

芳香族求核置換反応と脱ニトロ型カップリングによる炭素骨格構築  
法の開発

Nucleophilic Aromatic Substitution and Denitrative Coupling  
to Construct Carbon Skeletons

2023年2月

浅原 光太郎  
Kotaro ASAHARA

芳香族求核置換反応と脱ニトロ型カップリングによる炭素骨格構築法の開発

Nucleophilic Aromatic Substitution and Denitrative Coupling  
to Construct Carbon Skeletons

2023年2月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科  
応用化学専攻 有機合成化学研究

浅原 光太郎  
Kotaro ASAHARA

# 目次

略語表	1
<b>第1章 序論</b>	<b>4</b>
1-1 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応	5
1-2. 従来の芳香族ニトロ化合物を用いたクロスカップリング反応	5
1-3. パラジウム/BrettPhos 触媒による芳香族ニトロ化合物を用いた脱ニトロ型カップリング反応	7
1-4. 芳香族ニトロ化合物を用いる利点	9
1-5. 本博士論文研究	12
参考文献	14
<b>第2章 分子内脱ニトロ型 C-H アリール化</b>	<b>21</b>
2-1. 研究背景	22
2-2. 反応条件の最適化	24
2-3. 基質一般性の調査	31
2-4. 推定反応機構	35
2-5. カルバゾール、フルオレノンの合成	36
2-6. 応用展開	38
2-7. まとめ	39
実験項	41
参考文献	60

<b>第 3 章 分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応</b>	65
3-1. 研究背景	66
3-2. 反応条件の最適化	67
3-3. 基質一般性の調査	72
3-4. 推定反応機構	76
3-5. S <sub>N</sub> Ar/分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応	77
3-6. まとめ	78
実験項	79
参考文献	101
<b>第 4 章 分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応</b>	107
4-1. 研究背景	108
4-2. 反応条件の最適化	111
4-3. 基質一般性の調査	114
4-4. 推定反応機構	116
4-5. S <sub>N</sub> Ar/分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応	117
4-6. まとめ	118
実験項	120
参考文献	149
<b>第 5 章 総括</b>	153
<b>謝辞</b>	157



## 略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
Ad	adamantyl
Alk	alkyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
Ar	aryl
BrettPhos yl)phosphine	dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-
Bu	butyl
cat.	catalytic
Cy	cyclohexyl
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
$\delta$	chemical shift (NMR)
DART	direct analysis in real time
DavePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
dcype	1,2-bis(dicyclohexylphosphino)ethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dmphen	dimethyl-1,10-phenanthroline
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
DCE	dichloroethane
DMSO	dimethyl sulfoxide
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl

etc.	et cetera
equiv	equivalent(s)
eV	electron volt
EWG	electron withdrawing group
GC	gas chromatography
h	hour(s)
Hal	halogen
HOMO	highest occupied molecular orbital
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>J</i>	coupling constant (NMR)
JohnPhos	2-(di-tertiarybutylphosphino)biphenyl
L	ligand
L1	2-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-(2,4,6-triisopropylphenyl)-2 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>a</i> ]pyridynylidene
M	transition-metal
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	methyl
MePhos	2-dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl
min	minute(s)
MS	molecular sieves
<i>n</i>	<i>normal</i>
n.d.	not detected
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
n.r.	no reaction
Nu	nucleophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl

phen	1,10-phenanthroline
Pr	propyl
PTLC	preparative thin-layer chromatography
quant	quantitative
R	an organic group
RuPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
RT	room temperature
<i>s</i>	<i>secondary</i>
S <sub>E</sub> Ar	electrophilic aromatic substitution
Singacycle <sup>TM</sup> -E1	chloro[(1,3-dimesitylimidazol-2-ylidene)( <i>N,N</i> -dimethylbenzylamine)palladium(II)]
S <sub>N</sub> Ar	nucleophilic aromatic substitution
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
<i>t, tert</i>	<i>tertiary</i>
<sup>t</sup> Amyl	2-methyl-2-butyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
UV	ultraviolet
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl



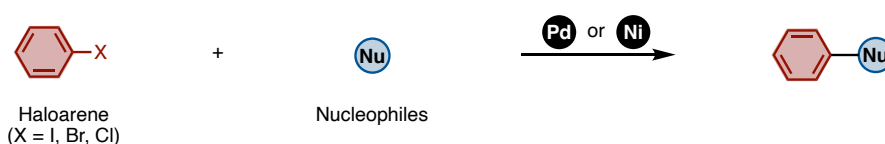
## 第 1 章 序論

### 1-1. 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応

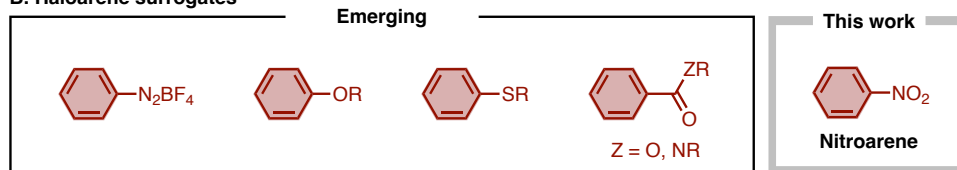
パラジウムやニッケルなどの遷移金属触媒を用いた、アリール化剤と求核剤とのクロスカップリング反応は、その高い信頼性から天然物や医薬品、有機電子材料の合成など様々な分子骨格構築に用いられる重要な反応であり、今なお精力的に開発研究が進んでいる(Figure 1A)<sup>[1]</sup>。

従来のクロスカップリングにおいてアリール化剤として頻用されるのは、脱離基にヨウ素や臭素をもつ高反応性のハロアレンである。ここで、ハロゲン以外の官能基を用いることができれば、より安価な原料の利用や新規合成戦略の立案が可能となるため、ハロアレンに代わる様々な官能基をもつアリール化剤を用いたクロスカップリングが開発されてきた(Figure 1B)<sup>[2]</sup>。代表的なものとして芳香族ジアゾニウム塩やフェノール誘導体、チオール誘導体などがこれまでに報告されている。また、安息香酸誘導体をアリール化剤として用いる例も精力的に研究されている。これまでに芳香族アミドや芳香族チオエステルが報告されているほか、当研究グループを始めとする研究グループが芳香族エステルをアリール化剤とするクロスカップリングを報告している。本博士論文研究では、アリール化剤の中でも芳香族ニトロ化合物に着目した。

#### A. Classic transition-metal catalyzed cross-coupling



#### B. Haloarene surrogates

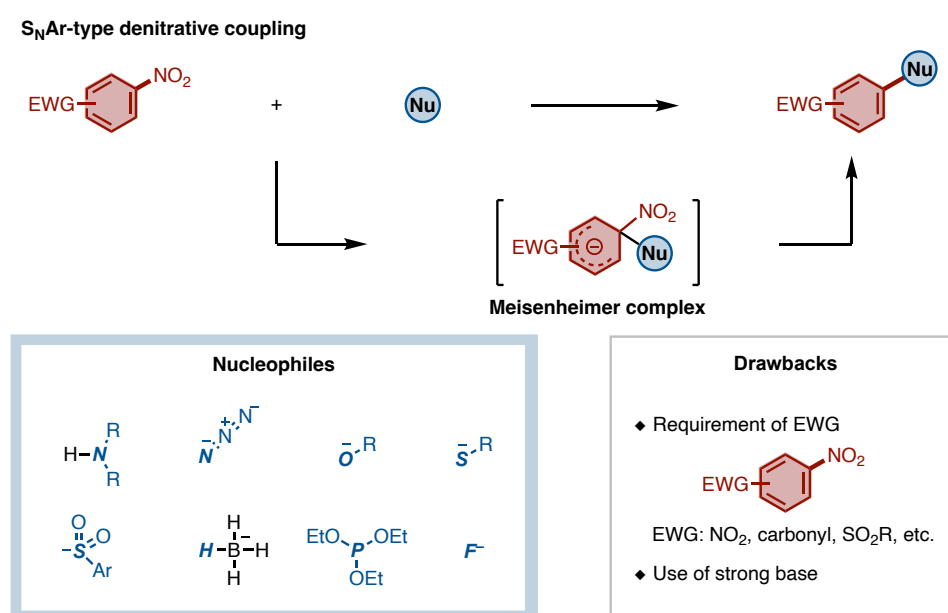


**Figure 1.** (A) 従来のハロアレンを用いたクロスカップリング (B) ハロアレンに替わるアリール化剤

### 1-2. 従来の芳香族ニトロ化合物を用いたクロスカップリング反応

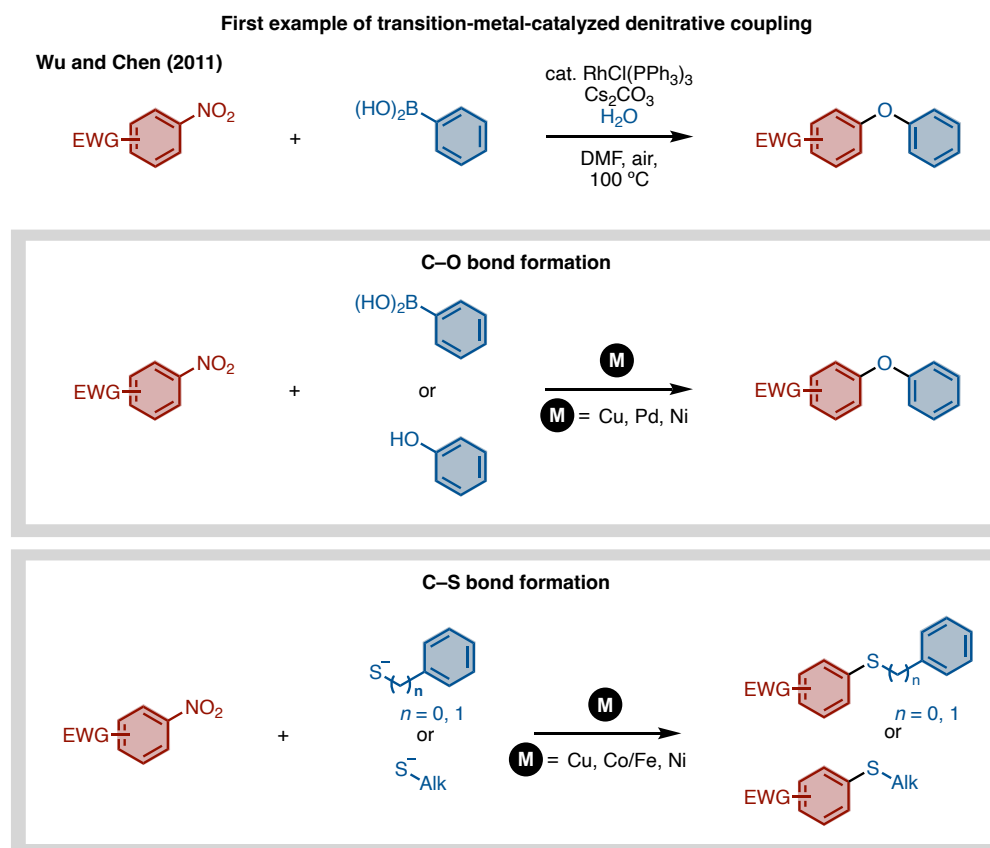
芳香族ニトロ化合物を用いたクロスカップリングとして、古くから芳香族求

核置換反応形式( $S_NAr$ )の反応が知られる(Figure 2)<sup>[3]</sup>。電子求引基をもつ芳香族ニトロ化合物に対し求核剤を反応させると、ニトロ基のイプソ位へ求核攻撃し、Meisenheimer 錯体を形成した後にニトロ基が脱離することでニトロ基が置換される。これまでに芳香族ニトロ化合物に対する窒素<sup>[4,5]</sup>、酸素<sup>[6,7]</sup>、硫黄<sup>[8,9]</sup>、水素<sup>[10]</sup>、リン<sup>[11]</sup>、フッ素<sup>[12]</sup>の導入が実現している。しかし、この反応では芳香環上に電子求引基が必要なこと、強塩基性条件下であることなどの課題がある。



**Figure 2.** 芳香族求核置換型の脱ニトロ型カップリング

近年になり、遷移金属触媒を用いた脱ニトロ型カップリングが報告された(Figure 3)。2011年に Wu および Chen らは電子求引基をもつ芳香族ニトロ化合物に対し、芳香族ボロン酸と水をロジウム触媒および炭酸セシウム存在下 DMF 中 100 °C で反応させると、芳香族ニトロ化合物のニトロ基が脱離しジアリールエーテルが得られることを報告した<sup>[13a]</sup>。本反応は、従来の芳香族ニトロ化合物の  $S_NAr$  型クロスカップリングで必要な強塩基を必要としない。本報告以降、芳香族ニトロ化合物とアレノール、あるいは芳香族ボロン酸を用いたジアリールエーテル合成<sup>[13]</sup>や、チオールを用いたアリールスルフィド合成<sup>[14]</sup>が報告された。金属触媒には銅をはじめ、パラジウムやニッケル、コバルト/鉄触媒が用いられた<sup>[15]</sup>。



**Figure 3.** 従来の遷移金属触媒を用いた脱ニトロ型カップリング

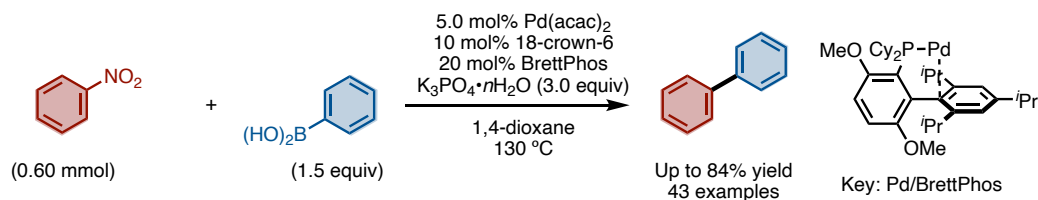
しかし、これら遷移金属触媒を用いた脱ニトロ型カップリングの多くは電子求引基を芳香族ニトロ化合物上に必要とすること、炭素-酸素あるいは炭素-硫黄結合形成しか達成されていないことなどの課題を抱えており、実用的とは言い難い。

