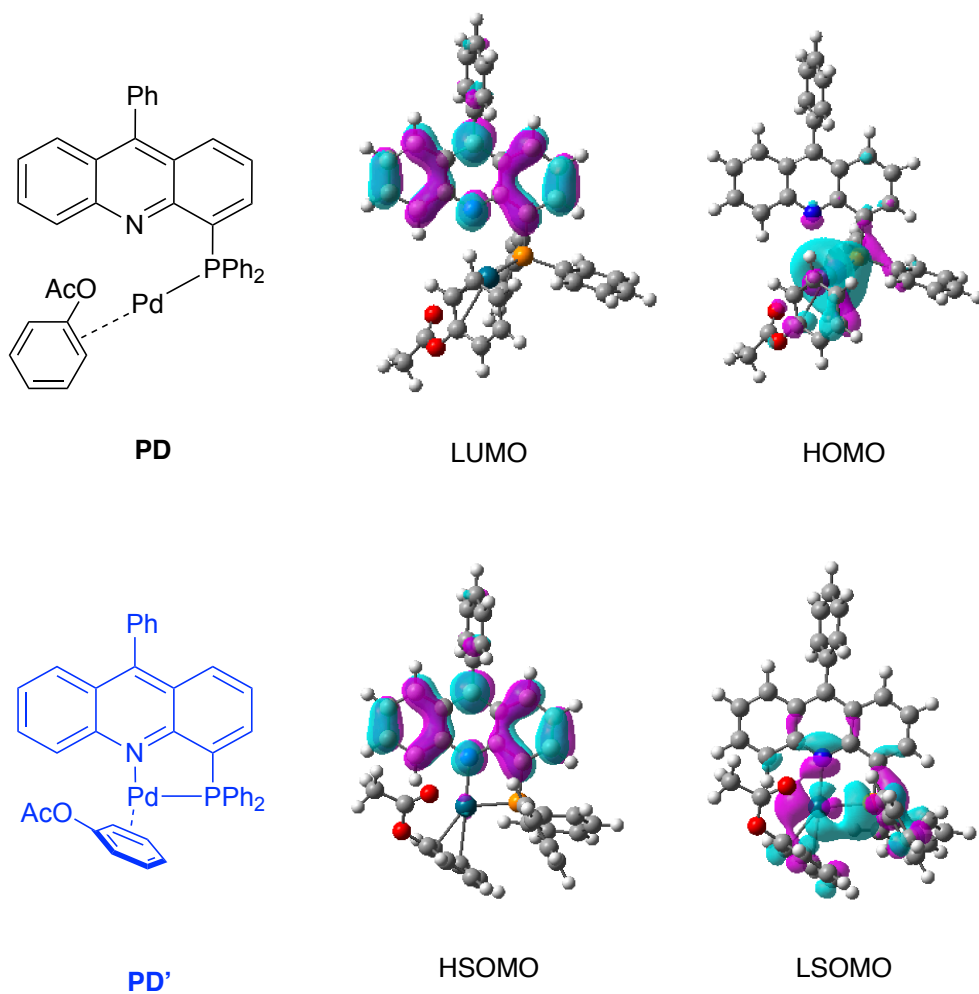


Figure S2-20. Frontier molecular orbitals of complexes **20-PD** and **PD'**. HSOMOs and LSOMOs were drawn from occupied α -orbitals. Isovalue = 0.03.

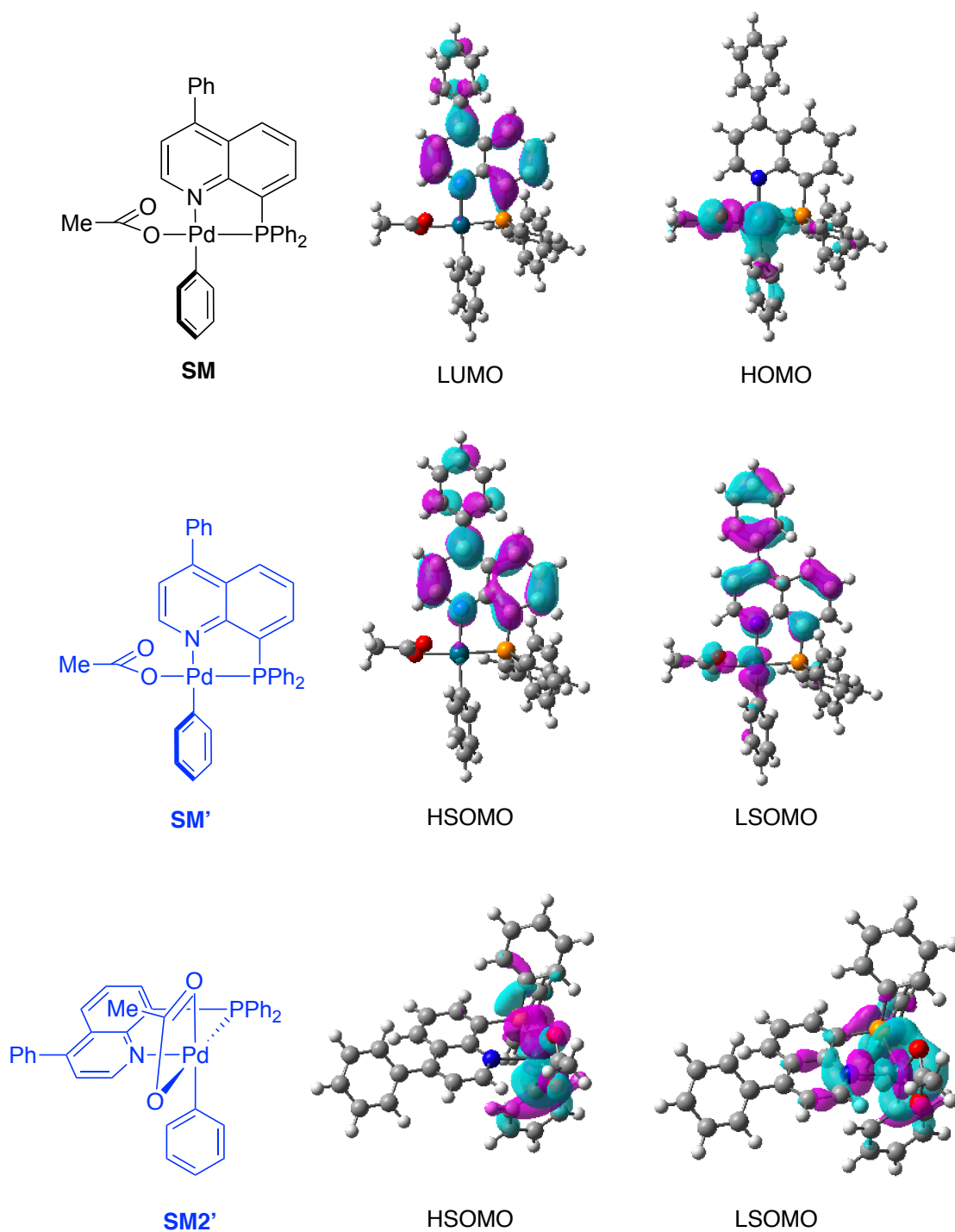


Figure S2-21. Frontier molecular orbitals of complexes **24-SM**, **SM'**, and **SM2'**. HSOMOs and LSOMOs were drawn from occupied α -orbitals. Isovalue = 0.03.

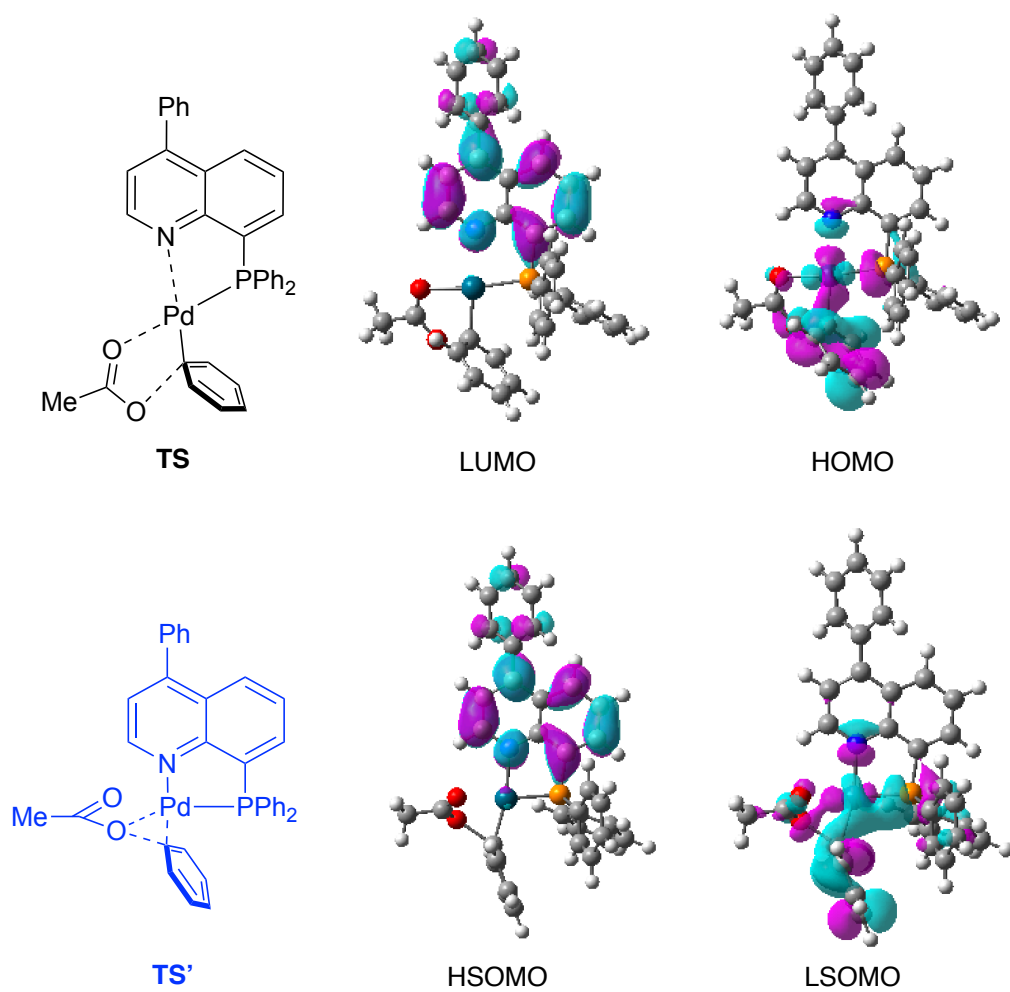


Figure S2-22. Frontier molecular orbitals of complexes **24-TS** and **TS'**. HSOMOs and LSOMOs were drawn from occupied α -orbitals. Isovalue = 0.03.

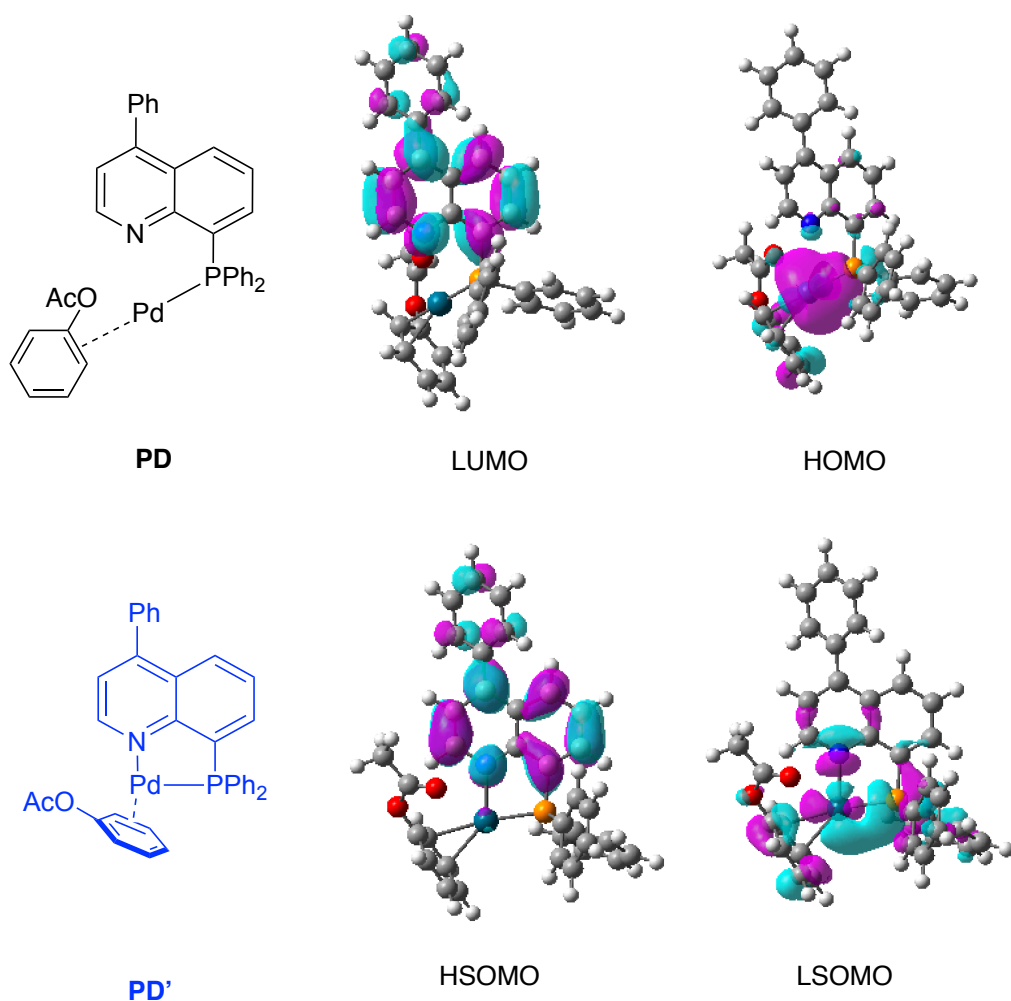


Figure S23. Frontier molecular orbitals of complexes **24-PD** and **PD'**. HSOMOs and LSOMOs were drawn from occupied α -orbitals. Isovalue = 0.03.

Cartesian Coordinates (in Å) and Energies

L1

Energy = -1589.277675 A. U.

Gibbs Free Energy = -1589.336758 A. U.

C	-3.98303600	3.06760700	-1.32745300
C	-4.00115300	1.79142600	-0.83941800
C	-2.79059100	1.05938300	-0.65915800
C	-1.55203900	1.68646200	-1.02665200
C	-2.75434700	3.69263800	-1.66858400
C	-0.32571200	-0.18023900	-0.46127900
C	-1.50142300	-0.90321600	-0.06116900
C	-1.34679900	-2.22451900	0.45139000
H	-2.22629900	-2.77340200	0.78178500
C	-0.10998100	-2.79551900	0.53704800

C	1.04971300	-2.08292300	0.13416200
C	0.96636600	-0.80206800	-0.34832000
H	-4.91634900	3.61108700	-1.46231200
H	-4.94836600	1.31678900	-0.59070900
H	-2.76024000	4.71165200	-2.05169400
H	-0.00131200	-3.80422000	0.93139300
H	2.01877800	-2.57296800	0.22627700
P	2.39752000	0.17946100	-0.97056900
N	-0.36540700	1.07343300	-0.92286000
C	-2.74819800	-0.25764100	-0.16299200
C	-3.99383200	-0.94026100	0.26463600
C	-4.69835100	-0.47151600	1.37846100
C	-4.48090900	-2.05245300	-0.42910500
C	-5.86465000	-1.10508700	1.79274100
H	-4.32117400	0.39354600	1.92395800
C	-5.65219500	-2.68031800	-0.01760300
H	-3.93804600	-2.41984100	-1.30011800
C	-6.34501000	-2.20957100	1.09443800
H	-6.40015800	-0.73382100	2.66499000
H	-6.02445900	-3.54176100	-0.56973300
H	-7.25984000	-2.70414600	1.41674800
C	-1.57441900	3.02011800	-1.52663400
H	-0.61935000	3.47306600	-1.78848300
C	3.78901300	-0.98262400	-0.62521700
C	4.43424600	-1.10118900	0.60987300
C	4.20552700	-1.79758200	-1.68376500
C	5.47060300	-2.01418700	0.78086000
H	4.12406800	-0.47717400	1.44876300
C	5.23443800	-2.71862100	-1.51159700
H	3.71656200	-1.70812800	-2.65558600
C	5.87095000	-2.82543400	-0.27819000
H	5.96632600	-2.09502800	1.74733200
H	5.54506500	-3.34784200	-2.34438300
H	6.68208500	-3.53916000	-0.14231600
C	2.62903700	1.42749400	0.36623700
C	2.06622600	1.32952400	1.64228800
C	3.43619200	2.52987100	0.06742900
C	2.30410300	2.31447200	2.59659200
H	1.44048800	0.47283100	1.89623900
C	3.68222000	3.51075500	1.02364300
H	3.87511700	2.62307300	-0.92757700
C	3.11281300	3.40591800	2.28960200
H	1.85819300	2.22678100	3.58645700
H	4.31392700	4.36276400	0.77661000
H	3.29721300	4.17572900	3.03734000

L8

Energy = -1435.799936 A. U.

Gibbs Free Energy = -1435.855249 A. U.

C	2.94938900	-1.41450900	1.35037700
---	------------	-------------	------------

C	1.67317400	-1.79579200	1.80032900
C	0.66454900	-0.05633500	0.70060100
C	1.91117300	0.42716100	0.20496500
C	1.92145000	1.62612200	-0.55008400
H	2.86894900	2.03409900	-0.89576100
C	0.74989400	2.28136800	-0.83117200
C	-0.48665200	1.77352800	-0.38078000
C	-0.54822700	0.62483200	0.37750900
H	0.76846600	3.20360400	-1.40919400
H	-1.39837500	2.31365000	-0.63447100
P	-2.09612800	-0.05189200	1.12001500
N	0.56494500	-1.16361400	1.48436400
C	3.08932900	-0.31235800	0.53314800
C	4.43239300	0.05645500	0.03397400
C	5.50314100	0.15308000	0.93009600
C	4.67489000	0.25595100	-1.33070000
C	6.78167400	0.45601800	0.47593700
H	5.32325300	0.00393200	1.99462500
C	5.95601800	0.54938100	-1.78418900
H	3.85750000	0.15434000	-2.04397200
C	7.01167600	0.65479900	-0.88248700
H	7.60178600	0.53767000	1.18744700
H	6.13058900	0.69145300	-2.84947200
H	8.01342400	0.88897600	-1.23891000
C	-2.39621100	-1.55692700	0.09898200
C	-3.36162400	-2.45457600	0.56691300
C	-1.74005600	-1.83830700	-1.10267200
C	-3.67002400	-3.60537000	-0.15209300
H	-3.87708500	-2.25019700	1.50719900
C	-2.04039900	-2.99420900	-1.81767100
H	-0.99080000	-1.14628100	-1.48900900
C	-3.00609400	-3.87900000	-1.34480500
H	-4.42529600	-4.29372200	0.22441300
H	-1.51990600	-3.20245800	-2.75153200
H	-3.24010200	-4.78268400	-1.90547700
C	-3.34908600	1.10879200	0.42056700
C	-3.93716300	0.97081700	-0.84072300
C	-3.71396700	2.19887100	1.21852500
C	-4.86795400	1.90182100	-1.29199400
H	-3.66507600	0.13005400	-1.47971800
C	-4.63576000	3.13718400	0.76401700
H	-3.26856600	2.31385000	2.20851600
C	-5.21704600	2.98713700	-0.49207400
H	-5.32058000	1.78113500	-2.27530700
H	-4.90662100	3.98233700	1.39513600
H	-5.94504600	3.71481400	-0.84744500
H	1.57275900	-2.67460800	2.44061100
H	3.81712400	-2.01189300	1.62457000

L6

Energy = -1742.753512 A. U.

Gibbs Free Energy = -1742.816198 A. U.

C	-3.79918700	0.42179000	-0.23744800
C	-2.45449200	0.01136300	-0.22072400
C	-1.42935100	0.98489400	-0.51539200
C	-3.12927100	2.71244700	-0.77505600
C	0.25031200	-0.58279400	-0.30981900
C	-0.68708800	-1.63417500	0.00894900
C	-0.17700900	-2.93637100	0.30366800
H	-0.87177900	-3.72818600	0.57594900
C	1.16148400	-3.18486300	0.25754900
C	2.08325800	-2.15394100	-0.07959700
C	1.66162300	-0.88103400	-0.35406300
H	-4.58890400	-0.30343400	-0.04435700
H	1.54119000	-4.17810300	0.48976100
H	3.14492800	-2.39845000	-0.10811700
P	2.76178600	0.48758700	-0.91200600
N	-0.11726900	0.66922000	-0.55735000
C	-2.05110000	-1.32256600	0.04437200
C	-3.06190500	-2.36506900	0.34389500
C	-3.82875700	-2.30033300	1.51195800
C	-3.26326800	-3.42733400	-0.54346200
C	-4.77473200	-3.28185300	1.78782700
H	-3.67381300	-1.47733500	2.20958400
C	-4.21581000	-4.40296900	-0.26995800
H	-2.67112500	-3.48000100	-1.45702000
C	-4.97211900	-4.33328400	0.89676900
H	-5.71567900	-5.09887600	1.11185000
C	-1.79977600	2.31296800	-0.77999900
H	-1.00937400	3.03234500	-0.99476600
C	4.41094200	-0.33556900	-0.82065000
C	5.17961400	-0.43868900	0.34299300
C	4.90413000	-0.89363200	-2.00535600
C	6.41238900	-1.08426700	0.32078500
H	4.81278200	-0.01338000	1.27774500
C	6.13166700	-1.54906700	-2.02697000
H	4.31779500	-0.81317500	-2.92257100
C	6.88965400	-1.64153500	-0.86302800
H	7.00246800	-1.15480600	1.23356700
H	6.50059400	-1.98080600	-2.95618400
H	7.85447100	-2.14618300	-0.87833800
C	2.82592300	1.58737200	0.56498100
C	2.41196900	1.21343700	1.84673700
C	3.34021000	2.87314800	0.36937600
C	2.50929400	2.10803100	2.90872300
H	2.01579200	0.21176800	2.01931200
C	3.44712100	3.76508100	1.43223200
H	3.65891400	3.18035200	-0.62841800
C	3.02777100	3.38425200	2.70388200
H	2.18169100	1.80516100	3.90237700

H	3.85174900	4.76228600	1.26520800
H	3.10320700	4.08259700	3.53599300
H	-5.36021700	-3.22411500	2.70393500
H	-4.36711800	-5.22093600	-0.97236900
C	-4.15692800	1.73760400	-0.50251400
C	-5.52301100	2.15694100	-0.51579300
C	-3.51883500	4.06117700	-1.04150900
C	-5.85164900	3.45401600	-0.77562200
H	-6.29283700	1.41269900	-0.31157500
C	-4.83442000	4.41888000	-1.04087300
H	-2.73762900	4.79367000	-1.24432700
H	-6.89491400	3.76468400	-0.78219600
H	-5.12000900	5.44956200	-1.24468300

20'-SM (= 20')

Energy = -2177.482856 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.979983 A. U.

C	-4.21020300	3.04910600	1.49901400
C	-4.51865300	1.87614200	0.87203600
C	-3.49864800	0.94899900	0.50478900
C	-2.12792600	1.29435400	0.76212400
C	-2.85882100	3.36482800	1.78986000
C	-1.37270600	-0.71185300	-0.14418400
C	-2.71166200	-1.13741100	-0.43485500
C	-2.91655200	-2.42488900	-1.00873000
H	-3.93416500	-2.74869100	-1.21577500
C	-1.86694100	-3.25461200	-1.28596800
C	-0.54799200	-2.84608000	-0.98359900
C	-0.29779600	-1.61523500	-0.42908600
H	-4.99972000	3.74457600	1.77660200
H	-5.55440400	1.63356600	0.64533800
H	-2.62447400	4.29650300	2.30282700
H	-2.04020100	-4.23584800	-1.72216200
H	0.27904800	-3.52598400	-1.18998800
P	1.36950800	-1.07883800	0.07932400
N	-1.10103800	0.49418300	0.40256000
C	-3.78098600	-0.27662300	-0.12183400
C	-5.17687400	-0.66419600	-0.43615600
C	-6.08354200	-0.94233500	0.59184500
C	-5.60024000	-0.75590100	-1.76607900
C	-7.39185300	-1.30829400	0.29282700
H	-5.75483300	-0.87581800	1.62903700
C	-6.91196800	-1.11266400	-2.06128900
H	-4.89550700	-0.53930900	-2.56912800
C	-7.80900300	-1.39106000	-1.03320200
H	-8.08790700	-1.52883500	1.10049500
H	-7.23342300	-1.17377500	-3.09973400
H	-8.83453400	-1.67351400	-1.26568800
C	-1.84710000	2.51944700	1.42690200
H	-0.80585100	2.77121600	1.61665800
Pd	1.09230300	1.13609200	0.29234500

C	3.06949400	1.37949900	0.07475500
C	3.97594500	1.14526800	1.11343500
C	3.56058400	1.79771100	-1.16766900
C	5.34717100	1.32577500	0.91267000
H	3.62226000	0.80868900	2.09027300
C	4.92994500	1.96990900	-1.36820400
H	2.86630800	1.99102200	-1.98804800
C	5.82833500	1.73164600	-0.32883500
H	6.04056000	1.13877400	1.73318600
H	5.29620300	2.29344000	-2.34302200
H	6.89813000	1.86340500	-0.48701100
O	0.92458200	3.26391200	0.37976800
C	0.41229900	3.72296000	-0.70899900
O	0.10927100	3.04755500	-1.70078500
C	0.16053700	5.21689100	-0.68812100
H	-0.63476000	5.44089100	0.03676400
H	1.05621300	5.75774000	-0.35878800
H	-0.14729700	5.58223000	-1.67334400
C	2.52191800	-1.61786000	-1.21694300
C	3.83078800	-1.99176200	-0.89678200
C	2.15982300	-1.44940600	-2.55848900
C	4.76026200	-2.21108400	-1.90930000
H	4.13220200	-2.10455900	0.14485700
C	3.09163200	-1.67381500	-3.56577400
H	1.14864400	-1.13255700	-2.81834700
C	4.39247900	-2.05412000	-3.24268500
H	5.77682500	-2.50438800	-1.65236900
H	2.80117800	-1.54618200	-4.60726600
H	5.12196800	-2.22440700	-4.03275800
C	1.74086600	-2.02555700	1.59013300
C	2.03820300	-3.39300100	1.55918100
C	1.64468300	-1.36402000	2.81807500
C	2.24519400	-4.08397200	2.74743300
H	2.11386500	-3.91913700	0.60743700
C	1.84717100	-2.06173600	4.00564700
H	1.40967100	-0.29756000	2.83617100
C	2.14979900	-3.41952400	3.96929800
H	2.48074900	-5.14653600	2.72030700
H	1.77187100	-1.54177600	4.95914600
H	2.31330400	-3.96504300	4.89734300

20'-TS

Energy = -2177.428851 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.929347 A. U.

C	3.98753800	3.33581200	1.48762800
C	4.42509300	2.14572500	0.97856200
C	3.50100700	1.16164800	0.51832500
C	2.09724300	1.44214900	0.62119500
C	2.59835400	3.61361300	1.57207200
C	1.53105800	-0.65654600	-0.19748200

C	2.90908400	-1.01154500	-0.37955100
C	3.21603800	-2.27841700	-0.95643800
H	4.25724300	-2.53616500	-1.13811700
C	2.22605800	-3.15931400	-1.28878100
C	0.86874200	-2.83577900	-1.04391800
C	0.51386000	-1.62251300	-0.50952200
H	4.70508500	4.07369500	1.84113100
H	5.49074200	1.93175600	0.93077300
H	2.26609000	4.56404500	1.98625900
H	2.47453200	-4.11984700	-1.73548800
H	0.09874500	-3.56637100	-1.29334000
P	-1.20196800	-1.12418300	-0.11703000
N	1.15610900	0.55485300	0.25137500
C	3.90008300	-0.07890400	-0.01395800
C	1.67886200	2.69384900	1.15226700
H	0.60650400	2.88205000	1.21963900
Pd	-1.09564300	1.18839300	-0.14128200
C	-3.07941700	1.71451700	-0.12123200
C	-4.10909000	0.78858200	-0.42746000
C	-3.20785500	2.48596400	1.06449000
C	-5.10870000	0.52974600	0.49500000
H	-4.06984200	0.23527300	-1.36775000
C	-4.22409500	2.20235500	1.97614400
H	-2.49552700	3.28619400	1.27138000
C	-5.17424200	1.21647700	1.71629000
H	-5.85446300	-0.23136600	0.25781700
H	-4.27558000	2.77944400	2.90067000
H	-5.97111900	1.00830800	2.42814300
O	-2.96710300	2.82621100	-1.53101400
C	-1.88255300	3.50072800	-1.61036400
O	-0.84226100	3.23760300	-0.96603400
C	-1.89735900	4.69539900	-2.51813900
H	-2.75516700	4.68397700	-3.19589300
H	-1.95051200	5.60197200	-1.90101000
H	-0.96553900	4.74143500	-3.09210400
C	5.33749800	-0.39948100	-0.17946800
C	6.12248000	0.32235000	-1.08503300
C	5.92680900	-1.42341000	0.56992600
C	7.47109400	0.02032600	-1.24198500
H	5.66639700	1.11935400	-1.67241800
C	7.27810800	-1.71643500	0.41822000
H	5.31982600	-1.98443600	1.28069900
C	8.05171700	-0.99750700	-0.48946800
H	8.07050500	0.58373500	-1.95530900
H	7.72786000	-2.51035100	1.01229900
H	9.10853900	-1.23029200	-0.61009800
C	-1.51985000	-1.85325300	1.53294800
C	-2.11022300	-1.04582400	2.50936000
C	-1.20946200	-3.18386500	1.83616400
C	-2.39216800	-1.56193400	3.77205500

H	-2.34632000	-0.00523000	2.27586100
C	-1.48778800	-3.69611200	3.09817900
H	-0.75288500	-3.82480400	1.08068200
C	-2.08029600	-2.88556900	4.06615300
H	-2.85445000	-0.92612600	4.52580700
H	-1.24305700	-4.73192500	3.32843600
H	-2.29739400	-3.28999300	5.05369400
C	-2.27099400	-2.05837300	-1.25787900
C	-3.41063500	-2.73215400	-0.80890700
C	-2.05696400	-1.92106000	-2.63666600
C	-4.31314100	-3.27150800	-1.72371400
H	-3.60445800	-2.83253300	0.25927000
C	-2.95274100	-2.46966800	-3.54533600
H	-1.18438400	-1.37381400	-2.99883400
C	-4.08613600	-3.14388700	-3.08993700
H	-5.19799000	-3.79351900	-1.36243900
H	-2.77114300	-2.36457600	-4.61394000
H	-4.79312100	-3.56483200	-3.80306100

20'-PD

Energy = -2177.469219 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.970326 A. U.

C	3.77131300	-3.81319900	1.22124200
C	4.29993300	-2.68949000	0.64957800
C	3.50028200	-1.52562200	0.44892700
C	2.11980000	-1.57121600	0.84219900
C	2.40984700	-3.84787500	1.62474100
C	1.72730600	0.56744600	0.07618900
C	3.09304600	0.73162800	-0.33785900
C	3.48939700	1.98111200	-0.89925500
H	4.52965700	2.13115600	-1.18103000
C	2.58024400	2.98453100	-1.07494900
C	1.22206600	2.80751100	-0.70197500
C	0.78721500	1.63679300	-0.13396600
H	4.39436200	-4.69434400	1.36360900
H	5.34078900	-2.67823400	0.33191600
H	2.00833600	-4.75292700	2.07762800
H	2.89262000	3.93629400	-1.50070300
H	0.52561900	3.62846800	-0.87122900
P	-0.97395900	1.29909800	0.27995500
N	1.27743000	-0.54589800	0.66058900
C	3.98311400	-0.34304700	-0.14522800
C	1.60603600	-2.75900600	1.43793800
H	0.55484500	-2.76003600	1.72855800
Pd	-1.83966300	-0.58411500	-0.70970600
C	-3.97656700	-2.35003300	-1.39811300
C	-4.84274500	-1.58169100	-2.16030400
C	-2.60370400	-2.44413000	-1.70899400
C	-4.35058600	-0.86935200	-3.25902600
H	-5.90105500	-1.56955300	-1.90602200

C	-2.11927700	-1.68863900	-2.80082500
H	-1.98290500	-3.20310200	-1.23390200
C	-2.99955000	-0.90713400	-3.57148000
H	-5.03796400	-0.28422400	-3.86728700
H	-1.08976900	-1.82727000	-3.12826100
H	-2.61605900	-0.35692900	-4.42923900
O	-4.55476200	-3.13112900	-0.41452400
C	-4.00860800	-3.23681400	0.82764400
O	-2.99680700	-2.67740000	1.17169000
C	-4.85656800	-4.12425600	1.67464800
H	-5.85888800	-3.69126500	1.78031400
H	-4.97360700	-5.10361500	1.19562800
H	-4.40221300	-4.24499400	2.66084200
C	5.39855500	-0.23696800	-0.57455200
C	6.43380100	-0.25902800	0.36624900
C	5.71572600	-0.11796600	-1.93209700
C	7.75958100	-0.15943100	-0.04382600
H	6.19259300	-0.34835500	1.42566200
C	7.04223700	-0.02625500	-2.34050600
H	4.91288000	-0.10486400	-2.66956000
C	8.06660500	-0.04499700	-1.39735500
H	8.55607200	-0.17143400	0.69863900
H	7.27568900	0.05956900	-3.40063100
H	9.10477800	0.02954100	-1.71718200
C	-1.78843100	2.88854300	-0.16814400
C	-1.75302200	4.02330200	0.64947300
C	-2.45255600	2.95892300	-1.39716900
C	-2.37113800	5.20257800	0.24419200
H	-1.23569200	3.98938900	1.60922000
C	-3.06257200	4.14100300	-1.80739400
H	-2.49149100	2.07121900	-2.03364200
C	-3.02511200	5.26344700	-0.98462300
H	-2.34101600	6.07859600	0.89067800
H	-3.57582900	4.18209900	-2.76705100
H	-3.50940800	6.18690200	-1.29878600
C	-1.00148700	1.36114200	2.11780300
C	0.03431300	1.90215000	2.88459200
C	-2.13831400	0.86481600	2.76396800
C	-0.06371300	1.93890200	4.27313700
H	0.92354800	2.30283100	2.39591500
C	-2.24063400	0.91075400	4.15106100
H	-2.95082800	0.43892100	2.17098000
C	-1.20012900	1.44400300	4.90798400
H	0.75136200	2.35877200	4.86107100
H	-3.13190700	0.52234300	4.64192300
H	-1.27430200	1.47280300	5.99407700

20'-SM'

Energy = -2177.416335 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.918741 A. U.

C	-4.11924100	2.97121200	1.71479600
C	-4.43761700	1.81539900	0.97282400
C	-3.46119200	0.89976100	0.58036300
C	-2.09567100	1.22111200	0.87579600
C	-2.81063800	3.23654600	2.05851500
C	-1.32069400	-0.76925000	-0.15659200
C	-2.65656400	-1.18494800	-0.46568900
C	-2.83158300	-2.44907100	-1.03320700
H	-3.83784700	-2.79609300	-1.25763300
C	-1.74543300	-3.29455000	-1.31513300
C	-0.45980800	-2.89635800	-1.01918500
C	-0.24541200	-1.63380400	-0.43168100
H	-4.91932800	3.64640600	2.01168500
H	-5.47541800	1.64065900	0.69710300
H	-2.55198000	4.11774800	2.64158700
H	-1.93022500	-4.26860100	-1.76377700
H	0.38734600	-3.54607300	-1.23450200
P	1.40420300	-1.06741800	0.10159200
N	-1.05457400	0.45155500	0.42817900
C	-3.75290400	-0.31172300	-0.13751700
C	-5.13635700	-0.68168500	-0.47941100
C	-6.11819200	-0.81320700	0.51456700
C	-5.50195000	-0.91484600	-1.81432200
C	-7.42181400	-1.16528200	0.18350800
H	-5.84618900	-0.65515800	1.55814500
C	-6.80778900	-1.25813600	-2.14398200
H	-4.75264900	-0.80686400	-2.59883800
C	-7.77186600	-1.38586100	-1.14634400
H	-8.16716100	-1.27213200	0.97028300
H	-7.07463200	-1.42330200	-3.18677000
H	-8.79388100	-1.65814300	-1.40511400
C	-1.79878000	2.36375800	1.62958800
H	-0.75607300	2.56915100	1.86117500
Pd	1.05461200	1.14267900	0.26282800
C	3.02137400	1.46852000	0.02579700
C	3.94654500	1.28390400	1.05829900
C	3.48624800	1.87594800	-1.23044600
C	5.30937600	1.50032900	0.83813100
H	3.61303700	0.95797200	2.04602400
C	4.84800300	2.08192000	-1.45128700
H	2.77725400	2.03139300	-2.04645100
C	5.76441700	1.89192600	-0.41793100
H	6.01732200	1.35173900	1.65404800
H	5.19393900	2.39471000	-2.43699000
H	6.82813700	2.05048100	-0.59171900
O	0.74121000	3.25064000	0.25948200
C	0.18076000	3.61635300	-0.84138000
O	-0.05736100	2.87782900	-1.80547100
C	-0.21613200	5.07795400	-0.87328900
H	-1.03225900	5.24767600	-0.15695100

H	0.62101400	5.71516800	-0.56313700
H	-0.55478900	5.37623700	-1.87085400
C	2.58884900	-1.60198600	-1.16331900
C	3.90011800	-1.93723300	-0.81184400
C	2.24640600	-1.46651200	-2.51380500
C	4.85317200	-2.14948000	-1.80339900
H	4.18382900	-2.02490200	0.23723300
C	3.20141000	-1.68777500	-3.49999600
H	1.23337800	-1.17627300	-2.79746700
C	4.50515700	-2.02796700	-3.14605800
H	5.87230300	-2.41090700	-1.52346100
H	2.92701900	-1.58749000	-4.54875700
H	5.25317900	-2.19386200	-3.91953100
C	1.75688100	-1.98129700	1.63508600
C	2.05214400	-3.34964000	1.63352700
C	1.65140800	-1.29320800	2.84772000
C	2.24756900	-4.01577300	2.83775300
H	2.13627800	-3.89421500	0.69290600
C	1.84367100	-1.96653600	4.05074200
H	1.41857600	-0.22612800	2.84145400
C	2.14344100	-3.32548400	4.04453800
H	2.48120100	-5.07905200	2.83497100
H	1.76259600	-1.42689700	4.99271100
H	2.29818800	-3.85204600	4.98492500

20'-SM2'

Energy = -2177.411497 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.913225 A. U.

C	-4.11114600	-3.15687000	0.58970400
C	-4.34691600	-1.81973400	0.44219100
C	-3.27049900	-0.89478900	0.30222300
C	-1.92486900	-1.39331600	0.36442900
C	-2.78117200	-3.64674600	0.60176700
C	-1.04101600	0.75815900	0.15605400
C	-2.35072000	1.33190100	0.03597700
C	-2.46476300	2.73098700	-0.20487100
H	-3.45547000	3.16075200	-0.33459400
C	-1.35892400	3.52949700	-0.29095500
C	-0.07109400	2.96966000	-0.13077700
C	0.09628300	1.62404400	0.09299200
H	-4.94288700	-3.84988000	0.69834200
H	-5.36712800	-1.44270400	0.43653300
H	-2.60451100	-4.71612000	0.70573300
H	-1.46268100	4.59488700	-0.48365500
H	0.80298800	3.61994100	-0.18774800
P	1.74130800	0.87822100	0.32170300
N	-0.85877900	-0.56922100	0.29700700
C	-3.47370800	0.48499900	0.11971500
C	-4.84403500	1.03764000	0.00931800
C	-5.65403500	0.70058000	-1.08043400

C	-5.34227200	1.90068800	0.99110800
C	-6.93852700	1.22284100	-1.18779600
H	-5.26739500	0.03127000	-1.84906900
C	-6.63143400	2.41244400	0.88610800
H	-4.71544200	2.16217600	1.84374500
C	-7.43036800	2.07691800	-0.20396100
H	-7.55748000	0.95995500	-2.04405800
H	-7.01231000	3.07681800	1.66004100
H	-8.43785100	2.48138000	-0.28683500
C	-1.71670100	-2.79421900	0.49535800
H	-0.69432800	-3.17409300	0.50926700
Pd	1.23041300	-1.41664600	0.09932400
C	1.21286500	-1.55763800	-2.02448300
C	0.13769200	-1.20116400	-2.84519900
C	2.42422300	-1.90739600	-2.63339200
C	0.27363800	-1.17725800	-4.23559400
H	-0.82422500	-0.91978400	-2.40570500
C	2.56822100	-1.87772200	-4.02207100
H	3.28286200	-2.19584000	-2.01821600
C	1.49201500	-1.50696100	-4.82652200
H	-0.57542100	-0.89439700	-4.85933000
H	3.52346700	-2.14433700	-4.47619600
H	1.60068800	-1.48119100	-5.91035500
O	1.47659600	-3.70156300	0.73726700
C	1.45663500	-3.41355000	1.97407900
O	1.38922400	-2.23258400	2.40244400
C	1.45403000	-4.55652600	2.95912300
H	0.43291800	-4.95828500	3.02716600
H	2.10335600	-5.37116900	2.61850900
H	1.75997900	-4.22910600	3.95832900
C	2.34230200	1.41478800	1.95586400
C	3.51308700	0.80866400	2.43282700
C	1.68050800	2.35357500	2.75190300
C	4.02777100	1.15863700	3.67491000
H	4.01902700	0.05585700	1.82466900
C	2.19301100	2.69065700	4.00223700
H	0.76370600	2.82613800	2.40142500
C	3.36581800	2.09955800	4.46232800
H	4.94146300	0.68836500	4.03443700
H	1.67198200	3.42263900	4.61734000
H	3.76346500	2.36720200	5.43993200
C	2.80756300	1.71043700	-0.90214500
C	3.98053300	2.38308500	-0.54572800
C	2.45009900	1.62438400	-2.25578000
C	4.78213100	2.95844200	-1.52823300
H	4.27135000	2.46863800	0.50055600
C	3.25356400	2.20100000	-3.23118700
H	1.53744600	1.10246000	-2.54721200
C	4.42343700	2.86717300	-2.86967200
H	5.69030100	3.48504500	-1.23912900

H	2.96476900	2.12571300	-4.27869400
H	5.05427400	3.31658000	-3.63490300

20'-TS'

Energy = -2177.384584 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.885057 A. U.

C	-3.99210500	3.31630600	1.20830100
C	-4.38029700	2.08668300	0.70467800
C	-3.44492300	1.06385500	0.42377000
C	-2.05854300	1.35173900	0.63418300
C	-2.63908100	3.57167700	1.45316000
C	-1.42469100	-0.80594700	-0.12122600
C	-2.79574600	-1.18075900	-0.33921700
C	-3.05502500	-2.50006800	-0.77547800
H	-4.08997000	-2.80292600	-0.92673900
C	-2.03930100	-3.41983300	-1.01303600
C	-0.71244300	-3.05872700	-0.81143100
C	-0.41227500	-1.76314700	-0.36880500
H	-4.74197200	4.07902400	1.41316400
H	-5.43542700	1.89564400	0.51479000
H	-2.32353700	4.52998300	1.86416700
H	-2.28797800	-4.42319500	-1.35513800
H	0.09258800	-3.77026500	-0.99751200
P	1.25338200	-1.22780200	0.04481900
N	-1.08299800	0.43741700	0.32077800
C	-3.81350900	-0.21935500	-0.08498000
C	-5.23480500	-0.55363900	-0.33187500
C	-6.15808900	-0.60987600	0.72088900
C	-5.69106700	-0.82611700	-1.62873700
C	-7.49257000	-0.92611300	0.48523100
H	-5.81836100	-0.40701700	1.73721200
C	-7.02477900	-1.14271800	-1.86628000
H	-4.98540000	-0.78323700	-2.45935300
C	-7.93085300	-1.19373700	-0.80944400
H	-8.19263700	-0.96801000	1.31884200
H	-7.35859300	-1.34653800	-2.88299600
H	-8.97520300	-1.44133400	-0.99418800
C	-1.69118200	2.59950100	1.16728100
H	-0.63254600	2.79247500	1.35414400
Pd	1.00172400	1.00605200	0.22577000
C	2.84424000	1.80391500	0.02345900
C	3.62779100	1.77806900	1.19658000
C	3.43479800	1.77077000	-1.25752100
C	4.97312800	1.46568000	1.08232900
H	3.16205800	1.94962600	2.16671900
C	4.78432200	1.46843900	-1.34182300
H	2.82428300	1.90502200	-2.14838900
C	5.55349600	1.30519600	-0.18180000
H	5.58187100	1.36786800	1.97964600
H	5.24744500	1.35817500	-2.32149900

H	6.61610600	1.08471700	-0.26520200
O	1.58244800	3.21514500	0.29466400
C	1.00392300	3.74423400	-0.77222100
O	0.63873200	3.09614000	-1.74247700
C	0.80569700	5.22824300	-0.64764500
H	0.11913700	5.43397400	0.18451100
H	1.75603200	5.72210400	-0.41327900
H	0.38663700	5.64043100	-1.57004700
C	2.41089900	-1.72124600	-1.25497700
C	3.75452600	-1.97075900	-0.95303200
C	1.99911800	-1.65916900	-2.59204400
C	4.66961000	-2.18255100	-1.97962400
H	4.08865100	-1.99750700	0.08471800
C	2.91958300	-1.86688800	-3.61243300
H	0.95673100	-1.44627100	-2.83279100
C	4.25406400	-2.13017500	-3.30771200
H	5.71271300	-2.38192200	-1.73925500
H	2.59377500	-1.82382900	-4.65029000
H	4.97283800	-2.29165000	-4.10934200
C	1.76212700	-2.04412800	1.58836100
C	2.10093500	-3.40247400	1.61806600
C	1.73018900	-1.30956700	2.77781400
C	2.40937800	-4.01198200	2.82870500
H	2.12856700	-3.98328000	0.69589300
C	2.03659200	-1.92638700	3.98745700
H	1.46075900	-0.25167600	2.74936000
C	2.37777700	-3.27534900	4.01191400
H	2.67538300	-5.06747400	2.84911100
H	2.01134500	-1.35024100	4.91079300
H	2.62075700	-3.75781500	4.95728900

20'-PD'

Energy = -2177.439942 A. U.

Gibbs Free Energy = -2176.938435 A. U.

C	4.03476200	2.90267900	-1.62077100
C	4.35026100	1.71467700	-0.98343100
C	3.36065300	0.76569100	-0.63493400
C	1.99753100	1.08438700	-0.93248600
C	2.70261300	3.19352000	-1.93282400
C	1.22615400	-0.93272300	0.05861300
C	2.57227200	-1.33125600	0.38132800
C	2.75680500	-2.58078600	1.01425800
H	3.77185700	-2.90805800	1.23374000
C	1.68977800	-3.39854800	1.36590500
C	0.38852600	-3.00209400	1.07933300
C	0.15510600	-1.78668000	0.42250400
H	4.82533700	3.60767000	-1.87413300
H	5.38902100	1.50114900	-0.73577100
H	2.44427100	4.12181600	-2.44116700
H	1.87683100	-4.34872500	1.86414500

H	-0.45366300	-3.63365800	1.36445800
P	-1.51438300	-1.23965700	-0.02491500
N	0.97428700	0.24111500	-0.58499400
C	3.64746800	-0.46711100	0.02629700
C	5.04601400	-0.83678200	0.34311200
C	5.98144600	-1.05099700	-0.67852300
C	5.47368800	-0.97540100	1.67072900
C	7.29832700	-1.39062300	-0.38437000
H	5.66440600	-0.95155000	-1.71736600
C	6.78971700	-1.31649900	1.96712000
H	4.76046000	-0.80684500	2.47852200
C	7.70761000	-1.52464300	0.94026300
H	8.00746100	-1.55520700	-1.19481500
H	7.10095800	-1.41460800	3.00648700
H	8.73813800	-1.79045900	1.17149900
C	1.70346100	2.29463000	-1.58653800
H	0.65709200	2.51472800	-1.82219900
Pd	-1.05651900	0.86115700	-0.90145900
C	-2.44837000	3.26468500	-0.03395900
C	-2.49108700	2.66807700	-1.30331200
C	-3.33436000	2.90100200	0.96681500
C	-3.42691200	1.64468000	-1.53754400
H	-1.87897100	3.07332200	-2.11184900
C	-4.28236400	1.90701200	0.70774300
H	-3.28826700	3.39541000	1.93519600
C	-4.32644600	1.27416400	-0.52684300
H	-3.51151700	1.21361400	-2.53410600
H	-4.98623900	1.62581800	1.48975200
H	-5.06558900	0.49884100	-0.72213900
O	-1.53300700	4.28484400	0.15363100
C	-0.48474700	4.06562300	1.00261100
O	-0.34818900	3.05063100	1.63733500
C	0.43889800	5.23507300	0.98829700
H	1.00774500	5.22830400	0.04876200
H	-0.11830500	6.17691100	1.03068900
H	1.13772800	5.16833000	1.82582500
C	-2.50933600	-1.26554300	1.49848600
C	-3.86437600	-1.61463500	1.49011600
C	-1.94300400	-0.75119900	2.67292400
C	-4.63202800	-1.47529700	2.64331200
H	-4.32584600	-2.00016300	0.58081000
C	-2.71493800	-0.60703800	3.81980000
H	-0.89070900	-0.46078900	2.68653200
C	-4.06079500	-0.97073400	3.80843700
H	-5.68285800	-1.76068300	2.62802900
H	-2.26297800	-0.21124600	4.72807000
H	-4.66343500	-0.85987700	4.70847200
C	-2.22104300	-2.49687600	-1.14415900
C	-2.62252600	-3.76732200	-0.71156200
C	-2.30432100	-2.17813300	-2.50376300

C	-3.09801400	-4.69829400	-1.62840700
H	-2.57124300	-4.02901800	0.34546900
C	-2.77518100	-3.11459700	-3.42020400
H	-1.99091500	-1.18762000	-2.84125800
C	-3.17357900	-4.37383200	-2.98202300
H	-3.41052900	-5.68325100	-1.28496000
H	-2.83417600	-2.85747000	-4.47661800
H	-3.54685100	-5.10623100	-3.69612700

24'-SM (= 24')

Energy = -2023.967540 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.507123 A. U.

C	3.53235400	1.52087000	-0.54217200
C	2.15157800	1.74014700	-0.63446300
C	1.68145400	-0.44779300	-0.03240700
C	3.06730600	-0.76047900	0.06829200
C	3.43506800	-2.09851200	0.34901600
H	4.48968900	-2.36228400	0.38320100
C	2.48502500	-3.07018200	0.55184800
C	1.11754200	-2.74827000	0.48530600
C	0.71331200	-1.46028500	0.20400500
H	2.78791300	-4.09474800	0.75643400
H	0.37227800	-3.52762600	0.65062400
P	-1.04783200	-0.98907200	0.04415000
N	1.25371800	0.80837300	-0.37594100
C	4.01603500	0.28381400	-0.16767000
C	5.47352200	0.08636700	-0.02971200
C	6.33021400	0.51621200	-1.05037200
C	6.02635000	-0.47085900	1.13047600
C	7.70725700	0.37564300	-0.92177700
H	5.90758300	0.94665200	-1.95803000
C	7.40461800	-0.59956900	1.26084800
H	5.37345000	-0.77861500	1.94675700
C	8.24773400	-0.18218000	0.23399700
H	8.36054600	0.70328800	-1.72880300
H	7.82165900	-1.02403900	2.17260200
H	9.32647700	-0.28896500	0.33621200
Pd	-0.89812000	1.20089500	-0.44689700
C	-2.89832500	1.41835900	-0.42947900
C	-3.75140500	0.83945300	-1.37588200
C	-3.46383500	2.18967100	0.59513100
C	-5.13484400	1.01898500	-1.29640800
H	-3.34481900	0.22438400	-2.18176100
C	-4.84596400	2.35744300	0.68158000
H	-2.81194600	2.66845600	1.32827500
C	-5.68699900	1.76990900	-0.26203200
H	-5.78198800	0.55922200	-2.04404300
H	-5.26774800	2.95629300	1.48958100
H	-6.76641800	1.90096600	-0.19367200
O	-0.61639600	3.25794100	-0.89876600

C	-0.40581200	3.95585200	0.16528800
O	-0.39660700	3.51679400	1.32156000
C	-0.12040900	5.41879100	-0.10667300
H	0.84995100	5.51427000	-0.61340100
H	-0.87572500	5.84399900	-0.77878900
H	-0.09011800	5.99546500	0.82347500
C	-1.85571500	-1.38341400	1.62706100
C	-3.25562600	-1.33818000	1.69484000
C	-1.11751800	-1.61252800	2.79121000
C	-3.90176700	-1.54120000	2.90816900
H	-3.84340000	-1.14219100	0.79623300
C	-1.77120500	-1.80990500	4.00488800
H	-0.02890300	-1.63779700	2.75693000
C	-3.16062800	-1.77751400	4.06476900
H	-4.98922600	-1.51036600	2.95083000
H	-1.18815900	-1.99133300	4.90625200
H	-3.66925300	-1.93341600	5.01472100
C	-1.70980400	-2.14804000	-1.19542600
C	-2.32940400	-3.35259200	-0.85303700
C	-1.51851000	-1.82317900	-2.54333700
C	-2.75606600	-4.22129800	-1.85374000
H	-2.48048500	-3.61716700	0.19340500
C	-1.94108300	-2.69695800	-3.53876800
H	-1.03900100	-0.87795600	-2.80809900
C	-2.56297000	-3.89499800	-3.19335300
H	-3.24084900	-5.15800600	-1.58359400
H	-1.79143100	-2.43889400	-4.58576600
H	-2.90068900	-4.57632400	-3.97259300
H	1.75730400	2.71652600	-0.91889400
H	4.21341800	2.34714500	-0.73392600

24'-TS

Energy = -2023.909334 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.451411 A. U.

C	3.58990000	-1.71658600	-0.51833200
C	2.19821200	-1.87789000	-0.59243900
C	1.82171800	0.29173700	0.10211200
C	3.21924000	0.53854900	0.23667900
C	3.63758100	1.78936500	0.75333000
H	4.69866600	1.97317600	0.90727600
C	2.72383100	2.76144200	1.07852500
C	1.34677200	2.53269500	0.89419000
C	0.88984000	1.32258600	0.41826900
H	3.06195400	3.71457300	1.48007700
H	0.63599800	3.32440300	1.13513300
P	-0.88529100	0.96492900	0.14614800
N	1.33940100	-0.91936600	-0.30863700
C	4.12549900	-0.50984200	-0.11729100
Pd	-0.95581700	-1.35486600	-0.05893700
C	-2.99474200	-1.77042400	0.02186800

C	-3.82979400	-1.02202900	0.89912700
C	-3.45213800	-1.94779200	-1.31765500
C	-4.94511400	-0.35927800	0.41666200
H	-3.54774700	-0.93312700	1.94935900
C	-4.58028800	-1.27527000	-1.77380000
H	-2.89556500	-2.60313800	-1.99017700
C	-5.33554100	-0.46104000	-0.92684000
H	-5.53156900	0.24987400	1.10716600
H	-4.87819700	-1.40000700	-2.81643000
H	-6.22290600	0.05408600	-1.29084700
O	-2.80453300	-3.31740800	0.75039200
C	-1.76250800	-4.00874500	0.45147100
O	-0.74549500	-3.53162300	-0.09227300
C	-1.83828300	-5.47015000	0.76533300
H	-2.43273600	-5.65305600	1.66559900
H	-2.33402200	-5.97981100	-0.07157600
H	-0.83580600	-5.89220900	0.88164900
C	5.59419800	-0.35066700	-0.06549300
C	6.37122500	-1.31571400	0.58660900
C	6.23661100	0.71716500	-0.70485200
C	7.75701900	-1.20698400	0.61365900
H	5.87859800	-2.14731600	1.09023200
C	7.62337200	0.81797000	-0.68507400
H	5.64657900	1.45850000	-1.24314500
C	8.38651900	-0.14000100	-0.02209700
H	8.34720500	-1.95936000	1.13441100
H	8.11007500	1.64764400	-1.19523000
H	9.47197400	-0.05622800	-0.00371800
C	-1.28787000	1.81843900	-1.41849400
C	-2.60411800	1.70493300	-1.88708600
C	-0.33996000	2.48329800	-2.20104400
C	-2.96675700	2.25516600	-3.10997500
H	-3.35403800	1.18472000	-1.28675400
C	-0.70572200	3.02639000	-3.43154800
H	0.68877600	2.58257100	-1.85478800
C	-2.01558400	2.91421300	-3.88786500
H	-3.99468700	2.15929800	-3.45881600
H	0.04037700	3.54238500	-4.03416400
H	-2.29596700	3.33820000	-4.85085500
C	-1.73980900	1.91361300	1.45035700
C	-2.35660100	3.14829900	1.23141200
C	-1.78350300	1.34001300	2.72717900
C	-3.00392400	3.80069600	2.27782000
H	-2.32934100	3.60721300	0.24294700
C	-2.42173200	1.99825500	3.77215000
H	-1.31385600	0.36842500	2.89870100
C	-3.03700100	3.22819600	3.54647800
H	-3.48163200	4.76302900	2.09989100
H	-2.44836100	1.54600600	4.76233700
H	-3.54614300	3.73991100	4.36170400

H	4.23837500	-2.54282500	-0.80278100
H	1.77205300	-2.83286200	-0.90288200

24'-PD

Energy = -2023.949732 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.493403 A. U.

C	3.70386300	0.66467600	1.86024900
C	2.39129800	0.33276200	2.23775000
C	1.85310700	-0.35432700	0.11634100
C	3.15563500	-0.03950400	-0.37338400
C	3.42214100	-0.20288100	-1.75569000
H	4.39747200	0.07562100	-2.14936000
C	2.45662700	-0.69029200	-2.59894800
C	1.18244500	-1.04096700	-2.10629200
C	0.86615100	-0.88042900	-0.77402200
H	2.66894800	-0.80827200	-3.66005700
H	0.44222000	-1.43284000	-2.80302200
P	-0.82185900	-1.18633500	-0.10314900
N	1.49667500	-0.17251300	1.41667100
C	4.11460300	0.46591900	0.55844400
Pd	-1.89333500	0.66181000	0.73296100
C	-3.56893300	2.96934900	0.29713600
C	-4.76880700	2.42960300	-0.13592200
C	-2.93884900	2.52051100	1.47618700
C	-5.36997700	1.40238800	0.60085500
H	-5.23877800	2.83363200	-1.03075100
C	-3.54645800	1.46620500	2.19416600
H	-2.10903000	3.08449400	1.90134100
C	-4.76104100	0.91141700	1.74635500
H	-6.32151700	0.99234300	0.26741800
H	-3.14692200	1.18217500	3.16707100
H	-5.23212500	0.11851400	2.32509900
O	-3.09400700	4.06686400	-0.39841800
C	-1.79619800	4.14030100	-0.80335000
O	-0.97669500	3.27780900	-0.60559100
C	-1.56687400	5.42470700	-1.52595100
H	-2.20920300	5.47272700	-2.41378500
H	-1.83518600	6.27156000	-0.88317400
H	-0.51903200	5.50301500	-1.82512300
C	5.51091300	0.77851500	0.18260000
C	6.06175000	2.01766800	0.53011300
C	6.32120900	-0.16323000	-0.46415100
C	7.38560500	2.31454500	0.22502800
H	5.43739900	2.75836200	1.02974300
C	7.64754800	0.13201200	-0.76007900
H	5.91509800	-1.14328100	-0.71334300
C	8.18207700	1.37251900	-0.42086600
H	7.79608100	3.28693400	0.49284800
H	8.26798900	-0.61434000	-1.25379200
H	9.21966700	1.60337000	-0.65706100

C	-0.58965700	-2.63668000	1.00392100
C	-1.57900400	-2.89192400	1.95835300
C	0.50468300	-3.50163600	0.91030400
C	-1.48119600	-3.99612100	2.80029500
H	-2.43097800	-2.21265700	2.04207700
C	0.60665000	-4.60110600	1.75798300
H	1.28484100	-3.31791500	0.17015600
C	-0.38569600	-4.85029400	2.70314100
H	-2.25851400	-4.18405500	3.53961100
H	1.46543100	-5.26632900	1.67925300
H	-0.30325600	-5.70968000	3.36688200
C	-1.68870200	-1.93689300	-1.54513100
C	-1.45693100	-3.24610900	-1.98175900
C	-2.61066800	-1.14527700	-2.23783300
C	-2.13206100	-3.74942600	-3.08917400
H	-0.74045100	-3.87867200	-1.45606200
C	-3.28139300	-1.64574300	-3.35075100
H	-2.80349300	-0.12622100	-1.89010600
C	-3.04382300	-2.94969700	-3.77578100
H	-1.94560600	-4.77082100	-3.41806200
H	-3.99634300	-1.01817500	-3.88097300
H	-3.57233000	-3.34644400	-4.64138900
H	4.39890200	1.04511300	2.60672400
H	2.07867900	0.48040900	3.27343200

24'-SM'

Energy = -2023.874176 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.420534 A. U.

C	3.49932800	1.43722300	-0.78388500
C	2.16679000	1.68453300	-0.81137300
C	1.64776200	-0.51758800	-0.12379800
C	3.04310300	-0.86888200	-0.07555800
C	3.35764200	-2.21228000	0.13061200
H	4.39307900	-2.53684900	0.05669300
C	2.36144700	-3.19092200	0.39980600
C	1.03844000	-2.84437800	0.42044500
C	0.67035400	-1.49945300	0.14986000
H	2.66852900	-4.21815800	0.58499700
H	0.26532200	-3.58282300	0.63057500
P	-1.07780200	-0.98163200	0.03572600
N	1.23030700	0.73818300	-0.46057100
C	4.01574800	0.16433400	-0.31363400
C	5.42982500	0.03401000	-0.04909900
C	6.37185300	0.75534300	-0.82202600
C	5.92893600	-0.76729000	1.00612900
C	7.73042700	0.64576900	-0.57885100
H	6.02883300	1.37176600	-1.65134600
C	7.28855700	-0.85992500	1.25221800
H	5.23157400	-1.27506100	1.67010800
C	8.20051500	-0.16306200	0.45750900

H	8.43355500	1.19302600	-1.20469300
H	7.64284100	-1.46833700	2.08282300
H	9.26874700	-0.23990600	0.65218300
Pd	-0.87397300	1.20422700	-0.45031200
C	-2.86923100	1.47990500	-0.35034800
C	-3.77188300	0.94429500	-1.27638900
C	-3.37584100	2.24070500	0.71214200
C	-5.14591800	1.15828600	-1.14180500
H	-3.41183900	0.33902400	-2.11127300
C	-4.74893800	2.44186200	0.85384400
H	-2.68528900	2.68531200	1.43135600
C	-5.63924700	1.89910700	-0.07119500
H	-5.83215900	0.73356900	-1.87510900
H	-5.12457500	3.03192700	1.69055200
H	-6.71149100	2.05673200	0.04027400
O	-0.56321500	3.25654300	-0.90911400
C	-0.28291500	3.93443300	0.15151000
O	-0.23742100	3.48003800	1.30115700
C	0.04170900	5.38959600	-0.11584200
H	1.00880000	5.45722000	-0.63341700
H	-0.70797100	5.84260300	-0.77574300
H	0.10302600	5.95874100	0.81742500
C	-1.84908400	-1.38476500	1.63114300
C	-3.24671500	-1.40057200	1.73037900
C	-1.07232900	-1.54820200	2.78170900
C	-3.85373600	-1.60085800	2.96458100
H	-3.86348900	-1.25862800	0.84152500
C	-1.68711000	-1.74547400	4.01504100
H	0.01571300	-1.52096700	2.72017300
C	-3.07522800	-1.77468200	4.10735400
H	-4.94002900	-1.61818600	3.03395400
H	-1.07576800	-1.87732500	4.90612500
H	-3.55375000	-1.92968500	5.07293300
C	-1.77393500	-2.10785600	-1.21383800
C	-2.37157600	-3.32842700	-0.88702100
C	-1.62534000	-1.74224700	-2.55690800
C	-2.82324200	-4.17013900	-1.89899000
H	-2.48685700	-3.62435200	0.15552000
C	-2.07284100	-2.59018200	-3.56378800
H	-1.15946500	-0.78659500	-2.80791600
C	-2.67483200	-3.80247400	-3.23402200
H	-3.29243900	-5.11834700	-1.64206700
H	-1.95738700	-2.30099200	-4.60690000
H	-3.03166400	-4.46372900	-4.02197200
H	4.18652700	2.23640400	-1.05127000
H	1.75540500	2.64527100	-1.11488400

24'-SM2'

Energy = -2023.892730 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.439761 A. U.

C	3.35525200	0.53308200	1.16945000
C	2.02148800	0.65892600	1.57883500
C	1.24588200	-0.36682500	-0.35705100
C	2.57171800	-0.49675800	-0.86299500
C	2.74250200	-1.01347500	-2.17026000
H	3.74391200	-1.07144400	-2.59078400
C	1.66445000	-1.41665500	-2.91919500
C	0.36256300	-1.33591500	-2.39078000
C	0.14226400	-0.82558400	-1.12806100
H	1.81293400	-1.80059100	-3.92620100
H	-0.48089200	-1.67570300	-2.99284100
P	-1.52378100	-0.71932300	-0.37969400
N	1.01033000	0.22150400	0.85345600
C	3.65678000	-0.05171800	-0.04435000
C	5.07132400	-0.19078200	-0.44781700
C	5.92619500	0.91472600	-0.36144400
C	5.59424800	-1.42258200	-0.86180600
C	7.26952700	0.79599600	-0.69930700
H	5.52609000	1.87755600	-0.04408600
C	6.94078800	-1.54063100	-1.18793400
H	4.94768800	-2.29883200	-0.90074100
C	7.77993400	-0.43171200	-1.11313000
H	7.91997700	1.66703300	-0.63921900
H	7.33676700	-2.50645200	-1.49741500
H	8.83287300	-0.52555900	-1.37400000
Pd	-1.04873900	0.75060500	1.45367000
C	-1.25813000	2.53573100	0.30808900
C	-0.20906700	3.17207800	-0.36238200
C	-2.54939200	3.05733200	0.16759100
C	-0.44452600	4.29528500	-1.15993700
H	0.81338400	2.79058700	-0.27910900
C	-2.79019100	4.18152700	-0.62512200
H	-3.39414000	2.57284600	0.66828500
C	-1.73651600	4.79953900	-1.29652400
H	0.38571400	4.77660700	-1.67862600
H	-3.80454600	4.57019900	-0.72459900
H	-1.92153800	5.67220000	-1.92219100
O	-0.40219900	1.50137500	3.58320000
C	-0.51295500	0.34504700	4.09670400
O	-0.92847500	-0.65180300	3.45205800
C	-0.08124500	0.17389100	5.53215600
H	1.01606500	0.12934700	5.57058600
H	-0.39331400	1.03157300	6.13914000
H	-0.47847100	-0.75072300	5.96372000
C	-1.98992400	-2.42746300	0.06613800
C	-3.05116900	-2.57334200	0.96944100
C	-1.35108800	-3.56607700	-0.43286800
C	-3.48035900	-3.83970700	1.35029000
H	-3.54140400	-1.68600500	1.37532800
C	-1.77452600	-4.83198700	-0.03743800

H	-0.51899600	-3.47190200	-1.12980100
C	-2.83927800	-4.97057900	0.84879600
H	-4.30954000	-3.94342700	2.04819100
H	-1.27013700	-5.71454100	-0.42778800
H	-3.16736800	-5.96280700	1.15446300
C	-2.61745100	-0.26644400	-1.76809800
C	-3.77278500	-0.99460700	-2.06934100
C	-2.32719000	0.89345700	-2.50149900
C	-4.62097100	-0.57142500	-3.08918100
H	-4.01343100	-1.90018800	-1.51305700
C	-3.17753700	1.31077600	-3.51810800
H	-1.43082200	1.47306100	-2.27577400
C	-4.32728000	0.58011200	-3.81349900
H	-5.51429600	-1.14996800	-3.31938200
H	-2.94085800	2.21391700	-4.07922200
H	-4.99346100	0.90923000	-4.60937400
H	4.14720300	0.88187100	1.82868300
H	1.76241000	1.12760100	2.52995600

24'-TS'

Energy = -2023.849763 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.396007 A. U.

C	3.49139800	1.63047200	-0.40761800
C	2.13211700	1.80322900	-0.44335300
C	1.74698900	-0.48752400	-0.05952100
C	3.16168300	-0.75286700	-0.02524600
C	3.56164700	-2.10079300	0.08342300
H	4.62312500	-2.33685700	0.04423300
C	2.64523000	-3.14888900	0.21247000
C	1.28642500	-2.88883100	0.23339300
C	0.83998300	-1.56015500	0.10148600
H	3.00924800	-4.17209500	0.29426400
H	0.56188200	-3.69691500	0.34574500
P	-0.89802200	-1.11864000	0.04663200
N	1.25739500	0.77396000	-0.26109100
C	4.06267900	0.35912700	-0.16075700
C	5.52284500	0.24148700	-0.06130700
C	6.35181200	0.97871900	-0.92724600
C	6.15200900	-0.54327100	0.92311200
C	7.73641000	0.92562000	-0.82301300
H	5.89564900	1.58689900	-1.70868300
C	7.53681900	-0.59456400	1.02744500
H	5.54372900	-1.09400800	1.63996400
C	8.34024700	0.13543000	0.15307400
H	8.34943700	1.50084500	-1.51631200
H	7.99275400	-1.20281500	1.80813100
H	9.42529200	0.09117100	0.23395000
Pd	-0.84510300	1.12428700	-0.26843500
C	-2.73778200	1.85193000	-0.32464300
C	-3.41914500	1.62740200	-1.54001600

C	-3.43299800	1.96500200	0.89802200
C	-4.75460100	1.26321900	-1.48687300
H	-2.88108900	1.68810900	-2.48549100
C	-4.77266200	1.61053700	0.91903800
H	-2.90720600	2.25512700	1.80575300
C	-5.43388800	1.24996200	-0.26180500
H	-5.28080700	1.01085800	-2.40604500
H	-5.31150300	1.61405000	1.86560100
H	-6.49060800	0.99144200	-0.23230200
O	-1.51806000	3.23885600	-0.66740400
C	-1.10672700	3.96057800	0.36911300
O	-0.71681300	3.47076800	1.41738200
C	-1.16480000	5.43729100	0.10928500
H	-0.60311300	5.68448700	-0.79961100
H	-2.20619500	5.73749400	-0.06311400
H	-0.75734300	5.99460900	0.95738100
C	-1.71809800	-1.60549600	1.58951400
C	-3.11393000	-1.50552400	1.66736000
C	-0.98435700	-1.95823700	2.72561200
C	-3.76588000	-1.76873200	2.86523900
H	-3.69102100	-1.21961300	0.78570200
C	-1.64362500	-2.22244200	3.92311100
H	0.10188500	-2.03009000	2.67358200
C	-3.03062500	-2.12798400	3.99439400
H	-4.85066700	-1.68882800	2.91894800
H	-1.06873100	-2.50346200	4.80394300
H	-3.54225700	-2.33238200	4.93351500
C	-1.68269900	-2.06995300	-1.29157800
C	-2.30317400	-3.30338000	-1.07005800
C	-1.58381500	-1.56636000	-2.59396000
C	-2.82232000	-4.02082600	-2.14377800
H	-2.38139000	-3.70682300	-0.06054400
C	-2.10136600	-2.28860300	-3.66302400
H	-1.09768600	-0.60307700	-2.76418700
C	-2.72361800	-3.51486200	-3.43724800
H	-3.30554200	-4.98043500	-1.96733400
H	-2.02358100	-1.89162300	-4.67378100
H	-3.13426900	-4.07806100	-4.27370000
H	4.13523000	2.50123200	-0.52236300
H	1.68395400	2.78418300	-0.60514500

24'-PD'

Energy = -2023.903771 A. U.

Gibbs Free Energy = -2023.447085 A. U.

C	3.24525700	0.79882600	-0.74136800
C	1.93413200	1.18092500	-0.86160000
C	1.15921100	-0.94385100	-0.20614300
C	2.51149500	-1.42996100	-0.09066000
C	2.68484800	-2.80105600	0.18509100
H	3.69399900	-3.20808200	0.20079800

C	1.60960500	-3.66264800	0.41289900
C	0.31313200	-3.17791100	0.37679100
C	0.08505900	-1.82375000	0.07490300
H	1.79800800	-4.71545900	0.61881700
H	-0.53398800	-3.83740000	0.57291200
P	-1.56832300	-1.10596000	0.01230600
N	0.89380000	0.34187800	-0.59528200
C	3.59197900	-0.50679000	-0.32034300
C	5.00852100	-0.84629800	-0.14447500
C	5.97071400	-0.35757400	-1.04901400
C	5.47691000	-1.60237500	0.94717400
C	7.32474500	-0.61861500	-0.87849900
H	5.64172200	0.21967600	-1.91352400
C	6.83136300	-1.86221700	1.11707300
H	4.76934500	-1.96162900	1.69377000
C	7.76650500	-1.37653400	0.20431000
H	8.04096000	-0.23313200	-1.60371200
H	7.16080500	-2.44079800	1.97976000
H	8.82717400	-1.58427900	0.33730600
Pd	-1.14972000	1.00395300	-0.81313600
C	-0.86320900	3.91917600	-0.47302300
C	-1.03109000	3.21719900	-1.67724200
C	-1.93188500	4.16867300	0.37892600
C	-2.31160900	2.72505400	-2.00242500
H	-0.20614600	3.16163100	-2.38696500
C	-3.18930300	3.66230000	0.05319300
H	-1.77994200	4.74980100	1.28521400
C	-3.37940000	2.92289200	-1.11480100
H	-2.47969900	2.25611300	-2.97090300
H	-4.02926300	3.84815000	0.71976900
H	-4.36484400	2.53381800	-1.36388700
O	0.39858600	4.41643600	-0.22128200
C	1.04069600	4.05617900	0.93436000
O	0.55121300	3.33954900	1.76838900
C	2.39918400	4.66772000	0.96663200
H	3.00698300	4.25894600	0.14906500
H	2.33411800	5.75133300	0.81422400
H	2.88216100	4.45163700	1.92247200
C	-2.25380100	-1.09078300	1.70399800
C	-3.50527200	-0.48785600	1.89326500
C	-1.56053100	-1.59442800	2.80684000
C	-4.05985300	-0.40739600	3.16457500
H	-4.04695400	-0.08233100	1.03530500
C	-2.11636000	-1.50387700	4.08144100
H	-0.58415200	-2.05953600	2.67226800
C	-3.36369100	-0.91428900	4.26166400
H	-5.03439200	0.05847700	3.30240800
H	-1.57020100	-1.89934400	4.93652900
H	-3.79468300	-0.84469000	5.25916500
C	-2.61099700	-2.28397600	-0.91278400

C	-3.39274500	-3.25889800	-0.28567000
C	-2.58850400	-2.21208300	-2.31071700
C	-4.13981300	-4.15077500	-1.05049800
H	-3.41686700	-3.32611300	0.80240900
C	-3.33064500	-3.10864800	-3.07109100
H	-1.98560300	-1.44461500	-2.80141600
C	-4.10974600	-4.07711100	-2.44062500
H	-4.74662500	-4.90814700	-0.55651100
H	-3.30821500	-3.04629500	-4.15796200
H	-4.69732700	-4.77483400	-3.03526200
H	4.02607100	1.53478900	-0.93017800
H	1.66508900	2.19338600	-1.16503700

22'

Energy = -2330.376317 A. U.

Gibbs Free Energy = -2330.454600 A. U.

C	-4.49198800	0.68450200	0.18369300
C	-3.29202200	-0.04271200	0.07753900
C	-2.03936600	0.63738700	0.31319800
C	-3.25631400	2.68364500	0.83059800
C	-0.82289700	-1.30318200	-0.11829200
C	-2.02540800	-2.06181900	-0.35558600
C	-1.91669800	-3.45548800	-0.64600400
H	-2.82848400	-4.02641000	-0.80643500
C	-0.70414000	-4.07631100	-0.71192800
C	0.47940000	-3.33700900	-0.46714400
C	0.43326500	-1.99796900	-0.17816300
H	-5.43921800	0.19012300	-0.02647300
H	-0.63849800	-5.13922800	-0.93273200
H	1.44056400	-3.85076700	-0.50195400
P	1.91317700	-1.02647100	0.25684300
N	-0.83975600	0.00935600	0.16842100
C	-3.26422400	-1.41226400	-0.27581500
C	-4.52339400	-2.14448100	-0.54677400
C	-5.44192800	-2.37743900	0.48242300
C	-4.80558100	-2.61112800	-1.83497700
C	-6.62060900	-3.06996700	0.22645200
H	-5.22289100	-2.01898600	1.48825800
C	-5.99053300	-3.29370600	-2.08949100
H	-4.09217600	-2.42955200	-2.63896000
C	-6.89856500	-3.52604100	-1.05965700
H	-7.82390500	-4.06393900	-1.25956500
C	-2.06283600	1.98216100	0.70409100
H	-1.11606500	2.49119500	0.87794000
Pd	1.17897200	1.07689300	0.00735000
C	3.07830700	1.68536900	-0.19537500
C	3.93523700	1.85957000	0.89593900
C	3.56514400	1.94125900	-1.48280400
C	5.25355400	2.28106100	0.70264700
H	3.58563700	1.65818300	1.91074200

C	4.88326700	2.35469100	-1.67403200
H	2.90811800	1.81642300	-2.34585000
C	5.73323700	2.52273800	-0.58154100
H	5.90875400	2.41157600	1.56442500
H	5.24730500	2.54700000	-2.68378200
H	6.76384700	2.84227400	-0.73178900
O	0.58187800	3.10764400	-0.29648700
C	0.07474600	3.26217700	-1.47017800
O	0.01389400	2.39077700	-2.34676100
C	-0.51529300	4.63645800	-1.71225000
H	-1.45994500	4.72306500	-1.15497900
H	0.15122100	5.42458100	-1.34216600
H	-0.72412400	4.79737600	-2.77515200
C	3.24816300	-1.55170900	-0.85662000
C	4.57600800	-1.56896900	-0.41856300
C	2.96663500	-1.73126300	-2.21589100
C	5.60742900	-1.77998500	-1.32881300
H	4.81130300	-1.40981200	0.63389800
C	4.00093400	-1.94511000	-3.12013800
H	1.93589500	-1.69406700	-2.57141300
C	5.32202500	-1.96916500	-2.67815800
H	6.63862300	-1.79468600	-0.97985700
H	3.77373600	-2.08893900	-4.17516100
H	6.13085700	-2.13186400	-3.38858200
C	2.35169300	-1.55266100	1.94488400
C	2.92346300	-2.80237300	2.21076200
C	2.02556200	-0.69950700	3.00329500
C	3.17175900	-3.18529600	3.52372100
H	3.17999500	-3.47582000	1.39273300
C	2.27058700	-1.09009900	4.31692000
H	1.57677700	0.27307000	2.78930400
C	2.84543200	-2.33070600	4.57574800
H	3.62105400	-4.15582400	3.72762700
H	2.01497500	-0.42207300	5.13763700
H	3.04152700	-2.63529700	5.60255800
H	-7.32505700	-3.25270400	1.03627000
H	-6.20381400	-3.64581600	-3.09744300
C	-4.50502200	2.02261700	0.55091600
C	-3.28081700	4.05910500	1.21597800
C	-4.46372100	4.73269800	1.30948900
H	-2.33256200	4.55374000	1.42993600
C	-5.72068000	2.76544000	0.66135400
C	-5.70045200	4.07843600	1.02856100
H	-4.47245200	5.78170300	1.60093800
H	-6.65961200	2.25550600	0.44554900
H	-6.62981100	4.63933500	1.11068500

5. References

- [S1]. Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y.; Bonnet, J. J.; Ibers, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253.
- [S2]. Hillebrand, S.; Bartkowska, B.; Bruckmann, J.; Krüger, C.; Haenel, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 813.
- [S3]. Rithner, C. D.; Bushweller, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7823.
- [S4]. Ali, N. M.; McKillop, A.; Mitchell, M. B.; Rebelo, R. A.; Wallbank, P. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8117.
- [S5]. Gondo, K.; Oyamada, J.; Kitamura, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4778.
- [S6]. Liu, W.; Liu, P.; Lv, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13499.
- [S7]. Nguyen, T. A. H.; Hou, D.-R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8127.
- [S8]. Liu, H.; Wang, X.; Gu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1614.
- [S9]. Bakke, B. A.; McIntosh, M. C.; Turnbull, K. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4338.
- [S10]. Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775.
- [S11]. Kawasaki, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 18267.
- [S12]. Kitano, H.; Ito, H.; Itami, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2428.
- [S13]. Chun, S.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3787.
- [S14]. Kadam, S. T.; Kim, S. S. *Synthesis* **2008**, *20*, 3307.
- [S15]. Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Chem. Commun.* **2003**, 1896.
- [S16]. Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7195.
- [S17]. de Gombert, A.; McKay, A. I.; Davis, C. J.; Wheelhouse, K. M.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3564.
- [S18]. Zhao, F.; Wu, X.-F. *Organometallics* **2021**, *40*, 2400.
- [S19]. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2015**, *71*, 3.
- [S20]. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C* **2015**, *71*, 3.
- [S21]. Rurack, K.; Spieles, M. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 1232.
- [S22] Gaussian 16, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.;

- Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- [S23] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
- [S24] (a) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327. (b) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032.
- [S25] Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO Version 3.1; **1990**.

第 3 章

Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する

Rh(I) 触媒を用いる

1,7-ジインと内部アルキンによる

可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応の開発

3-1 諸言

2 章では、可視光を吸収できる 4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd 触媒を開発し、ハロゲン化アリールとカルボン酸による可視光駆動型 C–O クロスカップリング反応を見出した。上述のように、従来の触媒系では、反応の進行に 100 °C 以上の高温条件を必要とするものの、塩化アリールへは適用できていない。このように可視光を吸収できる触媒を開発することで分子の励起状態を活用でき、熱的に進行困難な有機合成反応が温和な反応条件で実現できる。

次に著者は、熱的に進行困難な有機合成反応として、両末端にアリール (Ar) 基をもつ内部アルキンによる [2+2+2] 付加環化反応に着目した。本反応は古くから開発されているが、高温反応条件 (> 80 °C) や当量の金属試薬を必要とする触媒系がほとんどである。さらに、このような過酷な反応条件を用いるにも関わらず、① 基質一般性が乏しく、② 位置および化学選択性の制御が困難 という課題が存在する。そこで、著者はこれらの課題に対し、触媒の励起状態を活用する反応設計が有効であると着想した。

以下に [2+2+2] 付加環化反応の研究背景を述べる。

3-1-1. [2+2+2] 付加環化反応

[2+2+2] 付加環化反応は、アルキン、アルケンやニトリル等の不飽和結合を有する種々の化合物から、環状骨格を一举に構築できる手法として合成化学的に有用性が高い。1948 年に Reppe らが、Ni(CO)₂(PPh₃)₂ 触媒を用いるアセチレンの自己三量化反応を報告して以来、ニッケル、コバルト、ロジウムなどの遷移金属錯体触媒を用いる触媒反応系が報告されてきた (Figure 3.1.1)^[1]。

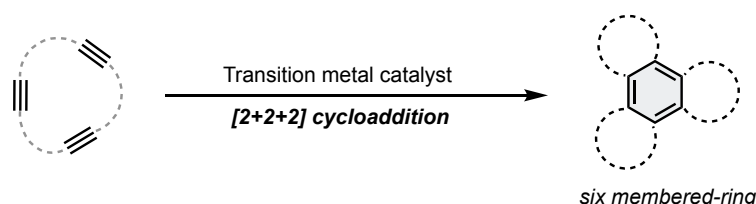


Figure 3.1.1. Transition metal catalyzed [2+2+2] cycloadditions.

反応機構は以下のように考えられている (Figure 3.1.2)^[2]。まず 2 分子のアルキンが遷移金属中心に酸化的環化して五員環メタラサイクルを形成する。一般に、この段階が律速段階であり、基質の電子的および立体的性質によって反応性および選択性が変化する。メタラサイクルに対し、3 分子目のアルキンが金属中心へと配位した後、① 配位挿入による七員環メタラサイクル形成、② Diels-Alder 型 [4+2] 環化反応、または ③ 配位挿入による [3,2,0] 縮環構造の形成 のいずれかの経路で反応が進行することが知られる。

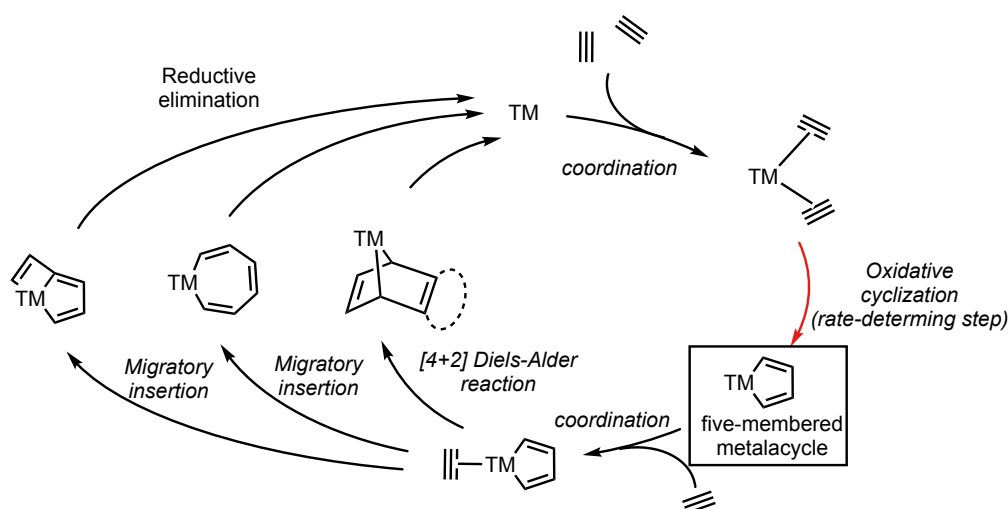


Figure 3.1.2. Reaction mechanism of transition metal catalyzed [2+2+2] cycloadditions.

これまで報告されている多くの触媒的 [2+2+2] 付加環化反応は、立体障害の小さな末端アルキンを用いる触媒反応系である。末端アルキンは、三重結合の一方にのみ置換基をもつため立体障害が小さく、一般に環化三量化反応は温和な反応条件下で進行する。しかし、合成される環状化合物が、3 置換未満のアレーンに限定され、4 以上の置換基を有する環状化合物を合成できない。そこで末端アルキンに代え、内部アルキンを用いることで一挙に、最大 6 つの置換基を有する環状化合物を高効率的に合成できる。特にジアリールアルキンを用いる [2+2+2] 付加環化反応は、ベンゼン環に 6 つのアリール基をもつヘキサアリールベンゼンを生成物として与える (Figure 3.1.3)。このヘキサアリールベンゼンは、続く Scholl 反応により C-C 結合を形成することで、剛直な π 平面を有するヘキサベンゾコロネンの部分骨格を与える。ヘキサアリールベンゼンやヘキサベンゾコロネンは広い π 平面を有し、特徴的な機能を示すことから、機能性材料等へと応用される分子であり、その高効率の合成法の確立は合成的価値が高いと考えられる^[3]。

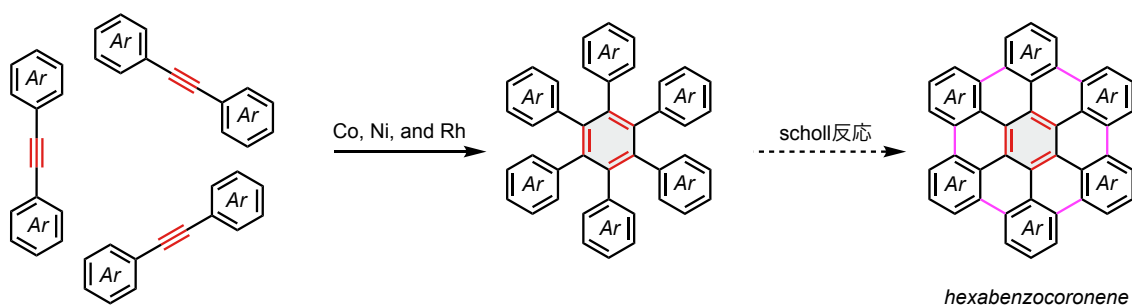


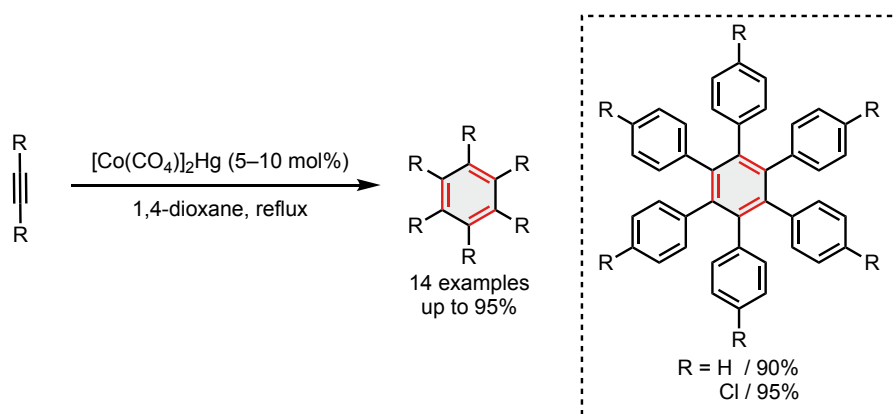
Figure 3.1.3. [2+2+2] cycloaddition of diarylacetylenes.