### 1-3. パラジウム/BrettPhos 触媒による芳香族ニトロ化合物を用いた脱ニトロ型カップリング反応

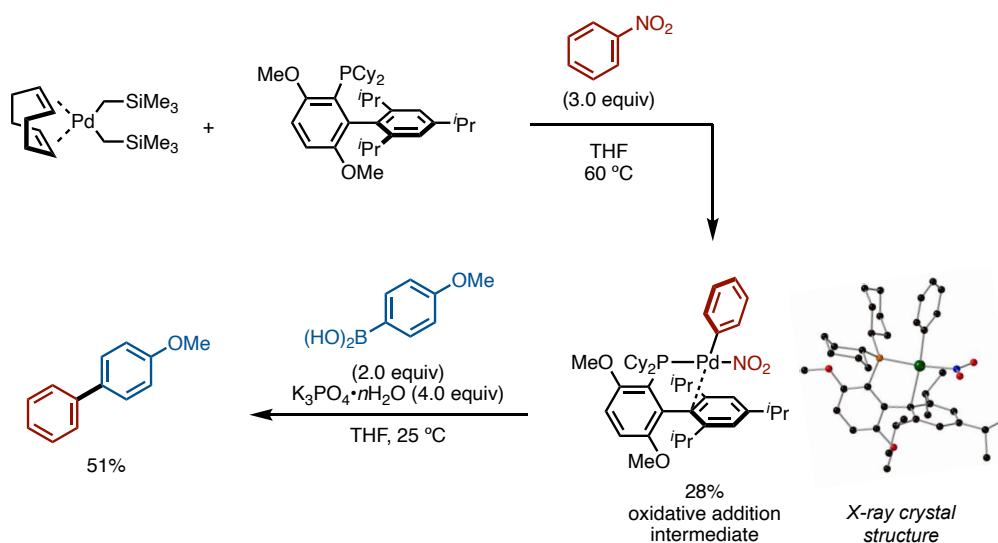
このような背景のもと、中尾らは芳香族ニトロ化合物と芳香族ボロン酸に対し、パラジウムとビアリール配位子 BrettPhos を触媒に用いることで脱ニトロ型鈴木-宮浦カップリングが進行し、対応するビアリール体が見いだした(Figure 4A)<sup>[6]</sup>。本反応の鍵は、パラジウムと高電子供与性のビアリール配

位子 BrettPhos の利用である。本触媒を用いることで不活性な炭素-ニトロ基結合の酸化的付加を達成しただけでなく、これまでの遷移金属触媒を用いた脱ニトロ型カップリングの課題だった電子求引基をもたない芳香族ニトロ化合物の変換、炭素-酸素/硫黄以外の結合形成を実現した。中尾らは本反応が炭素-ニトロ基の酸化的付加を経由して進行することを、酸化的付加錯体の単離およびその錯体とボロン酸との化学量論量反応により証明した(Figure 4B)。彼らは 2019 年までにこの触媒系による芳香族ニトロ化合物の脱ニトロ型アミノ化<sup>[18a]</sup>、および水素化<sup>[18b]</sup>も報告した(Figure 4C)<sup>[19]</sup>。

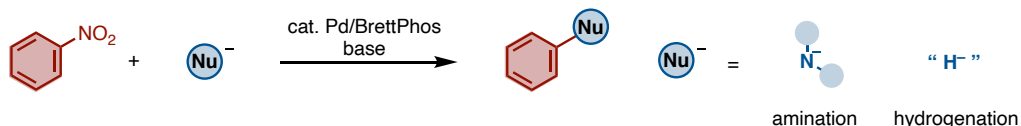
## A. First example of denitrative Suzuki–Miyaura coupling (Nakao, 2017)



## B. Synthesis of oxidative addition intermediate and reaction with arylboronate



## C. Denitrative coupling reaction developed by Nakao until 2019



**Figure 4.** (A) 中尾らにより報告されたパラジウム/BrettPhos 触媒を用いた脱ニトロ型カップリング (B) 酸化的付加体の合成とその反応 (C) 中尾らが報告した脱ニトロ型カップリング (2017–2019)

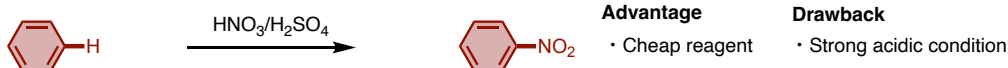
## 1-4. 芳香族ニトロ化合物を用いる利点

ここで、芳香族ニトロ化合物が他のアリール化剤に比べて優れる点について述べる。

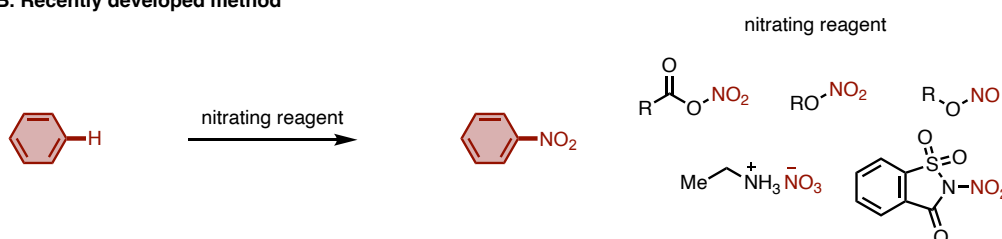
一つ目に、芳香環に容易にニトロ基を導入する手法が確立されている点である。一般的には、濃硝酸と濃硫酸から成る混酸により芳香環を容易にニトロ化できる(Figure 5A)。しかしこの方法は強酸条件を必要とし、化合物はそれに耐えら

れるものでなければならない。そのため混酸に代わるニトロ化試薬の開発が一世紀以上続けられており、様々なニトロ化剤が開発された(Figure 5B)。現在では温和な条件でのニトロ化が実現している<sup>[20]</sup>。

#### A. Classic



#### B. Recently developed method

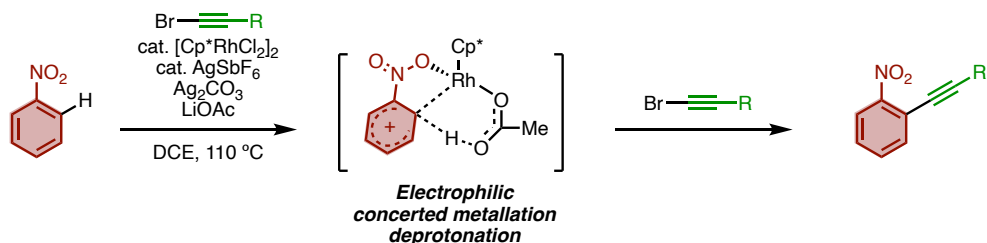
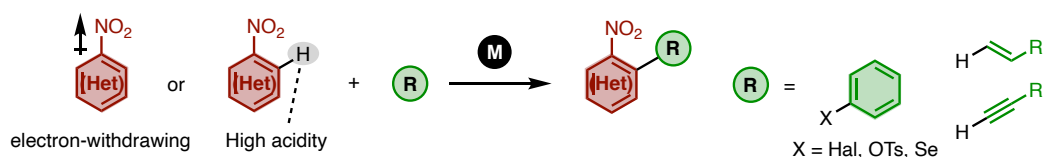


**Figure 5.** (A) 混酸を用いる芳香環のニトロ化 (B) 温和な条件で利用できるニトロ化剤の一例

二つ目に、ニトロ基の性質を利用した芳香環の官能基化ができる点である。ニトロ基の性質として例えば、1) 酸素原子の非共有電子対が金属に配位可能<sup>[21]</sup>、2) ニトロ基の高い電子求引性によりオルト位のプロトンの酸性度が向上するなどの特徴がある。

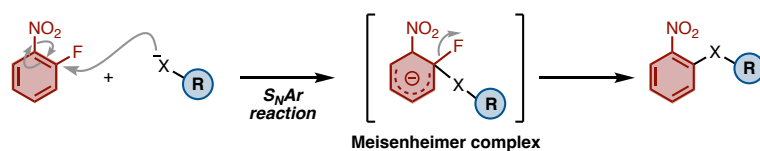
この芳香族ニトロ化合物の特徴を利用した反応の一つに、Echavarren らにより報告されたニトロ基のオルト位 C-H アルキニル化反応が知られる(Scheme 1A)<sup>[22]</sup>。芳香族ニトロ化合物とブロモアルキンをロジウム触媒存在下、反応させることで、ニトロ基のオルト位 C-H アルキニル化が進行することを見いだした。量子化学計算により、この反応はニトロ基が配向基として働くこと、ニトロ基の電子求引性によりオルト位のプロトンの酸性度が向上することで、協奏的メタル化-脱プロトン機構で反応が進行することが示唆された。この反応以外にも、ニトロ基の電子求引性を利用した、ニトロ基のオルト位 C-H 官能基化反応が報告されている(Scheme 1B)<sup>[23, 24]</sup>。

## A. Nitro group worked as a directing group in inverse Sonogashira-coupling (Echavarren, 2021)

B. Transition-metal-catalyzed *ortho*-functionalization for nitroarenes

**Scheme 1.** (A) ロジウム触媒を用いた芳香族ニトロ化合物化合物のオルト位 C-H アルキニル化反応 (B) 遷移金属触媒による芳香族ニトロ化合物のオルト位 C-H 官能基化反応

他の変換反応としては、芳香族求核置換( $S_NAr$ )反応があげられる(Scheme 2)<sup>[3]</sup>。2-フルオロニトロアレーン類に対し求核剤を反応させると、フッ素原子のイプソ炭素原子への求核攻撃により Meisenheimer 錯体を形成し、フルオロ基と求核剤を置換できる。

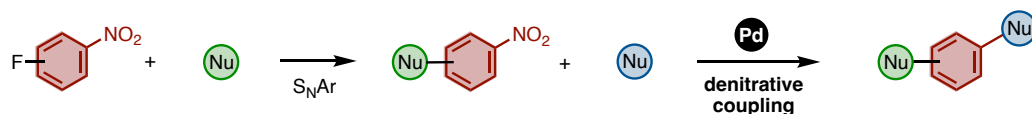


**Scheme 2.** 2-フルオロニトロアレーン類に対する  $S_NAr$  反応による官能基化

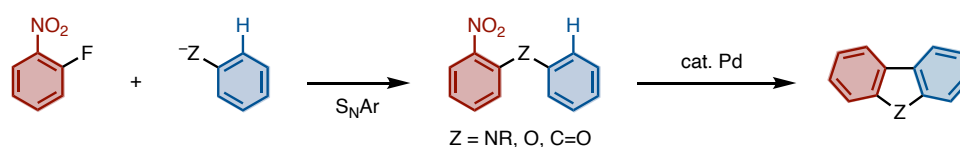


## 1-5. 本博士論文研究

これを踏まえ、この芳香族ニトロ化合物の特徴を利用した  $S_NAr$ /脱ニトロ型カップリングの開発を考案した(Scheme 3)。始めに  $S_NAr$  反応により求核剤を導入し、続いて脱ニトロ型カップリング反応ができれば、単純な 2-(or 4-)ハロニトロアレーンから迅速な骨格構築が可能となり、多置換芳香族化合物の新しい合成法が提案できると考えた。この考えを基に、以下の3つの反応を開発した。

Scheme 3.  $S_NAr$ /脱ニトロ型カップリング

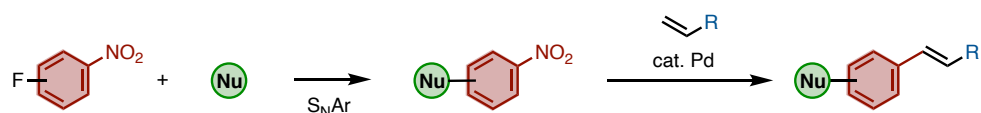
第二章では、2-ニトロジアリールエーテル類の分子内脱ニトロ型 C-H アリール化について論ずる(Scheme 4)。ジベンゾフランやカルバゾールの最新の合成法として、遷移金属触媒を用いた分子内 C-H アリール化が知られるが、従来法では煩雑な原料合成や変換される炭素-水素結合の位置選択性に課題があった。そこで、2-フルオロニトロアレーンとアレノール類から簡単に合成できる 2-ニトロジアリールエーテル類に対する分子内脱ニトロ型 C-H アリール化が開発できればこの課題解決になると考えた。検討の結果、パラジウム触媒を用いた分子内脱ニトロ型 C-H アリール化を見いだした。



Scheme 4. 2-ニトロジアリールエーテル類の分子内脱ニトロ型 C-H アリール化

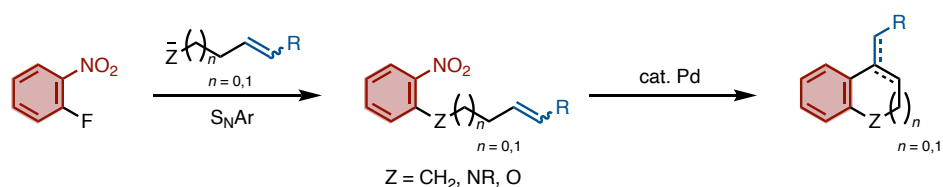
第三章では、芳香族ニトロ化合物とスチレン類の分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応について論ずる(Scheme 5)。信頼性の高い炭素-炭素結合形成反応として知られる溝呂木-Heck 反応はハロアレーン以外の新規アリール化剤を用いたものが多数報告されている。ここで芳香族ニトロ化合物をアリール化剤にできれば、 $S_NAr$ /分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応により一挙に多置換スチルベン

が合成できると考えた。検討の結果、パラジウム触媒存在下芳香族ニトロ化合物とスチレン類の分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応が進行することを見いだした。さらに、パラジウム触媒存在下フルオロニトロアレーン、求核剤、スチレンを共存させることで同一系中での  $S_NAr$ /分子間脱ニトロ型カップリングに成功した。



**Scheme 5.** 芳香族ニトロ化合物とスチレン類の分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

第四章では、オレフィンを含む芳香族ニトロ化合物の分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応について論ずる(Scheme 6)。分子内溝呂木–Heck 反応は、全合成においてしばしば骨格構築に用いられる有用な反応である。今回、芳香族ニトロ化合物に対し  $S_NAr$  反応によりオレフィン部位を導入し、続く分子内溝呂木–Heck 反応ができれば環状化合物の新しい合成戦略を提案できると考えた。検討の結果、パラジウム触媒存在下オレフィンを含む芳香族ニトロ化合物の分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応により環状化合物が得られることを見いだした。



**Scheme 6.** オレフィンを含む芳香族ニトロ化合物の分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

## 参考文献

- [1] Miyaura, N. Cross-Coupling reactions: A Practical Guide, ed. *Top. Curr. Chem.*, Springer, Berlin, **2002**, vol. 219.
- [2] (a) Rosen, B. M.; Quasdorf, K. W.; Wilson, D. A.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Garg, N. K.; Percec, V. Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon–Oxygen Bonds. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416. (b) Yamaguchi, J.; Muto, K.; Itami, K. Recent Progress in Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19–30. For anilines, see: (c) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643. (e) Zhang, H.; Hagihara, S.; Itami, K. Making Dimethylamino a Transformable Directing Group by Nickel-Catalyzed C–N Borylation. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16796–16800. For benzoic acid chlorides, aromatic esters, and amides, see: (f) Blaser, H.-U.; Spencer, A. The Palladium-Catalysed Arylation of Activated Alkenes with Aryl Chlorides. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267–274. (g) Dzik, W. I.; Lange, P. P.; Gooßen, L. J. Carboxylates as Sources of Carbon Nucleophiles and Electrophiles: Comparison of Decarboxylative and Decarbonylative Pathways. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2671–2678. (h) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Cross-Coupling of Aromatic Esters and Amides. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864–5888. (i) Meng, G.; Shi, S.; Szostak, M. Cross-Coupling of Amides by N–C Bond Activation. *Synlett* **2016**, *27*, 2530–2540. (j) Guo, L.; Rueping, M. Decarbonylative Cross-Couplings: Nickel Catalyzed Functional Group Interconversion Strategies for the Construction of Complex Organic Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1185–1195. For benzoic acids, see: (k) Gooßen, L. J.; Paetzold, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative Olefination of Aryl Esters: Towards a Waste-Free Heck Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241. (l) Gooßen, L. J.; Paetzold, J. Decarbonylative Heck Olefination of Enol Esters: Salt-Free and Environmentally Friendly Access to Vinyl Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1098.
- [3] Burnett, J. F.; Zahler, R. E. Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- [4] (a) Loudon, J. D.; Robson, T. D. The Mobility of Groups in Certain

- Nitrodiphenylsulphone. *J. Chem. Soc.* **1937**, 242–246. (b) Ishikawa, N.; Inoue, Y.; Kitagawa, K. Nucleophilic Substitutions on 2, 4-Dinitro- and 2-Cyano-4-nitro-(perfluoroisopropyl)benzenes. *Nippon Kagaku Zasshi* **1970**, *91*, 742–746. (c) Beck, J. R.; Sobczak, R. L.; Suhr, R. G.; Yahner, J. A. Synthesis of *Ortho*-Substituted Benzonitriles by Nitro Displacement. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1839–1841.
- [5] Holt, J.; Tjosås, F.; Bakke, J. M.; Fiksdahl, A. Nucleophilic Aromatic Substitution of Methyl 3-Nitropyridine-4-carboxylate. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 987–989.
- [6] (a) Tiemann, F. Ueber Eine Derstellung von *o*-Chloranisaldehyd aus *p*-Nitrotoluol. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 699–713. (b) Dummel, R.; Mosher, H. Some Nitropyridine Derivatives. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1007–1009. (c) Gold, V.; Rochester, C. H. Reactions of Aromatic Nitro-compounds in Alkaline Media. Part II. The Interaction of 1,3,5-Trinitrobenzene and Methanolic Sodium Methoxide. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1692–1697. (d) Sarkate, A. P.; Bahekar, S. S.; Wadhai, V. M.; Ghandge, G. N.; Wakte, P. S.; Shinde, D. B. Microwave-Assisted Synthesis of Nonsymmetrical Aryl Ethers Using Nitroarenes. *Synlett* **2013**, *24*, 1513–1516.
- [7] Knudsen, R. D.; Snyder, H. R. A Convenient One-Step Conversion of Aromatic Nitro Compounds to Phenols. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3343–3346.
- [8] (a) Loudon, J. D. The Mobility of Groups in 3-Chloro-4-nitro- and in 5-Chloro-2-nitro-diphenylsulphones. *J. Chem. Soc.* **1939**, 902–906. (b) Baumann, J. B. The Displacement of Nitrite Ion in Nitrobenzenes by Sodium Thiolates. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 396–398. (c) Boiko, V. N.; Shchupak, G. M. Nucleophilic Substitution in Aromatic Compounds with Fluorine-Containing Substituents. V. Reaction of Trifluoromethylsulfonyl Analogs of 1,3,5-Trinitrobenzene with Nucleophilic Agents. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1042–1045. (d) Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction of Nitroarenes with Alkyl- or Arylthio Groups in Dimethyl Sulfoxide by Means of Cesium Carbonate. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2357–2360. (e) Arias, L.; Salgado-Zamora, H.; Cervantes, H.; Campos, E.; Reyes, A.; Taylor, E. C. Some Nucleophilic Substitutions in 2-Cyano-3-Nitroimidazo[1,2-*a*]Pyridine. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 565–569. (f) Beier, P.; Pastýříková, T.; Vida, N.; Iakobson,

- G. SNAr Reactions of Nitro-(pentafluorosulfanyl)benzenes to Generate SF<sub>5</sub> Aryl Ethers and Sulfides. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1466–1469. (g) Naeimi, H.; Moradian, M. Facile and Mild Displacement of Nitrite Ions in Electron-Deficient Nitroarenes by Alkyl or Aryl Thiols in the Presence of Magnesium Methoxide as a Solid Base Catalyst. *Synlett* **2012**, *23*, 2223–2226. (h) Yu, X.-C.; Li, B.; Yu, B.-H.; Xu, Q. Efficient Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Thioethers via TBAF-Mediated Denitrative Substitution of Nitroarenes with PhSTMS under Mild and Neutral Conditions. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 605–608. (i) Xuan, M.; Lu, C.; Lin, B.-L. C–S Coupling with Nitro Group as Leaving Group via Simple Inorganic Salt Catalysis. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 84–90.
- [9] (a) Livingston, A.; Loudon, J. D. The Action of Sulphinates on 1:5-Dichloro-2:4-dinitrobenzene. *J. Chem. Soc.* **1937**, 246–249. (b) Kornblum, N.; Cheng, L.; Kerber, R. C.; Kestner, M. M.; Newton, B. N.; Pinnick, H. W.; Smith, R. G.; Wade, P. A. Displacement of the Nitro Group of Substituted Nitrobenzenes—A Synthetically Useful Process. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1560–1564.
- [10] Lamson, D. W.; Ulrich, P.; Hutchins, R. O. Aromatic Denitration with Borohydride. Nucleophilic Displacement of Nitrite by Hydride. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2928–2930.
- [11] Cadogan, J. I. G.; Sears, D. J.; Smith, D. M. The Reaction of Triethyl Phosphite with *o*-Dinitrobenzene: Evidence for Aromatic Substitution by Tervalent Phosphorus. *Chem. Commun. (London)*, **1966**, 491b–492.
- [12] (a) Bartoli, G.; Latrofa, A.; Naso, F.; Todesco, P. E. Fluorodenitration of Some Mildly Activated Nitro-compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1972**, 2671. (b) Moore, T. M.; Akula, M. R.; Collier, L.; Kabalka, G. W. A Rapid Microfluidic Synthesis of [<sup>18</sup>F]Fluoroarenes from Nitroarenes. *Appl. Radiat. Isot.* **2013**, *71*, 47–50. (c) Kuduk, S. D.; DiPardo, R. M.; Bock, M. G. Tetrabutylammonium Salt Induced Denitration of Nitropyridines: Synthesis of Fluoro-, Hydroxy-, and Methoxypyridines. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 577–579. (d) Tjosaas, F.; Fiksdahl, A. A Simple Synthetic Route to Methyl 3-Fluoropyridine-4-carboxylate by Nucleophilic Aromatic Substitution. *Molecules* **2006**, *11*, 130–133. (e) Ryan, S. J.; Schimler, S. D.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. Acyl Azolium Fluorides for Room Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination of Chloro- and

Nitroarenes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1866–1869.

- [13] (a) Zheng, X.; Ding, J.; Chen, J.; Gao, W.; Liu, M.; Wu, H. The Coupling of Arylboronic Acids with Nitroarenes Catalyzed by Rhodium. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1726–1729. (b) Zhang, J.; Chen, J.; Liu, M.; Zheng, X.; Ding, J.; Wu, H. Ligand-Free Copper-Catalyzed Coupling of Nitroarenes with Arylboronic Acids. *Green Chem.* **2012**, *14*, 912–916. (c) Chen, J.; Wang, X.; Zheng, X.; Ding, J.; Liu, M.; Wu, H. Ligand-Free Copper-Catalyzed *O*-arylation of Nitroarenes with Phenols. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8905–8907. (d) Phan, N. T. S.; Nguyen, T. T.; Nguyen, V. T.; Nguyen, K. D. Ligand-Free Copper-Catalyzed Coupling of Phenols with Nitroarenes by using a Metal–Organic Framework as a Robust and Recoverable Catalyst. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2374–2381. (e) Maity, T.; Saha, D.; Bhunia, S.; Brandão, P.; Das, S.; Koner, S. A Family of Ligand and Anion Dependent Structurally Diverse Cu(II) Schiff-Base Complexes and Their Catalytic Efficacy in an *O*-Arylation Reaction in Ethanolic Media. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 82179–82191. (f) Maity, T.; Bhunia, S.; Das, S.; Koner, S. Heterogeneous *O*-Arylation of Nitroarenes with Substituted Phenols Over a Copper Immobilized Mesoporous Silica Catalyst. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 33380–33386. (g) Xiaolan, X.; Teng, F.; Jianbo, H.; Huajian, X. Nano-CuI Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenols with Nitroarenes. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1021–1027. (h) Wang, H.; Yu, A.; Cao, A.; Chang, J.; Wu, Y. First Palladium-Catalyzed Denitrated Coupling Reaction of Nitroarenes with Phenols. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 611–614. (i) Begum, T.; Mondal, M.; Borpuzari, M. P.; Kar, R.; Gogoi, P. K.; Bora, U. Palladium-on-Carbon-Catalyzed Coupling of Nitroarenes with Phenol: Biaryl Ether Synthesis and Evidence of an Oxidative-Addition-Promoted Mechanism. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3244–3248. (j) Zamiran, F.; Ghaderi, A. Nickel-Catalyzed Denitrative Etherification of Activated Nitrobenzenes. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 293–299.
- [14] (a) Bahekar, S. S.; Sarkate, A. P.; Wadhai, V. M.; Wakte, P. S.; Shinde, D. B. CuI Catalyzed C–S Bond Formation by Using Nitroarenes. *Catal. Commun.* **2013**, *41*, 123–125. (b) Rostami, A.; Rostami, A.; Ghaderi, A. Copper-Catalyzed Thioetherification Reactions of Alkyl Halides, Triphenyltin Chloride, and Arylboronic Acids with

- Nitroarenes in the Presence of Sulfur Sources. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8694–8704. (c) Tian, H.; Cao, A.; Qiao, L.; Yu, A.; Chang, J.; Wu, Y. First Palladium-Catalyzed Denitrated Coupling of Nitroarenes with Sulfinates. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9107–9112.
- [15] Reviews covering metal-catalyzed denitrative reaction of nitroarenes up to 2017, see: (a) Mondal, M.; Bharadwaj, S. K.; Bora, U. *O*-Arylation with Nitroarenes: Metal-Catalyzed and Metal-Free Methodologies. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 31–37. (b) Peng, L.; Hu, Z.; Tang, Z.; Jiao, Y.; Xu, X. Recent Progress in Transition Metal Catalyzed Cross Coupling of Nitroarenes. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1481–1487.
- [16] Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423–9426.
- [17] Zhong, R.-L.; Nagaoka, M.; Nakao, Y.; Sakaki, S. How to Perform Suzuki–Miyaura Reactions of Nitroarene or Nitrations of Bromoarene Using a Pd<sup>0</sup> Phosphine Complex: Theoretical Insight and Prediction. *Organometallics* **2018**, *37*, 3480–3487.
- [18] (a) Inoue, F.; Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Buchwald–Hartwig Amination of Nitroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13307–13309. (b) Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Reductive Denitration of Nitroarenes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1655–1658.
- [19] There is a few exceptions of denitrative Suzuki–Miyaura coupling using Pd/PPh<sub>3</sub> catalyst, see: (a) El-Berjawi, R.; Hudhomme, P. Synthesis of a Perylenediimide-Fullerene C<sub>60</sub> Dyad: A Simple Use of a Nitro Leaving Group for a Suzuki–Miyaura Coupling Reaction. *Dyes Pigm.* **2018**, *159*, 551–556. (b) Rocard, L.; Hatych, D.; Chartier, T.; Cauchy, T.; Hudhomme, P. Original Suzuki–Miyaura Coupling Using Nitro Derivatives for the Synthesis of Perylenediimide-Based Multimers. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7635–7643.
- [20] Patra, S.; Mosiagin, I.; Giri, R.; Katayev, D. Organic Nitrating Reagents. *Synthesis* **2022**, *54*, 3432–3472.
- [21] There are some examples of nitro-group worked as a coordinating group, see: (a) Izakovich, E. N.; Khidekel', M. L. Coordination Compounds of Transition Metals in the Chemistry of Aromatic Nitro-Compounds. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 419–432. (b)