一方で、三重結合の両末端にアリール基をもつ内部アルキンは、立体障害が大きく、五員環メタラサイクル形成段階、すなわち酸化的環化反応に高い活性化エネルギーが存在す

る場合が多い。そのため、一般に反応の進行には高温条件、または高反応性の有機金属試薬等の過酷な反応条件を用いる触媒反応系に限られる。これまでにコバルト (Co)、ニッケル (Ni)、ロジウム (Rh) 等の遷移金属錯体触媒を用いた報告がなされており、以下に提唱されている反応機構とともに記載する。

(1) コバルト (Co) 触媒を用いた [2+2+2] 付加環化反応

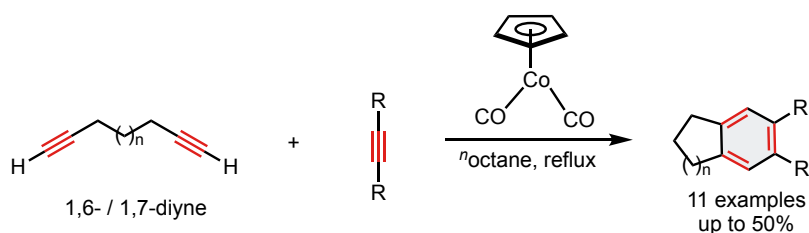
1959年に Hübelerらは、 $[\text{Co}(\text{CO})_4]_2\text{Hg}$ 触媒を用いるフェニルアセチレン類の自己三量化反応を報告した (Scheme 3.1.1)^[4]。



Scheme 3.1.1. $[\text{Co}(\text{CO})_4]_2\text{Hg}$ catalyzed [2+2+2] cycloaddition of diarylacetylenes.

本触媒反応系は、Co 触媒を用いたアセチレン類の [2+2+2] 付加環化反応として最も初期の報告例であり、種々のアルキル基をもつ内部アルキンに適用できる。特にジフェニルアセチレンおよび 4-クロロフェニル基を有するジアリールアセチレンにも適用でき、それぞれヘキサアリールベンゼンを高収率で与える。一方で、反応の進行に 100 °C 以上の高温条件を必要とし、原料錯体に含まれる Hg を反応後に除去する必要がある。Hg を含まない $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ や Fe 触媒等を用いた場合にも、高い収率で付加環化生成物を与えるが、反応の進行には 300 °C 程度の高温条件を必要とすることが報告されている。

その後、1974年に Vollhardtらは、 $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ 錯体触媒を用いる 1,6-ジインまたは 1,7-ジインと内部アルキンによる [2+2+2] 付加環化反応を報告した (Scheme 3.1.2)^[5]。



Scheme 3.1.2. $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ catalyzed [2+2+2] cycloaddition of 1,n-diynes and internal alkynes.

この触媒反応系では容易に入手、調製可能な 1,6 または 1,7-ジインと内部アルキンから高効率的に [5,6] 縮環構造を構築できる。ジインに置換基を導入した基質は検討がなされていないが、アルキル基やアリール基等の種々の置換基をもつ内部アルキンへ適用できることがわかっている。一方で、ジフェニルアセチレンを用いた検討では収率が大幅に低下することが報告されており、基質適用範囲に制限が存在する。

$\text{CpCo}(\text{CO})_2$ 錯体は今もなお用いられる高活性触媒であり、紫外光照射することで触媒活性が向上することが知られる。またカルボニル配位子に代え、オレフィン配位子を有する $\text{CpCo}(\text{olefine})_2$ が開発され、触媒活性が大きく向上することが知られている。上記の Co 触媒に加え、 CoX_2 (X=halide) 触媒と当量の金属還元剤、(ビス)ホスフィン配位子や NHC 配位子を用いる反応系が知られ、これまでに種々の付加環化反応が開発されている^[6]。

Co 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応は、用いる触媒によって反応機構が異なることが知られる。以下に、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ および $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ を用いる触媒反応において提唱されている反応機構を示す。

1999 年に Spicer らは、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 錯体を用いる触媒反応系に対する実験的反応機構解析を行い、以下の反応機構を提唱した (Figure 3.1.4)^[7]。

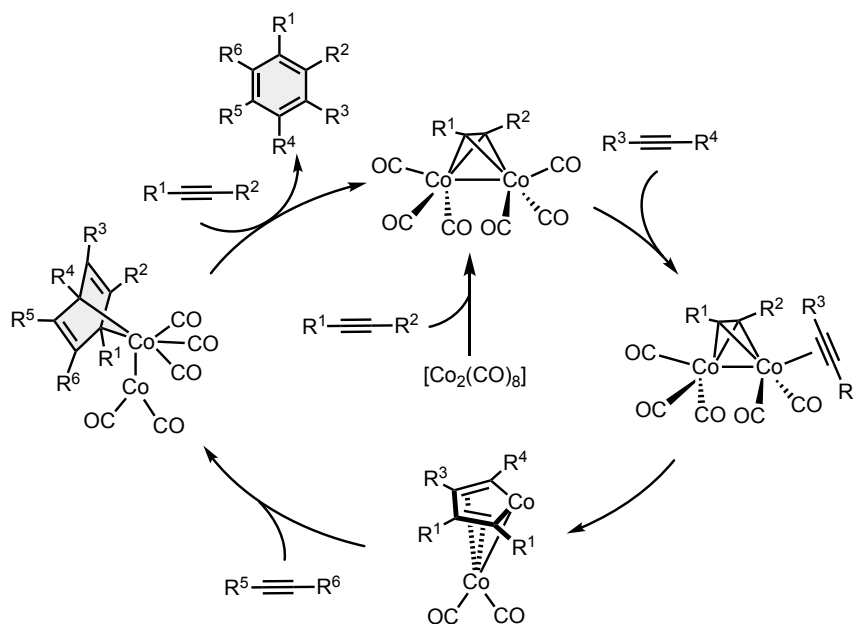


Figure 3.1.4. Reaction mechanism of $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ catalyzed [2+2+2] cycloaddition.

原料錯体である $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 錯体上のカルボニル配位子が解離して生じる空配位場に、アルキンが配位することで Co -アルキン配位錯体を形成する。さらにカルボニル配位子が解離して生じる配位不飽和種に、アルキンが速やかに配位した後、酸化的環化反応によりコバル

タシクロペンタジエンが生じる。この中間体からカルボニル配位子と 3 分子目のアルキンが配位子交換し、つづいて [4+2] 環化反応が進行することで、環化付加生成物を生じる。

一方で、 $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応系は、五員環コバルタサイクルを経由する、最も一般的な反応機構で進行する (Figure 3.1.5)^[8]。

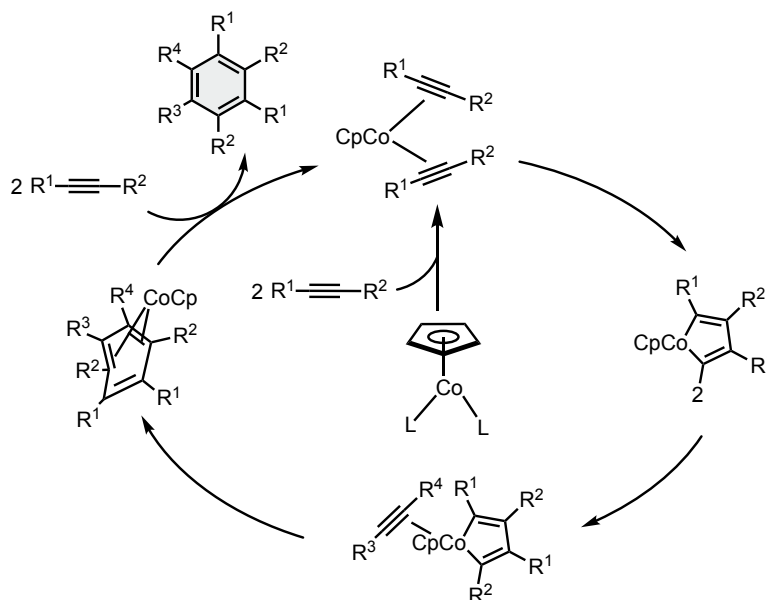
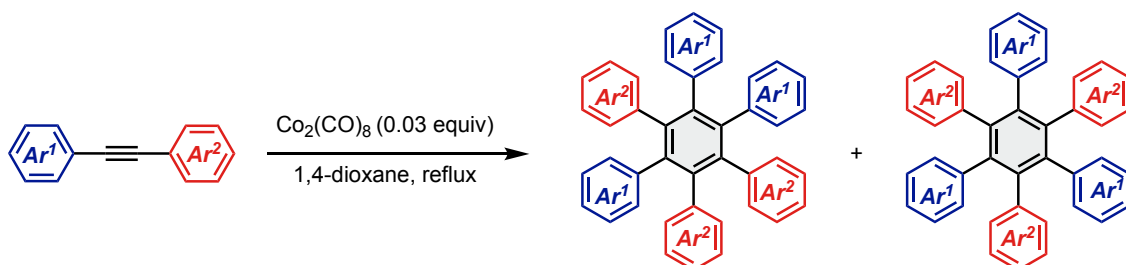


Figure 3.1.5. Proposed reaction mechanism of Cp-Co complex catalyzed [2+2+2] cycloaddition.

一般に Co 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応は、上記反応機構で進行することが多く、これに立脚した触媒反応設計が多数報告されてきた。上述した 1959 年の Hübeler らの触媒反応設計は、Co 触媒によるジフェニルアセチレン類の [2+2+2] 付加環化反応として最も先駆的な報告例であるが、反応終了後に Hg の処理を必要とする。

それに対し、2017 年に Chen らは $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 触媒を用い、1,4-ジオキサン中で加熱還流する条件下で、非対称なジアリールアルキンの [2+2+2] 付加環化反応を報告した (Scheme 3.1.3)^[9]。



Scheme 3.1.3. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -catalyzed [2+2+2] cycloaddition of the asymmetric diarylacetylenes.

本触媒反応系は、種々の電子的および立体的性質を示すジアリールアルキンへ適用でき、反応の位置選択性は末端アリール基上の置換基に依存し、両アリール基に電子豊富かつ立体的に嵩高いアルコキシ基をもつ場合において 1,3,5-位置異性体が選択的に得られる。一方で、フルオロ基やブロモ基、エステル等を導入したアリール基を有する基質では、生成物は 1,3,5-位置異性体と 1,2,4-位置異性体の混合物として得られる (Figure 3.1.6)。このように、ジアリールアルキンの環化付加反応において位置選択性を制御し、ヘキサアリールベンゼンを合成した例はほとんど報告されていない。

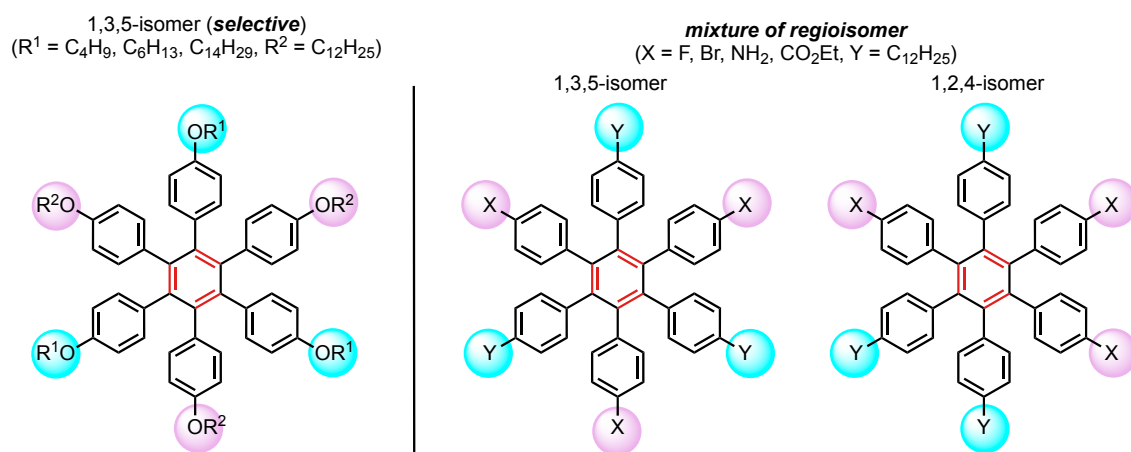


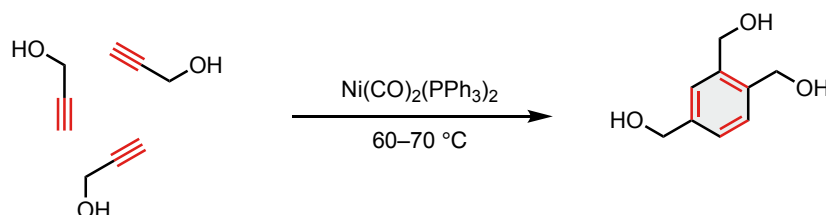
Figure 3.1.6. Regioselectivity of [2+2+2] cycloaddition with asymmetric diarylacetylenes.

このように Co 触媒を用いるジアリールアルキンの [2+2+2] 付加環化反応は、古くから報告されているが、高温条件等の過酷な反応条件を用いるものに限られる。また 2 種類以上の基質を用いた場合の反応の位置選択性も乏しく、所望の異性体を選択的に得ることが困難である。

Co 触媒と同様に、Ni 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応も古くから研究され、種々の触媒系が開発されてきた。

(2) ニッケル (Ni) 触媒を用いた [2+2+2] 付加環化反応

1948 年に Reppe らは、 $Ni(CO)_2(PPh_3)_2$ 錯体触媒を用いるプロパルギルアルコールの自己三量化反応を報告した (Scheme 3.1.4)^[1]。



Scheme 3.1.4. Ni-catalyzed [2+2+2] cycloaddition.

本報告を皮切りに、種々のホスフィン配位子、窒素系配位子や NHC 配位子を用いる触媒系が開発され、末端アルキンだけでなく種々の内部アルキンに対し基質適用範囲が拡大されている。以下にこれまで報告されている主な触媒系を示す^[10]。

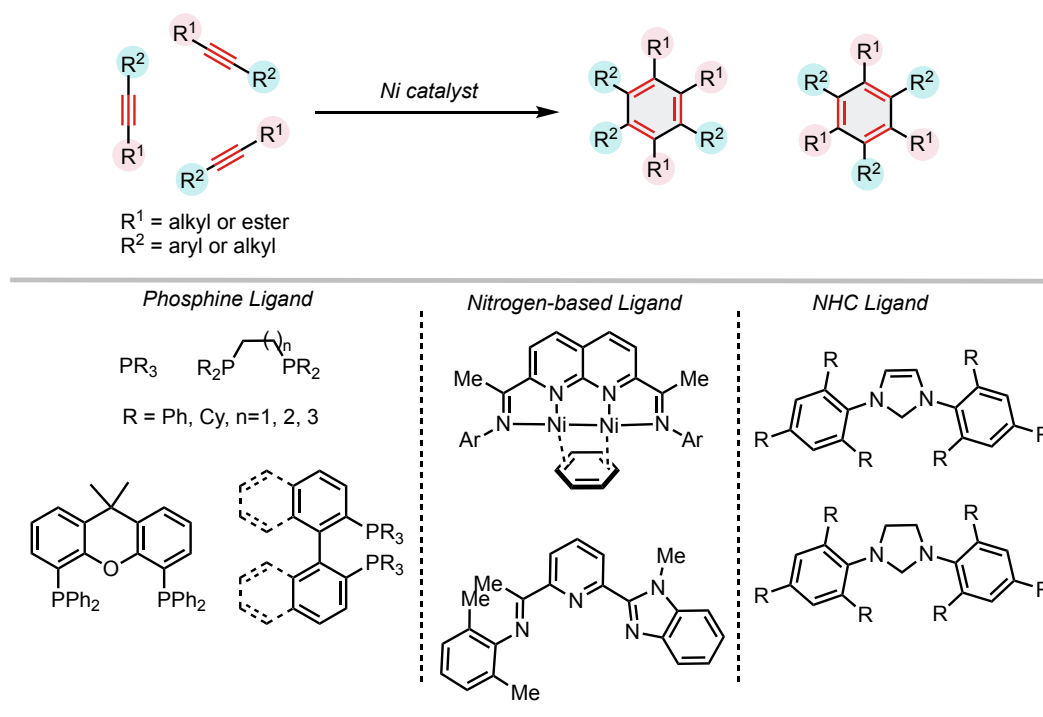


Figure 3.1.7. Catalytic systems for Ni-catalyzed [2+2+2] cycloaddition.

Ni 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応は、一般に酸化的環化反応により五員環メタラサイクルを形成した後、アルキンの配位挿入または Diels-Alder 型 [4+2] 環化機構で進行すると考えられている (Figure 3.1.8)^[10]。

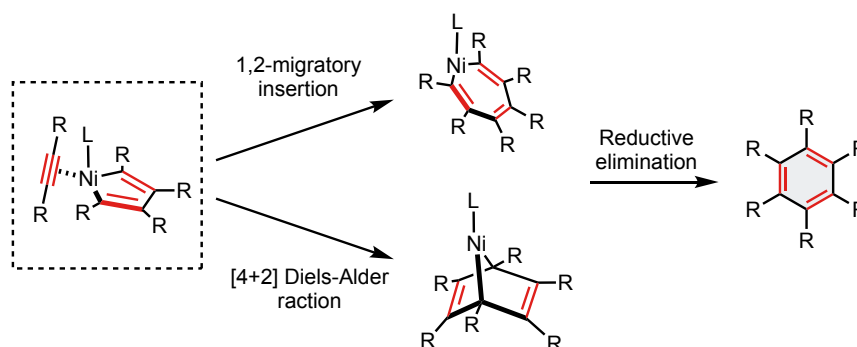
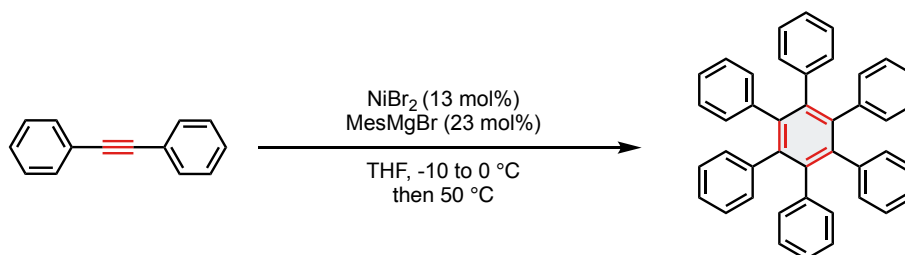


Figure 3.1.8. Proposed reaction mechanism of Ni catalyzed [2+2+2] cycloaddition.

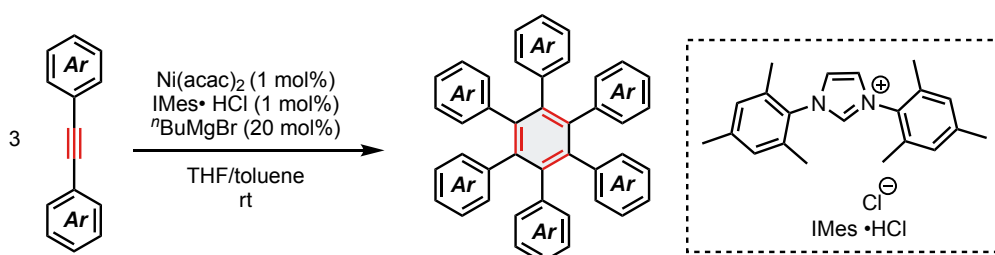
1960年に筒井らは、Ni 触媒と Grignard 試薬を用いたジフェニルアセチレンの自己三量化反応を報告している (Scheme 3.1.5)^[11]。



Scheme 3.1.5. Ni-catalyzed [2+2+2] cycloaddition with diphenylacetylenes.

本反応は、Ni 触媒を用いるジフェニルアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応として最も先駆的な報告である。しかし、Ni 触媒の添加量が多く、ジフェニルアセチレン以外の基質へ適用されていない。

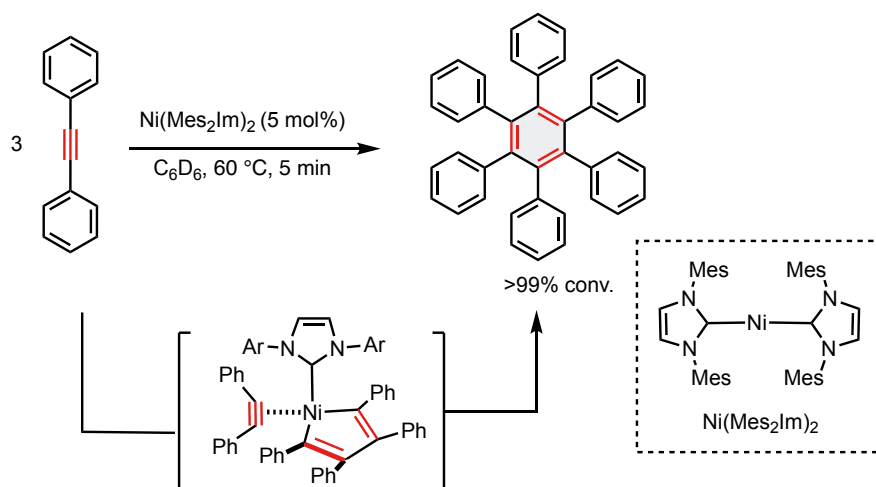
そこで 2017 年に Hor らは、NHC 配位子と Ni 触媒を用いる触媒系を開発し、種々のジアリールアルキンの自己三量化反応が、室温で進行することを報告している (Scheme 3.1.6)^[12]。



Scheme 3.1.6. Ni-catalyzed [2+2+2] cycloaddition with diarylacetylenes.

実験的手法を用いた詳細な反応機構解析から、アルキルグリニヤール試薬が還元剤および塩基として作用し生成する IMes-Ni(0) 種が、反応活性種となり環化付加反応が進行することが示唆されている。本触媒系は、触媒量のグリニヤール試薬を用いるものの、種々のジアリールアルキンの [2+2+2] 付加反応が室温、かつ高収率で進行する極めて稀な報告例である。

また 2021 年に Radius らは、NHC 配位子を有する Ni 触媒を用いるジフェニルアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応を報告している (Scheme 3.1.7)^[13]。

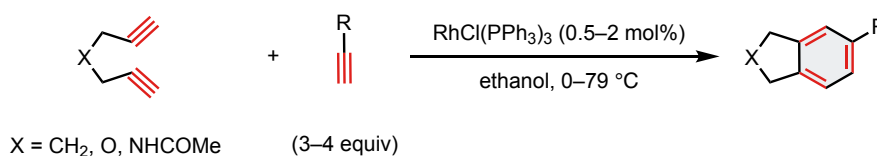


Scheme 3.1.7. [2+2+2] cycloaddition with diarylacetylenes catalyzed by Ni-NHC ligand system.

実験および理論計算による反応機構解析から、NHC 配位子の解離段階が律速段階であることが示唆されている。また本触媒反応系では、嵩高く電子供与性の大きな NHC 配位子を用いることで、酸化的環化反応が促進されていると考えられる。

(3) ロジウム (Rh) 触媒による [2+2+2] 付加環化反応

Rh 錯体を用いる [2+2+2] 付加環化反応は、1974 年に Müller らによつてはじめて報告された。本報告は、当量の Wilkinson 錯体を用い、種々の 1,*n*-ジイン (*n* = 4-7) と末端アルキンから環状分子を合成した先駆的な報告例である^[14]。その後、1982 年に Grigg らによつて 1,6-ジインと末端アルキンによる 触媒的 [2+2+2] 付加環化反応が報告された (Scheme 3.1.8)^[15]。



Scheme 3.1.8. [2+2+2] cycloaddition catalyzed by Wilkinson's catalyst.

本反応系では末端アルキンの自己三量化反応は進行せず、化学選択的に 1,6-ジインとアルキンの交差反応が高収率で進行する。これは Rh 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応として最も先駆的な報告例であり、これを皮切りとして末端アルキンおよび内部アルキンを用いる種々の触媒反応系が報告されてきた。以下に [2+2+2] 付加環化反応に用いられた Rh 触媒を示す (Figure 3.1.8)^[16]。

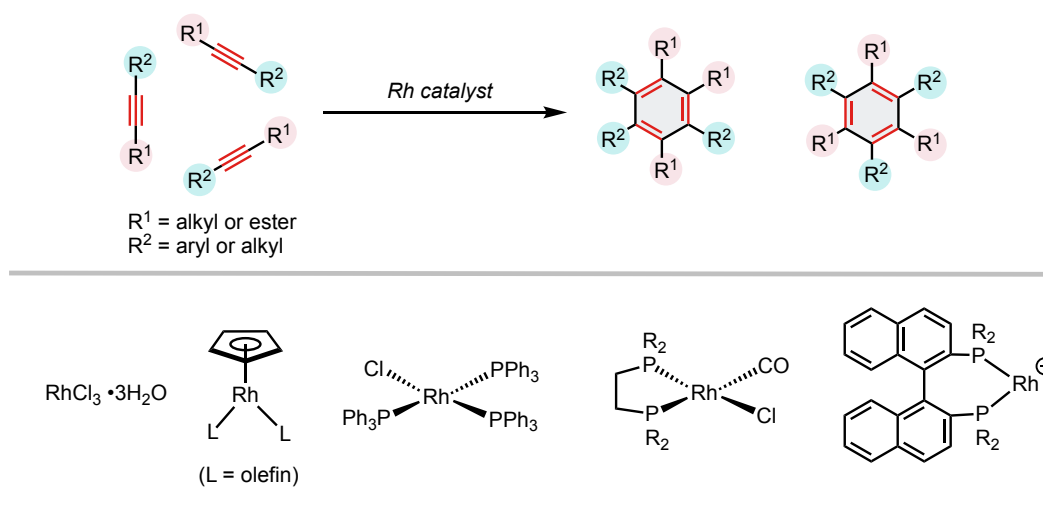


Figure 3.1.8. Catalytic systems for [2+2+2] cycloadditions.

これらの Rh 触媒を用いる [2+2+2] 付加環化反応は、一般に五員環メタラサイクルを経由する反応機構で進行すると考えられている (Figure 3.1.9)^[2]。

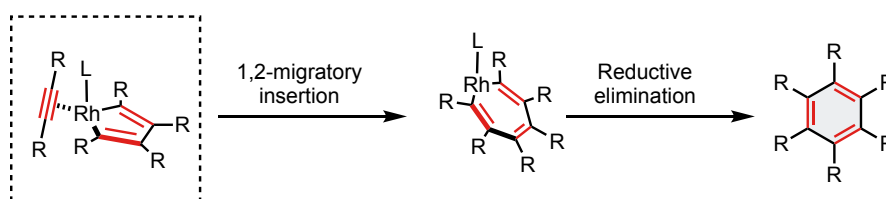
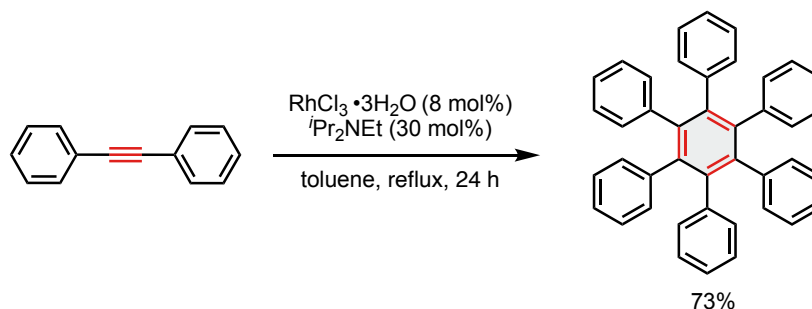


Figure 3.1.9. Proposed reaction mechanism of Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition.

2007年に田中らは、 $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ 触媒を用いるジフェニルアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応を報告している (Scheme 3.1.9)^[17a]。



Scheme 3.1.9. $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ -catalyzed [2+2+2] cycloaddition with diphenylacetylenes.

Rh 触媒とともに用いている第三級アルキルアミンが、Rh(III) 種を Rh(I) 錯体へと還元し、Rh(I)-アミン配位錯体を活性種として生じる機構で反応が進行すると考えられている。この Rh(I)-アミン配位錯体において、電子豊富な Rh(I) 中心からアルキンへの逆供与が強

く働くことで酸化的環化が促進され、ロダシクロペンタジエンが形成されると考えられている。また 2008 年に田中らは、同触媒反応設計を用いてジチエニルアセチレンを用いるヘキサチエニルベンゼンの合成反応も報告している^[17b]。

上述したジアリールアルキンを用いる触媒的 [2+2+2] 付加環化反応は、容易に調整可能なジアリールアルキンから高効率的にヘキサアリールベンゼン骨格を構築する強力な手法である。特に非対称ジアリールアルキンを用い、位置選択的に反応が進行する触媒系を開発できれば、所望の位置に官能基を有するヘキサアリールベンゼンおよびヘキサベンゾコロネンの高効率的な合成手法となる。しかし、既存の非対称ジアリールアルキンへ適用されている触媒反応系では、立体的に嵩高く電子豊富なアリール基を有する内部アルキンにおいて特異的に 1,3,5-位置異性体を選択的に与えるが、その他の基質では生成物が位置異性体の混合物となる。このように非対称な基質の自己三量化反応、または複数種類の基質による交差付加環化反応において、位置および化学選択性を制御することは困難であることが知られる。この選択性を制御するには、従来のアルキン 3 成分による完全分子間反応ではなく、アルキン 2 成分を架橋したジインを用いる「部分的な分子間反応」とする手法が有効と考えられる。

3-1-2. 1,7-ジインと内部アルキンによる [2+2+2] 付加環化反応

分子内に三重結合を 2 つ有するジインと内部アルキンによる 2 成分型の分子間 [2+2+2] 付加環化反応では、位置および化学選択性を容易に制御できると予想される。これはジインが内部アルキンより酸化的環化反応に対し高反応性を示し、選択的にメタラサイクルを形成できることに起因する。さらに、この反応形式ではアリール基が導入される位置は基質設計段階で制御できるため、位置選択的に反応が進行することが期待される (Figure 3.1.10)。

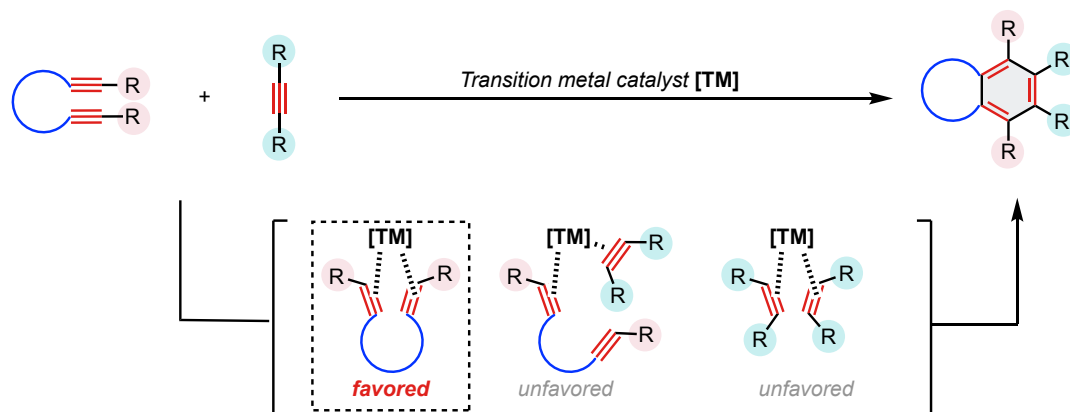
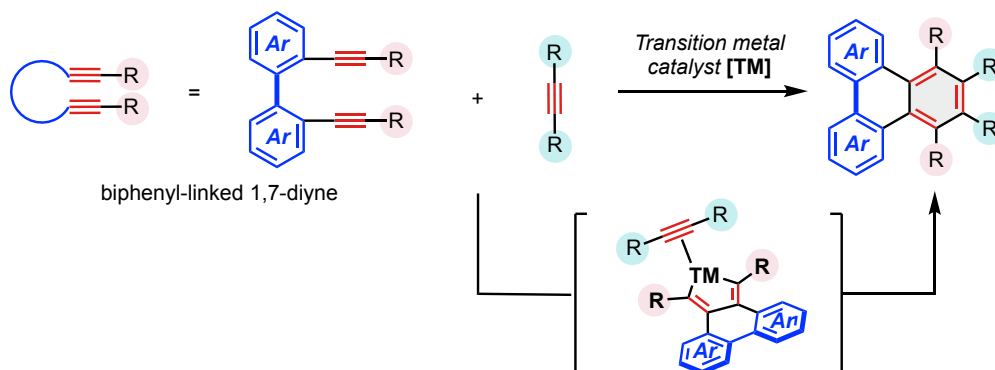


Figure 3.1.10 Partially intramolecular [2+2+2] cycloaddition with diene and alkyne.

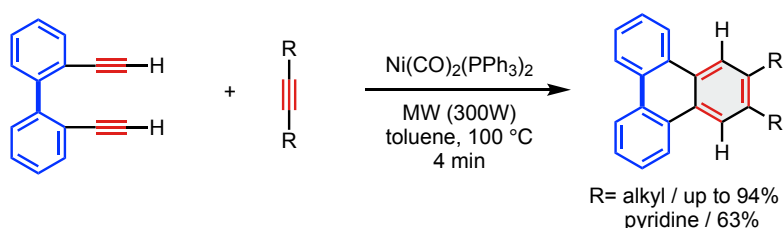
ジインを用いる 2 成分型 [2+2+2] 付加環化反応において、ジインとしてビフェニル架橋型 1,7-ジインを用いることでトリフェニレン骨格を一挙に構築できる。本反応において、末

端にアリール基を有するアルキン ($R=Ar$) へ適用できれば、4つのアリール基を位置および化学選択的に導入したトリフェニレン (ヘキサアリールベンゼン骨格) の構築法となる (Scheme 3.1.10)。



Scheme 3.1.10. Partially intramolecular [2+2+2] cycloaddition with biphenyl-linked diynes and alkynes.

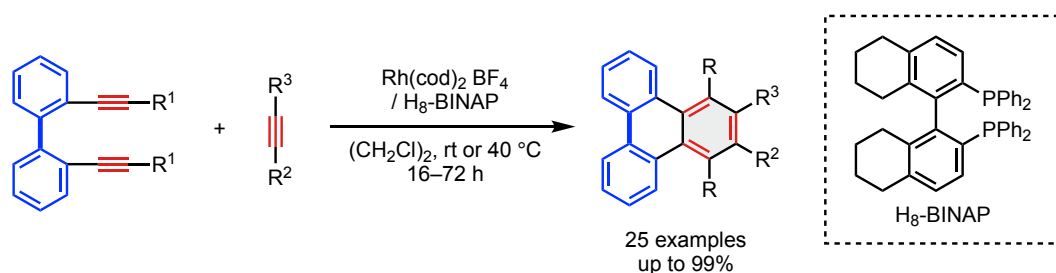
1,7-ジインとアルキンの [2+2+2] 付加環化反応は、2008 年に Deiters らによって初めて報告された。著者らは Ni 触媒を用い、末端に置換基をもたないビフェニル架橋型 1,7-ジインと内部アルキンによる [2+2+2] 付加環化反応を報告している (Scheme 3.1.11)^[18]。



Scheme 3.1.11. Ni-catalyzed [2+2+2] cycloaddition with 1,7-diynes and alkynes under microwave irradiation.

本反応は、内部アルキンとして種々のアルキル基やピリジル基へと適用できるが、microwave 照射下、高温条件という過酷な反応条件を必要とする。加えて、内部アルキンとしてピリジル基 ($R = \text{pyridine}$) を有する基質を用いた場合は特異的に反応が進行するが、単純なアリール基へは適用されていない。加えて、1,7-ジインとして末端アルキン限定的であり、ヘキサアリールベンゼン骨格の構築はできていない。

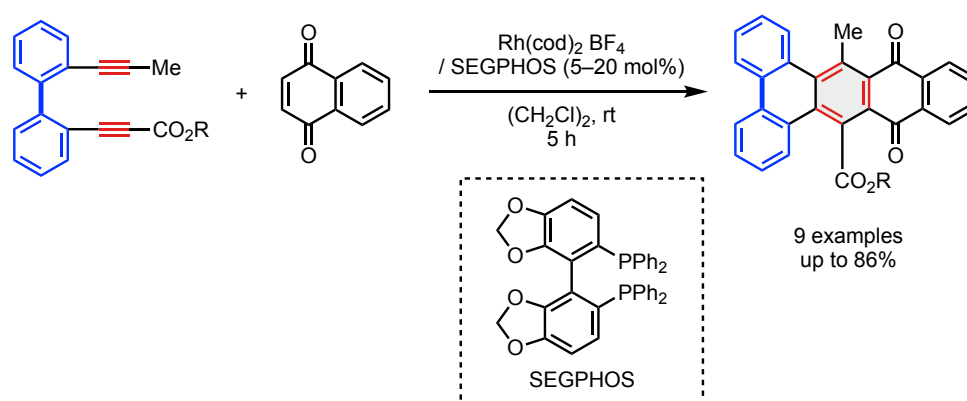
一方で当研究室において、これまで 1,7-ジインとアルキンの触媒的 [2+2+2] 付加環化反応を報告してきた。2013 年に当研究室の村山は、カチオン性 Rh 錯体-ビスホスフィン配位子を用いる触媒反応系において、ビフェニル架橋型 1,7-ジインと内部アルキンによるトリフェニレン骨格の合成反応を報告している (Scheme 3.1.12)^[19]。



Scheme 3.1.12. Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of biphenyl-linked diynes and alkynes.

本反応系は、Deiters らによる microwave 照射下で Ni 触媒を用いる触媒系とは異なり、付加環化反応が室温から 40 °C という極めて温和な反応条件にて進行する。一方で、1,7-ジインの末端置換基として H または Me のみ許容され、ヘキサアリールベンゼン骨格の合成は達成できていない。

さらに 2018 年に当研究室の會田は、ビフェニル架橋型 1,7-ジインとアントラキノンの [2+2+2] 付加環化反応を報告した (Scheme 3.1.13)^[20]。



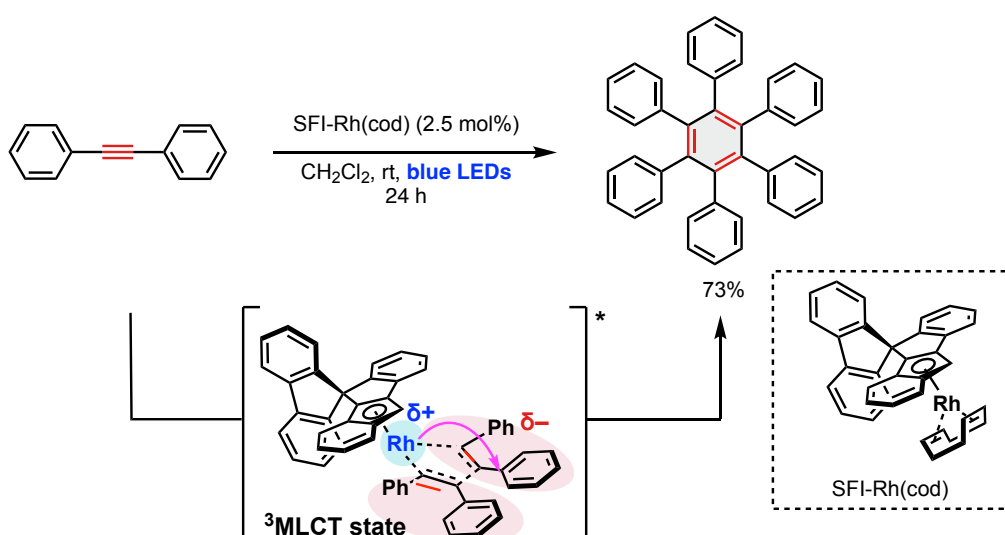
Scheme 3.1.13. Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of biphenyl-linked diynes and alkenes.

本報告では末端にエステルやアルキル基等の幅広い置換基を有する 1,7-ジインに対して適用可能であることが示されているが、末端にアルキル基やフェニル基のような置換基を導入した場合は、80–130 °C の高温反応条件を必要とする。このように反応の進行に過酷な反応条件を必要とするうえ、1,7 ジインの両末端にアリール基を導入した例は報告されていない。

上述のように、既存の 1,7-ジインとアルキンによる触媒的 [2+2+2] 付加環化反応は、ジインおよびアルキンの両末端に立体障害の小さな置換基を有する基質にのみ適用されている。内部アルキンに関して、ピリジン等の電子不足ヘテロアリール基は特異的に反応が進行するものの、全ての末端置換基をアリール基とした例は報告されていない。

以上より、両末端にアリール基を有する内部アルキンは、[2+2+2] 付加環化反応への反応性が乏しく、反応の進行には高温反応条件または高反応性金属試薬を必要とする。さらに、両末端に嵩高い置換基を有するビフェニル架橋型 1,7-ジインを用いた触媒的 [2+2+2] 付加環化反応は報告されておらず、従来の触媒系を適用できない高難易度分子変換であると考えた。

このような背景のもと、当研究室の大内は、スピロ中心を導入したインデニル (SFI) 配位子を有する Rh(I) 錯体触媒 (SFI-Rh(cod)) を開発した (Scheme 3.1.14) [21]。さらに、この Rh(I) はジフェニルアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応に対し、青色光照射下で高い触媒活性を示すことが見出されていた。



Scheme 3.1.14. [2+2+2] cycloaddition of diphenylacetylenes catalyzed by SFI-Rh(cod).

ジフェニルアセチレンに対し SFI-Rh(cod) 触媒を 2.5 mol% 用い、青色光照射することで、室温という温和な反応条件にてヘキサアリールベンゼンを高収率で与えることがわかっていった。この触媒反応系では、ジフェニルアセチレンを用いた場合のみ円滑に反応が進行するが、基質一般性が乏しく、末端アリール基に置換基を導入すると大きく収率が低下する。また本反応に対して詳細な反応機構解析は行われていないが、初期的な理論計算により、ジフェニルアセチレン 2 分子の酸化的環化反応が律速段階であることがわかっている。また SFI-Rh-アルキン配位錯体が青色光を吸収し、励起状態を形成することで電子不足な Rh 中心が生じ、酸化的環化反応が促進されると考えられていた。

そこで著者は、ジフェニルアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応に高い触媒活性を示す本触媒系を用いれば、未だ報告されていないビフェニル架橋型 1,7-ジインとジアリールアセチレンとの交差 [2+2+2] 付加環化反応が進行するのではないかと期待し、本研究に着手した。

[References]

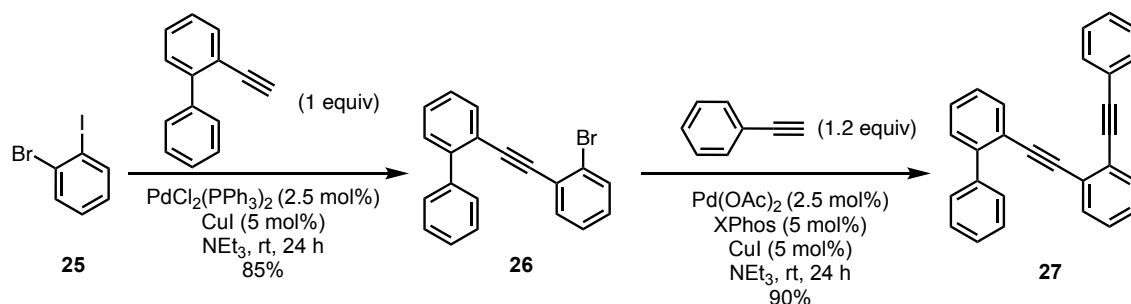
- [1] Reppe, W.; Sweckendiek, W. J. Cyclisierende Polymerisation von Acetylen. III Benzol, Benzolderivate und hydroaromatische Verbindungen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104.
- [2] Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Solà, M. Mechanistic Studies of Transition-Metal-Catalyzed 2 + 2+2 Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1894–1979.
- [3] (a) Vij, V.; Bhalla, V.; Kumar, M. Hexaarylbenzene: Evolution of Properties and Applications of Multitalented Scaffold. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9565–9627.
- [4] Hübel, W.; Hoogzand, C. Die cyclisierende Trimerisierung von Alkinen mit Hilfe von Metallcarbonyl-Verbindungen. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 103–115.
- [5] Vollhardt, K. P. C.; Bergman, R. G. One-step synthesis of benzocyclobutenes involving cooligomerization of linear mono- and diacetylenes catalyzed by η^5 -cyclopentadienylcobalt dicarbonyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4996–4998.
- [6] Gläsel, T.; Baumann, B. N.; Hapke, M. Cobalt catalysts for [2 + 2+2] cycloaddition reactions: Isolated precatalysts and in situ generated catalysts. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 3727–3745.
- [7] Baxter, R. J.; Knox, G. R.; Moir, J. H.; Pauson, P. L.; Spicer, M. D. Formation of Arenes and of Tetracarbonyl(hexatrienediyl)dicobalt (“Flyover”) Complexes from $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. *Organometallics* **1999**, *18*, 206–214
- [8] (a) Xu, R.; Winget, P.; Clark, T. The Cyclooligomerisation of Acetylene at Metal Centers. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 2874–2883. (b) Dahy, A. A.; Koga, N. Theoretical Study on the Transformation of Bis(Acetylene)cobalt to Cobaltacyclopentadiene and the Regioselectivity in this Transformation. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 781–791.
- [9] Wang, Y. I.; Hsu, W. L.; Ho, F. C.; Li, C. P.; Wang, C. F.; Chen, H. H. Efficient Regioselective Approach for Polysubstituted Benzene Derivatives by Intermolecular [2 + 2+2] Cyclotrimerization of Alkynes. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 7210–7216.
- [10] Chakraborty, R.; Ghosh, S. Ganesh, V. Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cyclotrimerization of Alkynes and Other Unsaturated Systems: A Literature Overview. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400801.
- [11] Tsutsui, M.; Zeiss, H. π -Complexes of the Transition Metals. XIII. Acetylenic Condensations on Nickel(II) and Chromium(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6255–6258
- [12] Xue, F.; Loh, Y. K.; Song, X.; Teo, W. J.; Chua, J. Y. D.; Zhao, J.; Hor, T. S. A. Nickel-catalyzed facile [2+2+2] cyclotrimerization of unactivated internal alkynes to polysubstituted benzenes. *Chem.—Asian J.* **2017**, *12*, 168–173.
- [13] Tendra, L.; Helm, M.; Krahfuss, M. J.; Kuntze-Fechner, M. W.; Radius, U. Case Study of N-(i)Pr versus N-Mes Substituted NHC Ligands in Nickel Chemistry: The Coordination and Cyclotrimerization of Alkynes at $[\text{Ni}(\text{NHC})_2]$. *Chemistry* **2021**, *27*, 17849–17861

- [14] Müller, E. The Diyne Reaction of 1,4-, 1,5-, 1,6-, and 1,7-Diyne via Transition Metal Complexes to New Compounds. *Synthesis* **1974**, 1974, 761–774.
- [15] (a) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. Rhodium catalysed [2 + 2+2] cycloadditions of acetylenes. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691–2692. (b) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. Rhodium-Catalysed [2+2+2] – Cycloadditions of Acetylenes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1357–1364.
- [16] Shibata, Y.; Tanaka, K. Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Alkynes for the Synthesis of Substituted Benzenes: Catalysts, Reaction Scope, and Synthetic Applications. *Synthesis* **2012**, 44, 323–350.
- [17] (a) Yoshida, K.; Morimoto, I.; Mitsudo, K.; Tanaka, H. RhCl₃/Amine-catalyzed Cyclotrimerization of Alkynes. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 998–999. (b) Yoshida, K.; Morimoto, I.; Mitsudo, K.; Tanaka, H. Facile Synthetic Procedure for and Electrochemical Properties of Hexa(2-thienyl)benzenes Directed Toward Electroactive Materials *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2363–2365.
- [18] McIver, A.; Young, D. D.; Deiters, A. A General Approach to Triphenylenes and Azatriphenylenes: Total Synthesis of Dehydrotylophorine and Tylophorine. *Chem. Commun.* **2008**, 101, 4750–4752
- [19] (a) Murayama, K.; Sawada, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. Synthesis of Triphenylene Derivatives by Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition: Application to the Synthesis of Highly Fluorescent Triphenylene-Based Long Ladder Molecules *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6202–6210.
- [20] (a) Aida, Y.; Shibata, Y.; Tanaka, K. Facile Synthesis of Dibenzotetracenedione Derivatives by Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition/Spontaneous Aromatization. *Chem.–Asian J.* **2019**, 14, 1823–1829.
- [21] Ouchi, S.; Inoue, T.; Nogami, J.; Nagashima, Y.; Tanaka, K. Design, synthesis and visible-light-induced non-radical reactions of dual-functional Rh catalysts. *Nature Synthesis* **2023**, 2, 535–547.

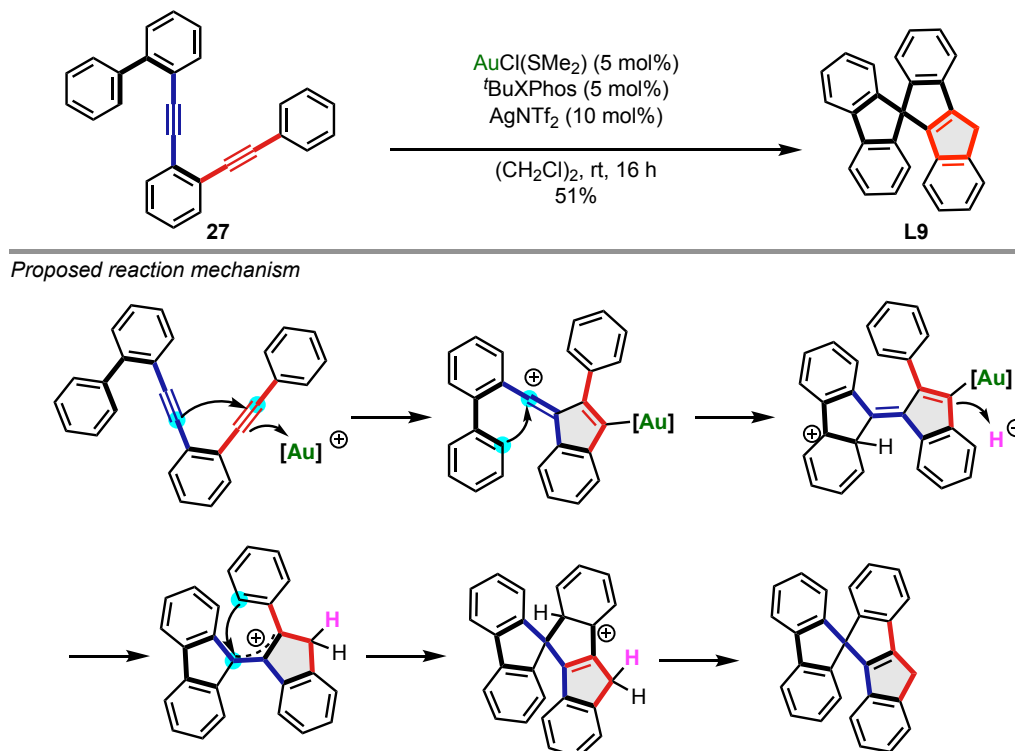
3-2. スピロフルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子および SFI-Rh(cod) 錯体の合成

先行研究に従い 5 種のスピロフルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子の合成を行った (Scheme 3.2.1-3.2.5)^[1]。

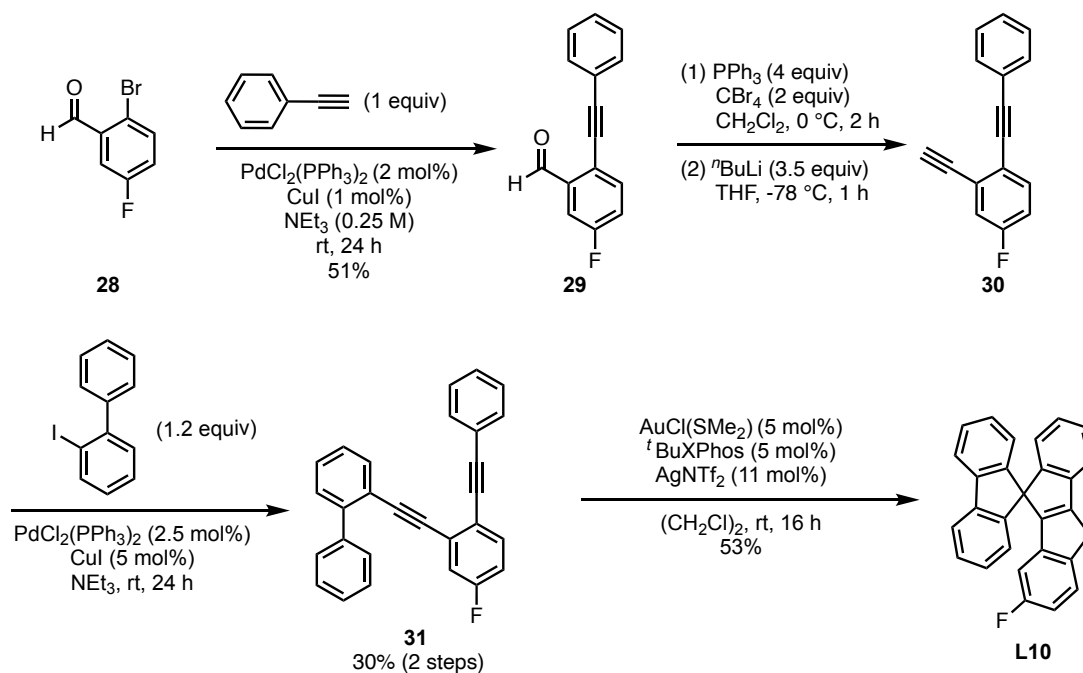
1-ヨード-2-ブロモベンゼン (**25**) を出発原料として、別途調製した 2-エチニルビフェニルとの菌頭カップリング反応によりブロモアレーン **26** を収率 85% で得た。これに対して、Pd(OAc)₂-XPhos 触媒を用いる菌頭カップリング反応を行うことで、環化反応前駆体 **27** を収率 90% にて得た (Scheme 3.2.1)。

Scheme 3.2.1 Synthesis of diyne **27**

27 に対して、当研究室で独自に見出した Au-^tBuXPhos 触媒による Friedel-Crafts 型環化反応を行うことで、配位子 **L9** を収率 51% で合成した (Scheme 3.2.2)。

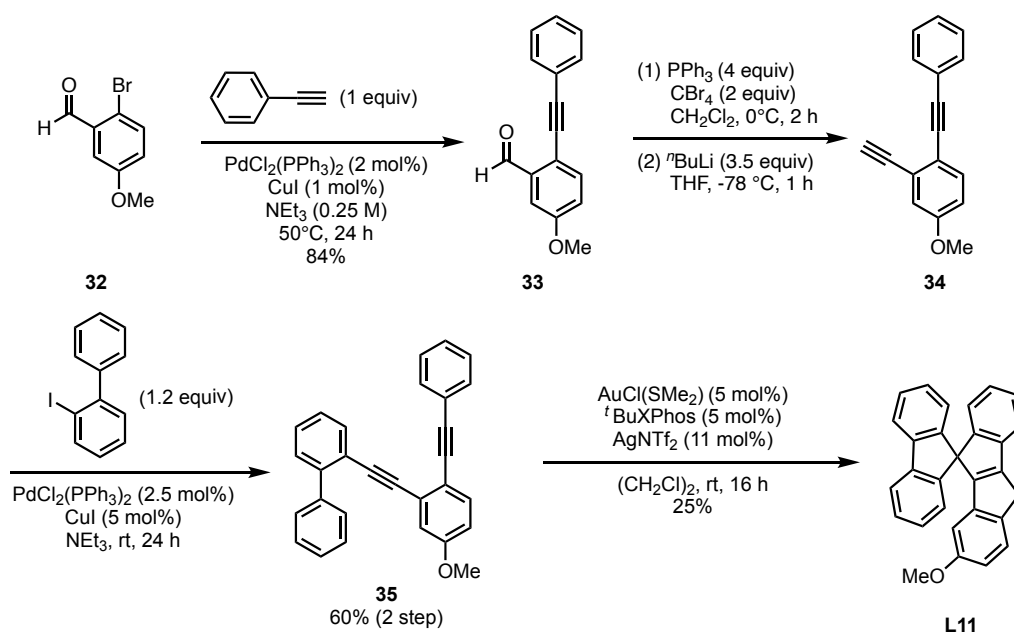
Scheme 3.2.2. Au(I) catalyzed Friedel-Crafts type cyclization of diyne **27** and reaction mechanism.

2-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド (**28**) を出発原料として、Pd 触媒を用いる菌頭カップリング反応により 5-メトキシ-2-(フェニルエチニル)ベンズアルデヒド (**29**) を収率 51% で得た。これに対し、PPh₃ および CBr₄ を作用させ、ジブロモオレフィン体へと誘導し、ⁿBuLi を用いる Corey-Fuchs アルキン合成条件に付すことで、末端アルキン **30** へと変換した。この末端アルキンに対して、Pd 触媒と 2-ヨードビフェニルを用いる菌頭カップリング反応により環化反応前駆体 **31** を収率 30% にて得た。上記と同様、**31** に対して Au(I) 触媒による環化反応を行い、インデニル骨格の 3' 位にフルオロ基を有する SFI 配位子 **L10** を収率 53% で得た (Scheme 3.2.3)。



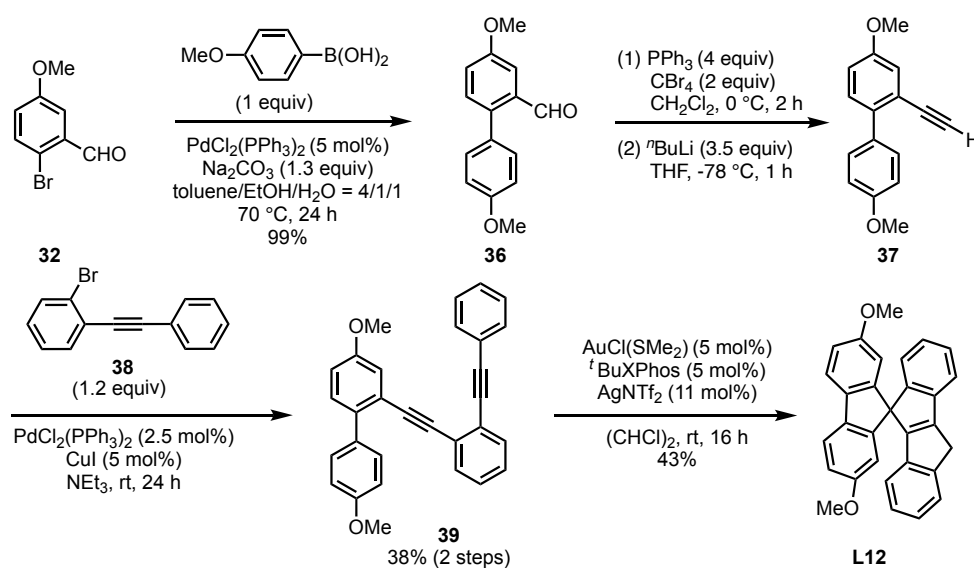
Scheme 3.2.3. Synthesis of SFI ligand **L10**.

28 に代え、2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (**32**) を出発原料として上記と同様の経路にて環化前駆体 **35** を収率 60% にて合成した。ジイン体 **35** に対して Au(I) 触媒による環化反応を行うことでインデニル部位に 3' 位にメトキシ基を有する SFI 配位子 **L11** を収率 25% で得た (Scheme 3.2.4)。



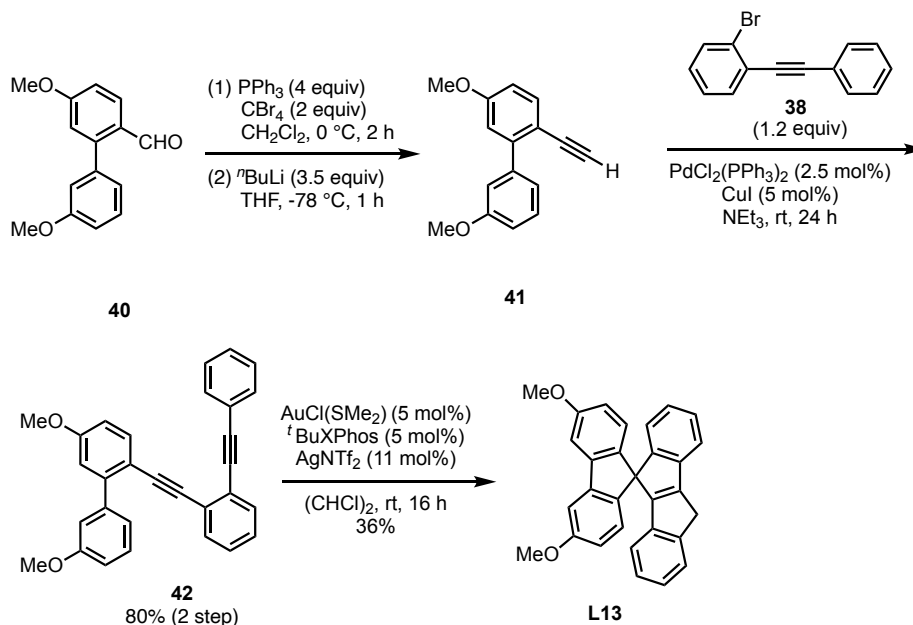
Scheme 3.2.4. Synthesis of SFI ligand L11.

2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (**32**) を出発原料にし、Pd 触媒を用いる鈴木-宮浦クロスカップリング反応により 2-ビフェニルカルボキシアルデヒド (**36**) を、ほぼ定量的に得た。これに対し、Corey-Fuchs アルキン合成反応によりアルデヒド部をアルキン **37** へと変換した。**37** と別途調製した 1-ブロモ-2-(フェニルエチニル)ベンゼン (**38**) を Pd(OAc)₂-Xphos を用いる菌頭カップリング反応に付すことで、環化反応前駆体 **39** を 38% にて得た。これに対して Au(I) 触媒による環化反応を行い、フルオレン骨格の 2 位および 7 位にメトキシ基をもつ SFI 配位子 **L12** を収率 43% で得た (Scheme 3.2.5)。



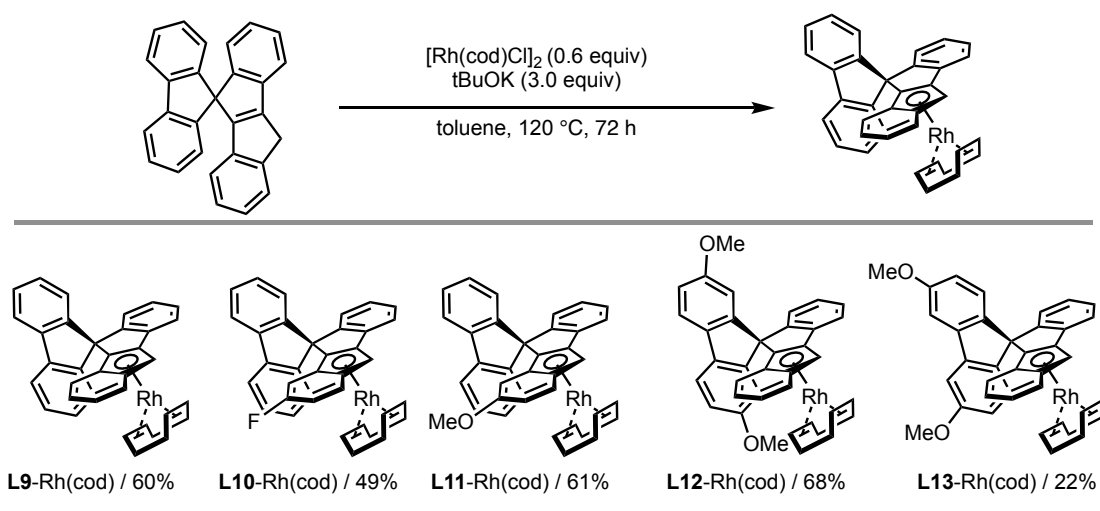
Scheme 3.2.5 Synthesis of SFI ligand L12.

アルデヒド **39** を原料とし、上記と同様の経路にて環化前駆体 **42** を合成した。さらに、ジイン **42** に対して Au(I) 触媒による環化反応を行うことで 3 位と 6 位にメトキシ基を有する SFI 配位子 **L13** を収率 36% にて合成した (Scheme 3.2.6)。



Scheme 3.2.6. Synthesis of SFI ligand **L13**.

以上で合成した SFI 配位子 **L9–L13** を用いて、Rh 錯体との錯形成により SFI-Rh(cod) 錯体の合成を行った (Scheme 3.2.6)。SFI 配位子に対し、3 当量の $t\text{BuOK}$ 存在下、0.6 当量の $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ を使い、トルエン中で 110°C に加熱する条件で錯形成を検討した (Scheme 3.2.7)。



Scheme 3.2.7. Synthesis of SFI-Rh(cod) complexes.

L13 を用いた場合では低収率となるが、インデニルおよびフルオレン部位に種々の置換基をもつ **SFI-Rh(cod)** 錯体を中程度から高収率で得た。

このように合成した **L9-Rh(cod)** は、 ^1H , ^{13}C NMR により同定した。また **L9-Rh(cod)** のベンゼン溶液にヘキサン蒸気を拡散させることにより単結晶が得られ、X 線構造解析で構造が確認できた (Figure 3.2.1)。

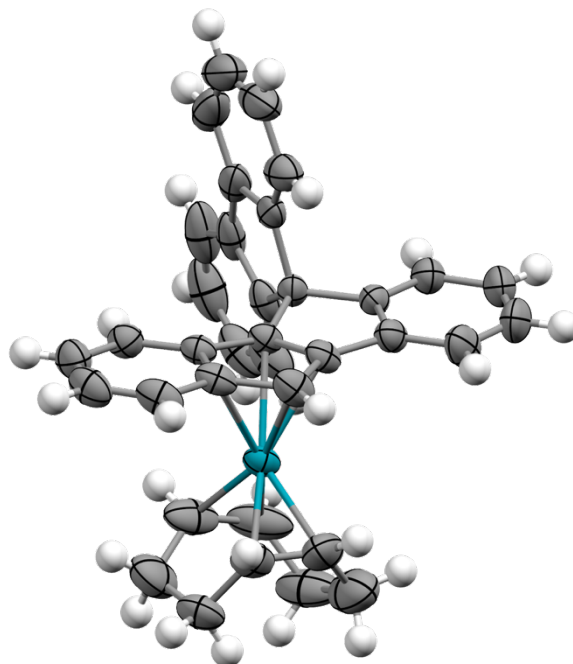


Figure 3.2.1. X-ray structure of **L9-Rh(cod)**.

次に Rh 錯体の光物性に関する知見を得るべく、SFI-Rh(cod) 錯体に対しジクロロメタン中 (1.0×10^{-5} (M)) で分光測定を行った (Figure 3.2.2)。

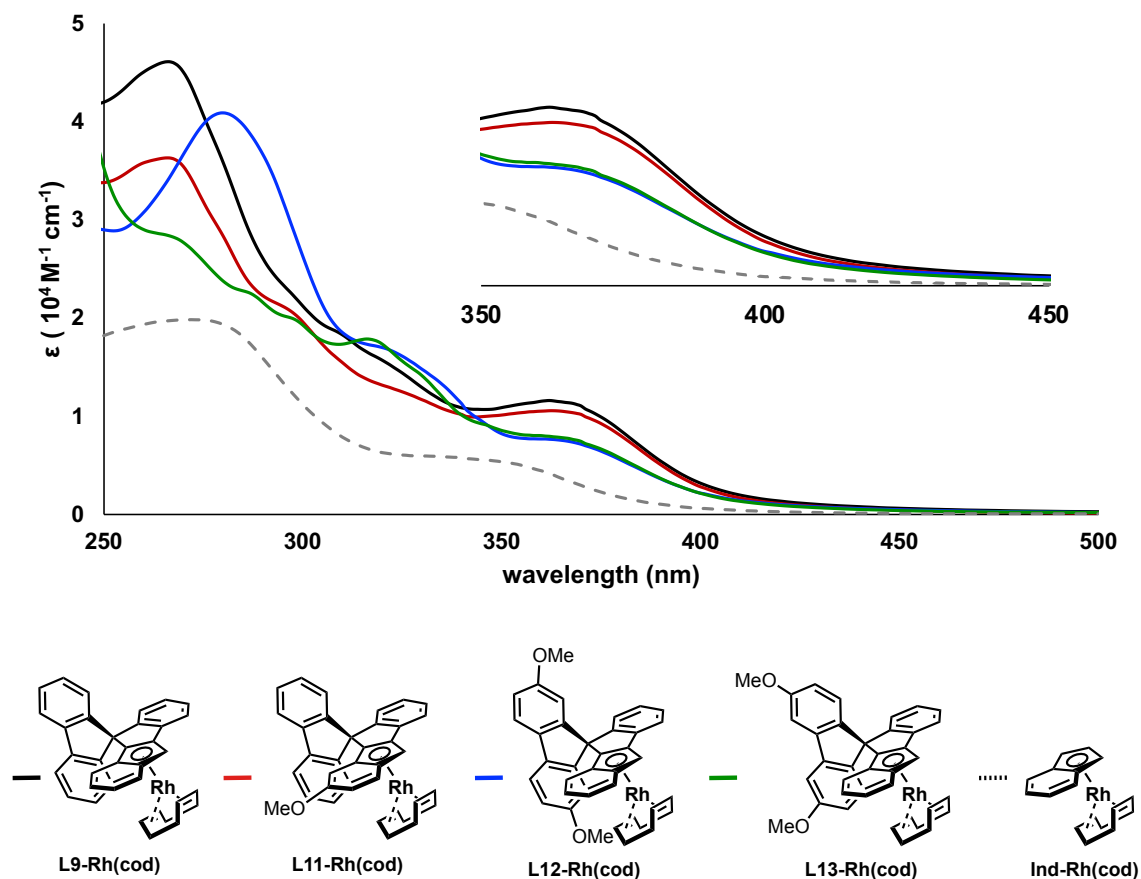


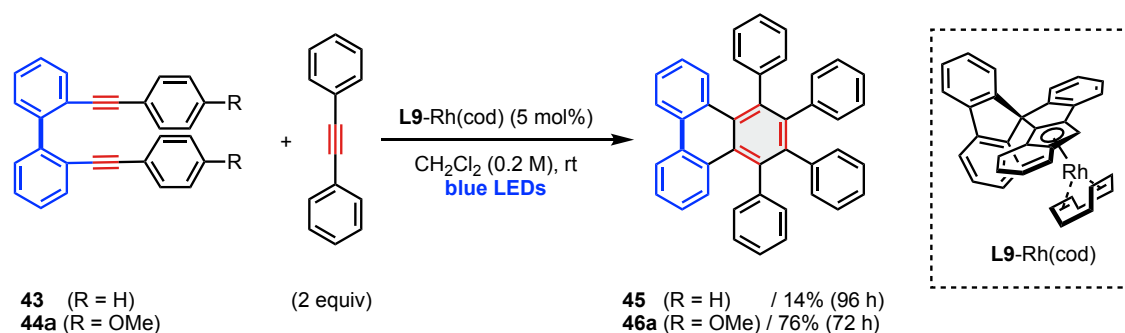
Figure 3.2.2. UV-vis spectra of SFI-Rh(cod) complexes.

吸収スペクトルの測定から、SFI-Rh(cod) 錯体は可視光領域にまで広がる幅広い吸収を示すことがわかった。また、インデニルおよびフルオレン骨格へ導入した置換基は、錯体の光物性に大きく寄与しないことがわかった。

以上で合成した SFI-Rh(cod) 錯体を用いて、ビフェニル架橋型 1,7-diyne とジフェニルアセチレンによる [2+2+2] 付加環化反応の検討を行った。

3-3. 1,7-ジインとジアリールアルキンによる [2+2+2] 付加環化反応: 反応条件検討

上記で合成した **L9-Rh(cod)** 錯体を 5 mol% 用いて、ビフェニル架橋型 1,7-ジインとジフェニルアセチレンによる可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応に対して基質スクリーニングを行った (Scheme 3.3.1)。

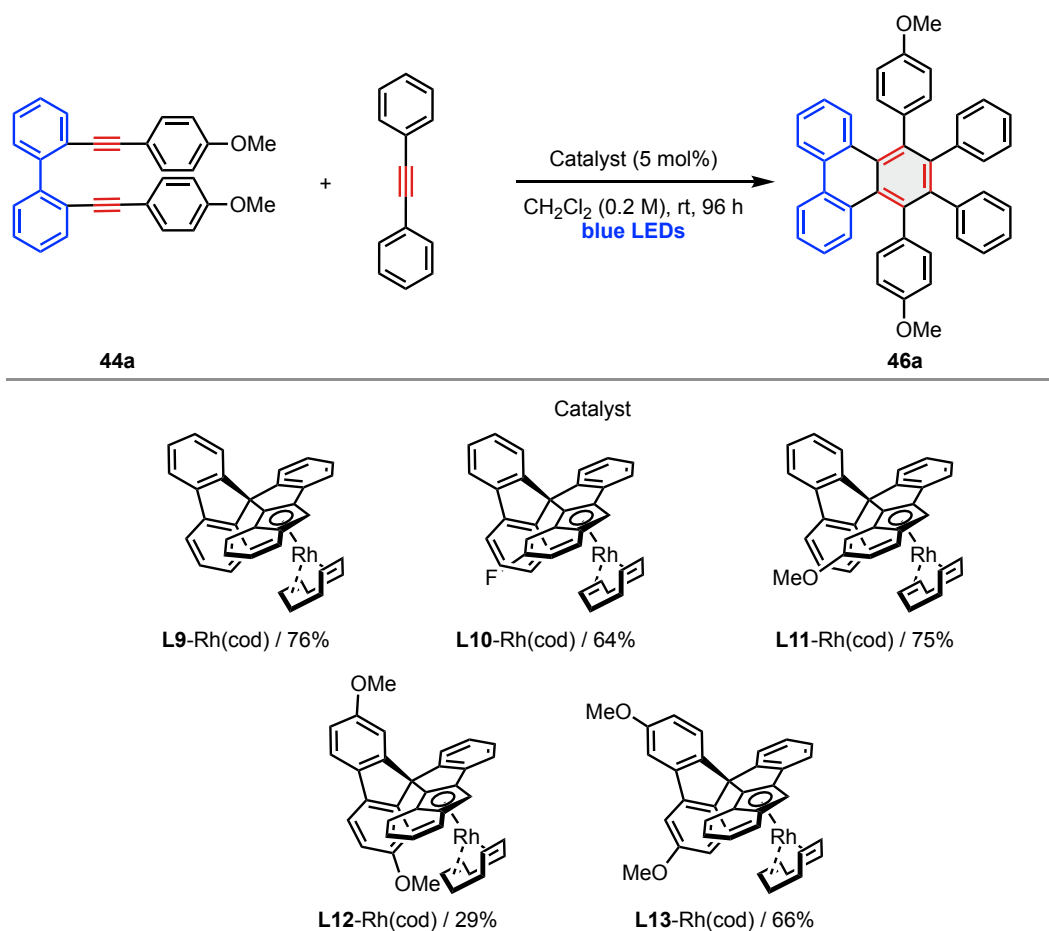


Scheme 3.3.1. Screening of biphenyl-linked 1,7-diynes for [2+2+2] cyclization.

末端にフェニル基を有するビフェニル架橋型 1,7-ジイン **43** に対して 2 当量のジフェニルアセチレンを用い、96 時間青色光を照射する反応条件で検討を行った (Scheme 3.3.1)。その結果、[2+2+2] 付加環化反応が低収率ながら進行し、トリフェニレン **45** を 14% の収率で得た。本反応では、1,7-ジインとジフェニルアセチレンのいずれも転化率が低く、1,7-ジインの自己二量化やジフェニルアセチレンの自己三量化はほとんど進行していなかった。そこで、Rh 中心に強固に配位できる電子豊富な 1,7-ジインを用いれば、反応が円滑に進行すると期待し、電子供与基を導入したジインを用いて検討を行った。置換基をもたない 1,7-ジイン **43** に代え、両末端のアリール基上にメトキシ基をもつ 1,7-ジイン (**44**) を用いて反応を行ったところ、青色光を 72 時間照射する条件で [2+2+2] 付加環化反応が円滑に進行することを見出し、収率 76% で所望の環化付加生成物 **46a** を得ることに成功した。

この基質をモデル基質として、触媒スクリーニングを行った (Table 3.3.1)。インデニル部位へフルオロ基やメトキシ基を導入した Rh 触媒 (**L10**, **L11**) では、**L9-Rh(cod)** 触媒と同程度の収率で付加環化反応が進行した。一方で、フルオレン骨格へメトキシ基を導入した **L12-Rh(cod)** では反応の収率が大幅に低下することがわかった。これは基質の 1,7-ジインと配位子上のメトキシ基との間に立体反発が生じ、触媒活性が低下したと考えている。また、スピロ-フルオレン骨格へメトキシ基を導入したことにより、配位子および Rh 中心が電子豊富となり、電子豊富な基質の配位が不利になるためであると考えている。以上の触媒スクリーニングより、**L9-Rh(cod)** 触媒を本反応における最適触媒として定めた。

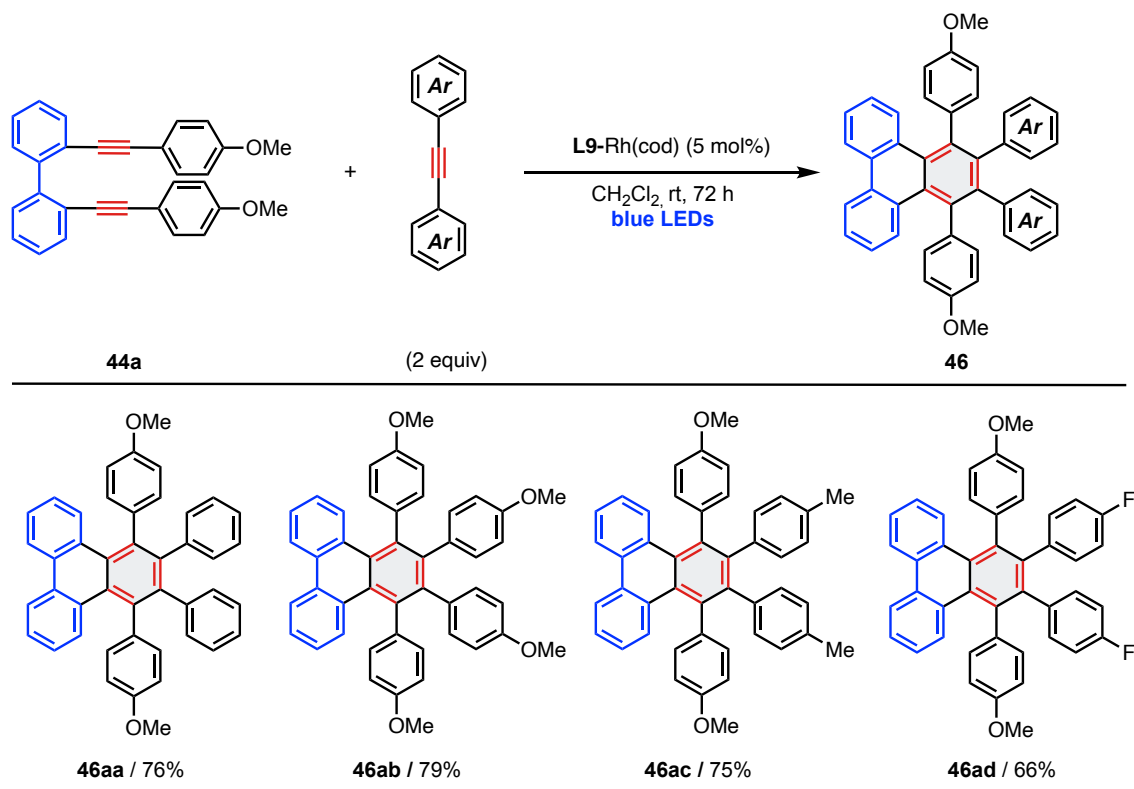
Table 3.3.1. Screening of SFI-Rh(cod) catalysts for [2+2+2] cycloaddition with biphenyl-linked 1,7-diyne.



Isolated yields were shown.

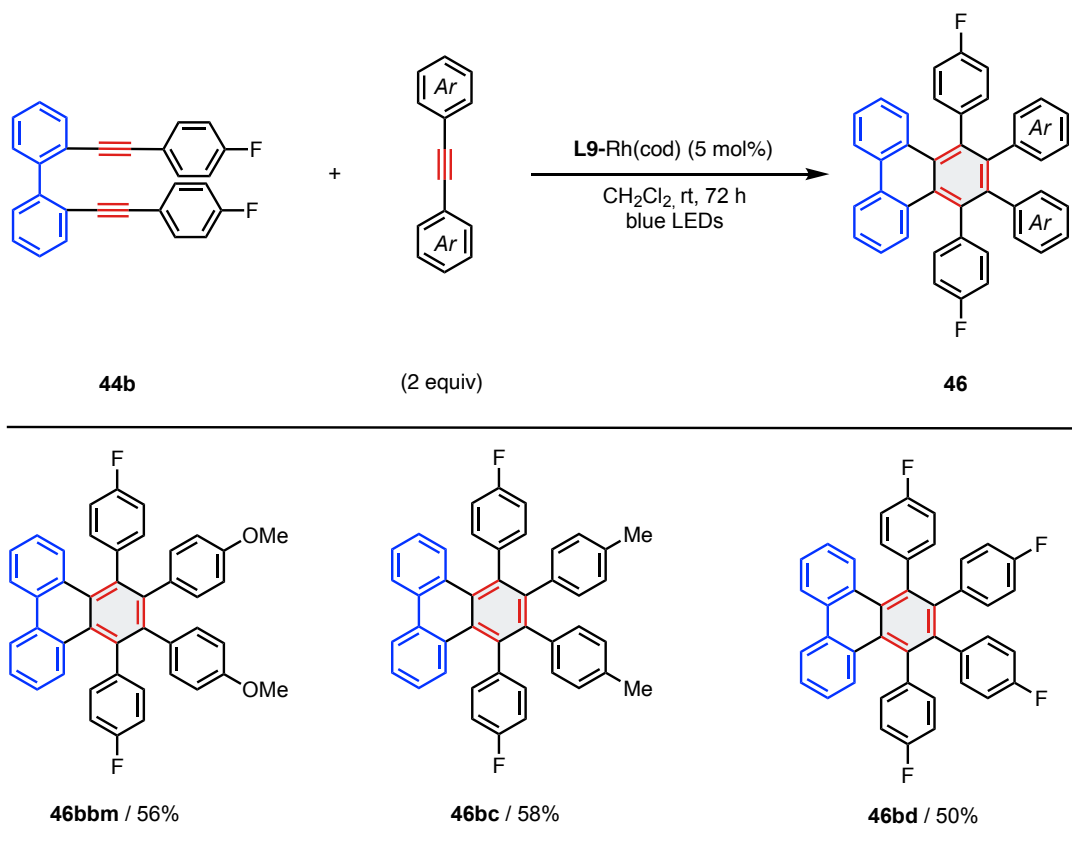
3-4. 1,7-ジインとジアリールアルキンの [2+2+2] 付加環化反応: 基質適用範囲の検討

上記検討で得た最適条件の下、基質適用範囲の検討を行った (Table 3.4.1)。1,7-ジインとして末端アリール基に電子供与基を有する基質が高い反応活性を示したため、同様に電子豊富な内部アルキンが高い反応性を示す傾向があると考えた。種々検討を行った結果、末端アリール基にメトキシ基を有する 1,7-ジインに対して、電子豊富なジアリールアルキンを用いることで、高収率にて付加環化反応が進行することを見出した。加えて、4-フルオロフェニル基を有する内部アルキンにおいても、フルオロ基を損なうことなく良好な収率で目的物を与えた。基質の電子的性質にみられている傾向から、フルオロ基は共役効果による電子供与基として作用していると考えられる^[2]。

Table 3.4.1. Substrate scope for alkynes with 1,7-diynone **44a**.

Isolated yields were shown.

上記検討において、本触媒がフルオロ基を有する内部アルキンにも適用可能であり、高収率で目的物を与えることがわかった。そこで、末端アリール基にフルオロ基を導入した1,7-ジインを用いる [2+2+2] 付加環化反応を検討した (Table 3.4.2)。本検討も上記と同様に、内部アルキンとしてメトキシ基およびメチル基のような電子供与基、フルオロ基を有する基質において、良好な収率で目的物を与えた。

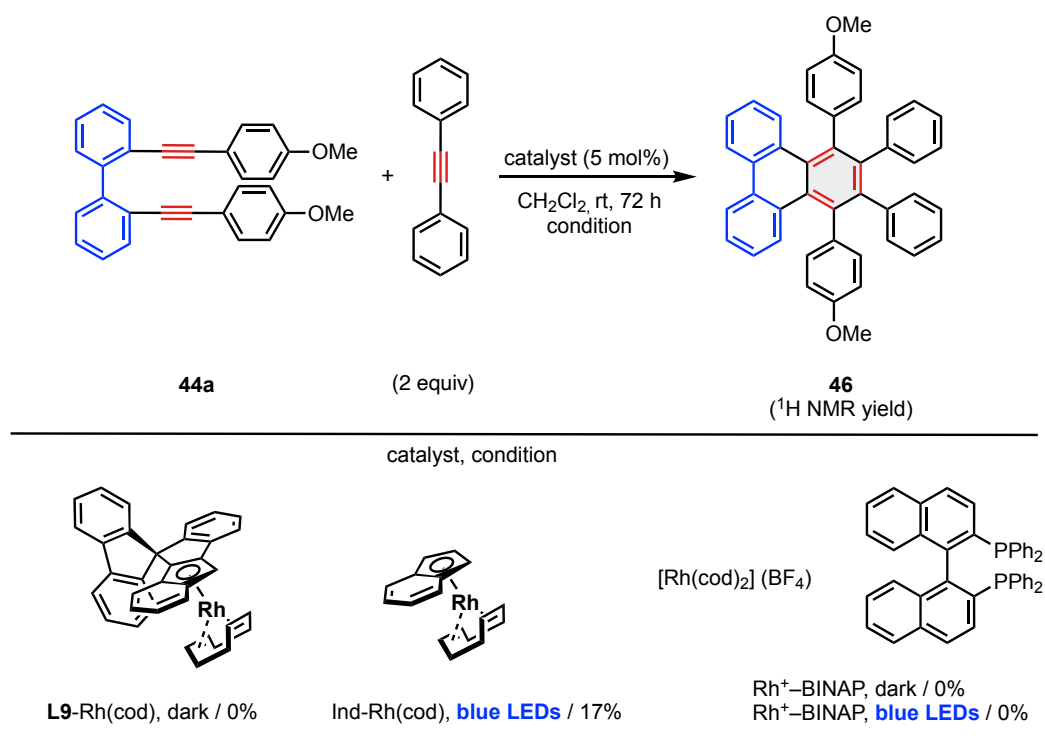
Table 3.4.2. Substrate scope for alkynes with 1,7-diyne **44b**.

Isolated yields were shown with ^1H NMR yields in paranthesis.

3-5. 反応機構解析

スピロ型配位子および青色光照射の意義を明らかにすべく反応機構解析を行った (Table 3.5.1)。1,7-ジイン **44a** に対し、2 当量のジフェニルアセチレンを用いる触媒系に対してコントロール実験を行った。最適触媒として定めた **L9-Rh(cod)** 触媒を用い、青色光照射しない条件で検討を行ったところ反応は全く進行しなかった。また、スピロフルオレン部位をもたない **Ind-Rh(cod)** 錯体を 5 mol% 用いて反応の検討を行ったところ、本反応の収率が大幅に低下した。加えて、アルキンの [2+2+2] 付加環化反応に対し、高い触媒活性を示すカチオン性 **Rh(I)-BINAP** 触媒系を用いた場合においても本反応は全く進行しなかった^[3]。以上の検討から、スピロフルオレン骨格を有する **Rh** 触媒を青色光照射下で用いることが [2+2+2] 付加環化反応を駆動していることが明らかとなり、**SFI-Rh(cod)** 触媒の優位性が示された。

Table 3.5.1. Control experiment for [2+2+2] cycloaddition.