- Zhang, X.; Kanzelberger, M.; Emge, T. J.; Goldman, A. S. Selective Addition to Iridium of Aryl C–H Bonds Ortho to Coordinating Groups. Not Chelation-Assisted. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13192–13193. (c) Puri, M.; Gatard, S.; Smith, D. A.; Ozerov, O. V. Competition Studies of Oxidative Addition of Aryl Halides to the (PNP)Rh Fragment. *Organometallics* **2011**, *30*, 2472–2482. 8-nitropyridine worked as a directing group. see: (d) Dutta, U.; Modak, A.; Bhaskararao, B.; Bera, M.; Bag, S.; Mondal, A.; Lupton, D. W.; Sunoj, R. B.; Maiti, D. Catalytic Arene *meta*-C–H Functionalization Exploiting a Quinoline-Based Template. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3162–3168.
- [22] Tan, E.; Montesinos-Magraner, M.; García-Morales, C.; Mayans, J. G.; Echavarren, A. M. Rhodium-Catalysed *ortho*-Alkynylation of Nitroarenes. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 14731–14739.
- [23] (a) Caron, L.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Nitro-Substituted Aromatics with Aryl Halides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533–4536. (b) Guo, P.; Joo, J. M.; Rakshit, S.; Sames, D. C–H Arylation of Pyridines: High Regioselectivity as a Consequence of the Electronic Character of C–H Bonds and Heteroarene Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16338–16341. (c) Wang, C.; Yu, Y.-B.; Fan, S.; Zhang, X. Pd-Catalyzed Direct Arylation of Nitro (Pentafluorosulfanyl)benzenes with Aryl Bromides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5004–5007. (d) Jung, H.; Bae, S.; Jang, H.-L.; Joo, J. M. C–H Arylation of Nitroimidazoles and Nitropyrazoles Guided by the Electronic Effect of the Nitro Group. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 3009–3014. (e) Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Davydova, O.; Villinger, A.; Langer, P. Regioselective and Guided C–H Activation of 4-Nitropyrazoles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2906–2915. (f) Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Mkrtchyan, S.; Grigoryan, T.; Movsisyan, E.; Villinger, A.; Langer, P. Regioselective Direct Arylation of Fused 3-Nitropyridines and Other Nitro-Substituted Heteroarenes: The Multipurpose Nature of the Nitro Group as a Directing Group. *ChemCatChem* **2014**, *7*, 316–324. (g) Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, A.; Mkrtchyan, S.; Arakelyan, K.; Grigoryan, T.; Yedoyan, J.; Villinger, A.; Langer, P. Transition-Metal-Catalyzed Arylation of Nitroimidazoles and Further Transformations of Manipulable Nitro Group. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2103–2119. (h) Jang, H.-L.; Kim, H. T.; Cho, E. J.;



Joo, J. M. Electronically Matching C–H Alkylation Strategies for the Synthesis of  $\alpha$ -Heteroaryl Acetic Acid Derivatives. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1386–1391. (i) Han, S. J.; Kim, H. T.; Joo, J. M. Direct C–H Alkenylation of Functionalized Pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, *81*, 689–698. (j) Yi, Z.; Aschenaki, Y.; Daley, R.; Davick, S.; Schnaith, A.; Wander, R.; Kalyani, D. Palladium Catalyzed Arylation and Benzylation of Nitroarenes Using Aryl Sulfonates and Benzyl Acetates. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6946–6957. (k) Ha, H.; Shin, C.; Bae, S.; Joo, J. M. Divergent Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Nitropyrazoles with Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2645–2650. (l) Jakubczyk, M.; Mkrtchyan, S.; Madura, I. D.; Marek, P. H.; Iaroshenko, V. O. Copper-Catalyzed Direct C–H Arylselenation of 4-Nitro-pyrazoles and Other Heterocycles with Selenium Powder and Aryl Iodides. Access to Unsymmetrical Heteroaryl Selenides. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 25368–25376.

[24] Review covering metal-catalyzed nitroarene functionalization see: Sengupta, S.; Das, P. C–H Activation Reactions of Nitroarenes: Current Status and Outlook. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8409–8424.

## 第 2 章 分子内脱ニトロ型 C-H アリール化

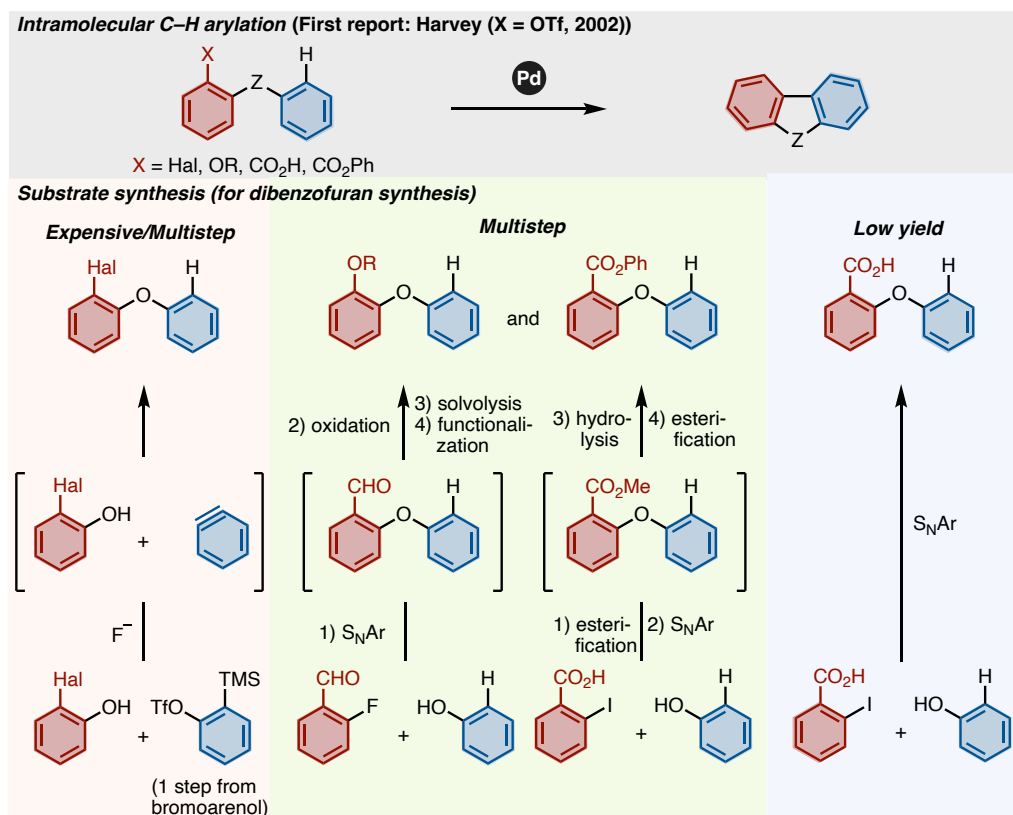
### 要旨

パラジウム触媒による 2-ニトロジアリールエーテルの分子内脱ニトロ型 C-H アリール化を開発した。炭素-ニトロ基結合を活性化させる高電子供与性のピアリールホスフィン配位子およびイミダゾピリジリデン配位子を用いることで、反応が良好に進行する。アリール部位に電子供与性、求引性のどちらの官能基が存在しても対応するジベンゾフランを与えるほか、ジアリールエーテルの酸素原子を窒素や炭素(カルボニル基)に置き換えても対応するジベンゾヘテロールを与える。さらに、 $S_NAr$  反応と分子内脱ニトロ型カップリングの両反応を同一反応系中で達成したほか、本反応と脱カルボニル型アルキニル化反応との逐次カップリングにも成功した。

## 2-1. 研究背景

ジベンゾフランやカルバゾールなどのジベンゾヘテロールは天然物や医薬、有機電子材料に頻出する骨格である。その有用性から、ジベンゾヘテロールの様々な骨格構築法がこれまでに報告されている<sup>[1]</sup>。

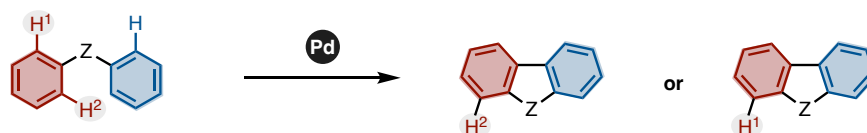
最先端のジベンゾヘテロール骨格構築法として遷移金属触媒を用いたジアリールエーテル類の分子内炭素-水素結合(C-H)アリール化が知られる(Figure 1)<sup>[2]</sup>。2002年に Harvey らによりトリフラートを脱離基に用いた、パラジウム触媒による分子内 C-H アリール化が報告された<sup>[2a]</sup>。これを皮切りにパラジウムを触媒に用いた分子内 C-H アリール化が続々と報告された。脱離基には(擬)ハロゲンやカルボキシ基を用いた例が知られる。当研究グループではフェノキシカルボニル基を脱離基とした例を報告した。また、2つの炭素-水素結合切断を伴う分子内酸化的 C-H カップリングもジベンゾフラン合成に用いられた。しかし、これらの手法には原料合成の点で課題がある。例えば、ハロゲンを脱離基とする場合、2-シリルアリールトリフラートから調製したベンザインと 2-ハロフェノールを反応させ 2-ハロジアリールエーテルを合成する。この手法では、2-シリルアリールトリフラートが高価であることに加え、多段階合成が必要となる。また、トリフラートやメシラート類の場合、S<sub>N</sub>Ar 反応の後にフェノール形成するなど、多段階の変換を要する。そして、フェノキシカルボニル基を脱離基とする場合は、S<sub>N</sub>Ar 反応の収率が著しく低いという課題があり、改善の余地を残す。



**Figure 1.** 従来の遷移金属触媒を用いた分子内 C–H アリール化によるジベンゾフラン合成とその原料合成

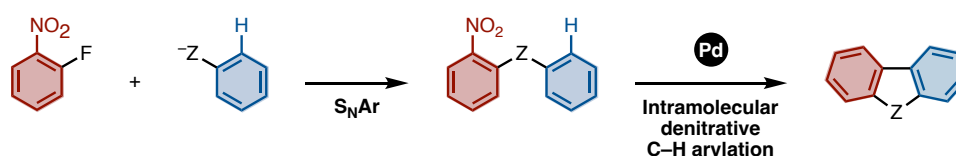
また、2つの炭素–水素結合切断を伴う酸化的 C–H カップリングの場合、切断される炭素–水素結合がさらに2種類存在するため、より多くの異性体が生じるという課題がある(Scheme 1)<sup>[3]</sup>。

**Intramolecular oxidative C–H arylation (Fagnou, 2008)**



**Scheme 1.** 分子内酸化的 C–H カップリングによるジベンゾフラン合成とその課題

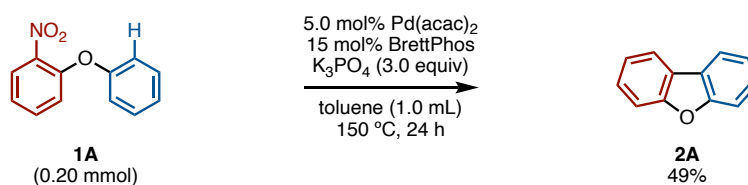
このような背景の下、ニトロ基を脱離基とする分子内 C-H アリール化の開発を考えた(Scheme 2)<sup>[4]</sup>。ニトロ基の高い電子求引性から、2-フルオロニトロアレーンとアレノール類の  $S_NAr$  反応により、対応する 2-ニトロジアリールエーテルは簡便に合成できる。合成したニトロジアリールエーテルの脱ニトロ型分子内 C-H アリール化が進行すれば、従来法の抱える煩雑な原料合成が回避でき、ジベンゾヘテロール類の迅速合成が実現すると考えた。このような考えで、脱ニトロ型分子内 C-H アリール化反応の開発研究に着手した。



Scheme 2. 分子内脱ニトロ型 C-H アリール化

## 2-2. 反応条件の最適化

はじめに、中尾らが脱ニトロ型カップリングで用いたパラジウム/BrettPhos 触媒を用いて初期検討した(Scheme 3)。1-ニトロ-2-フェノキシベンゼン(**1A**)をパラジウムアセチルアセトナート [ $Pd(acac)_2$ ]、BrettPhos およびリン酸三カリウム存在下、トルエン中 150 °C で 24 時間攪拌したところ、収率 49% でジベンゾフラン(**2A**)が得られることを見いだした。



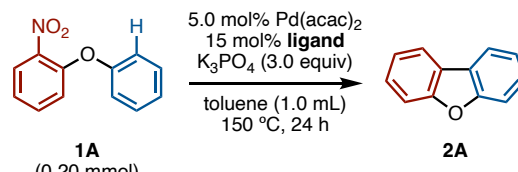
Scheme 3. 分子内脱ニトロ型 C-H アリール化の初期検討

### 2-2-1. 配位子検討

初期検討によって目的の反応の進行が確認できたため、2-ニトロジアリールエーテル **1A** を用い、 $Pd(acac)_2$  およびリン酸三カリウム存在下、トルエン中 150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、配位子を検討した(Table 1)。BrettPhos を配位子に

用いて **2A** が得られたことから(entry 1)、類似するビアリールホスフィン配位子を検討した。アリール基上にリン以外の置換基をもたない JohnPhos では反応は全く進行しなかった(entry 2)。構造が BrettPhos に類似した XPhos や、電子豊富な RuPhos も既存の脱ニトロ型カップリングで効果的であることが知られるものの、本反応では **2A** を全く与えなかった (entries 3 and 4)<sup>[5]</sup>。BrettPhos のリン原子上の置換基が <sup>t</sup>Bu に置き換わった <sup>t</sup>BuBrettPhos を用いた際には同程度の収率で **2A** を与えた(entry 5)。次に、単座および二座ホスフィン配位子を検討した。電子豊富な単座ホスフィン配位子のトリノルマルブチルホスフィンおよびトリシクロヘキシルホスフィンを用いたが、反応は全く進行しなかった(entries 6 and 7)。二座ホスフィン配位子としてジフェニルホスフィノプロパンおよびジシクロヘキシルホスフィノエタンを用いても反応が進行せず、原料 **1A** が回収された (entries 8 and 9)。また、含窒素配位子としてフェナントロリン系の配位子を検討した。1,10-フェナントロリンでは **2A** が生成しなかったのに対し 2,9-ジメチルフェナントロリンを用いた場合、収率 22%ながら **2A** が得られた(entries 10 and 11)。さらに、NHC 配位子をもつパラジウム錯体 SingaCycle<sup>TM</sup>-E1 を用いたが、原料 **1A** が回収されるのみだった(entry 12)。配位子を添加しない場合も **1A** は全く反応しなかった(entry 13)。この結果から、パラジウムへ十分な電子供与ができ、かつ二面角の大きいビアリール構造を有している BrettPhos および <sup>t</sup>BuBrettPhos が本反応に有効であることがわかった。

Table 1. 配位子検討



5.0 mol% Pd(acac)<sub>2</sub>  
15 mol% ligand  
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.0 equiv)  
toluene (1.0 mL)  
150 °C, 24 h

**1A**  
(0.20 mmol)

**2A**

BrettPhos (R<sup>1</sup> = Cy, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = *i*Pr)  
JohnPhos (R<sup>1</sup> = *t*Bu, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H)  
XPhos (R<sup>1</sup> = Cy, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = *i*Pr)  
RuPhos (R<sup>1</sup> = Cy, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = O*i*Pr, R<sup>4</sup> = H)  
*t*BuBrettPhos (R<sup>1</sup> = *t*Bu, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = *i*Pr)

entry	ligand	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2A</b> <sup>a</sup> /%
1	BrettPhos	46	49
2	JohnPhos	76	0
3	XPhos	72	0
4	RuPhos	85	0
5	<i>t</i> BuBrettPhos	0	54
6 <sup>b</sup>	P <sup><i>n</i></sup> Bu <sub>3</sub>	81	0
7 <sup>b</sup>	PCy <sub>3</sub>	95	0
8	dppp	86	0
9	dcype	98	0
10	1,10-phenanthroline	102	0
11	2,9-dmphen	81	22
12	SingaCycle™-E1	107	0
13	none	100	0

1,10-phenanthroline (R = H)  
2,9-dmphen (R = Me)

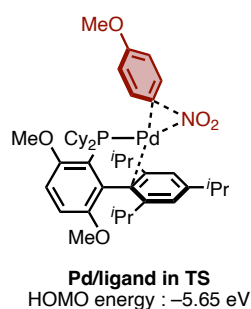
SingaCycle™-E1

dppp

dcype

a: Determined by <sup>1</sup>H NMR using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard  
b: 30 mol% ligand was used.