従来の触媒的 [2+2+2] 付加環化反応において、一般にアルキン 2 分子が遷移金属中心に酸化的環化する段階が律速段階であることが知られる^[4]。本触媒反応系においても律速段階は酸化的環化であり、本過程が青色光照射により促進されていると考えた。したがって、本反応は以下の反応機構で進行すると想定した。原料錯体に含まれる **cod** 配位子と 1,7-ジインが速やかに配位子交換し、鍵中間体である **Rh**-ジイン配位錯体 **IM2b** を形成する。この中間体 **IM2b** が青色光を吸収し励起状態を形成することで酸化的環化反応が促進され、五員環ロダサイクル中間体 **IM4b** を形成する。この中間体 **IM4b** にジアリールアルキンが配

位挿入することで七員環ロダサイクル **IM6b** を形成し、還元的脱離することにより環化付加生成物が得られると想定した (Figure 3.5.1)。

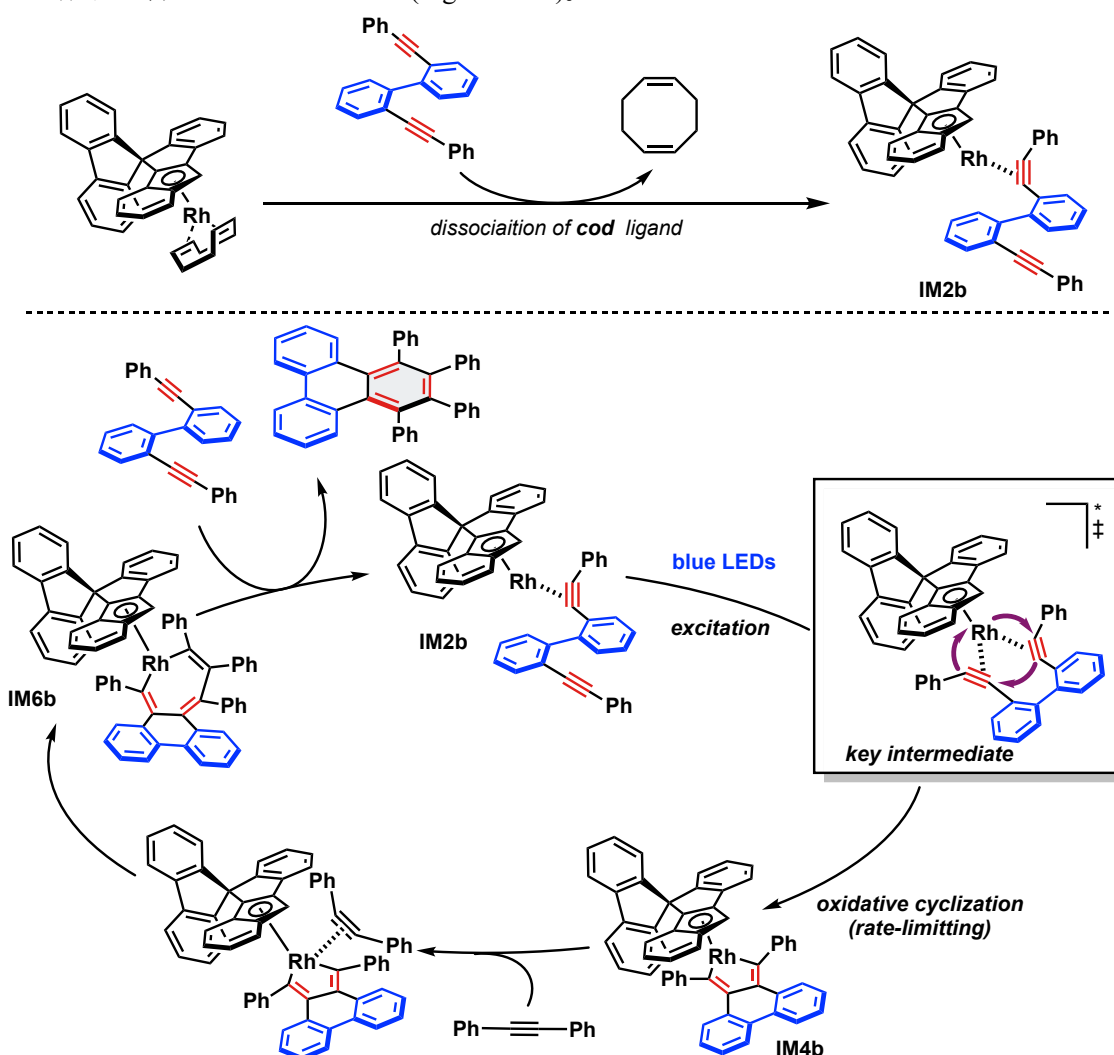


Figure 3.5.1. Proposed reaction mechanism.

本想定反応機構の妥当性を明らかにすべく鍵中間体と想定される **IM2b** または五員環ロダサイクル **IM4b** の単離を試みたが、いずれの中間体も単離できず、 ^1H NMR による系中観測や当量実験によっても検出できなかった。そこで本反応の反応機構に関する詳細な知見を得るべく、DFT 計算 (M06/6-311+g** -SDD(Rh)+PCM(1,4-dioxane)/(U)M06/6-31g*-LANL2DZ(Rh)) を行った (Figure 3.5.2)。なお、本触媒反応系においても触媒活性種が遷移金属錯体の励起状態と考えられるため、三重厚励起状態を経由する反応経路のみを考慮した。

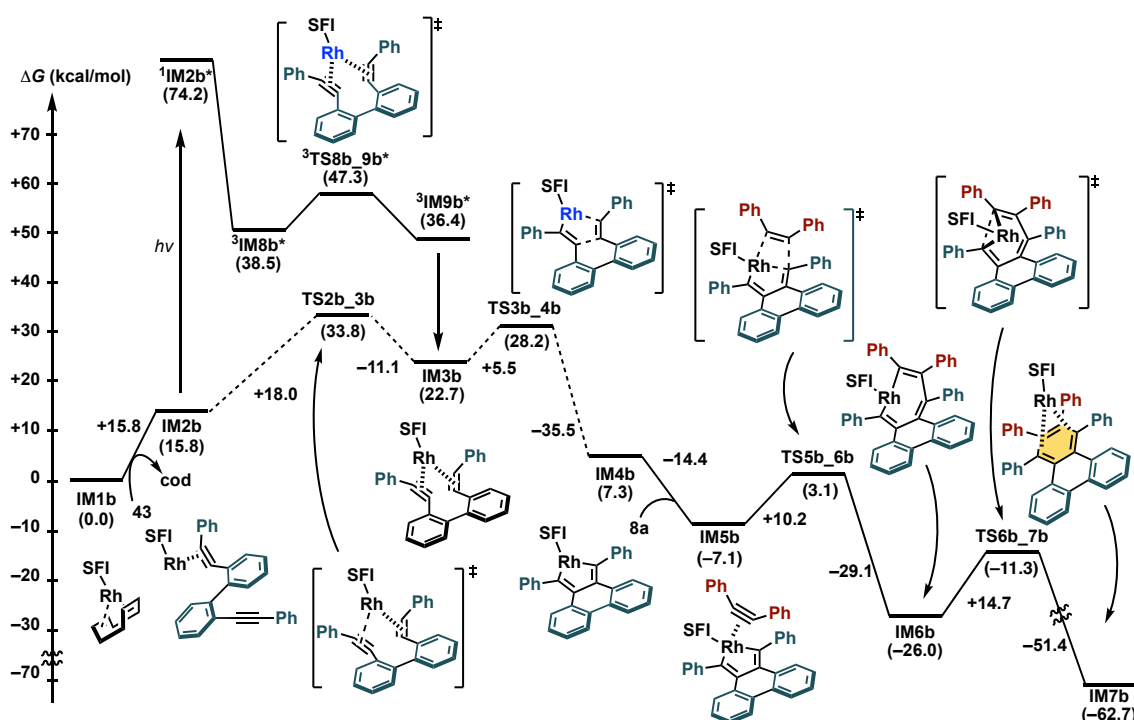


Figure 3.5.2. Free-energy diagram for SFI-Rh(cod) catalyzed [2+2+2] cycloaddition with 1,7-diyne **43** and diphenylacetylene.

DFT 計算から、本反応の律速段階は酸化的環化 (**IM1b**~**IM5b**) であることが示唆され、上記想定反応機構を支持する結果が得られている。

本反応では、Rh 中心に 1,7-ジイン **43** のアルキン部位が単座配位することで、Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** を形成する。本過程のエネルギー障壁は 15.8 kcal/mol と算出され、吸熱過程であることがわかった。基底状態を経由する反応経路において、1,7 ジイン **43** が Rh 中心に二座配位し、酸化的環化して五員環ロダサイクル **IM4b** を形成する過程の活性化エネルギーは、合計で 33.8 kcal/mol (**IM1b** ~ **TS2b_3b**) であった。これは本反応が室温で進行しない実験結果と矛盾しない。一方で、**IM2b** が青色光を吸収し、励起状態を形成することにより、酸化的環化段階における活性化エネルギーが大幅に低下することが示唆された。すなわち、**IM2b** が励起され、項間交差の後に最低三重項励起状態 **³IM8b*** となることで、1,7-ジイン **43** が Rh 中心に二座配位した **³IM9b*** を形成する。この過程のエネルギー障壁は 8.8 kcal/mol であり、基底状態を経由する反応経路と比較してエネルギー障壁が大幅に低下することがわかった。**³IM9b*** が失活し、基底状態 **IM3b** から **TS3b_4b** を経由して酸化的環化が進行する活性化エネルギーは 5.5 kcal/mol であった。続いて **IM4b** にアルキンが配位挿入することで、七員環ロダサイクルを形成し、還元的脱離が進行することでトリフェニレンが得られると考えられる。これらの過程の活性化障壁はそれぞれ 10.2 kcal/mol、14.7 kcal/mol であることがわかり、基底状態を経由する反応経路で進行可能と考えられる。以上

の DFT 計算から、Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** が青色光を吸収し、励起状態を形成することで、1,7-ジイン **43** の酸化的環化反応が促進されることが示唆された。

上記想定のもと、鍵中間体と想定される Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** に関する詳細な知見を得るべく、TD-DFT (B3LYP-D3/6-311+g**⁻-SDD(Rh)) および電荷密度/スピン密度計算を行った (Figure 3.5.3)。

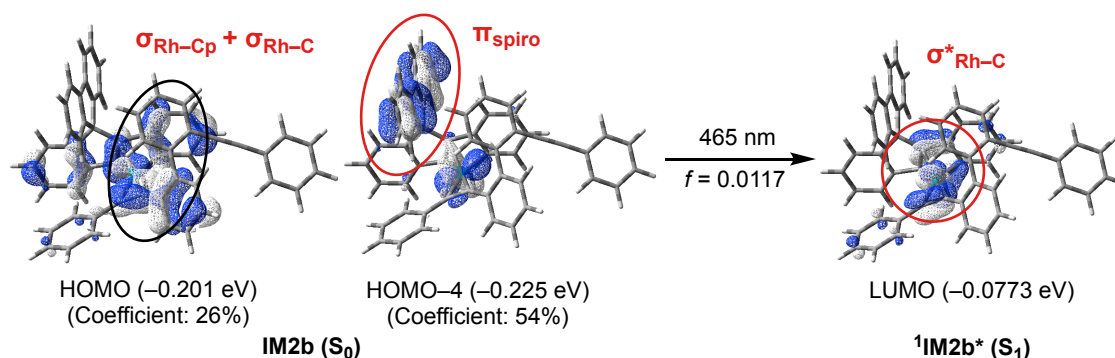


Figure 3.5.3. TD-DFT analysis of intermediate **IM2b**.

TD-DFT 計算から、Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** は 465 nm ($f = 0.0117$) の吸収を示し、励起状態を形成することが示唆された。これは青色光で反応が促進される実験結果と矛盾しない結果である。この 465 nm の遷移は、Rh-C (配位子) の σ 軌道の寄与の大きな HOMO およびスピロ-フルオレン上の π 軌道の寄与の大きな HOMO-4 から基質のアルキン部位から構成される LUMO への電荷遷移に帰属された。Coefficient の値から、スピロ-フルオレン骨格からアルキン部位への遷移が励起状態を形成する際に大きく寄与することが示唆された。すなわち、Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** は 465 nm の光を吸収し、配位子から基質への電荷移動遷移により、励起状態 **¹IM2b*** (S_1) を形成すると考えられる。DFT 計算から、**¹IM2b*** から項間交差が進行し、最低三重項励起状態 **³IM8b*** (T_1) を形成することが示唆されている。本反応が青色光照射下で促進される理由を調査すべく、三重項励起状態に関する電荷密度計算およびスピン密度計算を行った (Figure 3.5.5)。

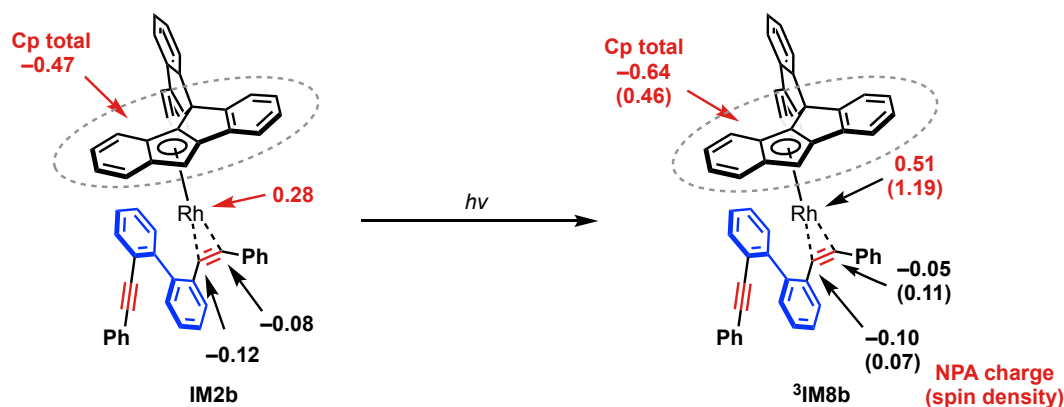


Figure 3.5.4. Analysis of NPA charge and spin density.

本反応が青色光照射下で促進される理由を詳細に調査すべく、電荷密度およびスピン密度計算を行った。電荷密度計算を行ったところ、基底状態 **IM2b** において、Rh 中心の NPA 電荷が +0.28 であるのに対し、三重項励起状態 $^3\text{IM8b}^*$ (T_1) では Rh 上の電荷密度が +0.51 となった。すなわち、三重項励起状態において Rh 中心は基底状態と比較して電子不足となることがわかった。またシクロペンタジエニル部位全体の電荷は基底状態 **IM2b** では -0.47 であったのに対し、三重項励起状態 **IM8b*** では -0.64 となり、基底状態と比較して負にシフトすることが示唆された。一方で、ジイン上の電荷密度はほとんど変化しなかった。さらに、 $^3\text{IM8b}^*$ においてスピン密度計算を行ったところ、Rh 中心と配位子上で、それぞれ 1.19 と 0.46 となり、三重項励起状態においてスピン密度が上昇することがわかった。したがって、Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** が青色光を吸収し、項間交差後に生じる三重項励起状態 **IM8b*** は、Rh 中心から配位子へ電荷移動した MLCT (metal to ligand charge transfer) 性を帯びていると解釈できる。その結果、電子不足な Rh 中心が形成されることで、酸化的環化反応が促進されると考えられる。

以上の DFT 計算および電荷/スピン密度計算より、本反応における反応機構は以下のよう
に解釈できる (Figure 3.5.5)。

反応系中にて 1,7-ジイン **43** が Rh 中心に配位して、Rh-アルキン配位錯体 **IM2b** を形成する。**IM2b** が青色光を吸収して生じる三重項励起状態 $^3\text{IM8b}^*$ において、MLCT 性を帯び、電子不足な Rh 中心が形成される。その結果、1,7-ジイン **43** が、Rh 中心に強固に配位でき、酸化的環化段階が促進されると考えられる。これは電子供与基を有する 1,7-ジインで反応が促進される実験結果と矛盾しない。

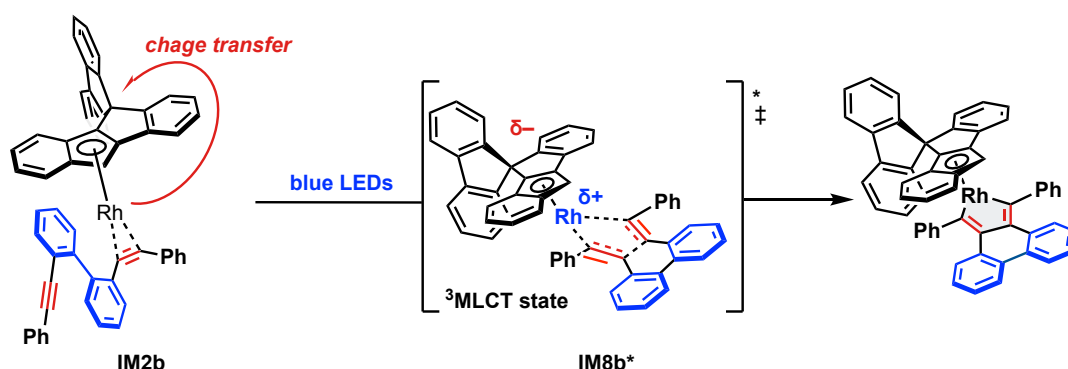


Figure 3.5.5. Proposed reaction mechanism of photoinduced oxidative cyclization of 1,7-diyne.

3-6. 結言

本章は、スピロ-フルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子を有する Rh 錯体を用いたビフェニル架橋型 1,7-ジインとジアリールアルキンによる可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応について、基質一般性の拡大と、本反応が青色光照射下で促進される起源を明らかにすべく反応機構解析を行った結果を述べたものである。

著者の所属研究室で開発された SFI-Rh(cod) 錯体は、ジフェニルアセチレンを用いる [2+2+2] 付加環化反応へ高い触媒活性を示すことがわかっていた。しかし、基質一般性が乏しく、置換基を有するジアリールアルキンに対しては適用できていなかった。そこで著者は、ジフェニルアセチレン 3 成分による完全分子間型ではなく、2 成分のアルキンをビフェニル架橋した 1,7-ジイン用いる触媒系の開発を行った。

3-2 節では先行研究に従って SFI 配位子および SFI-Rh(cod) 錯体の合成を行い、それらの構造解析と分光測定を行った。フルオレンやインデニル部位に種々の置換基を導入した SFI 配位子を合成し、塩基共存下で加熱することで $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ との錯形成を検討した。その結果、種々の置換基を有する SFI-Rh(cod) 錯体を良好な収率で得た。これらの錯体に対して分光測定を行ったところ、いずれの錯体においても可視光領域に広がる幅広い吸収を示した。またフルオレン部またはインデニル部位に導入した置換基は錯体の光物性に大きく寄与しないことがわかった。

3-3 と 3-4 節では、3-2 節で合成した SFI-Rh(cod) 錯体を用いる [2+2+2] 付加環化反応の開発を行った。先行研究において、SFI-Rh(cod) 錯体はジフェニルアセチレンの自己三量化反応に対して特異的に高い触媒活性を示したが、基質一般性が乏しいという課題が存在した。そこで、反応性の向上を期待して、ビフェニル架橋型 1,7-ジインを用いる反応設計を検討した。まず、末端アリール基上に置換基をもたない 1,7-ジインを用いた検討を行ったところ、反応が進行し付加環化生成物を与えるものの低収率であった。収率向上を指向し、1,7-ジインの末端アリール基に電子供与基を導入した基質を用いて検討を行ったところ、良好な収率で付加環化反応が進行することを見出した。また基質適用範囲の検討から、末端に 4-OMeC₆H₄ 基または 4-FC₆H₄ 基を有するビフェニル架橋型 1,7-ジインに対して、電子供与基を有する種々のジアリールアルキンを用いたところ、良好な収率でトリフェニレンを得た。先行研究から、一般にジアリールアルキンを 2 種以上用いる [2+2+2] 付加環化反応は、1,3,5-異性体と 1,2,4-異性体の混合物を与えることが知られる。一方で、本研究にて開発した触媒的 [2+2+2] 付加環化反応は、2 成分のアルキンをビフェニル構造で架橋した基質設計を行うことで、温和な反応条件下で 4 つのアリール基を位置選択的に導入したトリフェニレンの新たな合成法といえる。これは機能性材料として活用されるヘキサアリールベンゼン、トリフェニレンおよびヘキサベンゾコロネンを位置/化学選択的に与える手法として有用性が高いと考える。

3-5 章では、本反応が青色光照射下で促進される理由を調査すべく、DFT 計算による反応機構解析を行った。DFT 計算の結果、本反応の律速段階は 1,7-ジインの Rh 中心への酸

化的環化であり、基底状態を経由する場合に大きな活性化エネルギーが存在することが示唆された。そこで、青色光照射下で三重項励起状態を経由することにより酸化的環化が促進されていると考え、理論計算を用いて詳細に反応機構解析を行った。その結果、SFI-Rh(cod) 錯体と1,7-ジインから生成する SFI-Rh-ジイン配位錯体が青色光を吸収することで三重項励起状態を形成することが示唆された。さらに三重項励起状態を経由する酸化的環化反応において、活性化エネルギーが基底状態を経由する場合と比較して、大幅に低下することがわかった。そこで、青色光照射の効果を詳細に調査すべく、三重項励起状態に対し電荷密度およびスピン密度計算を行った。電荷密度計算の結果、三重項励起状態では基底状態と比較して Rh 中心の電荷は正にシフトし、同時に配位子上の電荷は負にシフトすることがわかった。さらにスピン密度計算から三重項励起状態において Rh 中心および配位子上でスピン密度が上昇することもわかった。したがって、本反応における活性種である三重項励起状態は、Rh 中心から配位子へ電荷遷移した MLCT 性を帯びていると考えられる。その結果、電子不足な Rh 中心が形成され、1,7-ジインが Rh 中心に強固に配位できるため、酸化的環化が促進されると結論付けた。

以上、3 章では、スピロ-フルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子を有する Rh 錯体を用いたビフェニル架橋型 1,7-ジインとジアリールアルキンによる可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応の開発を行った。本触媒系は、従来では高温条件を必要としていたヘキサアリールベンゼンを温和な反応条件における高効率的合成法を拓くものとして意義深い。将来の展望として、本触媒系を鍵段階とする機能性分子の創製を挙げることができ、種々の環状分子や π 共役分子の創製が期待できると考えている。

[References]

- [1] Ouchi, S.; Inoue, T.; Nogami, J.; Nagashima, Y.; Tanaka, K. Design, synthesis and visible-light-induced non-radical reactions of dual-functional Rh catalysts. *Nature Synthesis* **2023**, *2*, 535–547.
- [2] Streets, D. G.; Ceasar, G. P. Inductive and mesomeric effects on the π orbitals of halobenzenes. *Mol. Phys.* **1973**, *26*, 1037.
- [3] Shibata, Y.; Tanaka, K. Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Alkynes for the Synthesis of Substituted Benzenes: Catalysts, Reaction Scope, and Synthetic Applications. *Synthesis* **2012**, *44*, 323–350.
- [4] Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Solà, M. Mechanistic Studies of Transition-Metal-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, 121.

Experimental section

1. General

1-1. Instrumentation

^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectra were collected on a Bruker AVANCE III HD 400 spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are expressed in δ (ppm) values and coupling constants are expressed in hertz (Hz). All ^1H NMR experiments are reported in δ units, parts per million (ppm), and were measured relative to the signals for residual chloroform (7.26 ppm). All ^{13}C NMR spectra are reported in ppm relative to deuteriochloroform (77.16 ppm) and were obtained with ^1H decoupling. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, and bs = broad singlet. ESI mass spectra (HRMS analyses) were measured on a Bruker micrOTOF-II spectrometer. Melting points were determined with a Mettler Toledo MP50 One Click Melting Point System and uncorrected.

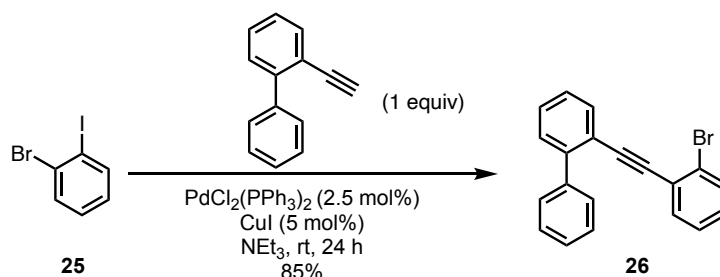
1-2. Materials.

Unless otherwise noted, materials were purchased from Aldrich Inc., Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo Kasei Co., and other commercial suppliers and were used after appropriate purification. Anhydrous solvents were purchased from Kanto Chemical Co. Ltd. All other chemicals were of reagent grade and used as received. Photoreactions were performed in a vial tube using a blue LED light (Kessil A160WE TUNA Blue). Preparative thin-layer chromatography was performed with silica gel 60 from Merck.

2. Synthetic Experiments

2-1. Synthesis of Precursors

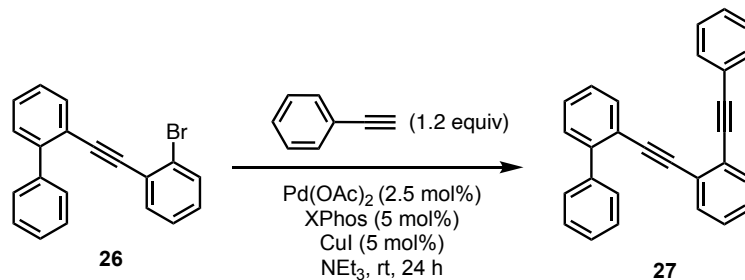
2-((2-bromophenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (26)



$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.175 g, 0.250 mmol), CuI (0.0950 mg, 0.500 mmol), 1-bromo-2-iodobenzene (2.83 g, 10.0 mmol) **25** and 2-ethynyl-1,1'-biphenyl (1.78 g, 10.0 mmol) were dissolved in degassed NEt_3 (40 mL). The reaction was stirred at room temperature for overnight. The resulting mixture was filtered and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (n -hexane/ EtOAc = 50:1) to give **26** (2.81 g, 8.45 mmol, 85% isolated yield) as a yellow oil. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S1}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67–7.63 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, J = 2.2 Hz, 3H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.14 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H).; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz): 144.0, 140.5, 133.5, 133.4, 132.5, 129.7, 129.6, 129.3, 129.0, 128.2, 127.6, 127.2, 127.0, 125.7, 125.4, 121.4, 93.9, 90.8, 92.0, 88.4.

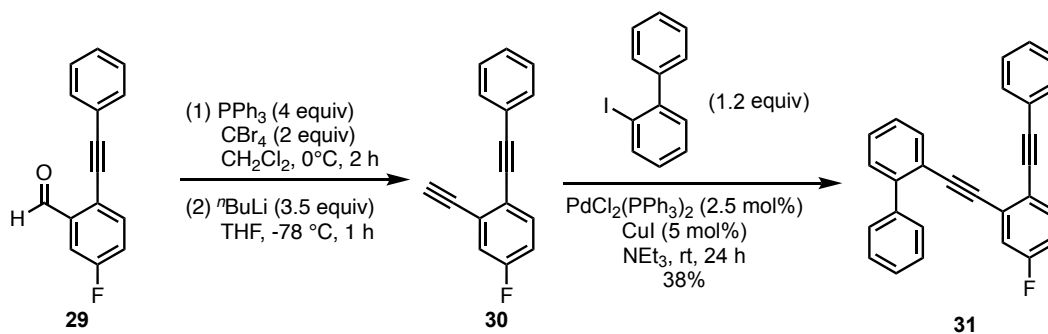
2-((2-(phenylethynyl)phenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (**27**)^{S2}



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0163 g, 0.0725 mmol, 2.5 mol%), XPhos (0.0691 mg, 0.145 mmol, 5 mol%), CuI (0.0276 mg, 0.145 mmol, 5 mol%), **26** (0.963 g, 2.90 mmol), and ethynylbenzene (0.355 g, 3.48 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in degassed NEt_3 (40 mL). The reaction was stirred at room temperature for overnight. The resulting mixture was filtered and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (n -hexane/ EtOAc = 50:1) to give **27** (0.928 g, 2.62 mmol, 90% isolated yield) as a colorless solid. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S2}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.74–7.66 (m, 3H), 7.56–7.48 (m, 3H), 7.46–7.42 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.35–7.31 (m, 4H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz): δ 143.8, 140.4, 133.4, 131.94, 131.89, 131.8, 129.6, 129.4, 128.8, 128.42, 128.37, 127.94, 127.93, 127.88, 127.5, 127.1, 126.0, 125.5, 123.3, 121.6, 93.39, 93.36, 91.1, 88.4; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}$ 279.1168; Found 279.1178.

2-((5-methoxy-2-(phenylethynyl)phenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (**31**)



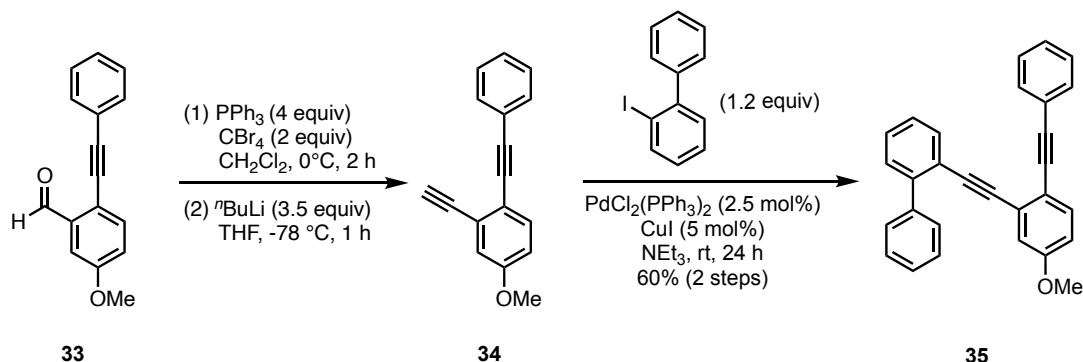
5-fluoro-2-(phenylethynyl)benzaldehyde **29** (3.41 g, 15.2 mmol, 51%) was prepared from 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde **28** (30 mmol, 6.09 g) and ethynylbenzene (3.72 g, 36 mmol) according to the procedure for **26**.

Crude **30** (2.81 g) was prepared from 5-fluoro-2-(phenylethynyl)benzaldehyde **29** (3.36 g, 30 mmol) according to the procedure for crude **34**.

31 was prepared from a portion of crude **30** (2.20 g) and 2-iodo-1,1'-biphenyl (3.73 g, 13.3 mmol) according to the procedure for **26**.

Brown solid; 0.308 g, 0.830 mmol, 30% isolated yield (2 steps); mp 82.5–83.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72–7.65 (m, 3H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37–7.29 (m, 5H), 7.00–6.92 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161.7 (d, $J = 249.9$ Hz), 144.0, 140.2, 133.6 (d, $J = 8.9$ Hz), 133.4, 131.7, 129.6, 129.3, 129.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.1, 123.2, 121.8 (d, $J = 3.3$ Hz), 121.1, 118.7 (d, $J = 22.3$ Hz), 115.7 (d, $J = 22.3$ Hz), 94.4, 93.0, 90.0 (d, $J = 3.1$ Hz), 87.3 (one sp^2 signals were not observed because of overlapping.); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ -111.9; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}$ 373.1387; Found 373.1390.

2-((5-methoxy-2-(phenylethynyl)phenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (**35**)



33 (2.00 g, 8.4 mmol) was prepared from 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde **32** (2.14 g, 9.94 mmol) and ethynyl benzene (1.27 g, 12.5 mmol) according to the procedure for **26**.

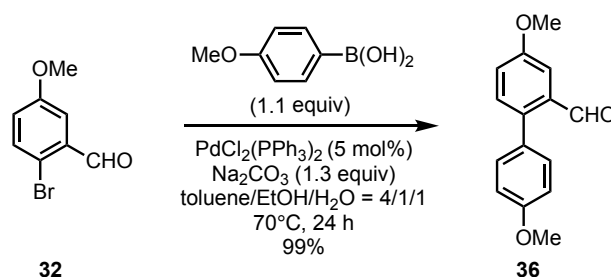
To the solution of PPh_3 (4.20 g, 16.0 mmol, 4 equiv) and CBr_4 (2.65 g, 8.00 mmol, 2 equiv) in dichloromethane (20 mL) was added 5-methoxy-2-(phenylethynyl)benzaldehyde **33** (0.945 g, 4.00 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0°C . The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into *n*-hexane and filtered. The filtrate was evaporated and passed through silica gel column chromatography (*n*-hexane/ $\text{EtOAc} = 10:1$) to give the crude product. This crude product in THF (10 mL) was added to a solution of *n*-BuLi (1.57 M *n*-hexane solution, 8.7 mL, 13.6 mmol) and HNEt_2 (1.17 g, 16 mmol) in THF (10 mL) at -78°C . The reaction was stirred at -78°C for 1 h. The reaction was quenched with water and extracted with Et_2O . The organic layer was

dried over Na₂SO₄, concentrated, and purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 5:1) to give crude **34** (0.677 g).

35 was prepared from a portion of crude **34** (0.256 g) and 2-iodo-1,1'-biphenyl (0.280 g, 1.00 mmol) according to the procedure for **27**.

Colorless solid; 0.380 g, 0.989 mmol, 60% isolated yield (2 steps); mp 83.5–83.9 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.73–7.67 (m, 3H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 5H), 7.36–7.29 (m, 5H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.0, 143.9, 140.4, 133.3, 133.2, 131.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.3, 128.0, 127.9, 127.5, 127.2, 127.1, 123.7, 121.5, 117.9, 116.4, 115.0, 93.2, 91.9, 91.1, 88.3, 55.4; HRMS (APCI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₂₁O 385.1587; Found 385.1588.

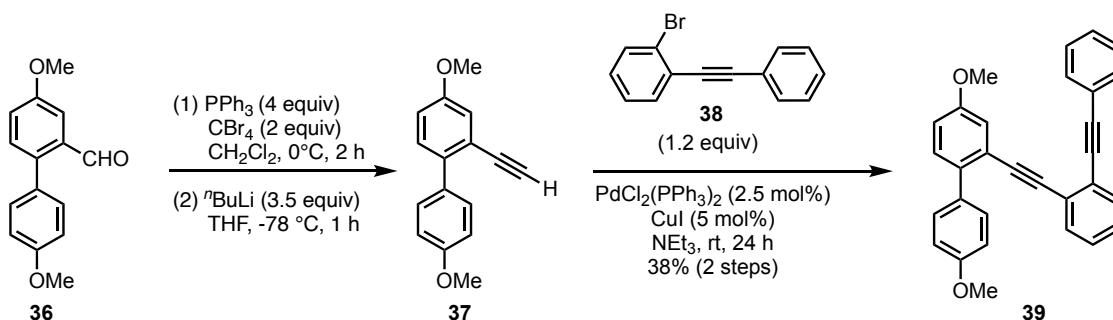
3',5-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde (**36**)



PdCl₂(PPh₃)₂ (0.164 g, 0.233 mmol, 5 mol%), Na₂CO₃ (0.641 mg, 6.05 mmol, 1.3 equiv), 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde **32** (1.00 g, 4.65 mmol) and (3-methoxyphenyl)boronic acid (0.778 g, 5.12 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in degassed toluene/EtOH/H₂O = 4/1/1 (12 mL). The reaction was stirred at 70 °C for 24 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq, extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated, and purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ dichloromethane = 4:1) to give **36** (1.12 g, 4.62 mmol, 99% isolated yield) as a Yellow oil;

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.84 (s, 1H), 8.04–7.97 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 1H), 7.02–6.90 (m, 4H), 6.89–6.86 (m, 1H), 3.91–3.86 (m, 3H), 3.85–3.81 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 191.0, 163.5, 159.5, 148.4, 139.2, 129.9, 129.4, 127.4, 122.5, 115.6, 115.1, 114.0, 113.7, 55.6, 55.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₅H₁₄NaO₃ 265.0835; Found 265.0835.

4,4'-dimethoxy-2-((2-(phenylethynyl)phenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (**39**)

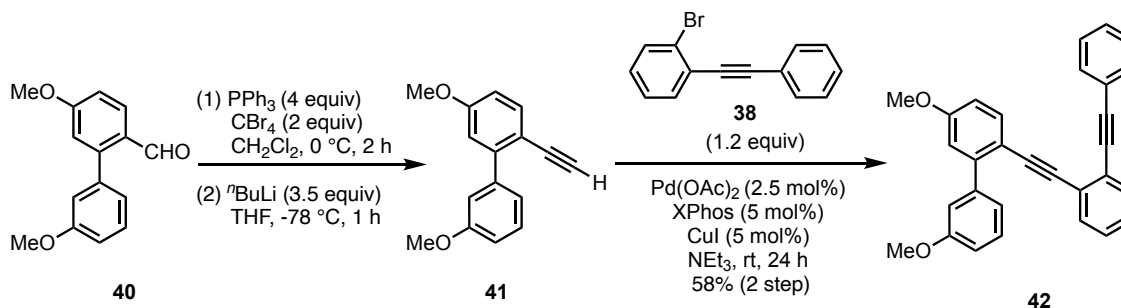


Crude **37** (0.647 g) was prepared from 4,4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde (0.969 g, 4.00 mmol) according to the procedure for crude **34**.

38 was prepared from a portion of crude **36** (0.262 g) and 1-bromo-2-(phenylethynyl)benzene (0.257 g, 1.00 mmol) according to the procedure for **27**.

Colorless solid; 0.258 g, 0.620 mmol, 38% isolated yield (3 steps); mp 91.0–92.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.65–7.60 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 4H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.93–6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 158.8, 158.1, 136.2, 132.6, 131.9, 131.8, 131.7, 130.5, 130.4, 128.43, 128.36, 128.0, 127.9, 126.0, 125.5, 123.3, 122.1, 117.0, 116.2, 113.4, 93.7, 93.3, 90.7, 88.4, 55.3, 55.3; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 415.1693; Found 415.1696.

3',5-dimethoxy-2-((2-(phenylethynyl)phenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl (**42**)



Crude **40** (0.663 g) was prepared from **39** (0.969 g, 4.00 mmol) according to the procedure for crude **34**. **42** was prepared from a portion of crude **41** (0.262 g) and 1-bromo-2-(phenylethynyl)benzene **41** (0.257 g, 1.00 mmol) according to the procedure for **27**.

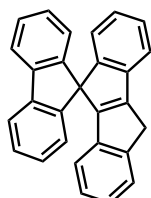
Brown oil; 0.381 g, 0.920 mmol, 58% isolated yield (2 steps); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 3H), 7.37–7.24 (m, 7H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.90–6.81 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.9, 159.2, 145.2, 141.7, 134.9, 131.8, 131.7, 129.0, 128.4, 127.9, 127.6, 126.3, 125.2, 123.4, 121.8, 114.9, 114.6, 113.9, 113.7, 113.2, 93.6, 93.3, 90.0, 88.5, 55.5, 55.3 (two sp^2 signals were not observed because of overlapping.); HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 415.1693; Found 415.1690.

2-2. Ligand synthesis

Typical procedure for L9

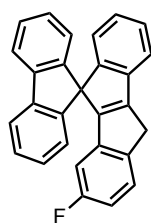
A mixture of AuCl(SMe₂) (8.8 mg, 0.030 mmol) and *t*-BuXphos (13 mg, 0.030 mmol) in (CH₂Cl)₂ (3.0 mL) was stirred at room temperature for 1 h. To this mixture was added AgNTf₂ (12 mg, 0.030 mmol) in (CH₂Cl)₂ (3.0 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. To a solution of **1a** (0.354 g, 1.00 mmol) in (CH₂Cl)₂ (16.0 mL) was added this mixture and a solution of HNTf₂ (2.8 mg, 0.010 mmol) using (CH₂Cl)₂ (3.0 mL). After stirring at room temperature for 16 h, the resulting mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/dichloromethane = 4:1) to give **2a** (0.182 g, 0.513 mmol, 51% yield) as a colorless solid.

10'*H*-spiro[fluorene-9,5'-indeno[2,1-*a*]indene]³ (L9)



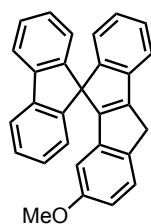
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.12–6.95 (m, 4H), 6.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.32–6.24 (m, 1H), 3.81 (s, 2H).; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 154.7, 153.2, 151.1, 147.1, 145.3, 142.0, 141.2, 139.0, 127.8, 127.7, 127.4, 126.5, 125.7, 124.6, 124.5, 123.7, 123.3, 120.1, 119.4, 118.9, 63.0, 33.0.

3'-fluoro-10'*H*-spiro[fluorene-9,5'-indeno[2,1-*a*]indene] (L10)



Brown solid; 39.7 mg, 0.107 mmol, 53% isolated yield, purified by a PTLC (*n*-hexane/chloroform = 4:1); mp 216.5–218.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41–7.32 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.75–6.67 (m, 2H), 5.98–5.90 (m, 1H), 3.77 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.2 (d, *J* = 242.5 Hz), 153.9 (d, *J* = 3.4 Hz), 153.3 (d, *J* = 12.6 Hz), 144.8, 142.28 (d, *J* = 2.4 Hz), 142.0, 140.9, 140.7 (d, *J* = 9.7 Hz), 128.0, 127.7, 127.6, 126.1, 125.0 (d, *J* = 9.2 Hz), 123.6, 123.4, 120.3, 119.6, 111.0 (d, *J* = 23.2 Hz), 106.0 (d, *J* = 23.5 Hz), 62.9, 32.5 (one sp² signals were not observed because of overlapping.); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ -116.5; HRMS (APCI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₈F 373.1387; Found 373.1392.

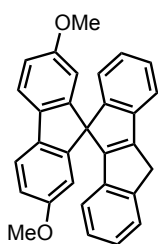
3'-methoxy-10'*H*-spiro[fluorene-9,5'-indeno[2,1-*a*]indene] (L11)



Colorless solid; 19.1 mg, 0.0497 mmol, 25% isolated yield, purified by a PTLC (*n*-hexane/chloroform = 1:1); mp 255.9–257.2 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 3H), 7.29 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 2H), 6.99 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 2.4 Hz,

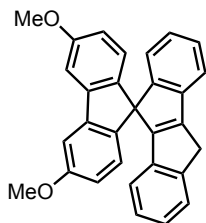
1H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 158.7, 154.3, 153.3, 152.6, 145.2, 142.1, 141.2, 140.4, 139.3, 127.8, 127.7, 127.5, 125.8, 124.7, 123.7, 123.3, 120.1, 119.4, 109.2, 105.7, 63.0, 55.2, 32.3; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{O}$ 385.1587; Found 385.1596.

2,7-dimethoxy-10'H-spiro[fluorene-9,5'-indeno[2,1-a]indene] (L12)



Colorless solid; 35.7 mg, 0.0861 mmol, 43% isolated yield, purified by a PTLC (*n*-hexane/dichloromethane= 2:1); mp 211.5-213.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12–6.91 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.61 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.0, 155.1, 153.6, 150.9, 147.2, 146.7, 141.2, 139.1, 135.0, 127.4, 126.5, 125.7, 124.6, 124.5, 123.5, 119.9, 119.3, 119.1, 113.8, 109.2, 63.0, 55.4, 33.0; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 415.1693; Found 415.1695.

3,6-dimethoxy-10'H-spiro[fluorene-9,5'-indeno[2,1-a]indene] (L13)



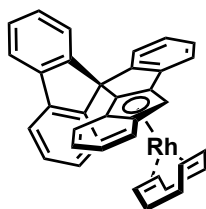
Colorless solid; 30.2 mg, 0.0729 mmol, 36% isolated yield, purified by a PTLC (*n*-hexane/chloroform= 1:1); mp 190.1-192.1 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.50–7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74–6.68 (m, 3H), 6.67–6.62 (m, 2H), 6.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.79 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159.9, 155.0, 153.6, 150.6, 147.2, 143.2, 141.1, 139.2, 138.0, 127.3, 126.5, 125.6, 124.6, 124.5, 124.4, 123.2, 119.3, 118.9, 113.8, 105.4, 61.8, 55.6, 33.0; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 415.1693; Found 415.1676.

2-3. Synthesis of SFI-Rh(I) complexes

Typical Procedure for synthesis of L9-Rh(cod).

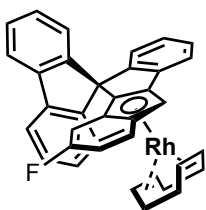
A mixture of ligand **L9** (54.9 mg, 0.15 mmol), [Rh(cod)Cl]₂ (41.1 mg, 0.084 mmol) and *t*-BuOK (46.0 mg, 0.41 mmol) in toluene (1.5 mL) was stirred at 110 °C for 72 h. After cooling to room temperature, the crude mixture was filtered through a celite pad with toluene and purified by a preparative TLC deactivated with triethylamine (*n*-hexane) to give **L9-Rh(cod)** (0.0517 g, 0.0916 mmol, 60% yield) as a yellow solid.

SFI-Rh(I) complex L9-Rh(cod)

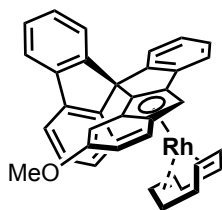


mp 150 °C (decomp.); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.86 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.52 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.43 (td, $J = 1.0$, 7.5, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.22 (td, $J = 0.96$, 7.5, 1H), 7.01 (td, $J = 0.98$, 7.5, 1H), 7.90 (td, $J = 0.98$, 7.5, 1H), 6.81 (td, $J = 0.94$, 7.5, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.30 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.01 (dd, $J = 0.64$, 8.3, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.97–3.86 (m, 2H), 3.53–3.44 (m, 2H), 1.94–1.74 (m, 6H), 1.61–1.46 (m, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 152.1, 149.7, 147.1, 143.7, 142.4, 140.6, 138.6, 133.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.2, 126.8, 126.0, 123.9, 123.2, 123.0, 121.8, 120.8, 120.49 (d, $J = 3.1$ Hz), 120.48, 119.79 (d, $J = 2.9$ Hz), 119.6, 117.3, 114.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 107.0 (d, $J = 4.5$ Hz), 72.1 (d, $J = 13.7$ Hz), 68.5 (d, $J = 14.0$ Hz), 64.2 (d, $J = 4.5$ Hz), 62.2, 32.6, 30.1.; **HRMS (APCI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₃₆H₃₀Rh 565.1397; Found 565.1401.

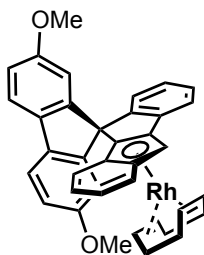
SFI-Rh(I) complex L10-Rh(cod)



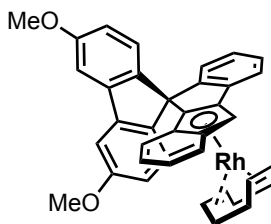
L10-Rh(cod) was prepared from **L10** (0.021 g, 0.055 mmol). Yellow solid; 15.7 mg, 0.027 mmol, 49%, purified by a PTLC deactivated with triethylamine (*n*-hexane); **mp** 194 °C (decomp.); **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54–7.35 (m, 4H), 7.33–7.21 (m, 3H), 7.03 (td, $J = 0.80$, 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.59 (td, $J = 2.4$, 9.1 Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 2.2$, 12.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.04–3.92 (m, 2H), 3.48–3.38 (m, 2H), 1.98–1.76 (m, 6H), 1.63–1.51 (m, 2H).; **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 160.1 (d, $J = 240.7$ Hz), 152.0, 148.9, 146.8, 142.3, 140.8, 138.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.4, 126.8, 126.3, 126.0, 124.1, 123.9 (d, $J = 10.4$ Hz), 123.2, 121.73, 121.70, 119.9, 119.83, 119.78, 110.8 (d, $J = 3.4$ Hz), 110.3 (d, $J = 27.1$ Hz), 107.5 (m), 100.1 (d, $J = 23.4$ Hz), 73.1 (d, $J = 13.7$ Hz), 68.3 (d, $J = 14.0$ Hz), 63.3 (d, $J = 4.6$ Hz), 62.0, 32.7, 30.1.; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz):** δ -117.6; **HRMS (APCI) m/z:** [M]⁺ Calcd for C₃₆H₂₈FRh 582.1230; Found 582.1234.

SFI-Rh(I) complex L11-Rh(cod)

L11-Rh(cod) was prepared from **L11** (0.042 g, 0.11 mmol). Yellow solid; 39.8 mg, 0.067 mmol, 61% isolated yield, purified by a PTLC deactivated with triethylamine (*n*-hexane/chloroform = 4:1); **mp** 180.6 °C (decomp.); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 0.92, 7.5 Hz, 1H), 7.28–7.20 (m, 2H), 7.00 (td, J = 0.95, 7.5 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.96–3.87 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.20–3.12 (m, 2H), 1.99–1.78 (m, 6H), 1.62–1.50 (m, 2H).; **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 157.1, 152.2, 149.0, 147.4, 142.2, 141.0, 138.7, 127.9, 127.8, 127.5, 127.2, 126.7, 126.1, 125.9, 124.2, 124.0, 123.5, 120.0 (d, J = 4.2 Hz), 119.7, 119.6, 119.5, 112.9, 108.3 (d, J = 3.5 Hz), 107.8 (d, J = 1.9 Hz), 107.2 (d, J = 4.2 Hz), 94.8, 73.8 (d, J = 13.8 Hz), 67.3 (d, J = 14.1 Hz), 63.4 (d, J = 4.7 Hz), 61.8, 55.1, 32.9, 30.4.; **HRMS (APCI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₃₇H₃₂ORh 595.1503; Found 595.1507.

SFI-Rh(I) complex L12-Rh(cod)

L12-Rh(cod) was prepared from **L12** (0.023 g, 0.055 mmol). Yellow solid; 23.6 mg, 0.038 mmol, 68% isolated yield, purified by a PTLC deactivated with triethylamine (*n*-hexane/chloroform = 2:1); **mp** 105.2–107.2 °C; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.98–6.92 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.74–6.65 (m, 3H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.99–3.90 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.92–1.75 (m, 6H), 1.57–1.44 (m, 2H).; **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 158.9, 158.6, 152.2, 151.3, 148.4, 138.5, 135.4, 133.6, 127.5, 126.0, 124.0, 122.9, 121.6, 121.0, 120.0 (d, J = 4.5 Hz), 119.8, 119.5, 119.4, 117.5, 114.64, 114.58 (d, J = 3.32 Hz), 113.3, 112.7, 112.3, 109.0, 107.5 (d, J = 4.1 Hz), 71.7 (d, J = 13.6 Hz), 68.7 (d, J = 14.0 Hz), 64.3 (d, J = 4.6 Hz), 62.2, 55.6, 55.2, 32.7, 29.9.; **HRMS (APCI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₃₈H₃₄O₂Rh 625.1608; Found 625.1607.

SFI-Rh(I) complex L13-Rh(cod)

L13-Rh(cod) was prepared from **L13** (0.022 g, 0.055 mmol). Yellow solid; 7.5 mg, 0.012 mmol, 22% isolated yield, purified by a PTLC deactivated with triethylamine (*n*-hexane/chloroform = 2:1); **mp** 221.2–223.0 °C; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 4H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86–6.80 (m, 2H), 6.69

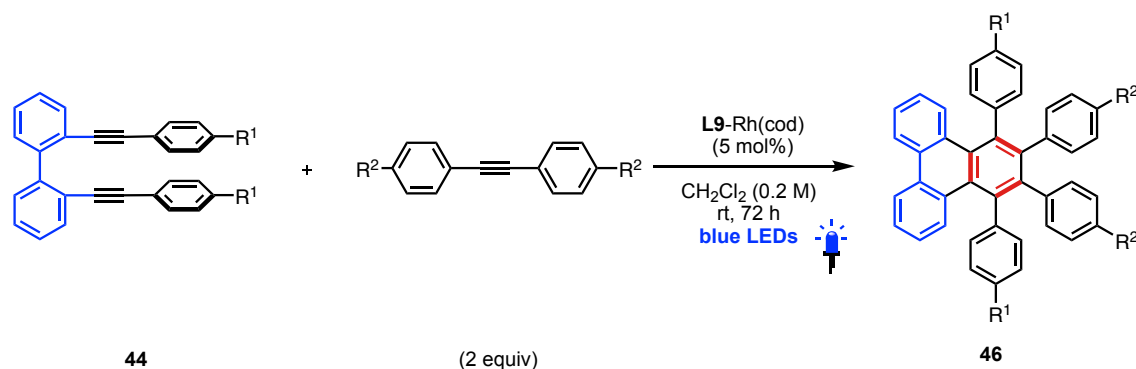
(dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 2.8, 7.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.9$, 1H), 6.14 (d, $J = 8.9$, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92–3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59–3.51 (m, 2H), 1.99–1.76 (m, 4H), 1.59–1.49 (m, 4H).; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 160.1, 159.5, 152.6, 143.8, 142.9, 141.8, 140.0, 138.6, 127.6, 126.8, 126.1, 124.0, 123.8, 123.0, 121.8, 121.0, 120.3 (d, $J = 4.5$ Hz), 119.9, 117.7, 114.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 114.3, 114.1, 114.0, 113.1, 107.5 (d, $J = 4.3$ Hz), 107.3 (d, $J = 1.8$ Hz), 105.0 (d, $J = 5.0$ Hz), 71.9 (d, $J = 13.7$ Hz) 67.8 (d, $J = 14.0$ Hz), 64.4 (d, $J = 4.5$ Hz), 61.8, 55.7, 55.6, 32.8, 30.2.; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Rh}$ 625.1608; Found 625.1605.

3. Photoinduced Rh(I) catalyzed [2+2+2] Cyclotrimerization

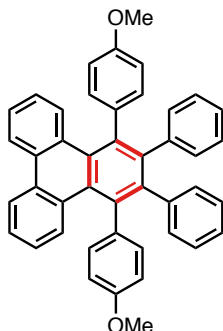
Optimization for [2+2+2] cycloaddition.

General procedure: In an Ar-filled glovebox, A mixture of 2,2'-bis[2-(4-methoxyphenyl)ethynyl]-1,1'-biphenyl **44a** (41.5 mg, 0.100 mmol), diphenylacetylene (35.6 mg, 0.200 mmol) and a catalyst (5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was placed in 3 mL screw cap vial. The vial was capped and wrapped with a Teflon seal. The mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere with blue LEDs irradiation for 72 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The NMR yield of product **46a** was determined by ^1H NMR analysis in CDCl_3 using mesitylene as an internal standard.

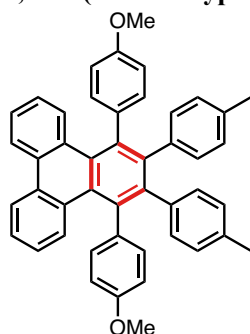
3-2. Substrate scope for [2+2+2] cycloaddition.



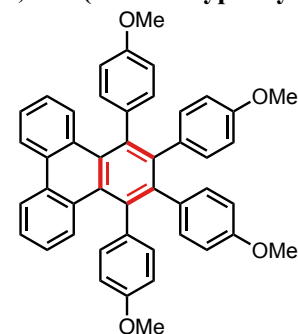
A mixture of 2,2'-bis[2-(4-methoxyphenyl)ethynyl]-1,1'-biphenyl **44a** (41.5 mg, 0.100 mmol), diphenylacetylene (35.6 mg, 0.20 mmol) and L9-Rh(cod) (2.8 mg, 0.005 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was placed in 3 mL screw cap vial. The vial was capped and wrapped with a Teflon seal. The mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere with blue LEDs irradiation for 72 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and purified by a preparative TLC (toluene : dichloromethane = 2:1).

1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,3-diphenyltriphenylene (46aa)^{S4}

White solid; 76% isolated yield (43.2 mg, purity 92 wt%, 0.076 mmol), purified by a PTLC (toluene : dichloromethane = 2:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 1.0, 7.0 8.1 Hz, 2H), 7.05 (ddd, *J* = 1.2, 7.2, 8.3 Hz, 2H), 6.97–6.88 (m, 10H), 6.72–6.67 (m, 4H), 6.65–6.59 (m, 4H), 3.73 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 158.0, 140.6, 140.5, 136.5, 135.2, 133.1, 131.6, 131.3, 131.0, 129.8, 126.7, 126.6, 126.2, 125.5, 125.2, 123.2, 113.5, 55.1.

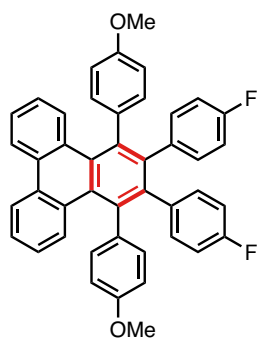
1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,3-di(4-methylphenyl)triphenylene (46ab)^{S5}

White solid; 46.6 mg 0.075 mmol, 75% isolated yield, purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : hexane = 1:1); mp 269.3–270.5.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.70 (d, *J* = 6.70 Hz, 4H), 6.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.71 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.0, 140.7, 137.6, 136.7, 135.6, 134.4, 133.3, 131.6, 131.5, 131.4, 131.3, 129.9, 127.5, 126.2, 125.6, 123.3, 113.6, 55.2, 21.3.

1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,3-di(4-methoxyphenyl)triphenylene (46ac)

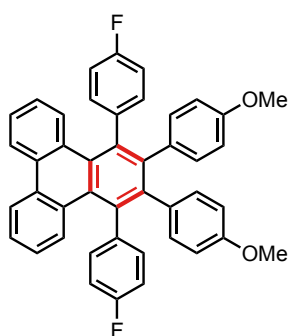
White solid; 51.6 mg 0.075 mmol, 79% isolated yield, purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : hexane = 1:1); mp 243.8–245.4 °C.; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.7, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.66 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.0, 157.1, 140.1, 136.8, 133.3, 133.1, 132.6, 131.6, 131.4, 131.2, 126.4, 125.6, 123.3, 113.6, 112.4, 55.2, 55.1.; HRMS (APCI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₄₆H₃₇O₄ 653.2686; Found 653.2750.

1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,3-di(4-methoxyphenyl)triphenylene (46ad)



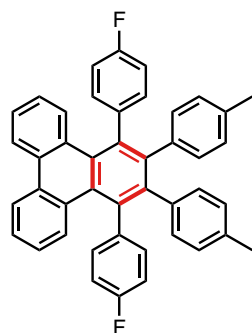
White solid; 37.5 mg 0.066 mmol, 66% isolated yield (reaction time = 96 h), purified by silica gel column chromatography (dichloromethane : hexane = 1:1).; **mp** 285.5–286.5 °C.; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 1.2, 7.1 Hz, 2H), 7.05 (td, J = 1.2, 7.2, 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.64 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 5.8 Hz, 8H), 3.75 (s, 6H).; **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 160.9 (d, J = 245.0 Hz), 158.2, 139.6, 136.9, 136.6 (d, J = 3.5 Hz), 135.1, 133.2, 133.0 (d, J = 7.8 Hz), 131.7 (d, J = 4.6 Hz), 131.0, 130.0, 126.5, 125.7, 123.3, 114.1, 113.9, 113.8, 55.2.; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ -117.1 (s).; **HRMS (APCI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₄₄H₃₁F₂O₂ 629.2287; Found 629.2360.

1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,3-di(4-fluorophenyl)triphenylene (46bb)

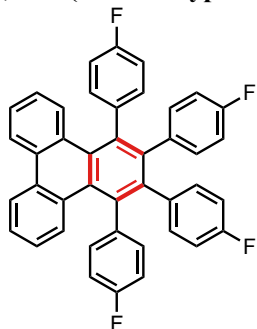


White solid; 33.6 mg 0.056 mmol, 56% isolated yield, purified by a PTLC (dichloromethane : hexane = 1:4).; **mp** 269.3–270.2 °C.; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 0.8, 7.7 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 1.1, 7.1 Hz, 2H), 7.04 (td, J = 1.1, 7.2 Hz, 2H), 7.00–6.886.96 (m, 4H), 6.79 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.68 (s, 6H).; **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 161.5 (d, J = 246.2 Hz), 157.4, 140.6, 139.1 (d, J = 3.6 Hz), 136.5, 133.7 (d, J = 7.8 Hz), 132.6, 132.5, 131.7, 131.3, 130.7, 129.5, 126.6, 125.7, 123.4, 115.2 (d, J = 21.2 Hz), 112.6, 55.2.; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ -116.1 (s).; **HRMS (APCI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₄₄H₃₁F₂O₂ 629.2287; Found 629.2302.

1,4-bis(4-fluorophenyl)-2,3-diphenyltriphenylene (46bc)



White solid; 20.6 mg 0.035 mmol, 35% isolated yield (59% base on ¹H NMR using 1,1,2,2-Tetrachloroethane as a internal standard), purified by silica gel column chromatography (toluene : hexane = 1:3).; **mp** >300 °C.; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (td, J = 1.0, 8.1 Hz, 2H), 7.01 (td, J = 1.2, 8.3 Hz, 2H), 7.00–6.96 (m, 4H), 6.76 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.18 (s, 6H).; **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 161.6 (d, J = 246.0 Hz), 140.8, 139.1 (d, J = 3.6 Hz), 131.7, 131.4, 131.3, 130.8, 133.7 (d, J = 7.8 Hz), 131.3, 131.8, 130.0, 127.7, 126.5, 125.7, 123.4, 115.2, 115.0, 21.3.; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ -116.1 (s).; **HRMS (APCI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₄₄H₃₁F₂ 597.2388; Found 597.2375.

1,4-bis(4-methoxyphenyl)-2,3-di(4-fluorophenyl)triphenylene (46bd)

White solid; 30.2 mg 0.050 mmol, 50% isolated yield, purified by a GPC(chloroform).; mp 299.1–299.7 °C.; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 0.8, 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (td, $J = 1.0, 7.1$ Hz, 2H), 7.06 (td, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 2H), 7.08–6.96 (m, 4H), 6.82 (t, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.68–6.59 (m, 8H).; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.5 (d, $J = 247.0$ Hz), 160.9 (d, $J = 245.8$ Hz), 139.5.0, 138.5 (d, $J = 3.7$ Hz), 136.4, 135.9 (d, $J = 3.6$ Hz), 133.5 (d, $J = 7.9$ Hz), 132.8 (d, $J = 7.8$ Hz), 131.7, 131.5, 130.3, 129.8, 126.7, 125.7, 123.3, 115.3 (d, $J = 21.3$ Hz), 114.1 (d, $J = 21.4$ Hz); $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ -115.4 (s, 2F), -116.4 (s, 2F).; HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{24}\text{F}_2$ 604.1887; Found 604.1824.

4. Computational Details

All density functional theory (DFT) calculations were carried with the Gaussian 16 program package.^{S6} The hybrid density functional method based on M06^{S7} with a standard 6-31g* basis set (LANL2DZ basis set for Rh) was used for geometry optimizations. The 6-311+g** basis set (SDD basis set for Rh) was used to calculate the single-point energies because it was envisaged that this strategy would provide greater accuracy with regard to the energetic information. The solvation effect was examined by performing single-point self-consistent reaction field (SCRF) calculations^{S8} based on the polarizable continuum model (PCM) for gas-phase optimized structures, if necessary. Geometry optimization and vibrational analysis were performed at the same level. All stationary points were optimized without any symmetry assumptions and characterized by normal coordinate analysis at the same level of theory [number of imaginary frequencies (NIMAG) 0 for minima and 1 for TSs]. The intrinsic reaction coordinate (IRC) method was used to track minimum energy paths from transition structures to the corresponding local minima.^{S9}

Table S3-1. Summary of Gibbs-free energies for the [2+2+2] cycloaddition.

	<i>G</i> (hartree) [@6-31g* & LANL2DZ]	<i>G</i> (hartree) [@6-311+g** & SDD +PCM]	imaginary frequency (cm ⁻¹) [@6-31g* & LANL2DZ]
IM1b	-1497.240111	-1498.657681	None
IM2b	-1724.46996	-1725.940479	None
IM3b	-2262.141994	-2263.752194	None
TS3b_4b	-2262.134546	-2263.743492	-282.0400
IM4b	-2262.171651	-2263.776821	None
IM5b	-2801.059787	-2802.807867	None
TS5b_6b	-2801.044794	-2802.791567	-351.5203
IM6b	-2801.092326	-2802.837963	None
TS6b_7b	-2801.071225	-2802.814589	-306.9486
IM7b	-2801.152746	-2802.896474	None
diphenylacetylene	-538.878591	-539.008144	None
diyne	-1076.57864	-1076.834941	None
cod	-311.619866	-311.704206	None

[References]

- [S1] Naveen, K.; Perumal, P. T.; Cho, D. H. Domino Palladium-Catalyzed Double Norbornene Insertion/Annulation Reaction: Expedient Synthesis of Overcrowded Tetrasubstituted Olefins *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4350.
- [S2] Arndt, S.; Borstelmann, J.; Saatlo, R. E.; Antoni, P. W.; Rominger, F.; Rudolph, M.; An, Q.; Vaynzof, Y.; Hashmi, A. S. K. The Gold(I)-Mediated Domino Reaction to Fused Diphenyl Phosphoniumfluorenes: Mechanistic Consequences for Gold-Catalyzed Hydroarylations and Application in Solar Cells. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7882.
- [S3] Akhmetov, V.; Feofanov, M.; Sharapa, D. I.; Amsharov, K. Alumina-Mediated π -Activation of Alkynes *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15420.
- [S4] Matsuda, T.; Goya, T.; Liu, L.; Sakurai, Y.; Watanuki, S.; Ishida, N.; Murakami, M. Azulenophenanthrenes from 2,2'-Di(arylethynyl)biphenyls through C-C Bond Cleavage of a Benzene Ring. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6492-6495.
- [S5] (a) Xue, F.; Loh, Y. K.; Song, X.; Teo, W. J.; Chua, J. Y. D.; Zhao, J.; Hor, T. S. A. Nickel-Catalyzed Facile [2+2+2] Cyclotrimerization of Unactivated Internal Alkynes to Polysubstituted Benzenes. *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 168. (b) Chaudhuri, D.; Wettach, H.; Schoote, K. J. v.; Liu, S.; Sigmund, E.; Höger, S.; Lupton, J. M. Tuning the Singlet-Triplet Gap in Metal-Free Phosphorescent π -Conjugated Polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7714-7717.
- [S6] Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [S7] (a) Beche, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev.* **1988**, *A38*, 3098-3100. (b) Beche, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377. (c) Beche, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

- (d) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785-788.
- [S8] Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Over-view of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094.
- [S9] (a) Fukui, K. The path of chemical reactions - the IRC approach. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368. (b) Ishida, K.; Morokuma, K.; Komornicki, A. The intrinsic reaction coordinate. An ab initio calculation for $\text{HNC} \rightarrow \text{HCN}$ and $\text{H}^+ + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_4 + \text{H}^+$. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2153-2156. (c) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. An improved algorithm for reaction path following. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154-2161. (d) Schlegel, H. B.; Gonzalez, C. Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523-5527.

第 4 章

Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子

を有する Ir(I) 触媒の開発と

非共有結合性相互作用を駆動力とする

C-H 結合ホウ素化反応の開発

4-1. 諸言

4-1-1. 有機ホウ素化合物について

有機ホウ素化合物は、炭素とホウ素との間に電子豊富な σ 結合をもつ化合物群である。加えて、ホウ素上に空の p 軌道に由来する求電子的性質を示し、古くからクロスカップリング反応における有用なビルディングブロックとして用いられてきた^[1]。このような性質を活用し、分子センサーや医薬品、光学材料および電子材料等へ幅広い応用が検討されてきた (Figure 4.1.1)^[2]。

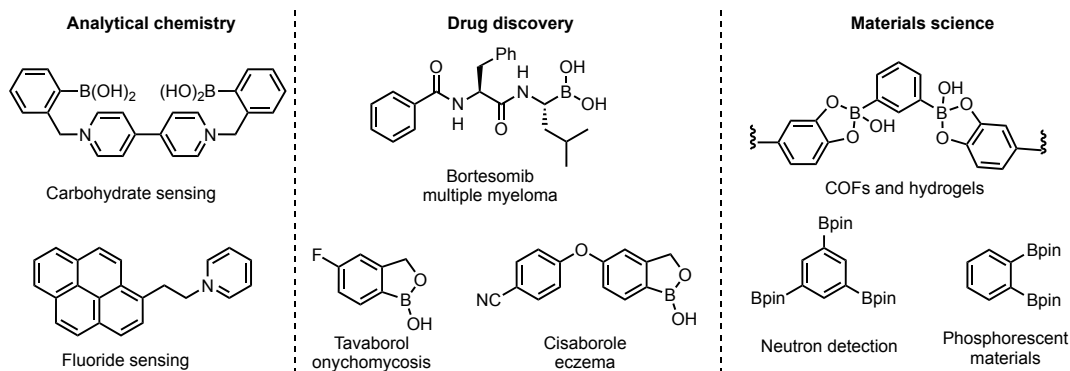


Figure 4.1.1. Application of organoboron compounds.

有機ホウ素化合物は、1860年に Flankland らによって初めて合成され、有機金属試薬とハロホウ素試薬を用いる様々な合成手法が開発された^[3]。その後、1956年に Brown らはアルケンのヒドロホウ素化反応を開発し、本手法は今もなお、有機ホウ素化合物を得る最も実用的な合成法の1つとして用いられている。ヒドロホウ素化反応は、アルケンやアルキン等の不飽和結合に対し、位置選択的にホウ素中心を導入でき、続く酸化反応によりアルキルアルコールを高効率的に与えることができる^[4]。さらに C-O 結合に加え、C-N 結合および C-X (X=Br) 結合等へ誘導する手法も開発されており、ヒドロホウ素化反応はアルケンやアルキン類へ官能基を導入する手法として最も有用性の高い手法の一つである (Figure 4.1.2, path a)^[5]。さらに 1979年に、Pd 等の遷移金属触媒を用いる鈴木-宮浦クロスカップリング反応が開発され、複雑な分子骨格を構築する際の有用性の高いビルディングブロックとして知られる (Figure 4.1.2, path b)^[6]。

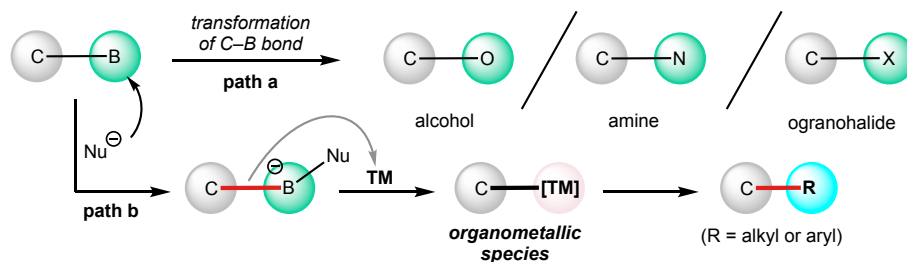


Figure 4.1.2. Molecular transformation via organoboron compounds.

一方で、ヒドロホウ素化反応は、不飽和結合をもたない化合物には適用できず、飽和炭化水素化合物へホウ素中心を直接導入することができない。このような官能基化が困難な飽和炭化水素化合物中へホウ素中心を高効率的に導入する手法として、C–H 結合ホウ素化反応が古くから研究されてきた。

4-1-2. C–H 結合ホウ素化反応

有機ホウ素化合物を高効率的に得る 1 つの手法として、C–H 結合ホウ素化反応が古くから研究されてきた (Figure 4.1.3)^[7]。豊富に存在する炭化水素化合物中の炭素–水素結合を、遷移金属錯体触媒を用いて直接切断し、ホウ素試薬と反応させることにより有機ホウ素化合物を短工程にて与える手法である。

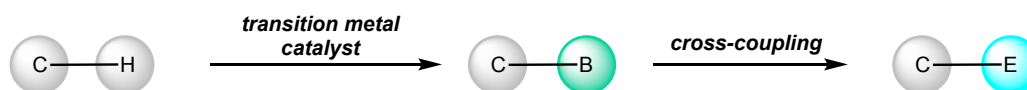


Figure 4.1.3. Transition metal catalyzed C–H borylation.

最も一般的に用いられる Ir 触媒-窒素系キレート型配位子を用いる C–H 結合ホウ素化反応は、以下の反応機構で進行すると考えられている (Figure 4.1.4)^[8]。

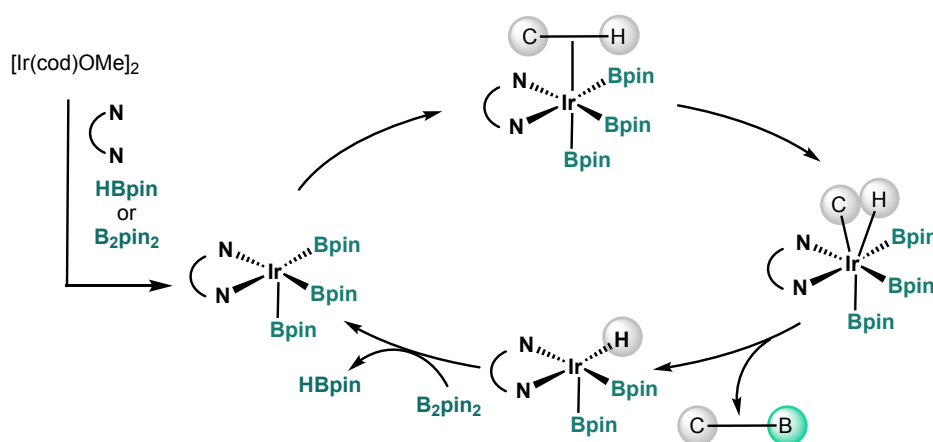


Figure 4.1.4. Proposed reaction mechanism of Ir-trisboryl complex catalyzed C–H borylation.

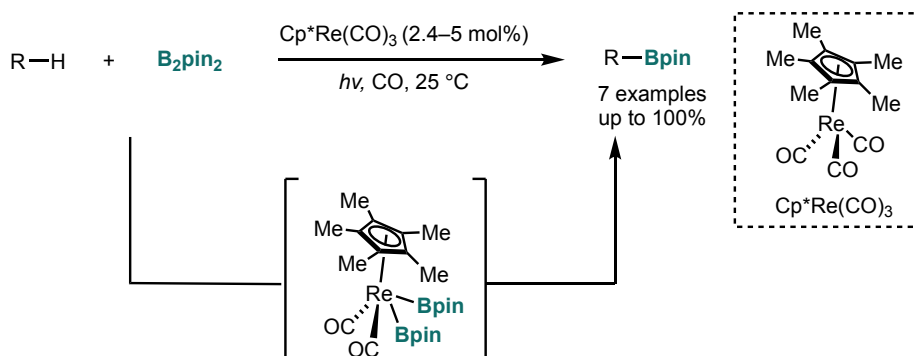
[Ir(cod)OMe]₂ と窒素系キレート型配位子および B₂pin₂ が反応し、高反応性活性種である Ir-トリスボリル錯体 [(NN)Ir(Bpin)₃] を生成する。続いてアルカンやアレーン等の基質が、Ir-トリスボリル錯体に C–H 結合を介したアゴスティック相互作用により配位し、C–H 結合が Ir(III) 中心へ酸化的付加することで Ir(V) 錯体を形成する。この過程で分子内に複数の C–H 結合が存在する場合、結合エネルギーおよび立体障害の小さな位置の C–H 結合が高い反応性を示す^[9]。すなわち、アルカン類の末端炭素、置換基を有するアレーン類のパラまたはメタ位で C–H 結合活性化反応が優先的に進行することとなる。このように生成した

Ir(V) 錯体から C–B 結合が還元的脱離することで有機ホウ素化合物を生成する。これに伴って生じる (NN)Ir(H)(Bpin)₂ 錯体は B₂pin₂ と反応し、HBpin が還元的脱離すると同時に Ir-トリスポリル錯体を再生することで触媒サイクルを形成する。

これまで報告された触媒的 C–H 結合ホウ素化反応は、そのほとんどがアレーン類の C(sp²)–H 結合ホウ素化反応である。同様に C(sp³)–H 結合ホウ素化反応も古くから報告されているが、C(sp²)–H 結合ホウ素化反応と比較して報告例が少ない。これは多くのアルカン類が立体的に嵩高く、π 共役系をもたないため C–H 結合活性化反応が進行困難であることに起因する^[10]。そのため、高効率の C(sp³)–H 結合ホウ素化反応の開発を指向し、これまで触媒設計と基質設計の両観点から触媒反応設計が行われてきた。そこで以下では ① 配向基を利用しない C(sp³)–H 結合ホウ素化における触媒設計の先駆的かつ代表例を述べ、次に ② 配向基を利用する C(sp³)–H 結合ホウ素化における触媒および基質設計について詳細に記述する。

4-1-3. 配向基を用いない C(sp³)–H 結合ホウ素化反応

1999 年に Hartwig らは、Cp*Re(CO)₃ を光照射条件下で用いるアルカン類の C(sp³)–H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.1)^[11]。



Scheme 4.1.1. Cp*Re(CO)₃ catalyzed C(sp³)–H borylation of linear alkanes under irradiation of ultraviolet light.

これは最も先駆的なアルカン類の C(sp³)–H 結合ホウ素化反応であるが、Re 上のカルボニル配位子を解離させるために紫外光照射を必要とする。そこで 2000 年に Cp*Rh(η⁴-C₆Me₆) 触媒を用い、紫外光照射条件に代え、150 °C に加熱する条件下でオクタン等の直鎖アルカン類の C(sp³)–H 結合ホウ素化反応を報告した^[12]。その後、Cp*Rh(η⁴-C₆Me₆) 触媒を用いる反応系に対し、理論計算および実験化学的な反応機構解析が行われ、Cp*RhH(Bpin)₃ 錯体が触媒活性種であることが示唆されている (Figure 4.1.5)^[13]。

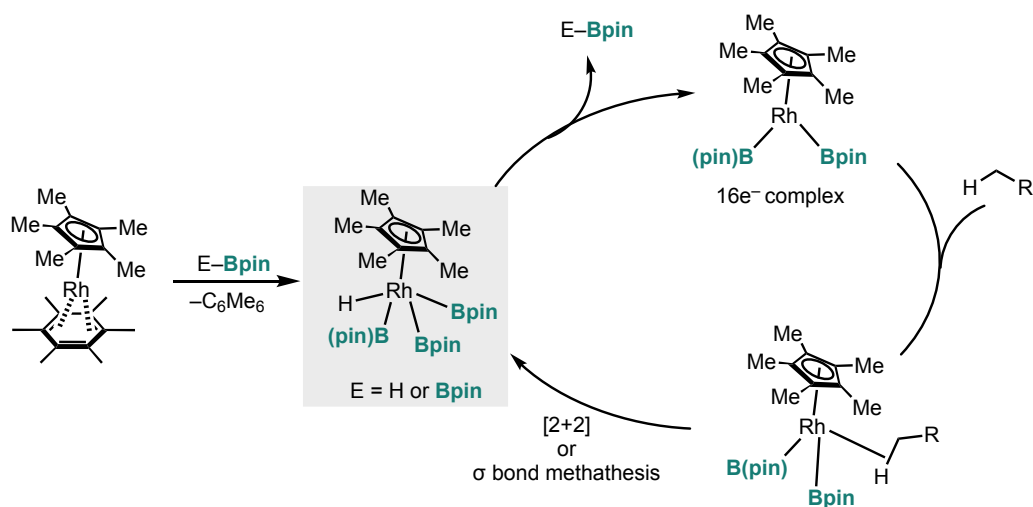


Figure 4.1.5. Proposed reaction mechanism of Cp*Rh-catalyzed C–H borylation.

2008年にHartwigらは、Ir–NN二座配位子を用いる触媒系によるトルエン誘導体のベンジル位選択的C(sp³)–H結合ホウ素化反応を報告した (Figure 4.1.6)^[14]。本報告では、基質の立体特性によって反応の位置選択性 (C(sp³)–H vs C(sp²)–H) が異なるものの、*m*-キシレンやメシチレンを用いる場合には、高いベンジル位選択性でホウ素化反応が進行する

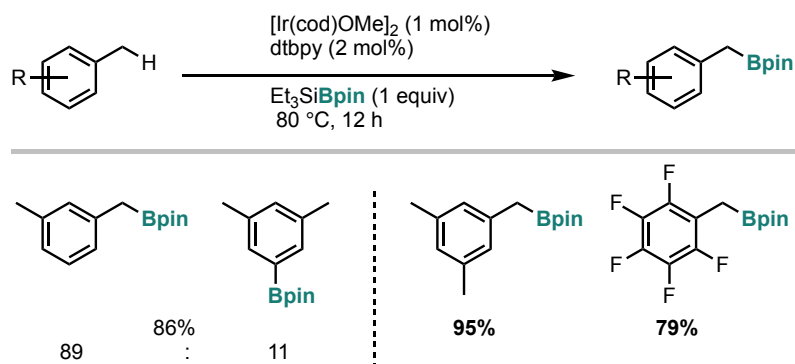
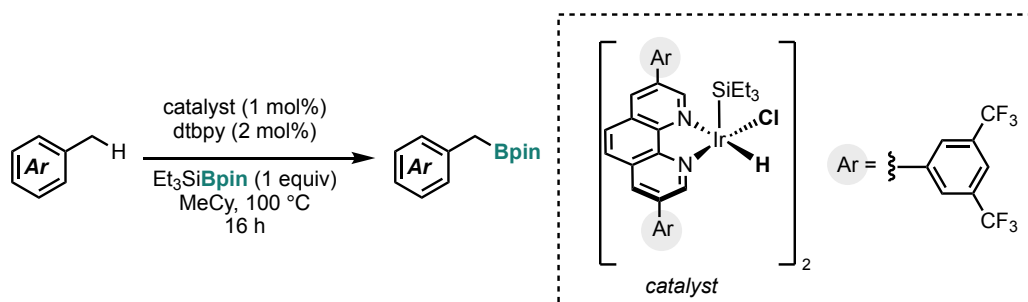


Figure 4.1.6. C(sp³)–H borylation with benzylic C–H bond using silylboranes.

本報告は、Ir-窒素系キレート型配位子を用いる触媒反応系がC(sp³)–H結合ホウ素化反応に対しても適用可能であることを示した先駆的な報告例である。さらに2015年にHartwigらは、電子不足なフェナントレン配位子を開発し、種々の基質に対してベンジル位C(sp³)–H結合への選択性が劇的に向上することを報告した (Scheme 4.1.2)^[14b]。



Scheme 4.1.2. Regioselective C(sp³)-H borylation of benzylic position catalyzed by electron deficient phenanthroline-Ir catalyst.

これらの報告を皮切りとして Hartwig^[15a-h] や杉野目^[15i]、國信^[15j]、Schley^[15k] らによって種々のアルカン、アルキルエーテルおよびアルキルアミン類等の幅広い基質へ適用可能な触媒反応系が開発された (Figure 4.1.7)。

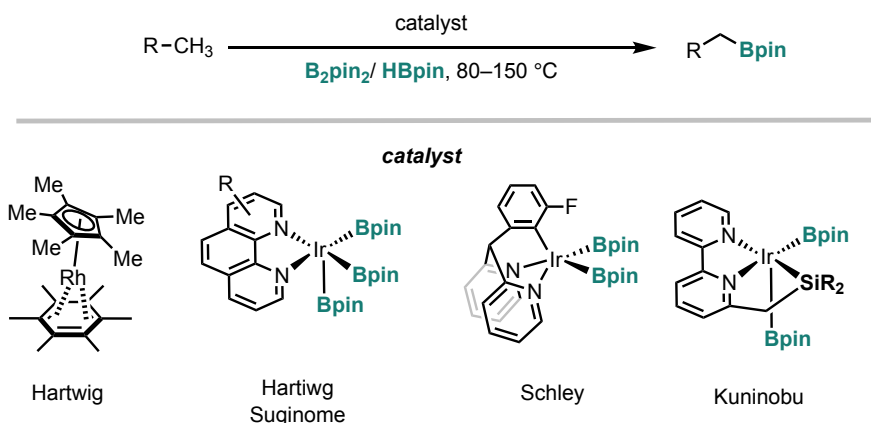
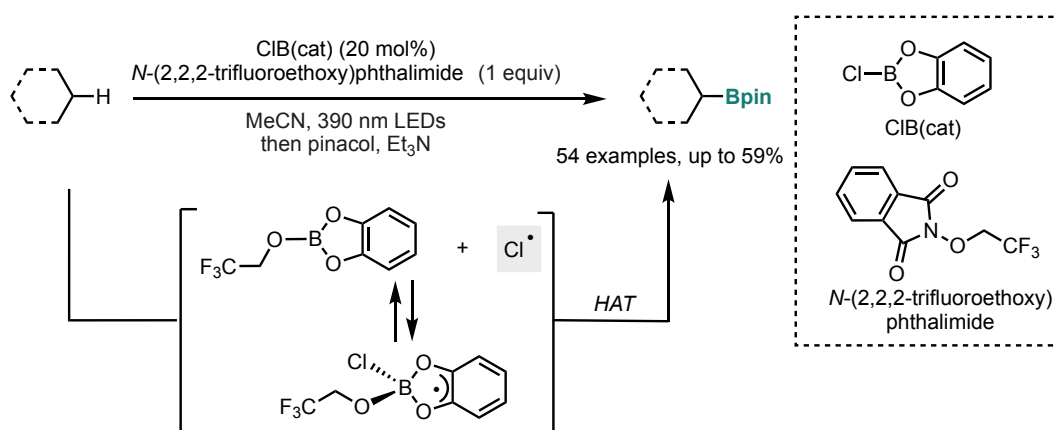


Figure 4.1.7. Transition metal-catalyzed non-directed C(sp³)-H borylation of linear alkanes.

上記以外の遷移金属触媒を用いた例として、Chirik らによって Co 触媒を用いたベンジル位およびホモベンジル位の C(sp³)-H 結合ホウ素化反応も報告されている^[16]。これらの遷移金属触媒が直接 C-H 結合を活性化する触媒系に加え、近年では反応系中に高反応性ラジカルを生じさせ、HAT 機構に立脚した C-H 結合ホウ素化反応も報告されはじめています。

HAT 機構による C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の先駆的な報告例として、2020 年に Aggarwal らは照射下 (390 nm)、化学量論量の *N*-(2,2,2-trifluoroethoxy)phthalimide を用いる C(sp³)-H ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.3)^[17]。



Scheme 4.1.3. HAT catalyst mediated C(sp³)-H borylation of alkanes.

N-(2,2,2-trifluoroethoxy)phthalimide が 390 nm の光を吸収して励起状態を形成し、ホウ素試薬へ電子移動することで、反応系中にアルコキシラジカルが生成する。このアルコキシラジカルが Cl-B(cat) へ付加することでラジカル錯体を形成すると考えられている。このラジカル錯体から平衡的に生成するクロラジカルが反応活性種となり、C-H 結合を HAT 機構によって活性化する反応機構が提唱されている。高温条件を必要としていた従来の遷移金属触媒を用いる反応系とは異なり、光照射下で生成する Cl ラジカルを活用する新たな反応設計により、極めて温和な反応条件下で C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が進行する。その一方で、反応終了後に化学量論量用いているフタルイミド由来の副生成物が生じるため原子効率が低い点が課題であった。これに対して近年では、Cu や Fe 等を触媒量用いる光反応系が注目され、HAT 機構に立脚した C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が報告され始めている [18]。

上記のように、反応性の乏しいアルキル化合物の C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を指向した高活性触媒が種々報告されてきた。従来の触媒反応系の位置選択性は、一般に基質の立体障害および結合解離エネルギーにより制御されるため、末端 C(sp³)-H 結合が優先的にホウ素化される。その一方で、分子内の C-H 結合の中で、立体的に混み合った位置を選択的にホウ素化するには、遷移金属中心に配位可能な配向性官能基を用いる手法が有効であることが知られる。次節では配向性官能基を用いる C-H 結合ホウ素化反応について記述する。

4-1-4. 配向基を用いる C(sp³)-H 結合ホウ素化反応

Ir-窒素系キレート型配位子を用いる触媒系は、C-H 結合ホウ素化反応に対し高い触媒活性を示すことは上述の通りである。その一方で、この触媒反応系では活性種が 16 電子錯体の (NN)Ir(Bpin)₃ 錯体であり、Ir 中心は空配位場を 1 つしかもたない。そのため、配位性の官能基をもつ基質を用いる場合、(NN)Ir(Bpin)₃ 錯体に基質が配位することで配位飽和種を生成する。すなわち、C-H 結合を活性化するための空配位場をもたず、配向性官能基を利用する位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応は進行し得ない (Figure 4.1.8, path a)。この場合、反応の位置選択性は一般的な C-H 結合ホウ素化反応と同様に、立体障害により制御される (Figure 4.1.8, path b)^[19]。そのため、Ir 中心へと強固に配位する配向基を用いる位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応には (NN)Ir(Bpin)₃ 錯体を活性種とする触媒反応系を適用できない。そこで、2 つの空配位場をもつ新たな反応活性種を、系中にて生成できる配位子および基質設計が検討されてきた。

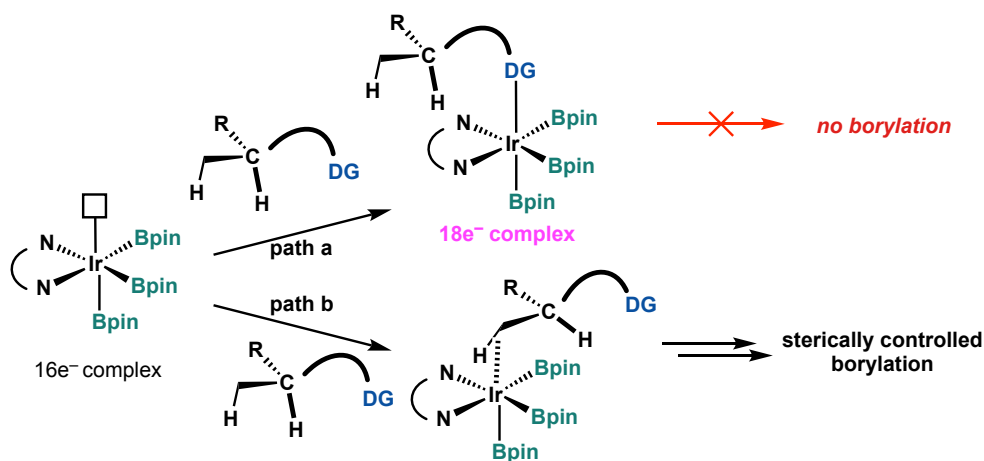


Figure 4.1.8. Ir-trisboryl complex catalyzed C-H borylation of alkenes with directing groups.