パラジウム/BrettPhos 触媒に対する炭素–ニトロ基の酸化的付加について、中尾らは次のように述べている(Figure 2)<sup>[7]</sup>。4-ニトロアニソールの炭素–ニトロ基結合がパラジウム/BrettPhos 触媒に酸化的付加する際の遷移状態では、ニトロ基が sp<sup>2</sup> 混成軌道をもつために Pd 方向に向きを変える必要があり、ニトロアレーン部位が大きく不安定化される。この遷移状態における各種パラジウム錯体の HOMO エネルギーを中尾らは見積もっており、BrettPhos では–5.65 eV、トリフェニルホスフィンでは–5.92 eV であった。リン原子の非共有電子対からパラジウムへの電子供与のみならず、トリイソプロピルフェニル基のπ軌道とパラジウムの d 軌道との相互作用による電子供与も寄与した結果、Pd/BrettPhos 錯体が高い HOMO エネルギーを有すると議論されている。この高い HOMO エネルギーにより、遷移状態においてパラジウム錯体と歪んだニトロアレーンが電荷移動錯体を形成する際に大きな安定化効果が生じるため、炭素–ニトロ基結合の酸化的付加が進行すると考えられている。



**Figure 2.** パラジウム/BrettPhos の遷移状態(酸化的付加)の構造と HOMO のエネルギー

### 2-2-2. 溶媒検討

次に、**1A** を Pd(acac)<sub>2</sub>、BrettPhos およびリン酸三カリウム存在下、150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、溶媒を検討した(Table 2)。非極性溶媒を試したところ、トルエンおよびシクロヘキサンを用いた際にそれぞれ 49%、40%と中程度の収率で **2A** を与えた(entries 1-4)。プロトン性極性溶媒の *tert*-ブチルアルコールでは **2A** の収率は 18%に低下した(entry 5)。非プロトン性極性溶媒として DMF を用いたが、**2A** はほとんど得られず、原料 **1A** が分解した(entry 6)。THF や 1,4-ジオキサン、アニソールなどのエーテル溶媒では中程度の収率で **2A** を与えた(entries 7-9)。以上の結果から、トルエンを最適溶媒とした。

**Table 2.** 溶媒検討

entry				entry			
entry	solvent	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2A</b> <sup>a</sup> /%	entry	solvent	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2A</b> <sup>a</sup> /%
1	toluene	46	49	6	DMF	0	3
2	<i>m</i> -xylene	83	3	7	THF	44	9
3	cyclohexane	77	40	8	1,4-dioxane	33	31
4	<sup>n</sup> hexane	46	0	9	anisole	0	37
5	<sup>t</sup> BuOH	76	18				

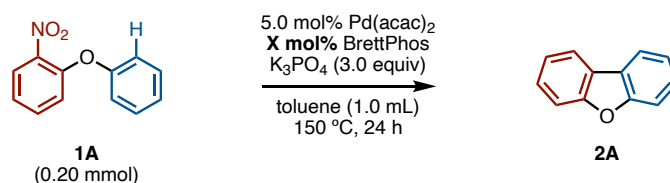
a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard

### 2-2-3. 配位子の添加量検討



次に、**1A** を Pd(acac)<sub>2</sub>、BrettPhos およびリン酸三カリウム存在下、トルエン中 150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、配位子の添加量を検討した(Table 3)。配位子の量を 15 mol% から 12 mol% に減らしたが、**2A** の収率はそれぞれ 49%、45% と大きな差はなかった(entries 1 and 2)。12 mol% の場合に物質収支が悪い理由は、望まぬ BrettPhos の酸化により Pd/BrettPhos 触媒が失活し、生じたパラジウム凝集体によりニトロ基の還元などの副反応が進んだためと考えている。しかし、BrettPhos は高価であるため以降の検討では BrettPhos を 12 mol% 用いることとした。

**Table 3.** パラジウムと配位子の当量関係



entry	X /mol%	recovery of <b>1A</b> /%	yield of <b>2A</b> /%
1 <sup>a</sup>	15	46	49
2 <sup>b</sup>	12	18	45

a: Determined by <sup>1</sup>H NMR using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard  
 b: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard

#### 2-2-4. 塩基の検討

配位子の量を 12 mol% とし、次に塩基の効果を検討した(Table 4)。リン酸三カリウムを用いた際に **2A** が得られたことから、リン酸水素二カリウムおよびリン酸二水素カリウムを試した(entries 1–3)。しかし、いずれの場合も反応がほとんど進行しなかった。対カチオンの異なるリン酸三ナトリウムを用いたが、わずかに **2A** が生成したのみで、ほとんどの **1A** が残存した(entry 4)。続いて、炭酸塩を検討した。炭酸カリウムおよび炭酸水素カリウムを用いたところ、リン酸三カリウムと同程度の収率で **2A** が得られた(entries 5 and 6)。炭酸リチウム、炭酸ナトリウムを用いた際は反応がほとんど進まなかったが、炭酸ルビジウム、炭酸セシウムでは **2A** が収率 30% で得られた(entries 7–10)。アルカリ金属以外の対カチオンとしてカルシウムを用いたが、反応は全く進まなかった(entry 11)。また、有機

塩基であるトリエチルアミンを用いたが **2A** は全く得られなかった(entry 12)。以上の結果から、リン酸三カリウムを最適塩基とした。

**Table 4.** 塩基の検討

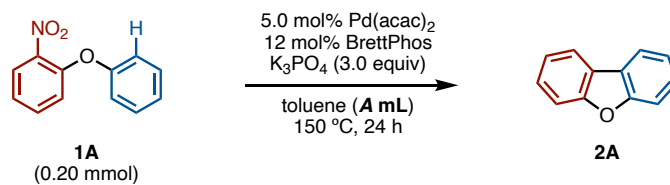
(0.20 mmol)							
entry	base	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2A</b> <sup>a</sup> /%	entry	base	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2A</b> <sup>a</sup> /%
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	18	45	7	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	97	0
2	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	100	3	8	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	93	4
3	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	104	0	9	Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	53	30
4	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	81	5	10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	39	30
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	28	37	11	CaCO <sub>3</sub>	98	0
6	KHCO <sub>3</sub>	24	42	12	Et <sub>3</sub> N	98	0

a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard

### 2-2-5. 濃度の検討

続いて、反応の濃度を検討した(Table 5)。これまで得られた最適条件のもと、トルエンを 0.5 mL ずつ増やし濃度を変化させた。はじめの 1.0 mL から徐々に溶媒量を増やしたところ **2A** の収率が向上し、2.5 mL まで溶媒を増やした際に最も高い収率 71%で **2A** が得られた(entries 1-4)。**1A** 由来のオリゴマーの生成は確認できていないものの、濃度を低くすることで **2A** の収率が向上したことから **1A** 同士の望まぬ分子間反応が抑制されたことが収率向上の理由と推測している。なお、溶媒を 3.0 mL まで増やした場合は **2A** の収率は 58%にとどまった(entry 5)。**1A** の濃度がより低くなることで触媒と **1A** との衝突頻度が下がり反応が遅くなったと考えている。

Table 5. 濃度の検討

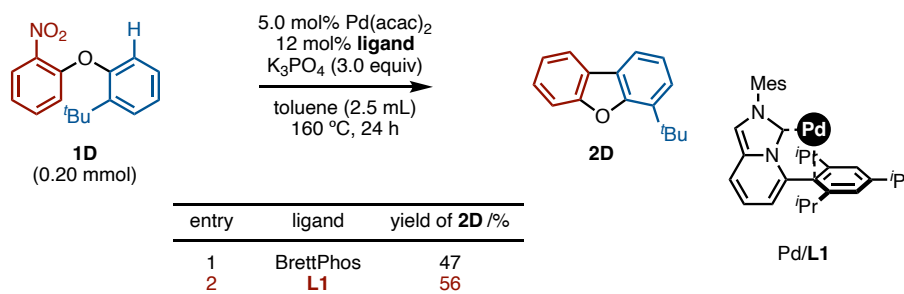


entry	A / mL	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2A</b> <sup>a</sup> /%
1	1.0	18	45
2	1.5	27	51
3	2.0	14	67
4	2.5	6	71
5	3.0	20	58

a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard

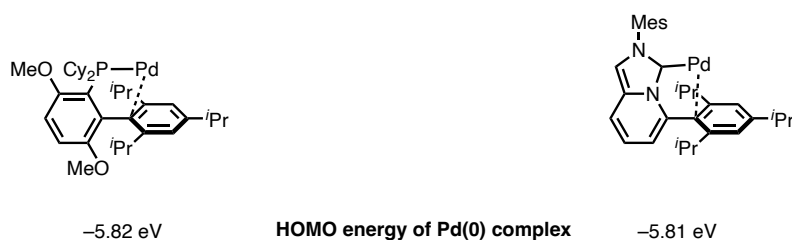
### 2-2-6. 配位子の再検討

本反応の条件検討の最中に、中尾らにより脱ニトロ型カップリングに有効なイミダゾピリジリデン配位子 **L1** が報告された<sup>[6]</sup>。BrettPhos と類似した骨格を有する一方で、リン原子ではなくカルベンでパラジウムに配位するため、リン原子の酸化や、C-P 結合の切断によって失活しやすい BrettPhos と比較して長寿命であるという利点をもつ<sup>[6]</sup>。Pd(acac)<sub>2</sub> およびリン酸三カリウム存在下、トルエン中 160 °C で **1D** を 24 時間反応させる条件のもと、BrettPhos および **L1** を比較した (Table 6)。その結果、BrettPhos ではジベンゾフラン **2D** が収率 47% で得られたのに対し、**L1** を用いた際には収率 56% と BrettPhos と遜色ない活性をもつことがわかった (entries 1 and 2)。この結果から、BrettPhos および **L1** の 2 つの配位子を用いて基質一般性を調査した。

Table 6. BrettPhos と **L1** の比較

entry	ligand	yield of <b>2D</b> /%
1	BrettPhos	47
2	<b>L1</b>	56

中尾らは、**L1** と BrettPhos のパラジウム錯体の HOMO エネルギーを比較した (Figure 3)<sup>[6]</sup>。パラジウム/BrettPhos 錯体の HOMO エネルギーは $-5.82$  eV であるのに対し、パラジウム/**L1** 錯体は $-5.81$  eV とほぼ同等の HOMO エネルギーをもつことがわかっている。この量子化学計算の結果は、**L1** を用いた場合でも BrettPhos と同じく炭素-ニトロ基の酸化的付加が可能であると説明できる。



**Figure 3.** パラジウム/BrettPhos 錯体とパラジウム/トリフェニルホスフィン錯体の HOMO のエネルギー比較

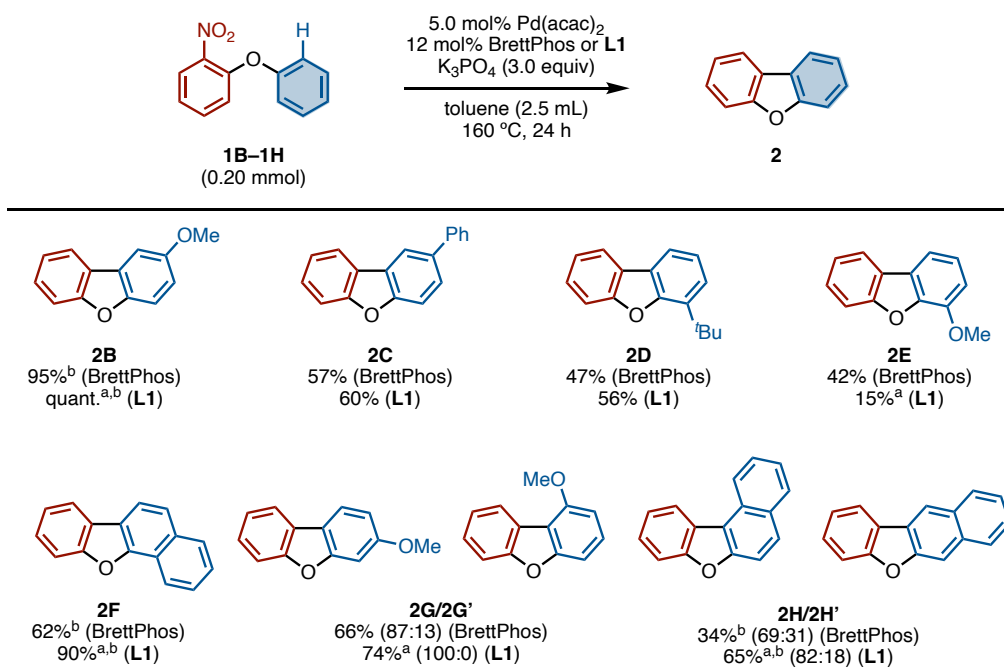
以上の検討の結果から、トルエン溶媒(0.08 M)中、Pd(acac)<sub>2</sub>/BrettPhos あるいは Pd(acac)<sub>2</sub>/**L1** 触媒存在下、塩基にリン酸三カリウムを用いて 24 時間加熱攪拌する条件を最適とした。