配向基を用いる C-H 結合ホウ素化反応において、これまで報告された触媒反応系を反応設計戦略ごとに分類すると Figure 4.1.9 のようになる。配位子設計に着目した反応系として、①立体的に嵩高い単座配位子を用いる手法、② Hemilabile 型二座配位子を用いる手法、③ LX 型配位子を用いる手法 に分けられ、これらは空配位場を 2 つもつ Ir 錯体を活性種とする反応設計である。また、基質設計として主に、④ X 型配向基を用いる手法 が知られ、本手法では (NN)Ir(Bpin)₃ の Bpin 配位子を基質の X 型の配向基と交換することで、空配位場を占有することなく Ir 中心に基質が配位できる。これは ①～③ の戦略とは異なり、位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応において 2 つの空配位場を必要としない反応設計である。これらに加えて、非共有結合性相互作用を用いる C-H 結合ホウ素化反応も報告され始めており、触媒と基質間に生じる弱い相互作用を活用した触媒設計により反応性および位置選択性が制御されている。これらについて本章で詳細を述べる。

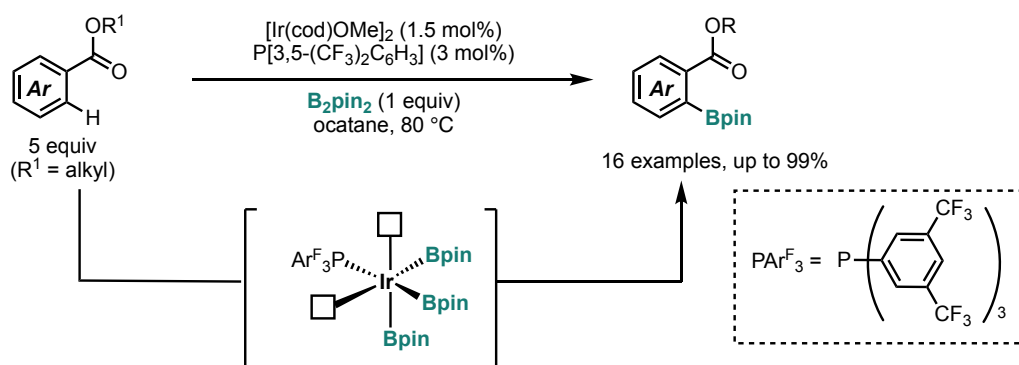
	単座配位子	Hemilabile 二座配位子	LX型配位子	X 型配向基
Active species (C–H activation)				
C(sp ²)–H borylation	○	○	○	○
C(sp ³)–H borylation	○	×	○	○
非共有結合性相互作用				
Active species (C–H activation)				
C(sp ²)–H borylation	○	○	○	
C(sp ³)–H borylation	×	○	×	

○ : many reports ×: no report

Figure 4.1.9. Catalyst and substrate design strategies for functional group directed C–H borylation.

(1) 単座配位子を用いる手法

2009年に石山と宮浦は、電子不足かつ立体的に嵩高い単座ホスフィン配位子を用いることで、酸素系官能基を配向基とする位置選択的 C(sp²)–H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.3) [20a]。本報告が酸素等の Lewis 塩基性を示す配向基を用いた位置選択的ホウ素化反応の最も先駆的な例である。



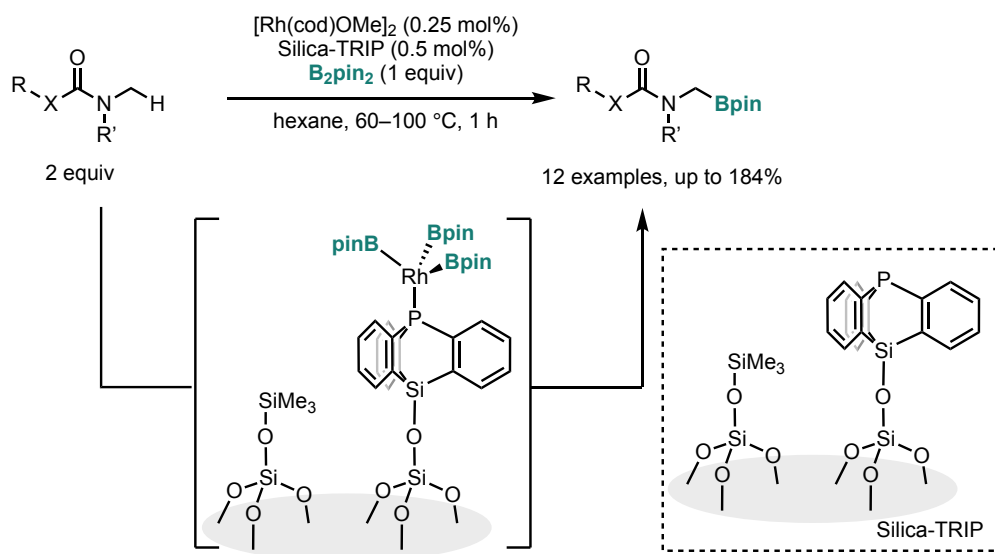
Scheme 4.1.3. Oxygen-directed C(sp²)–H borylation with Ir-monophosphine catalyst systems.

単座ホスフィンの検討から、トリフェニルホスフィン (PPh₃) を用いた場合には反応が低収率となるものの、オルト位 C–H 結合が優先的にホウ素化される。また、メトキシ基のような電子供与基をもつトリアリールホスフィン (PAr₃) では、収率および選択性が大きく低

下することがわかっている。詳細な反応機構は議論されていないが、配位力の高い電子豊富なホスフィン配位子を用いる場合、反応系中で $(R_3P)_nIr(BPin)_3$ ($n=2,3$) を形成するため収率および選択性が低下すると考えられる。一方で立体的に嵩高く、電子不足なホスフィン配位子を用いることで配位子の解離が促進され、14 電子錯体である $(R_3P)Ir(BPin)_3$ 錯体を高効率率的に生成できる。すなわち、配向性官能基が Ir 中心に配位した活性種を経由してホウ素化反応が進行するため、反応がオルト位選択的に進行すると考えられる。また著者らは、後に配位子として $AsPh_3$ を用いることで触媒活性が向上し、広範な基質に適用できる触媒反応系を開発した^[20b]。

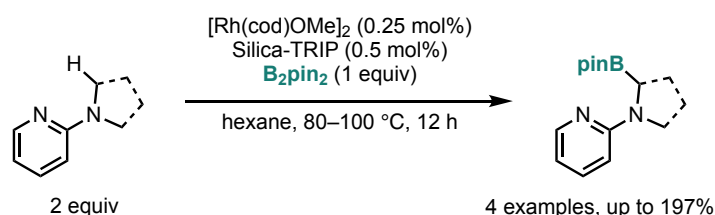
一方で澤村らは、シリカ担持モノホスフィン (Silica-SMAP) 配位子を有する Rh 触媒を用いるオルト位選択的 $C(sp^2)-H$ 結合ホウ素化反応を報告している。本触媒反応系は石山らと同様、嵩高い単座配位子を用いることで 14 電子金属中心を有する反応活性種が生じるため、位置選択的に $C-H$ 結合ホウ素化反応が進行する^[21]。

本手法は $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応にも適用されており、2012 年に澤村らはシリカ担持モノホスフィンを有する Rh 触媒を用いて、アミドやウレア等酸素や窒素系官能基を配向基とする $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.4)^[22a]。



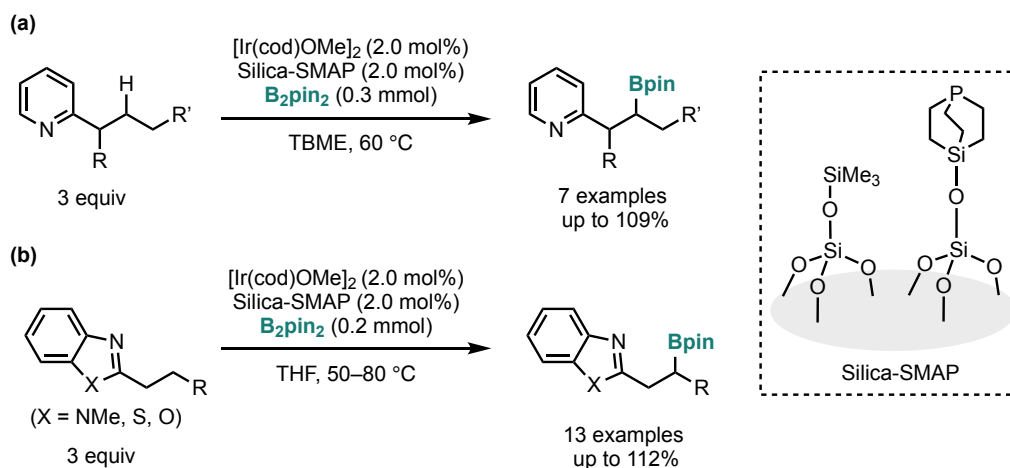
Scheme 4.1.4. Oxygen-directed $C(sp^3)-H$ borylation of amides catalyzed by Rh-Silica-SMAP system.

詳細な反応機構解析は行われていないが、本触媒反応系は、立体的に嵩高いホスフィン配位子を用いることで 14 電子錯体を反応活性種とし、 $C-H$ 結合活性化が進行していると考えられる。上記基質以外にも金属中心に強力に配位するピリジル基も配向基として適用可能であることも報告されている (Scheme 4.1.5)。



Scheme 4.1.5. Pyridine-directed C(sp³)-H borylation catalyzed by Rh-Silica-SMAP system.

この触媒反応系において遷移金属元素を Rh に代え、Ir を用いることで基質適用範囲が大幅に拡大されている。2013 年および 2014 年に、2-アルキルピリジン類の β 位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告し (Scheme 4.1.6a)^[22b-e]、2016 年にはベンゾオキサゾールやベンゾチアゾール等のヘテロ環を配向基とする種々の直鎖および環状アルキル基に対し、位置選択的にホウ素化反応が進行することも報告している (Scheme 4.1.6b)^[22f]。

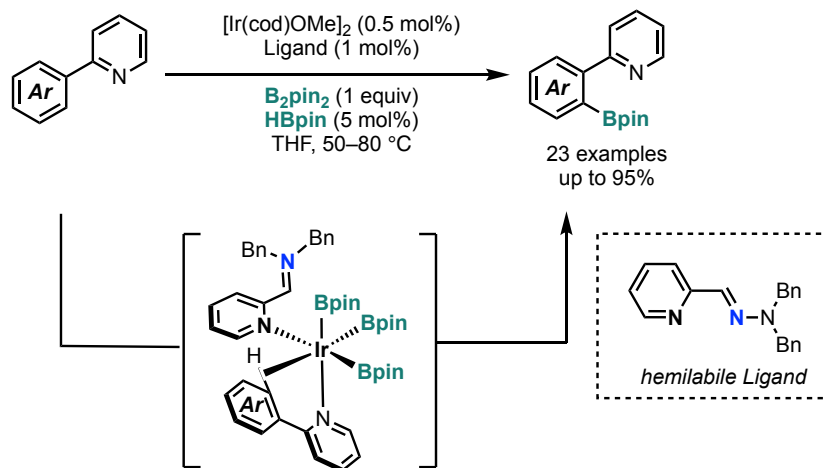


Scheme 4.1.6. Ir-Silica-SMAP system catalyzed C(sp³)-H borylation of (a) 2-alkylpyridines and (b) 1,3-azoles.

これらの嵩高い単座ホスフィン配位子を用いる触媒のホウ素化反応は、空配位場を 2 つもつ 14 電子錯体を活性種とする触媒反応設計であるため、酸素や窒素等の L 型の配向基を用いる位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応へ適用できる。特に澤村らの触媒設計は、配向基を用いる C(sp³)-H 結合ホウ素化反応として最も先駆的な例であり、幅広い基質および配向基へ適用可能な触媒系である。その一方で、反応の進行には加熱を必要とし、特に立体障害の大きな 2-ピロリジノピリジン類を用いる場合は高温条件等を必要とする。

(2) Hemilabile 型配位子を用いる手法

2011 年に Lassaletta らは、*N,N*-dibenzylhydrazone 配位子を有する Ir 触媒による 2-フェニルピリジン類の位置選択的 C–H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.7)^[23]。

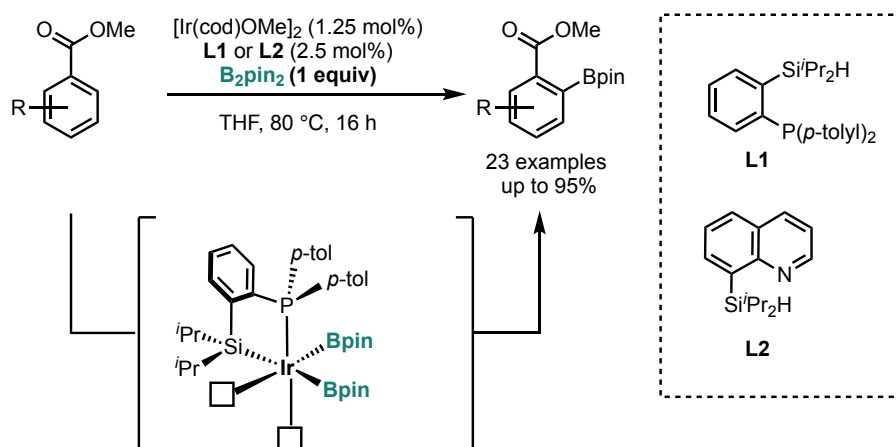


Scheme 4.1.7. Nitrogen-directed C(sp²)–H borylation catalyzed by Ir-hemilabile NN ligand system.

本反応は、一般的に用いられるピリジン等の窒素系キレート型二座配位子における一方の窒素部位を、配位力の乏しいヒドラゾンへと置き換えた触媒設計である。すなわち、反応系中で配位力の乏しい窒素部位が一時的に解離し、基質の配向基と配位子交換することで金属中心に基質が配位できる。そのため、窒素系キレート型二座配位子を用いる触媒系において、ピリジル基のような金属中心に強固に配位する配向基を用いる位置選択的ホウ素化反応へ適用できている。本手法は C(sp²)–H 結合ホウ素化反応のみに適用されており、同様の手法を用いた C(sp³)–H 結合ホウ素化反応は報告されていない。

(3) LX 型配位子を用いる手法

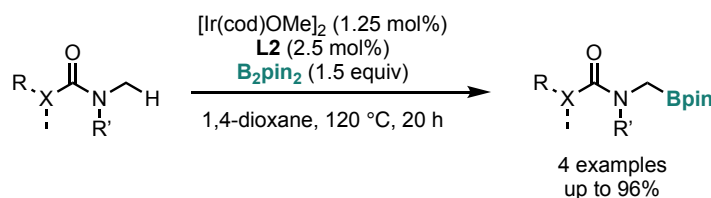
2014 年に Smith らは、SiP 二座配位子を有する Ir 錯体を用いる触媒反応設計により、エステル等の酸素官能基を配向基とする C(sp²)–H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.8)^[24a]。



Scheme 4.1.8. Oxygen-directed C(sp²)-H borylation catalyzed by Ir-SiP bidentate ligand system.

配位子の Si-H 結合が (L)Ir(Bpin)₃ に酸化的付加し、HBpin が還元的脱離することで Si 基 (X 型) とホスフィノ基 (L 型) が Ir 中心にキレート型配位した活性種が生じると考えられる。すなわち、触媒活性種として 14 電子錯体である (Si)(P)Ir(Bpin)₂ が生じ、この活性種において Ir 中心は空配位場を 2 つもつため配向基を用いる位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応に適用できる。

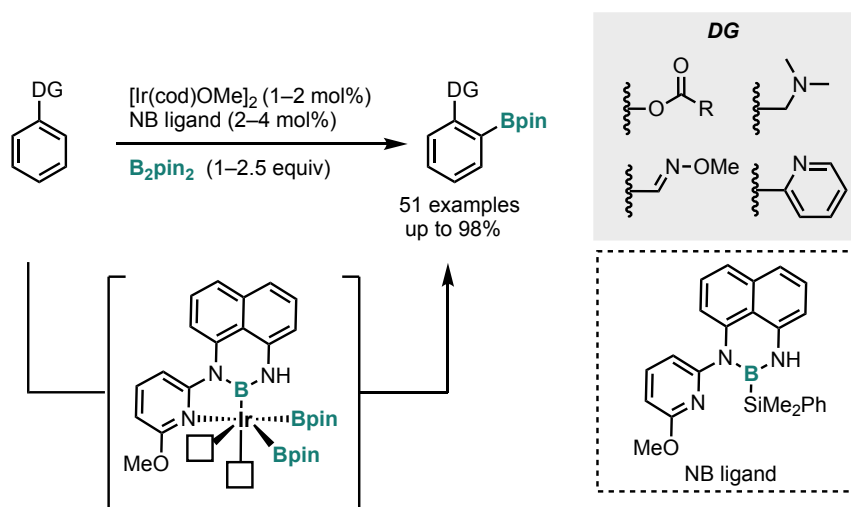
SiP 配位子に代え、キノリン型配位子 (L2) を用いることで基質適用範囲を拡大でき、位置選択性が向上することが報告されている。さらに 2019 年に Clark らは、L2 と Ir 触媒を用いた C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.9)^[24b]。



Scheme 4.1.9. Amide-directed C(sp³)-H borylation catalyzed by Ir-SiN bidentate ligand system.

本触媒系はアミドおよびウレア等の配向基へ適用できるが、反応の進行には高温反応条件を必要とする。さらに、立体障害の大きな基質では反応の収率が著しく低下することがわかっており、基質適用範囲に制限が存在する。

2017 年に Li らは、ピリジルフェニレンジアミン型の NB 二座配位子を有する Ir 触媒による C-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.10)^[25]。Ir(Bpin)₃ 錯体の 3 つのうち 1 つの Bpin 配位子を NB 配位子のボリル基 (X 型) で置き換えた触媒設計である。すなわち、系中で生成する 14 電子錯体の (NB)Ir(Bpin)₂ 錯体に配向性官能基が配位した活性種から反応が進行するために、位置選択的に C-H 結合ホウ素化反応が進行する。



Scheme 4.1.10. Functional groups-directed C(sp²)-H borylation catalyzed by Ir-NB bidentate ligand system.

本報告における基質適用範囲の大部分はエステル、アミド等の酸素系官能基やオキシムやピリジン、アミノ基等の窒素系官能基を配向基とする C(sp²)-H 結合ホウ素化反応である。一方、3例のみ C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が報告されており、澤村らの Ir-Silica-TRIP 触媒反応系と同程度の収率で進行することがわかっている (Figure 4.1.10)。

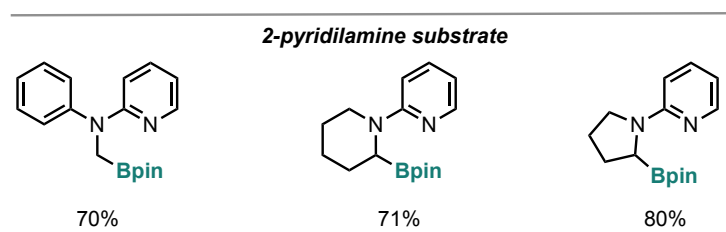
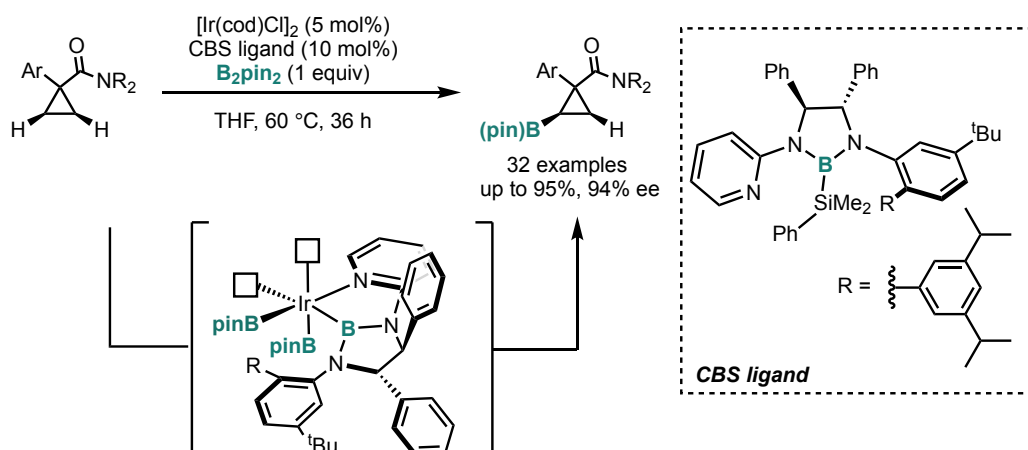


Figure 4.1.10. Application for C(sp³)-H borylation of 2-aminopyridines.

2019年に Xu らは、キラル NB 二座配位子 (CBL 配位子) を開発し、Ir 触媒によるシクロプロピルアミド類の不斉 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.11)^[26a]。



Scheme 4.1.11. Amide-directed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ borylation catalyzed by Ir-CBL ligand system.

上記の Li らと同様に系中で $(\text{NB})\text{Ir}(\text{Bpin})_2$ を活性種として生成する配位子設計により、アミド等の酸素官能基を配向基とする幅広い基質に対して、高い位置および立体選択性で $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合ホウ素化反応が進行することを報告している。

本報告の後に Xu らは、CBL 配位子上のアリール基を種々検討することでシクロプロピルアミドだけでなく、ウレア、カーバメート、エーテルや 1,3-アゾール基を有する幅広い基質に対し、高い立体選択性および収率で C-H 結合ホウ素化反応が進行することを報告している。またアミノ基やホスフィネートを配向基とした立体選択的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合ホウ素化反応にも適用できる (Figure 4.1.11)^[26b-1]。一方で本触媒系は、澤村らや Li らの反応系とは異なり、ピリジル基のような Ir 中心に強固に配位する官能基を有する基質の C-H 結合ホウ素化反応へは適用されていない。

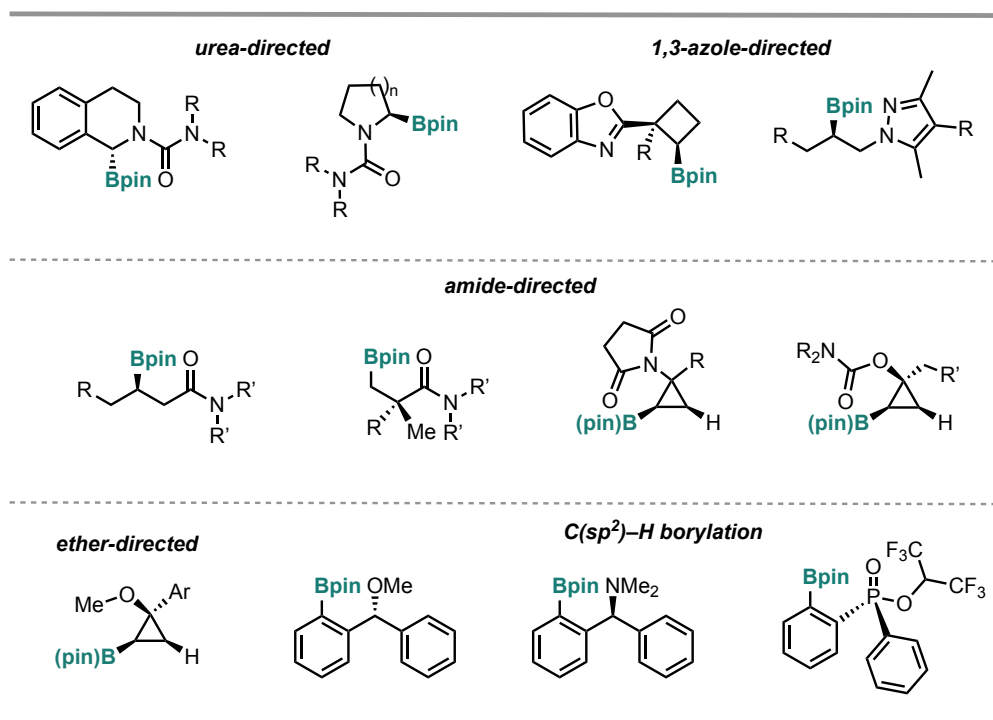
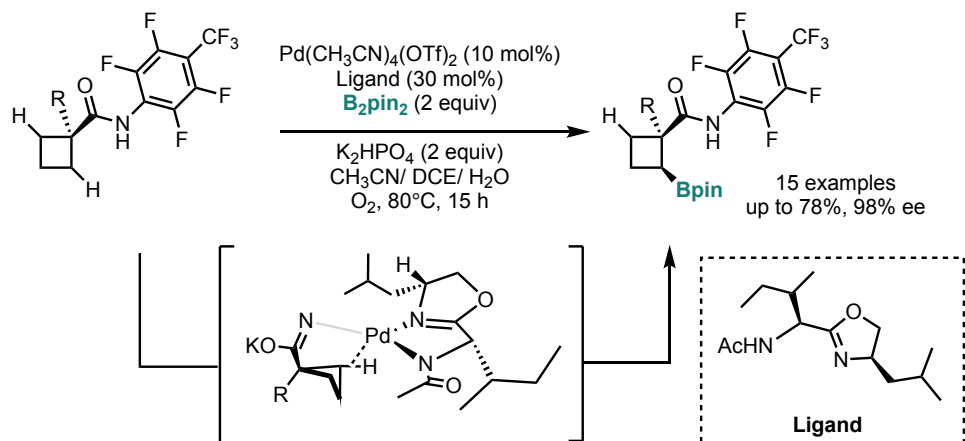


Figure 4.1.11. Application for another directing group-directed C–H borylations.

2017年に Yu らは、キラルアミノメチルオキサゾリン配位子を有する Pd 触媒によるシクロブタンの不斉 $C(sp^3)$ -H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.12) [27]。

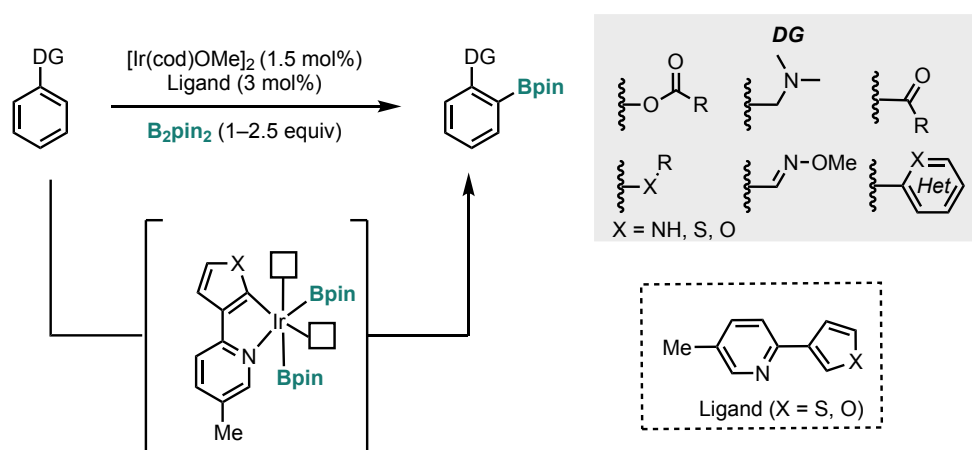


Scheme 4.1.12. Amide-directed enantioselective $C(sp^3)$ -H borylation catalyzed by Pd-chiral aminomethyl oxazoline ligand system.

アミノメチルオキサゾリン配位子は、アミド窒素 (X 型) およびオキサゾリン窒素 (L 型) で Pd 中心に配位する LX 型配位子として作用する。本反応設計では、基質の配向基が L

型で Pd 中心に強固に配位できるため、高い位置および立体選択性にてホウ素化反応が進行すると考えられる。

2021年に Chattopadhyay らは、2-thenlpyridine および 2-furylpyridine 配位子 (CBS 配位子) を有する Ir 触媒による C–H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.13)^[28]。



Scheme 4.1.13. Functional group-directed C(sp²)-H borylations catalyzed by Ir-CBS ligand system.

報告されている基質適用範囲の大部分は、エステル、アミド、カーバメートやピリジン等を配向基とする C(sp²)-H 結合ホウ素化反応である。一方で、ピリジル基を配向基とする C(sp³)-H 結合ホウ素化反応にも適用可能であり、高い収率で進行することが報告している (Figure 4.1.12)。

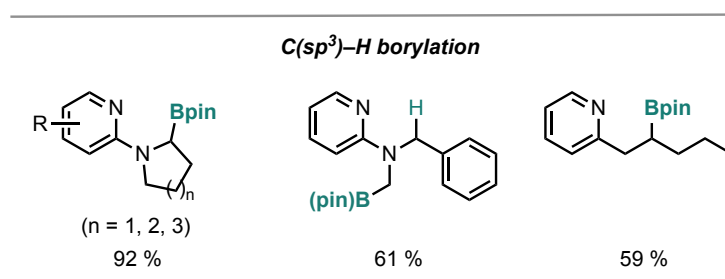
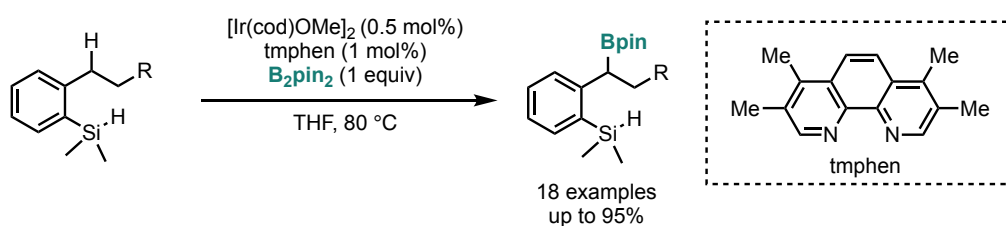


Figure 4.1.12. Application for C(sp³)-H borylation of 2-aminopyridine and 2-alkylpyridines.

本手法では (L)Ir(Bpin)₃ の Bpin 配位子を σ ドナー性の高い X 型配位子で置き換えることで、電子豊富かつ空配位場を 2 つもつ反応活性種が形成される。この触媒反応設計は C(sp³)-H 結合ホウ素化反応へも適用されており、種々の配向基を用いる触媒反応系が開発されている。一方で、反応の進行には 60 °C 以上に加熱する必要があり、温和な反応条件が適用できる触媒系を開発するには、触媒活性の向上が必要であると考えられる。

(4) X 型配向基を用いる手法

2013 年に Hartwig らは、X 型配向基としてジアルキル(アリール)シリル基を用いるベンジル位選択的 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.14)^[29a]。これは、遷移金属中心に L 型で配位する窒素や酸素系の官能基とは異なり、X 型で配位する官能基を有する基質を用いる反応設計である。すなわち、従来の (NN)Ir(Bpin)₃ ではなく、Bpin 配位子と基質 (HSiR₃) が配位子交換して生じる触媒活性種 (NN)Ir(Bpin)₂(SiR₃) からホウ素化反応が進行するため、位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応が進行する。



Scheme 4.1.14. HydroSilyl-directed benzylic C(sp³)-H borylation catalyzed by Ir-phenanthroline ligand system.

本反応の想定反応機構を以下に示す (Figure 4.1.13)。16 電子錯体 (NN)Ir(Bpin)₃ 錯体に基質の Si-H 結合が酸化的付加し、HBpin が還元的脱離することで 16 電子錯体 (NN)Ir(Bpin)₂(SiR₃) 錯体を生成する。この錯体において基質が Ir 中心に X 型で配位することで、Ir 中心は空配位場を 2 つもち、C-H 結合ホウ素化反応が位置選択的に進行する。

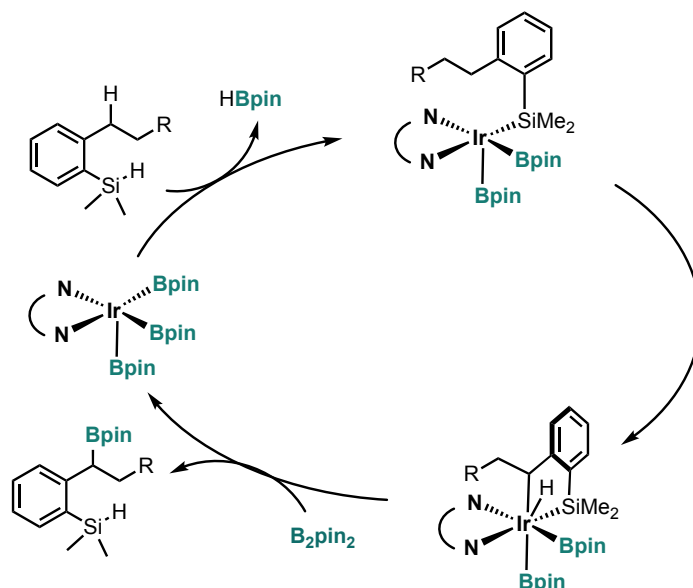
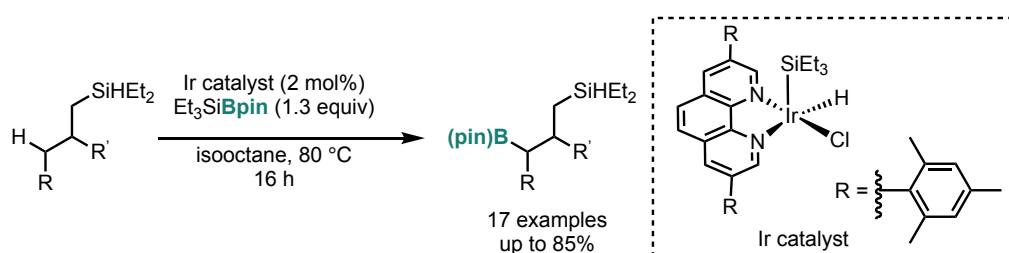


Figure 4.1.13. Proposed reaction mechanism of silyl-directed C(sp³)-H borylation.

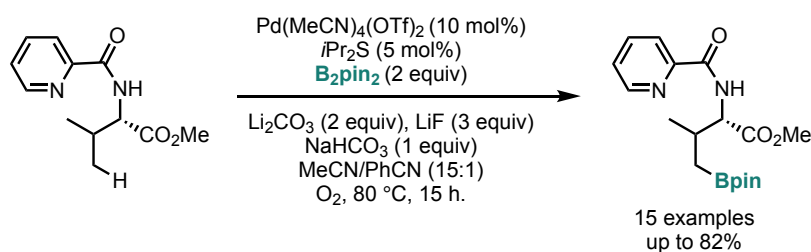
その後、2016年に Hartwig らは、同手法を用いた $C(sp^3)$ -H 結合ホウ素化反応を開発した (Scheme 4.1.15)^[29b]。嵩高いフェナントロリン配位子を有する Ir 触媒を用い、ホウ素源を B_2pin_2 に代え、シリルボラン ($Et_3SiBpin$) とすることでアルキルシランの γ 位選択的ホウ素化反応を報告している。



Scheme 4.1.15. HydroSilyl-directed γ -selective $C(sp^3)$ -H borylation catalyzed by Ir-phenanthroline ligand system.

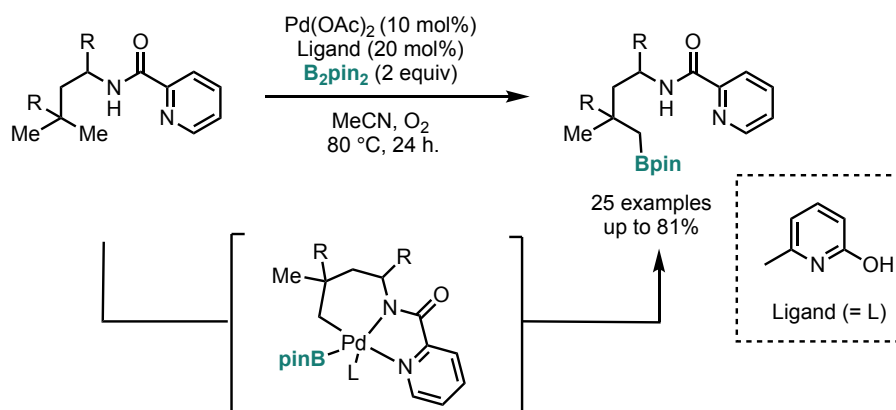
ホウ素源として B_2pin_2 を用いた場合では反応が中程度しか進行しないことから、シリルボランをホウ素源とすることが本触媒系の鍵である。またフェナントロリン配位子上の置換基の効果は明らかにされていないが、著者らはフェナントロリンとアリール基とがなす二面角が反応性に寄与していると述べている。

2014年に Shi らは、Pd 触媒を用いたピコリンアミドを配向基とする遠隔 $C(sp^3)$ -H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.16)^[30a]。



Scheme 4.1.16. Amide-directed remote $C(sp^3)$ -H borylation.

本反応は、基質中のピリジン N と二級アミド上の N が Pd 中心へ LX 型で剛直に配位することで、C-H 結合ホウ素化反応が位置選択的に進行する。その後、Maiti らによって同様な触媒反応系が報告され、詳細な反応機構解析が行われた (Scheme 4.1.17)^[30b]。



Scheme 4.1.17. Amide-directed remote C(sp³)-H borylation.

Maiti らは、同様の触媒反応系において六員環パラダサイクル中間体を単離し、この中間体を用いる当量反応を検討したところホウ素化体が高収率で得られることを報告している。また、H/D 交換実験や KIE 実験から C-H 結合活性化は律速段階ではないことが示唆されている。このことから、本反応の律速段階は Pd-OAc と Bpin の配位子交換、または C-B 結合の還元的脱離であると予想されている。

以上の触媒反応系は配向性官能基を用いる手法によって、位置選択的に C-H 結合ホウ素化反応が進行する設計である。すなわち、本手法では配向性官能基から一定の距離に位置する C-H 結合を選択的にホウ素化できる。配向基が遷移金属中心に剛直に配位でき、遷移状態において安定なメタラサイクルを形成できる位置で優先的に反応が進行するため、芳香族化合物のオルト位またはアルキル鎖の γ 位の C-H 結合が高い反応性を示すことが知られる。一方で、これらの位置以外の C-H 結合を選択的に官能基化するには、Maiti らのような特殊な配向基を用いる高度な基質設計が必要となる。これらに対し、非共有結合性相互作用を利用した触媒反応設計を行うことで特殊な基質設計を必要とせず、反応の位置および立体を制御できることが知られ、これを利用したホウ素化反応が報告され始めている。

(5) 非共有結合性相互作用を利用する手法

非共有結合性相互作用を利用する C-H 結合ホウ素化反応として (1) 水素結合 (2) Lewis 酸-Lewis 塩基相互作用 (3) 静電相互作用 (4) CH/ π 相互作用または分散力を利用した触媒系が報告されている。

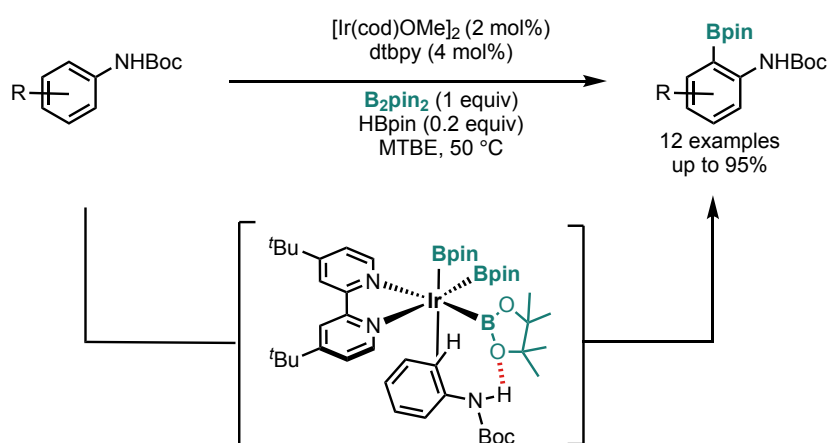
(1) 水素結合を用いる C-H 結合ホウ素化反応

水素結合を利用する位置選択的 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応は、① 配位子が水素結合アクセプターとなる触媒系 と ② 配位子が水素結合ドナーとなる触媒系に分けられる。水素結合に立脚した位置選択的ホウ素化反応として、① の形式は Smith や Phipps らによっ

て報告されており、②の形式は國信や Reek らによって報告されている。これらについて以下に詳細を述べる。

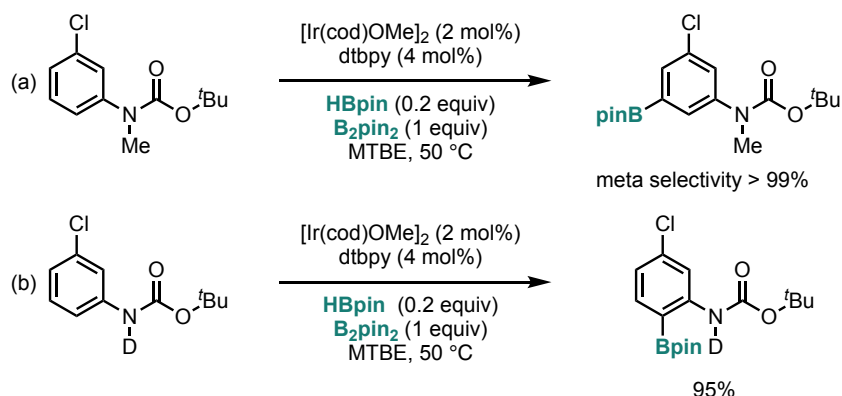
① 配位子を水素結合アクセプターとする触媒反応系

2012 年に Smith らは、窒素上を Boc 保護したアニリンを用いるオルト位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.18)^[31]。



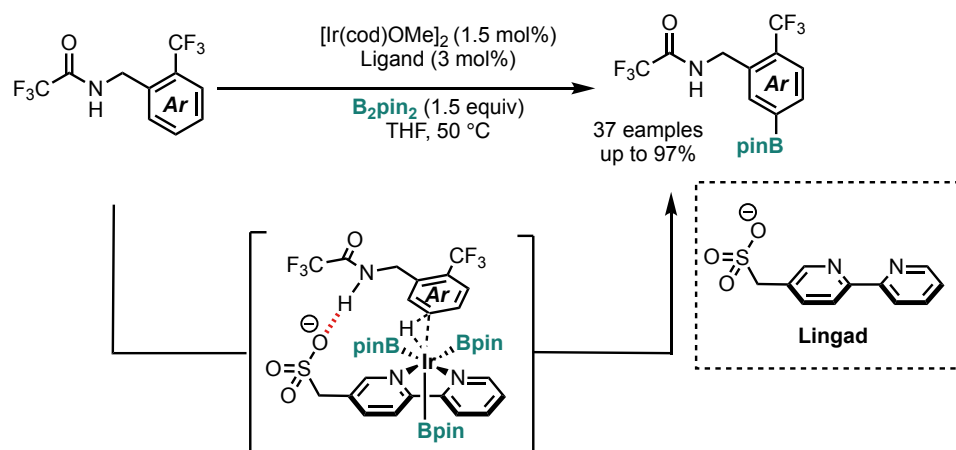
Scheme 4.1.18. Hydrogen bonding-mediated ortho-selective C(sp²)-H borylation.

Ir-トリスポリル錯体における Bpin 配位子の酸素と、基質の酸性 NH 基との間の水素結合 (NH/O) により位置選択性が制御され、高いオルト位選択的に反応が進行する。著者らは、種々の電子的性質を示す置換基を導入したピピリジン配位子を用い、C-H 結合ホウ素化反応の検討を行っている。Bpin 配位子上の酸素の塩基性は、Ir 中心からの逆供与の大きさに依存することが知られ、電子豊富な配位子を用いた場合に Ir 中心からの逆供与が大きくなるため酸素上が電子豊富となる。この触媒系においてピピリジン配位子へ電子不足な置換基を導入した場合には選択性がほとんど発現せず、一方で電子豊富な置換基を導入した場合にはオルト位選択性が向上することがわかっている。さらに、N 上をメチル化した基質を用いたところメタ位選択的にホウ素化反応が進行したことから、反応のオルト位選択性は酸性 NH 基により制御されていることが明らかにされている (Scheme 4.1.19a)。さらに、NH 上を D 化した基質を用いて検討を行ったところ、生成物の N 上に 95%の重水素が含まれることがわかっている (Scheme 4.1.19b)。これらの結果は、N が X 型で Ir 中心または Bpin へ配位する形式ではなく、基質の NH と配位子が水素結合することで、反応の位置選択性が制御されていることを示唆している。



Scheme 4.1.19. Control experiment for substrates.

2017 年に Phipps らは、水素結合を用いたアレーン上のメタ位選択的 C–H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.20) [32]。水素結合アクセプターとしてスルホネート基を導入したビピリジン配位子を開発し、この配位子を Ir 触媒とともに用いることでベンジルアミン誘導体の C(sp²)–H 結合ホウ素化反応がメタ位選択的に進行する。

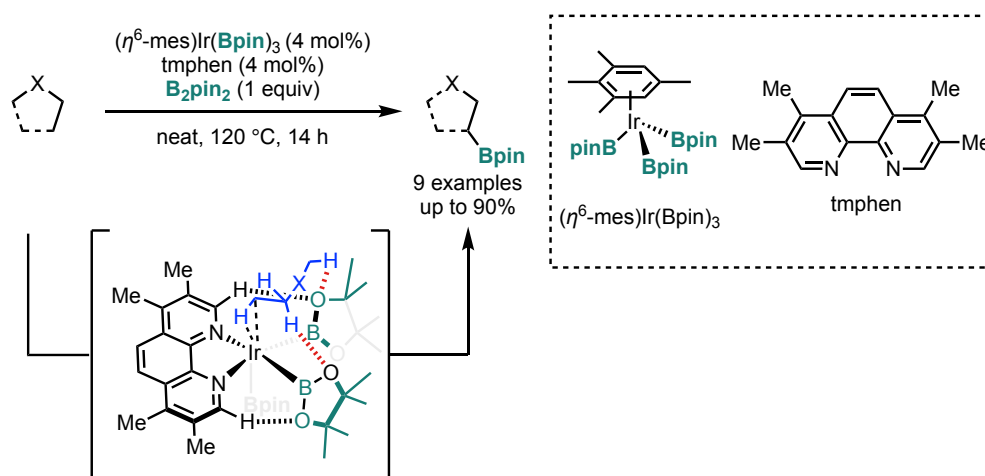


Scheme 4.1.20. Hydrogen bonding-mediated meta-selective C(sp²)–H borylation.

トリフルオロメチルアミド基でアミノ基の保護した場合、メタ位選択的に C–H 結合ホウ素化反応が進行する。一方で、アセチル基やカーボネートでは位置選択性が著しく低下することがわかっており、NH 基の酸性度が選択性に寄与することが示唆されている。また本反応では実験的な反応機構解析も行われており、配位子と基質の CD₃CN 溶液の ¹H NMR 測定から NH のプロトンに由来するシグナルが、配位子のみの場合と比較して大きく変化することが観測されている。このことから、反応系中においても配位子と基質の間に水素結合が存在すると考えられている。基質の窒素上をアルキル化した基質を用いた検討を行ったところ、収率は同程度であるが、選択性が大きく低下することが明らかにされている。これらの実験結果は本反応の位置選択性が水素結合により制御されていることを示唆している。

このような最も一般的かつ強い非共有結合性相互作用である XH/n 間の水素結合 (X=O, N) を利用した C–H 結合ホウ素化に加え、CH/O 相互作用のような弱い水素結合を利用した触媒反応系も報告されている。

2012 年に Hartwig らは、3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリン (tmphen) 配位子を有する Ir 触媒を用いる環状エーテル類の C(sp³)–H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.21) [33a]。本反応では、種々の環状エーテルおよびアミンに対して C–H 結合ホウ素化反応がヘテロ原子の β 位選択的に進行することが報告されている。

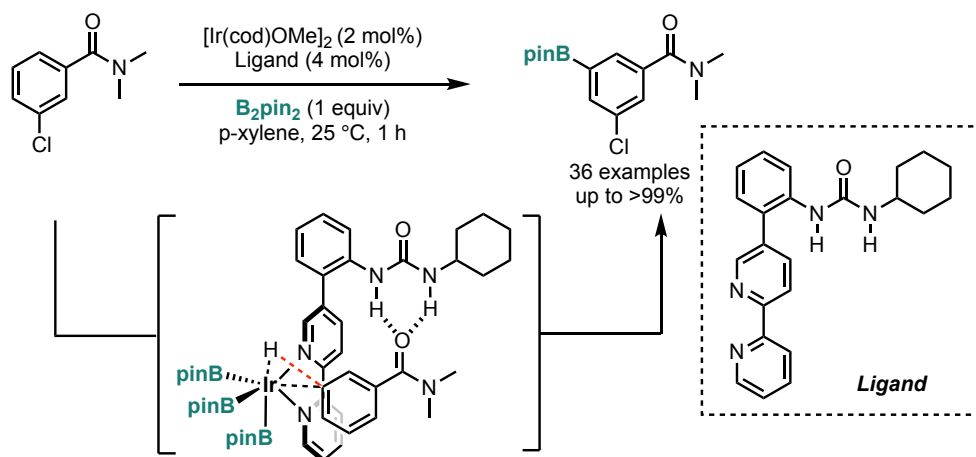


Scheme 4.1.21. CH/O interaction-mediated C(sp³)–H borylation catalyzed by Ir-tmphen system.

2014 年に Hartwig らは、実験的手法および理論計算による詳細な反応機構解析を行っている。KIE 実験から本反応の律速段階は、C–H 結合活性化段階であることを明らかにしている。またジエチルメチルアミンや 3-メチルペンタン等の基質のメチル基の C–H 結合ではなく、エチル基の末端 C–H 結合が優先的にホウ素化される傾向がみられている。この位置選択性の起源を明らかにすべく、C–H 結合活性化段階の遷移状態について理論計算を用いて詳細に反応機構解析が行われた。エーテルやアミン等の基質に含まれる酸素や窒素が、Ir 上の Bpin 配位子のホウ素中心と Lewis 酸–Lewis 塩基対を形成するが、相互作用エネルギーは非常に小さな値であり、寄与が小さいと考えられている。一方で、エチル基の C–H 結合やフェナントロリン配位子の C–H 結合が Bpin 配位子上の酸素と複数箇所 CH/O 相互作用を形成することが示唆され、これが位置選択性の起源であると考えられている [33b]。

② 配位子を水素結合ドナーとする触媒反応系

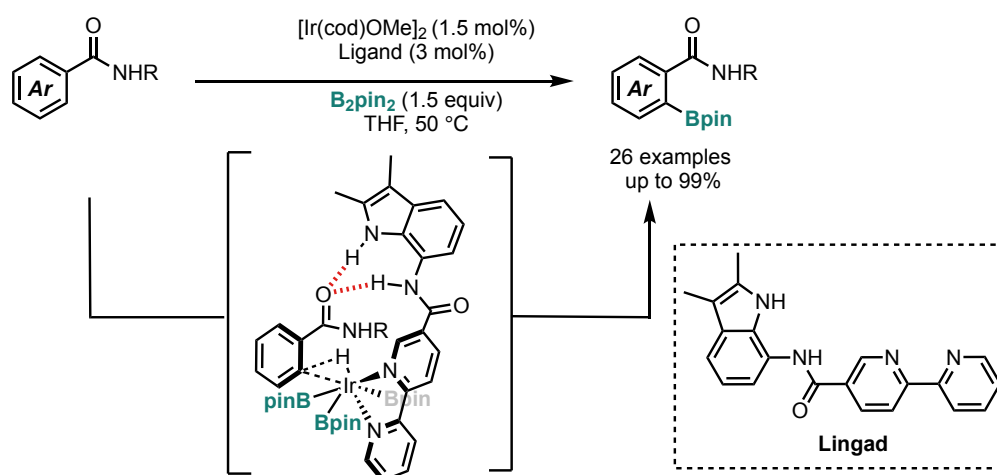
2015 年に國信と金井らは、配位子と基質の水素結合を利用するメタ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.22)^[34]。本反応ではウレア官能基を導入したビピリジン配位子を用いることで、基質の塩基性部位 (カルボニル酸素) とウレア上の NH 基間の水素結合により Ir 中心の近傍にアレーンの C-H 結合が位置し、ホウ素化反応がメタ位選択的に進行する。



Scheme 4.1.22. Hydrogen bonding-mediated C(sp²)-H borylation.

配位子と基質の混合物に対して¹H NMR 測定を行ったところ、ウレア部の NH に由来するシグナルが低磁場シフトすることが観測されている。コントロール実験において、配位子のウレア部の 2 つの NH の内 1 つをメチル化した配位子を用いたところ、位置選択性が著しく低下することがわかっている。さらに、ビピリジン配位子とウレアを併用する反応条件では dtbpy 配位子のみを用いた場合と同様の位置選択性で反応が進行した。これらのことから、NH 部位を 2 つ有するウレアが Ir 中心から適切な距離に位置することで、反応の位置選択性が制御されていると考えられている。

2019 年に Reek らは、インドールアミド部位を導入したビピリジン配位子を開発し、これを Ir 触媒とともに用いることで、二級芳香族アミド類の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応がオルト位選択的に進行することを報告している (Scheme 4.1.23)^[35]。



Scheme 4.1.23. Hydrogen bonding-mediated C(sp²)-H borylation.

本反応ではインドールアミド基と基質の水素結合に加え、基質の二級アミド上の NH と Bpin 配位子上の酸素部位が水素結合を形成することが想定されている。そこで、著者らは酸性 NH をもたないアミドまたはエステルを用いて検討したところ、メタ位ではなくオルト位選択的にホウ素化が進行することがわかっている。このことから本反応の位置選択性は、基質とインドールアミド基および Bpin 配位子上の酸素との間の水素結合により制御されていると考えられている。

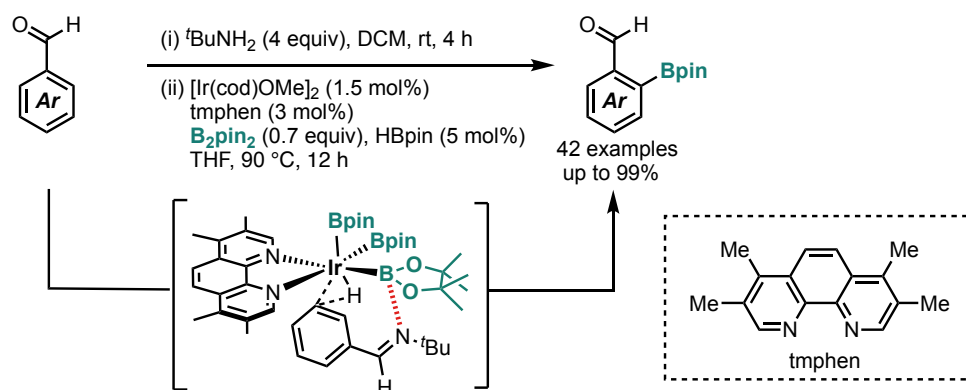
以上の触媒反応系では非共有結合性相互作用の中で、安定化エネルギーの大きな水素結合により基質を捕捉し、反応の位置選択性を制御する設計である。本触媒反応系は最も古くから報告され、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応の位置選択性の制御に対し非常に有効であるが、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応へは適用できていない。

(2) Lewis 酸-Lewis 塩基の相互作用を用いる C-H 結合ホウ素化反応

Lewis 酸-Lewis 塩基相互作用を用いる触媒反応設計として、① ホウ素上の空の p 軌道を活用する触媒系、② Lewis 酸触媒を用いる触媒系、③ Lewis 酸部位を有する配位子を用いる触媒系に分類できる。Lewis 酸-Lewis 塩基相互作用に立脚した位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応として ①の形式の例は、Chattopadhyay らや金井らによって報告され、②および③の形式の例は、中尾らによって報告されている。以下に具体的な報告例を述べる。

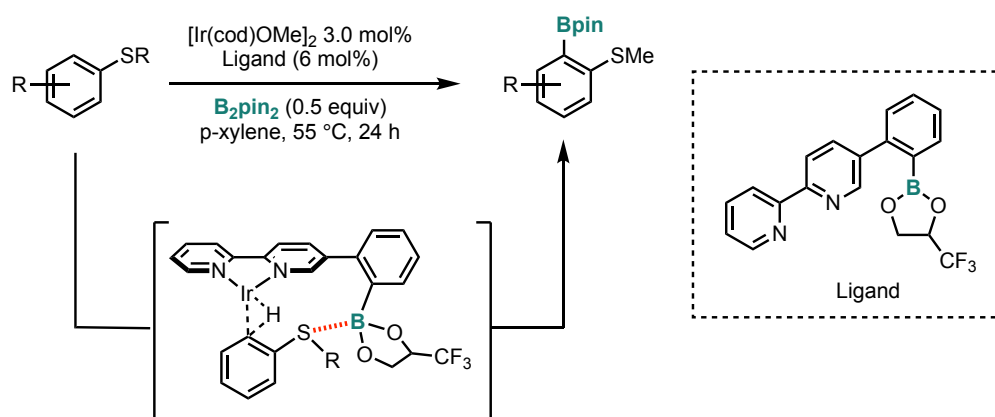
① Bpin 配位子上の空の p 軌道を用いる触媒系

2016 年に Chattopadhyay らは、Ir-NN 二座配位子を用いる芳香族アルデヒドのメタ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.24)^[36]。本反応はアルデヒドと一級アミンから反応系中で生成するイミンの窒素と Bpin との相互作用を鍵とする反応設計である。



Scheme 4.1.24. Lewis acid (boron)-base (nitrogen) interaction mediated C(sp²)-H borylation.

2017年に金井らによってピナコールボリル基をもつビピリジン配位子を用いることでアリールスルフィドのオルト位選択的 C-H 結合ホウ素化反応が報告された (Scheme 4.1.25) [37]。

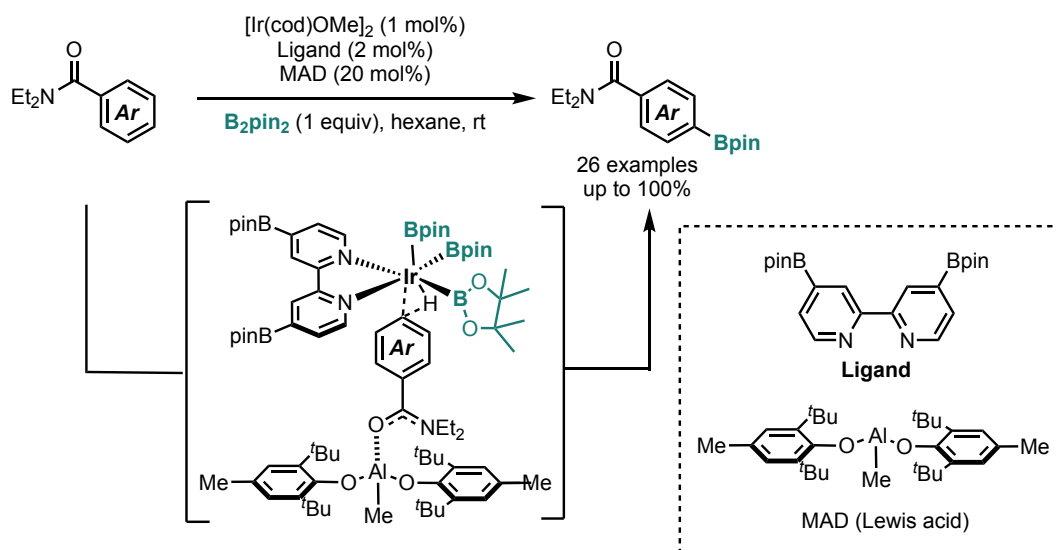


Scheme 4.1.25. Lewis acid (Boron)-base (Sulfur) interaction-mediated C(sp³)-H borylation.

スルフィド上の Lewis 塩基性を示す硫黄原子が、配位子上の Lewis 酸性のホウ素へ配向することで高いオルト位選択性が発現する。配位子のスクリーニング結果から、Bpin 基より立体障害の小さな B(neo) 基を用いても位置選択性が変化しないが、トリフルオロメチル基を導入することで選択性が大幅に向上することが示されている。このことから、配位子上のボリル基の Lewis 酸性が、C-H 結合ホウ素化反応の位置選択性に大きく寄与すると考えられる。

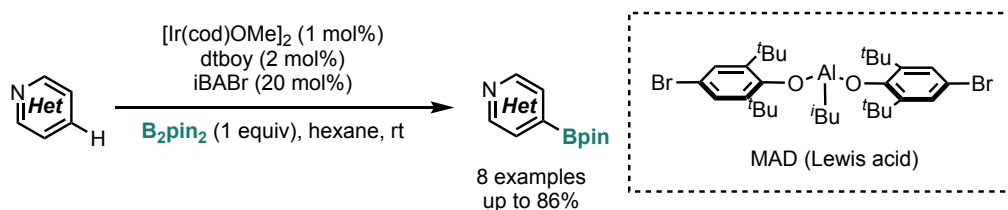
② Lewis 酸触媒を用いる触媒系

2017 年に中尾らは、Ir 触媒と Lewis 酸触媒を用いることでベンジルアミド類およびピリジン類のパラ位選択的 C–H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.26)^[38a]。Lewis 酸触媒として AlR_3 ($\text{R} = \text{Me}, \text{tBu}$) を用いた場合には反応の収率および選択性が低下し、MAD (methylaluminum bis(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxide)) を用いることで高い収率と位置選択性で反応が進行する。ベンジルアミドとしてピリジン、ピロロールやチオフェン等のヘテロ環を有する基質に対しても適用できることがわかっている。



Scheme 4.1.26. *p*-selective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ borylation catalyzed by Ir-MAD system.

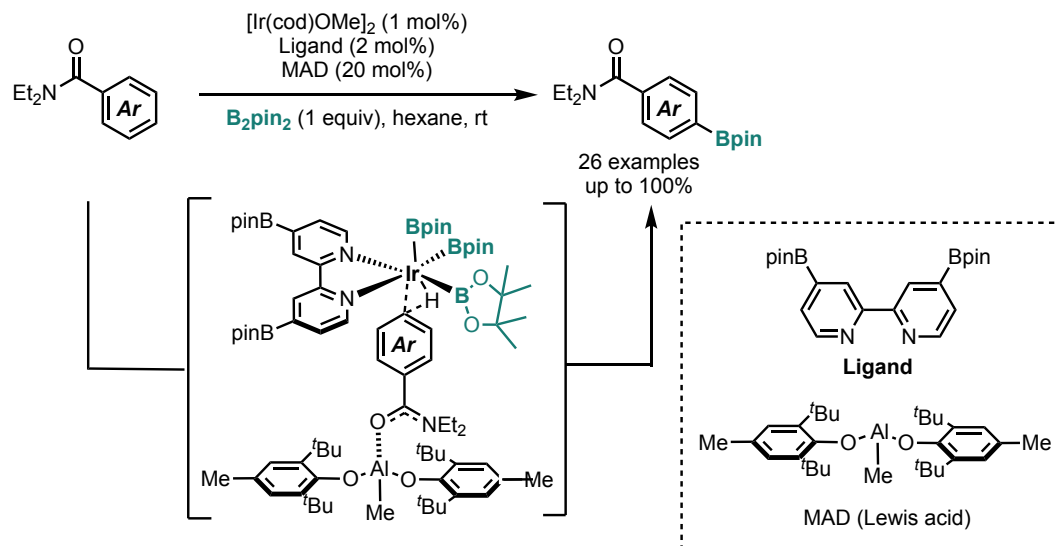
^1H NMR 測定において、MAD とベンジルアミドが 1:1 の錯体を形成することが観測されており、触媒反応系中においても基質が Al 中心に配位することで、Lewis 酸–Lewis 塩基相互作用が生じていると考えられている。加えて、本反応系はピリジン類の 4 位選択的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合ホウ素化反応に対しても適用可能であることが見出されている (Scheme 4.1.27)。



Scheme 4.1.27. *p*-selective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ borylation of pyridine derivatives catalyzed by Ir-MAD system.

③ Lewis 酸部位を導入した配位子を用いる触媒系

2019 年に中尾らは、Lewis 酸部位をもつ二座配位子を開発し、Ir 触媒によるベンジルアミドのメタ位選択的 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.28)^[38b]。



Scheme 4.1.28. *m*-selective C(sp²)-H borylation of benzylamides catalyzed by Ir-Lewis acid bifunctional catalyst.

コントロール実験から、Lewis 酸部位をもたない配位子を用いた場合には、収率と選択性が顕著に低下することが明らかとなっている (Figure 4.1.14)。さらに、ピリジン配位子と AlOct₃ を用いる条件において、芳香環のメタ位ではなくオルト位がホウ素化された生成物が主に得られている。以上から、本反応において Lewis 酸部位は、Ir 中心から適切な距離に位置する必要があることが明らかになっている。

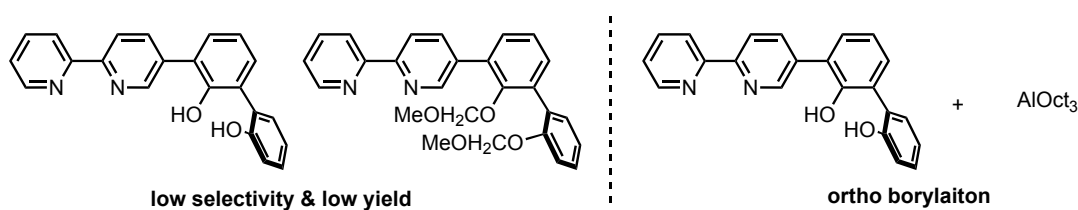
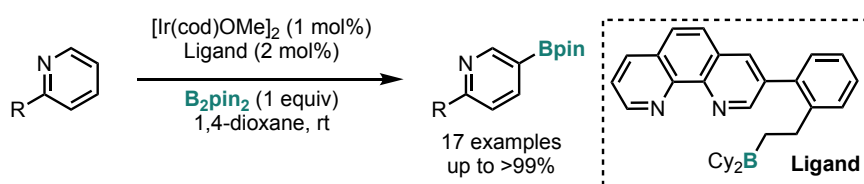


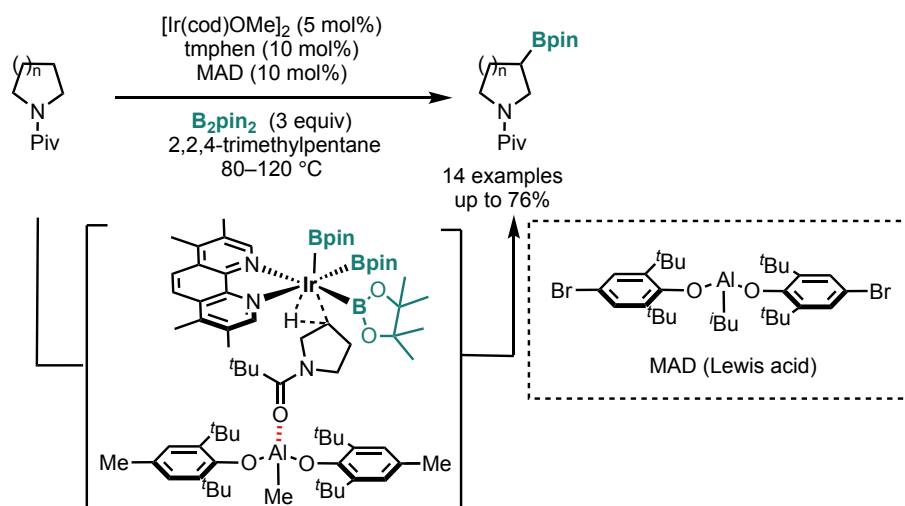
Figure 4.1.14. Control experiment.

さらに、本反応系においても Lewis 酸部位を検討することで、ピリジンの位置選択的 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応へ適用されている。Lewis 酸触媒として MAD を用いるホウ素化反応では、ピリジンの 4 位が選択的にホウ素化される一方で、本反応系では Al に代え、Lewis 酸性の大きなジアルキルボリル基を有するフェナントレン配位子を用いることで、ピリジンの 3 位が選択的にホウ素化されることを報告している (Scheme 4.1.29)。



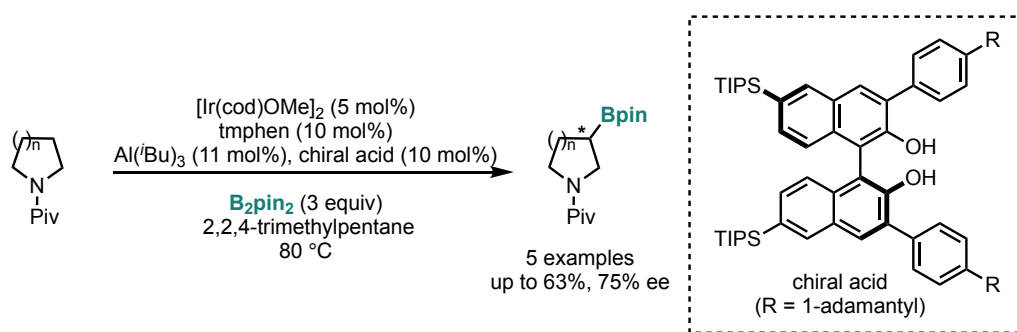
Scheme 4.1.29. Lewis acid–base interaction mediated *m*-selective C(sp²)-H borylation of pyridines.

以上より Lewis 酸–Lewis 塩基相互作用は、芳香族化合物のメタおよびパラ位選択的 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に対し有効であることが知られている。本触媒反応系は、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に加え、位置選択的 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応へも適用されている。同著者らは、2023 年に Ir-フェナントロリン触媒と MAD を併用することでピロリジン等の飽和環状アミンの β 位選択的 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.30) [38e]。種々の置換基を有するピロリジン、ピペラジンおよびアゼパン等の単環に加え、含窒素二環性化合物に対しても高い位置選択性で C-H 結合ホウ素化反応が進行することを明らかにしている。



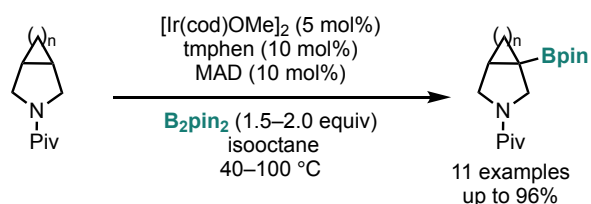
Scheme 4.1.30. β-selective C(sp³)-H borylation of saturated heterocyclic compounds catalyzed by Ir-MAD system.

本触媒系に Lewis 酸とキラルなブレンステッド酸触媒を組み合わせることにより、不斉 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が実現されている (Scheme 4.1.31)。ビアリール上にトリイソプロピルシリル (TIPS) 基を導入し、アリール基上の置換基 (R) を ^tBu 基からアダマンチル (ad) 基とすることで、エナンチオ選択性が大きく向上することを明らかにしている。



Scheme 4.1.31. Asymmetric C(sp³)-H borylation of saturated heterocyclic compounds catalyzed by Ir-chiral acids system.

また同年、この触媒反応系は二環構造を有するピロリジン骨格にも適用されており、種々の環サイズの基質に対し、高い収率および立体選択性で C-H 結合ホウ素化反応が進行することが報告されている (Scheme 4.1.32) [38d]。



Scheme 4.1.32. Asymmetric C(sp³)-H borylation of saturated heterocyclic compounds catalyzed by Ir-chiral acids system.

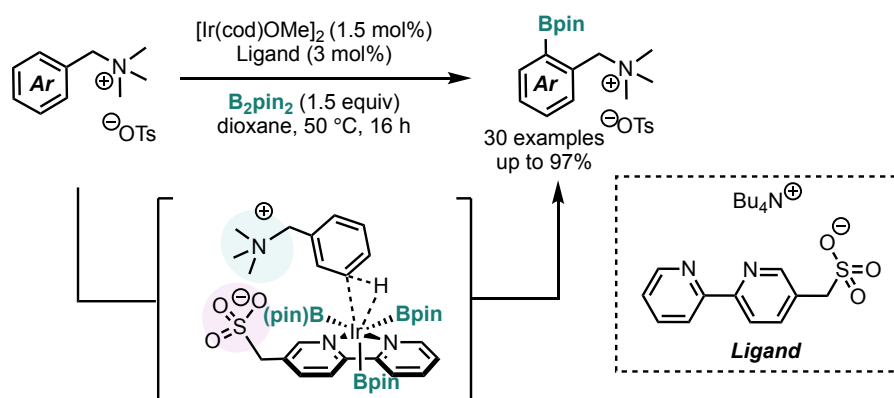
これらは Ir(Bpin)₃ 錯体中のホウ素中心の空軌道、または Lewis 酸触媒のアルミニウム中心と基質間に働く強い相互作用を利用する触媒反応設計であり、自由度の大きな基質の配座を固定できるため C(sp³)-H 結合ホウ素化反応へ適用されている。

(3) 静電相互作用を用いる C-H 結合ホウ素化反応

静電相互作用を利用する C-H 結合ホウ素化反応は、①イオン間 ②双極子間 ③イオン-非共有電子対の間に働く相互作用を利用した触媒反応系に分類できる。このような静電相互作用に立脚した C-H 結合ホウ素化反応として、①は Phipps らによって報告され、② および ③ は Smith や Chattopadhyay らによって報告されている。以下に具体的な反応を記載する。

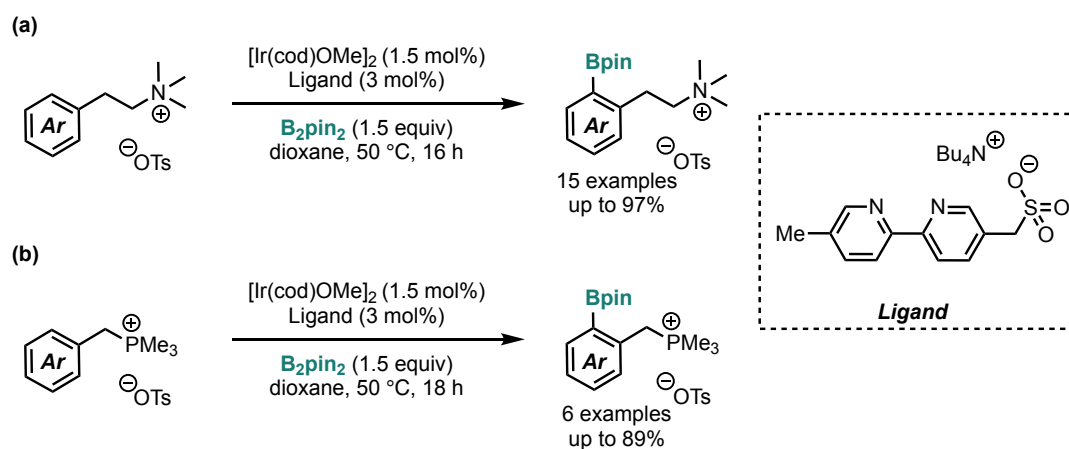
① イオン間の相互作用を利用する C-H 結合ホウ素化反応

2016年に Phipps らは、アニオン性官能基を導入したピペリジン配位子を設計し、静電相互作用によるメタ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.33) [39a]。



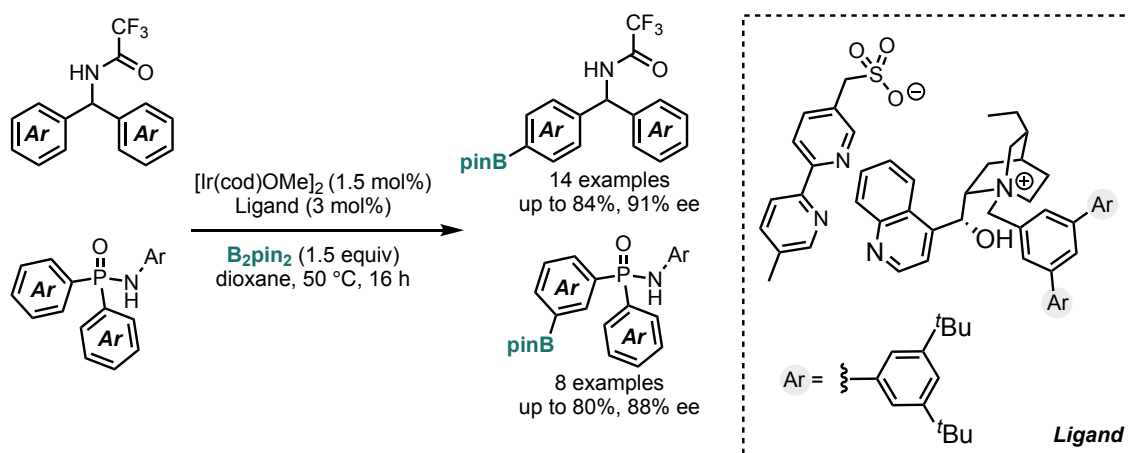
Scheme 4.1.33. Electronic statistic force-mediated *m*-selective C(sp²)-H borylation of tertiary ammonium cations.

この手法では、スルホネート部位を有するビピリジン配位子と第四級アンモニウムイオンとの静電相互作用により基質を捕捉することで、メタ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を達成している。この反応設計と同様の手法を用いて、2018 年にフェネチルアミン誘導体^[39b]、2019 年にベンジルホスホニウム塩のメタ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応をそれぞれ報告している(Scheme 4.1.34)^[39c]。



Scheme 4.1.34. Electronic statistic force-mediated *m*-selective C(sp²)-H borylation.

さらに同著者らは、2020 年にキラルな相間移動触媒を用いることでメタ位選択的の不斉 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応を実現している (Scheme 4.1.35)^[39d]。

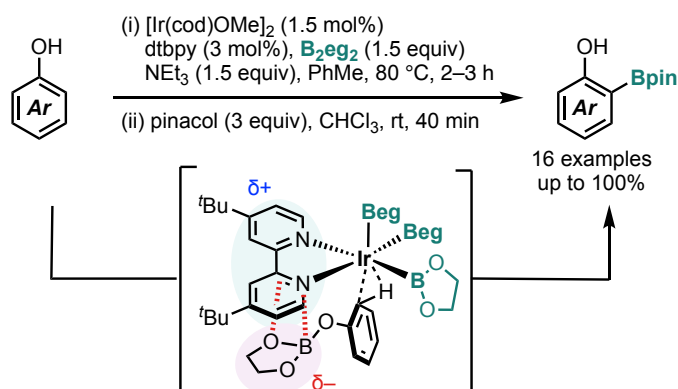


Scheme 4.1.35. Asymmetric C(sp²)-H borylation catalyzed by Ir-chiral phase-transfer catalyst system.

本反応では相間移動触媒としてジヒドロキニーネ誘導体を用いた場合に、特異的に高いエナンチオ選択性が発現することがわかっている。著者らは詳細な反応機構解析を行っており、N 上をメチル化した基質を用いたところ反応性およびエナンチオ選択性が大きく低下することがわかっている。また、スルホネート部位をもたないピピリジン配位子とキラルカチオンを用いたところ生成物はラセミ体として得られ、立体選択性が発現しない。以上より、静電相互作用および水素結合が、本 C-H 結合ホウ素化反応における触媒活性と立体選択性に大きく寄与することを明らかにしている。

② 双極子-双極子相互作用を用いるホウ素化反応

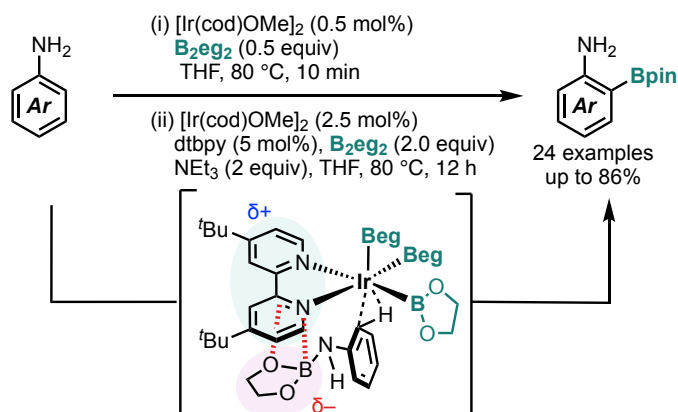
2017 年に Smith らは、フェノールのオルト位選択的ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.36) [40a]。



Scheme 4.1.36. Electronic statistic force-mediated *o*-selective C(sp²)-H borylation of phenol derivatives.

理論計算による反応機構解析から、反応系中で生成する OBpin 基と電子不足なピペリジン配位子の間に静電相互作用が存在することが示唆されている。また電子求引基を導入したピペリジン配位子を用いたところ反応性が低下するものの、オルト位選択性が向上することが明らかとなっている。これは負に帯電する OBpin 基と、正に帯電する配位子との間に静電相互作用が存在することを示唆する結果である。

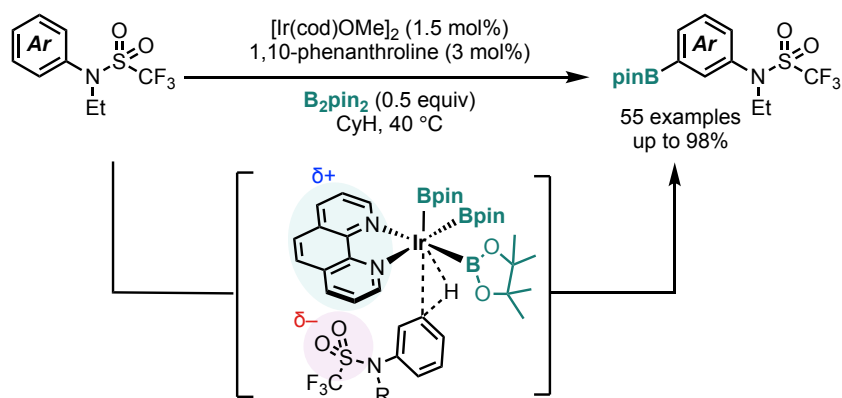
上記の触媒反応設計は、2018年に Chattopadhyay らによってアニリン誘導体のオルト位選択的ホウ素化反応へと適用された。(Scheme 4.1.37)^[40b]。



Scheme 4.1.37. Electronic statistic force mediated *o*-selective C(sp²)-H borylation of aniline derivatives.

本反応においても理論計算による反応機構解析が行われており、NH 部とピナコール上の酸素との間で水素結合を形成する機構ではなく、上記のフェノール類のオルト位選択的ホウ素化反応と同様の相互作用および反応機構で進行することが示唆されている。

2021年に Chattopadhyay らは、トリフルオロメタンスルホニル基を有するアニリン誘導体のメタ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告している(Scheme 4.1.38)^[41]。

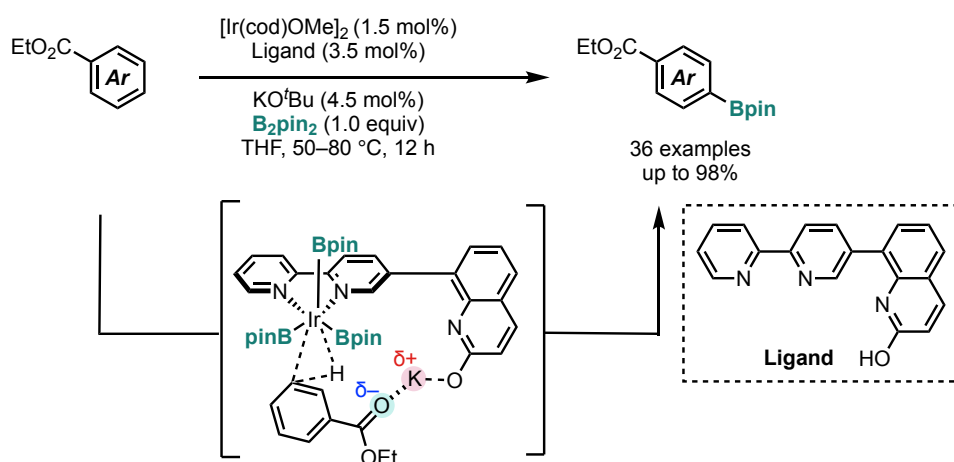


Scheme 4.1.38. Electronic statistic force-mediated *m*-selective C(sp²)-H borylation of sulfone amide derivatives.

コントロール実験からフェナントロリン配位子にニトロ基を導入した配位子を用いた場合に選択性が向上する一方で、3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンのような電子供与基を導入すると反応のメタ位選択性が著しく低下することがわかっている。このことから本触媒系では、基質のスルホニル基上の酸素中心と電子不足な窒素系配位子との間に生じる静電相互作用によって、反応の位置選択性が制御されていると考えられている。

③ カチオン-非共有電子対との間の相互作用を用いる C-H 結合ホウ素化反応

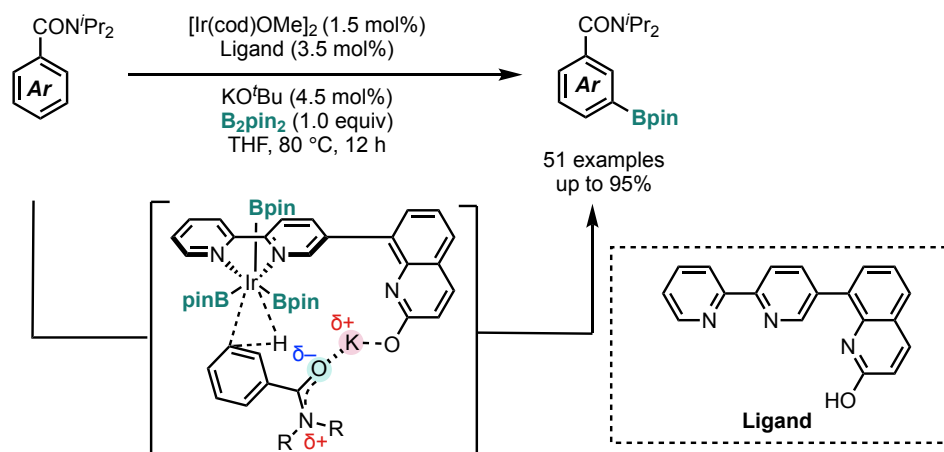
2017年に Chattopadhyay らは、カチオンと酸素等の非共有電子対との相互作用を利用した芳香族エステル類のパラ位選択的 C-H 結合ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.39)^[42a]。



Scheme 4.1.39. Cation/n interaction mediated C(sp²)-H borylation of esters.

本反応において KO^tBu を用いた場合では、パラ位選択的かつ高収率で反応が進行する一方で、LiO^tBu や NaO^tBu を用いた場合では位置選択性および収率が大きく低下する。これは K⁺ が、Li⁺ や Na⁺ と比較してカルボニル基の酸素と最も効果的に静電相互作用することに起因すると考えられている。このことを詳細に検討すべく、K⁺ のホスト分子として知られる 18-crown-6 を触媒反応系に添加したところ、位置選択性が大きく低下した。また配位子上のヒドロキシ基は位置選択性を制御する上で必要不可欠であることもわかっている。以上より本 C-H 結合ホウ素化反応の位置選択性は、カルボニル酸素上の非共有電子対とカリウムイオン間の相互作用によって制御されていると考えられている。

さらに 2018 年にカチオンと非共有電子対との相互作用を利用した芳香族アミド類のメタ位選択的ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.40)^[42b]。本反応は、種々の芳香族アミド化合物に加え、ピリジンやピロール、チオフェン類へと適用可能であることが示されている。



Scheme 4.1.40 Cation/n interaction-mediated C(sp²)-H borylation of amides.

配位子上のヒドロキシ基をメチル化したピペリジン配位子を用いた場合には高収率で反応が進行するが、選択性がほとんど発現しない。カルボニル基をもたないベンジルアミンを用いた検討では選択性が大きく低下することがわかっている。さらに低極性溶媒を用いた検討において、収率および選択性に顕著な差が見られないことから、本反応はカチオン/酸素の相互作用を鍵とし、位置選択性が制御されていると考えられている。

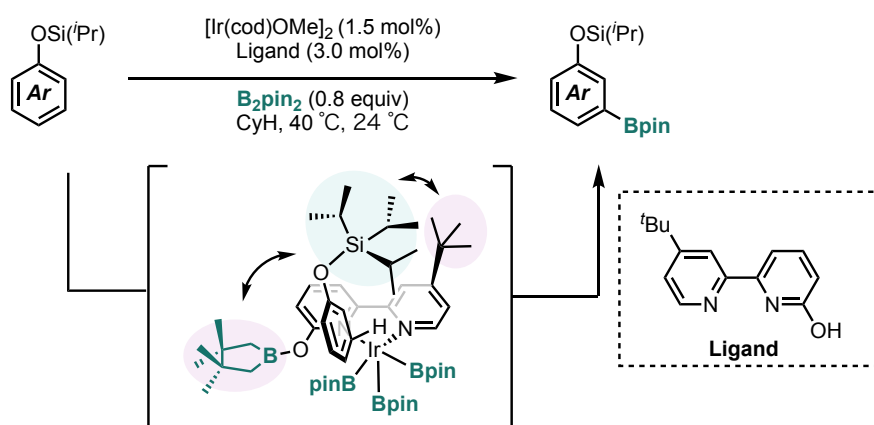
静電相互作用のような弱い相互作用に立脚した C-H 結合ホウ素化反応は種々報告されているが、相互作用エネルギーが小さいため自由度の大きなアルキル化合物の配座を固定することは困難であると予想される。したがって、本相互作用を用いた C(sp³)-H 結合ホウ素化反応は未だ報告されていない。

(4) CH/ π および分散相互作用を用いる C-H 結合ホウ素化反応

序論にて述べたように、CH/ π 相互作用や van der Waals 相互作用は、非共有結合性相互作用のうち最も弱い相互作用に位置づけられる。一方で、C-H 結合や π 共役系は分子内に数多く含まれるため、合算すると大きな安定化相互作用になり得る。さらに、ヘテロ原子等の特殊な官能基を必要としないため、置換基等を導入することなく非共有結合性相互作用を利用した触媒系を構築できると期待される。近年、これらの弱い相互作用を利用した C-H 結合ホウ素化反応が報告され始めており、以下に Chattopadhyay らや Ilies らによって報告された触媒反応例を挙げる。

2023 年に Chattopadhyay らは、ヒドロキシ基を導入したピペリジン配位子と Ir 触媒を用いる反応設計により、フェノール誘導体のメタ位選択的ホウ素化反応を報告した (Scheme 4.1.41)^[43]。基質上のヒドロキシ基の保護基としてアルキル基やアセチル基、カーボネート等を検討したところ、メタ位選択性が低下することがわかっている。一方で、シリル系保護基を用いることでメタ位選択性が大きく向上することが見出されており、トリイソプロピル

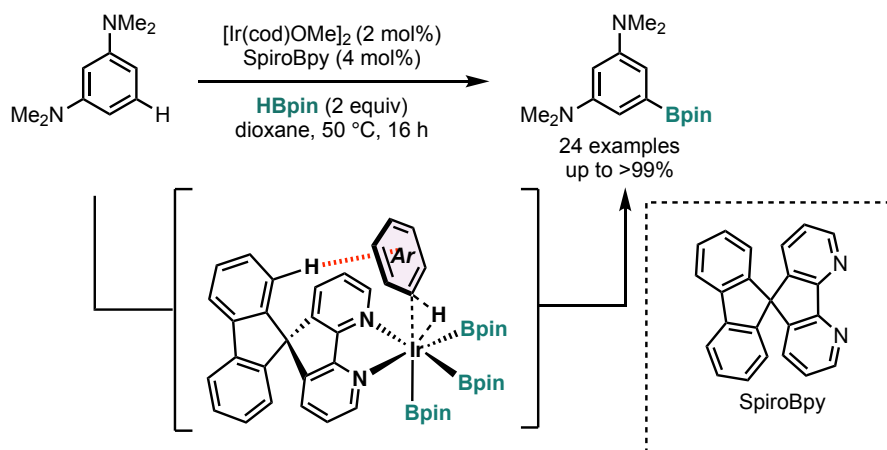
シリル (TIPS) 基を用いた場合に最も高い収率および選択性で反応が進行することがわかっている。



Scheme 4.1.41. Dispersive interaction-mediated C(sp²)-H borylation of phenol derivatives.

本反応系では、ビピリジン配位子へヒドロキシ基を導入することで、メタ位選択性が大きく向上することが明らかにされている。詳細な反応機構解析の結果、反応系中で配位子上のヒドロキシ基が Ir-トリスボリル錯体の Bpin 配位子を引き抜くことで配位子がホウ素化され、これが触媒活性種となり反応が進行することがわかっている。さらに理論計算による反応機構解析から、反応系中で生じる配位子の OBpin および ^tBu 基、基質のシリル基の間に分散相互作用が存在することが示唆されている。特に、保護基がトリイソプロピルシリル基の場合に、分散相互作用の安定化が最大となり、高いメタ位選択性が発現すると考えられている。

2024年に Ilies らは、スピロ型ビピリジン配位子-Ir 触媒系において CH/π 相互作用を利用した C(sp²)-H 結合ホウ素化反応を報告している (Scheme 4.1.42)^[44]。本反応では従来の C-H 結合ホウ素化反応における触媒系では、反応性が乏しく適用困難であった電子豊富なアレーン類の C-H 結合ホウ素化反応に対し、高い触媒活性を示すことがわかっている。



Scheme 4.1.42. CH/ π interaction mediated C(sp²)-H borylation of electron-rich arenes.

実験と理論計算による反応機構解析から、スピロ-フルオレン骨格上の $\sigma^*(\text{CH})$ と電子豊富アレーン上の π 共役系の間には CH/ π 相互作用が生じ、C-H 結合活性化段階の律速段階が安定化されることが示唆されている。詳細な反応機構解析については本論の 4-10 章に記載する。

このように分散相互作用等の弱い相互作用に立脚した C-H 結合ホウ素化反応は、近年徐々に報告されはじめているが、非常に弱い相互作用であるため、アルカンのような自由度の大きな基質へは適用困難であると考えられる。

以上のように非共有結合性相互作用を用いる C-H 結合ホウ素化反応は、従来の触媒系では低反応性を示す基質や、異なる位置選択的ホウ素化反応へ適用できる。これらを用いる C-H 結合ホウ素化反応は、2012 年の Smith らや 2015 年の國信らの先駆的な報告を皮切りとして、これまで種々の触媒系が開発されてきた。しかし、既存の触媒系は芳香族化合物の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応を指向したものであり、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応へ適用できる触媒反応系は、中尾らの Lewis 酸-Lewis 塩基相互作用を用いた 2 例に限られる。これは自由度が大きく官能基化困難な C(sp³)-H 結合をホウ素化するには、Lewis 酸-Lewis 塩基相互作用等の強い相互作用を介し、基質を触媒の近傍に強く固定する必要があることを示唆している。したがって、CH/ π 相互作用や分散力等の弱い相互作用等を用いる場合には、複数箇所の相互作用を利用する高度な反応設計が必要となり、開発困難であると考えられる。

以下の 4-2 節以降で述べる本研究において筆者は、配位子の 3 次元的な立体構造を活用することで、最も弱い相互作用として位置づけられる CH/ π 相互作用を利用した新たな C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の開発に成功した。

[References]

- [1] Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. Selection of Boron Reagents for Suzuki-Miyaura Coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- [2] (a) Silva, M. P.; Saraiva, L.; Pinto, M.; Sousa, M. E. Boronic Acids and Their Derivatives in Medicinal Chemistry: Synthesis and Biological Applications. *Molecules* **2020**, *25*, 4323. (b) Nguyen, V. D.; Nguyen, V. T.; Jin, S.; Dang, H. T.; Larionov, O. V. Organoboron Chemistry Comes to Light: Recent Advances in Photoinduced Synthetic Approaches to Organoboron Compounds. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 584–602.
- [3] Frankland, E.; Duppa, B. On boric ethide. *Proc. R. Soc. Lond.* **1859**, *10*, 568–570.
- [4] (a) Brown, H. C.; Rao, B. C. S. A New Technique for the Conversion of Olefins into Organoboranes and Related Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695. (b) Brown, H.; Rao, B. C. Communications - Hydroboration of Olefins. A Remarkably Fast Room-Temperature Addition of Diborane to Olefins. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1136–1137. (c) Brown, H. C.; Zweifel, G. Hydroboration. IX. The Hydroboration of Cyclic and Bicyclic Olefins—Stereochemistry of the Hydroboration Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2544–2551.
- [5] Sandford, C.; Aggarwal, V. K. Stereospecific functionalizations and transformations of secondary and tertiary boronic esters. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481–5494.
- [6] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (*E*)-alkenes by the reaction of 1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867. (b) A New stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides.
- [7] Mkhaldid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. C-H Activation for the Construction of C-B Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931.
- [8] (a) Bisht, R.; Haldar, C.; Hassan, M. M. M.; Hoque, M. E.; Chaturvedi, J.; Chattopadhyay, B. Metal-Catalysed C-H Bond Activation and Borylation. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 5042–5100. (b) Haldar, C.; Hoque, M. E.; Chaturvedi, J.; Hassan, M. M. M.; Chattopadhyay, B. Ir-catalyzed proximal and distal C–H borylation of arenes. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13059–13074.
- [9] Hartwig, J. F. Regioselectivity of the borylation of alkanes and arenes. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992–2002.
- [10] Liebov, N. S.; Gu, S.; McKeown, B. A.; Huang, X.; Boaz, N. C.; Brent Gunnoe, T.; Groves, J. T. Studies of C–H Activation and Functionalization: Combined Computational and Experimental Efforts to Elucidate Mechanisms, Principles, and Catalysts. *Springer Ser. Mater. Sci.* **2021**, *284*, 767–806.
- [11] Chen, H.; Hartwig, J. F. Catalytic, Regiospecific End-Functionalization of Alkanes: Rhenium-Catalyzed Borylation under Photochemical Condition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391–3393.

- [12] Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T.; Hartwig, J. F. Thermal, catalytic, regioselective functionalization of alkanes. *Science* **2000**, *287*, 1995–1997.
- [13] Rhodium Boryl Complexes in the Catalytic, Terminal Functionalization of Alkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2538–2552.
- [14] (a) Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed Preparation of Silylboranes by Silane Borylation and Their Use in the Catalytic Borylation of Arenes Organometallics **2008**, *27*, 6013–6019. (b) Larsen, M.; Wilson, C.; Hartwig, J. Iridium-Catalyzed Borylation of Primary Benzylic C–H Bonds without a Directing Group: Scope, Mechanism, and Origins of Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8633–8643.
- [15] (a) Yu, I. F.; D'Angelo, K. A.; Hernandez-Mejías, A. D.; Cheng, N.; Hartwig, J. F. 2-Aminophenanthroline Ligands Enable Mild, Undirected, Iridium-Catalyzed Borylation of Alkyl C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 7124–7129. (b) Yu, I.; Manske, J.; Diéguez-Vázquez, A.; Misale, A.; Pashenko, A.; Mykhailiuk, P.; Ryabukhin, S.; Volochnyuk, D.; Hartwig, J. F. Catalytic undirected borylation of tertiary C–H bonds in bicyclo[1.1.1]pentanes and bicyclo[2.1.1]hexanes. *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 685–693. (c) Larsen, M. A.; Oeschger, R. J.; Hartwig, J. F. Effect of Ligand Structure on the Electron Density and Activity of Iridium Catalysts for the Borylation of Alkanes. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3415–3424. (d) Oeschger, R.; Su, B.; Yu, I.; Ehinger, C.; Romero, E.; He, S.; Hartwig, J. F. Diverse functionalization of strong alkyl C–H bonds by undirected borylation. *Science* **2020**, *368*, 736–741. (e) Oeschger, R.; Larsen, M.; Bismuto, A.; Hartwig, J. F. Origin of the Difference in Reactivity between Ir Catalysts for the Borylation of C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16479–16485. (f) Larsen, M.; Wilson, C.; Hartwig, J. Iridium-Catalyzed Borylation of Primary Benzylic C–H Bonds without a Directing Group: Scope, Mechanism, and Origins of Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8633–8643. (g) Liskey, C.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed C–H Borylation of Cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375–3378. (h) Murphy, J. M.; Lawrence, J. D.; Kawamura, K.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. Ruthenium-Catalyzed Regioselective Borylation of Methyl C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684–13685. (i) Lawrence, J.; Takahashi, M.; Bae, C.; Hartwig, J. F. Regioselective Functionalization of Methyl C–H Bonds of Alkyl Groups in Reagents with Heteroatom Functionality. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334–15335. (j) Ohmura, T.; Torigoe, T.; Suginome, M. Iridium-catalyzed borylation of sterically hindered C(sp³)–H bonds: remarkable rate acceleration by a catalytic amount of potassium *tert*-butoxide. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 6333–6336. (k) Kuninobu, Y. Iridium-Catalyzed C(sp³)–H borylation Using Silyl-Bipyridine Pincer Ligands. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202327. (l) Schley, N. D. Iridium-Catalyzed sp³ C–H Borylation in Hydrocarbon Solvent Enabled by 2,2'-Dipyridylarylmethane Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6488–6492.

- [16] Palmer, W. N.; Obligacion, J. V.; Pappas, I.; Chirik, P. J. Cobalt-Catalyzed Benzylic Borylation: Enabling Polyborylation and Functionalization of Remote, Unactivated C(sp³)-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 766–769.
- [17] Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. Metal-free photoinduced C(sp³)-H borylation of alkanes. *Nature* **2020**, *586*, 714–719.
- [18] (a) Wang, M.; Huang, Y.; Hu, P. Terminal C(sp³)-H borylation through intermolecular radical sampling. *Science* **2024**, *383*, 537–544. (b) Cao, Li.; Huang, C.; Lu, Q. Photoelectrochemically driven iron-catalysed C(sp³)-H borylation of alkanes. *Nat. Synth.* **2024**, *3*, 537–544.
- [19] Ros, A.; R. Ferná'ndez, R.; Lassaletta, J. M. Functional group directed C-H borylation. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3229–3243.
- [20] (a) Ishiyama, T.; Isou, H.; Kikuchi, T.; Miyaura, N. Ortho-C-H borylation of benzoate esters with bis(pinacolato)diboron catalyzed by iridium-phosphine complexes. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 159–161. (b) Itoh, H.; Kikuchi, T.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. Iridium-catalyzed ortho-C-H Borylation of Aryl Ketones with Bis(pinacolato)diboron. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1007–1008. (b)
- [21] (a) Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Sawamura, M. Directed Ortho Borylation of Functionalized Arenes Catalyzed by a Silica-Supported Compact Phosphine-Iridium System. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058–5059. (b) Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Ester-Directed Regioselective Borylation of Heteroarenes Catalyzed by a Silica-Supported Iridium Complex. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3855–3858. (c) Yamazaki, K.; Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Directed Ortho Borylation of Phenol Derivatives Catalyzed by a Silica-Supported Iridium Complex. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3978–3981. (d) Kawamorita, S.; Miyazaki, T.; Ohmiya, H.; Iwai, T.; Sawamura, M. Rh-Catalyzed Ortho-Selective C-H Borylation of N-Functionalized Arenes with Silica-Supported Bridgehead Monophosphine Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19310–19313.
- [22] (a) Kawamorita, S.; Miyazaki, T.; Iwai, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Rh-Catalyzed Borylation of N-Adjacent C(sp³)-H Bonds with a Silica-Supported Triarylphosphine Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12924–12927. (b) Iwai, T.; Harada, T.; Hara, K.; Sawamura, M. Threefold Cross-Linked Polystyrene-Triphenylphosphane Hybrids: Mono-P-Ligating Behavior and Catalytic Applications for Aryl Chloride Cross-Coupling and C(sp³)-H Borylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12322–12326. (c) Kawamorita, S.; Murakami, R.; Iwai, T.; Sawamura, M. Synthesis of Primary and Secondary Alkylboronates through Site-Selective C(sp³)-H Activation with Silica-Supported Monophosphine-Ir Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2947–2950. (d) Murakami, R.; Tsunoda, K.; Iwai, T.; Sawamura, M. Stereoselective C-H Borylations of Cyclopropanes and Cyclobutanes with Silica-Supported Monophosphane-Ir Catalysts. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13127–13131. (e) Iwai, T.; Murakami, R.; Harada, T.; Kawamorita, S.; Sawamura, M. Silica-Supported

- Tripod Triarylphosphane: Application to Transition Metal-Catalyzed C(sp³)-H Borylations. *Adv. Synth. Cat.* **2014**, *356*, 1563–1570. (f) Murakami, R.; Iwai, T.; Sawamura, M. Site-Selective and Stereoselective C(sp³)-H Borylation of Alkyl Side Chains of 1,3-Azoles with a Silica-Supported Monophosphine-Iridium Catalyst. *Synlett* **2016**, *27*, 1187–1192.
- [23] Ros, A.; Estepa, B.; Lopez-Rodríguez, R.; Alvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. Use of Hemilabile *N,N* Ligands in Nitrogen-Directed Iridium-Catalyzed Borylations of Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11724–11728.
- [24] (a) Ghaffari, B.; Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Staples, R. J.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E., Jr.; Smith, M. R., III. Silyl Phosphorus and Nitrogen Donor Chelates for Homogeneous Ortho Borylation Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14345–14348. (b) Hyland, S. N.; Meck, E. A.; Tortosa, M.; Clark, T. B. α -Amidoboronate Esters by Amide-Directed Alkane C-H Borylation. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1096.
- [25] Wang, G.; Liu, L.; Wang, H.; Ding, Y.-S.; Zhou, J.; Mao, S.; Li, P. N,B-Bidentate Boryl Ligand-Supported Iridium Catalyst for Efficient Functional-Group-Directed C-H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 91–94.
- [26] (a) Gao, J.; Ge, Y.; He, C. X-type silyl ligands for transition-metal catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, **2024**, *53*, 4648–4673. (a) Xie, L.; Chen, L.; Xu, S. Benzothiazole-Directed Enantioselective Borylation of Secondary Benzylic C-H Bonds Using Iridium Catalysis. *Synthesis* **2024**, *56*, 2638–2647. (b) Du, R.; Xu, S. Enantio-Divergent C-H Borylation with Two Different Ligands from a Single Chiral Source. *Sci. China Chem.* **2024** (doi.org/10.1007/s11426-024-2106-3) (c) Yang, Y.; Chen, J.; Shi, Y.; Feng, Y.; Peng, Q.; Xu, S. Catalytic Enantioselective Primary C-H Borylation for Acyclic All-carbon Quaternary Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 1635–1643. (d) Xie, T.; Chen, L.; Shen, Z.; Xu, S. Simple Ether-Directed Enantioselective C(sp³)-H Borylation of Cyclopropanes Enabled by Iridium Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300199. (e) Gao, Q.; Xu, S. Site- and Stereoselective C(sp³)-H Borylation of Strained (Hetero)Cycloalkanols Enabled by Iridium Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218025. (f) Song, S.; Zhou, X.; Ke, Z.; Xu, S. Synthesis of Chiral Sulfoximines via Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective C-H Borylation: A Remarkable Sidearm Effect of Ligand. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202217130. (g) Liu, W.; Shen, Z.; Xu, S. Synthesis of 1,1-Diboron Alkanes via Diborylation of Unactivated Primary C(sp³)-H Bonds Enabled by AsPh₃/Iridium Catalysis. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1101–1110. (h) Shi, Y.; Yang, Y.; Xu, S. Iridium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Borylation of Aminocyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201463. (i) Du, R.; Liu, L.; Xu, S. Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective Borylation of Unbiased Methylene C(sp³)-H Bonds at the Position Beta to a Nitrogen Center. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5843–5847. (j) Yang, Y.; Chen, L.; Xu, S. Iridium-Catalyzed Enantioselective Unbiased Methylene C(sp³)-H Borylation of Acyclic Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*,

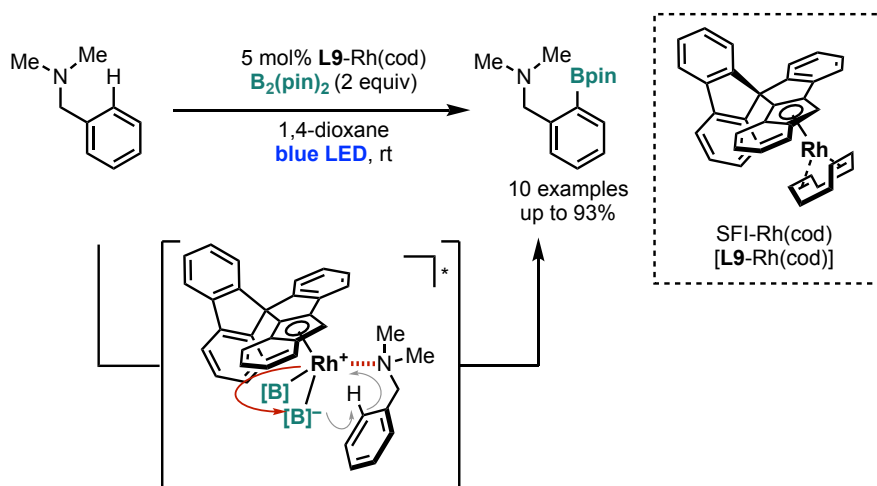
- 3524–3528. (k) Hoque, M. E.; Mahamudul Hassan, M. M.; Chattopadhyay, B. Remarkably efficient iridium catalysts for directed C(sp²)-H and C(sp³)-H borylation of diverse classes of substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5022–5037. (l) Chen, L.; Yang, Y.; Liu, L.; Gao, Q.; Xu, S. Iridium-Catalyzed Enantioselective α -C(sp³)-H Borylation of Azacycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12062–12068. (m) Shi, Y.; Gao, Q.; Xu, S. Chiral Bidentate Boryl Ligand Enabled Iridium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Borylation of Cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10599–10604.
- [27] (a) He, J.; Jiang, H.; Takise, R.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Dai, H.-X.; Dhar, T. G. M.; Shi, J.; Zhang, H.; Cheng, P. T. W.; Yu, J.-Q. Ligand-Promoted Borylation of C(sp³)-H Bonds with Palladium(II) Catalysts. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 785–789. (b) He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C(sp³)-H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 3344–3347.
- [28] (a) Hoque, M. E.; Hassan, M. M. M.; Chattopadhyay, B. Remarkably Efficient Iridium Catalysts for Directed C(sp²)-H and C(sp³)-H Borylation of Diverse Classes of Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5022–5037. For the mechanism, see: (b) Meng, L.-Q.; Wang, J.-S.; You, X.-X.; Zhong, R.-L.; Gao, F.-W.; Su, Z.-M. The Difference in Ir-Catalyzed C(sp²)-H and C(sp³)-H Bond Activation Assisted by a Directing Group: Cyclometalation via *Cis*- or *Trans*-Chelation? *Inorg. Chem.* **2024**, *63*, 17626–17638.
- [29] (a) Cho, S. H.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed Borylation of Secondary Benzylic C-H Bonds Directed by a Hydrosilane. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8157–8160. (b) Larsen, M. A.; Cho, S. H.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed, Hydrosilyl-Directed Borylation of Unactivated Alkyl C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 762–765.
- [30] (a) Zhang, L.-S.; Chen, G.; Wang, X.; Guo, Q.-Y.; Zhang, X.-S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z.-J. Direct Borylation of Primary C-H Bonds in Functionalized Molecules by Palladium Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3899–3903. (b) Chandrashekar, H. B.; Dolui, P.; Li, B.; Mandal, A.; Liu, H.; Guin, S.; Ge, H.; Maiti, D. Ligand-Enabled δ -C(sp³)-H Borylation of Aliphatic Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 18194–18200.
- [31] Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Chattopadhyay, B.; Singleton, D. A.; Maleczka, R. E., Jr.; Smith III, M. R. Outer-Sphere Direction in Iridium C-H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11350–11353.
- [32] Davis, H. J.; Genov, G. R.; Phipps, R. J. *Meta*-Selective C-H Borylation of Benzylamine-, Phenethylamine-, and Phenylpropylamine-Derived Amides Enabled by a Single Anionic Ligand. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13351–13355.
- [33] (a) Liskey, C.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed Borylation of Secondary C-H Bonds in Cyclic Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12422–12425. (b) Li, Q.; Liskey, C.; Hartwig, J. F. Regioselective Borylation of the C-H Bonds in Alkylamines and Alkyl Ethers. Observation and

- Origin of High Reactivity of Primary C–H Bonds Beta to Nitrogen and Oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8755–8765.
- [34] Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. A *Meta*-Selective C–H Borylation Directed by a Secondary Interaction Between Ligand and Substrate. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712–717.
- [35] Bai, S.-T.; Bheeter, C. B.; Reek, J. N. H. Hydrogen Bond Directed *ortho*-Selective C–H Borylation of Secondary Aromatic Amides. *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2019**, *58*, 13039–13043.
- [36] Bisht, R.; Chattopadhyay, B. Formal Ir-Catalyzed Ligand-Enabled *Ortho*- and *Meta*-Borylation of Aromatic Aldehydes via *in situ*-Generated Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 84–87.
- [37] Li, H. L.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. Lewis Acid-Base Interaction-Controlled *ortho*-Selective C–H Borylation of Aryl Sulfides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1495–1499.
- [38] (a) Yang, L.; Semba, K.; Nakao, Y. *Para*-Selective C–H Borylation of (Hetero)Arenes by Cooperative Iridium/Aluminum Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4853–4857. (b) Yang, L.; Uemura, N.; Nakao, Y. *meta*-Selective C–H borylation of benzamides and pyridines by an iridium-Lewis acid bifunctional catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7972–7979. (c) Uroda, Y.; Park, K.; Shimazaki, Y.; Zhong, R.-L.; Sakaki, S.; Nakao, Y. An Iridium/Aluminum Cooperative Strategy for the β -C(sp^3)-H Borylation of Saturated Cyclic Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300704. (d) Shimazaki, Y.; Osawa, A.; Nakao, Y. Site-Selective C(sp^3)-H Borylation of 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes by Cooperative Iridium/Aluminum Catalysis. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202300487.
- [39] (a) Davis, H. J.; Mihai, M. T.; Phipps, R. J. Ion Pair-Directed Regiocontrol in Transition-Metal Catalysis: A *Meta*-Selective C–H Borylation of Aromatic Quaternary Ammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12759–12762. (b) Mihai, M.; Davis, H. J.; Genov, G. R.; Phipps, R. J. Ion Pair-Directed C–H Activation on Flexible Ammonium Salts: *Meta*-Selective Borylation of Quaternized Phenethylamines and Phenylpropylamines. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3764–3769. (c) Lee, B.; Mihai, M. T.; Stojalnikova, V.; Phipps, R. J. Ion-Pair-Directed Borylation of Aromatic Phosphonium Salts. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13124–13134. (d) Genov, G. R.; Douthwaite, J. L.; Lahdenperä, A. S. K.; Gibson, D. C.; Phipps, R. J. Enantioselective Remote C–H Activation Directed by a Chiral Cation. *Science* **2020**, *367*, 1246–1251.
- [40] (a) Chattopadhyay, B.; Dannatt, J. E.; Andujar-De Sanctis, I. L.; Gore, K. A.; Maleczka, R. E.; Singleton, D. A.; Smith, M. R., III Ir-Catalyzed *ortho*-Borylation of Phenols Directed by Substrate–Ligand Electrostatic Interactions: A Combined Experimental/*in Silico* Strategy for Optimizing Weak Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7864–7871. (b) Smith, M. R.; Bisht, R.; Haldar, C.; Pandey, G.; Dannatt, J. E.; Ghaffari, B.; Maleczka, R. E.; Chattopadhyay, B. Achieving high *ortho* selectivity in aniline C–H borylations by modifying boron substituents. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6216–6223.

- [41] Chaturvedi, J.; Haldar, C.; Bisht, R.; Pandey, G.; Chattopadhyay, B. Meta Selective C-H Borylation of Sterically Biased and Unbiased Substrates Directed by Electrostatic Interaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7604–7611.
- [42] (a) Hoque, M. E.; Bisht, R.; Haldar, C.; Chattopadhyay, B. Noncovalent Interactions in Ir-Catalyzed C-H Activation: L-Shaped Ligand for *para*-Selective Borylation of Aromatic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7745–7748. (b) Bisht, R.; Hoque, M. E.; Chattopadhyay, B. Amide Effects in C-H Activation: Noncovalent Interactions with L-Shaped Ligand for *meta* Borylation of Aromatic Amides. *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2018**, *57*, 15762–15766.
- [43] Guria, S.; Hassan, M. M.; Ma, J.; Dey, S.; Liang, Y.; Chattopadhyay, B. A tautomerized ligand enabled meta selective C–H borylation of phenol. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 6906.
- [44] Jin, Y.; Ramadoss, B.; Asako, S.; Ilies, L. Noncovalent interaction with a spirobipyridine ligand enables efficient iridium-catalyzed C–H activation. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2886.

4-2. SFI-Ir(cod) 錯体の合成と物性調査

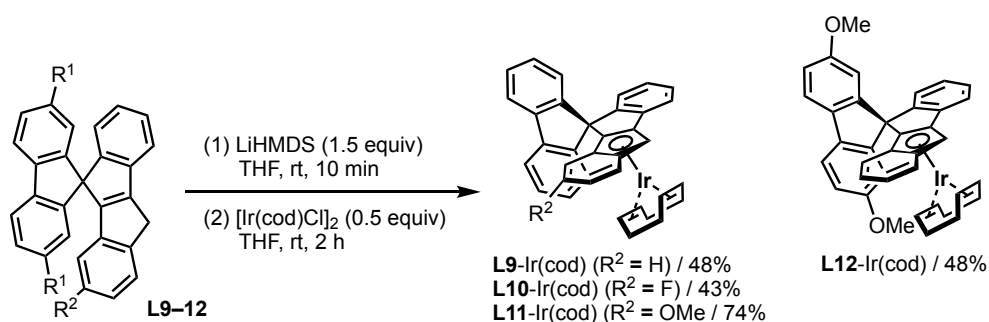
3 章で述べたように、当研究室が開発した SFI-Rh(cod) 錯体は、ベンジルアミンの可視光駆動型 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に対して高い触媒活性を示すことがわかっている (Scheme 4.2.1)^[1]。



Scheme 4.2.1. Photoinduced C(sp²)-H borylation of benzylamine derivatives catalyzed by SFI-Rh(cod) (Our previous work).

本触媒反応系では、反応性の乏しいベンジルアミンの C(sp²)-H 結合ホウ素化反応が、青色光照射下、室温という極めて温和な反応条件にて進行する。その一方で、基質適用範囲が単純なベンジルアミン類に限定され、立体障害の大きな基質等の反応性の乏しい C(sp³)-H 結合へは適用できていない。そこで、これらのホウ素化困難な基質へ適用できる新たな触媒反応系の構築を目指し、高活性触媒の開発を行った。

既存の C-H 結合ホウ素化反応に広く用いられ、かつ高い触媒活性が期待できる Ir 中心を導入した錯体を合成できれば、Rh 錯体と比較して触媒活性が大きく向上すると考えた。そこで、3 章で示した経路に従い合成した Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子 (L9-12) に、強塩基であるリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (LiHMDS) を 2 当量作用させ、続いて 0.5 当量の [Ir(cod)Cl]₂ 錯体を用いる錯形成を検討した (Scheme 4.2.2)。Rh 錯体と同様に、フルオレンおよびインデニル部位に種々の置換基を有する SFI-Ir(cod) 錯体 (L9-12-Ir(cod)) を、中程度から高収率で得ることができている。



Scheme 4.2.2. Synthesis of SFI-Ir(cod) complexes.

L9-Ir(cod) のベンゼン溶液に対し、ヘキサン蒸気を拡散させることで単結晶を得ることができ、単結晶 X 線結晶構造解析により錯体の構造を同定した (Figure 4.2.1)。

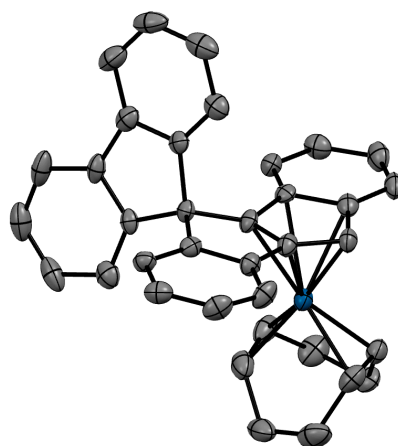
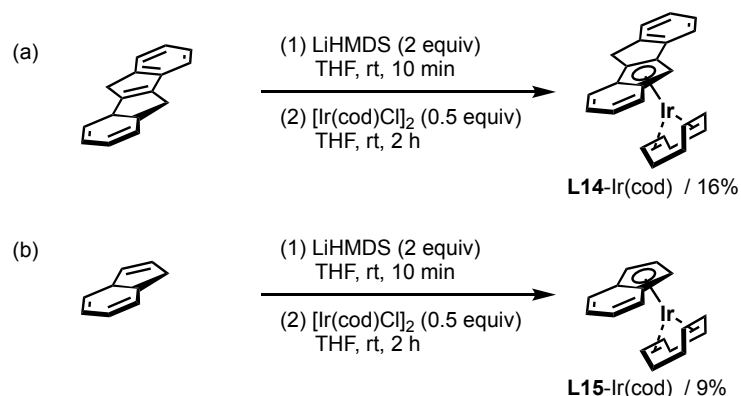


Figure 4.2.1. X-ray structure of **L9-Ir(cod)**.

さらに、スピロフルオレン骨格をもたない 5,10-Dihydroindeno[2,1-*a*]indene (**L14**) および indene (**L15**) を配位子とする Ir 錯体についても同様の手法にて合成した (Scheme 4.2.3)。その結果、**L14-Ir(cod)** および **L15-Ir(cod)** 錯体をそれぞれ低収率で得た。



Scheme 4.2.3. Synthesis of **L14**, **L15-Ir(cod)**.

L14-Ir(cod) のベンゼン溶液に対し、ヘキサン蒸気を拡散させることで単結晶を得ることができ、単結晶 X 線結晶構造解析により錯体の構造を同定した (Figure 4.2.2)。

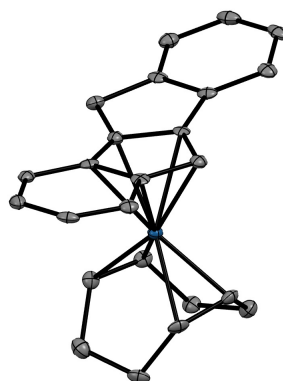


Figure 4.2.2. X-ray structure of **L14-Ir(cod)**.

以上で合成した Ir 錯体に対し、スピロ-フルオレン構造の優位性を明らかにすべく、物性調査を行った。インデニル配位子を有する遷移金属錯体は η^3 および η^5 の配位形式の間に平衡があり、これはインデニルスリッページとして知られる (Figure 4.2.3a)^[2]。これにより遷移金属中心に空配位場をつくることができ、シクロペンタジエニル (Cp) 配位子をもつ遷移金属錯体と比較し、触媒活性の向上が期待できる。

一般に η^5 から η^3 へスリッページすることで、遷移金属中心と配位子の電子的な相互作用が小さくなることが知られる。そのため、遷移金属中心がインデニル配位子へ η^5 型で配位する形式が最も安定であり、この寄与が大きいかほど安定性が高いことを示す。インデニル錯体の配位形式はスリッページパラメータ (Δ)、Hinge angle (HA)、Fold angle (FA) により評価される。

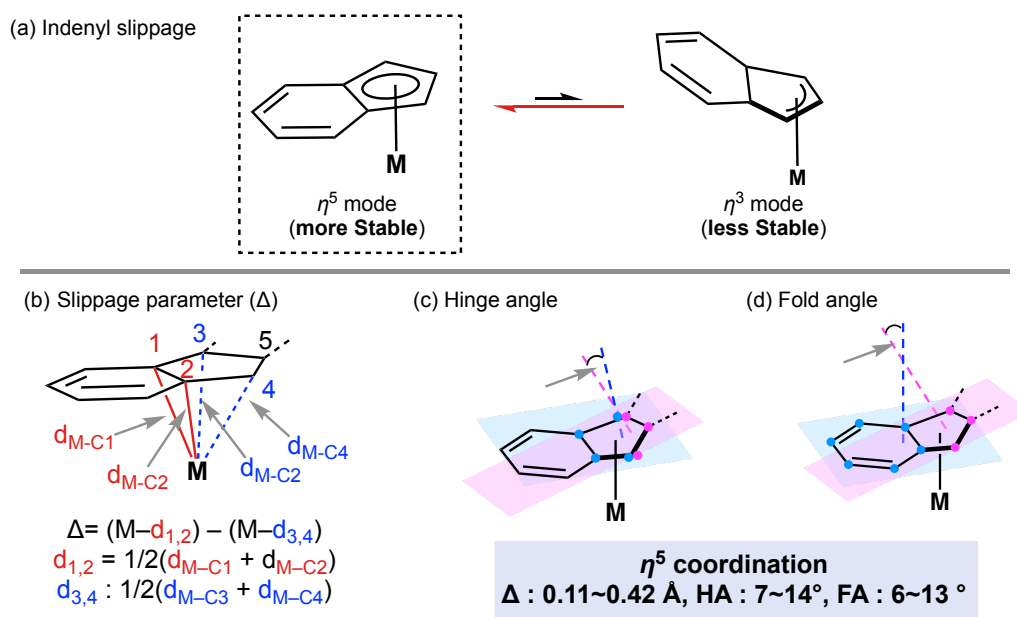


Figure 4.2.3. (a) Indenyl slippage (b) slippage parameter (c) Hinge angle (HA) and Fold angle (FA).

このスリッページパラメータ (Δ) の値は金属中心–縮環炭素 (C1, C2) 間の距離の平均値 ($d_{1,2}$) から金属中心–隣接炭素 (C3, C4) 間の距離の平均値の差で表される。 Δ 値が 0 に近い値をとるほど、金属中心がシクロペンタジエニル配位子の隣接炭素側に位置することになり、 η^5 型配位形式の寄与が大きくなる。すなわち、 Δ が小さな値をとるほど金属中心と配位子の間の電子的な相互作用が強く働くため金属錯体は安定化される。一方で、 Δ の値が大きな値をとる金属錯体の場合、金属中心は重心から隣接炭素 (C3, C4) 側に位置することから、 η^3 型配位の寄与が大きくなる。すなわち、 Δ が大きな値をとるほど η^5 型配位の寄与が小さくなり、金属錯体は不安定化される。金属中心と配位子間の電子的な相互作用を評価するうえで、インデニル骨格の平面性も重要なパラメータであることが知られ、Hinge angle (HA) と Fold angle (FA) の値が用いられる。これらの値が $\Delta : 0.11 \sim 0.42 \text{ \AA}$ 、HA $7 \sim 14^\circ$ 、FA: $6 \sim 13^\circ$ となる場合は、 η^5 型の配位形式をとることが知られる^[3]。

そこでスピロ-フルオレン骨格が錯体の安定性へ及ぼす影響を明らかにするため、上記で合成した **L9-Ir(cod)**、**L14-Ir(cod)** および **L15-Ir(C₂H₂)**^[4] に対してスリッページパラメータ (Δ)、Hinge angle (HA) と Fold angle (FA) の値を算出した (Table 4.2.1.)。

Table 4.2.1. Slippage parameter, HA, and FA of Ir complexes.

(A)	L9-Ir(cod)	L14-Ir(cod)	L15-Ir(C ₂ H ₂) ₂
M-C1	2.324	2.366	2.355
M-C2	2.394	2.371	2.374
M-C3	2.177	2.198	2.199
M-C4	2.295	2.258	2.212
M-C5	2.256	2.253	2.210
Δ	0.123	0.141	0.159
HA	7.30	9.58	–
FA	3.82	9.50	–

Ir complex

L9-Ir(cod) L14-Ir(cod) L15-Ir(C₂H₂)₂

L9-Ir(cod) 錯体の Δ は、先行研究で合成されている L9-Rh(cod) 錯体 ($\Delta = 0.10$) と比較して大きな値をとる一方で、スピロ-フルオレン骨格をもたない L14-Ir(cod) 錯体および L15-Ir(C₂H₂)₂ 錯体と比べ大幅に減少することが明らかになった。また HA および FA においてもスピロ-フルオレン構造をもつ L9-Ir(cod) 錯体が L14-Ir(cod) 錯体と比較して小さな値を示し、平面性が大きく向上していることがわかった。したがって L9-Ir(cod) 錯体上のスピロ-フルオレン骨格はイリジウムと配位子の電子的な相互作用を強め、錯体の安定性を大きく向上させていると考えられる。

続いて、スピロ-フルオレン骨格が錯体の光物性に対する寄与を明らかにすべく、吸収スペクトルの測定を行った (Figure 4.2.4)。 1.0×10^{-5} (M) の 1,4-dioxane 溶液中、上記で合成した Rh および Ir 錯体の吸収スペクトルの測定を行ったところ、いずれの錯体においても可視光領域にまで広がる幅広い吸収を示した。

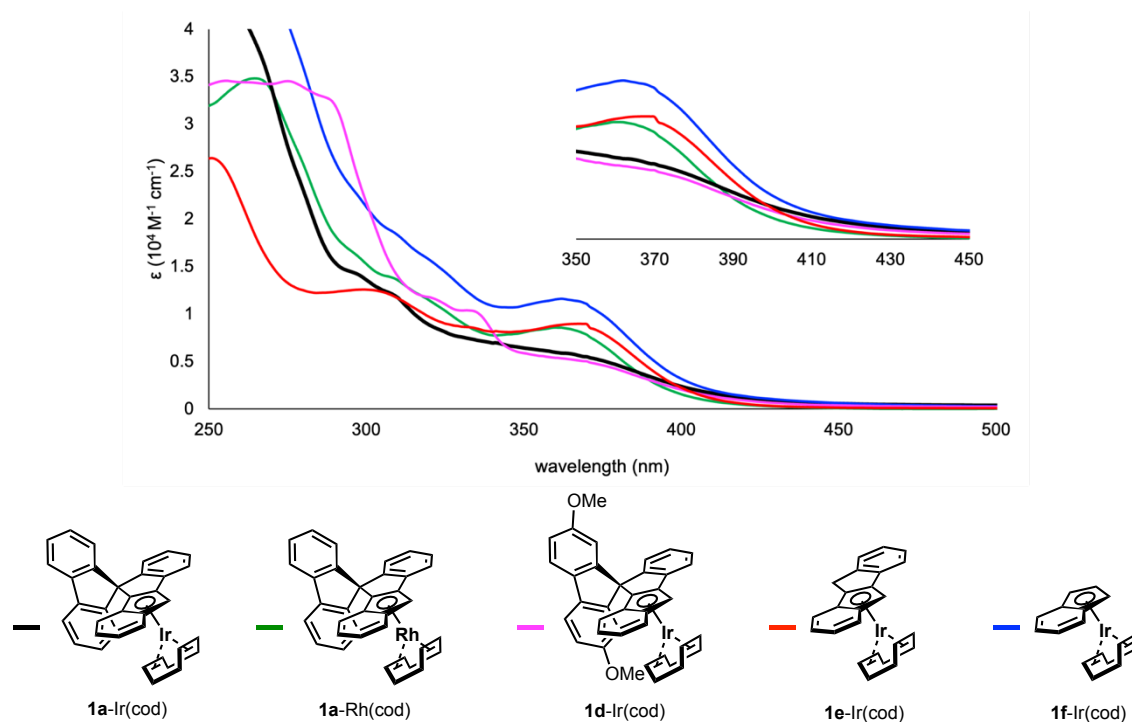


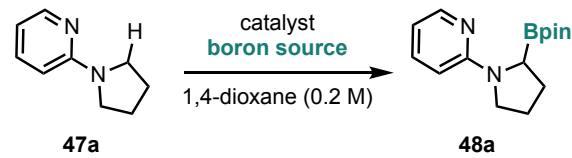
Figure 4.2.4. UV-vis spectra of SFI-Rh(cod) complex and SFI-Ir(cod) complexes in 1,4-dioxane.

L9-Ir(cod) 錯体は 430 nm 付近にまで広がる幅広い吸収を示し、**L9-Rh(cod)** 錯体は 366 nm を極大とするモル吸光係数 $8.30 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ の吸収を示した。**SFI-Ir(cod)** 錯体に関して、フルオレン部位にメトキシ基を有する **L12-Ir(cod)** 錯体においても吸収波長および吸光係数等の光物性に大きな変化は見られなかった。一方でスピロ-フルオレン骨格をもたない **L14-Ir(cod)** 錯体では **L9-Ir(cod)** 錯体と比較し、長波長領域の光を吸収できることがわかった。さらに **L15-Ir(cod)** 錯体では **L14-Ir(cod)** 錯体と比較して吸収極大波長に大幅な変化はないものの、吸光係数の大きな吸収を示した。以上の分光測定より、本研究で合成した **SFI-Ir(cod)** 錯体は、**SFI-Rh(cod)** 錯体同様に可視光を吸収し、励起状態を形成できることが示唆された。そこで、**SFI-Ir(cod)** 錯体においても青色光を用いる新たな光駆動型有機合成反応が実現できると考え、種々検討を行った。

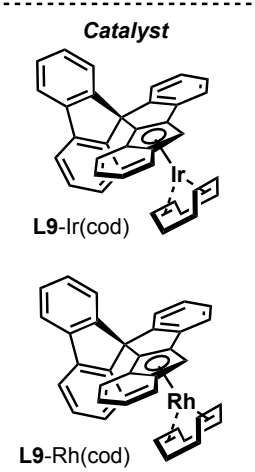
4-3. C(sp³)-H 結合ホウ素化反応: 反応条件検討

4-1 節で記述した通り、イリジウムは数多くの C-H 結合ホウ素化反応に用いられてきた遷移金属元素であり、高い触媒活性を示すことが知られる。そのため、本研究にて合成した **SFI-Ir(cod)** 錯体は従来の触媒反応系では反応性の乏しい基質へ適用可能な新たな C-H 結合ホウ素化を開発できると期待し、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の検討を行った。そこで従来の C-H 結合ホウ素化反応条件では高温を必要とする 2-ピロリジノピリジン (**47a**) をモデル基質とし、種々のホウ素源および反応条件にて C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の検討を行った (Table 4.3.1)。

Table 4.3.1. Screening of boron sources for C(sp³)-H borylation.



Catalyst



L9-Ir(cod)

L9-Rh(cod)

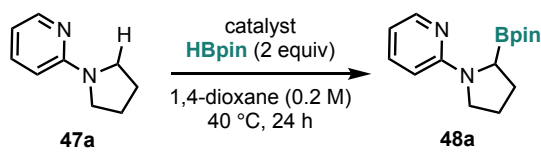
entry	catalyst (mol%)	boron source (equiv)	conditions	yield (%) ^a
1	L9-Ir(cod) (5)	(pin) ₂ B ₂ (2)	blue LEDs, rt, 24 h	0
2	L9-Ir(cod) (5)	HBpin (2)	blue LEDs, rt, 24 h	0
3	L9-Rh(cod) (5)	(pin) ₂ B ₂ (2)	blue LEDs, rt, 24 h	3
4	L9-Rh(cod) (5)	HBpin (2)	blue LEDs, rt, 24 h	0
5	L9-Rh(cod) (5)	HBpin (2)	40 °C, 24 h	0
6	L9-Ir(cod) (5)	HBpin (2)	40 °C, 24 h	75

^a ¹H NMR yield

先行研究と同様、5 mol% の **SFI-Ir(cod)** 錯体と **B₂pin₂** を用い、青色光照射する条件で C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の検討を行ったところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。ホウ素源として **B₂pin₂** に代え、**HBpin** を用いた場合においても所望の反応は進行しなかつ

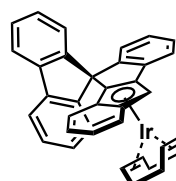
た (entry 2)。一方で、ベンジルアミンの C(sp²)-H 結合ホウ素化反応と同様に、**L9-Rh(cod)** 触媒と **B₂pin₂** または **HBpin** を用いて青色光照射したところ、低収率ながら C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が進行することがわかった (entries 3 and 4)。以上のことから青色光照射下では Ir および Rh 錯体は C(sp³)-H 結合ホウ素化反応に対し、ほとんど触媒活性を示さないことがわかった。そこで青色光せず、加熱条件下で C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の検討を行った。ホウ素源を **B₂pin₂** とし 40 °C、24 時間加熱する条件において、**L9-Ir(cod)** および **L9-Rh(cod)** 錯体を用いても C(sp³)-H 結合ホウ素化反応は全く進行しなかった (entries 5 and 6)。一方で、**L9-Ir(cod)** 触媒を用い、ホウ素源を **B₂pin₂** に代え、**HBpin** としたところ、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が進行し、収率 75% にてアルキルボロン酸エステル (**48a**) を得た (entry 6)。これらの検討からホウ素源を **HBpin** と定め、触媒検討を行った (Table 4.3.1)。

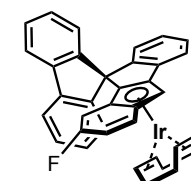
Table 4.3.2. Screening of catalysts for C(sp³)-H borylation.

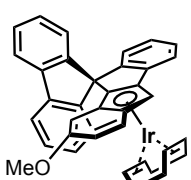


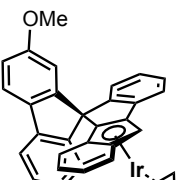
47a → **48a**

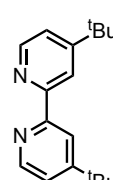
Catalyst


L9-Ir(cod)


L10-Ir(cod)


L11-Ir(cod)


L12-Ir(cod)


dtbpy

entry	catalyst (mol%)	yield (%) ^a
1	L9-Ir(cod) (5)	75
2	L10-Ir(cod) (5)	62
3	L11-Ir(cod) (5)	56
4	L12-Ir(cod) (5)	58
5	[Ir(cod)OMe] ₂ (2.5) + dtbpy (5)	0
6	[Ir(cod)OMe] ₂ (2.5)	18

^a ¹H NMR yield

上記で合成した **SFI-Ir(cod)** 錯体を 5 mol% 用いて触媒スクリーニングを行ったところ、インデニル部位にフルオロ基およびメトキシ基を有する **L10-L11-Ir(cod)** 錯体では収率がやや低下した (entries 2 and 3)。また、フルオレン骨格にメトキシ基を導入した **L12-Ir(cod)** 錯体を用いた場合についても収率が大きく低下した (entry 4)。この結果より、本 **SFI-Ir(cod)** 上のフルオレンおよびインデニル上の置換基は、触媒活性を大きく低下させることがわかった。C-H 結合ホウ素化反応に高い触媒活性を示す (NN)Ir(Bpin)₃ 種を系中で生じる [Ir(cod)OMe]₂-dtbpy 配位子による触媒系を適用したが、所望の反応ではなく、ピリジル基上の C(sp²)-H 結合がホウ素化された生成物を得た (entry 5)。一方で、dtbpy 配位子を用いず 2.5 mol% の [Ir(cod)OMe]₂ を用いたところ、低収率ながら C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が進行することがわかった (entry 6)。このことから、ピロリジン上の C(sp³)-H 結合を選択的にホウ素化するには、ピリジル基の窒素をイリジウム中心に配位させられる触媒設計が不可

欠であることがわかった。以上の検討から、**L9-Ir(cod)** を最適触媒として定め、反応溶媒の検討を行った (Table 4.3.3)。

Table 4.3.3. Screening of solvents for C(sp³)-H borylation.

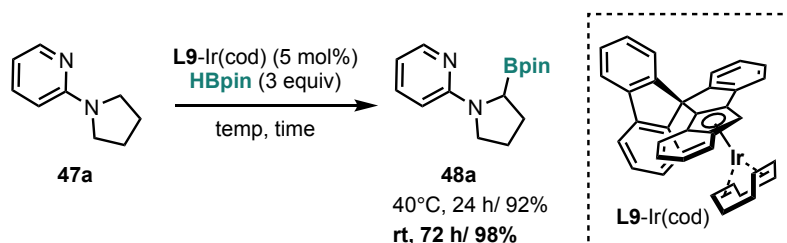
entry	catalyst	time (h)	yield (%) ^a
1	1,4-dioxane (0.2)	24	75
2	1,4-dioxane (0.4)	24	72
3	1,4-dioxane (0.2)	48	74
4	<i>n</i> -hexane (0.2)	24	33
5	toluene (0.2)	24	37
6	<i>N,N</i> -dimethylacetamide (0.2)	24	41
7	CH ₃ CN (0.2)	24	50
8	methoxycyclopentane (0.2)	24	37
9	THF (0.2)	24	70

L9-Ir(cod)

^a ¹H NMR yield

まず溶媒濃度を 0.4 M (entry 2)、または反応時間を 48 時間 (entry 3) として検討したが、収率は向上しなかった。ヘキサン (entry 4)、トルエン (entry 5) 等の非極性溶媒や *N,N*-ジメチルアセトアミド (entry 6) やアセトニトリル (entry 7) 等の極性溶媒、メトキシシクロペンタン (entry 8) やテトラヒドロフラン (entry 9) 等のエーテル系溶媒を用いても収率は向上しなかった。以上の検討より 1,4-ジオキサンを最適溶媒と定めた。

さらなる収率の向上を目指し、HBpin を 3 当量として検討したところ、92% の収率でアルキルボロン酸エステル (**48a**) を得た。反応温度を室温にまで下げ、反応時間を 72 時間としたところ、ほぼ定量的にアルキルボロン酸エステル (**48a**) が得られることを見出した (Scheme 4.3.1)。

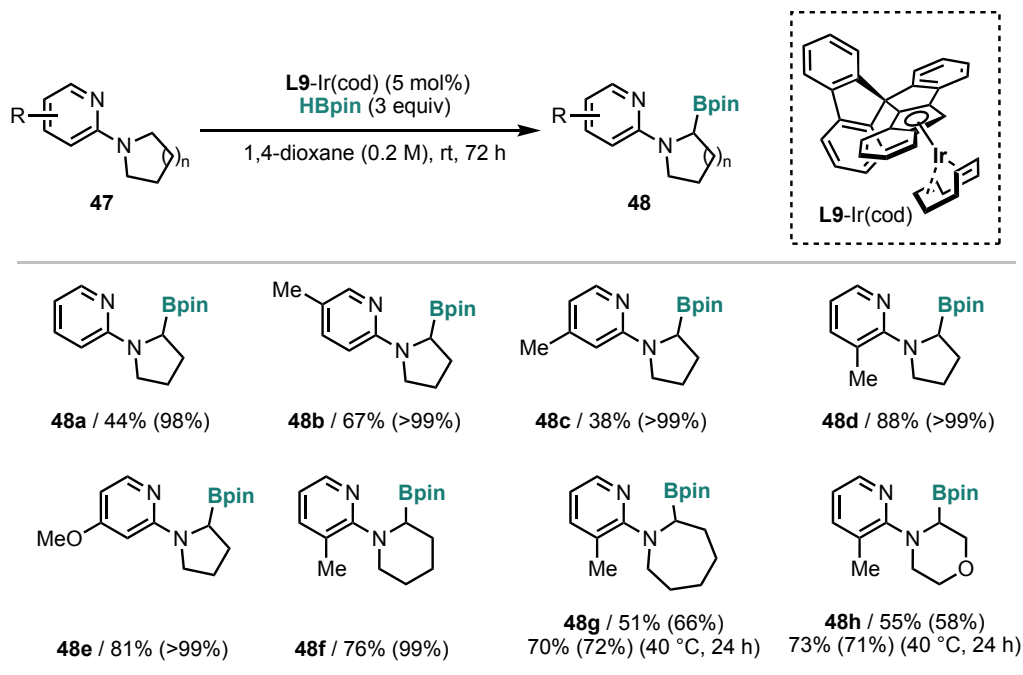


Scheme 4.3.1. Further optimization of reaction conditions for C(sp³)-H borylation.

4-4. C(sp³)-H 結合ホウ素化反応: 基質適用範囲の検討

4-3 節で 2-ピロリジノピリジンの C(sp³)-H 結合ホウ素化反応における最適条件を得たため、基質適用範囲の検討を行った (Table 4.4.1)。

Table 4.4.1. Substrate scope for 2-aminopyridines.



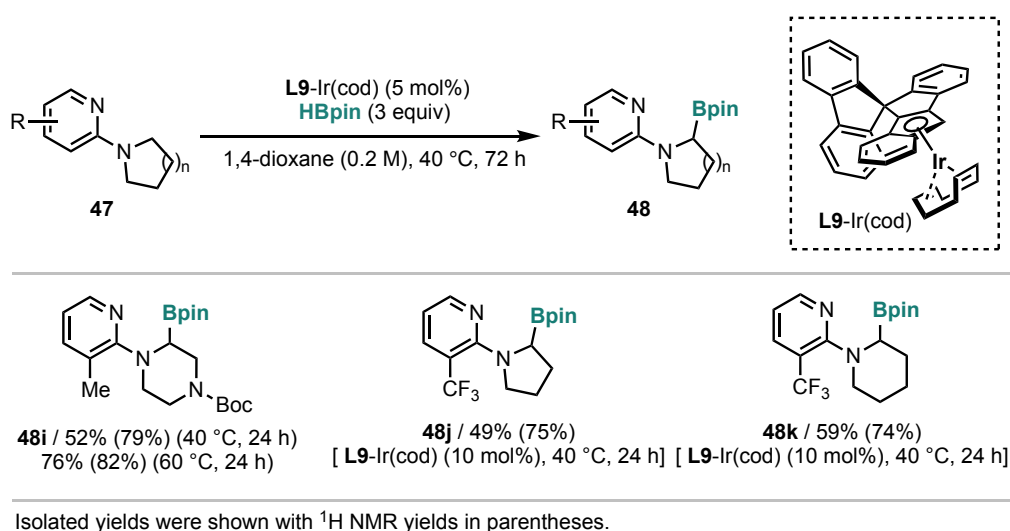
Isolated yields were shown with ¹H NMR yields in parentheses.

ピリジル基にメチル (**48b-d**) やメトキシ基 (**48e**) のような電子供与基を導入した基質について、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応がほぼ定量的に進行した。ピロリジンに加え、ピペリジン (**48f**) やアゼパン (**48g**)、モルホリン (**48h**) 等の種々の環状アミノ基に対しても適用可能であり、良好な収率でアルキルボロン酸エステルを与えた。またモルホリン骨格を有する基質では、反応温度を 40 °C にすることで収率が向上することがわかった。環状アミノ基上の C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が青色光照射せず、室温で進行する例はこれまで報告されておらず、本 SFI-Ir(cod) 錯体の優位性である。澤村らの Rh-Silica-SMAP 触媒では、アゼパン等の環員数の大きなヘテロ環に適用するには 100 °C に加熱する必要がある^[5a]。また、中尾らの報告例では、ピロリジン骨格の β 位を選択的にホウ素化できるが、80 °C の加熱条件を必要とする^[5b]。それらに対して、L9-Ir(cod) 触媒はピロリジンからアゼパンのような立体的に嵩高い環状アミノ基の C(sp³)-H 結合を室温という極めて温和な反応条件でホウ素化でき、極めて高い触媒活性を有することがわかった。

次に 40 °C および 60 °C での基質適用範囲を示す (Table 4.4.2)。Boc 保護したピペラジン骨格において室温では低収率であったものの、40 °C に加熱したところ高収率にて目的物 (**48i**) を与えた。また本基質に関して 60 °C に昇温しても収率は向上しなかった。

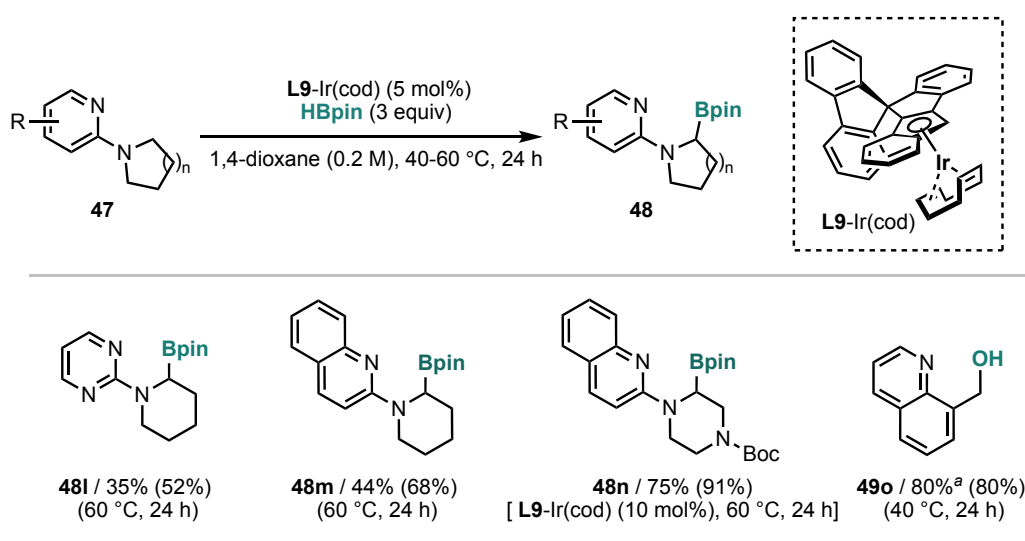
以上の基質検討において、ピリジル基へ電子供与基を導入した基質では高収率でホウ素化反応が進行する傾向がみられた。次にピリジル基上の電子的性質の効果を評価すべく、電子不足なピリジル基や、塩基性の乏しい N-ヘテロ環を有する基質に対して検討を行った。ピリジル基の 3 位にトリフルオロメチル (CF₃) 基を導入した基質を用い、C-H 結合ホウ素化反応を検討したが、5 mol% の Ir 触媒を用いて 40 °C に加熱する反応条件では低収率 (~40%) となった。そこで、Ir 触媒を 10 mol% として検討を行ったところ、ピロリジン (**48j**) およびピペリジン骨格 (**48k**) に対して高収率でホウ素化反応が進行した。

Table 4.4.2. Substrate scope for 2-aminopyridines.



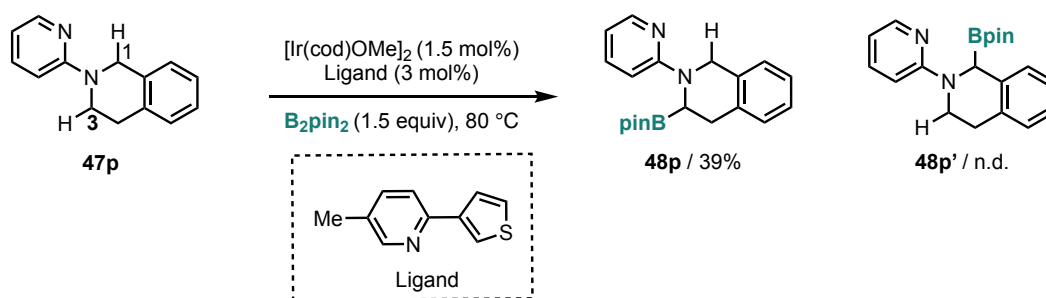
続いて、ピリジル基以外のヘテロ環を有する基質への適用を検討した (Table 4.4.3)。ピロリジン (**48l**) およびキノリン (**48m, n**) のような配位力の乏しい配向基を有するピペリジンに対し、60 °C に昇温することで良好な収率にて目的物を得た。一方でピペラジン骨格のホウ素化反応では 60 °C に昇温し、かつ 10 mol% の触媒を用いることで高収率にてホウ素化反応が進行することがわかった。キノリンを配向基とするベンジル位の C(sp³)-H 結合ホウ素化反応に対しても高い触媒活性を示し、アルキルボロン酸エステル (**48o**) を高収率で与えた。

Table 4.4.3. Substrate scope for 2-aminopyridines.



以上のように本研究において開発した **L9-Ir(cod)** 錯体は、種々の 2-アミノピリジン類の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合ホウ素化反応に対して、極めて温和な反応条件にて高い触媒活性を示した。

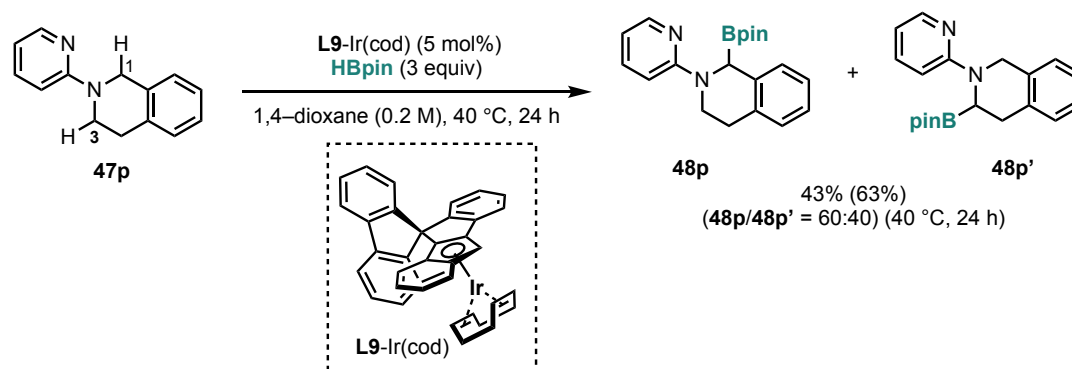
次にテトラヒドロイソキノリン骨格を有する基質 **47p** のホウ素化反応を検討した。Chattopadhyay らの 2-(3-thienyl)pyridine-Ir 触媒系では、 $80\text{ }^\circ\text{C}$ という高温反応条件下、低収率ながら立体障害の小さな 3 位の C-H 結合が選択的にホウ素化されることがわかっている (Scheme 4.4.1)^[6]。



Scheme 4.4.1. Regioselective borylation of 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline catalyzed by Ir-CBS ligand system.

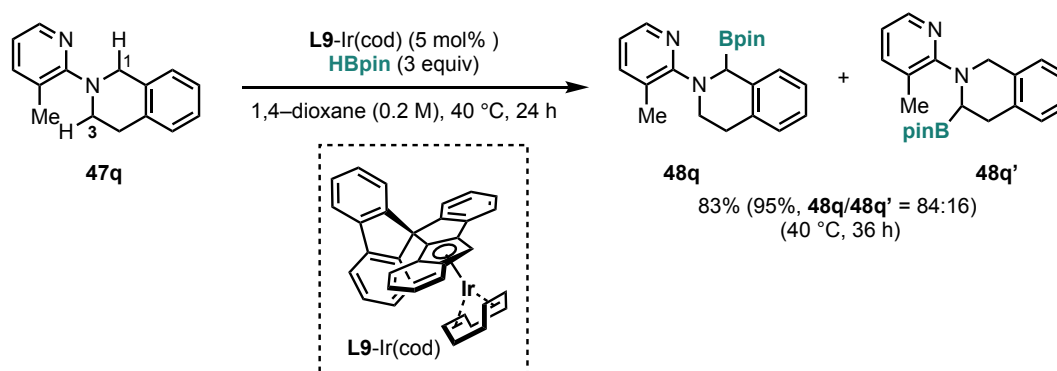
47p に対し本触媒系を適用したところ、 $40\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱することで、高収率にて C-H 結合ホウ素化反応が進行することを見出した (Scheme 4.4.2)。本結果は **L9-Ir(cod)** 触媒が先行研究の触媒と比較し、高い触媒活性を有することを示す結果と考えている。反応の位置選択性

は先行研究と異なり、1位のC-H結合が優先的にホウ素化反応され、この位置選択性の差は、基質と触媒の立体反発に起因すると考えている。



Scheme 4.4.2. Regioselective C(sp³)-H borylation of 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline catalyzed by L9-Ir(cod).

またピリジル基の3位にメチル基を導入した基質 **47q** を用いたところ、反応の収率および位置選択性が向上した (Scheme 4.4.3)。



Scheme 4.4.3. Regioselective C(sp³)-H borylation of 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline catalyzed by L9-Ir(cod).

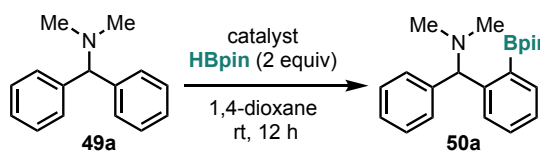
4-5. C(sp²)-H 結合ホウ素化反応: 反応条件検討

基質適用範囲を拡大すべく、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応の検討を行った。一般にアミノ基はピリジル基等の含窒素ヘテロ環と比較して、遷移金属中心に対する配位力が乏しいことが知られる。そのため、ベンジルアミン類のアミノ基を配向基とするオルト位選択的 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応は、一般に 60 °C 以上の高温反応条件を必要とする^[7]。一方で当研究室では L9-Rh(cod) 錯体が、ベンジルアミン類の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に対し青色光照射下、室温にて高い触媒活性を示すことを見出している。しかし、基質適用範囲が非常に狭く、電子求引基や立体的に嵩高い置換基は許容されないことがわかっている。特にベンジル位に 2 つのフェニル基を有する *N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン (**49a**)

に対しては触媒活性を示さない。この基質を用いる C(sp²)-H 結合ホウ素化反応は、先行研究の触媒反応系においても 80 °C 以上の高温反応条件を必要とし、特に反応性が乏しい基質として知られる^[8]。そこで C(sp³)-H 結合ホウ素化反応に極めて高い触媒活性を示した **L9-Ir(cod)** 錯体を用いることで、青色光および加熱を必要しないベンジルアミン類の C-H 結合ホウ素化反応が開発できると考えた。

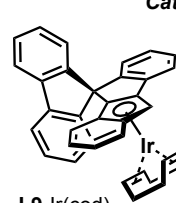
N,N-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン (**49a**) に対し 5 mol% の **L9-Ir(cod)** 触媒と HBpin を 2 当量用い、室温にて 12 時間反応させる条件で検討した (Table 4.5.1)。その結果、円滑に C(sp²)-H 結合ホウ素化反応が進行し、収率 84% にて所望のアリールボロン酸エステル **50a** を得た (entry 1)。一方で、**L9-Rh(cod)** 触媒は本反応条件においても活性を示さなかった (entry 2)。触媒検討としてインデニルの部位にフルオロ基やメトキシ基を導入した Ir 触媒 (**L10**, **L11-Ir(cod)**) (entries 3 and 4) や、フルオレン骨格にメトキシ基を導入した **L12-Ir(cod)** 触媒を用いたところ、収率が低下することがわかった (entry 5)。C(sp³)-H 結合ホウ素化反応とは異なり、**Ir-dtbpy** 触媒系を用いて検討を行ったところ C-H 結合ホウ素化反応が全く進行しなかった (entry 6)。その一方で、**dtbpy** 配位子を用いず [Ir(cod)OMe]₂ のみを用いたところ中程度の収率でホウ素化反応が進行することがわかった (entry 7)。以上の検討により、本反応が進行するにはアミノ基が Ir 中心に配位させられる触媒反応設計が不可欠であることが示唆された。

Table 4.5.1. Screening of catalysts for C(sp²)-H borylation.

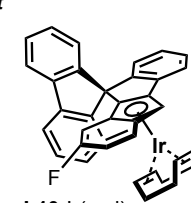


49a → **50a**

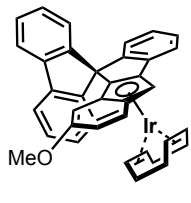
Catalyst



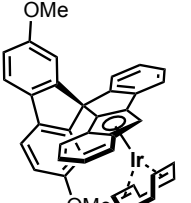
L9-Ir(cod)



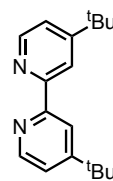
L10-Ir(cod)



L11-Ir(cod)



L12-Ir(cod)

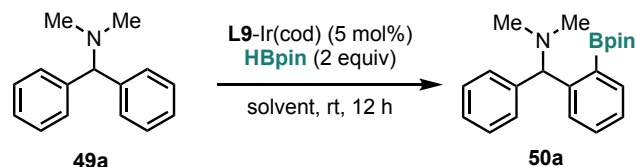


dtbpy

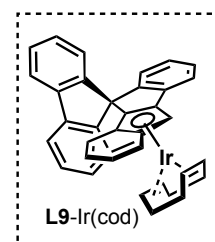
entry	catalyst (mol%)	yield (%) ^a
1	L9-Ir(cod) (5)	84
2	L9-Rh(cod) (5)	4
3	L10-Ir(cod) (5)	66
4	L11-Ir(cod) (5)	44
5	L12-Ir(cod) (5)	65
6	[Ir(cod)OMe] ₂ (2.5)	49
7	[Ir(cod)OMe] ₂ (2.5) + dtbpy (5)	0

^a ¹H NMR yield

以上の検討から **L9-Ir(cod)** 触媒を用いる反応条件において、最も高い収率で目的物を与えることがわかった。そこで、さらなる収率の向上を目指して溶媒検討を行った (Table 4.5.2)。

Table 4.5.2. Screening of solvents for C(sp²)-H borylation.

entry	solvent	time (h)	yield (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	12	75
2	<i>n</i> -hexane (0.2)	12	42
3	toluene (0.2)	12	4
4	CH ₃ CN (0.2)	12	31
5	<i>N,N</i> -dimethylacetamide (0.2)	12	25
6	methoxycyclopentane (0.2)	12	38
7	THF (0.2)	12	87
8	THF (0.4)	12	98
9	THF (0.4)	24	>99

^a ¹H NMR yield

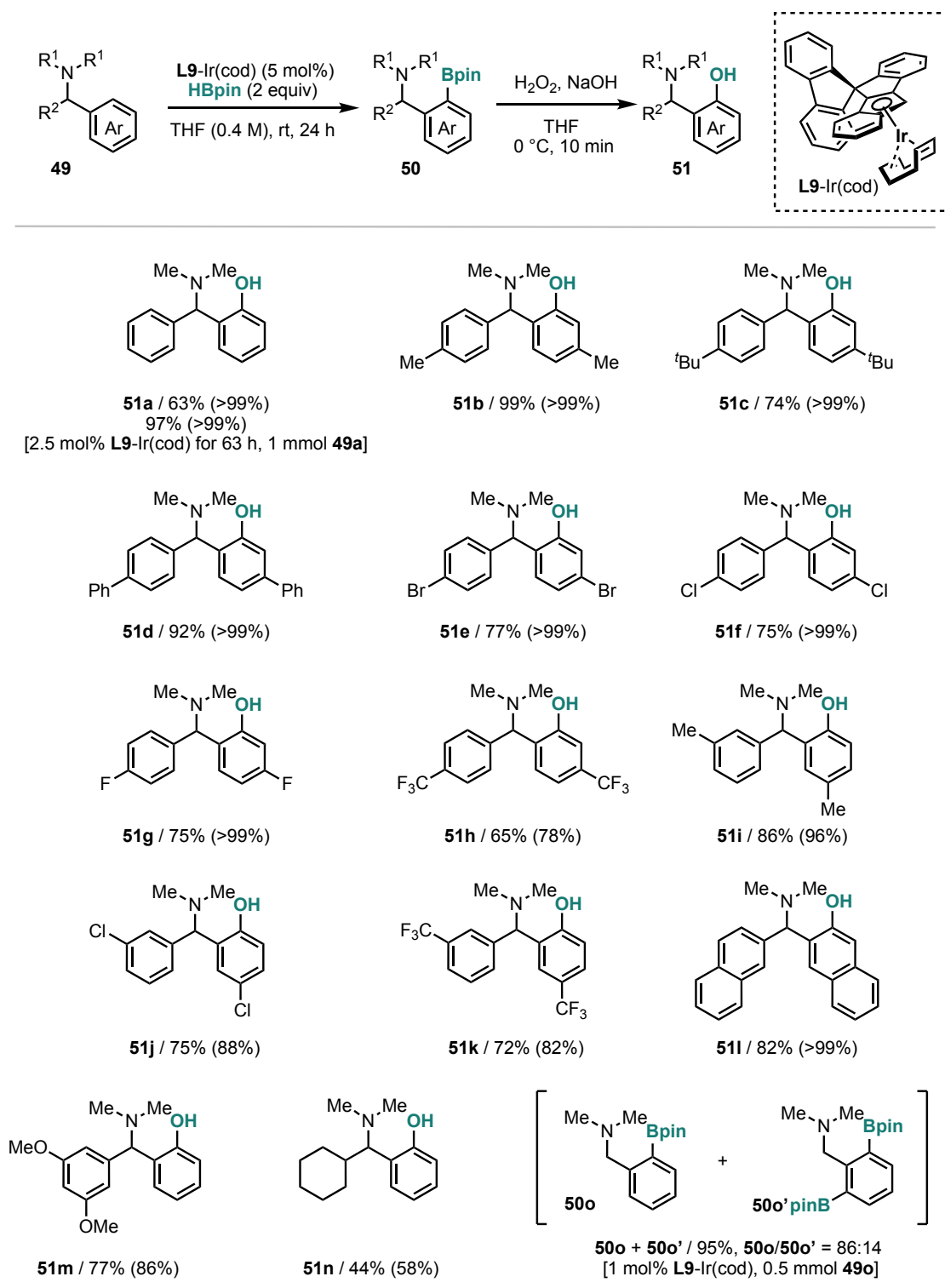
ハロゲン系溶媒やヘキサン、トルエンのような非極性溶媒では反応の収率が低下した (entries 1–3)。またアセトニトリルや *N,N*-ジメチルアセトアミドのような極性溶媒を用いた場合も反応の収率が低下した (entries 5 and 6)。次にエーテル系溶媒の検討を行ったところ、メトキシシクロペンタンでは大幅に収率が低下したが、テトラヒドロフランを用いたところ収率が向上することがわかった。さらに、濃度を 0.4 M とすることで収率が大きく向上した (entry 8)、反応時間を 24 時間とすることで定量的にアリールボロン酸エステル **50a** を得た (entry 9)。本反応条件を最適条件と定め、基質適用範囲の検討を行った。

4-6. C(sp²)-H 結合ホウ素化反応: 基質適用範囲の検討

反応条件の検討から最適条件が明らかとなったため、基質適用範囲の検討を行った (Table 4.6.1)。なお、本検討の生成物であるアリールボロン酸エステルはシリカゲルカラムクロマトグラフィー中で損壊してしまうため、過酸化水素/水酸化ナトリウムで酸化処理することでフェノール体へ誘導後、単離することとした。

置換基をもたない基質 **49a** ではスケールアップにも適用可能であり、1 mmol スケールの検討において、触媒量を 2.5 mol% に低下させた場合でも定量的に C-H 結合ホウ素化反応が進行することがわかった。パラ位にメチル基 (**51b**) や *tert*-ブチル基 (**51c**) 等の電子供与基を有する基質や、フェニル基を有する基質 (**51d**) においても C-H 結合ホウ素化反応が定量的に進行した。さらにブロモ基 (**51e**) やクロロ基 (**51f**) やフルオロ基 (**51g**) のようなハロゲン置換基を有する基質においても、それらを損なうことなく定量的に C-H 結合ホウ素化反応が進行した。一方で電子求引基であるトリフルオロメチル基を導入した基質 (**51h**) では収率が低下したものの、82% にてホウ素化反応が進行した。メタ位の置換基もパラ位

と同様に電子供与基 (**51i**) および電子求引基 (**51j**, **51k**) を有する基質に対して良好な収率で目的物を与えた。続いて非対称な基質を用いる位置選択的 C-H 結合ホウ素化反応を検討した。一方のアリール基の 3 位および 5 位にメトキシ基を導入した基質 (**51m**) を用いた場合、置換基をもたないアリール基上で位置選択的にホウ素化反応が進行し、良好な収率でアリールボロン酸エステルを与えた。さらにアリール基に代え、シクロヘキシルを有する基質へ適用を検討したところ、収率は低下したが、アリール基上で位置選択的に C-H 結合ホウ素化反応が進行することがわかった (**51n**)。また *N,N*-ジメチルベンジルアミンを本反応系に適用したところ、1 mol% の触媒量にてほぼ定量的にアリールボロン酸エステルが得られることを見出した (**50o**, **50o'**)。従来の **L9-Rh(cod)** 触媒を用いる触媒系では、Rh 触媒を 5 mol% 用い青色光照射する条件下で、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応が 74% の収率にて進行することを報告した^[1]。それに対して、本触媒系では青色光を必要としない上、室温でジボリル化反応 (**50o'**) も進行することがわかり、大幅に触媒活性が向上したことが示された。また、ベンジルアミン類の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応が室温で進行する例は報告されておらず、**L9-Ir(cod)** 錯体は先行研究で用いられている触媒と比較して極めて高い触媒活性を示すことがわかった。

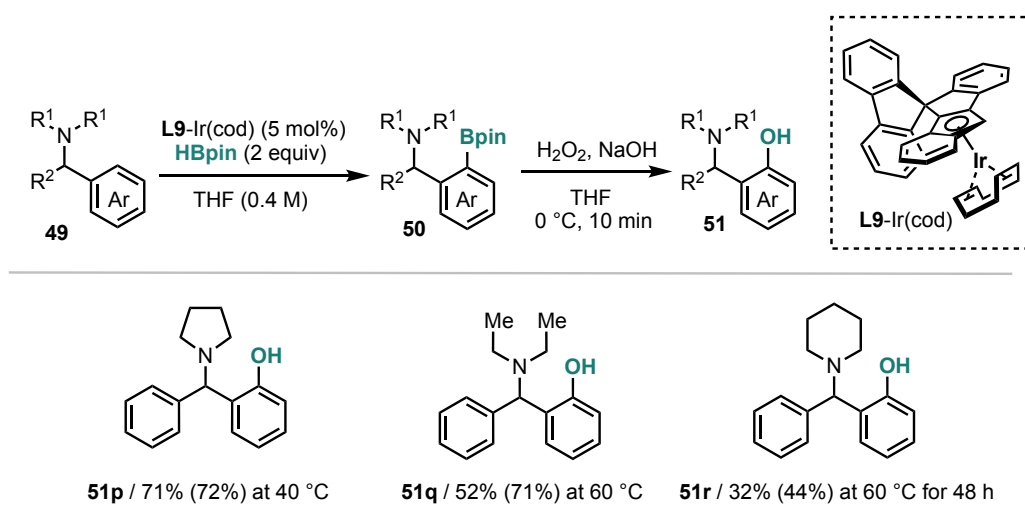
Table 4.6.1. Substrate scope for benzylamine derivatives.

Isolated yields were shown with ¹H NMR yields in parentheses.

上記の基質の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応は、Chattopadhyay^[6] らや Xu ら^[8] によって加熱条件を用いる触媒系が既に報告されている。そこで、L9-Ir(cod) 触媒の優位性を明らかにすべく、既存の触媒反応系では適用できない基質を用いるホウ素化反応の開発を目指した。

Xu らが報告した触媒系において、ピロリジノ基のような嵩高いジアルキルアミノ基を有する基質は適用できないことがわかっている^[8]。そこで N 上に嵩高い置換基を有するベンジルアミンの C(sp²)-H 結合ホウ素化反応を検討した (Table 4.6.2)。ピロリジノ基を有するベンジルアミンでは 40 °C に加熱する必要があるものの高い収率で目的物を与えた (51p)。さらに立体的に嵩高く低反応性のピペリジノ基 (51q) およびジエチルアミノ基 (51r) を有する基質では 60 °C に昇温することで良好な収率で進行することを見出した。

Table 4.6.2. Substrate scope for benzylamine derivatives.

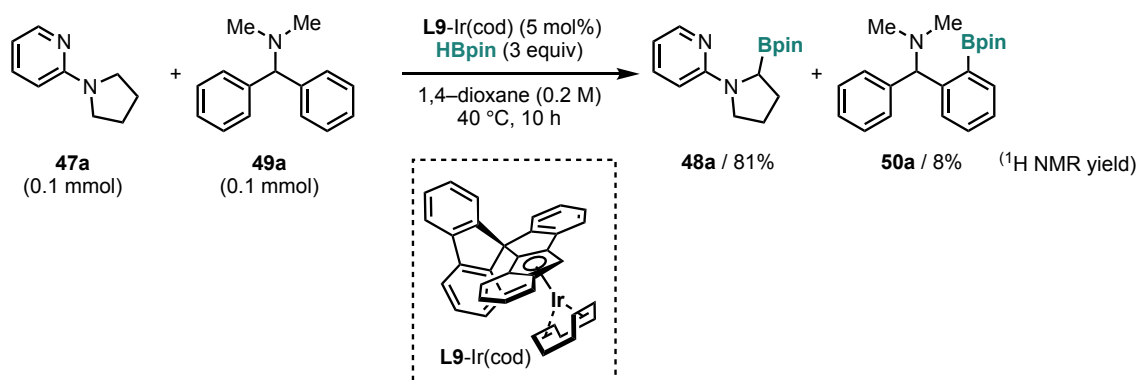


Isolated yields were shown with ¹H NMR yields in parentheses

上記検討から、従来の触媒反応系では反応が進行しない基質に対し、L9-Ir(cod) 触媒を用いる本触媒系を適用することにより、基質適用範囲を大幅に拡大できた。

4-7 分子内および分子間競争実験

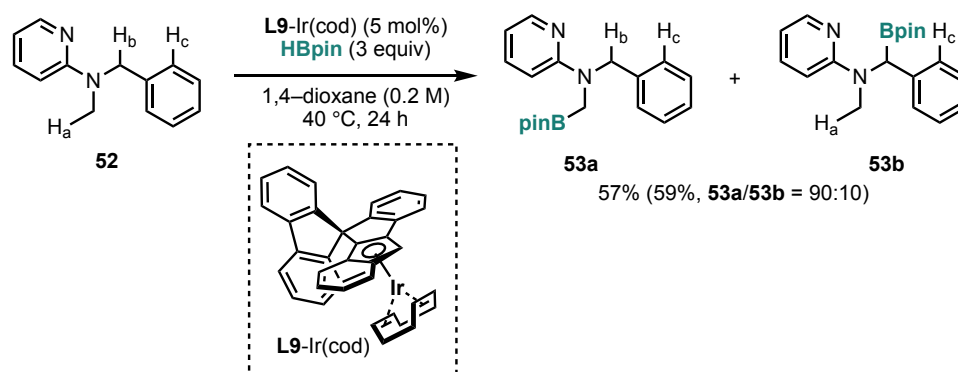
本反応において配向基の配位力と反応性の関係性を明らかにすべく分子間競争実験を行った。2-ピロリジノピリジン (47a) とベンジルアミン (49a) を各 0.1 mmol、5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒と HBpin を 3 当量用い、40 °C に加熱する反応条件で検討した。反応時間を 10 時間としたところ、ベンジルアミンではなく 2-ピロリジノピリジン (47a) の C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が優先的に進行し、81% にてホウ素化生成物を与えた (Scheme 4.7.1)。



Scheme 4.7.1. Intermolecular competition experiment.

上記結果は本触媒反応系において、 σ 供与性が大きな配向基をもつ基質ほど反応性が高いことを示している。これは基質一般性の検討において、ピリジル基に電子供与基を導入した場合に反応活性が大きく向上し、一方で電子不足な配向基を用いた場合に反応活性が低下した結果と矛盾しない。

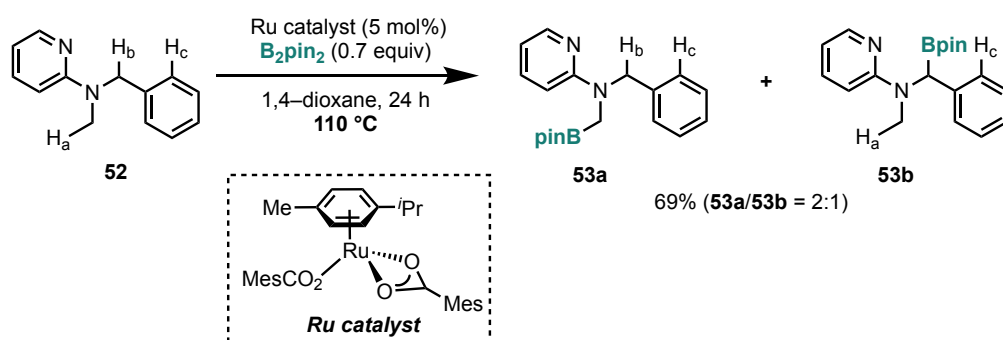
続いて基質内にホウ素化反応が進行し得る C–H 結合を複数もつ基質に対し分子内競争実験を行った (Scheme 4.7.2)。2-アミノピリジン (**52**) に対し 5 mol% の **L9-Ir(cod)** 触媒および **HBpin** を 3 当量用い、40 °C に加熱する条件にて C–H 結合ホウ素化反応を検討した。その結果、アリール基上の C–H 結合はまったくホウ素化されず、末端メチル基およびベンジル位がホウ素化された。これは 2-アミノピリジン (**52**) においてアミノ基ではなく、ピリジル基を配向基とする C–H 結合ホウ素化反応が進行したことを示している。また末端メチル基とベンジル位 C–H 結合におけるホウ素化反応が 9:1 の比で進行することがわかり、これは基質の結合解離エネルギーおよび立体障害の差に起因する結果と考えている。



Scheme 4.7.2. Intramolecular competition experiment of C(sp³)-H borylation of 2-aminopyridine **52** catalyzed by SFI-Ir(cod) system.