### 2-3. 基質一般性の調査

#### 2-3-1. アレノキシ側の基質一般性の調査

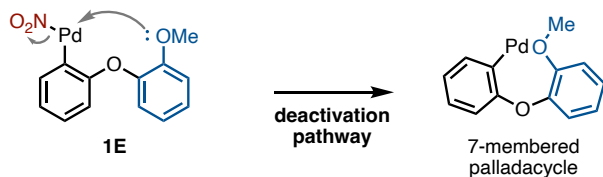
見いだした最適条件をもとに、基質一般性を調査した。始めに、アレノール側の基質一般性を調査した(Scheme 4)。酸素原子のパラ位にメトキシ基をもつジアリールエーテルでは、BrettPhos および **L1** のどちらの配位子を用いてもほぼ定量的にジベンゾフラン **2B** を生成した。酸素原子のパラ位に電子求引性置換基をもつ場合は、中程度の収率で **2C** を与えた。推定反応機構は後述するが、電子豊富なアレノキシ基が反応に有利とわかった。アレノキシ基のオルト位に <sup>t</sup>Bu 基をもつ場合、BrettPhos および **L1** のどちらを用いても **2D** の収率が中程度にとどまった。オルト位にメトキシ基をもつ **1E** では、BrettPhos は **2D** と同程度の収率でジベンゾフラン **2E** を与えたが、**L1** の場合は収率 15%と低収率だった。後述す

るが、BrettPhos と比較し **L1** は金属中心近傍が空いているため、メトキシ基の酸素原子が中心金属に配位することで 7 員環パラダサイクルを形成し、触媒が不活性化されたと考えている。1-ナフチル体では、BrettPhos を用いた場合中程度の収率でジベンゾフラン **2F** が生成したのに対し、**L1** の場合は収率 90% と高い収率で **2F** が得られた。メタ位にアニシル基や 2-ナフチル基をもつ場合も同様に BrettPhos の場合と比較し **L1** がよりよい結果を与えた(**2G, 2H**)。なお、**2G, 2H** はそれぞれ結合位置の異なる異性体混合物として得られた。また、アレノキシ基上にメトキシカルボニル基をもつ基質では、ジベンゾフラン **2a** は BrettPhos, **L1** のどちらの配位子を用いても収率は 10% 程度にとどまった。さらに、トリフルオロメチル基を 2 つもつ **2b** や、アレノキシ側にピリジン骨格をもつ **2c** を用いた際、反応は全く進行しなかった。この結果から、反応が阻害されるなどの要因がある場合を除いて、BrettPhos より **L1** の方が対応するジベンゾフランを多く与え、アレノキシ部位が電子豊富なほど収率が良いことがわかった。

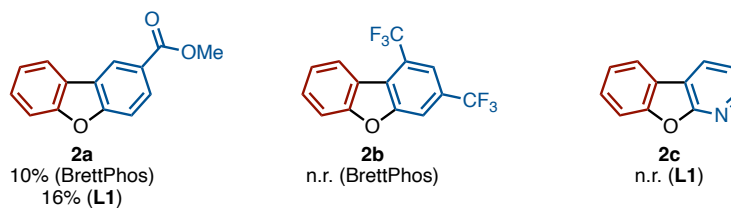


a: Determined by <sup>1</sup>H NMR using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard  
 b: 150 °C

#### 7-membered palladacycle formation



#### unsuccessful substrate

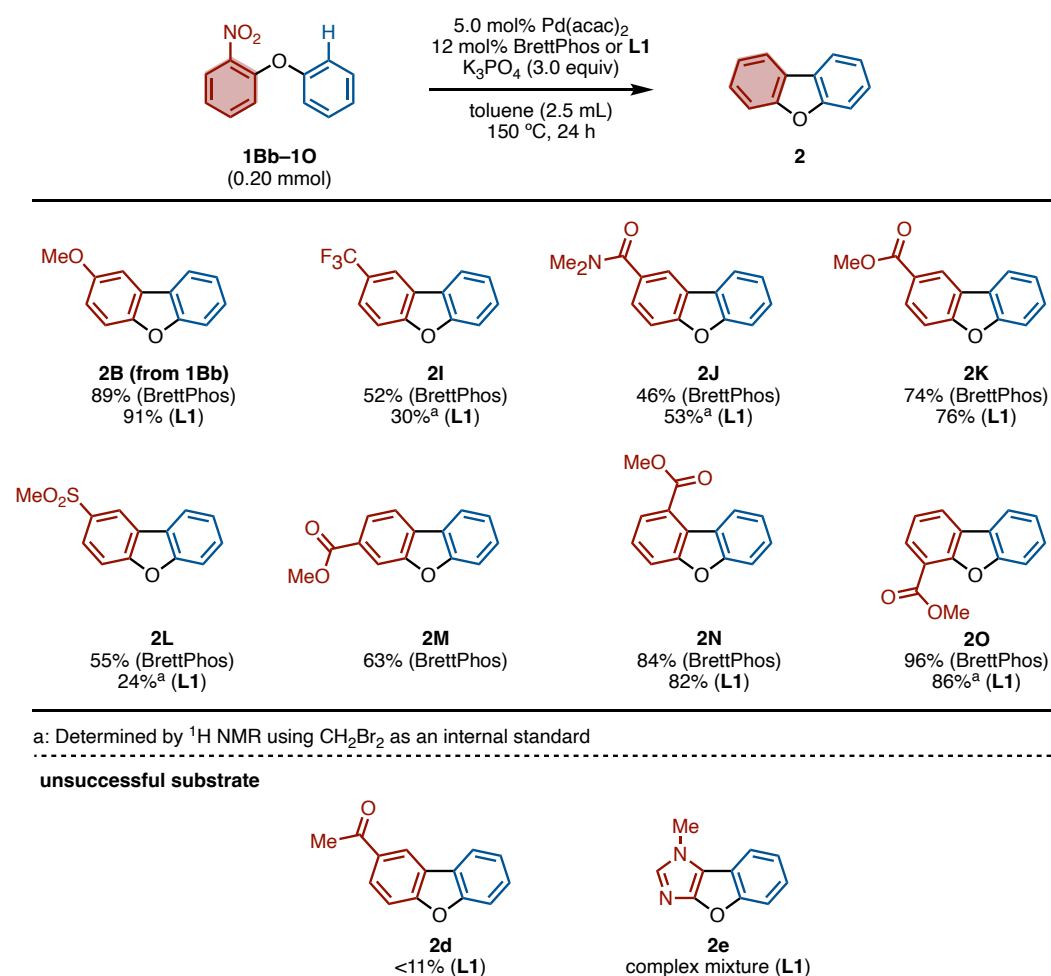


**Scheme 4.** アレノキシ側の基質一般性調査

### 2-3-2. ニトロアレン側基質一般性の調査

続いて、ニトロアレン側の基質一般性を調査した(Scheme 5)。ニトロアレン側の酸素原子のパラ位にメトキシ基をもつニトロジアルキルエーテル(**1Bb**)を用いた場合、BrettPhos と L1 どちらの配位子を用いても高収率でジベンゾフラ

ン **2B** を与えた。電子求引性のトリフルオロメチルをもつ場合は、BrettPhos を用いた方が収率は高いもののどちらの配位子を用いた場合でも中程度の収率でジベンゾフラン **2I** を与えた。アミドやエステル、スルホニルを有していても対応するジベンゾフラン **2J**、**2K**、**2L** が中程度から高い収率で得られた。また、メタ位(**1M**, **1N**)やオルト位(**1O**)にメチルエステルをもつ場合でも中程度から高い収率でジベンゾフラン **2M**、**2N**、**2O** が得られた。一方で、ケトンをもつ基質(**1d**)やニトロイミダゾール部位をもつ基質(**1e**)は本反応条件に耐えられず **2d** や **2e** のようなジベンゾフランは合成できなかった。以上の結果から、電子供与性置換基をもつほうが収率がよい傾向があることがわかった。



Scheme 5. ニトロアレーン側の基質一般性調査

## 2-4. 推定反応機構

推定反応機構を示す(Figure 4)。まず系中で生じた0価のパラジウム種に対し、1の炭素-ニトロ基結合が酸化付加し、酸化付加体Aを形成する。次に、AからC-Hパラジウム化が進行して中間体Bを経由し、塩基によって脱プロトン化されてパラダサイクルCが得られる。最後に還元的脱離によりジベンゾフラン2が生成するとともに0価のパラジウム種が再生する。

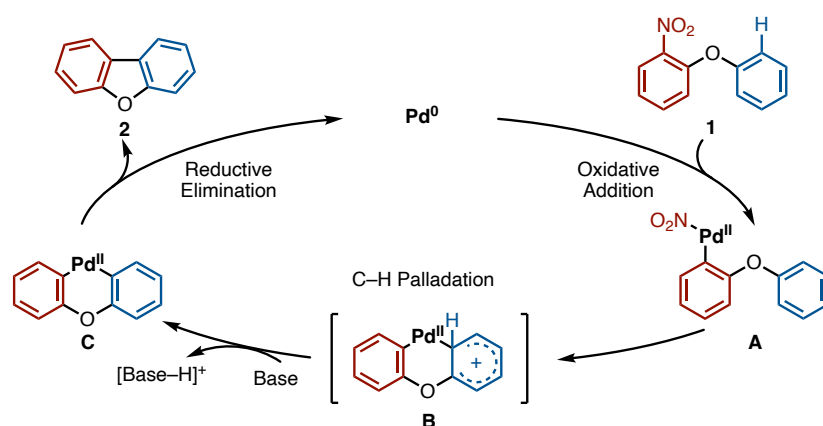


Figure 4. 推定反応機構

### 2-4-1. C-Hパラジウム化の機構

上述の反応機構において、C-Hパラジウム化は芳香族求電子置換反応(S<sub>E</sub>Ar)形式で進むと考えている(Figure 5)。その根拠となるのが本反応に2-ナフトール誘導体 **1H** を用いた際に、ナフタレン C1 位での反応が優先して進行し、**2H** を多く与えた結果である。通常、ナフタレンの芳香族求電子置換反応は求電子付加後のカチオン中間体がより安定化される C1 位での反応が優先することが知られる。このことから、本反応の C-Hパラジウム化は求電子的パラジウム化で進行することが示唆された<sup>[8]</sup>。



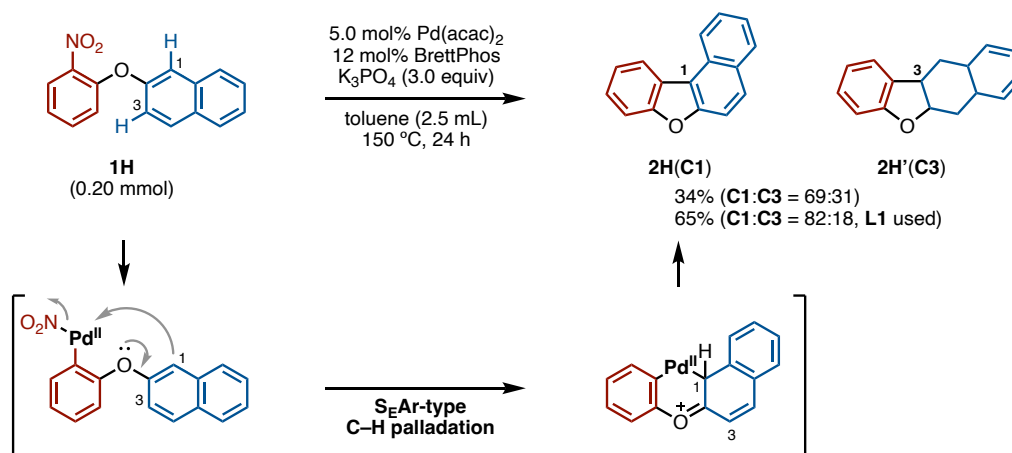


Figure 5. C-H メタル化の機構

また、C-Hパラジウム化の機構には分子内溝呂木-Heck型の機構も考えられるが、これも2-ナフチル基をもつニトロジアルールエーテル **1H** の反応における位置選択性で説明できる(Figure 6)。分子内溝呂木-Heck反応では、より遷移状態の歪みが小さい5-*exo*環化が優先することが一般的である。この5-*exo*環化で反応が進行した場合、C1位ではなくC3位で反応した化合物が主生成物として得られると考えられる。しかし、これはC1位で反応が優先して進行したという実験事実と反するため、分子内溝呂木-Heck型の反応ではないと判断した。

## Regioselectivity of intramolecular Mizoroki-Heck-type mechanism

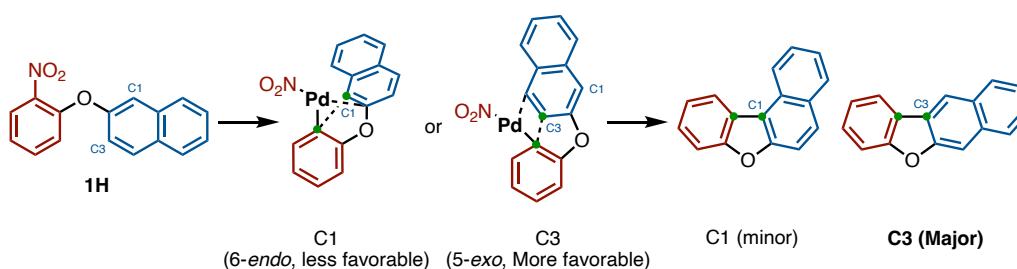
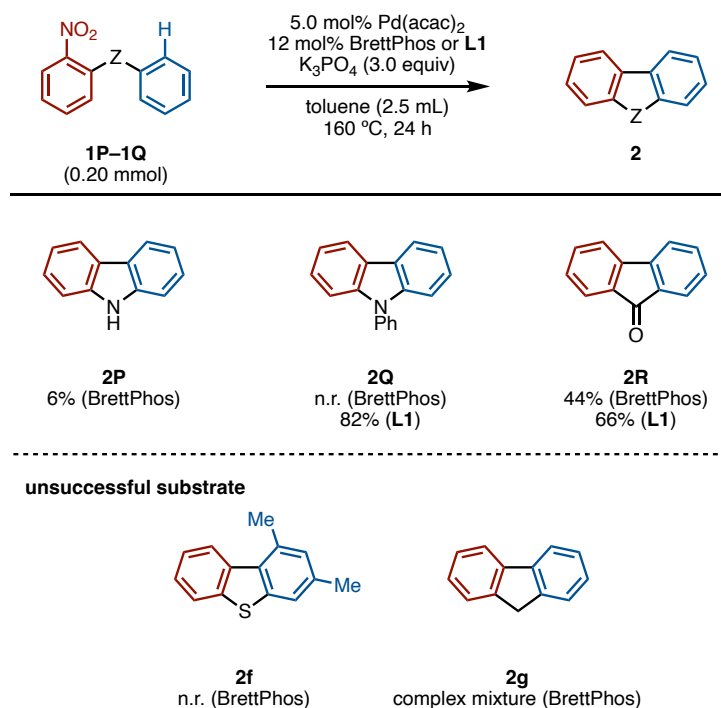