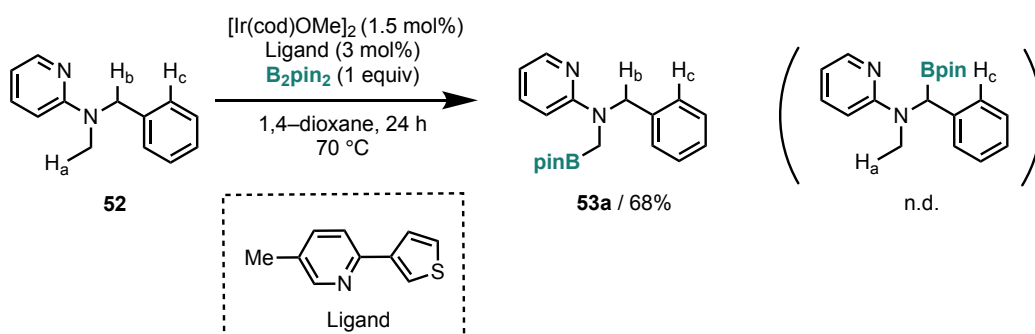
52 を用いた C–H 結合ホウ素化反応はこれまで Ackerman ら、Chattopadhyay らによってそれぞれ報告されている。2017 年に Ackerman らは、カルボキシレート配位子を有する Ru 錯体を用い、110 °C に加熱する反応条件による C–H 結合ホウ素化反応を報告している

(Scheme 4.4.6)^[9]。本触媒反応系においてもアミノ基ではなくピリジル基とするホウ素化反応が選択的に進行し、収率 69% で **53a** と **53b** を 2:1 の比で得ている。



Scheme 4.4.6. Intramolecular competition experiment of C(sp³)-H borylation of 2-aminopyridine **52** catalyzed by Rh-carboxylate system.

一方で、2021 年に Chattopadhyay らは、2-(3-thienyl)pyridine-Ir 触媒を用いる触媒反応系にて 70 °C に加熱する条件下、2-アミノピリジン (**52**) の C-H 結合ホウ素化反応が末端メチル基選択的に進行することを報告している (Scheme 4.4.7)^[6]。



Scheme 4.4.7. Intramolecular competition experiment of C(sp³)-H borylation of 2-aminopyridine **52** catalyzed by Ir-CBS catalyst.

以上の先行研究は、末端の一級メチル基の C-H 結合ホウ素化は 70 °C 程度の加熱条件で進行する一方で、二級炭素のベンジル位の C-H 結合をホウ素化するには 110 °C という極めて過酷な反応条件を必要とすることを示している。

これらと比較して、SFI-Ir(cod) 触媒を用いる本反応系では収率はやや低下するものの、40 °C という極めて温和な反応条件で末端のメチル基に加えて、反応性の乏しいベンジル位の C(sp³)-H 結合をホウ素化できることがわかっており、これは **L9-Ir(cod)** 触媒の高い触媒活性を示すものであると考えている。以上の検討から、**L9-Ir(cod)** 錯体は従来の C-H 結合ホウ素化反応における触媒系と比較して極めて高い触媒活性を示すことが明らかとなり、その起源を明らかにすべく、反応機構解析を行った。

4-8. 反応機構解析

本反応におけるスピロ型配位子の意義および高い触媒活性の起源を明らかにすべく反応機構解析を行った。本反応の想定反応機構を示す (Figure 4.8.1)。

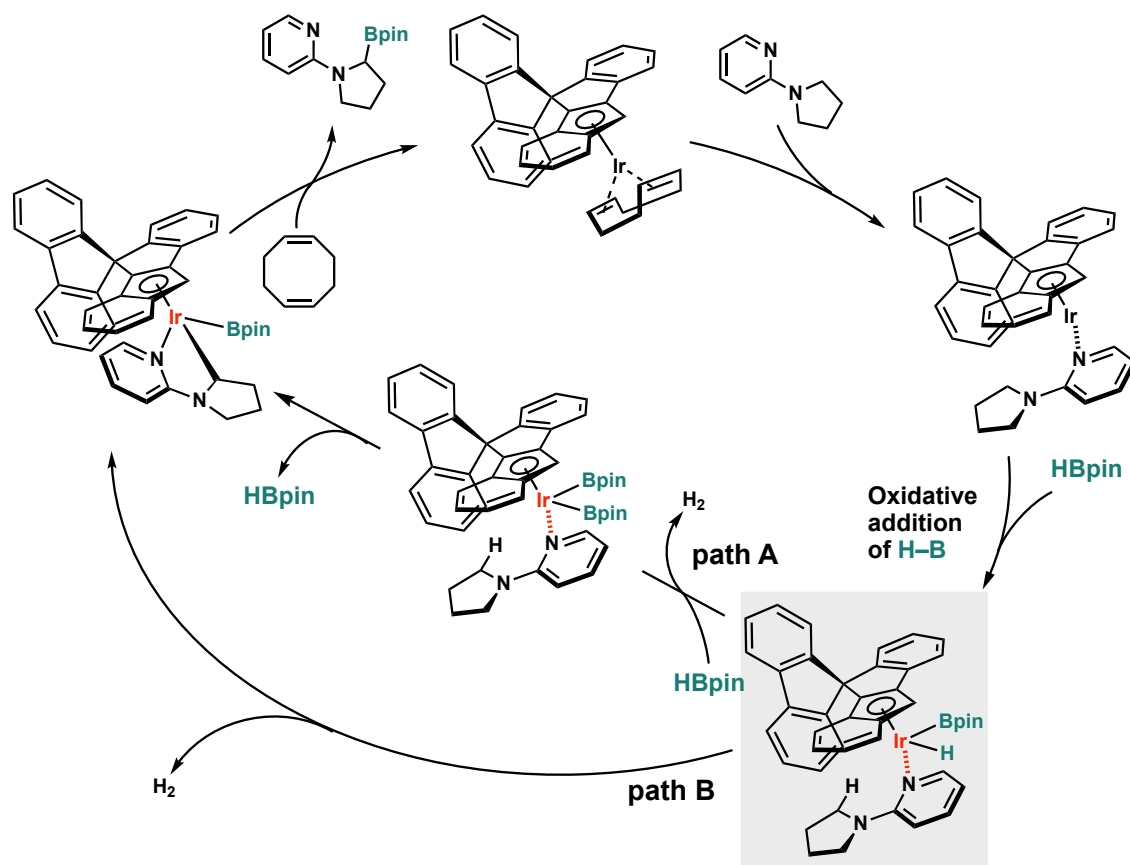


Figure 4.8.1. Proposed reaction mechanism of C(sp³)-H borylation of 2-aminopyridines.

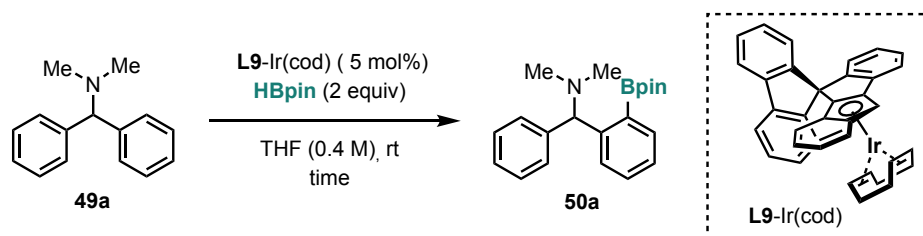
L9-Ir(cod) 錯体に対し、47a のピリジル基がイリジウム中心へ配位し、cod 配位子が解離することで Ir-ピリジン (L9-Ir(py)) 配位錯体を形成する。本中間体に HBpin が酸化的付加し、鍵中間体と想定される L9-Ir(py)(H)(Bpin) 錯体を形成する。一般に C-H 結合ホウ素化反応では C-H 結合活性化が律速段階であることが知られるため、本触媒反応系においても同様であると考えた。そこで、鍵中間体は L9-Ir(py)(H)(Bpin) 錯体であると想定され、この中間体から C-H 結合活性化が進行する場合の反応経路は 2 つ考えられる。L9-Ir(py)(H)(Bpin) 錯体に HBpin が再び酸化的付加した後に、水素が還元的脱離して生成する L9-Ir^{III}(Bpin)₂ 種が活性種となり、C-H 結合活性化反応が進行する経路 (path A) と、L9-Ir^{III}(H)(Bpin) 錯体が活性種となり C-H 結合活性化反応が進行する経路 (path B) のいずれかの経路で反応が進行すると想定される。そこで、本反応における C-H 結合活性化段階に関する詳細な知見を得るべく反応機構解析を行った。

4-8-1. 反応追跡

先行研究の SFI-Rh(cod) 触媒によるベンジルアミンの可視光駆動型 C(sp²)-H 結合ホウ素化反応において induction period が観測された。この induction period は原料錯体に含まれる cod 配位子が解離し、Rh 中心に基質が配位する過程であることが示唆されている。

そこで本反応の反応機構および反応速度に対する cod 配位子の寄与を明らかにすべく、反応追跡を行った。

0.1 mmol のベンジルアミン **49a** に対して 2 当量の HBpin と 5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒を用いて、1,4-dioxane 中室温にて反応追跡を行った (Figure 4.8.2)。その結果、本触媒反応系において induction period は観測されず、cod 配位子が反応系中にて速やかに解離することが示唆された。



time (h)	50a (%) ¹ H NMR yield
0.25	2
0.5	5
0.75	7
1	12
1.5	22
2	27
4	64
6	96
10	99

Figure 4.8.2. Kinetic profile of C(sp²)-H borylation of benzylamine **49a**.

横軸に時間 (h)、縦軸にアリールボロン酸エステルの ¹H NMR 収率 (%) として上記をプロットすることで、以下に示す kinetic profile を得た (Figure 4.8.3)。

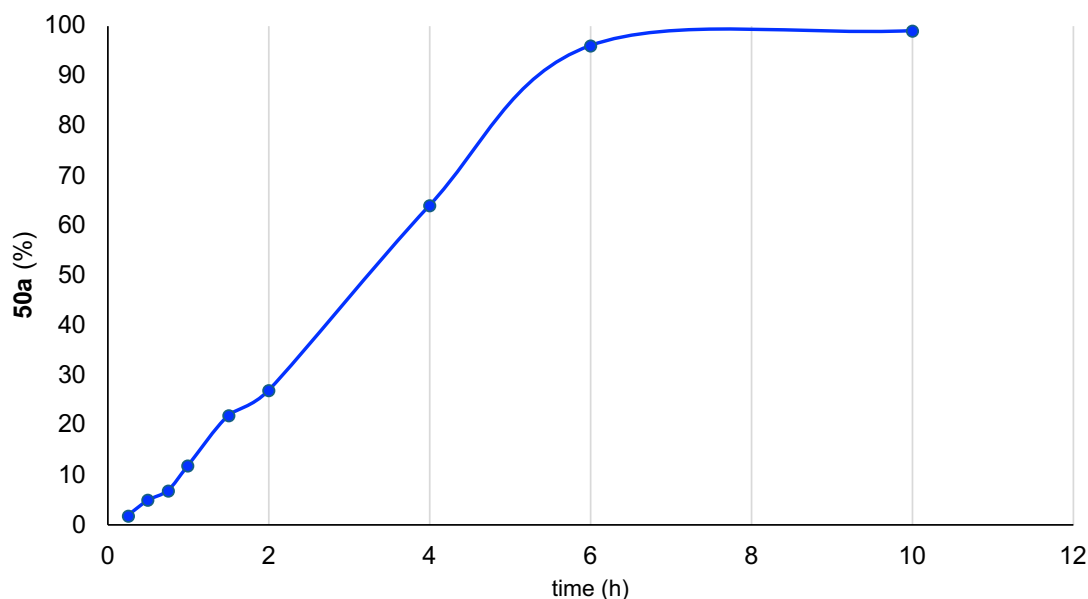


Figure 4.8.3. Kinetic profile of C(sp²)-H borylation of benzyl amine **49a**.

以上より、本反応において **cod** 配位子の解離過程は初速度にほとんど影響を与えず、反応開始間もなく触媒活性種が生じていると考えられる。この **cod** 配位子の解離過程、および **resting state** に関する知見を得るべく、反応追跡を行った。

4-8-2 触媒反応の系中観測

本反応における **resting state** を確認すべく、*in-situ* NMR 測定による反応系中観測を行った。(Figure 4.8.4–4.8.6)

(1) C(sp³)-H 結合ホウ素化反応における反応系中観測

0.1 mmol の **47d** に対して 5 mol% の **L10-Ir(cod)** 錯体と 3 当量の **HBpin** の THF-*d*₈ 溶液中で反応を追跡した (Figure 4.8.4 and 4.8.5)。

反応系中の観測より、反応開始から 10 分では目的物は観測できず、**L10-Ir(cod)** 錯体と基質 **47d** のみが観測された。一方で、24 時間後にはアルキルボロン酸エステル **48d** の生成が確認され、同時に原料錯体 **L10-Ir(cod)** も観測できた。さらに、36 時間経過後ではホウ素化体 **48d** の生成量が増加し、依然として原料錯体 **L10-Ir(cod)** が観測された。以上の結果から、本反応の **resting state** は **L10-Ir(cod)** 種であることが示唆された。

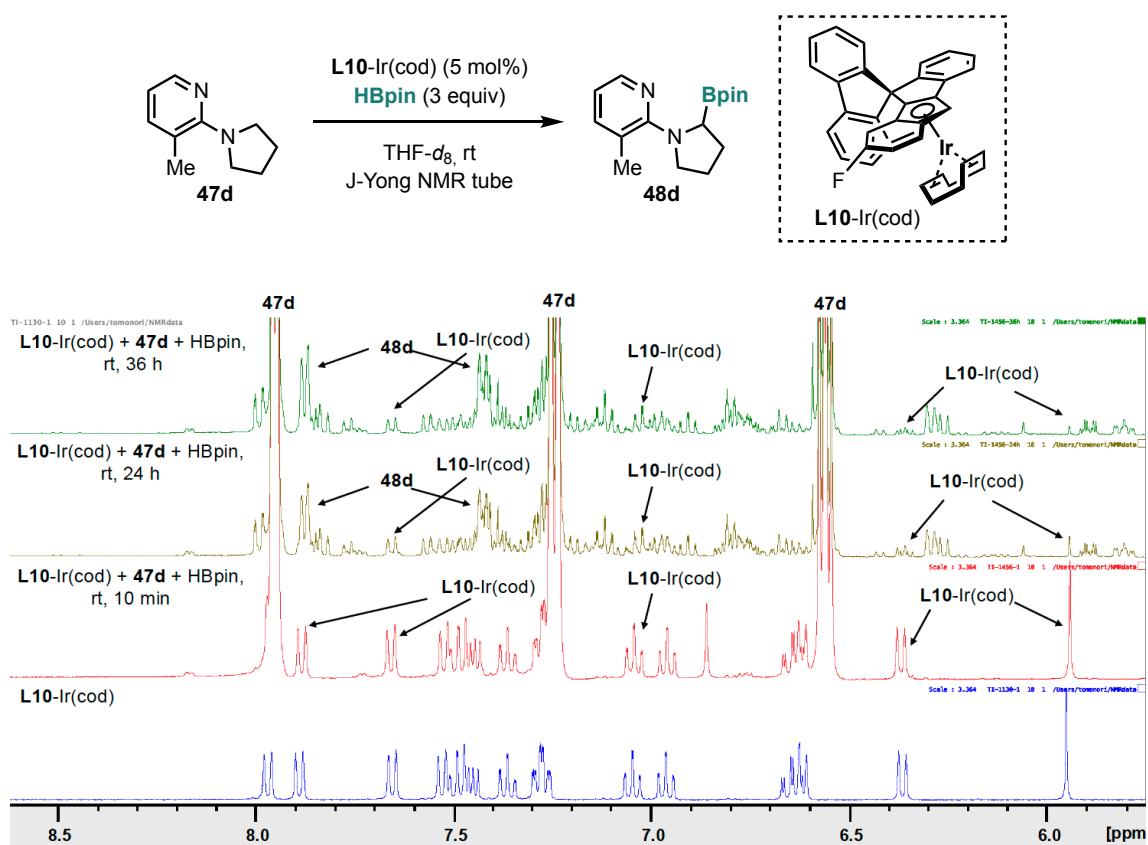


Figure 4.8.4 ¹H NMR of the reaction mixture of C(sp³)-H borylation.

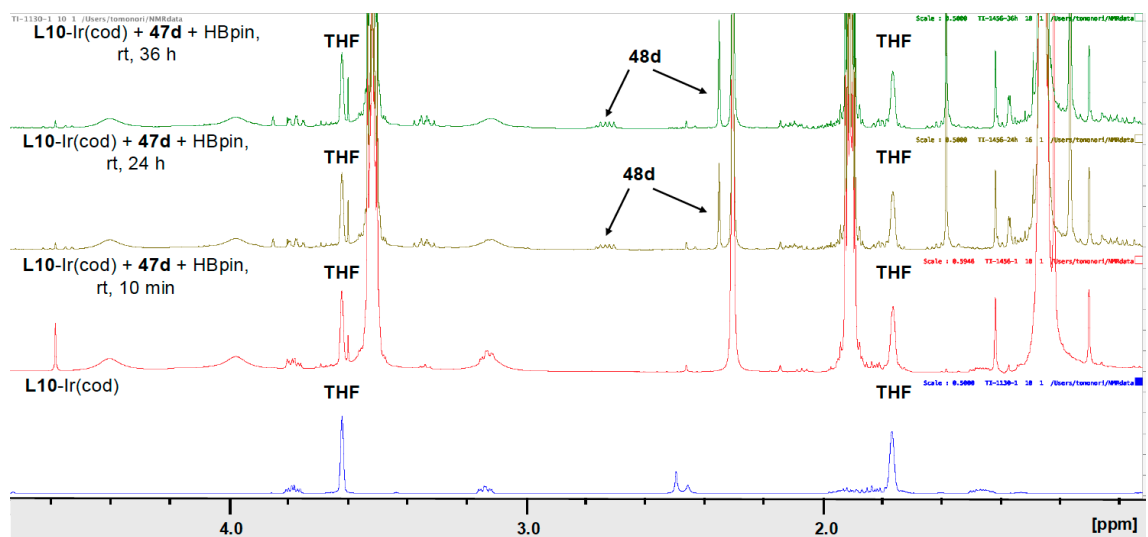


Figure 4.8.5 ¹H NMR of the reaction mixture of C(sp³)-H borylation.

以上の検討から、cod 配位子は **HBpin** によるヒドロホウ素化反応せず、基質と配位子交換することで速やかに解離すると想定される。配位力の乏しいベンジルアミンを用いる場

合においても、同様の反応機構で進行することを確認するため、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に対しても反応追跡を行った。

(2) C(sp²)-H 結合ホウ素化反応における反応系中観測

0.1 mmol の **49a** と 5 mol% の **L10-Ir(cod)**、2 当量の HBpin を用いる C(sp³)-H 結合ホウ素化反応において THF-*d*₈ 溶液中で反応を追跡した (Figure 4.8.6)。

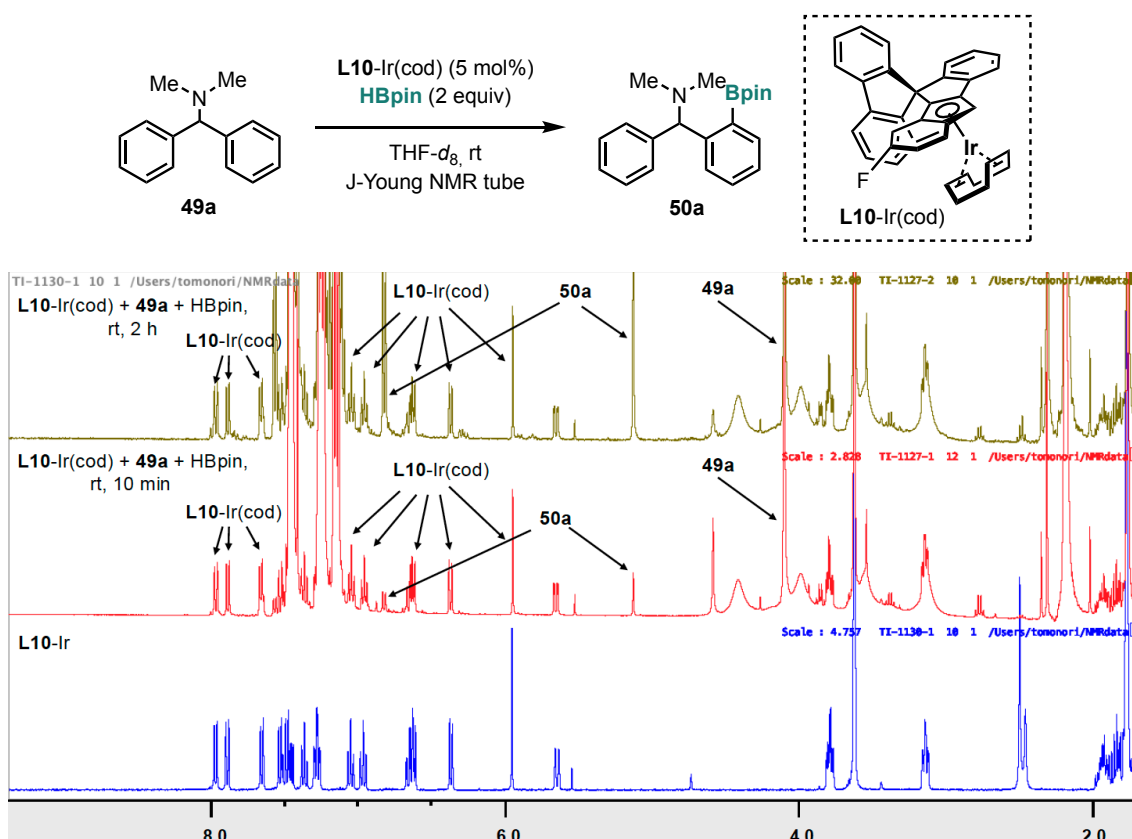


Figure 4.8.6. ¹H NMR of the reaction mixture of C(sp²)-H borylation.

反応系中の観測の結果、反応開始後 10 分ではホウ素化体 **50a** の生成が確認でき、同時に原料錯体 **L10-Ir(cod)** も観測された。さらに、2 時間経過後では、ホウ素化体 **50a** の生成量が増加し、依然として原料錯体 **L10-Ir(cod)** が観測された。以上の結果から、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応においても resting state は、**L10-Ir(cod)** 種であることが示唆された。

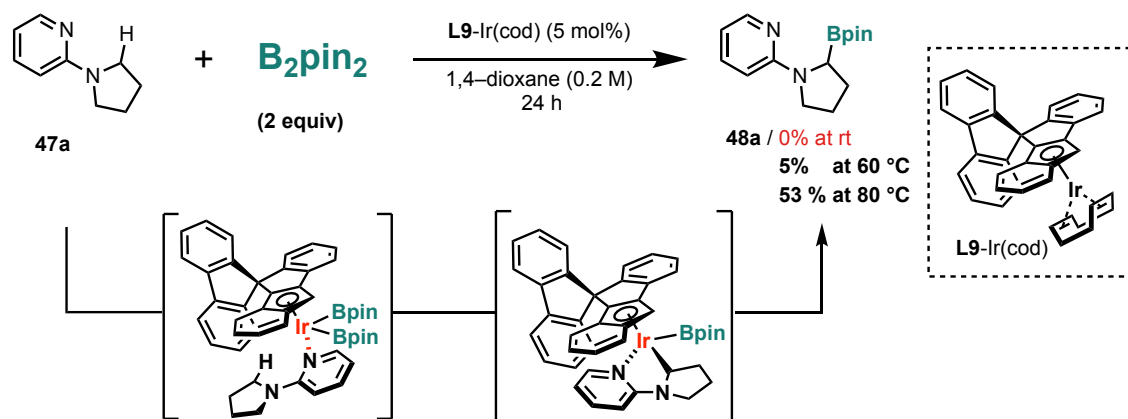
以上より、本反応における触媒サイクルの first step は Ir 中心への基質の配位と cod 配位子の解離反応であると考えられる。また最終段階において C-B 結合が還元的脱離し、アルキル/アリーールボロン酸エステルを生成した後、再度 cod が Ir 中心に配位することで触媒サイクルを形成すると考えられ、Figure 4.8.1 に示した想定反応機構と矛盾しない結果である。

続いて、本反応の鍵段階である C–H 結合活性化段階に関する詳細な知見を得るべく、反応機構解析を行った。

4-8-3 反応活性種の特定: C(sp³)–H 結合ホウ素化反応

本反応の鍵段階である C–H 結合活性化反応の活性種を特定すべく、反応機構解析を行った。当研究室が報告した SFI-Rh(cod) 触媒を用いる可視光駆動型 C–H 結合ホウ素化反応において、C–H 結合活性化反応の活性種は、反応系中で Rh 中心に B₂pin₂ が酸化的付加して生じる SFI-Rh(Bpin)₂ 種であると考えられている。本触媒反応系における活性種が SFI-Ir(Bpin)₂ 錯体であるならば、ホウ素源として B₂pin₂ を用いた場合に Ir 中心に B₂pin₂ が酸化的付加して生成する SFI-Ir(Bpin)₂ を生成する経路で C–H 結合ホウ素化反応が進行すると考えた。

そこで、5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒と 0.1 mmol の 2-ピロリジノピリジン (47a) に対し、ホウ素源として B₂pin₂ を 2 当量用いることにより、SFI-Ir(Bpin)₂ を経由する C–H ホウ素化反応の検討を行った (Scheme 4.8.1)。60 °C の加熱条件下で検討を行ったところ大幅に収率と触媒活性が低下し、アルキルボロン酸エステルを 5% 与えた。さらに反応温度を 80 °C に昇温することで 53% に収率が向上したが、HBpin を用いた最適条件と比較して大幅に触媒活性が低下した。本結果は、ホウ素源として B₂pin₂ を用いる条件で生じる触媒活性種と、HBpin を用いる最適条件下で形成される触媒活性種が異なることを示唆している。すなわち、B₂pin₂ を用いた場合に生じる触媒活性種は SFI-Ir(Bpin)₂ であり、本中間体から C–H 結合活性化が進行するには、80 °C 以上の高温条件が必要であることを示している。したがって、本触媒反応系における反応活性種は SFI-Ir(H)(Bpin) 錯体であると考えられる。

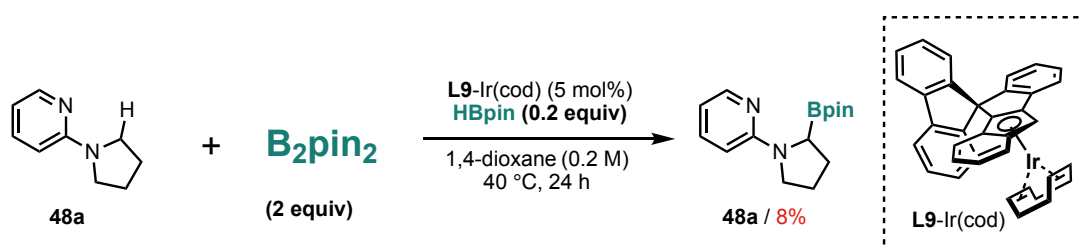


Scheme 4.8.1. Control experiment using B₂pin₂ instead of HBpin as the boron source.

次に HBpin の効果を明らかにすべく反応機構解析を行った。Hartwig らによる反応機構解析により、触媒量の HBpin を添加することで (NN)Ir(Bpin)₃ を生成する過程を促進することが知られている^[10]。これは触媒前駆体に含まれる cod 配位子の解離過程が、HBpin に

より促進されると考えられている。そこで本触媒系において 2 当量の B_2pin_2 に加え、触媒量の HBpin を用いて C–H 結合ホウ素化反応の検討を行った。

5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒と 0.1 mmol の 2-ピロリジノピリジン (47a) に対しホウ素源として 2 当量の B_2pin_2 と 20 mol% の HBpin を添加する条件で反応の検討を行った (Scheme 4.8.2)。この反応条件において反応は 8% 進行し、標準条件と比較して大幅に収率が低下した。すなわち、HBpin は反応活性種の生成段階ではなく、律速段階である C–H 結合活性化反応を促進していると考えられる。

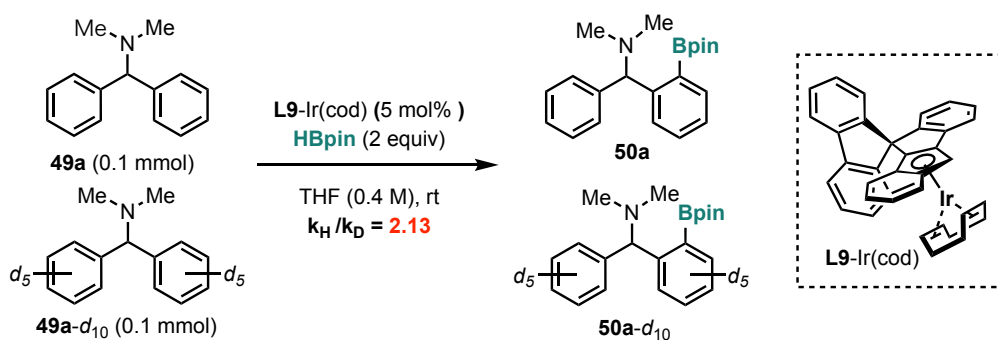


Scheme 4.8.2. Control experiment using B_2pin_2 and catalytic amount of HBpin as the boron source.

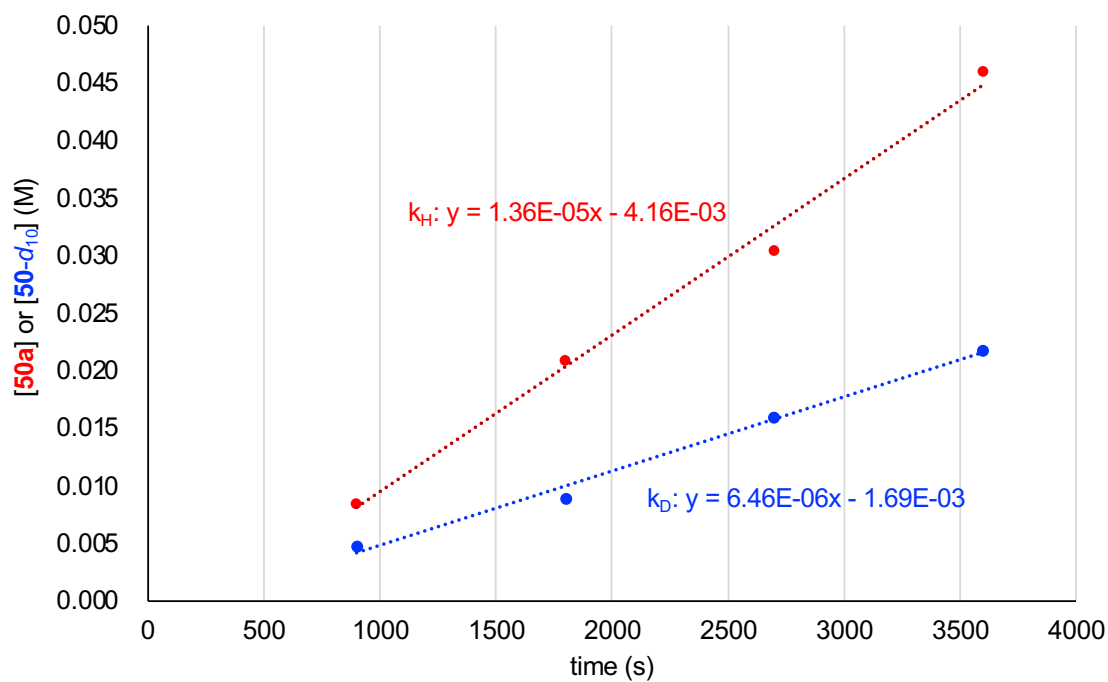
以上の結果より、本反応における C–H 結合活性化反応の活性種は $L9-Ir(H)(Bpin)$ 種であることが示唆された。次に本反応の律速段階を特定するために、KIE (kinetic-isotope-effect) 実験を行った。

4-8-4. Substrate-KIE 実験

本反応における律速段階を特定すべく、*N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン (49a) および *N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン- d_{10} (49a- d_{10}) を用いる parallel-KIE 実験を行った (Figure 4.8.7)。*N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン (49a) を用いる反応の初速度は $k_H = 1.36 \times 10^{-5}$ (M/s) であった一方で、*N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン- d_{10} (49a- d_{10}) を用いた場合、反応の初速度は $k_D = 6.46 \times 10^{-6}$ (M/s) となった。これらから KIE ($= k_H / k_D$) を算出すると 2.13 となり、 $C(sp^2)$ -H 結合ホウ素化反応において C–H 結合活性化反応が律速段階に含まれていることが明らかになった。また $C(sp^3)$ -H 結合ホウ素化反応においても同様に C–H 結合活性化が律速段階であると考えられる。



time (s)	[50a] (M)	[50a-d ₈] (M)
900	0.00838	0.00476
1800	0.0209	0.00890
2700	0.0305	0.0159
3600	0.0460	0.0218



	Initial reaction rate (M/s)	KIE (k_H/k_D)
k_H	1.36×10^{-5}	2.1
k_D	6.46×10^{-6}	

Figure 4.8.7. Determination of KIE on substrate for C(sp²)-H borylation.

本反応の律速段階が C-H 結合活性化段階を含むため、活性種が **L9-Ir(H)(Bpin)** 種であれば、反応速度は基質および **HBpin** に対して一次となると予想される。そこで C(sp³)-H 結合ホウ素化反応における反応活性種および反応機構に関するより詳細な知見を得るべく反応速度実験を行った。

4-8-5 反応活性種の特定: 反応速度実験

まず **HBpin** に対する反応次数の決定を行った。0.400 (M)、0.500 (M) および 0.600 (M) における初速度の測定を行ったところ、それぞれ 4.58×10^{-4} (M/min) ([**HBpin**] = 0.400 M)、 6.21×10^{-4} (M/min) ([**HBpin**] = 0.500 M)、 8.56×10^{-4} (M/min) ([**HBpin**] = 0.600 M) であった (Figure 4.8.8)。

[HBpin] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.400	0.000458
0.500	0.000621
0.600	0.000856

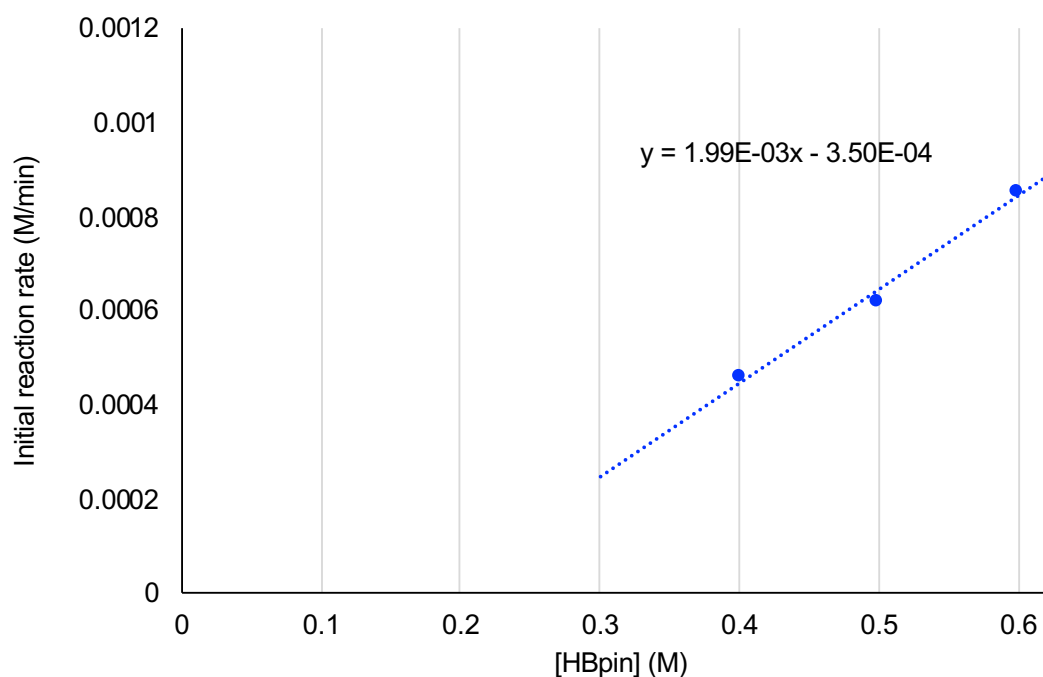


Figure 4.8.8. Determination of reaction order for [**HBpin**].

本反応の反応速度は **HBpin** に対して一次であることがわかり、これは C-H 結合活性化反応の活性種が **SFI-Ir(H)(Bpin)** 種であることを示唆している。したがって、上記の想定反応機構を支持する結果といえる。

次に基質に対する反応次数の決定を行った。0.100 (M)、0.150 (M) および 0.200 (M) における初速度の測定を行ったところ、それぞれ 7.10×10^{-4} (M/min) ($[\mathbf{47d}] = 0.100$ M)、 7.64×10^{-4} (M/min) ($[\mathbf{47d}] = 0.150$ M)、 8.56×10^{-4} (M/min) ($[\mathbf{47d}] = 0.200$ M) であった (Figure 4.8.9)。

[47d] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.100	0.000710
0.150	0.000764
0.200	0.000856

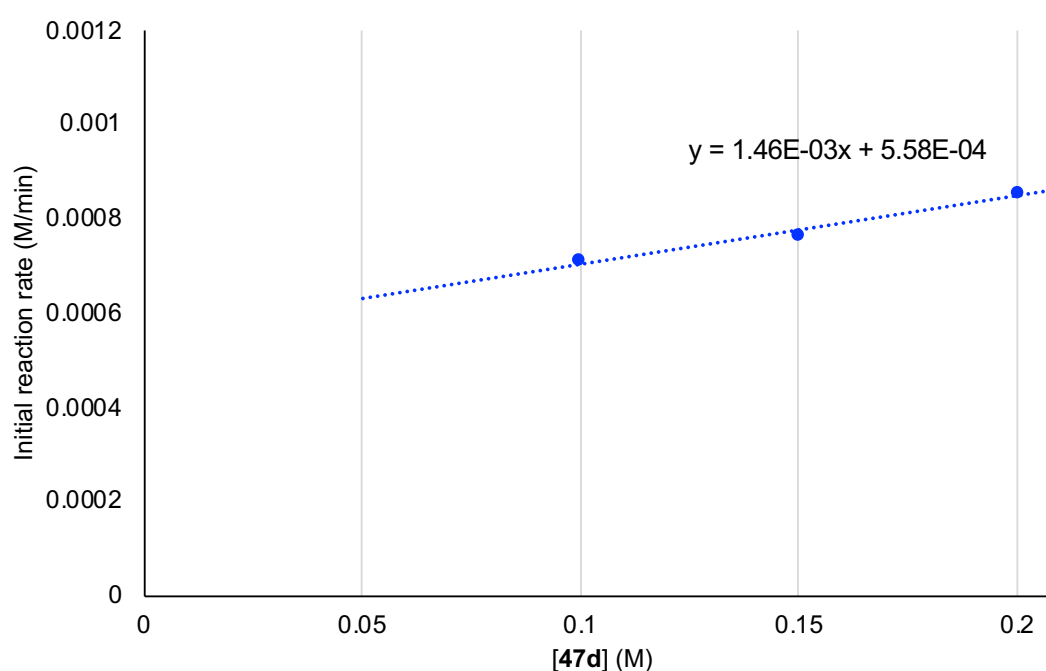


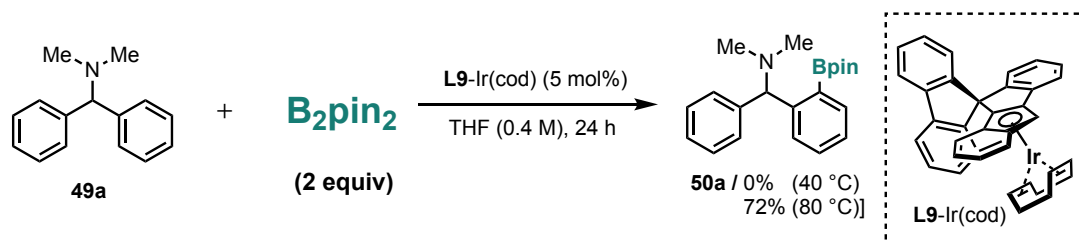
Figure 4.8.9. Determination of reaction order for [**47d**].

基質の濃度に対する初速度をプロットしたところ、本 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の反応次数は基質に対して一次であることがわかった。以上の反応速度実験は本 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応における反応活性種が **L9-Ir(H)(Bpin)** 種であることを支持している。

4-8-6. 反応活性種の特異: C(sp²)-H 結合ホウ素化反応

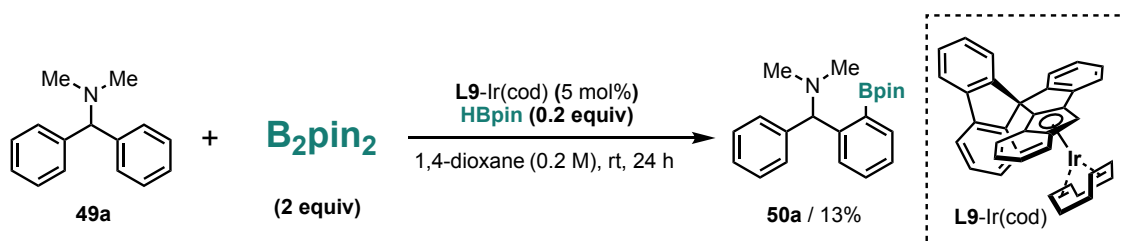
C(sp²)-H 結合ホウ素化反応についても同様の反応機構解析を行った。5 mol% の **L9-Ir(cod)** 触媒と 0.1 mmol のベンジルアミン **49a** に対し、ホウ素源として **HBpin** に代え、**B₂pin₂** を 2 当量用いて検討を行った (Scheme 4.8.3)。40 °C では C-H 結合ホウ素化反応が全く進行しなかったが、80 °C に昇温したところ 72% の収率でホウ素化反応が進行することがわかった。これらの **B₂pin₂** を用いた検討において触媒活性種は **L9-Ir(Bpin)₂** であり、

本中間体から C-H 結合活性化が進行するには、80 °C 以上の高温条件が必要であると考えられる。したがって、本触媒反応系における反応活性種も C(sp³)-H 結合ホウ素化反応と同様、L9-Ir(H)(Bpin) 錯体であると考えられる。



Scheme 4.8.3. Control experiment using B₂pin₂ instead of HBpin as the boron source.

さらに 5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒と 0.1 mmol のベンジルアミン **49a** に対しホウ素源として B₂pin₂ に加えて、触媒量 (20 mol%) の HBpin を添加する条件で検討を行った (Scheme 4.8.4)。その結果、目的物は 8% 得られ、標準条件と比較して大幅に触媒活性が低下することがわかった。すなわち、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応においても HBpin は反応活性種の生成段階を促進しているのではなく、律速段階と想定される C-H 活性化段階を促進していると考えられる。



Scheme 4.8.4. Control experiment using B₂pin₂ and catalytic amount of HBpin as the boron source.

C(sp³)-H 結合ホウ素化反応と同様に、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応に対して反応速度実験を行った (Figure 4.8.10)。まず HBpin に対する反応次数の決定を行った。0.769 (M)、0.962 (M) および 1.15 (M) における初速度の測定を行ったところ、それぞれ 8.15×10^{-4} (M/min) ([HBpin] = 0.400 M)、 1.06×10^{-3} (M/min) ([HBpin] = 0.500 M)、 1.19×10^{-3} (M/min) ([HBpin] = 0.600 M) であった。

[HBpin] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.769	0.000815
0.962	0.00106
1.15	0.00119

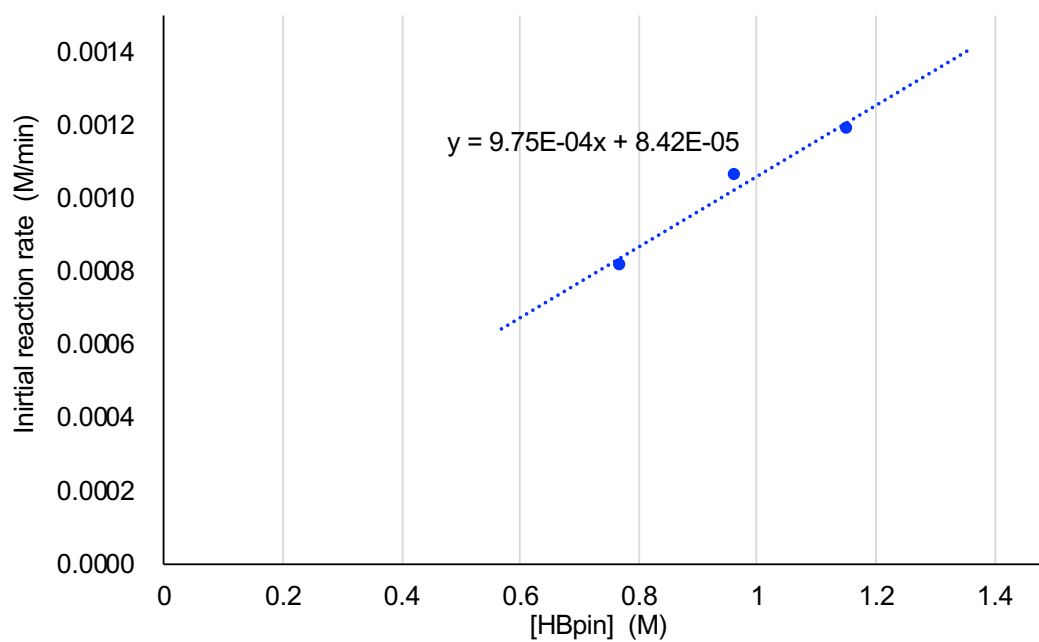


Figure 4.8.10. Determination of Reaction order for [HBpin].

次に $C(sp^2)$ -H 結合ホウ素化反応に対して基質に対する反応次数の決定を行った (Figure 4.8.11)。0.769 (M)、0.962 (M) および 1.15 (M) における初速度の測定を行ったところ、それぞれ 8.15×10^{-4} (M/min) ([HBpin] = 0.400 M)、 1.06×10^{-3} (M/min) ([HBpin] = 0.500 M)、 1.19×10^{-3} (M/min) ([HBpin] = 0.600 M) であった。

[49a] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.384	0.000815
0.577	0.00120
0.769	0.00149

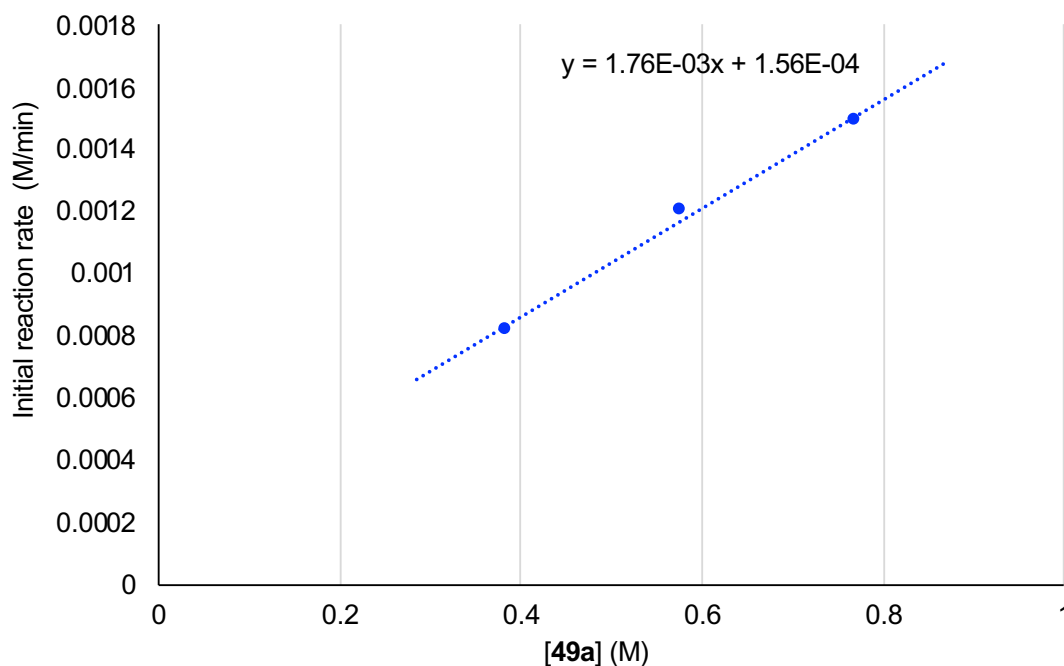
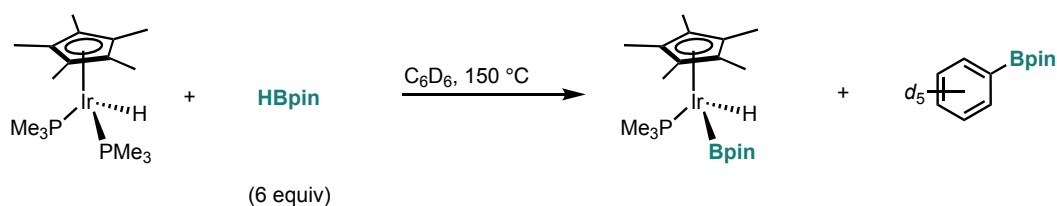


Figure 4.8.11. Determination of Reaction order for [49a]

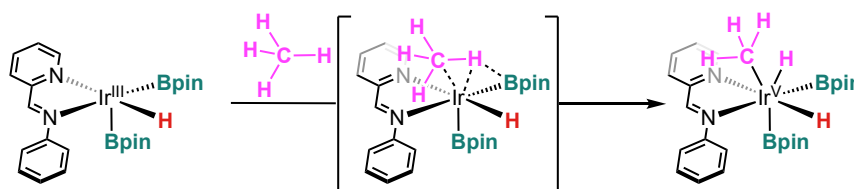
基質の濃度にして反応初速度をプロットしたところ、本 $C(sp^2)-H$ 結合ホウ素化反応の反応次数は基質に対して一次であった。以上の反応速度実験は、本 $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応における反応活性種が $L9-Ir(H)(Bpin)$ 種であることを支持する結果である。

以上の反応機構解析から本 $C-H$ 結合ホウ素化反応が、 $SFI-Ir(H)(Bpin)$ 種を活性種とする反応機構で進行することを示唆している。Ir-ヒドリド錯体を経由する $C-H$ 結合ホウ素化反応は稀であり、 $C-H$ 結合活性化反応に対して高い活性を示すことが知られる。1999 年に Smith らによって $Cp^*Ir(PMe_3)(H)(Cy)$ を $HBpin$ 存在下、 $95\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱することでベンゼンの $C-H$ 結合ホウ素化反応が進行することが報告している (Scheme 4.8.5)^[11a]。



Scheme 4.8.5. $C-H$ borylation of C_6D_6 via Cp^*Ir -hydride species.

2024 年に Manna らによって Ir-ヒドリド 錯体を活性種とする、メタンの C-H 結合活性化反応が報告されている^[11b]。著者らは、L-Ir^{III}(H)(Bpin)₂ にメタンが酸化的付加する反応機構を提唱しており、理論計算により妥当性が示唆されている。



Scheme 4.8.6. C-H borylation of methane catalyzed by Ir-hydride species.

L-Ir^{III}(Bpin)₃ 錯体を反応活性種とする触媒系と比較して、メタンの C-H 結合ホウ素化反応の触媒活性が大きく向上することが報告されている。これはヒドリド配位子が Bpin 配位子よりも立体的に嵩が低いことに起因すると考えられており、メタンの C-H 結合活性化が円滑に進行すると考えられている。

SFI-Ir(cod) 触媒を用いる本反応系では、配位子のスピロ-フルオレン骨格に由来する Ir 錯体の高い安定性と剛直な立体環境のために、高反応性 Ir-ヒドリド錯体を形成できると考えている。この中間体を触媒活性種とすることで、従来では高温条件 (>80 °C) を必要とする C(sp³)-H 結合活性化反応が、室温という極めて温和な反応条件で進行すると考えられる。これは Bpin 基と比較して立体的に嵩が低く、かつ同程度の σ 供与生性を有するヒドリド配位子の高い反応性に起因すると考えられる (Figure 4.8.12)。

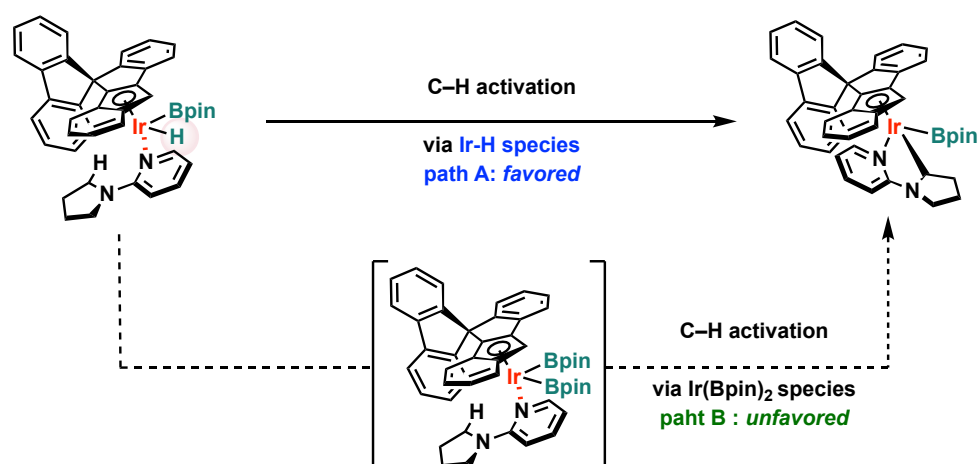
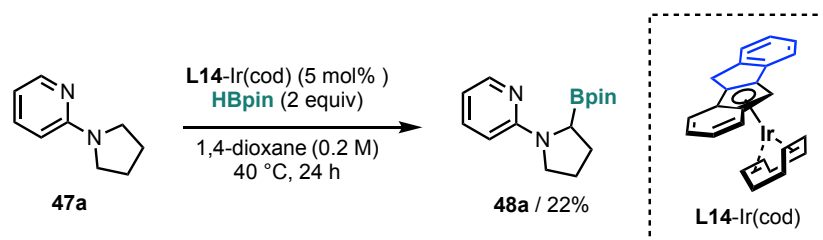


Figure 4.8.12. Proposed reaction mechanism of C-H activation of SFI-Ir(cod) system.

次にスピロ-フルオレン構造の意義を詳細に検討すべく、Scheme 4.2.3 で合成したスピロ構造をもたない Ir 錯体について、C-H 結合ホウ素化反応に対する反応性を比較した。

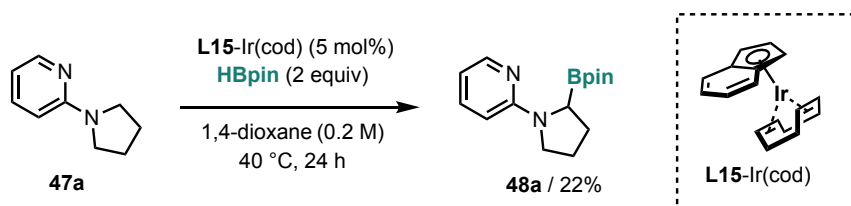
4-9 スピロ-フルオレン骨格の意義

スピロ-フルオレン構造の重要性を明らかにするため **L14-Ir(cod)** 錯体を用いて検討を行った。最適条件において **L9-Ir(cod)** 錯体に代え、5 mol% の **L14-Ir(cod)** 触媒を用いて検討したところ、反応の収率が 22% となった。これは **L9-Ir(cod)** 触媒におけるスピロ-フルオレン構造が、C-H 結合ホウ素化反応の触媒活性を大幅に向上させていることを示す結果である。



Scheme 4.9.1. Control experiment for ligand structure for C(sp³)-H borylation using **L14-Ir(cod)**.

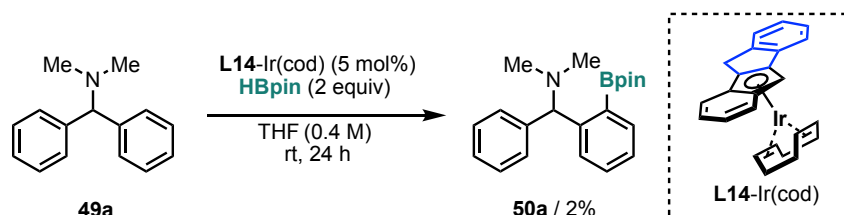
インデニル平面上の π 共役系の寄与を明らかにすべく、Ir 触媒として 5 mol% の **L15-Ir(cod)** 触媒を用いて検討を行った (Scheme 4.9.2)。その結果、**L14-Ir(cod)** 触媒を用いて行った上記検討と同程度の収率でホウ素化反応が進行した。



Scheme 4.9.2. Control experiment for ligand structure for C(sp³)-H borylation using **L15-Ir(cod)**.

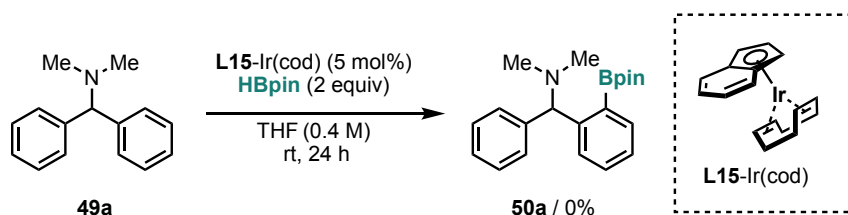
上記検討から、触媒活性に対するインデニル平面上の π 共役系の寄与は小さく、スピロ-フルオレン骨格が本反応設計の鍵であることを示している。

C(sp²)-H 結合ホウ素化反応においても同様の比較検討を行い、スピロ構造の優位性を明らかにした。まずベンジルアミンに対し 5 mol% の **L14-Ir(cod)** 触媒 と 2 当量の **HBpin** を用いて室温で反応させたところ、C-H 結合ホウ素化反応の収率が大幅に低下した (Scheme 4.9.3)。



Scheme 4.9.3. Control experiment for ligand structure for C(sp²)-H borylation using **L14-Ir(cod)**.

一方で、**L15-Ir(cod)** 触媒を用いた場合にはホウ素化反応が全く進行しないことが明らかになった (Scheme 4.9.4)。



Scheme 4.9.4. Control experiment for ligand structure for C(sp²)-H borylation using **L15-Ir(cod)**.

以上の反応機構解析の結果、スピロ-フルオレン構造を有する Ir 錯体が C-H 結合活性化反応に対して極めて高い反応活性を示すことを明らかにした。そこで、触媒活性が大幅に向上した起源を明らかにすべく詳細に反応機構解析を行った。

4-10 Ligand KIE

4-10-1. CH/ π と CD/ π 相互作用

D (重水素) は水素の安定同位体であり、質量数が 2.014 の元素である。C-H (D) 伸縮振動における振動数(ν)および振動エネルギー (E_n) は以下の式で表される。

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (m_1 = \text{C, N, O} \dots, m_2 = \text{H, D} \dots)$$

m_2 が 重水素 (D) の場合では水素 (H) と比較して質量が約 2 倍になるため、C-D 結合において伸縮振動における振動数 ν は、C-H 結合と比較して小さな値をとる。また伸縮振動のエネルギー準位は $E_n = (n+1)h\nu$ ($n = 0, 1, 2, 3 \dots$) で表されることから、C-H 結合と C-D 結合のゼロ点 ($n = 0$) エネルギー準位は

$$E_0(\text{C-H}) > E_0(\text{C-D})$$

となる。C-D 結合は、C-H 結合よりもゼロ点 ($n = 0$) エネルギーの準位が低いため、結合長が C-H 結合よりも 0.005 Å だけ短いことが知られる^[12b]。CH/ π 相互作用の相互作用エネルギーは C-H 結合と π 平面の距離に大きく依存し、距離が長くなるほど相互作用が小さくなることが知られる。したがって、CD/ π 相互作用は、CH/ π 相互作用よりも相互作用が弱く、安定化が小さい。

2019 年に平岡らは、ヘキサアリアルベンゼン骨格を有する両親媒性分子の六両体形成過程において、CH/CD- π 相互作用の寄与を実験的に明らかにしている (Figure 4.10.1)^[13]。

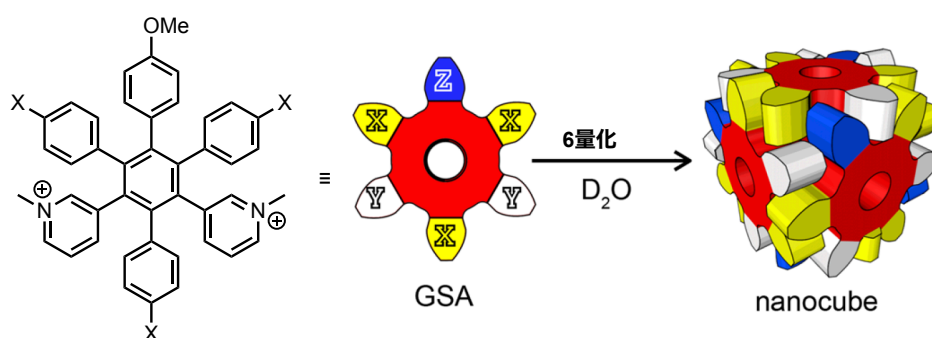


Figure 4.10.1. Formation of discrete aggregates from gear-shaped amphiphiles (GSAs).

水中での六両体形成過程において分散相互作用と置換基の分極率の関係性を評価しており、 $X=CH_3$ と $X=CD_3$ の場合においてギブスエネルギー変化 (ΔG) の値が同程度となるにも関わらず、エンタルピー変化 (ΔH) およびエントロピー変化 (ΔS) において顕著な差が見られることを報告している (Table 4.10.1)。

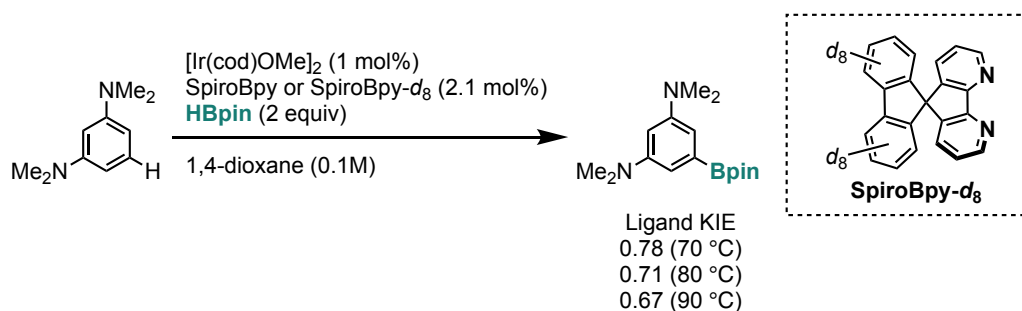
Table 4.10.1. ΔG , ΔH , and ΔS for the formation of the nanocubes.

X	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	$-298 \cdot \Delta S$ (kJ/mol)
CH_3	-130.1 ± 0.0	-78.1 ± 0.6	-52.0 ± 0.6
CD_3	-130.6 ± 0.0	-74.8 ± 0.5	-55.8 ± 0.5

これは $X=CH_3$ の場合において CD_3 と比較して、エンタルピー的に有利であるが、一方でエントロピー的に不利になることを示している。C-H 結合と C-D 結合では分極率は大きく変化しないことから、上記の熱力学的な差は分散力の差に対応すると考えられている。すなわち、CH/ π 相互作用は CD/ π 相互作用と比較してエンタルピー的に有利である一方で、エントロピー的に不利であると考えられる。

2024年に Ilies らは、スピロビピリジン配位子-Ir 触媒を用いる電子豊富なアレーン類の $C(sp^2)$ -H 結合ホウ素化反応を報告した。本反応の律速段階は C-H 結合活性化反応であり、本過程においてスピロ-フルオレン骨格上の C-H 結合と基質の π 電子との間に CH/ π 相互作用が生じ、遷移状態が安定化されることが実験的および理論計算による反応機構解析によって示されている。

C-H 結合は C-D 結合と比較して結合長が 0.005 \AA 程度長いことが知られ、CH(D)/ π 相互作用におけ H(D)- π 軌道間の距離が長くなるため、安定化相互作用が小さくなる。そこで著者らは、スピロビピリジン配位子とスピロビピリジン- d_8 配位子を用いる Ligand KIE 測定を行い、CH/ π 相互作用を実験的に観測している。70 °C では Ligand KIE が 0.78 であったのに対し、80 °C では 0.71、90 °C では 0.67 と温度上昇とともに値が小さくなり、速度差が大きくなることが報告されている (Scheme 4.10.1)^[14]。



Scheme 4.10.1. Ligand KIE experiment of C(sp²)-H borylation catalyzed by Ir-spirobipyridine system.

これは differential Eyring plot によって以下のように解釈されている。スピロビピリジン配位子を用いる場合の初速度を k_H 、スピロビピリジン- d_8 配位子を用いた場合の初速度を k_D とすると $\ln [\text{KIE} (= k_H/k_D)]$ は以下の式で表される。

$$\ln \frac{k_H}{k_D} = -\frac{\Delta\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta\Delta S^\ddagger}{R}$$

$$(\Delta\Delta H^\ddagger = \Delta H_H - \Delta H_D, \Delta\Delta S^\ddagger = \Delta S_H - \Delta S_D)$$

ΔH^\ddagger : 活性化エンタルピー変化、 ΔS^\ddagger : 活性化エントロピー変化、T: 温度、R: 気体定数

上式の KIE を $1/T$ に対してプロットすると以下のようなになる (Figure 4.10.2)。

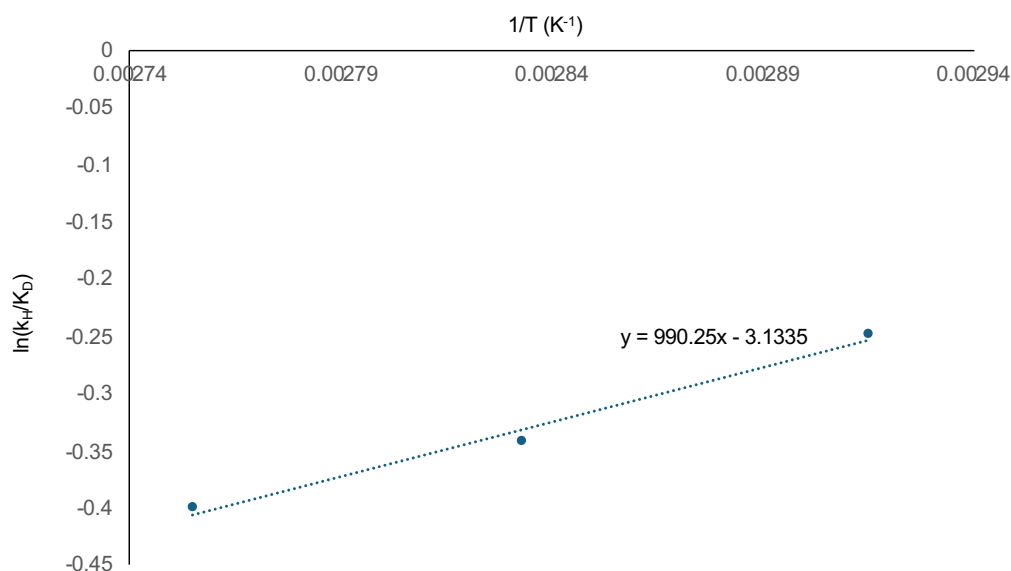


Figure 4.10.2. Differential Eyring plot for ligand KIE of Ir-spirobipyridine system.

傾きおよび切片から遷移状態におけるエンタルピー変化 ($\Delta\Delta H^\ddagger$) およびエントロピー変化 ($\Delta\Delta S^\ddagger$) の差を求めると、

$$\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{H-D}} = -2.0 \pm 0.8 \text{ kcal mol}^{-1}, \quad \Delta\Delta S^\ddagger_{\text{H-D}} = -6.2 \pm 2.2 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

となる。これはスピロビピリジン配位子を用いる場合は、スピロビピリジン- d_8 配位子を用いた比較してエンタルピー的に有利である一方で、エントロピー的に不利であることを示している。これは上記の CH/ π 相互作用と CD/ π 相互作用に見られた傾向と一致しており、この触媒系の C-H 結合活性化段階における遷移状態が CH/ π 相互作用により安定化されていることを示唆している (Figure 4.10.3)。

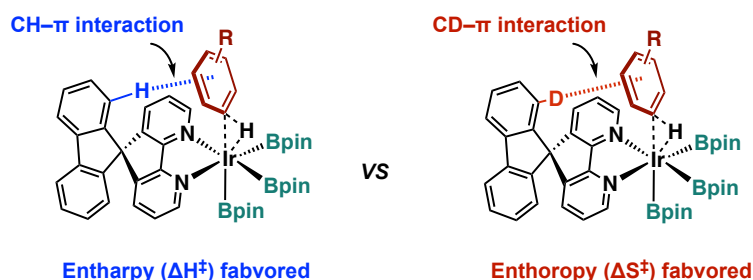
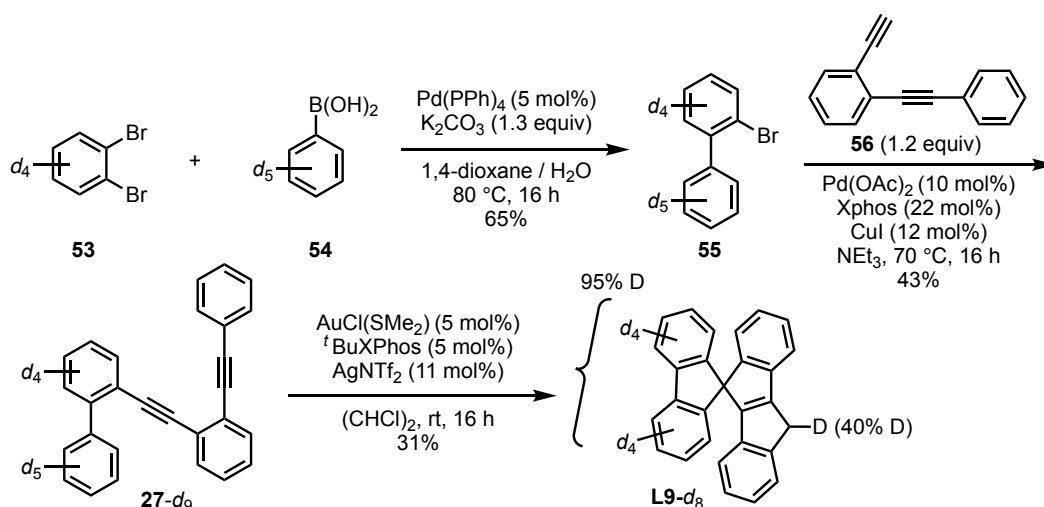


Figure 4.10.3. Proposed reaction mechanism on C-H activation of Ir-spirobipyridine system.

本 C-H 結合ホウ素化反応でも、スピロ-フルオレン骨格によって反応が促進されることから、CH/ π 相互作用等の弱い相互作用が反応を促進していると考えた。そこで、**L9-Ir(cod)** 錯体のスピロフルオレン骨格の優位性を、実験および理論計算により詳細に検討した。

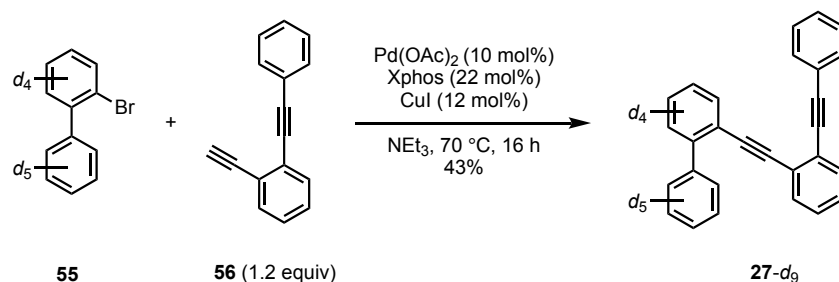
4-10-2 Spiro-fluorene-indenoindenyl- d_8 および Ir 錯体の合成

Ilies らの報告と同様にスピロ-フルオレン骨格を重水素化した配位子および Ir 錯体を合成した。Spiro-fluorene-indenoindenyl- d_8 (**L9- d_8**) および Ir 錯体の合成経路を以下に示す (Scheme 4.10.2)。



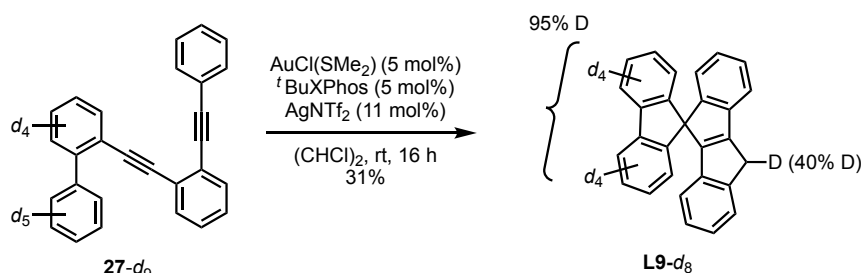
Scheme 4.10.2. Synthesis of deuterated SFI Ligand (**L9- d_8**).

2-ブロモ-1,1'-ビフェニル-2',3,3',4,4',5,5',6,6'- d_9 (**55**) は 1,2-ジブロモベンゼン-3,4,5,6- d_4 (**53**) と(フェニル- d_5) ボロン酸 (**54**) から鈴木-宮浦クロスカップリング反応により合成した。合成したブロモアレーンとジイン (**56**) に対し、Pd(OAc)₂-Xphos および Cu(I) 触媒を用いる菌頭カップリング反応を行うことで、配位子前駆体 (**27-d₉**) を収率 43% で得た (Scheme 4.10.3)。



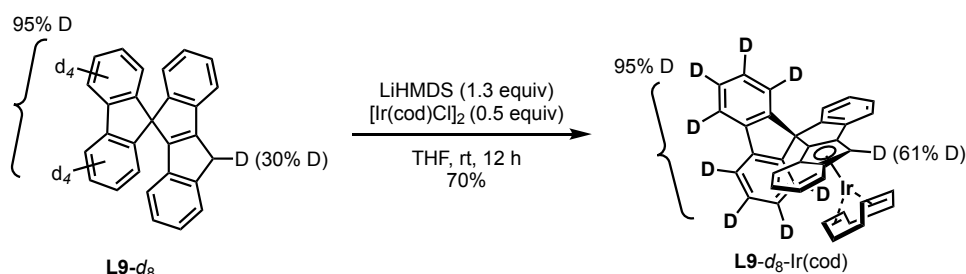
Scheme 4.10.3. Synthesis of **27-d₉**.

配位子前駆体 **27-d₉** に対して、3 章で記述した Au(I) 触媒を用いる Friedel-Crafts 型の環化反応を行い、**L9-d₈** を収率 31% で得た。なお、環化反応の過程でシクロペンタジエニル部位のメチレン炭素上が 40% D 化されていることがわかった (Scheme 4.10.4)。



Scheme 4.10.4. Synthesis of **L9-d₈**.

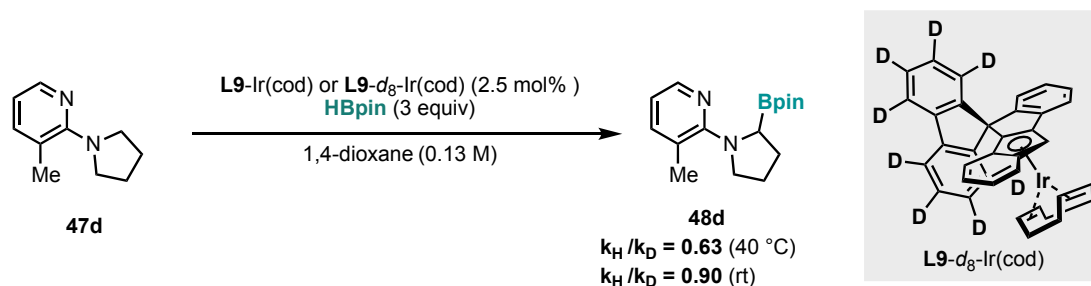
上記で合成した配位子 **L9-d₈** に対し、LiHMDS を 1.3 当量作用させ、[Ir(cod)Cl]₂ 錯体を用いる錯形成により、**L9-d₈-Ir(cod)** 錯体を収率 70% で得た。なお、スピロ-フルオレン骨格上の D 化率は ¹H NMR 測定により 95% と算出した (Scheme 4.10.5)。



Scheme 4.10.5. Synthesis of **L9-d₈-Ir(cod)** complex.

4-10-3. Ligand KIE の測定

上記で合成した **L9-Ir(cod)** および **L9-d₈-Ir(cod)** 錯体を用い、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応における Ligand KIE の測定を行った (Scheme 4.10.6)。なお、Ligand KIE における初速度は 2 検討の平均値を示している。



Scheme 4.10.6. Measurement of Ligand KIE.

2-ピロリジノピリジン (**47d**) に対して 2.5 mol% の **L9-Ir(cod)** または **L9-d₈-Ir(cod)** 錯体を用い、0.13M の 1,4-ジオキササン中、室温および 40 °C における反応の初速度を測定した。

まず室温における Ligand KIE の測定を行った。**L9-Ir(cod)** 触媒を用いる条件では初速度が $k_{\text{H}} = 2.04 \times 10^{-6}$ (M/s)、**L9-d₈-Ir(cod)** 触媒を用いる条件では $k_{\text{D}} = 2.26 \times 10^{-6}$ (M/s) であった。これらから室温条件における Ligand KIE は 0.90 と算出した。

Table 4.10.2 Determination of Ligand KIE at rt.

	Initial reaction rate (M/s) (average of two runs)	KIE ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$)
k_{H}	2.04×10^{-6}	0.90
k_{D}	2.26×10^{-6}	

続いて 40 °C における Ligand KIE の測定を行った。**L9-Ir(cod)** 触媒を用いる条件では初速度が $k_{\text{H}} = 3.76 \times 10^{-6}$ (M/s)、**L9-d₈-Ir(cod)** 触媒を用いる条件では $k_{\text{D}} = 5.93 \times 10^{-6}$ (M/s) であった。これらから 40 °C における Ligand KIE は 0.63 と算出した。

Table 4.10.3 Determination of Ligand KIE at 40 °C.

	Initial reaction rate (M/s) (average of two runs)	KIE ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$)
k_{H}	3.76×10^{-6}	0.63
k_{D}	5.93×10^{-6}	

本反応系で反応温度を高くすると、Ligand KIE が小さな値をとる傾向が観測された。これは Ilies らのスピロビピリジン-Ir 触媒系で観測された Ligand KIE の傾向と一致している。すなわち、本反応系における Ligand KIE 実験から、スピロ-フルオレン骨格上の C-H 結合と基質の π 電子が相互作用することで、C-H 結合活性化が促進されていることを示唆している。

上記の Ligand KIE 測定によって示唆された CH/ π 相互作用の存在を裏付けるべく、NBO 解析を行った。

4-10-4. NBO 解析

C-H 活性化反応における L9-Ir(py)(H)(Bpin) 中間体に対し、DFT 関数として M06、基底関数として 6-311G** (C, H, N)、SDD (Ir) を用いて 1,4-ジオキサン中での構造最適化を行った。

反応中間体における NBO 解析の結果、スピロ-フルオレン骨格の 1 位の $\sigma^*(\text{CH})$ とピリジル基上の $\pi(\text{C5}=\text{C6})$ の間に CH/ π 相互作用が存在し、そのエネルギーは 0.95 kcal/mol と算出された (Figure 4.10.4)。

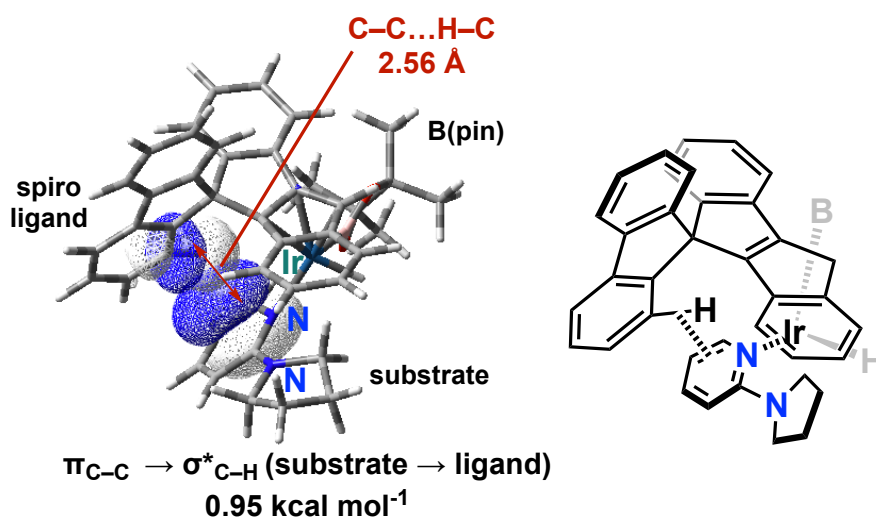


Figure 4.10.4. NBO analysis for intermediate of C-H activation.

また、スピロ-フルオレン骨格の 2 位の $\sigma^*(\text{CH})$ とピリジンの $\pi(\text{C4}=\text{C5})$ の間に、上記の相互作用と比較して安定化相互作用の大きな CH/ π 相互作用が存在することが示唆され、そのエネルギーは 2.22 kcal/mol と算出されている (Figure 4.10.5)。

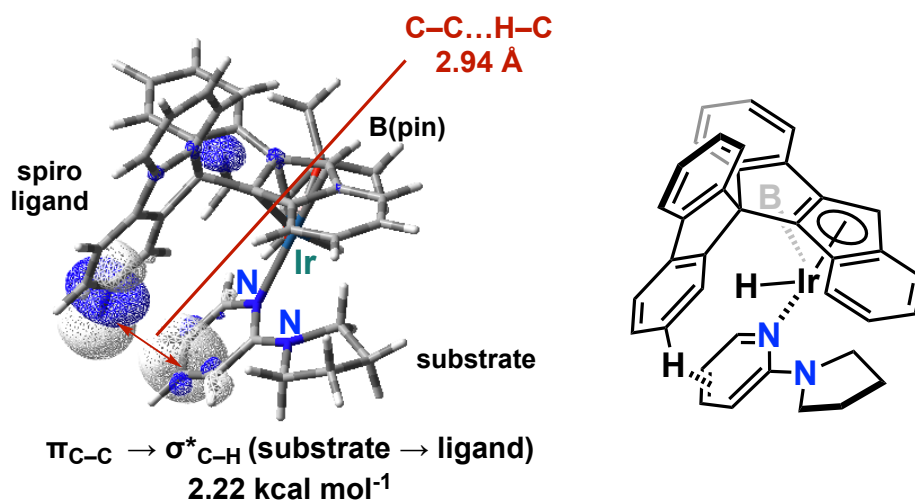


Figure 4.10.5. NBO analysis for intermediate of C–H activation.

上記の理論計算による反応機構解析から、C–H 結合活性化反応の中間体において CH/ π 相互作用が存在することを示唆する結果が得られた。Ligand KIE の測定結果を考慮すると、本反応におけるスピロ-フルオレン骨格の意義は以下のように解釈できる。

Ligand KIE の測定により、 $\Delta\Delta H^{\ddagger}_{\text{H-D}} < 0$ かつ $\Delta\Delta S^{\ddagger}_{\text{H-D}} < 0$ であることが明らかになり、C–H 結合活性化反応の遷移状態において CH/ π 相互作用が存在することが示唆された。また、NBO 解析により C–H 結合活性化反応における **L9-Ir(py)(H)(Bpin)** 中間体において、フルオレン上の「1位の $\sigma^*(\text{CH})$ とピリジンの $\pi(\text{C5}=\text{C6})$ 」と「2位の $\sigma^*(\text{CH})$ とピリジンの $\pi(\text{C4}=\text{C5})$ 」との間に CH/ π 相互作用が存在することが示唆された。**L9-Ir(cod)** 触媒を用いた反応系ではエンタルピー的に有利であることを考慮すると、**L9-Ir(py)(H)(Bpin)** 中間体において示唆された CH/ π 相互作用が、C–H 結合活性化反応における遷移状態において寄与が大きくなり、遷移状態が安定化されると解釈できる。これが本触媒反応系において、スピロ-フルオレン骨格により C–H 結合活性化反応が促進されている理由であると考えられる。

以上の反応機構解析より、本反応の想定反応機構を以下に示す (Figure 4.10.6)。

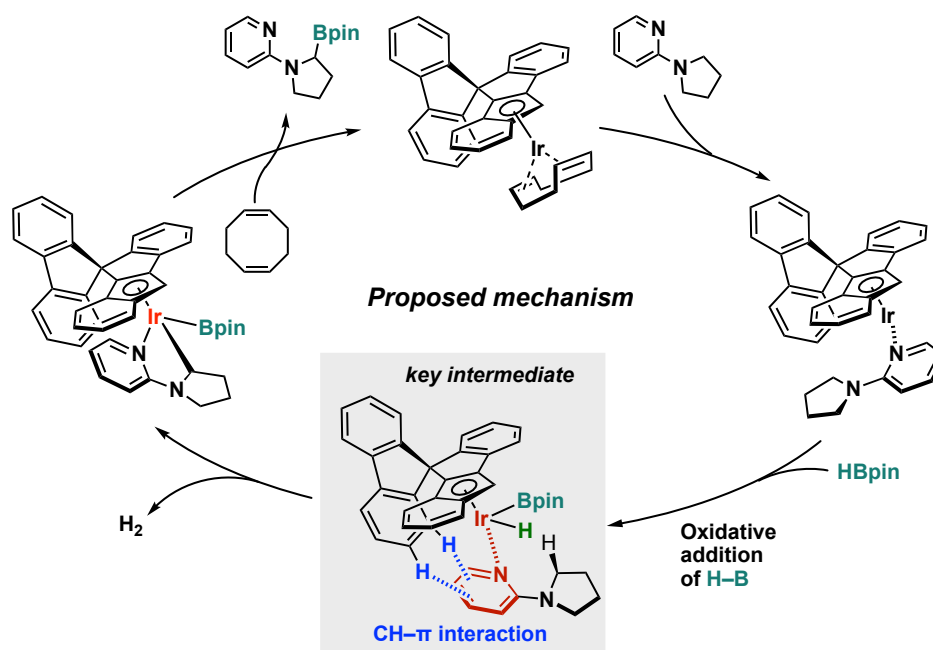


Figure 4.10.6. Proposed reaction mechanism of SFI-Ir(cod) catalyzed C(sp³)-H borylation.

原料錯体の L9-Ir(cod) 錯体に基質が配位することで cod 配位子が速やかに解離し、ピリジン配位錯体を生じる。HBpin が酸化的付加することにより鍵中間体である L9-Ir(py)(H)(Bpin) を生成する。本中間体において、理論計算からフルオレンの 1 位の C-H 結合と基質の C5=C6 の π 軌道、加えて 2 位の C-H 結合と基質の C4=C5 の π 軌道との間に CH/ π 相互作用が示唆された。本中間体から C-H 結合活性化反応の遷移状態にかけて、CH/ π 相互作用の寄与が大きくなり、活性化エネルギーが低下するため、C-H 結合活性化反応が促進される。続いて C-B 結合の還元的脱離が進行することで、アルキル/アリールボロン酸エステルが生成し、cod 配位子が Ir 中心に再度配位することで触媒サイクルを形成する。

4-11 結言

本章は、スピロ-フルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子を有する Ir 錯体を用いた C(sp³)-H 結合ホウ素化反応の開発、および本反応が促進される起源を明らかにすべく反応機構解析を行った結果を述べたものである。従来の非共有結合性相互作用を利用する C-H 結合ホウ素化反応の触媒系において、C(sp³)-H 結合へと適用できているものは中尾ら、Hartwig らによって報告されているものの、反応の進行に加熱を必要としていた。本研究において著者は、スピロ-フルオレン-インデノインデニル (SFI) 配位子を有する Ir 錯体を開発し、Ir-ヒドリド錯体を触媒活性種とする反応設計にて、C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を室温で実現した。

4-2 節では SFI-Ir(cod) 錯体の合成、および分光測定および構造解析の結果を示した。SFI-Ir(cod) 錯体およびスピロ-フルオレン骨格をもたない Ir 錯体を中程度から良好な収率で得た。これらの錯体の分光測定を行ったところ、いずれにおいても可視光領域にまで広がる幅広い吸収を示した。さらに X 線結晶構造解析の結果、SFI-Ir(cod) 錯体は従来のインデニル-Ir 錯体と比較して安定性が向上していることが示唆され、これはスピロ-フルオレン構造の優位性であると考えた。

4-3 節と 4-4 節では、SFI-Ir(cod) 錯体を用いた $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応の反応条件検討および基質適用範囲の調査を行った。反応条件の最適化を行ったところ、5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒を用い、ホウ素源を HBpin (3 当量) とすることで、2-アミノピリジン誘導体の $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応が室温で進行することを見出した。基質適用範囲の結果、ピロリジンやピペリジン、アゼパン等の種々の環状アミノ基に適用できることがわかった。また、配位力の乏しい配向基を用いた検討では加熱を必要とするが、従来の触媒系と比較して高収率にて目的物を得た。また、一部の基質において、先行研究の触媒系とは異なる位置選択性で反応が進行することがわかり、これはスピロ-フルオレン構造の立体環境に由来すると考えられる。従来の触媒系において、 $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応が室温で進行する例は、シクロプロピル基等の反応性の高い $C(sp^3)-H$ 結合をもつ基質に限定される。一方で、本触媒系は、ピロリジンやピペリジンのような不活性な $C(sp^3)-H$ 結合を室温でホウ素化した初めての例である。これは、スピロ-フルオレン骨格を有する配位子の優位性を明確に示している。

4-5 節と 4-6 節では、ベンジルアミン類の $C(sp^2)-H$ 結合ホウ素化反応の反応条件検討および基質適用範囲の調査を行った。ベンジル位に 2 つのフェニル基を有する *N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミン誘導体 **49** は、従来の触媒系では 80 °C 程度の加熱を必要としていた。これはアミノ基の低い σ 供与性と、2 つのフェニル基の大きな立体障害に起因すると考えられる。反応条件の最適化を行ったところ、5 mol% の L9-Ir(cod) 触媒を用い、ホウ素源を HBpin (2 当量) とすることで、*N,N*-ジメチル-1,1-ジフェニルメタンアミンの $C(sp^2)-H$ 結合ホウ素化反応が室温で進行することを見出した。基質適用範囲を調査した結果、種々の置換基を有する基質に対して本触媒系が適用可能であることを見出した。また、ジメチルアミノ基だけでなく、従来の触媒系では適用できないピロリジノ基やピペリジノ基、ジエチルアミノ基をもつ基質に対しても適用可能であることを見出した。

4-7 節では、分子間および分子内競争実験を行い、基質適用範囲および反応機構に関する知見を得た。分子間競争実験では、Ir 中心に強固に配位できる 2-アミノピリジンが優先的にホウ素化されることがわかった。さらに、同一分子内にホウ素化される $C-H$ 結合が複数ある場合においても、Ir への配位力が高いピリジル基を配向基とする $C(sp^3)-H$ 結合ホウ素化反応が優先的に進行した。

4-8 節から 4-10 章にかけて、SFI-Ir(cod) 錯体の高い触媒活性の理由を調査すべく、反応機構解析を行った。本 $C(sp^3)-H$ および $C(sp^2)-H$ 結合ホウ素化反応において、ホウ素源を

HBpin に代え、B₂pin₂ とした場合、目的物を得るには 80 °C に加熱する必要があった。このことから、本反応における触媒活性種は Ir-ヒドリド錯体であることが示唆された。また、KIE 実験から本反応の律速段階が C-H 結合活性化段階を含むことが明らかとなった。そこで、C-H 結合活性化段階におけるスピロ-フルオレン骨格の効果を明らかにすべく、4-2 章で合成したスピロ-フルオレン骨格をもたない Ir 触媒を用いて反応の検討を行った。その結果、C(sp³)-H および C(sp²)-H 結合ホウ素化反応はごく低収率しか進行せず、大幅に触媒活性が低下した。このことから、スピロ-フルオレン骨格が、C-H 結合活性化段階を促進している鍵であることを明らかにした。C-H 結合活性化が促進される理由を詳細に検討すべく、本 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応に対して、Ligand KIE の測定を行った。その結果、温度を上昇させる (28 °C → 40 °C) とともに、Ligand KIE が小さな値となる傾向がみられた。これは先行研究における、CH/π 相互作用により反応が促進される触媒系でみられた Ligand KIE の傾向と一致しており、本反応の C-H 結合活性化は CH/π 相互作用により促進されていることが示唆された。また、NBO 解析等によっても、スピロ-フルオレン骨格上の C-H 結合とピリジンの π 軌道の間には CH/π 相互作用が存在することが示唆された。

以上、4 章では SFI-Ir(cod) 錯体の開発と CH/π 相互作用を利用した新たな C(sp³)-H および C(sp²)-H 結合ホウ素化反応の開発を行った。このような CH/π 相互作用により促進される C(sp³)-H 結合ホウ素化反応はこれまで報告されておらず、合成化学的に意義深いと考えている。また、本錯体が示した性質は、剛直なスピロ-フルオレン骨格の創出する特異的な立体環境に由来するものと想定され、錯体化学的にも興味深い。将来の展望として、スピロ-フルオレン骨格を修飾することで、CH/π 相互作用や、その他の非共有結合性相互作用を利用した化学、位置、エナンチオ選択的 C-H 結合官能基化反応への展開が期待される。

[Reference]

- [1] Ouchi, S.; Inoue, T.; Nogami, J.; Nagashima, Y.; Tanaka, K. Design, synthesis and visible-light-induced non-radical reactions of dual-functional Rh catalysts. *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 535–547.
- [2] (a) Rerek, M. E.; Ji, L.-N.; Basolo, F. The Indenyl Ligand Effect on the Rate of Substitution Reactions of $\text{Rh}(\eta\text{-C}_9\text{H}_7)(\text{CO})_2$ and $\text{Mn}((\eta\text{-C}_9\text{H}_7)(\text{CO})_3)$. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1208–1209. (b) O'Connor, J. M.; Casey, C. P. Ring-slippage chemistry of transition metal cyclopentadienyl and indenyl complexes. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 307–318. (c) Cadierno, V.; Díez, J.; Gamasa, M. P.; Gimeno, J.; Lastra, E. Indenyl complexes of Group 8 metals. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193–195*, 147–205. (d) Calhorda, M. J.; Romão, C. C.; Veiros, L. F. The Nature of the Indenyl Effect. *Chem. - Eur. J.* **2002**, *8*, 868–875.
- [3] Kakkar, A. K.; Stringer, G.; Taylor, N. J.; Marder, T. B. Synthesis of heptamethylindenyl rhodium(III) complexes: molecular structures of $[(\eta^5\text{-C}_9\text{Me}_7)\text{RhCl}(\mu\text{-Cl})]_2$ and $[(\eta^5\text{-C}_9\text{Me}_7)\text{Rh}(\text{PMe}_2\text{Ph})\text{Cl}_2]$. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 981.
- [4] Chamkin, A. A.; Finogenova, A. M.; Nelyubina, Y. V.; Laskova, J.; Kudinov, A. R.; Loginov, D. A. Iodide $[(\eta^5\text{-indenyl})\text{IrI}_2]_n$: an effective precursor to (indenyl)iridium sandwich complexes. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 491–493.
- [5] (a) Kawamorita, S.; Miyazaki, T.; Iwai, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Rh-Catalyzed Borylation of *N*-Adjacent $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ Bonds with a Silica-Supported Triarylphosphine Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12924–12927. (b) Kuroda, Y.; Park, K.; Shimazaki, Y.; Zhong, R.-L.; Sakaki, S.; Nakao, Y. An Iridium/Aluminum Cooperative Strategy for the $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ Borylation of Saturated Cyclic Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300704.
- [6] Hoque, M. E.; Hassan, M. M. M.; Chattopadhyay, B. Remarkably Efficient Iridium Catalysts for Directed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ and $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ Borylation of Diverse Classes of Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5022–5037.
- [7] (a) Roering, A. J.; Hale, L. V. A.; Squier, P. A.; Ringgold, M. A.; Wiederspan, E. R.; Clark, T. B. Iridium-Catalyzed, Substrate-Directed C–H Borylation Reactions of Benzylic Amines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3558–3561. (b) Wang, G.; Liu, L.; Wang, H.; Ding, Y.-S.; Zhou, J.; Mao, S.; Li, P. *N,B*-Bidentate Boryl Ligand-Supported Iridium Catalyst for Efficient Functional-Group-Directed C–H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 91–94.
- [8] Zou, X.; Zhao, H.; Li, Y.; Gao, Q.; Ke, Z.; Xu, S. Chiral Bidentate Boryl Ligand Enabled Iridium-Catalyzed Asymmetric $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ Borylation of Diarylmethylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5334–5342.
- [9] Ackermann, L. Ruthenium(II) Biscarboxylate-Catalyzed Borylations of $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ and $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ Bonds. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 84–87.
- [10] Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. Mechanism of the Mild Functionalization of Arenes by Diboron Reagents Catalyzed by Iridium Complexes.

- Intermediacy and Chemistry of Bipyridine-Ligated Iridium Trisboryl Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263–14278.
- [11] (a) Iverson, C. N.; Smith, M. R. Stoichiometric and Catalytic B–C Bond Formation from Unactivated Hydrocarbons and Boranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696–7697. (b) Esteruelas, M. A.; Martínez, A.; Oliván, M.; Oñate, E. Direct C–H Borylation of Arenes Catalyzed by Saturated Hydride-Boryl-Iridium-POP Complexes: Kinetic Analysis of the Elemental Steps. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12632–12644. (c) Kalita, R.; Chauhan, M.; Gupta, P.; Begum, W.; Thadhani, C.; Ghosh, B.; Balendra; Bisht, H.; Manna, K.; Selective monoborylation of methane by metal–organic framework confined mononuclear pyridylimine-iridium(I) hydride. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 6504–6507.
- [12] (a) Bubin, S.; Pavanello, M.; Tung, W. C.; Sharkey, K. L.; Adamowicz, L. Born-Oppenheimer and Non-Born–Oppenheimer, Atomic and Molecular Calculations with Explicitly Correlated Gaussians. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 36–79. (b) Sullivan, J. H. Deuterium Kinetic Isotope Effect in the Hydrogen–Iodine Reaction. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 3001–3009. (c) Wiberg, K. B. The Deuterium Isotope Effect. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 713–743.
- [13] Zhan, Y.-Y.; Jiang, Q.-C.; Ishii, K.; Koide, T.; Kobayashi, O.; Kojima, T.; Takahashi, S.; Tachikawa, M.; Uchiyama, S.; Hiraoka, S. Polarizability and isotope effects on dispersion interactions in water. *Commun. Chem.* **2019**, *2*, 141.
- [14] Ilies, L. Noncovalent interaction with a spirobipyridine ligand enables efficient iridium-catalyzed C–H activation. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2886.

Experimental section

1. General

1-1. Instrumentation

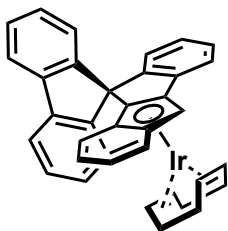
^1H , ^{11}B , ^{13}C , and ^{19}F spectra were obtained on Bruker AVANCE III HD 400 spectrometer. Samples were recorded in CDCl_3 or C_6D_6 at room temperature. Chemical shifts are expressed in δ (ppm) values. ^1H and ^{13}C spectra were referenced to tetramethylsilane (TMS, $\delta = 0.00$ ppm for ^1H and ^{13}C NMR), residual CHCl_3 ($\delta = 7.26$ and 77.0 ppm for ^1H and ^{13}C NMR, respectively), or residual C_6HD_5 ($\delta = 7.16$ and 128.06 ppm for ^1H and ^{13}C NMR, respectively) as an internal standard. The following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. ESI and APCI mass spectra were measured on a Bruker micrOTOF spectrometer. Ultraviolet-visible absorption spectra were recorded with a JASCO V-650 spectrophotometer. Single crystal X-ray analyses were performed with a XtaLAB Mini II diffractometer equipped with a Hybrid Pixel Array detector or a Rigaku XtaLAB Synergy-DW diffractometer with a HyPix-6000HE HPC detector. Melting points were determined with a Mettler Toledo MP50 One Click Melting Point System and uncorrected. Photoreactions were performed using Kessil A160 WE Tuna Blue ($\lambda_{\text{irr.}} = 465$ nm). All the reactions were performed under an N_2 or Ar atmosphere.

1-2. Materials

Unless otherwise noted, materials were purchased from Sigma-Aldrich Corporation, FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Tokyo Chemical Industry Corporation, and Kanto Chemical Corporation. Dehydrated 1,4-dioxane and THF were purchased from Wako and used as received. HBpin was purchased from Wako. $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ was purchased from Umicore AG. Flash column chromatographic separation was performed with Silica Gel 60N (Kanto Chemical). Merck Kiesel gel 60 F₂₅₄ plate (0.25 mm thickness, coated on glass 20×20 cm²) was used for analytical thin layer chromatography (TLC). Wakogel B-5F coated on glass in a thickness of 0.9 mm was used for preparative TLC (PTLC).

1-2. Synthesis of SFI-Ir(I) Complexes

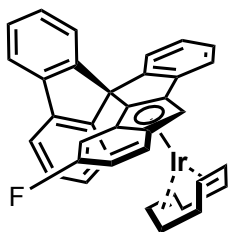
SFI-Ir(I) complex L9-Ir(cod)



L9 (354.4 mg, 1.000 mmol) provided **L9-Ir(cod)** (315.8 mg, 0.483 mmol, 48% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.24 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64–6.59 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.05–

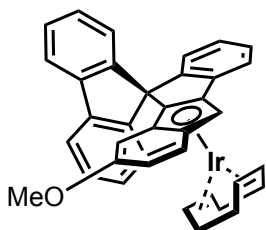
3.01 (m, 2H), 1.92–1.71 (m, 4H), 1.67–1.61 (m, 2H), 1.46–1.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.3, 148.8, 146.6, 142.2, 140.5, 137.4, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 126.9, 126.6, 126.4, 124.0, 123.9, 123.4, 123.3, 121.6, 120.3, 119.7, 119.6, 119.0, 112.2, 108.0, 102.0, 100.8, 62.3, 61.3, 55.8, 51.1, 33.5, 32.5; HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{Ir}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 655.1971, found 655.1966.

SFI-Ir(I) complex L10-Ir(cod)



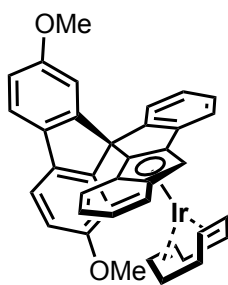
L10 (186.2 mg, 0.500 mmol) provided **L10-Ir** (144.5 mg, 0.215 mmol, 43% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.58 (td, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.67 (dd, $J = 9.8, 2.3$ Hz, 1H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.11–3.07 (m, 2H), 1.93–1.66 (m, 6H), 1.46–1.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.5 (d, $J = 242.9$ Hz), 152.2, 148.2, 146.2, 142.2, 140.7, 137.2, 128.2, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8, 126.3, 126.1 (d, $J = 10.6$ Hz), 124.1, 123.2, 120.3, 119.8, 119.7, 113.77, 113.76, 112.2 (d, $J = 28.5$ Hz), 104.1, 102.6 (d, $J = 4.4$ Hz), 101.7 (d, $J = 11.8$ Hz), 100.3 (d, $J = 23.4$ Hz), 61.8, 61.2, 56.5, 51.1, 33.8, 32.3; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -115.2 (s); HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{FIrNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 695.1696, found 695.1687.

SFI-Ir(I) complex L11-Ir(cod)



L11 (96.2 mg, 0.250 mmol) provided **L11-Ir** (127.0 mg, 0.186 mmol, 74% yield) as a yellow solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 2H), 7.27–7.20 (m, 2H), 6.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.55–3.50 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.81–2.77 (m, 2H), 2.01–1.92 (m, 2H), 1.88–1.79 (m, 2H), 1.66–1.59 (m, 2H), 1.54–1.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 152.3, 148.2, 146.8, 142.1, 140.7, 137.4, 128.0, 127.7, 127.4, 127.3, 126.9, 126.5, 125.9, 124.0, 123.5, 120.2, 119.53, 119.50, 115.8, 111.1, 102.4, 101.9, 101.8, 93.8, 61.7, 60.9, 56.5, 55.0, 50.6, 33.5, 33.1; HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{IrO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 685.2077, found 685.2098.

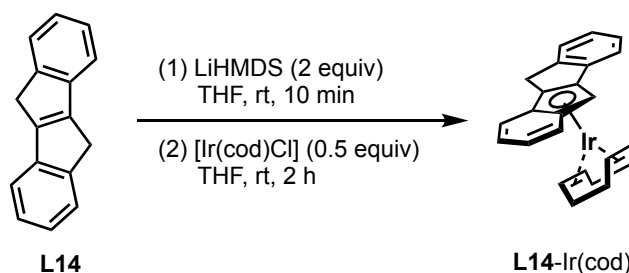
SFI-Ir(I) complex L12-Ir(cod)



L12 (207.3 mg, 0.500 mmol) provided **L12-Ir** (173.1 mg, 0.242 mmol, 48% yield) as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.77 (ddd, $J = 8.5, 6.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.67–6.62 (m, 2H), 6.21 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66–3.62 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.19–3.15 (m, 2H), 1.90–1.73 (m, 4H), 1.70–1.64 (m, 2H), 1.42–1.35 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.80, 158.76, 152.4, 150.5, 147.9, 137.4, 135.3, 133.4, 127.4, 126.5, 124.1, 123.8, 123.2, 121.9, 120.2, 119.44, 119.35, 119.2, 113.2, 112.9, 112.6, 111.7, 109.2, 108.5, 102.3, 101.5, 62.3, 61.3, 55.6, 55.3, 55.2, 51.4, 33.8, 32.2; **HRMS (ESI)**: calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{IrNaO}_2^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 737.2002, found 737.2000.

1-2. Synthesis of Indenyl-Ir(I) Complexes

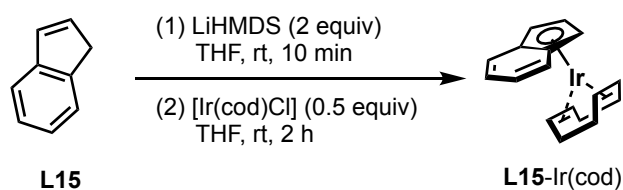
Indenyl-Ir(I) complex **L14-Ir(cod)**



In an Ar-filled glovebox, to a solution of 5,10-dihydroindeno[2,1-*a*] indene (204.3 mg, 1.000 mmol) in THF (2.5 mL) was added LiHMDS (1.3 M in THF) (1.5 mL, 2.0 mmol) at rt, and the orange solution was stirred at rt for 10 min. To the reaction mixture was added a suspension of $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (335.9 mg, 0.500 mmol) in THF (2.5 mL) and stirred at rt for 2 h. The resulting mixture was diluted with THF (ca. 3 mL) and evaporated in vacuo. The residue was subjected to column chromatography on basic alumina using THF/*n*-hexane (1:1) as an eluent to give the crude mixture. The crude mixture was washed with THF (2 mL) and *n*-hexane (2 mL) three times under Ar, respectively, and reprecipitated from THF/*n*-hexane to give **L14-Ir(cod)** (81.3 mg, 0.161 mmol, 16% yield).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15–7.13 (m, 4H), 7.06–6.97 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 4.01 (td, $J = 7.4, 2.9$ Hz, 2H), 3.21 (td, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.61–1.38 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 145.6, 139.2, 127.3, 125.8, 125.6, 123.6, 123.5, 121.8, 119.8, 119.3, 113.1, 112.6, 106.8, 92.9, 62.4, 56.1, 52.1, 33.8, 32.6, 29.1; **HRMS (APCI)**: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Ir}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 505.1502, found 505.1515.

Indenyl-Ir(I) complex **L15-Ir(cod)**



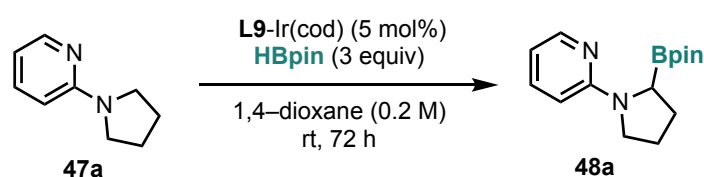
In an Ar-filled glovebox, to a solution of indene (58.2 mg, 0.501 mmol) in THF (1.3 mL) was added LiHMDS (1.3 M in THF) (0.77 mL, 1.0 mmol) at rt, and the orange solution was stirred at rt for 10 min. To the reaction mixture was added a suspension of $[\text{Ir(cod)Cl}]_2$ (167.9 mg, 0.250 mmol) in THF (1.3 mL) and stirred at rt for 2 h. The resulting mixture was diluted with THF (ca. 3 mL) and evaporated in vacuo. The residue was subjected to column chromatography on basic alumina using THF/*n*-hexane (1:1) and reprecipitation from THF/*n*-hexane to give **L15-Ir(cod)** (18.8 mg, 0.0452 mmol, 9% yield). The spectroscopic data agreed with those in the literature.^{S2}

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.15–7.12 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 2H), 5.94 (q, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.01 (br, 4H), 1.88–1.83 (m, 4H), 1.73–1.67 (m, 4H); **^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6):** δ 123.1, 119.7, 113.76, 113.73, 92.84, 92.78, 76.64, 76.60, 67.8, 67.7, 31.8

2-1. Optimization for C(sp³)-H Borylation

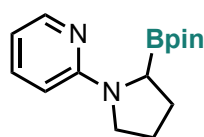
General procedure : In an Ar-filled glovebox, In an Ar-filled glovebox, a catalyst (2.5–5 mol%) and **47** (0.100 mmol) in solvent (0.12–0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol or 38.4 mg, 0.300 mmol) in solvent (0.12–0.25 mL) and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt in an oil bath for 24–72 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The NMR yield of product **48** was determined by ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

2-2. Substrate Scope for C(sp³)-H Borylation



Typical procedure for borylation of 47a: In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **47a** (14.7 mg, 0.0992 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (38.4 mg, 0.300 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt in an oil bath for 72 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The NMR yield (98%) of product **48a** was determined by ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The residue was purified by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (3:1 to 1:1) as an eluent to give alkylboronate **48a** (11.9 mg, 0.0434 mmol, 44% isolated yield) as a white solid.

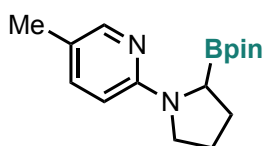
Alkyl boronate **48a**



The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S20}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.45 (td, *J* = 9.6, 2.4, 1H), 3.08 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.76 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.18–1.96 (m, 2H), 1.89–1.83 (m, 1H), 1.52 (qd, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 1.24 (s, 12H); **¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃):** δ 10.5 (brs); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 159.0, 141.1, 139.6, 111.1, 108.1, 79.2, 56.9, 47.2, 28.9, 27.2, 26.0, 25.9.

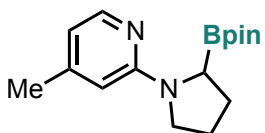
Alkyl boronate **48b**



47b (16.2 mg, 0.0999 mmol) provided **48b** (19.4 mg, 0.0673 mmol, 67% isolated yield; >99% NMR yield at rt for 72 h) as white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (3:1 to 1:1) as an eluent.

M.p. 110.1–110.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (t, J = 0.94 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.04 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13–1.94 (m, 2H), 1.87–1.81 (m, 1H), 1.49 (qd, J = 11.9, 7.2 Hz, 1H), 1.24 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 10.4 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.4, 143.1, 138.0, 120.8, 108.1, 79.1, 48.0, 29.0, 27.4, 26.2, 26.0, 17.4; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 311.1901, found 311.1895.

Alkyl boronate **48c**

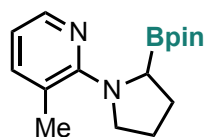


47c (16.1 mg, 0.0992 mmol) provided **48c** (11.0 mg, 0.0382 mmol, 38% isolated yield; >99% NMR yield at rt for 72 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (3:1 to 1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with

those in the literature reported.^{S20}

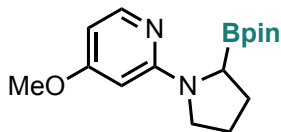
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.42 (td, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.06 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15–1.96 (m, 2H), 1.87–1.81 (m, 1H), 1.50 (qd, J = 12.0, 7.3 Hz, 1H), 1.23 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 10.2 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 153.2, 138.7, 113.3, 107.6, 79.1, 47.3, 28.9, 27.3, 26.0, 25.9, 21.6.

Alkyl boronate **48d**



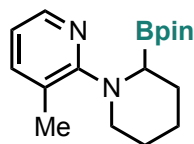
47d (16.2 mg, 0.0999 mmol) provided **48d** (25.3 mg, 0.0878 mmol, 88% isolated yield; >99% NMR yield at rt for 72 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (3:1 to 1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S20}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, J = 5.9, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 3.27 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.82 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16–2.10 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.90–1.84 (m, 1H), 1.57 (qd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.5, 142.0, 137.0, 119.9, 112.1, 79.1, 49.7, 29.7, 27.2, 26.1, 18.7.

Alkyl boronate 48e

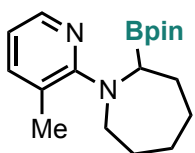
47e (17.8 mg, 0.0999 mmol) provided **48e** (24.6 mg, 0.0809 mmol, 81% isolated yield; >99% NMR yield at rt for 72 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent.

M.p. 97.6–98.6 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (td, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.05 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.74 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.17–2.09 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.84 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.51 (qd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H), 1.22 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 9.79 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 161.1, 140.3, 102.7, 88.5, 79.0, 55.6, 47.4, 28.9, 27.3, 26.0, 25.8; **HRMS (ESI)**: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327.1850, found 327.1851.

Alkyl boronate 48f

47f (17.5 mg, 0.0993 mmol) provided **48f** (22.7 mg, 0.0751 mmol, 76% isolated yield; 99% NMR yield at rt for 72 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (3:1 to 1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S5}

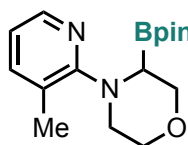
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.21–3.14 (m, 1H), 2.37–2.24 (m, 4H), 1.88–1.86 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 1H), 1.69–1.67 (m, 1H), 1.52–1.35 (m, 3H), 1.20 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 155.4, 143.4, 137.3, 116.5, 109.7, 78.9, 56.9, 47.1, 27.7, 27.3, 26.6, 26.3, 25.5, 21.6.

Alkyl boronate 48g

47g (19.1 mg, 0.100 mmol) provided **48g** (16.0 mg, 0.0506 mmol, 51% isolated yield; 66% NMR yield, at rt for 72 h), and **47g** (19.0 mg, 0.0998 mmol) provided **48g** (22.0 mg, 0.0696 mmol, 70% isolated yield; 72% NMR yield, at 40 °C for 24 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina

using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent.

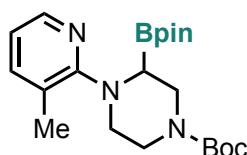
M.p. 128.2–129.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.13–4.07 (m, 1H), 3.54–3.48 (m, 1H), 2.49–2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95–1.89 (m, 1H), 1.81–1.70 (3H), 1.67–1.62 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.15 (s, 3H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 9.36 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.3, 143.4, 137.2, 117.5, 110.2, 79.3, 78.9, 49.7, 31.6, 28.9, 28.23, 28.18, 26.7, 26.4, 26.2, 20.8; **HRMS (ESI)**: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.2214, found 339.2213.

Alkyl boronate 48h

47h (17.8 mg, 0.0999 mmol) provided **48h** (16.6 mg, 0.0546 mmol, 55% isolated yield; 58% NMR yield at rt for 72 h), and **47h** (17.8 mg, 0.0999 mmol) provided **48h** (22.2 mg, 0.0730 mmol, 73% isolated yield; 71% NMR yield at 40 °C for 24 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina

using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent.

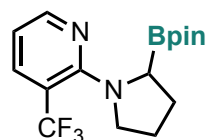
M.p. 110.7–112.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.23–4.15 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.91–3.84 (m, 1H), 3.58 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 8.97 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 155.5, 143.9, 137.2, 116.7, 110.8, 79.2, 70.4, 66.4, 53.4, 46.8, 26.7, 26.1, 21.1; **HRMS (ESI)**: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327.1850, found 327.1852.

Alkyl boronate 48i

47i (27.3 mg, 0.0984 mmol) provided **48i** (20.6 mg, 0.0511 mmol, 52% isolated yield, 79% NMR yield at 40 °C for 24 h), and **2i** (31.2 mg, 0.112 mmol) provided **3i** (34.5 mg, 0.0855 mmol, 76% isolated yield, 82% NMR yield at 60 °C for 24 h) as a white solid after purification by column

chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent.

M.p. 142.3–143.7 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 4.07–4.04 (br, 2H), 3.39 (br, 1H), 3.00–2.86 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (s, 12H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 8.86 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 154.9, 144.0, 137.3, 116.9, 111.1, 79.6, 79.3, 46.3, 28.4, 26.7, 26.2, 21.3; **HRMS (ESI)**: calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.2535, found 426.2539.

Alkyl boronate 48j

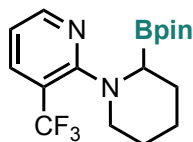
47j (21.6 mg, 0.0999 mmol) provided **48j** [16.8 mg, 0.0491 mmol, 49% isolated yield; 75% NMR yield at 40 °C for 24 h using **1a**-Ir(cod) (6.6 mg, 0.010 mmol)] as a white solid after purification by PTLC deactivated with triethylamine using *n*-hexane/EtOAc (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in

the literature reported.^{S20}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (dd, J = 5.8, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.2, 6.2 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.33 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 2.26–2.20 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.95–1.89 (m, 1H), 1.66 (qd, J = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (brs); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ 153.6, 144.2, 140.9 (q, $J = 5.8$ Hz), 122.8 (q, $J = 270.9$ Hz), 110.5 (q, $J = 34.2$ Hz), 109.3, 79.5, 59.6, 47.9 (q, $J = 5.2$ Hz), 29.4, 26.5, 26.3, 26.1; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): \square -57.0 (s).

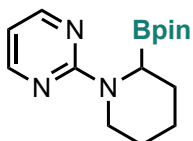
Alkyl boronate 48k



47k (23.0 mg, 0.0999 mmol) provided **48k** [21.1 mg, 0.0592 mmol, 59% isolated yield; 74% NMR yield at 40 °C for 24 h using **L9**-Ir(cod) (6.6 mg, 0.010 mmol)] as a pale-yellow solid after purification by PTLC deactivated with triethylamine using *n*-hexane/EtOAc (1:1) as an eluent.

M.p. 110.4–114.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (dd, $J = 5.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 7.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.90–1.84 (m, 2H), 1.75–1.72 (m, 1H), 1.58–1.36 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.21 (s, 6H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): \square 152.0, 144.1, 141.7 (q, $J = 6.6$ Hz), 123.2 (q, $J = 270.4$ Hz), 108.4 (q, $J = 34.0$ Hz), 108.1, 79.4, 56.6, 47.3 (q, $J = 5.9$ Hz), 28.0, 26.7, 26.4, 26.3, 25.2; ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3): δ -56.7 ; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 379.1775, found 379.1721.

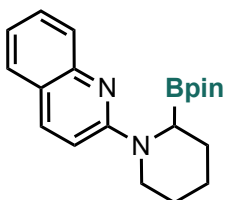
Alkyl boronate 48l



47l (16.3 mg, 0.0999 mmol) provided **48l** (10.1 mg, 0.0349 mmol, 35% isolated yield; 52% NMR yield at 60 °C for 24 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S11}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 12.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.89 (td, $J = 12.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.82–1.71 (m, 2H), 1.53–1.33 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (s, 6H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.7, 158.0, 149.5, 106.6, 79.4, 42.4, 27.4, 26.4, 26.0, 25.8, 25.2.

Alkyl boronate 48m

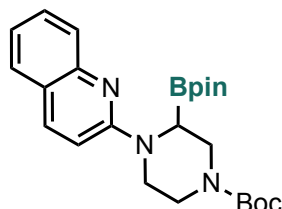


47m (21.3 mg, 0.100 mmol) provided **48m** (14.9 mg, 0.0440 mmol, 44% isolated yield; 68% NMR yield at 60 °C for 24 h) as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent.

M.p. 190.3 °C (decomposition); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.56–7.49 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.11 (td, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.55–1.44 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ 11.1 (brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2, 141.7, 141.6, 130.5, 127.8, 122.4,

122.1, 120.1, 107.6, 79.2, 44.7, 27.3, 27.2, 26.4, 25.2; **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{20}H_{27}BN_2O_2Na^+$ $[M+Na]^+$ 361.2058, found 361.2058.

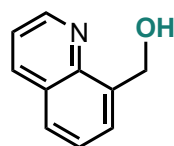
Alkyl boronate **48n**



47n (31.4 mg, 0.100 mmol) provided **48n** [32.8 mg, 0.0747 mmol, 75% isolated yield; 91% NMR yield at 60 °C for 24 h using **L9**-Ir(cod) (6.6 mg, 0.010 mmol)] as a white solid after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent.

M.p. 218.7 °C (decomposition); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.20 (br, 2H), 3.76 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.27 (br, 1H), 3.01–2.93 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (s, 12H); ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ 10.5 (brs); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.6, 154.9, 142.3, 141.3, 130.9, 128.0, 123.1, 122.4, 120.0, 107.2, 79.7, 79.5, 43.6, 28.4, 27.5, 27.0; **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{24}H_{34}BN_3O_4Na^+$ $[M+Na]^+$ 462.2535, found 462.2551.

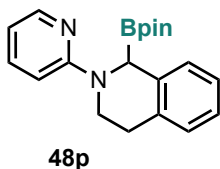
Quinolin-8-ylmethanol (**48o'**)



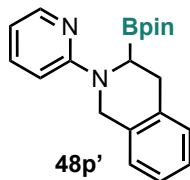
47o (14.3 mg, 0.0999 mmol) provided **48o** (12.7 mg, 0.0798 mmol, 80% isolated yield; 80% NMR yield (**48o'**) at 40 °C for 24 h) as a colorless oil after oxidation with $H_2O_2/NaOH$ (same procedure as **49a**) followed by purification by PTLC using acetone/ CH_2Cl_2 (1:9) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S21}

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.06 (brs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.0, 147.1, 138.1, 136.8, 128.5, 127.7, 127.4, 126.4, 121.2, 64.8.

Alkyl boronates **48p** and **48p'**



48p



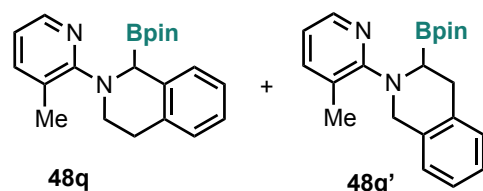
48p'

47p (21.1 mg, 0.100 mmol) provided a mixture of **48p** and **48p'** (**48p** / **48p'** = 60:40, 14.5 mg, 0.0431 mmol, 43% isolated yield; 63% NMR yield at 40 °C for 24 h) as a pale-yellow oil after purification by column chromatography on basic alumina using *n*-hexane/EtOAc (1:0 to 1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S11}

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03–8.00 (m, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.6H, **48p**), 7.55 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.23–7.11 (m, 2.2H), 7.06–6.98 (m, 1.2 H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.6 H,

48p), 6.54–6.50 (m, 1.4 H), 4.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.4 H, **48p'**), 4.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 0.4 H, **48p'**), 3.86 (s, 0.6H, **48p**), 3.78–3.73 (m, 0.6 H, **48p**), 3.60–3.53 (m, 0.6 H, **48p**), 2.99–2.91 (m, 0.6H, **48p**), 2.86–2.75 (m, 1.4 H), 2.71–2.67 (m, 0.4H, **48p'**), 1.40 (s, 4H, **48p**), 1.33 (s, 4H), 1.29 (s,4H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7 (**48p**), 156.5 (**48p'**), 141.63 (**48p**), 141.58 (**48p'**), 139.7 (**48p**), 139.6 (**48p'**), 139.2 (**48p**), 137.7 (**48p'**), 133.3 (**48p**), 131.6 (**48p'**), 129.4 (**48p'**), 128.1 (**48p**), 127.4 (**48p**), 126.5 (**48p'**), 126.11 (**48p**), 126.06 (**48p'**), 125.7 (**48p'**), 124.9 (**48p**), 110.8 (**48p**), 110.4 (**48p'**), 106.5 (**48p**), 105.9 (**48p'**), 80.1 (**48p**), 79.4 (**48p'**), 44.8 (**48p'**), 42.3 (**48p**), 31.0, 29.7 (**48p**), 27.9 (**48p**), 27.0 (**48p'**), 26.4 (**48p'**), 26.1 (**48p'**), 25.8; HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.1901, found 359.1897.

Alkyl boronates **48q** and **48q'**



47q (22.5 mg, 0.100 mmol) provided a mixture of **48q** and **48q'** (**48q/48q'** = 84:16, 29.2 mg, 0.0834 mmol, 83% isolated yield; 95% NMR yield at 40 °C for 36 h) as a pale-yellow oil after purification by PTLC deactivated with triethylamine using EtOAc as an eluent.

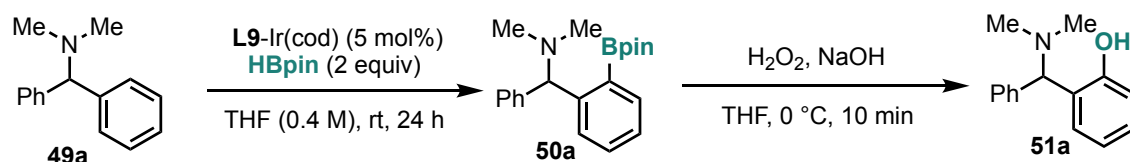
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93–7.89 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.84 H, **48q**), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1.32H), 7.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.16H, **48q'**), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.84H, **48q**), 6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.84H, **48q**), 6.50–6.44 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 15.9$ Hz, 0.16 H, **48q'**), 4.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.14 H, **48q'**), 4.37 (qd, $J = 13.4, 2.9$ Hz, 0.86H, **48q**), 3.89 (s, 0.84 H, **48q**), 3.72–3.65 (m, 0.84H, **48q**), 2.89–2.83 (m, 1.18 H), 2.74 (td, $J = 15.8, 3.7$ Hz, 0.84 H, **48q**), 2.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 0.16H, **48'**), 2.49 (0.48 H, **48q'**), 2.44 (s, 2.5 H, **48q**), 1.36 (s, 6 H), 1.26 (s, 6H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ 9.37 (brs); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.2 (**48q**), 156.3 (**48q'**), 143.9 (**48q**), 143.8 (**48q'**), 139.3 (**48q**), 137.5 (**48q'**), 137.2 (**48q**), 133.3 (**48q**), 132.8 (**48q'**), 129.2 (**48q'**), 128.0 (**48q**), 127.6 (**48q**), 126.4 (**48q'**), 126.0 (**48q**), 125.8 (**48q'**), 125.6 (**48q'**), 124.7 (**48q**), 118.2 (**48q**), 117.2 (**48q'**), 111.4 (**48q**), 110.8 (**48q'**), 79.9, 79.3 (**48q'**), 74.9 (**48q**), 57.5 (**48q**), 56.8 (**48q'**), 48.1 (**48q'**), 45.1 (**48q**), 30.9 (**48q'**), 29.8 (**48q**), 26.7, 26.2 (**48q'**), 26.0 (**48q**), 24.8, 21.1 (**48q'**), 20.7 (**48q**); HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.2057, found 373.2062.

2-3. Optimization of Reaction Conditions for $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ Borylation

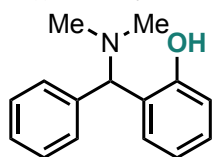
General procedure In an Ar-filled glovebox, a catalyst (2.5–5 mol%) and *N,N*-dimethyl-1,1-diphenylmethanamine (**49a**, 0.100 mmol) in solvent (0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (0.200 mmol) in solvent (0.25–0.50 mL) and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt for 12–24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of product

50a was determined by ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

2-4. Substrate Scope for $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ Borylation (Figure 3b)



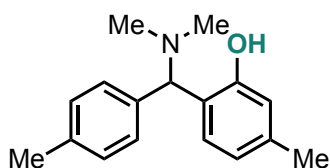
Typical procedure for borylation followed by oxidation of 49a: In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and benzylamine **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) in THF (0.10 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **HBpin** (25.6 mg, 0.200 mmol) in THF (0.16 mL) and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **50a** was determined to be >99% by ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. To the crude residue was added THF (2.0 mL) and 3N NaOH (4.0 mL). 30% aqueous H_2O_2 (2.0 mL) was added dropwise at 0 °C and stirred at 0 °C for 10 min. The reaction was quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 mL) and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC using *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (1:1) as an eluent to give the corresponding phenol **51a** (14.2 mg, 0.0625 mmol, 63% isolated yield) as a pale-yellow oil.

2-((Dimethylamino)(phenyl)methyl)phenol (51a)

The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S12}

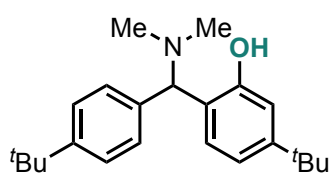
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.3 (brs, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H), 7.11 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.29 (s, 6H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 139.8, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 125.7, 119.0, 116.9, 77.1, 43.4.

2-((Dimethylamino)(*p*-tolyl)methyl)-5-methylphenol (51b)

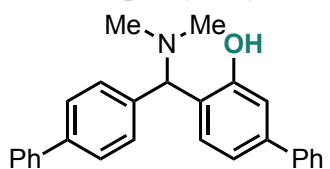
49b (24.0 mg, 0.100 mmol) provided **51b** [25.4 mg, 0.0995 mmol 99% isolated yield, >99% NMR yield (**50b**)] as a pale-yellow oil after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (brs, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.24 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 156.8, 138.3, 137.5, 136.9, 129.3, 128.7, 128.5, 122.9, 119.8, 117.4, 76.3, 43.2, 21.1, 21.0; **HRMS (ESI):** calcd for C₁₇H₂₂NO [M+H]⁺ 256.1696, found 256.1705.

5-(*tert*-Butyl)-2-((4-(*tert*-butyl)phenyl)(dimethylamino)methyl)phenol (51c)

49c (32.4 mg, 0.100 mmol) provided **51c** [25.0 mg, 0.0736 mmol, 74% isolated yield, >99% NMR yield (**50c**)] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/CH₂Cl₂ (1:1) as an eluent.

M.p. 104.9–106.1 °C; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 12.2 (brs, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.26 (s, 9H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 156.5, 151.7, 150.6, 136.6, 130.9, 128.8, 128.38, 128.36, 125.4, 122.8, 115.9, 114.0, 76.1, 43.3, 34.5, 34.4, 31.31, 31.28; **HRMS (ESI):** calcd for C₂₃H₃₃NONa⁺ [M+Na]⁺ 402.1828, found 402.1826.

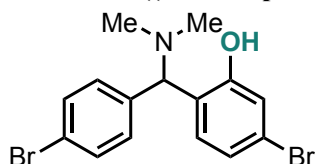
4-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)(dimethylamino)methyl)-[1,1'-biphenyl]-3-ol (51d)

49d (36.4 mg, 0.100 mmol) provided **51d** [34.9 mg, 0.0920 mmol, 92% isolated yield, >99% NMR yield (**50d**)] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

M.p. 104.9–106.1 °C; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 12.4 (brs, 1H), 7.57–7.50 (m, 8H), 7.43–7.36 (m, 4H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.14 (br, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 2.34 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 157.2, 141.6, 140.8, 140.7, 140.5, 138.7, 129.2,

129.0, 128.8, 128.6, 127.41, 127.35, 127.2, 127.0, 126.9, 124.7, 117.9, 115.5, 76.4, 43.4; **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{27}H_{25}NONa^+$ $[M+Na]^+$ 402.1828, found 402.1826.

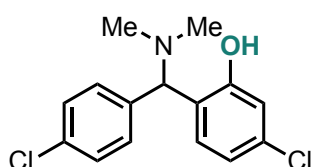
5-Bromo-2-((4-bromophenyl)(dimethylamino)methyl)phenol (**51e**)



49e (37.0 mg, 0.100 mmol) provided **51e** [29.7 mg, 0.0771 mmol, 77% isolated yield, >99% NMR yield (**50e**)] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

M.p. 114.5–116.3 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.5 (brs, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.0, 138.1, 132.0, 130.1, 129.9, 124.2, 122.22, 122.20, 122.0, 120.3, 75.9, 43.2; **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{15}H_{16}Br_2NO^+$ $[M+H]^+$ 383.9593, found 383.9588.

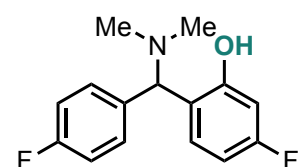
5-Chloro-2-((4-chlorophenyl)(dimethylamino)methyl)phenol (**51f**)



49f (28.0 mg, 0.0999 mmol) provided **51f** [22.3 mg, 0.0753 mmol, 75% isolated yield, >99% NMR yield (**50f**)] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

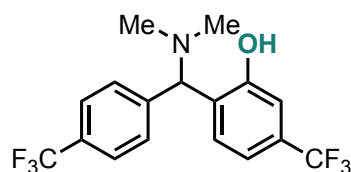
M.p. 98.8–100.9 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.5 (brs, 1H), 7.33–7.26 (m, 4H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.9, 137.7, 134.07, 134.04, 129.8, 129.6, 129.0, 123.7, 119.3, 117.3, 75.7, 43.2; **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{15}H_{16}Cl_2NO^+$ $[M+H]^+$ 296.0555, found 296.0552.

2-((Dimethylamino)(4-fluorophenyl)methyl)-5-fluorophenol (**51g**)



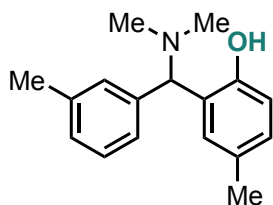
49g (24.7 mg, 0.0999 mmol) provided **51g** [19.6 mg, 0.0744 mmol, 75 % isolated yield, >99% NMR yield (**50g**)] as a colorless oil after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (8:2) as an eluent.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.7 (brs, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.0 (d, J = 69.0 Hz), 161.6 (d, J = 71.6 Hz), 158.6 (d, J = 12.3 Hz), 135.1 (d, J = 2.7 Hz), 130.2 (d, J = 8.1 Hz), 129.7 (d, J = 10.3 Hz), 121.3 (d, J = 3.1 Hz), 115.9 (d, J = 21.4 Hz), 104.2 (d, J = 23.9 Hz), 75.4, 43.1; ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$): δ -113.9 (s), -114.0 (s); **HRMS (ESI)**: calcd for $C_{15}H_{16}F_2NO^+$ $[M+H]^+$ 264.1195, found 264.1195.

2-((Dimethylamino)(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-5-(trifluoromethyl)phenol (**51h**)

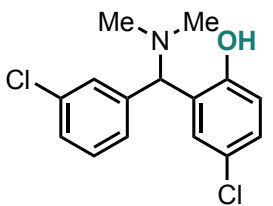
49h (34.7 mg, 0.0999 mmol) provided **51h** [23.7 mg, 0.0652 mmol, 65% isolated yield, 78% NMR yield (**50h**)] as a colorless oil after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (7:3) as an eluent.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.5 (brs, 1H), 7.57 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.12 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.32 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 157.1, 143.1, 131.2 (q, *J* = 32.5 Hz), 130.6 (q, *J* = 32.7 Hz), 129.2, 128.6, 128.5, 126.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.89 (q, *J* = 272.2 Hz), 123.85 (q, *J* = 272.1 Hz), 115.9 (q, *J* = 3.9 Hz), 114.4 (q, *J* = 3.8 Hz), 76.5, 43.5; **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃):** δ -62.8 (s), -62.9 (s); **HRMS (ESI):** calcd for C₁₇H₁₆F₆NO⁺ [M+H]⁺ 364.1130, found 364.1130.

2-((Dimethylamino)(*m*-tolyl)methyl)-4-methylphenol (**51i**)

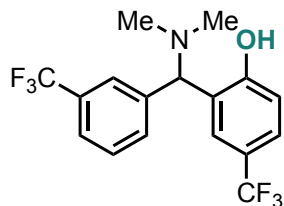
49i (23.9 mg, 0.0998 mmol) provided **51i** [22.0 mg, 0.0862 mmol, 86% isolated yield, 96% NMR yield (**50i**)] as a pale-yellow oil after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.0 (brs, 1H), 7.25–7.15 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.15 (s, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 154.3, 140.4, 138.3, 129.3, 129.0, 128.86, 128.59, 128.56, 128.0, 125.54, 125.45, 116.6, 77.5, 43.7, 21.5, 20.5; **HRMS (ESI):** calcd for C₁₇H₂₂NO⁺ [M+H]⁺ 256.1696, found 256.1696.

4-Chloro-2-((3-chlorophenyl)(dimethylamino)methyl)phenol (**51j**)

49j (28.0 mg, 0.0999 mmol) provided **51j** [22.3 mg, 0.0753 mmol, 75% isolated yield, 88% NMR yield (**50j**)] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

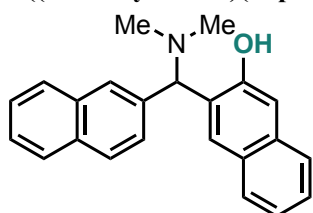
M.p. 126.0–126.7 °C; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 12.1 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.29 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 155.4, 141.4, 134.7, 130.2, 128.6, 128.47, 128.44, 126.46, 126.43, 123.7, 118.5, 76.3, 43.5; **HRMS (ESI):** calcd for C₁₅H₁₆Cl₂NO⁺ [M+H]⁺ 296.0604, found 296.0604.

2-((Dimethylamino)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenol (**51k**)

49k (34.8 mg, 0.100 mmol) provided **51k** [26.3 mg, 0.0724 mmol, 72% isolated yield, 82% NMR yield (**50k**)] as a colorless oil after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (9:1) as an eluent.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.7 (brs, 1H), 7.64–7.63 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.31 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 160.0, 140.0, 131.6, 131.3 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.7, 126.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 126.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.2 (q, *J* = 3.6 Hz), 125.0, 124.3 (q, *J* = 271.0 Hz), 123.8 (q, *J* = 272.4 Hz), 121.5 (q, *J* = 32.6 Hz), 117.6, 76.4, 43.4; **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃):** δ -61.4 (s), -62.7 (s); **HRMS (ESI):** calcd for C₁₇H₁₆F₆NO⁺ [M+H]⁺ 364.1130, found 364.1130.

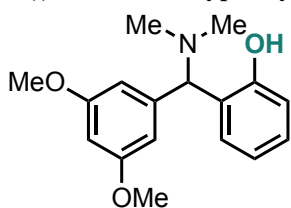
3-((Dimethylamino)(naphthalen-2-yl)methyl)naphthalen-2-ol (51l)



49l (31.1 mg, 0.0999 mmol) provided **51l** [26.8 mg, 0.0819 mmol, 82% isolated yield, >99% NMR yield (**50l**^{S12})] as a pale-yellow solid after purification by preparative TLC using *n*-hexane/EtOAc (4:1) as an eluent.

M.p. 157.1–158.5 °C; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 12.7 (brs, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.85–7.82 (m, 1H), 7.80–7.78 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 3H), 7.31 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.37 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 155.4, 137.1, 134.3, 133.3, 133.0, 128.7, 128.4, 128.2, 128.01, 127.95, 127.7, 127.6, 127.3, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 123.0, 111.2, 77.4, 43.5; **HRMS (ESI):** calcd for C₂₃H₂₁NONa⁺ [M+Na]⁺ 350.1515, found 350.1515.

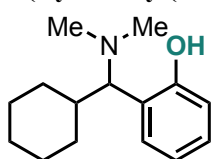
2-((3,5-Dimethoxyphenyl)(dimethylamino)methyl)phenol (51m)



49m (27.1 mg, 0.0999 mmol) provided **51m** [22.2 mg, 0.0773 mmol, 77% isolated yield, 86% NMR yield (**50m**)] as a pale-yellow oil after purification by PTLC using *n*-hexane/EtOAc (7:3) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S12}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (brs, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.35 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.30 (s, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 160.9, 156.8, 142.5, 128.9, 128.4, 125.5, 119.0, 116.9, 106.4, 99.5, 77.4, 55.3, 43.5.

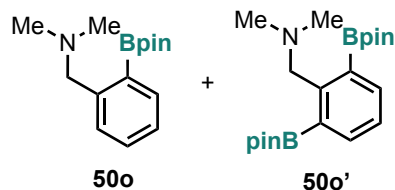
2-(Cyclohexyl(dimethylamino)methyl)phenol (51n)



49n (21.6 mg, 0.0994 mmol) provided **51n** [10.3 mg, 0.0441 mmol, 44% isolated yield, 58% NMR yield (**50n**)] as a pale-yellow oil after purification by PTLC using CH₂Cl₂/acetone (9:1) as an eluent.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.7 (brs, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.95–1.89 (m, 2H), 1.72–1.68 (m, 2H), 1.58–1.53 (m, 2H), 1.32–1.10 (m, 2H), 1.00–0.79 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 130.4, 128.2, 122.5, 117.9, 116.1, 77.1, 43.6, 41.0, 31.7, 26.8, 26.4, 26.2; **HRMS (ESI)**: calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.1852, found 234.1852.

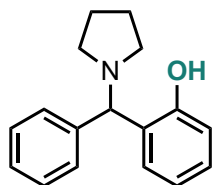
Alkyl boronates **50o** and **50o'**



49o (67.6 mg, 0.500 mmol) provided **50o** + **50o'** [131.8 mg 0.473 mmol, 95% isolated yield, **50o/50o'** = 86:14] as a pale-yellow solid after purification by column chromatography on silica gel using *n*-hexane/EtOAc (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S22}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.28H, **50o'**), 7.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.86H, **50o**), 7.22–7.15 (m, 1.9H), 6.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.86H, **50o**), 4.15 (s, 0.28H, **50o'**), 3.83 (s, 1.7H, **50o**), 2.60 (s, 0.84H, **50o'**), 2.54 (s, 5.2H, **50o**), 1.30 (s, 10.3H, **50o**), 1.29 (s, 3.4H, **50o'**); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): δ 22.1 (brs), 15.3 (s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 146.1(**50o'**), 139.7 (**50o**), 134.4, 131.4 (**50o**), 127.4 (**50o**), 127.2 (**50o**), 126.3 (**50o'**), 123.0 (**50o**), 81.5 (**50o'**), 80.3 (**50o**), 66.5 (**50o'**), 65.3 (**50o**), 45.7 (**50o'**), 45.6 (**50o**), 26.5 (**50o**), 25.8 (**50o'**).

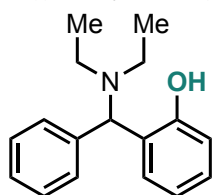
2-(Phenyl(pyrrolidin-1-yl)methyl)phenol (**51p**)



49p (23.7 mg, 0.0999 mmol) provided **51p** [17.9 mg, 0.0707 mmol, 71% isolated yield, 72% NMR yield (**50p**) at 40 °C] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/acetone (1:9) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S23}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.3 (br, 1H), 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.29–7.19 (m, 3H), 7.09 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.69 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.64 (br, 2H), 2.49–2.48 (br, 2H), 1.85–1.81 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6, 142.1, 128.7, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6, 126.6, 119.1, 116.8, 75.7, 53.2, 23.4.

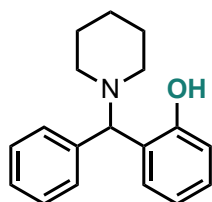
2-((Diethylamino)(phenyl)methyl)phenol (**51q**)



49q (23.8 mg, 0.0994 mmol) provided **51q** [13.1 mg, 0.0513 mmol, 52% isolated yield, 71% NMR yield (**50q**) at 60 °C] as a colorless oil after purification by PTLC using *n*-hexane/acetone (4:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S24}

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.6 (br, 1H), 7.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.34–7.27 (m, 3H), 7.11 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 6.66 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.76 (sext, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.58 (sext, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.6, 138.8, 129.1, 129.0, 128.6, 128.3, 127.8, 125.7, 118.8, 116.8, 71.0, 42.9, 11.1.

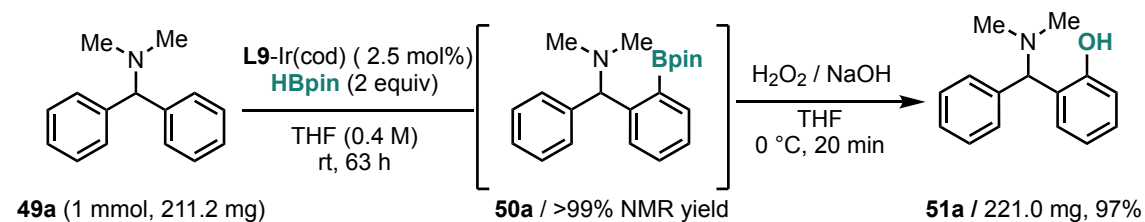
2-(Phenyl(piperidin-1-yl)methyl)phenol (**51r**)



49r (25.1 mg, 0.0999 mmol) provided **51r** [8.60 mg, 0.0322 mmol, 32% isolated yield, 44% NMR yield (**50r**) at 60 °C for 48 h] as a white solid after purification by PTLC using *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (1:1) as an eluent. The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S23}

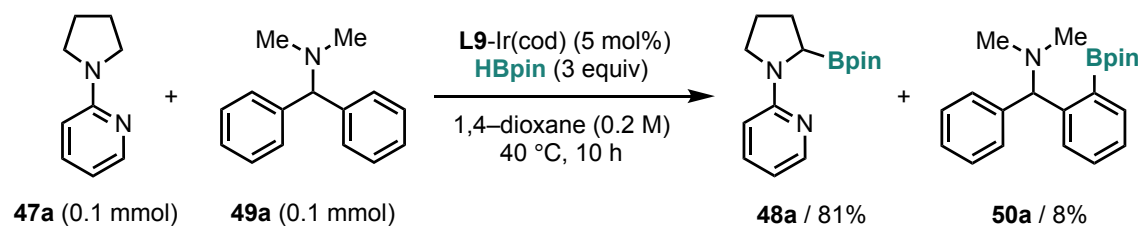
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.5 (br, 1H), 7.39–7.38 (br, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H), 7.10 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.67 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.40 (brs, 3H), 1.67–1.46 (m, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.1, 139.4, 129.2, 128.8 (br), 128.7, 128.3, 127.8, 125.5, 119.0, 116.8, 76.5, 26.1, 24.1

2-7. Preparative Scale C–H Borylation



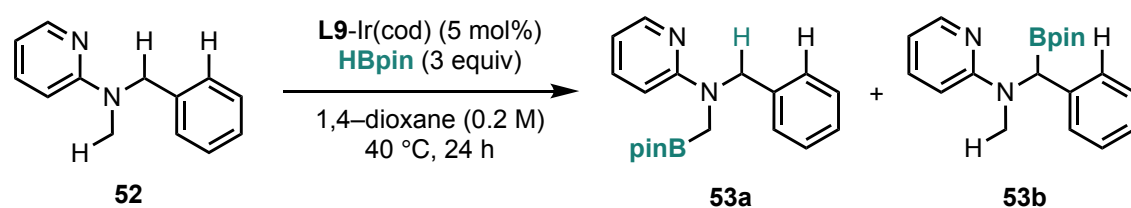
In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (16.4 mg, 0.0251 mmol) and **49a** (211.2 mg, 0.9995 mmol) in THF (1 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **HBpin** (255.9 mg, 2.000 mmol) in THF (1.6 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at room temperature for 63 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **50a** was determined to be >99% by $^1\text{H NMR}$ analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. To the crude residue was added THF (20 mL) and 3N NaOH (40 mL). 30% aqueous H_2O_2 (20 mL) was added dropwise to this mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 20 min. The reaction was quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 mL) and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexane (2:1) as an eluent to give the corresponding phenol **51a** (221.0 mg, 0.972 mmol, 97% isolated yield).

2-5. Intermolecular Chemoselective C–H Borylation



In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **47a** (14.7 mg, 0.0992 mmol), benzylamine **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (38.4 mg, 0.300 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath for 10 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **49a** (81%) and **50a** (8%) were determined by the ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

2-6. Intramolecular Chemoselective C–H Borylation



In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and *N*-benzyl-*N*-methylpyridin-2-amine (**52**, 19.8 mg, 0.0999 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (38.4 mg, 0.300 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The combined yield of **53a** and **53b** (59%, **53a/53b** = 90:10) was determined by the ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The residue was purified by PTLC deactivated with triethylamine using EtOAc as an eluent to give **53a** and **53b** as regioisomeric mixture (18.4 mg, 0.0567 mmol, 57% yield, **53a/53b** = 9:1). The spectroscopic data agreed with those in the literature reported.^{S20}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99–7.97 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.8, 7.0, 1.7 Hz, 0.1H, **53b**), 7.46 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.6 Hz, 0.9H, **53a**), 7.33–7.24 (m, 2.8H), 7.20–7.18 (m, 1.8H, **53a**), 7.15–7.11 (m, 0.2H, **53b**), 7.07–7.05 (m, 0.2H, **53b**), 6.57–6.53 (m, 0.2H, **53b**), 6.51–6.47 (m, 1.8H, **53a**), 4.52 (s, 1.8H, **53a**), 3.60 (s, 0.1H, **53b**), 2.81 (s, 0.3H, **53b**), 2.56 (s, 1.8H, **53a**), 1.22–1.21 (br, 12H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ 9.64 (br); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.1, 141.89 (**53b**), 141.85 (**53b**), 141.4 (**53a**), 139.6 (**53b**), 139.6 (**53a**), 136.0 (**53a**), 128.8 (**53a**), 127.81 (**53b**), 127.77 (**53b**),

127.5, 127.0 (53a), 125.3 (53b), 110.5 (53b), 110.2 (53a), 106.1 (53a), 105.6 (53b), 79.3, 52.0 (53a),
45.6 (53a), 32.3 (53b), 26.3 (53b), 25.9 (53a), 24.89 (53b), 24.80 (53a).

3. Single Crystal X-Ray Analyses

Single crystals suitable for X-ray analyses were grown by diffusing *n*-hexane into benzene solutions of **L9**-Ir(cod) and **L14**-Ir(cod) at room temperature under air.

Single crystal X-ray diffraction data for **L9**-Ir(cod) were collected using a XtaLAB Mini II diffractometer equipped with a Hybrid Pixel Array detector using graphite monochromatized Mo-K α (0.71073 Å) radiation. Single crystal X-ray diffraction data for **L14**-Ir(cod) was collected using a Rigaku XtaLAB Synergy diffractometer equipped with a HyPix-6000HE Hybrid Photon Counting (HPC) detector with graphite-monochromatized Mo-K α (0.71073 Å) radiation. X-ray crystal structures of **L9**-Ir(cod), **L9**-Rh(cod), and **L14**-Ir(cod) are shown in Figures S4-1 and S4-2. Details of the crystal data and the summaries of the intensity data collection parameters for **1a**-Ir(cod) and **1e**-Ir(cod) are listed in Tables S4-1 and S4-2.

Crystallographic data have been, deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre: Deposition code CCDC 2385264 [**1a**-Ir(cod)] and CCDC 2385266 [**1e**-Ir(cod)].

Table S4-1. Crystal data and data collection parameters of **L9-Ir(cod)**.

L9-Ir(cod) / CCDC 2385264	
Empirical formula	C ₃₆ H ₂₉ Ir
Formula weight	653.79
Temperature / K	169.99(10)
Crystal system	orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> /Å	9.2078(3)
<i>b</i> /Å	14.5079(4)
<i>c</i> /Å	19.1207(4)
<i>V</i> /Å ³	2554.25(12)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.700
μ / mm^{-1}	5.251
<i>F</i> (000)	1288.0
Crystal size / mm ³	0.15 × 0.08 × 0.07
Radiation	Mo-K α (0.71073 Å)
2 θ range for data collection/°	3.524 to 61.242
Index ranges	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -20 ≤ <i>k</i> ≤ 20, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 27
Reflections collected	60702
Independent reflections	7723 [<i>R</i> (int) = 0.0599, <i>R</i> (sigma) = 0.0494]
Data/restraints/parameters	7723 / 0 / 335
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.027
Final <i>R</i> indexes [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0340, <i>wR</i> ₂ = 0.0621
Final <i>R</i> indexes [all data]	<i>R</i> ₁ = 0.0459, <i>wR</i> ₂ = 0.0652
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.86 / -1.02
Flack parameter	0.479(11)

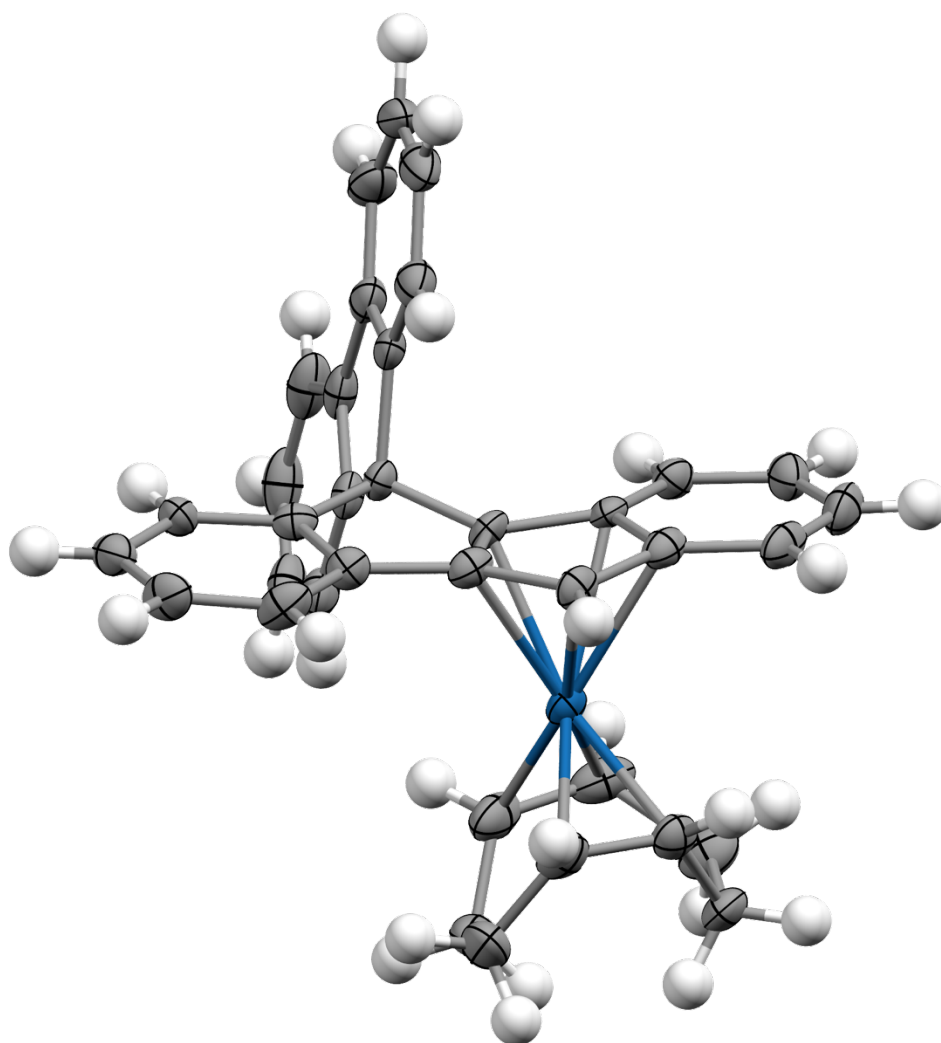


Figure S4-1. X-ray crystal structures of **L9-Ir(cod)** showing thermal ellipsoids at the 50% probability level.

Table S4-2. Crystal data and data collection parameters of L14-Ir(cod).

L14-Ir(cod) / CCDC 2385266	
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₃ Ir
Formula weight	503.62
Temperature / K	100.00(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	10.2454(2)
<i>b</i> /Å	21.9783(5)
<i>c</i> /Å	7.54200(10)
β /°	90.317(2)
<i>V</i> /Å ³	1698.25(6)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} /g cm ⁻³	1.970
μ / mm ⁻¹	7.865
<i>F</i> (000)	976.0
Crystal size / mm ³	0.08 × 0.06 × 0.02
Radiation	Mo-K α (0.71073 Å)
2 θ range for data collection/°	4.386 to 50.692
Index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 26, -9 ≤ <i>l</i> ≤ 8
Reflections collected	7896
Independent reflections	3015 [<i>R</i> (int) = 0.0175, <i>R</i> (sigma) = 0.0209]
Data/restraints/parameters	3015 / 0 / 226
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.092
Final <i>R</i> indexes [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0181, <i>wR</i> ₂ = 0.0435
Final <i>R</i> indexes [all data]	<i>R</i> ₁ = 0.0203, <i>wR</i> ₂ = 0.0440
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	2.01 / -1.01

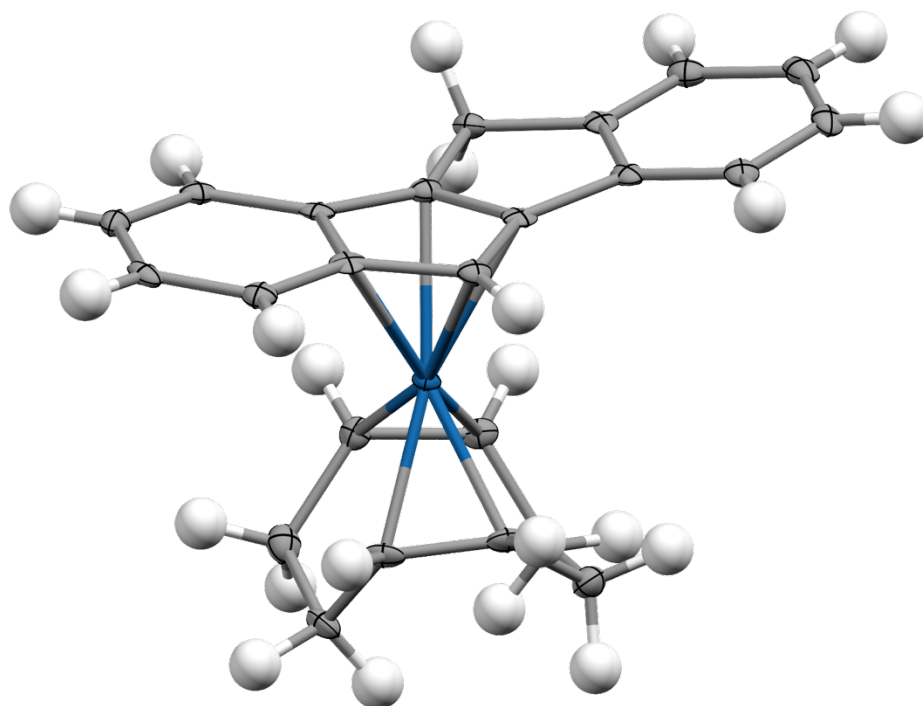
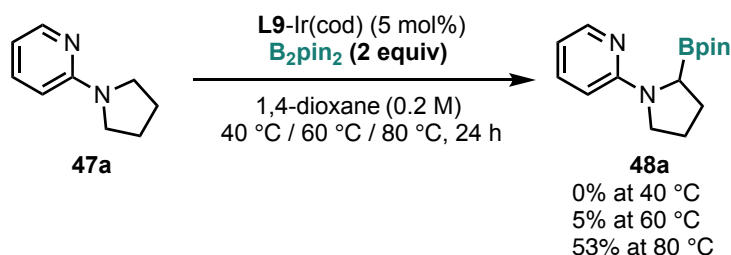


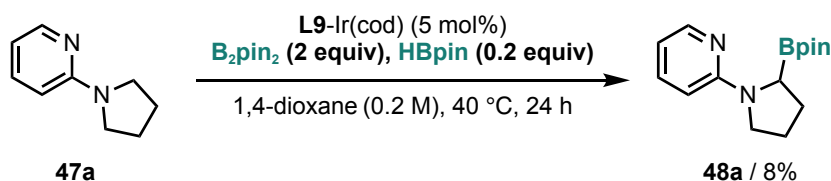
Figure S4-2. X-ray crystal structures of **L14-Ir(cod)** showing thermal ellipsoids at the 50% probability level.

4. Experimental Mechanistic Studies

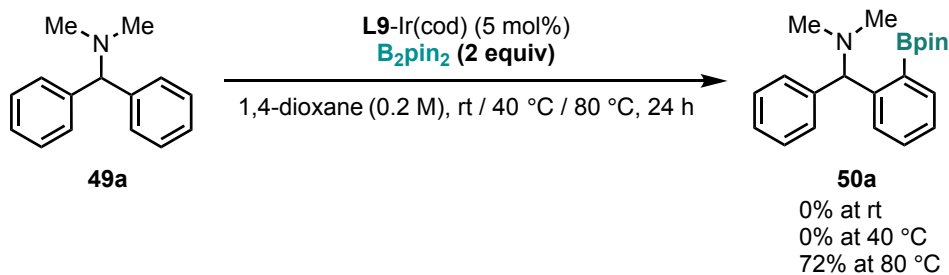
4-1. Role of HBpin: Identification of Reaction Intermediates



In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **47a** (14.7 mg, 0.0992 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **B₂pin₂** (50.9 mg, 0.200 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C, 60 °C and 80 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **48a** (0% at 40 °C, 5% at 60 °C, 53% at 80 °C) were determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

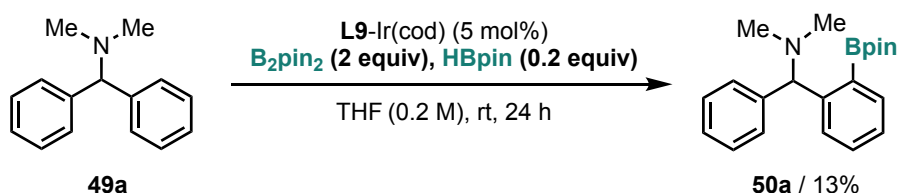


In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol), **47a** (14.7 mg, 0.0992 mmol), and **B₂pin₂** (50.9 mg, 0.200 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **HBpin** (2.6 mg, 0.0203 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **48a** (8%) was determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



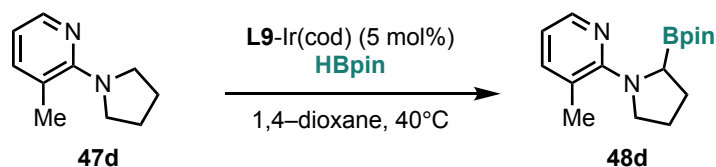
In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **B₂pin₂** (50.9

mg, 0.200 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt or 40 °C and 80 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **50a** (0% at rt, 0% at 40 °C, and 72% at 80 °C) were determined by ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol), **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol), and **B₂pin₂** (50.9 mg, 0.200 mmol) in THF (0.25 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **HBpin** (2.6 mg, 0.0203 mmol) in THF (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **50a** (13%) was determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

4-2. Experimental Rate Law Determination for C(sp³)-H borylation of **3d**



General procedure: In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **47d** in 1,4-dioxane (0.25 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **HBpin** in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **48d** were determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

¹H NMR spectra of the kinetics samples were acquired with an extended relaxation delay (10 s) to improve the integral integrity compared to the internal standard. The formation of the borylation product was quantified using the integration of the aryl peak of **48d** at 6.50 ppm and compared to the integration of the methylene peak of the 1,1,2,2-tetrachloroethane internal standard at 5.93 ppm.

4-2-1. Initial Reaction Rate vs. HBpin Concentration

The initial reaction rate was calculated according to the kinetic profile to be 4.58×10^{-4} (M/min) ([HBpin] = 0.400 M, Figure S4-3), 6.21×10^{-4} (M/min) ([HBpin] = 0.500 M, Figure S4-4), and 8.56×10^{-4} (M/min) ([HBpin] = 0.600 M, Figure S4-5).

(1) [HBpin] = 0.400 M (HBpin: 25.6 mg, 0.200 mmol, **47d**: 16.2 mg, 0.0999 mmol, 0.200 M)

time (min)	[48d] (M)
15	0.00341
20	0.00626
28	0.00944

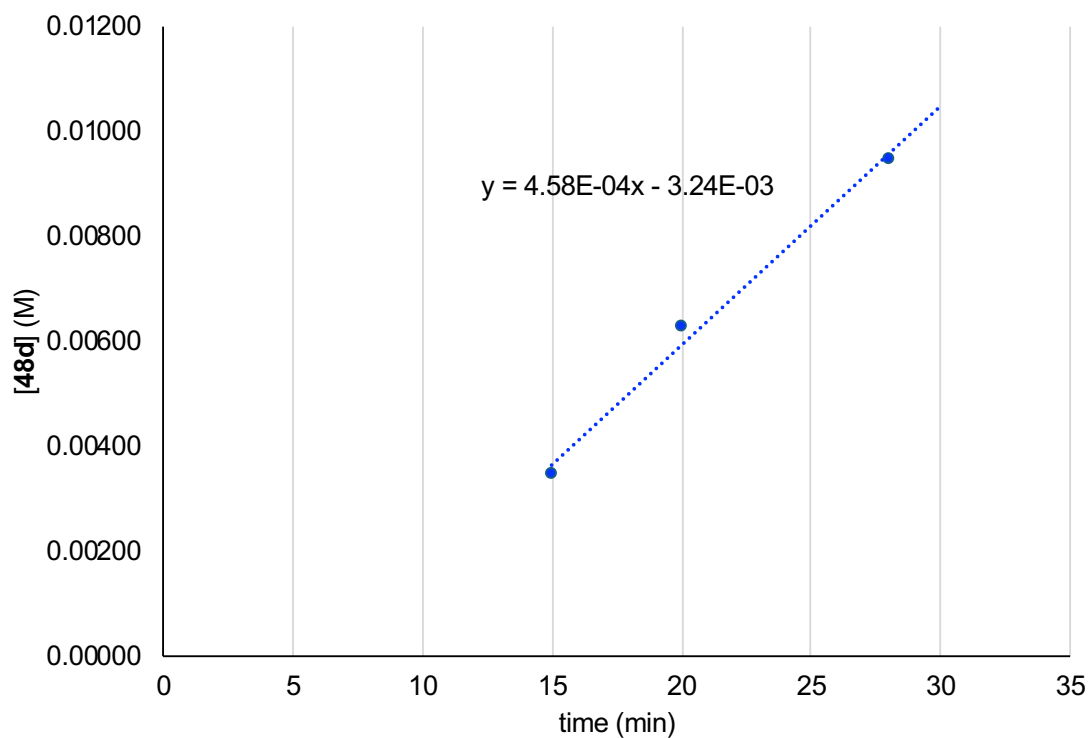


Figure S4-3. Reaction profile ([HBpin] = 0.400 M).

(2) [HBpin] = 0.500 M (HBpin: 32.0 mg, 0.250 mmol, **47d**: 16.2 mg, 0.0999 mmol, 0.200 M)

time (min)	[48d] (M)
15	0.00630
30	0.0156
35	0.0187

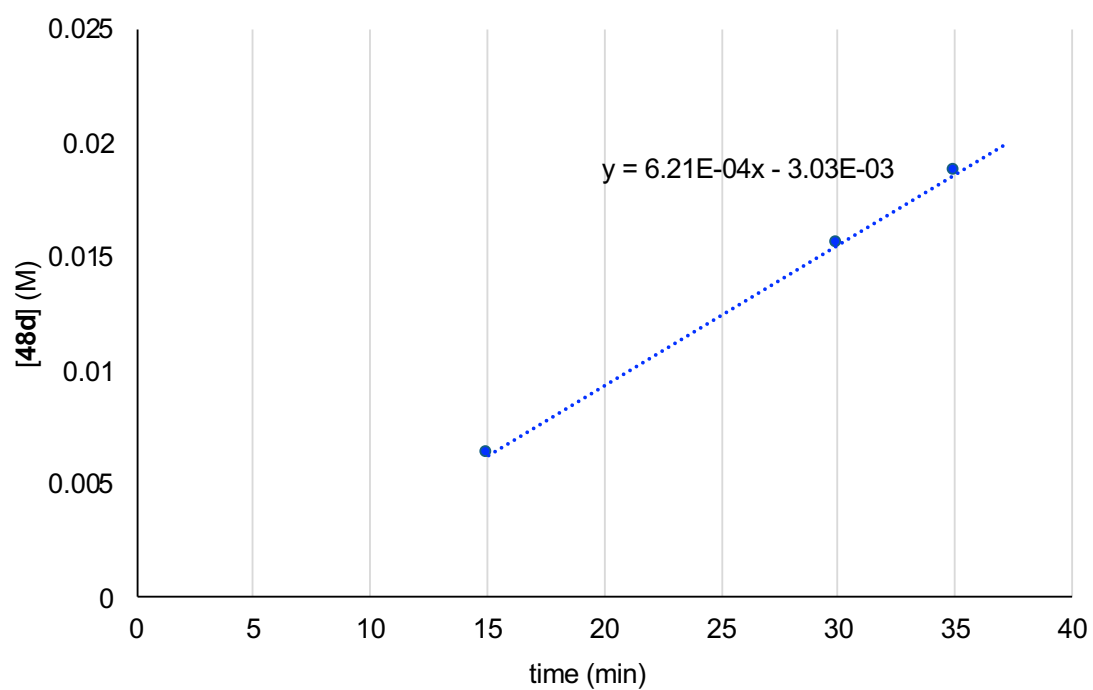


Figure S4-4. Reaction profile ([HBpin] = 0.500 M).

(3) [HBpin] = 0.600 M (HBpin: 38.4 mg, 0.300 mmol, **47d**: 16.2 mg, 0.0999 mmol, 0.200 M)

time (min)	[48d] (M)
15	0.00729
20	0.0118
35	0.0245

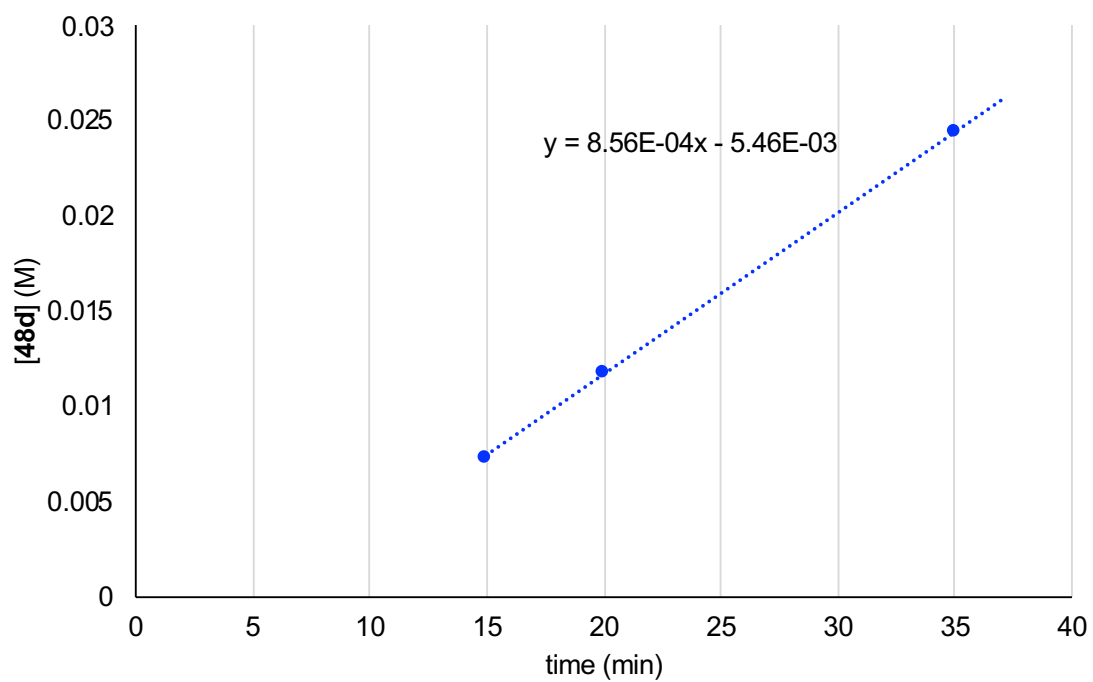


Figure S4-5. Reaction profile ([HBpin] = 0.600 M).

4-2-2. Reaction Order for HBpin

The reaction rates increased at a first-order dependence on the HBpin concentration, demonstrating that the rate law is first-order in HBpin (Figure S4-6). The reaction rate constant was calculated to be 1.99×10^{-3} (M/min) vs. HBpin concentration.

[HBpin] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.400	0.000458
0.500	0.000621
0.600	0.000856

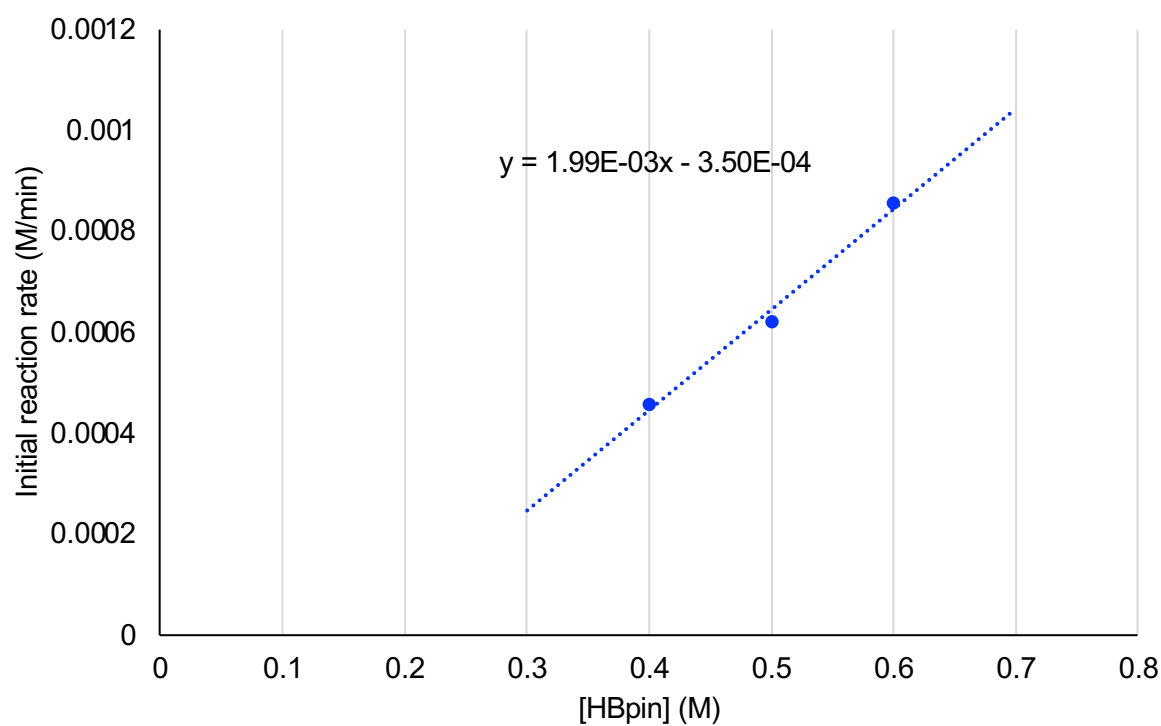


Figure S4-7. Reaction order for HBpin.

4-2-3. Initial Reaction Rate vs. 47d Concentration

The initial reaction rate was calculated according to the kinetic profile to be 7.10×10^{-4} (M/min) ($[47d] = 0.100$ M, Figure S4-8), 7.64×10^{-4} (M/min) ($[47d] = 0.150$ M, Figure S4-9), and 8.56×10^{-4} (M/min) ($[47d] = 0.200$ M, Figure S4-5).

(1) $[47d] = 0.100$ M (**47d**: 8.1 mg, 0.0499 mmol), HBpin (38.4 mg, 0.300 mmol, 0.600 M)

time (min)	[48d] (M)
15	0.00710
20	0.0111
45	0.0286

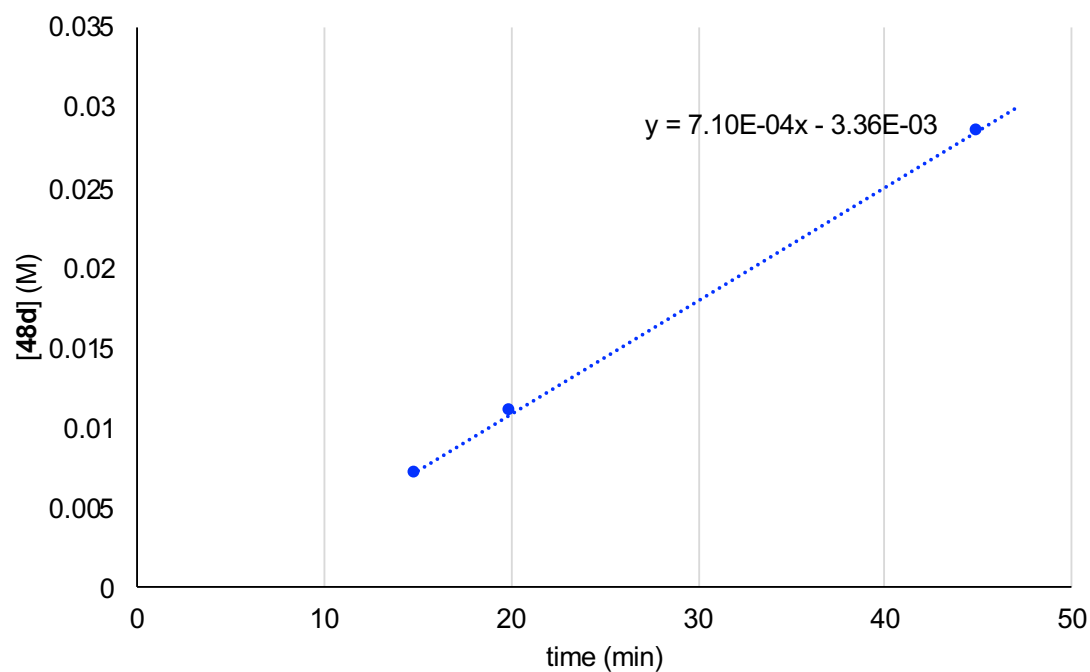


Figure S4-8. Reaction profile ($[47d] = 0.100$ M).