Figure 6. 分子内溝呂木-Heck型機構の位置選択性

## 2-5. カルバゾール、フルオレノンの合成

ジベンゾフラン以外の環状化合物の合成に着手した(Scheme 6)。2-ニトロ-*N*-フェニルアニリン(**1P**)を本反応の条件に付したところ、6%と低収率ながらカルバゾール **2P** が生成した。**2P** の窒素-水素結合が脱プロトン化され、炭素-ニトロ基結合の金属への酸化的付加が進む前に金属中心に窒素原子が配位したため、反応が円滑に進行しなかったと考えている。次に窒素原子上にフェニル基をもつ **1Q** を用いた。しかし、*N*-フェニルカルバゾール(**2Q**)は得られなかった。配位子を BrettPhos から **L1** に変更したところ、**2Q** が高い収率(82%)で得られた。また、芳香環同士をカルボニル炭素で架橋した 2-ニトロジアリールケトン(**1R**)を反応させたところ、どちらの配位子を用いても中程度の収率で **2R** を得た。なお、本反応はジベンゾチオフェン **2f** やフルオレン **2g** は合成できなかった。ジベンゾチオフェンは炭素-硫黄結合が長く、ジベンゾフランやカルバゾール合成の際と同様のパラダサイクルを組めなかったため、反応が進行せず原料が回収されたと考察している。また、フルオレンは架橋炭素上のプロトンの酸性度が高く、この位置での脱プロトン化が進行し、**2P** の場合と同様に、発生したアニオン部位で金属に配位し反応が阻害されたと考えている。



Scheme 6. カルバゾールおよびフルオレノンの合成

この配位子による **2Q** および **2R** の収率の差については次のように考察した (Figure 7)。これら錯体についてその周辺が占める体積の割合(= $\%V_{bur}$ )<sup>[9]</sup>が中尾らおよび Lee らにより報告された<sup>[6, 10]</sup>。それぞれの金錯体((BrettPhos)AuCl および (L1)AuCl)の $\%V_{bur}$ が調査されており、BrettPhos の場合は 59.5%なのに対し L1 の場合は 51.9%と、L1 が BrettPhos と比較して、金属周りが空いていることが明らかにされている。そのため、2つの芳香環間のリンカーが嵩高い **2Q** や **2R** であっても、L1 では対応する生成物を与えたと考えた。

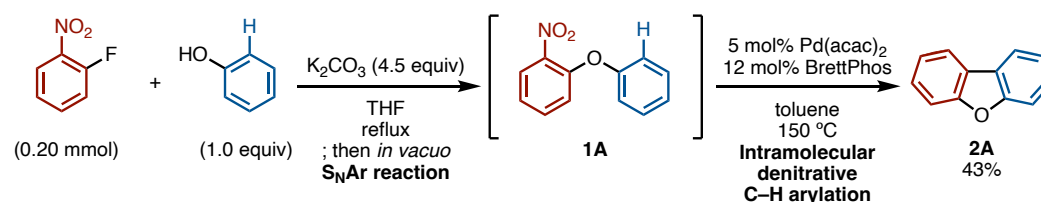


Figure 7. BrettPhos と L1 の $\%V_{bur}$ の比較

## 2-6. 応用展開

### 2-6-1. $S_NAr$ /分子内脱ニトロ型 C-H アリール化

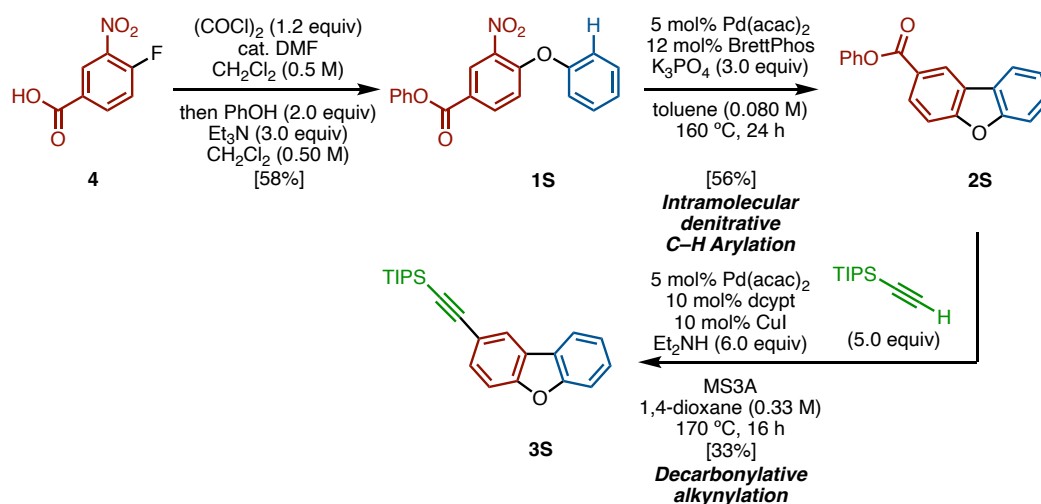
$S_NAr$  反応と本反応を組み合わせた (Scheme 7)。2-フルオロニトロベンゼンおよびフェノールを、THF 中炭酸カリウム (4.5 当量) 存在下還流条件下反応させた。TLC にて **1A** の生成を確認した後に溶媒を留去し、Pd(acac)<sub>2</sub>、BrettPhos、およびトルエンを加え 150 °C で 24 時間加熱攪拌し反応させた。その結果、**2A** が収率 43% で得られた。このように、原料合成と C-H アリール化を同一容器内で達成しジベンゾフラン骨格を得ることに成功した。



Scheme 7.  $S_NAr$ /分子内脱ニトロ型 C-H アリール化

## 2-6-2. 逐次カップリング

最後に、本反応と他のカップリング反応との逐次カップリングを試みた (Scheme 8)。4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸(4)を塩化オキサリルにより酸塩化物とし、その後フェノールと塩基を反応させた。その結果、エステル形成と  $S_NAr$  反応が一挙に進行し、3-ニトロ-4-フェノキシ安息香酸フェニルエステル(1S)が収率 58%で得られた。続いて 1S を本脱ニトロ型反応の条件に付したところ、フェニルエステルをもつジベンゾフラン 2S を収率 56%で生成した。最後に、2S と TIPS アセチレンを当研究グループで開発した脱カルボニル型アルキニル化反応の条件に付した<sup>[11]</sup>。すなわち、パラジウム/dcypt 触媒および共触媒のヨウ化銅、ジエチルアミン、MS3A 存在下、1,4-ジオキサン中 170 °C で加熱攪拌させたところ、収率 33%でアルキニルジベンゾフラン 3S を得た。このように、 $S_NAr$ /脱ニトロ型分子内 C-H アリール化、そして脱カルボニル型アルキニル化を逐次的に進行させることで市販の化合物からわずか 3 工程で複雑分子を合成することに成功した。

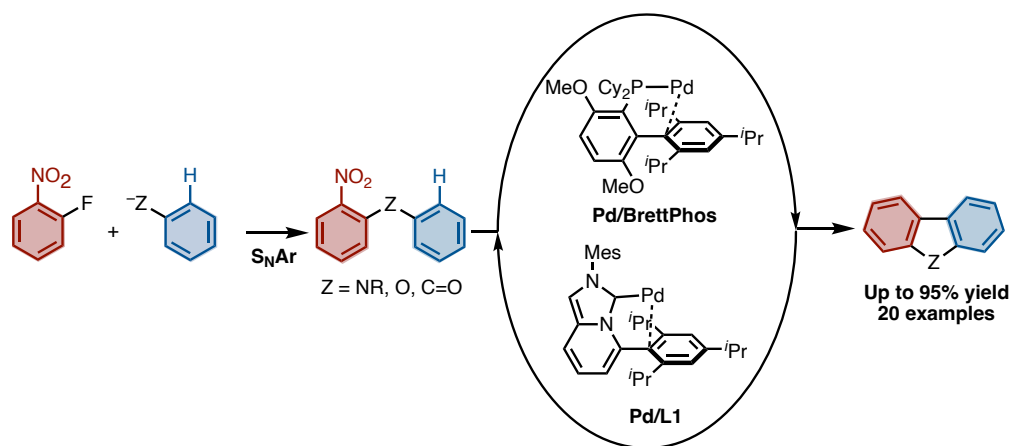


Scheme 8. 脱カルボニル型アルキニル化反応との逐次カップリング

## 2-7. まとめ

本節では、分子内脱ニトロ型 C-H アリール化を開発した (Scheme 9)<sup>[4]</sup>。パラジウム/BrettPhos 触媒存在下、2-ニトロジアリールエーテル類を反応させることで、

対応するジベンゾヘテロールが得られた。本反応進行の鍵は、高電子供与性のビアリール配位子である BrettPhos あるいはイミダゾピリジリデン配位子 L1 を利用したことであり、不活性な炭素-ニトロ基結合の切断を可能にした。様々な官能基を基質に含んでも反応する。さらに、 $S_NAr$  反応と組み合わせ原料合成から一挙にジベンゾフランの合成を達成しただけでなく脱カルボニル型アルキニル化反応との逐次カップリングにも成功しその有用性を示した。



Scheme 9. 分子内脱ニトロ型 C-H アリール化

## 実験項

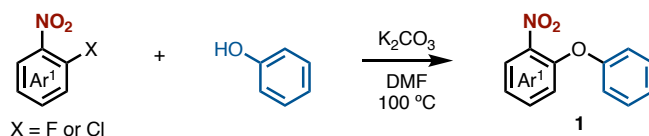
### 1. General

Unless otherwise noted, all reactants or reagents including dry solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. Pd(acac)<sub>2</sub> was obtained from Tokyo Chemical Industry (TCI). 2-Dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos) was obtained from KANTO Chemical. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> was obtained from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. 1-Nitro-2-phenoxybenzene (**1A**),<sup>[5a]</sup> 1-(4-methoxyphenoxy)-2-nitrobenzene (**1Bb**),<sup>[12]</sup> 4-(2-nitrophenoxy)-1,1'-biphenyl (**1C**),<sup>[13]</sup> 1-(*tert*-butyl)-2-(2-nitrophenoxy)benzene (**1D**),<sup>[14]</sup> 1-methoxy-2-(2-nitrophenoxy)benzene (**1E**),<sup>[15]</sup> 1-(3-methoxyphenoxy)-2-nitrobenzene (**1F**),<sup>[12]</sup> 1-(2-nitrophenoxy)naphthalene (**1G**),<sup>[16]</sup> 2-(2-nitrophenoxy)naphthalene (**1H**),<sup>[17]</sup> 4-(methylsulfonyl)-2-nitro-1-phenoxybenzene (**1L**),<sup>[17]</sup> methyl 4-nitro-3-phenoxybenzoate (**1M**),<sup>[17]</sup> 2-nitro-*N*-phenylaniline (**1P**),<sup>[20]</sup> (2-nitrophenyl)(phenyl)methanone (**1R**),<sup>[18]</sup> and **L1**<sup>[6]</sup> were synthesized according to procedures and the spectra matched with those of compounds reported in the literature. Unless otherwise noted, all reactions were performed with dry solvents under an atmosphere of N<sub>2</sub> in dried glassware using standard vacuum-line techniques. All intramolecular C–H arylations were performed in 20-mL glass vessel tubes equipped with J. Young® O-ring tap and heated (IKA Plate RCT digital) in an oil-bath or a 9-well aluminum reaction block (IKA H 135.103 Block 9 × 16 ml) unless otherwise noted. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents in air.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using Silicagel 70 TLC Plate-Wako (0.25 mm). The developed chromatogram was analyzed by UV lamp (254 nm). Flash column chromatography was performed with Biotage Isolera® equipped with Biotage SNAP Cartridge KP-Sil columns. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (0.75 mm) prepared in our laboratory. High-resolution mass spectra were conducted on Thermo Fisher Scientific ExactivePlus (DART). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS-400 (<sup>1</sup>H 400 MHz, <sup>13</sup>C 101 MHz). Chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR are

expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0.00 ppm). Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR are expressed in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.0 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, q = quartet, dq = doublet of quartets, m = multiplet), coupling constant (Hz), and integration.

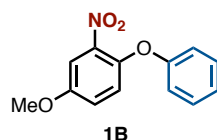
## 2. Synthesis of Nitroarenes 1



### General Procedure

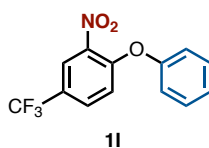
A solution of 2-fluoro- or 2-chloronitroarenes (1.0 equiv), phenol (1.0 equiv) and  $K_2CO_3$  (2.0 equiv) in DMF (1.0 M) was heated at 100 °C with stirring for several hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with  $Et_2O$ . The combined organic layer was washed with brine. The organic layer was dried over  $Na_2SO_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding nitroarenes **1**.