(2) [47d] = 0.150 M (47d: 12.2 mg, 0.0752 mmol), HBpin (38.4 mg, 0.300 mmol, 0.600 M)

time (min)	[48d] (M)
15	0.00623
20	0.0101
30	0.0182
45	0.0291

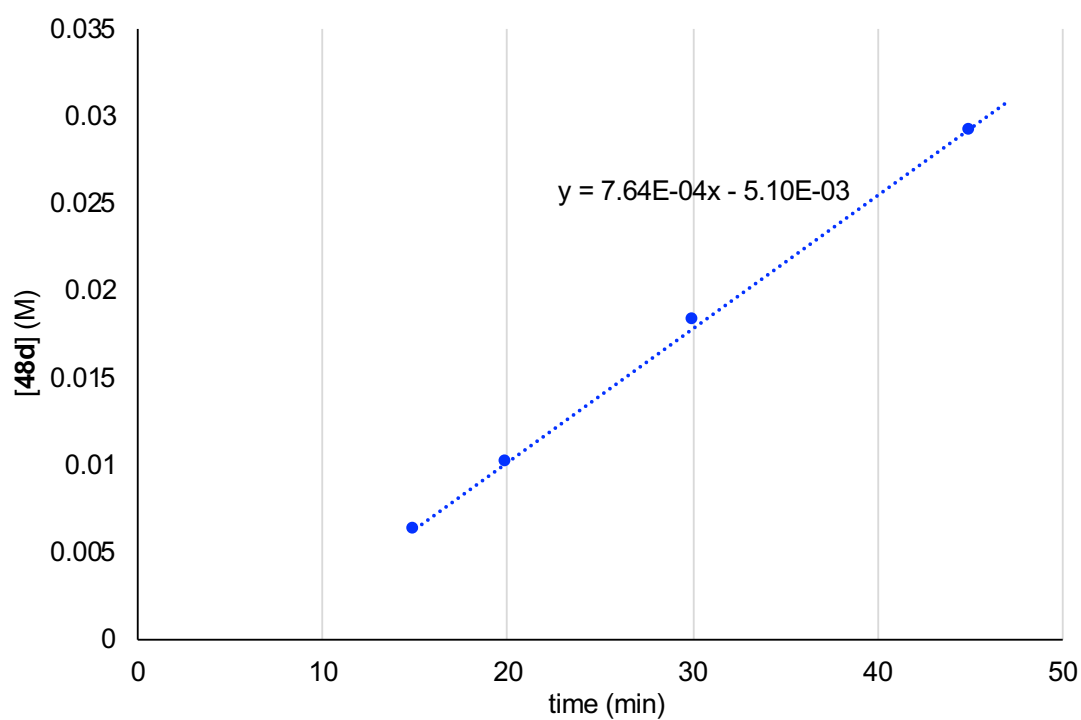


Figure S4-9. Reaction profile ([47d] = 0.150 M).

(3) [47d] = 0.200 M (47d: 16.2 mg, 0.0999 mmol), HBpin (38.4 mg, 0.300 mmol, 0.600 M)

This data is identical to Figure S4-5.

4-2-4. Reaction Order for 47d

The reaction rates increased at a first-order dependence on the **47d** concentration, demonstrating that the rate law is first-order in **47d** (Figure S4-16). The reaction rate constant was calculated to be 1.46×10^{-3} (M/min) vs. **47d** concentration.

[47d] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.100	0.000710
0.150	0.000764
0.200	0.000856

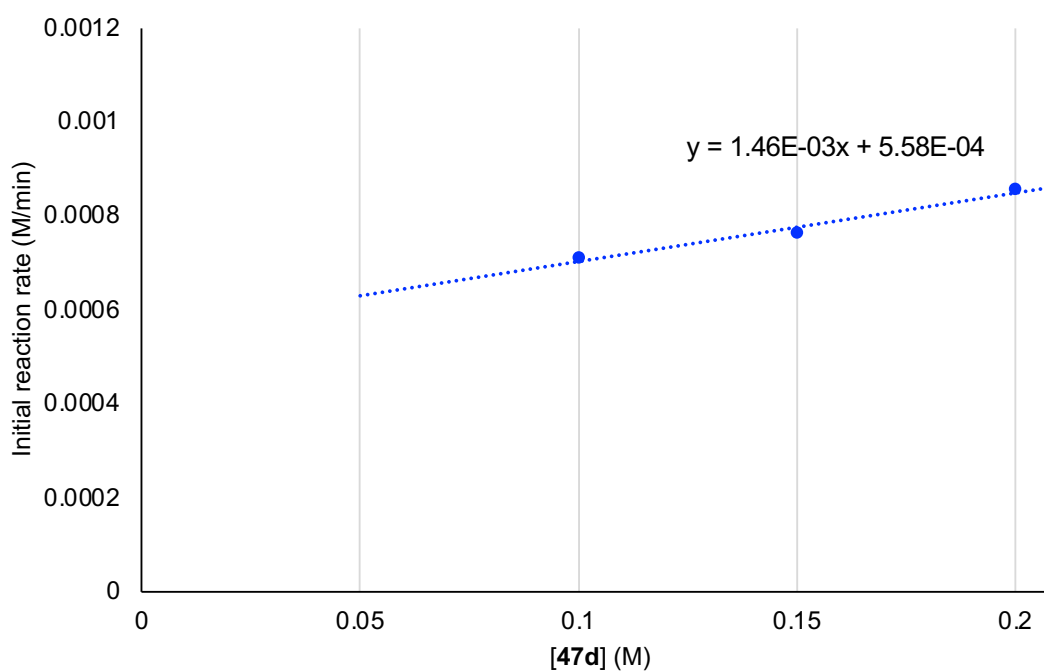


Figure S4-10. Reaction order for **47d**.

4-3. Reaction Profile for C(sp²)-H Borylation of 49a

In an Ar-filled glovebox, **L9**-Ir(cod) (3.3 mg, 0.0050 mmol) and *N,N*-dimethyl-1,1-diphenylmethanamine (**49a**, 21.1 mg, 0.0999 mmol) in THF (0.1 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol) in THF (0.16 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at room temperature for a specified reaction time. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **6a** were determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

In contrast to our previously reported **L9**-Rh(cod)-catalyzed C(sp²)-H borylation with B₂pin₂,^{S1} the induction period was absent in the kinetics profile of **L9**-Ir(cod)-catalyzed C(sp²)-H borylation with HBpin (Figure S4-10).

time (h)	50a (%)
0.25	2
0.5	5
0.75	7
1	12
1.5	22
2	27
4	64
6	96
10	99

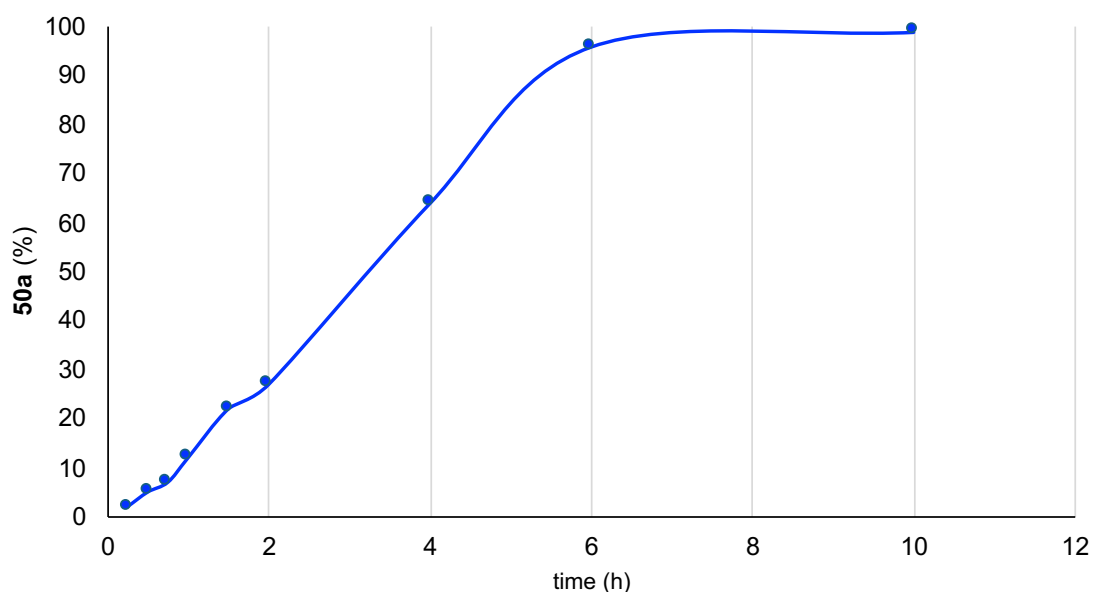


Figure S4-11. Reaction profile for **L9**-Ir(cod)-catalyzed C(sp²)-H borylation of **49a**.

4-4. Experiment Rate Law Determination for C(sp²)-H Borylation of **49a**

General procedure: In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **49a** in THF (0.10 mL) were added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin in THF (0.16 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt. At the target time, the resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **50a** were determined by ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

4-4-1. Initial Reaction Rate vs. HBpin Concentration

The initial reaction rate was calculated according to the kinetic profile to be 8.15×10^{-4} (M/min) ([HBpin] = 0.769 M, Figure S4-12), 1.06×10^{-3} (M/min) ([HBpin] = 0.962 M, Figure S4-13), and 1.19×10^{-3} (M/min) ([HBpin] = 1.15 M, Figure S4-14)

(1) [HBpin] = 0.769 M (HBpin: 25.6 mg, 0.200 mmol, **49a**: 21.1 mg, 0.0999 mmol, 0.384 M)

time (min)	[50a] (M)
15	0.00838
30	0.0209
45	0.0305
60	0.0460

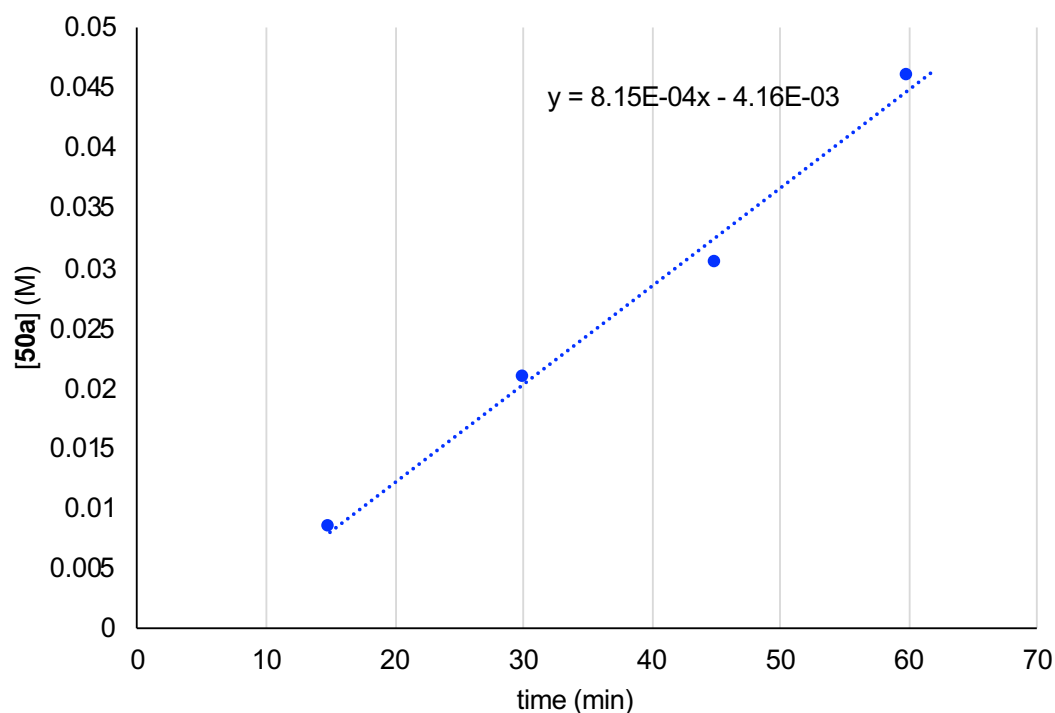


Figure S4-12. Reaction profile ([HBpin] = 0.769 M).

(2) [HBpin] = 0.962 M (HBpin: 32.0 mg, 0.250 mmol, **49a**: 21.1 mg, 0.0999 mmol, 0.384 M)

time (min)	[50a] (M)
15	0.00984
30	0.0198
45	0.0375
60	0.0567

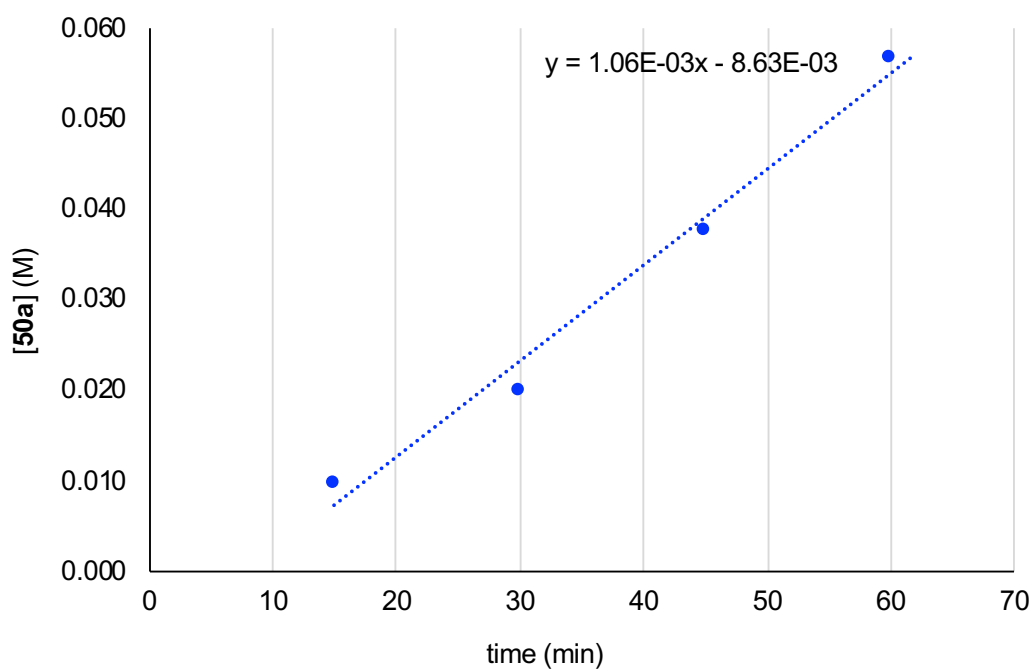


Figure S4-13. Reaction profile ([HBpin] = 0.962 M).

(3) [HBpin] = 1.15 M (HBpin: 38.4 mg, 0.300 mmol, **49a**: 21.1 mg, 0.0999 mmol, 0.384 M)

time (min)	[50a] (M)
15	0.00886
30	0.0292
45	0.0472
60	0.0626

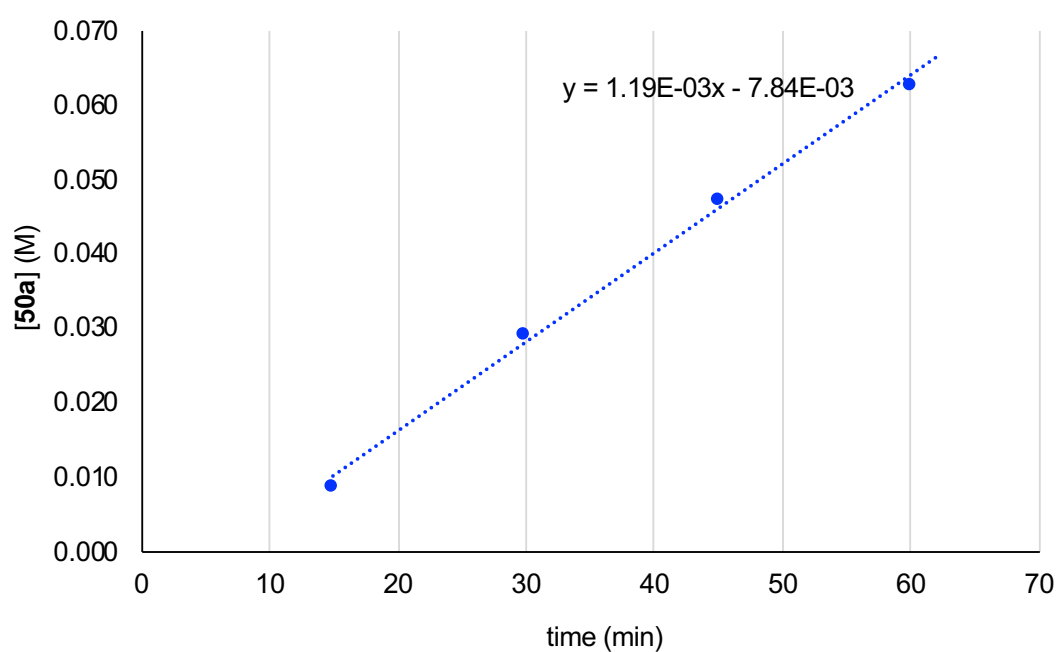


Figure S4-14. Reaction profile ([HBpin] = 1.15 M).

4-4-2. Reaction Order for HBpin

The reaction rates increased at a first-order dependence on the HBpin concentration, demonstrating that the rate law is first-order in HBpin (Figure S4-15). The reaction rate constant was calculated to be 1.02×10^{-3} (M/min) vs. HBpin concentration.

[HBpin] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.769	0.000815
0.962	0.00106
1.15	0.00119

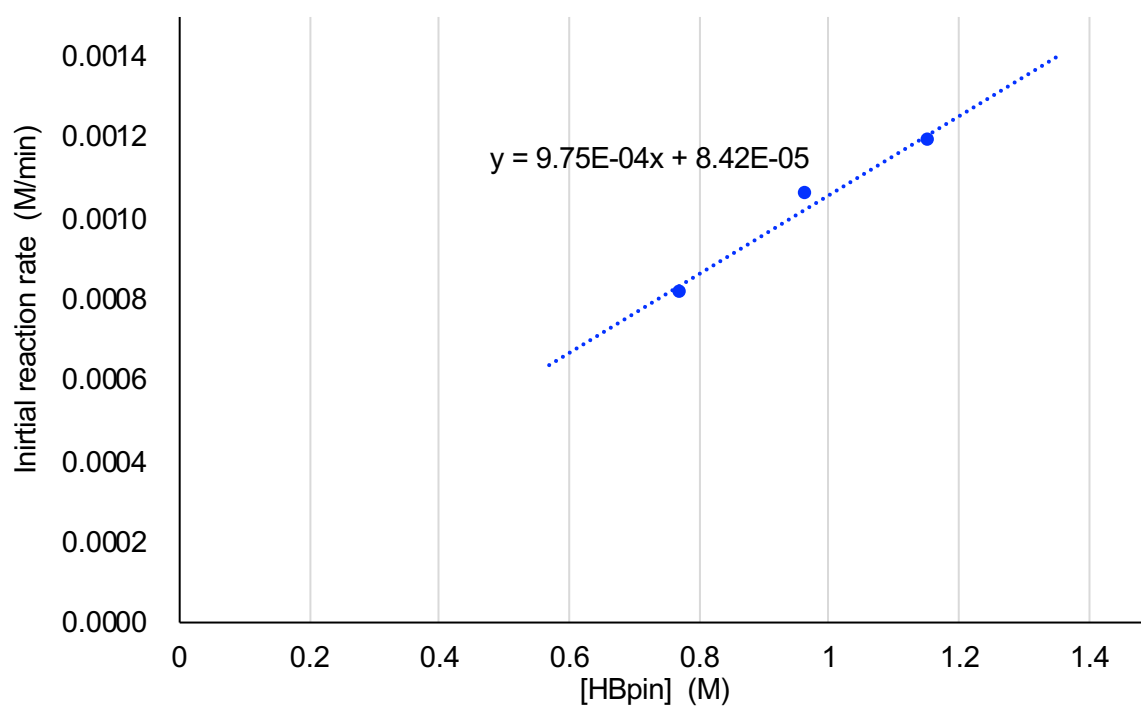


Figure S4-15. Reaction order for HBpin.

4-4-3. Initial Reaction Rate vs. 5a Concentration

Initial reaction rate was calculated according to the kinetic profile to be 8.15×10^{-4} ($[49a] = 0.384$ M, Figure S4-12), 1.20×10^{-3} (M/min) ($[49a] = 0.577$ M, Figure S4-16), and 1.49×10^{-3} (M/min) ($[49a] = 0.769$ M, Figure S4-17).

(1) $[49a] = 0.384$ M (HBpin: 25.6 mg, 0.200 mmol, **49a**: 21.1 mg, 0.0999 mmol, 0.384 M)

This data is identical to Figure S4-12.

(2) $[49a] = 0.577$ M (**49a**: 31.7 mg, 0.150 mmol, HBpin: 25.6 mg, 0.200 mmol, $[HBpin] = 0.769$ M)

time (min)	[50a] (M)
15	0.00775
30	0.0211
45	0.0365
60	0.0624

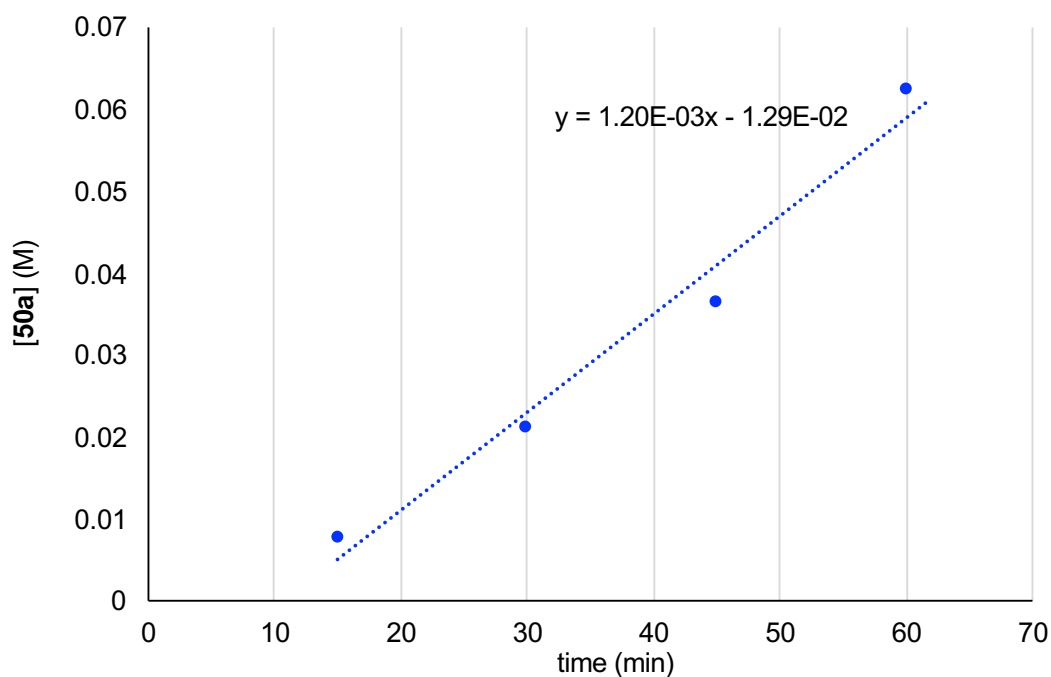


Figure S4-16. Reaction profile ($[49a] = 0.577$ M).

(3) $[5a] = 0.769 \text{ M}$ (**5a**: 42.2 mg, 0.200 mmol, HBpin: 25.6 mg, 0.20 mmol, $[\text{HBpin}] = 0.769 \text{ M}$)

time (min)	$[50a] \text{ (M)}$
15	0.00664
30	0.0219
45	0.0508
60	0.0713

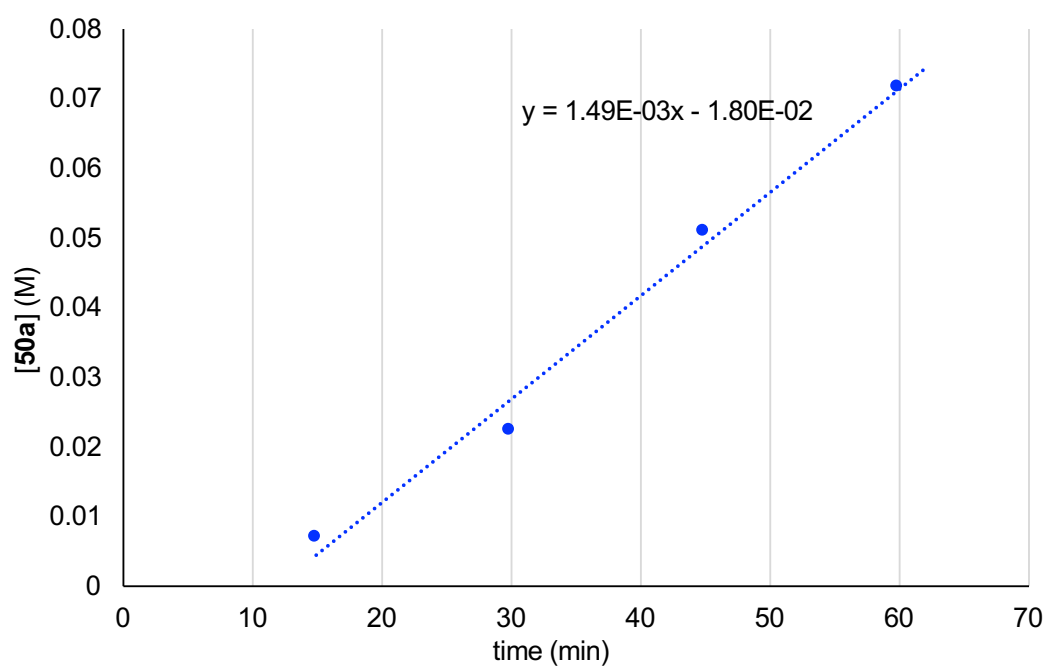


Figure S4-17. Reaction profile ($[49a] = 0.769 \text{ M}$).

4-4-4. Reaction Order for 49a

The reaction rates increased at a first-order dependence on the **49a** concentration, demonstrating that the rate law is first-order in **49a** (Figure S4-18). The reaction rate constant was calculated to be 1.76×10^{-3} (M/min) vs. **49a** concentration.

[49a] (M)	Initial reaction rate (M/min)
0.384	0.000815
0.577	0.00120
0.769	0.00149

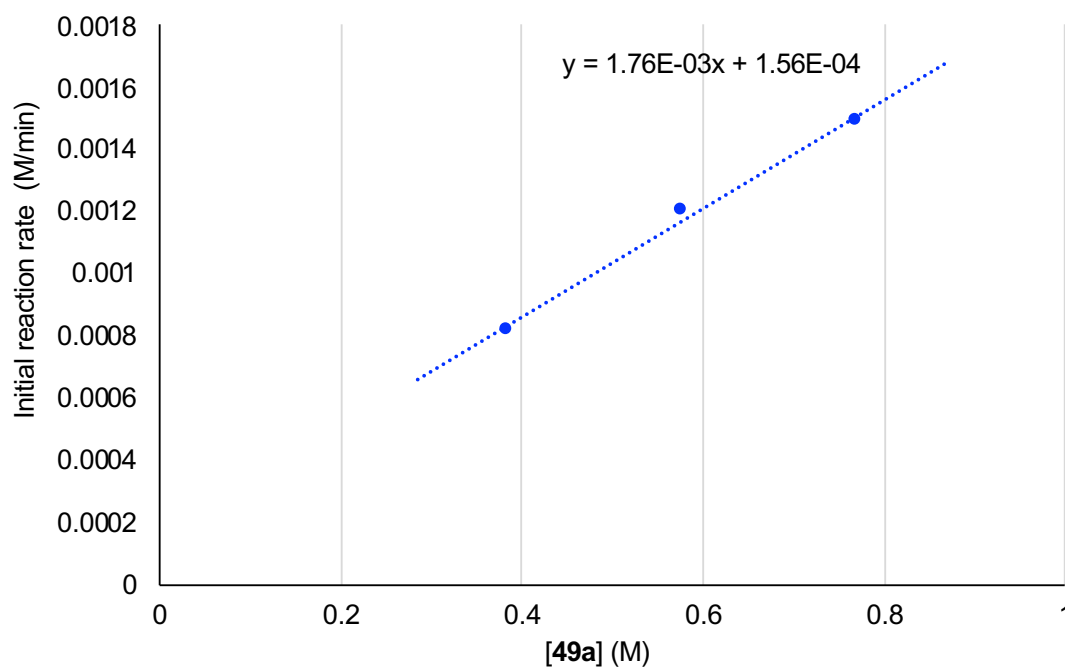
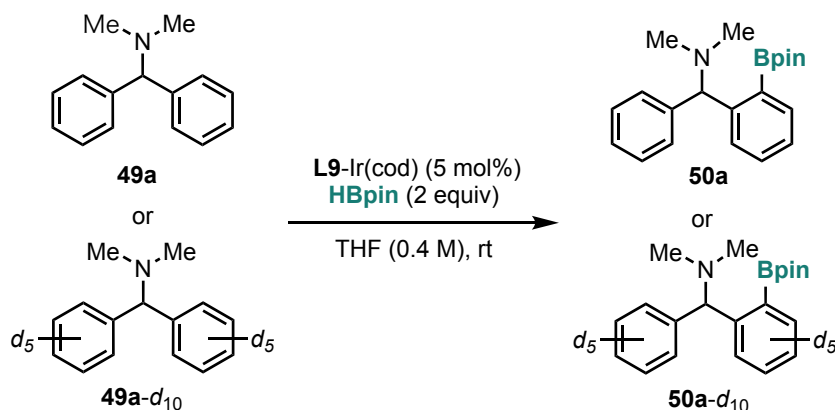


Figure S4-18. Reaction order for **49a**.

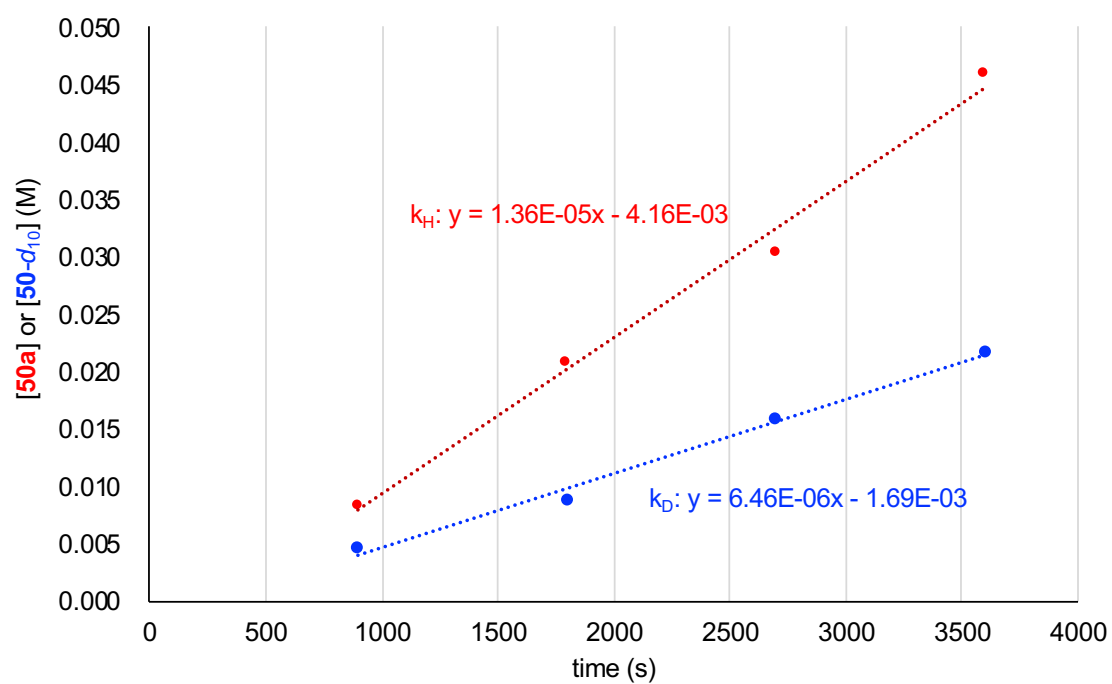
4-5. Substrate Kinetic Isotope Effect (KIE) Measurement



In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0050 mmol) and **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) or **49a-d₁₀** (22.1 mg, 0.0998 mmol) in THF (0.1 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of **HBpin** (25.6 mg, 0.200 mmol) in THF (0.16 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt for a specified reaction time. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yields of **50a** or **50a-d₁₀** were determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

We determined the kinetic isotope effect using readily prepared **49a-d₁₀** by the above experiment. A primary KIE of 2.1 (Figure S4-25), which is close to the values (2.4~2.9) of previously reported C(sp³)-H borylation reactions through Ir(III)(N-N)(Bpin)₃,^{S25} was observed between **49a** and **49a-d₁₀** conducted in separate vessels, suggesting that the rate-limiting step may involve the C-H bond activation step.

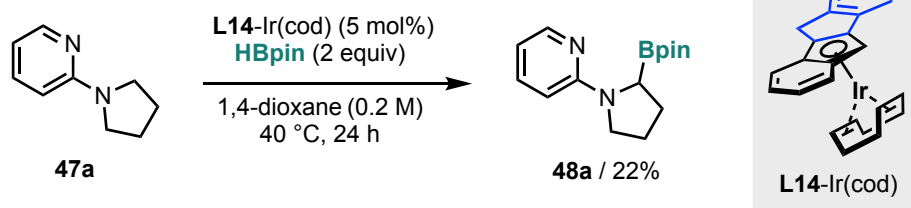
time (s)	[50a]	[50a-d ₈]
900	0.00838	0.00476
1800	0.0209	0.00890
2700	0.0305	0.0159
3600	0.0460	0.0218



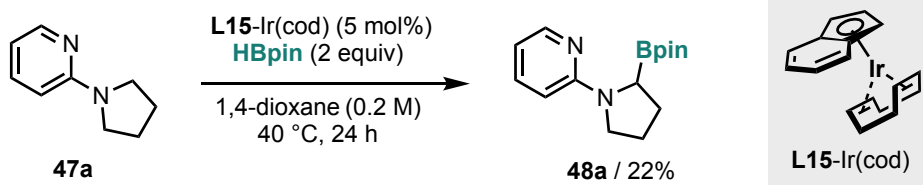
	Initial reaction rate (M/s)	KIE (k_H/k_D)
k_H	1.36×10^{-5}	2.1
k_D	6.46×10^{-6}	

Figure S4-19. Substrate kinetic isotope effect (KIE) measurement.

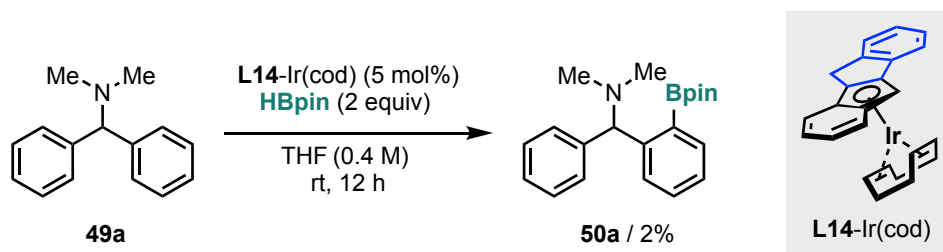
4-6. Role of Spiro-Fluorene Moiety on the Ligand



In an Ar-filled glovebox, **L14-Ir(cod)** (2.6 mg, 0.0052 mmol), **47a** (14.8 mg, 0.0999 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **48a** (22%) was determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

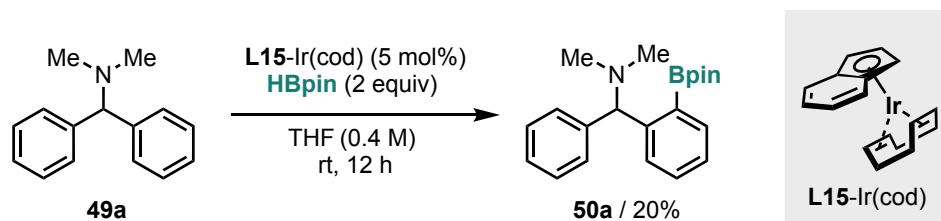


In an Ar-filled glovebox, **L15-Ir(cod)** (2.1 mg, 0.0051 mmol), **47a** (14.8 mg, 0.0999 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol) in 1,4-dioxane (0.25 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at 40 °C in an oil bath for 24 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **48a** (22%) was determined by the ¹H NMR analysis in CDCl₃ using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.



In an Ar-filled glovebox, **L14-Ir(cod)** (2.6 mg, 0.0052 mmol), **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) in THF (0.1 ml) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol) in THF (0.16 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and

evaporated *in vacuo*. The yield of **50a** (2%) was determined by the ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

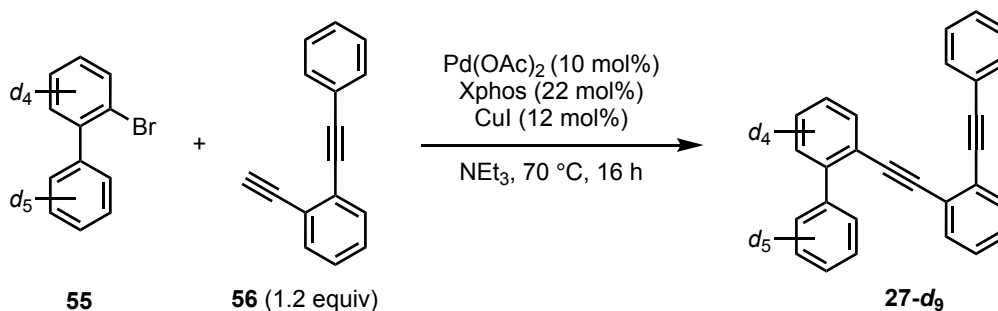


In an Ar-filled glovebox, **L15-Ir(cod)** (2.1 mg, 0.0051 mmol), **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) in THF (0.10 mL) was added to a Schlenk tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol) in THF (0.16 mL), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and evaporated *in vacuo*. The yield of **50a** (20%) was determined by the ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

4-7. Synthesis of Deuterated Ir(I) Complex **1a-d₈**-Ir(cod)

2-Bromo-1,1'-biphenyl-2',3,3',4,4',5,5',6,6'-*d*₉ (**55**)^{S26} and 1-ethynyl-2-(phenylethynyl)benzene (**56**)^{S1} were synthesized according to the literature procedures with 10 mmol scale.

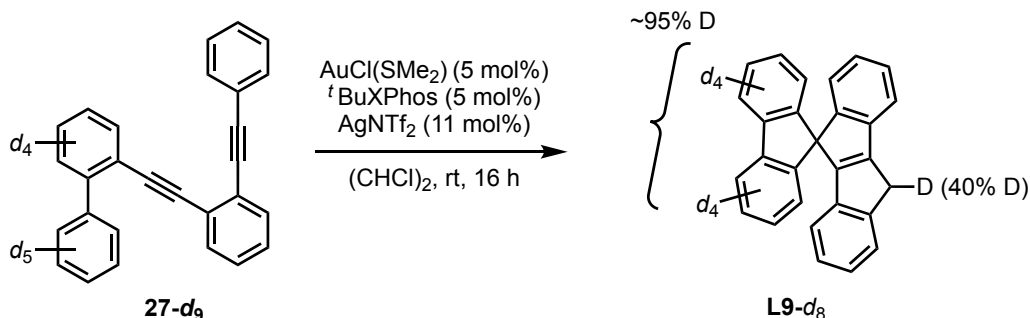
Synthesis of 2-((2-(phenylethynyl)phenyl)ethynyl)-1,1'-biphenyl-2',3,3',4,4',5,5',6,6'-*d*₉ (**27-d₉**)



To a mixture of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (113.2 mg, 0.504 mmol, 10 mol%), Xphos (510.0 mg, 1.07 mmol, 22 mol%), CuI (115.5 mg, 0.606 mmol, 12 mol%), and **55** (1.20 g, 4.95 mmol) was added NEt_3 (50 mL), and the mixture was deoxygenated by bubbling with N_2 for 15 min. To the mixture was added **56** (1.22 g, 6.03 mmol), and the mixture was stirred at 70 °C for 16 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel using *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (100:0 to 99:1) as an eluent to give **27-d₉** (784.3 mg, 2.15 mmol, 43 % yield) as an orange oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 7.71–7.70 (m, 0.11 residual H), 7.54–7.51 (m, 3H), 7.44 (s, 0.09 residual H), 7.41 (s, 0.08 residual H), 7.37–7.31 (m, 3H), 7.30–7.21 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): d 143.6, 140.1, 133.2, 131.9, 131.8, 131.7, 129.4–128.5 (m), 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6–126.5 (m), 126.0, 125.4, 123.3, 121.4, 93.33, 93.31, 91.0, 88.3; **HRMS (APCI)**: calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{10}\text{D}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.2046, found 364.2060.

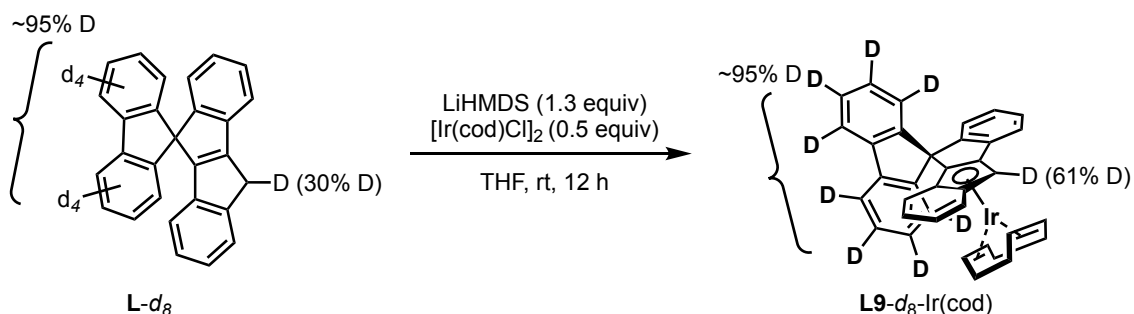
Synthesis of Deuterated Ligand: 10'-H-spiro[fluorene-9,5'-indeno[2,1-a]indene]-1,2,3,4,5,6,7,8-*d*₈ L9-*d*₈



A mixture of $\text{AuCl(SMe}_2\text{)}$ (0.0330 mg, 0.112 mmol) and tBuXphos (0.0486 g, 0.114 mmol) in (CH_2Cl_2) (3.0 mL) was stirred at room temperature for 10 min. To this mixture was added AgNTf_2 (90.3 mg, 0.233 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 min. To this mixture was added a solution of **27-*d*₉** (0.784 g, 2.16 mmol) in (CH_2Cl_2) (3.0 mL), and the mixture was stirred at rt for 16 h. The resulting mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel using n -hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 99:1$ to give **L9-*d*₈** (0.242 g, 0.668 mmol, 31% yield) as a pale-yellow solid.

M.p. 212.0–212.6 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (s, 0.1H residual H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37 (s, 0.11H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 0.1 residual H), 7.05 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.99 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 0.1H), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.82–3.80 (br, 1.2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.7 (t, $J = 6.1$ Hz), 153.3, 151.1 (d, $J = 1.8$ Hz), 147.1 (t, $J = 3.1$ Hz), 145.2, 142.0, 141.2 (t, $J = 1.4$ Hz), 139.1 (t, $J = 3.7$ Hz), 127.43, 127.6–126.9 (m), 126.5, 125.7, 124.6, 124.5, 123.4 (t, $J = 26.1$ Hz), 123.3, 119.7 (t, $J = 25.2$ Hz), 119.4, 118.9, 63.0, 33.0, 32.7 (t, $J = 19.9$ Hz); **HRMS (APCI)**: calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{11}\text{D}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1983, found 363.1981.

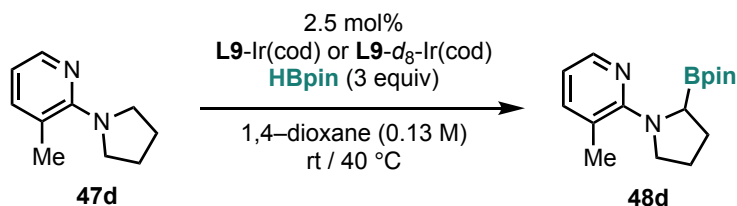
Synthesis of Deuterated Ir(I) Complex **L9-*d*₈-Ir(cod)**



In an Ar-filled glovebox, to a solution of **L9-*d*₈** (180.7 mg, 0.498 mmol) in THF (2.5 mL) was added LiHMDS (1.3M in THF) (0.50 mL, 0.65 mmol) at rt, and orange solution was stirred at rt for 10 min. To the reaction mixture was added a suspension of [Ir(cod)Cl]₂ (167.9 mg, 0.250 mmol) in THF (2.5 mL), and the mixture was stirred at rt for 12 h. The resulting mixture was diluted with THF (3 mL) and evaporated in *vacuo*. The residue was subjected to column chromatography on basic alumina using THF/*n*-hexane (1:1) followed by reprecipitation from THF/*n*-hexane gave the **L9-*d*₈-Ir(cod)** (231.1 mg, 0.349 mmol, 70% yield) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 0.05 residual H), 7.77 (s, 0.05 residual H), 7.64 (s, 0.06 residual H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 0.06H residual H), 6.75 (ddd, *J* = 8.5, 6.6, 1.0 Hz, 1H), 6.64–6.58 (m, 2H), 6.36 (s, 0.04H), 6.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 0.39 H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.05–3.01 (m, 2H), 1.92–1.73 (m, 4H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.46–1.37 (m, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 152.3, 148.8, 146.5, 142.2, 140.5, 137.4, 127.4, 126.6, 124.0, 123.9, 123.43, 123.39, 121.6, 120.3, 119.5–119.3 (m), 119.1, 112.2 (d, *J* = 4.2 Hz), 108.0 (d, *J* = 6.0 Hz), 102.0 (d, *J* = 4.1 Hz), 100.8 (d, *J* = 1.5 Hz), 62.3, 61.2, 55.7, 51.1, 33.6, 32.5; **HRMS (APCI):** calcd for C₃₆H₂₁D₉Ir⁺ [M+H]⁺ 664.25362, found 664.2540.

4-8. Ligand KIE Measurement



In an Ar-filled glovebox, **L9-Ir(cod)** (6.5 mg, 0.0099 mmol) or **L9-*d*₈-Ir(cod)** (6.6 mg, 0.0099 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzen (67.3 mg, 0.400 mmol), and a solution of **47d** (64.9 mg, 0.400 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) were added to a 13.5 mL screw cap vial, and the mixture was stirred at rt for 1 min. To the mixture was added HBpin (170 μ L, 1.18 mmol) using a microsyringe, and the mixture was stirred at rt for 1 min. This stock solution was added to a 25 mL Schlenk tube using a syringe (0.5 mL each), and the Schlenk tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The mixture was stirred at rt or 40 $^\circ$ C in an oil bath for a specified reaction time. At the target time, the resulting mixture was evaporated *in vacuo*. The yield of **48d** was determined by the ^1H NMR analysis in CDCl_3 using 1,3,5-trimethoxybenzen as an internal standard.

^1H NMR spectra of the kinetics samples were acquired with an extended relaxation delay (10 s) to improve the integral integrity compared to the internal standard. The formation of the borylation product was quantified using the integration of the aryl peak of **48d** at 6.48 ppm and compared to the integration of the aryl resonance of the 1,3,5-trimethoxybenzen internal standard at 6.09 ppm.

The ligand kinetic isotope effect (KIE) values were calculated according to the initial reaction rates (average of two runs, Figures S4-19–22) to be 0.90 at rt and 0.63 at 40 $^\circ$ C.

(1) Determination of Initial Reaction Rate k_H at rt

time (s)	[48d] 1st run	[48d] 2nd run
6600	0.00780	0.00793
8400	–	–
10200	0.0141	0.0145
12000	0.0196	–
13800	–	0.0220

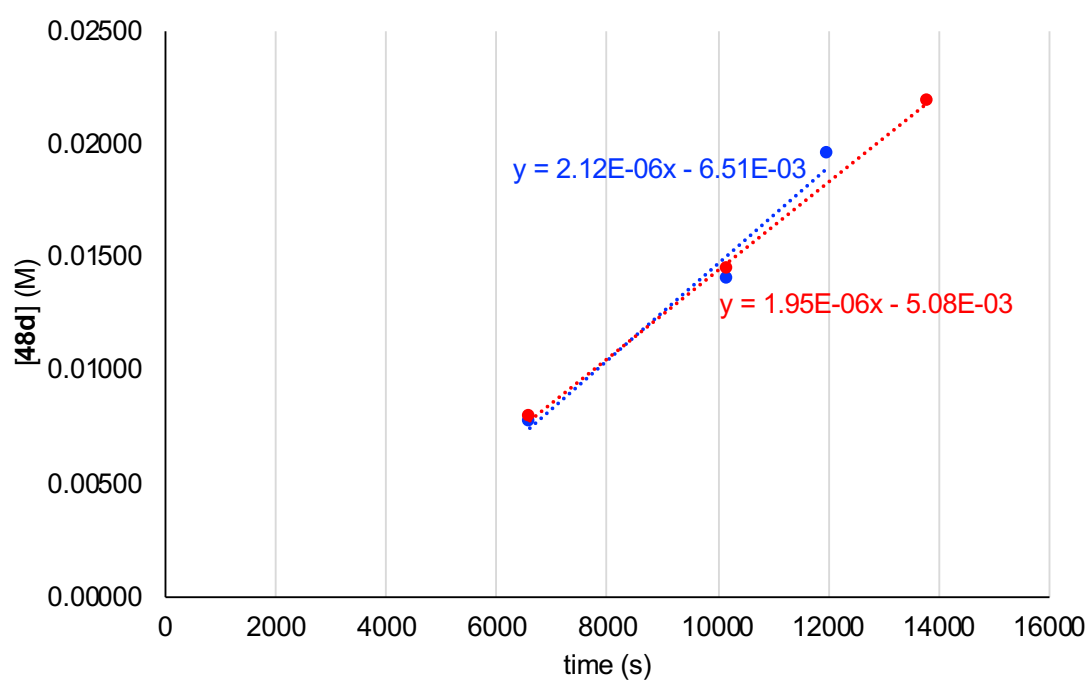


Figure S4-20. Reaction profile of borylation of **47d** with **L9-Ir(cod)** at rt (1st run: blue and 2nd run: red).

(2) Determination of Initial Reaction Rate k_D at rt

time (s)	[48d] 1st run (M)	[48d] 2nd run (M)
6600	0.00793	0.00727
8400	0.0115	0.0116
10200	0.0159	–
12000	0.0197	0.0203
13800	–	0.0238

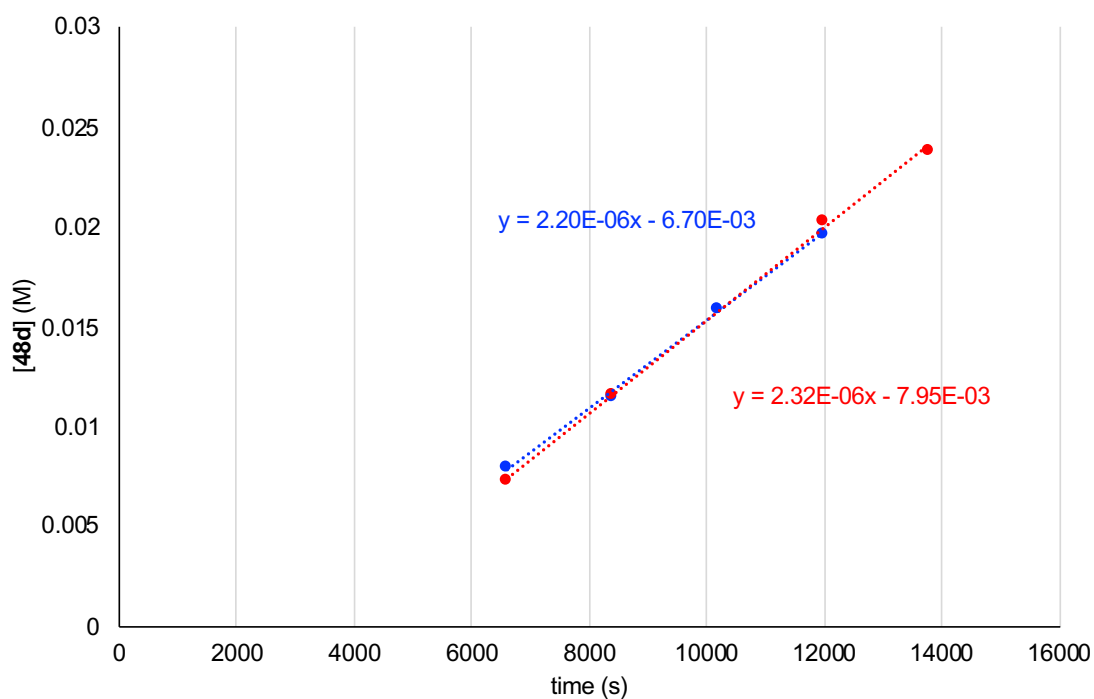


Figure S4-21. Reaction profile of borylation of **47d** with **L9-*d*₈-Ir(cod)** at rt (1st run: blue and 2nd run: red)

(3) Calculation of Ligand KIE Value at rt

	Initial reaction rate (M/s) (average of two runs)	KIE (k_H/k_D)
k_H	2.04×10^{-6}	0.90
k_D	2.26×10^{-6}	

(4) Determination of Initial Reaction Rate k_H at 40 °C

time (s)	[48d] 1st run (M)	[48d] 2nd run (M)
1150	–	0.00227
1200	0.00210	–
2400	0.00760	0.00670
3600	0.0111	–
4500	–	0.0148

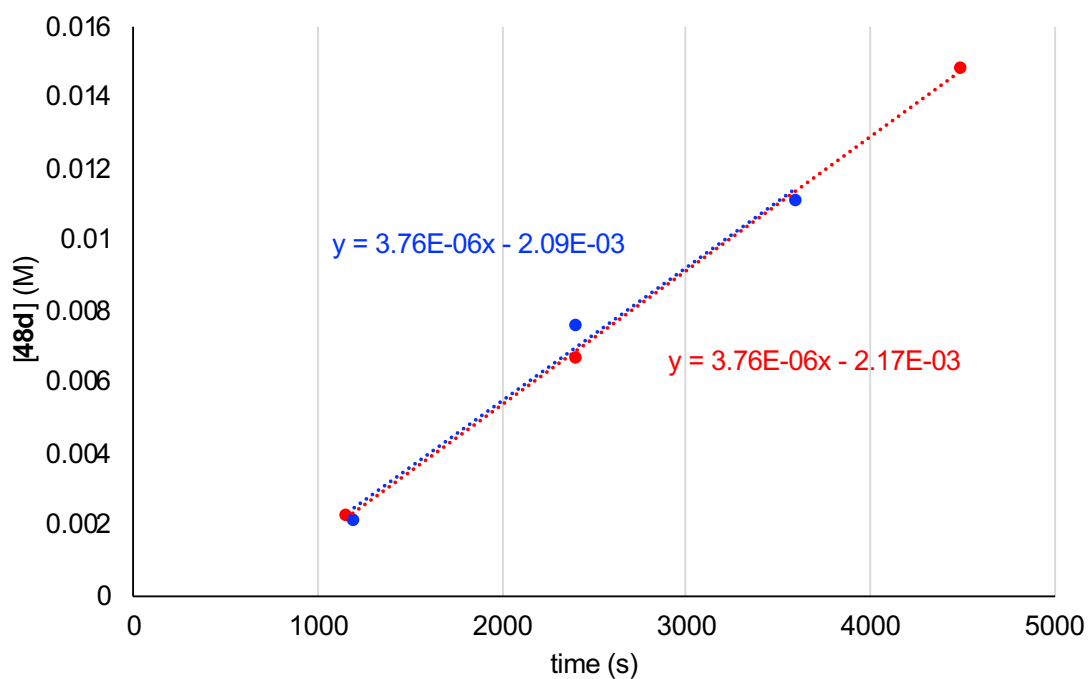


Figure S4-22. Reaction profile of borylation of **47d** with **L9-Ir(cod)** at 40 °C (1st run: blue and 2nd run: red)

(5) Determination of Initial Reaction Rate k_D at 40 °C

time (s)	[48d] 1st run	[48d] 2nd run
2400	0.00570	0.00607
3600	0.0130	0.0133
4500	0.0180	0.0185

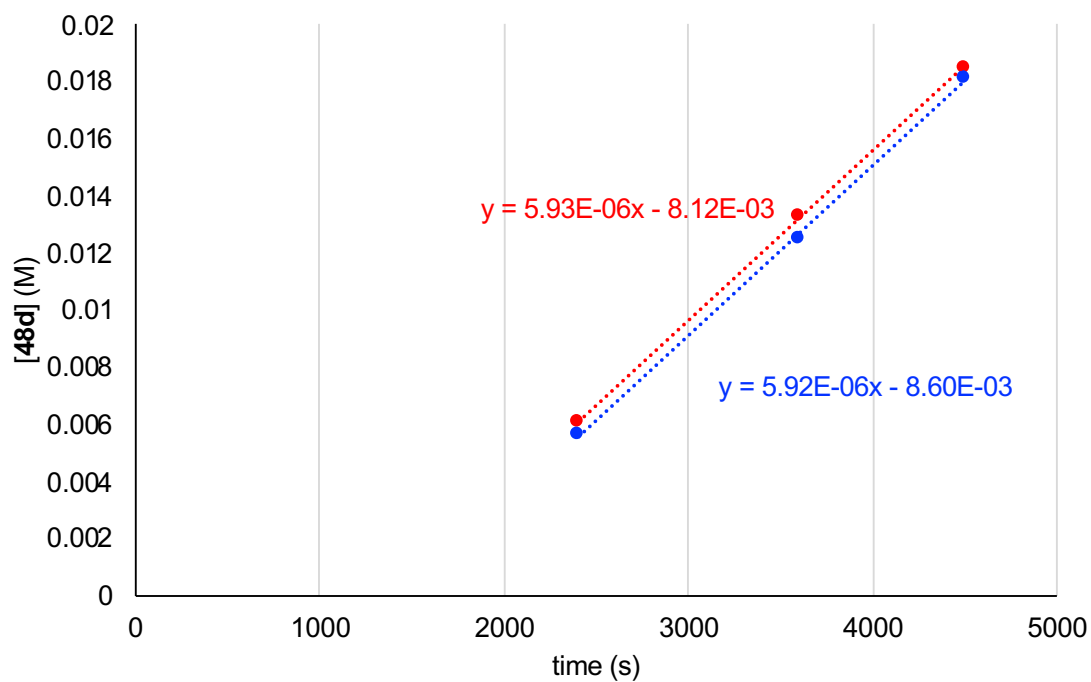


Figure S4-23. Reaction profile of borylation of **47d** with **L9-*d*₈-Ir(cod)** at 40 °C (1st run: blue and 2nd run: red)

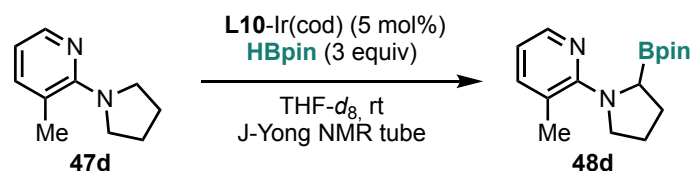
(6) Calculation of Ligand KIE Value at 40 °C

Table S4-3. Summary of Ligand KIE mesurment.

	Initial reaction rate (M/s) (average of two runs)	KIE (k_H/k_D)
k_H	3.76×10^{-6}	0.63
k_D	5.93×10^{-6}	

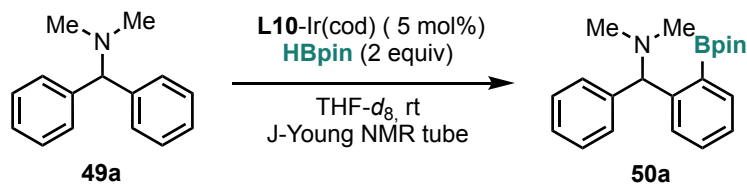
4-9. In-Situ-NMR Spectra

4-9-1. C(sp³)-H Borylation of 47a



In an Ar-filled glovebox, **L10-Ir(cod)** (3.4 mg, 0.0051 mmol) and **47d** (16.2 mg, 0.999 mmol) in THF-*d*₈ (0.6 mL) were added to a J-Young NMR tube. To the mixture was added a solution of HBpin (44 μL, 0.306 mmol), and the J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox. The reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy at rt for 36 h. Signals derived from the **L10-Ir(cod)** were observed in the ¹H NMR spectra, demonstrating that the resting state in the catalytic cycle is the **L10-Ir(cod)** complex. Signals attributed to the C-H boronated product (**48d**) were also identified in the ¹H NMR spectra, the intensity of which increased with time at the expense of the starting material signal.

4-9-2. C(sp²)-H Borylation of 5a



In an Ar-filled glovebox, **L10-Ir(cod)** (3.3 mg, 0.0049 mmol, 5 mol%) and **49a** (21.1 mg, 0.0999 mmol) in THF-*d*₈ (0.25 mL) were added to a J-Young NMR tube. To the mixture was added a solution of HBpin (25.6 mg, 0.200 mmol) in THF-*d*₈ (0.35 mL), and the J-Young NMR tube was capped and removed from the Ar-filled glovebox.

The reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy at rt for 2 h. Signals derived from the **1b-Ir(cod)** were observed in the ¹H NMR spectra, demonstrating that the resting state in the catalytic cycle is the **L10-Ir(cod)** complex. Signals attributed to the C-H boronated product (**50a**) were also identified in

the ^1H NMR spectra, the intensity of which increased with time at the expense of the starting material signal.

6. References

- [S1] Ouchi, S.; Inoue, T.; Nogami, J.; Nagashima, Y.; Tanaka, K. Design, synthesis and visible-light-induced non-radical reactions of dual-functional Rh catalysts. *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 535–547.
- [S2] Smits, D.; Audic, B.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Cramer, N. A β -Carbon elimination strategy for convenient in situ access to cyclopentadienyl metal complexes. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 7174–7179.
- [S3] Zhang, Yu.; Yang, X.; Yao, X.; Ma, D. CuI/DMPAO-Catalyzed N-Arylation of Acyclic Secondary Amines. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3056–3059.
- [S4] Xie, H.; Shao, Y. Gui, J.; Lan, J.; Liu, Z.; Ke, Z.; Deng, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. Co(II)-Catalyzed Regioselective Pyridine C–H Coupling with Diazoacetates. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3427–3430.
- [S5] Kumar Someswara Ashwathappa, P.; Higashi, T.; Desrosiers, V.; Omaña, A. A.; Fontaine, F.-G. Metal-Free Directed Site-Selective Csp^3 -H Borylation of Saturated Cyclic Amines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202309295.
- [S6] Koniarczyk, J. L.; Hesk, D.; Overgard, A.; Davies, I. W.; McNally, A. A General Strategy for Site-Selective Incorporation of Deuterium and Tritium into Pyridines, Diazines, and Pharmaceuticals. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1990–1993.
- [S7] Pollice, R.; Dastbaravardeh, N.; Marquise, N.; Mihovilovic, M. D.; Schnürch, M. Mechanistic and Kinetic Studies of the Direct Alkylation of Benzylic Amines: A Formal $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H Activation Proceeds Actually via a $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H Activation Pathway. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 587–595.
- [S8] Han, D.; Li, S.; Xia, S.; Su, M.; Jin, J. Nickel-Catalyzed Amination of (Hetero)aryl Halides Facilitated by a Catalytic Pyridinium Additive. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12349–12354.
- [S9] Schwarz, M. C.; Dastbaravardeh, N.; Kirchner, K.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. First selective direct mono-arylation of piperidines using ruthenium-catalyzed C–H activation. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 539–552.
- [S10] Bhujabal, Y. B.; Vadagaonkar, K. S.; Gholap, A.; Sanghvi, Y. S.; Dandela, R.; Kapdi, A. R. HFIP Promoted Low-Temperature $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ of Chloroheteroarenes Using Thiols and Amines. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15343–15354.
- [S11] Hoque, M. E.; Hassan, M. M. M.; Chattopadhyay, B. Remarkably Efficient Iridium Catalysts for Directed $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H and $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H Borylation of Diverse Classes of Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5022–5037.
- [S12] Zou, X.; Zhao, H.; Li, Y.; Gao, Q.; Ke, Z.; Xu, S. Chiral Bidentate Boryl Ligand Enabled Iridium-Catalyzed Asymmetric $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H Borylation of Diarylmethylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5334–5342.

- [S13] Tomashenko, O.; Sokolov, V.; Tomashevskiy, A.; Buchholz, H. A.; Welz-Biermann, U.; Chaplinski, V.; de Meijere, A. Synthesis of Tertiary *sec*-Alkylamines by the Addition of Grignard Reagents to *N,N*-Dialkylformamides Mediated by $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ and Me_3SiCl . *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *30*, 5107–5111.
- [S14] Mu, Q.-C.; Nie, Y.-X.; Bai, X.-F.; Chen, J.; Yang, L.; Xu, Z.; Li, L.; Xia, C.-G.; Xu, L.-W. Tertiary amine-directed and involved carbonylative cyclizations through Pd/Cu-cocatalyzed multiple C–X (X = H or N) bond cleavage. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9292–9301.
- [S15] Murai, T.; Ui, K.; Narengerile. Sequential Addition Reactions of Two Molecules of Grignard Reagents to Thioformamides. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5703–5706.
- [S16] Heinz, C.; Lutz, J. P.; Simmons, E. M.; Miller, M. M.; Ewing, W. R.; Doyle, A. G. Ni-Catalyzed Carbon–Carbon Bond-Forming Reductive Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2292–2300.
- [S17] Le Gall, E.; Haurena, C.; Sengmany, S.; Martens, T.; Troupel, M. Three-Component Synthesis of α -Branched Amines under Barbier-like Conditions. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7970–7973.
- [S18] Larson, G. L.; Fry, J. L. *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*; Wiley, 2008.
- [S19] Borys, A. M.; Gil-Negrete, J. M.; Hevia, E. Atom-efficient transition-metal-free arylation of *N,O*-acetals using diarylzinc reagents through Zn/Zn cooperativity. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8905–8908.
- [S20] Sarkar, S. D.; Kumar, N. Y. P.; Ackermann, L. Ruthenium(II) Biscarboxylate-Catalyzed Borylations of $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ and $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ Bonds. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 84–87.
- [S21] He, Y.; Huang, L.; Xie, L.; Liu, P.; Wei, Q.; Mao, F.; Zhang, X.; Huang, J.; Chen, S.; Huang, C. Palladium-Catalyzed C–H Bond Functionalization Reactions Using Phosphate/Sulfonate Hypervalent Iodine Reagents. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10088–10101.
- [S22] (a) Roering, A. J.; Hale, L. V. A.; Squier, P. A.; Ringgold, M. A.; Wiederspan, E. R.; Clark, T. B. Iridium-Catalyzed, Substrate-Directed C–H Borylation Reactions of Benzylic Amines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3558–3561. (b) Wang, G.; Liu, L.; Wang, H.; Ding, Y.-S.; Zhou, J.; Mao, S.; Li, P. N,B-Bidentate Boryl Ligand-Supported Iridium Catalyst for Efficient Functional-Group-Directed C–H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 91–94.
- [S23] Deb, M. L.; Dey, S. S.; Bento, I.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. Copper-Catalyzed Regioselective Intramolecular Oxidative α -Functionalization of Tertiary Amines: An Efficient Synthesis of Dihydro-1,3-Oxazines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9791–9795.
- [S24] Liu, Y.; Wang, L.; Sui, Y.; Yu, J. Solvent-free Synthesis of Alkylaminophenols via Petasis Boronic Mannich Reaction in One Pot without Catalysts. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2039–2044.
- [S25] (a) Larsen, M. A.; Wilson, C. V.; Hartwig, J. F. Iridium-Catalyzed Borylation of Primary Benzylic C–H Bonds without a Directing Group: Scope, Mechanism, and Origins of Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8633–8643. (b) Li, Q.; Liskey, C. W.; Hartwig, J. F. Regioselective

- Borylation of the C–H Bonds in Alkylamines and Alkyl Ethers. Observation and Origin of High Reactivity of Primary C–H Bonds Beta to Nitrogen and Oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8755–8765.
- [S26] Jin, Y.; Ramadoss, B.; Asako, S.; Ilies, L. Noncovalent interaction with a spirobipyridine ligand enables efficient iridium-catalyzed C–H activation. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2886.
- [S27] Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [S28] Zhao, Y.; Truhlar, D. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [S29] (a) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650. (b) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639. (c) Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265.
- [S30] (a) Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H. *Theor. Chim. Acta.* **1990**, *77*, 123. (b) Martin, J. M. L.; Sundermann, A. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3408.
- [S31] (a) Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Over-view of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094. (b) Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
- [S32] Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Landis, C. R.; Weinhold, F. *NBO 6.0.*, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 2013.

第 5 章

総括

以下に本論文を総括する。本論文は可視光および非共有結合性相互作用を利用する C–O、C–C および C–B 形成反応の開発について述べたものである。

第 1 章 序論において、本研究の背景と課題について述べた。1-2 節では光反応のメカニズムや、近年の研究例および課題について概説した。既存の光反応において、二元触媒系を用いる光反応が数多く報告されているのに対し、単一遷移金属触媒による光反応は報告例が乏しいことを述べた。1-3 節では、非共有結合性相互作用のメカニズム、近年の研究例および課題について概説した。非共有結合性相互作用のうち安定化相互作用の最も小さな CH/ π 相互作用を利用した触媒反応が開発されてきたが、 π 共役系における CH/ π 相互作用を足がかりとして、 π 共役系に隣接する C(sp³)–H 官能基化反応を促進する反応は報告されていないことを述べた。

第 2 章では「4-ホスフィノアクリジン配位子を有する Pd 触媒を用いるハロゲン化アリールとカルボン酸による可視光駆動型 C–O クロスカップリング反応の開発」を行うことで、可視光を吸収できる新たな遷移金属触媒と、単一遷移金属触媒による可視光駆動型反応を実現した。従来の遷移金属触媒による光反応は、遷移金属触媒と光増感剤を用いる二元触媒系を用いるものがほとんどである。一方で、単一遷移金属触媒を用いる可視光駆動型反応は徐々に報告されているが、適用できる合成反応が未だ少ない。そこで、本研究では可視光を吸収できる新たな有機配位子を開発することを鍵とし、単一の遷移金属触媒による新たな可視光駆動有機合成反応を実現した。さらに、詳細な反応機構解析を行うことで、配位子設計の優位性を明らかにし、光反応における触媒設計指針を確立できたと考えている。

著者は、可視光を高効率的に吸収できるアクリジン骨格に着目し、4-ホスフィノアクリジン配位子を設計した (Figure 5.1)。この配位子を Pd 触媒とともに用いることで、ハロゲン化アリールとカルボン酸による可視光駆動型 C–O クロスカップリングを促進できることを見出し、本配位子および触媒設計の意義を示した。

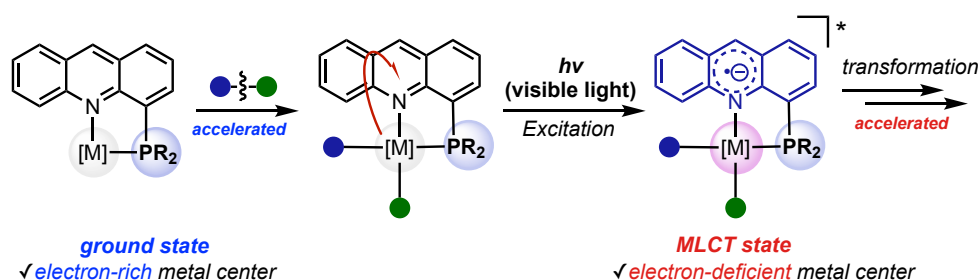


Figure 5.1. Concept and design of 4-phosphinoacridine ligand.

基質適用範囲の検討の結果、従来の触媒系では適用できない塩化アリールに対して、クロスカップリング反応が進行し、新たな触媒的 C–O クロスカップリング反応を確立することができた。加えて、 π 拡張した 4-ホスフィノのベンゾアクリジン配位子を用いることで、緑

色または赤色光を用いた反応開発が可能であることも見出し、これはアクリジン骨格の優位性を強く示すものと考えている。

本反応が青色光照射下で促進される理由を明らかにすることで、触媒設計意義を示すことができると考え、実験および理論計算の両面から反応機構解析を行った。まず、Pd(II) 中間体の単離および触媒反応の系中観測から、アリールエステルの還元的脱離が律速段階であることを実験的に確認し、この還元的脱離が Pd(II) から進行する非常に稀な例であることを明らかにした。Pd(II) 中間体に対して、分光測定、電気化学測定および理論計算による反応機構解析を行うことで、還元的脱離におけるアクリジン配位子設計の妥当性を明らかにした。すなわち、還元的脱離の遷移状態において Pd 中心からアクリジン配位子へ電荷移動することで MLCT 性を帯び (Figure 5.2)、電子不足な Pd 中心が形成されるため還元的脱離が促進されていると結論付けることができた。

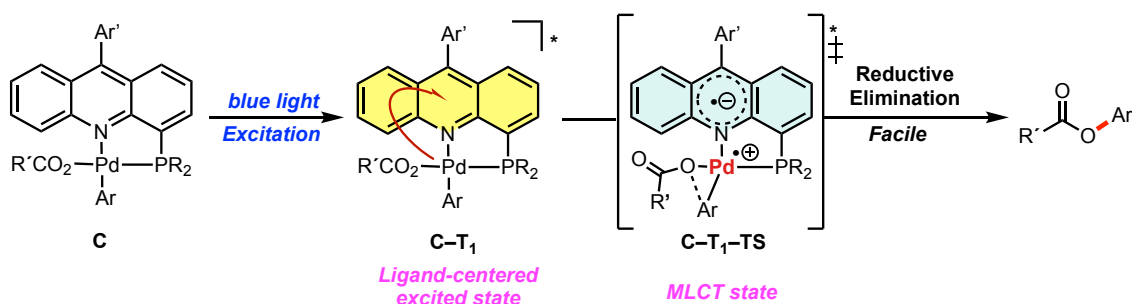


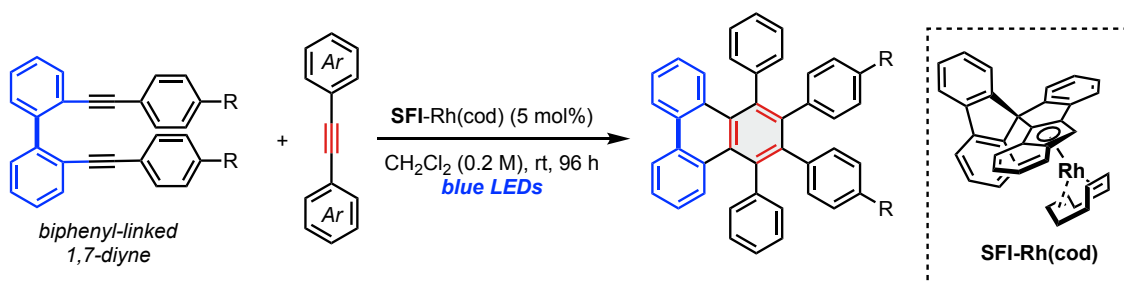
Figure 5.2. Proposed reaction mechanism of C–O cross-coupling catalyzed by Pd-phosphinoacridine ligand system.

以上の研究では、可視光を吸収できる配位子および遷移金属錯体触媒を創出することで、単一遷移金属触媒を用いた可視光駆動型反応を実現した。遷移金属錯体を光増感剤共存下、光照射することでアリールエステルの還元的脱離を促進する触媒系は既に知られているが、本触媒反応系では従来の二元触媒系を必要としていた光反応を、単一遷移金属触媒を用いて実現することができた。これは近年、徐々に報告されはじめている単一遷移金属触媒による可視光駆動型反応を用いた分子変換の幅を大きく拡大するものと考えている。

第3章では、「Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する Rh(I) 触媒を用いる 1,7-ジインと内部アルキンの可視光駆動型 [2+2+2] 付加環化反応の開発」を行い、単一遷移金属触媒による新たな光反応を開拓した。著者は、当研究室で見出されていた SFI-Rh(cod) 錯体の新たな機能を開拓することで、単一遷移金属触媒を用いる光反応により実現される分子変換反応の適用範囲を拡大した。

SFI-Rh(cod) 錯体は、青色光照射下、ジフェニルアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応に高い触媒活性を示すことが見出されていた。しかし、アリール基に置換基をもつジアリールアセチレンを用いる場合に触媒活性が大きく低下し、基質一般性が乏しい点が課題であっ

た。ジアリールアセチレンの [2+2+2] 付加環化反応はヘキサアリールベンゼンを 1 ステップにて与える有用な分子変換反応であるが、従来の触媒系は 80 °C 程度の加熱が必要である。また、異なる置換基を有するヘキサアリールベンゼンを与えるビフェニル架橋 1,7-ジインとジアリールアセチレンとの交差 [2+2+2] 付加環化反応は報告されていない。そこで著者は、触媒として SFI-Rh(cod) 錯体を用い条件検討を行ったところ、青色光照射下、室温にて目的の交差 [2+2+2] 付加環化反応が進行することを見出した (Scheme 5.1)。基質適用範囲の検討から、末端アリール基に電子供与基を導入した種々の 1,7-ジインに対して高い触媒活性を示すことを明らかにし、本触媒反応系を確立した。



Scheme 5.1. [2+2+2] cycloaddition reaction catalyzed by SFI-Rh(cod).

さらに、本反応に対して理論計算による反応機構解析を行い、触媒設計の妥当性を明らかにした。すなわち、1,7-ジインが Rh 中心に酸化的環化する段階が律速段階であり、青色光を照射することで本過程が促進されることを明らかにした。また本触媒機能に関する知見を得ることは意義深いと考え、三重項励起状態に対して詳細に理論計算を行った。その結果、青色光照射することで Rh 中心から配位子へ電荷移動し、MLCT 性を帯びることが示唆され、電子不足な Rh 中心が形成されることで酸化的環化が促進されると結論付けることができた (Figure 5.3)。

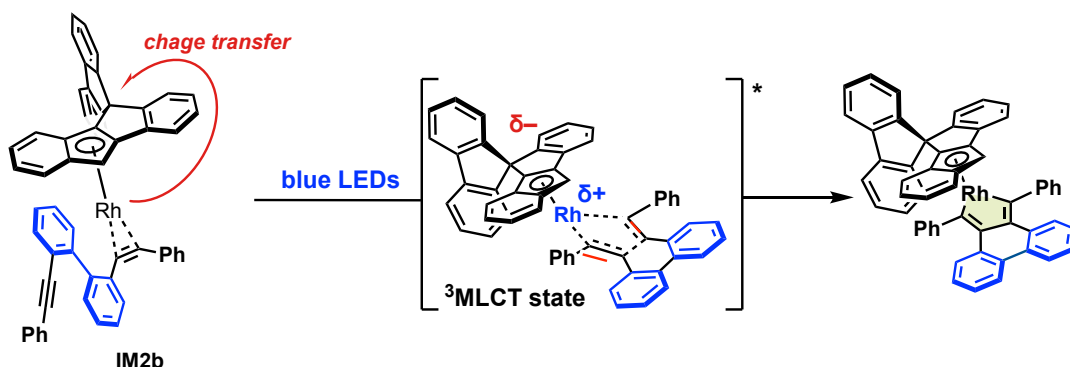
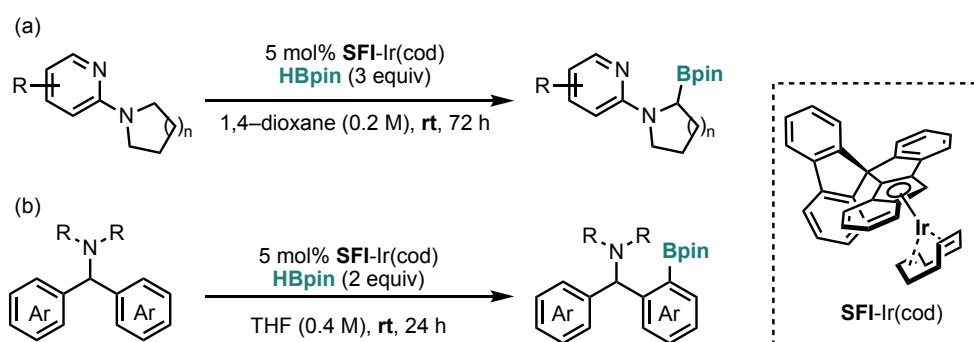


Figure 5.3. Proposed reaction mechanism of [2+2+2] cycloaddition of 1,7-diyne and diarylacetylenes catalyzed by SFI-Rh(cod).

第 4 章では「Spiro-fluorene-indenoindenyl (SFI) 配位子を有する Ir(I) 触媒の開発と非共有結合性相互作用を駆動力とする C-H 結合ホウ素化反応の開発」を行い、これまで未達成で

あった、CH/ π 相互作用を足がかりとした π 共役系の隣接位 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を開発した。著者は、スピロ-フルオレン骨格の 3 次元構造に由来する剛直な立体環境を最大限活用した触媒反応設計により、CH/ π 相互作用を用いる C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を実現した。

著者は SFI-Ir(cod) 触媒を合成し、ホウ素源として HBpin を用いる 2-ピロリジノピリジン類の C(sp³)-H 結合ホウ素化反応を開発した (Scheme 5.2a)。この触媒系は幅広い基質適用範囲を有し、SFI-Ir(cod) 触媒の有用性とスピロフルオレン構造の優位性を示すことができた。すなわち、従来の触媒系では高温条件を必要とする不活性 C(sp³)-H 結合ホウ素化反応が、本触媒系では幅広い基質において室温で進行することを見出した。また、従来の触媒系では高温反応条件を必要とするベンジルアミン類の C(sp²)-H 結合ホウ素化反応が室温で円滑に進行することも見出した (Scheme 5.2b)。この C(sp²)-H 結合ホウ素化反応では、ピロリジノ基、ピペリジノ基、およびジエチルアミノ基のような嵩高いアミノ基も適用可能であり、C(sp²)-H 結合ホウ素化反応においても SFI-Ir(cod) 錯体触媒の有用性とスピロフルオレン構造の優位性を示すことができた。



Scheme 5.2. C(sp³) / C(sp²)-H borylation catalyzed by SFI-Ir(cod).

本反応の機構解析を行い、スピロフルオレン構造の効果について詳細に調査を行った。その結果、本反応が高い反応性を示す Ir-ヒドリド錯体を経由することを明らかにした。加えて、スピロ-フルオレン構造をもたない Ir 錯体では触媒活性が大幅に低下することから、スピロ-フルオレン構造は律速段階である C-H 結合活性化を促進していることも明らかにし、スピロ型配位子の優位性を示すことができた。

SFI-Ir(cod) 触媒の反応促進効果をさらに明らかにすべく、C-H 結合活性化反応におけるスピロ-フルオレン構造の効果に関して、実験および理論計算を用いた調査を行った。その結果、フルオレン上の C-H 結合と π 共役系の π 軌道の間には CH/ π 相互作用が存在することが示唆され、これは理論計算によっても裏付けられた (Figure 5.4)。すなわち、本触媒系では、CH/ π 相互作用を足がかりとすることで、 π 共役系に隣接する不活性 C(sp³)-H 結合を温和な反応条件下で官能基化できることを明らかにした。スピロ-フルオレン骨格に由来する剛直な 3 次元構造が、 π 共役系を遷移金属中心の近傍に固定することで本触媒反応が実現さ

れたと考えており、配位子のスピロ構造が反応促進に寄与している。

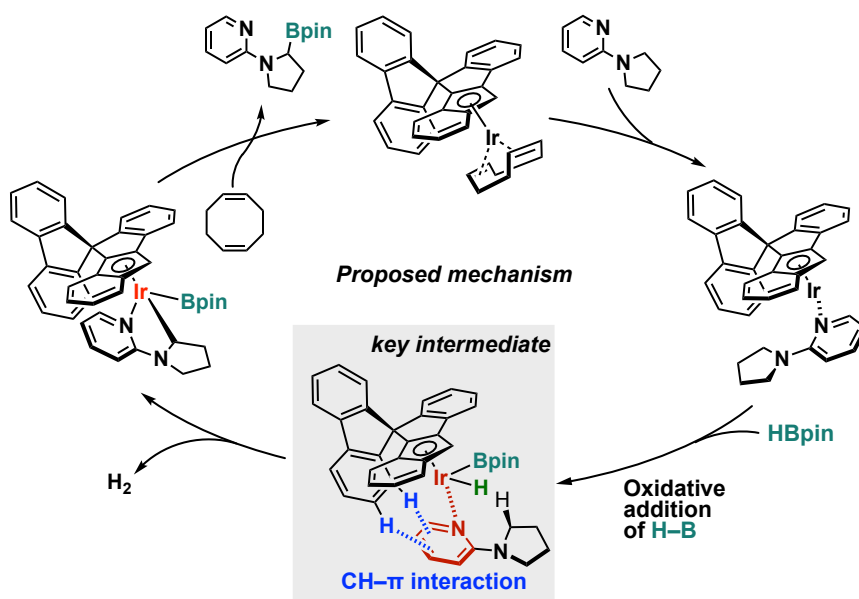


Figure 5.4. Proposed reaction mechanism of C-H borylation catalyzed by SFI-Ir(cod).

以上のように本研究では、可視光および非共有結合性相互作用を駆動力とする新しい触媒的分子変換反応を開発した。これらの触媒反応は、 π 拡張配位子の高い可視光吸収能および剛直な3次元構造をそれぞれ活用したものである。したがって本研究は、 π 拡張配位子の可視光吸収能と CH/ π 相互作用を組み合わせることで、C-O、C-C、および C-B 結合生成反応のみならず、さまざまな高難易度分子変換を実現する基盤となることが期待される。さらに、スピロフルオレン構造をもつキラル遷移金属錯体を開発することで、非共有結合性相互作用制御による可視光駆動型不斉触媒反応への展開も期待される。

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御指導御鞭撻頂きました、東京科学大学 物質理工学院 応用化学系 教授、田中 健 先生に深く感謝いたします。

研究の進め方や実験など御指導頂きました、東京科学大学 物質理工学院 応用化学系 前助教 (現 東京大学 大学院 薬学系研究科 助教) 永島 佑貴 先生に深く感謝いたします。

東京工業大学 理学院 化学系 修士課程の2年間、御指導、御鞭撻を賜りました東京科学大学理学院 化学系 名誉教授 岩澤 伸治先生、東京大学 大学院 薬学系研究科 講師 鳥海 尚之先生に深く感謝いたします。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費により実施されたものです。ここに感謝の意を表します。

最後に、本学での勉学および研究の機会を与えて下さった両親に、深く感謝いたします。

2025 年 1 月 14 日

井上 智仁

業績リスト

報文目録

- (1) Toriumi, N.; **Inoue, T.**; Iwasawa, N. Shining Visible Light on Reductive Elimination: Acridine-Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides with Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 19592–19602.
(第2章)
- (2) Ouchi, S.; **Inoue, T.**; Nogami, J.; Nagashima, Y.; Tanaka, K. Design, synthesis and visible-light-induced non-radical reactions of dual-functional Rh catalysts. *Nature Synthesis* **2023**, *2*, 535–547.
(第3章)
- (3) **Inoue, T.**; Sato, Y.; Nagashima, Y.; Tanaka, K. Ir-Catalyzed, Nitrogen-Directed C(sp³)-H and C(sp²)-H Borylation with a Spiro-Fluorene-Indenoidenyl Ligand. *ACS Catal.* **2025**, *15*, in press.
(第4章)

参考論文

- (1) Nagashima, Y.; Ouchi, S.; **Inoue, T.**; Tanaka, K. Computational Mechanistic Study on Intramolecular Triple Cyclization of 1-Biphenylethynyl-2-phenylethynylbenzenes Giving Spiro Fluorene-Phenylenevinylens by Dual Catalysis. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 717–723.
- (2) Iimuro, H.; Ishigaki, S.; Araujo Dias, A. J.; **Inoue, T.**; Tanaka, K.; Nagashima, Y. Photocatalytic Generation of Germyl Radicals from Digermanes Enabling the Hydro/Deuteriogermylation of Alkenes. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 15623–15629.

学会発表

- (1) 2022年3月23–26 日本化学会第102春季年会, オンライン開催
4-ホスフィノアクリジン配位子を有するパラジウム触媒によるハロゲン化アリールとカルボン酸の可視光クロスカップリング反応の開発 (口頭発表)
○ 井上智仁, 鳥海尚之, 岩澤伸治

(2) 2023年5月13日 第84回有機合成化学協会関東支部シンポジウム

非ラジカル型光反応を促進する新規スピロ型シクロペンタジエニルロジウム(I)触媒の開発 (口頭発表)

○ 井上智仁、大内誠也、野上純太郎、永島佑貴、田中健

(優秀講演賞受賞)

(3) 2023年9月13-15日 第69回有機金属化学討論会

Design and Application of Spiro-Fluorene-Indenoindenyl Rh(I) Complexes in Visible-Light-Induced Non-Radical Reactions. (口頭発表)

○ Tomonori Inoue, Seiya Ouchi, Juntaro Nogami, Yuki Nagashima and Ken Tanaka

(4) 2024年11月7-8日 第125回有機合成シンポジウム

スピロ型シクロペンタジエニル-イリジウム錯体触媒による高効率 C-H 酸化反応の開発 (口頭発表)

○ 井上智仁、永島佑貴、田中健