### 4-Methoxy-2-nitro-1-phenoxybenzene (1B)



Using chloronitroarene: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $CHCl_3$  = 19:1 to  $CHCl_3$ ) afforded **1Bb** as a yellow solid (277 mg, 3.00 mmol scale, 38% yield).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.16–7.08 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  157.1, 155.4, 143.4, 141.9, 129.8, 123.6, 123.4, 121.1, 117.7, 109.4, 56.1; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{13}H_{12}NO_4$   $[M+H]^+$ : 246.0761 found 246.0758.

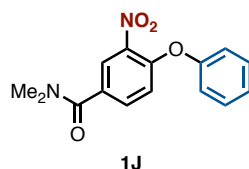
### 2-Nitro-1-phenoxy-4-(trifluoromethyl)benzene (1I)





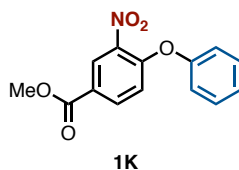
Using chloronitroarene: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1I** as a yellow oil (837 mg, 3.00 mmol scale, 98% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.13–7.08 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.2, 153.9, 140.1, 130.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1.9 Hz), 130.4, 125.8, 124.7 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 36 Hz), 123.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 122.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 276 Hz), 120.1, 119.4; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 301.0795 found 301.0791.

### *N,N*-Dimethyl-3-nitro-4-phenoxybenzamide (**1J**)

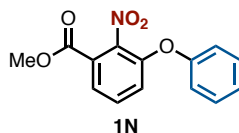


Using fluoronitroarene: Purification by Isolera<sup>®</sup> (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 99:1) afforded **1J** as a white solid (1.12 g, 4.08 mmol scale, 95% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.11–7.07 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 154.9, 152.0, 140.2, 133.2, 130.7, 130.3, 125.3, 125.0, 119.9, 119.6, 39.7, 35.7; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 287.1026 found 287.1020.

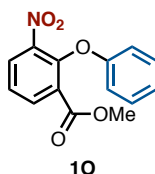
### Methyl 3-nitro-4-phenoxybenzoate (**1K**)



Using chloronitroarene: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 3:2) afforded **1K** as a yellow solid (485 mg, 3.00 mmol scale, 59% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 154.7, 154.3, 140.2, 134.9, 130.4, 127.4, 125.8, 124.5, 120.3, 118.5, 52.6; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 274.0710 found 274.0705.

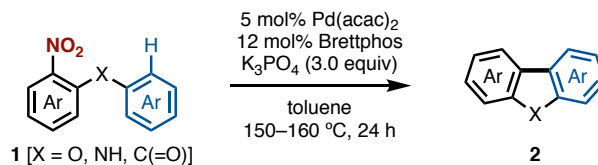
**Methyl 2-nitro-3-phenoxybenzoate (1N)**

Using chloronitroarene: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 99:1 to 9:1) afforded **1N** as a yellow solid (90.3 mg, 2.50 mmol scale, 13% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.0, 157.9, 149.9, 134.5, 130.2, 129.9, 129.4, 127.0, 125.7, 122.0, 115.0, 52.3; This compound was not ionized by ESI and DART mass.

**Methyl 3-nitro-2-phenoxybenzoate (1O)**

Using chloronitroarene: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 19:1 to 4:1) afforded **1O** as a yellow solid (633 mg, 3.00 mmol scale, 77% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 158.1, 147.0, 144.8, 135.8, 129.5, 128.7, 127.6, 125.1, 122.8, 115.2, 52.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 274.0710 found 274.0706.

### 3. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C–H Arylation



#### General Procedure

A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (127 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with  $\text{N}_2$  after cooling to room temperature. To this vessel were added nitroarene **1** (0.20 mmol, 1.0 equiv), 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos: 12.9 mg, 0.024 mmol, 12 mol%) or 2-(2,4,6-trimethylphenyl)-5-(2,4,6-triisopropyl)-2*H*-imidazo[1,5-*a*]pyridinium chloride (**L1** · HCl: 11.4 mg, 12 mol%) and  $\text{Pd(acac)}_2$  (3.1 mg, 0.010 mmol, 5 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled  $\text{N}_2$  gas three times, and then added toluene (2.5 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150–160 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel/Celite<sup>®</sup> (1:1) pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC to afford the corresponding dibenzofuran carbazole, or fluorenone **2**.

#### Photographic Guideline

1. A J-Young<sup>®</sup> glass vessel containing a magnetic stirring bar (Photo A).
2. Drying up the vessel containing  $\text{K}_3\text{PO}_4$  with a heat-gun for 2–3 minutes *in vacuo* (Photos B).
3. All materials were added (Photo C).
4. The vessel was heated with stirring (in a 9-well aluminum block). Color changing (Photo D: 5 minutes; E: 12 minutes; F: 1 hour).

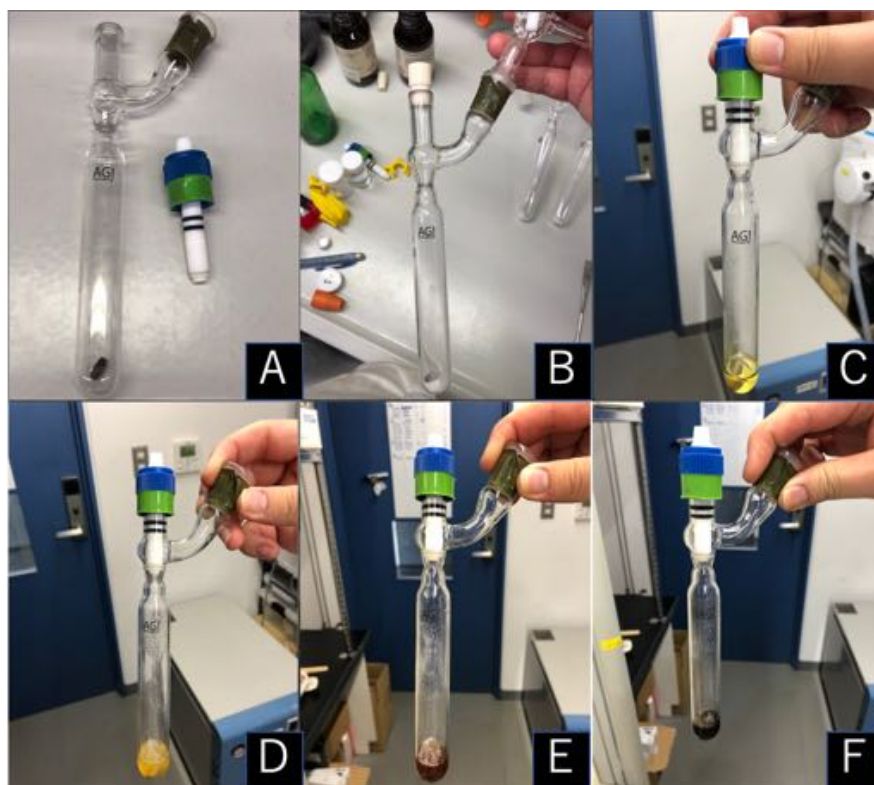
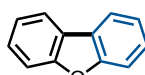


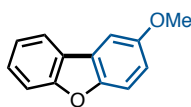
Figure S1

### Dibenzo[*b,d*]furan (**2A**)<sup>[2j]</sup>

**2A**

Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 19:1) or Isolera<sup>®</sup> (hexane/Et<sub>2</sub>O = 99:1 to 9:1) afforded **2A** as a white solid (23.6 mg, 70% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.1, 127.1, 124.2, 122.7, 120.6, 111.6. HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O [M]<sup>+</sup>: 168.0570 found 168.0566.

### 2-Methoxydibenzo[*b,d*]furan (**2B**)<sup>[2j]</sup>

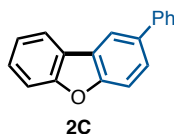
**2B**

Using **1Bb**: Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) or Isolera (hexane/EtOAc = 97:3) afforded **2B** (0.20 mmol scale: 37.4 mg, 95% yield). Yield of **2B** was determined as quant. by crude  $^1\text{H}$  NMR analysis using  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  as an internal standard when **L1** was used as a ligand.

Using **1B**: Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **2B** (35.3 mg, 89% yield).

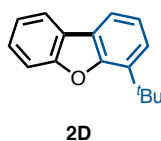
**2B**: A colorless oil  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49–7.39 (m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8, 155.8, 150.8, 127.1, 124.6, 124.4, 122.4, 120.5, 115.1, 112.1, 111.7, 103.7, 56.0. HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 199.0754 found 199.0752.

### 2-Phenyldibenzo[*b,d*]furan (**2C**)



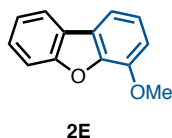
Purification by PTLC (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 19:1) afforded **2C** as a white solid (28.0 mg, 57% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.69–7.63 (m, 3H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 3H), 7.39–7.32 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 155.7, 141.3, 136.4, 128.8, 127.4, 127.3, 127.0, 126.6, 124.7, 124.2, 122.8, 120.7, 119.2, 111.7 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 244.0883 found 244.0879.

### 4-(*tert*-Butyl)dibenzo[*b,d*]furan (**2D**)<sup>[21]</sup>



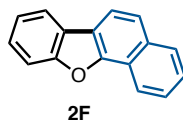
Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 19:1) afforded **2D** as a colorless oil (20.9 mg, 47% yield.) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.6, 154.5, 135.2, 126.8, 124.5, 124.2, 123.8, 122.6, 122.4, 120.4, 118.4, 111.6, 34.5, 29.8. HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O [M]<sup>+</sup>: 224.1196 found 224.1194.

#### 4-Methoxydibenzo[*b,d*]furan (**2E**)<sup>[21]</sup>



Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 19:1) afforded **2E** as a colorless oil (16.7 mg, 42% yield). Yield of **2E** was determined 15% by crude <sup>1</sup>H NMR analysis using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard when **L1** was used as a ligand. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.1, 145.6, 145.1, 127.1, 125.7, 124.3, 123.4, 122.8, 120.8, 112.8, 111.9, 109.2, 56.2. HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 199.0754 found 199.0750.

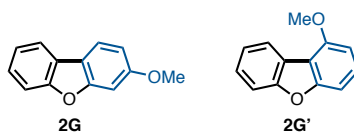
#### Naphtho[1,2-*b*]benzofuran (**2F**)<sup>[22]</sup>



Purification by PTLC (hexane/Et<sub>2</sub>O = 19:1) afforded **2F** as a white solid (27.0 mg, 62% yield). Yield of **2F** was determined as 90% by crude <sup>1</sup>H NMR analysis using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard when **L1** was used as a ligand. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06–7.97 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.66 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.0, 152.0, 133.0, 128.4, 126.4, 126.2, 126.0, 125.0, 123.3, 122.9, 121.4, 120.9, 120.3, 119.1, 118.5, 111.8. HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 219.0804 found 219.0799

### 3-Methoxydibenzo[*b,d*]furan (**2G**) and 1-methoxydibenzo[*b,d*]furan (**2G'**)<sup>[2]i</sup>

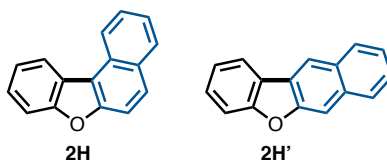


Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 5:1$ ) afforded **2G** (23.3mg, 59% yield) and **2G'** (2.6 mg, 7% yield). The reaction generated **2G** and **2G'** in a ratio of 87:13 according to the crude  $^1\text{H}$  NMR analysis. Yield of **2G** was determined 74% by crude  $^1\text{H}$  NMR analysis using  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  as an internal standard when **L1** was used as a ligand.

**2G**: A white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 157.5, 156.3, 125.7, 124.4, 122.7, 120.9, 119.8, 117.3, 111.3, 110.9, 96.4, 55.7. HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 199.0754 found 199.0751.

**2G'**: A white solid;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.46–7.30 (m, 3H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4, 156.0, 155.5, 127.9, 126.2, 123.6, 122.9, 122.8, 113.6, 111.1, 104.5, 103.9, 55.8. HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 199.0754 found 199.0753.

### Naphtho[2,1-*b*]benzofuran (**2H**) and naphtho[2,3-*b*]benzofuran (**2H'**)<sup>[18]</sup>

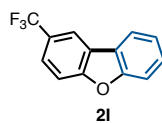


Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 99:1) afforded **2H** (11.7 mg, 26% yield) and **2H'** (3.5 mg, 8% yield). The reaction generated **2H** and **2H'** in a ratio of 69:31 according to the crude <sup>1</sup>H NMR analysis. Yield of **2H** and **2H'** were determined as 65% in a ratio of 82:18 by crude <sup>1</sup>H NMR analysis using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard when **L1** was used as a ligand.

**2H**: A colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75–7.67 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.9, 154.3, 130.4, 129.2, 129.1, 128.6, 127.2, 125.9, 124.9, 124.4, 123.5, 123.2, 122.0, 117.3, 112.7, 111.9. HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup>: 218.0726 found 218.0722.

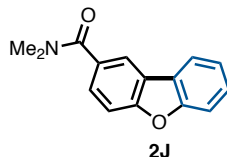
**2H'**: A white solid; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62–7.45 (m, 4H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.6, 154.8, 133.0, 130.1, 128.3, 127.8, 125.8, 125.4, 124.3, 123.9, 122.7, 121.3, 119.1, 111.6, 106.9 (one peak is missing due to overlapping). HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O [M]<sup>+</sup>: 218.0726 found 218.0721.

### 2-(Trifluoromethyl)dibenzo[*b,d*]furan (**2I**)<sup>[24]</sup>

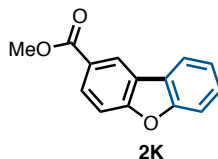


Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 19:1) afforded **2I** as a white solid (24.7 mg, 52% yield). Yield of **2I** was determined 30% by crude <sup>1</sup>H NMR analysis using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard when **L1** was used as a ligand. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67–7.57 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.6, 156.8, 128.2, 125.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 43 Hz), 124.54 (*J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 124.52, 124.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz), 123.4, 123.3, 120.9, 118.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 112.01, 111.97. HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O [M]<sup>+</sup>: 236.0444 found 236.0438.

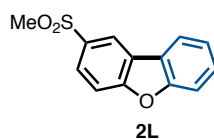


***N,N*-Dimethyldibenzo[*b,d*]furan-2-carboxamide (2J)**

Purification by PTLC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 49:1) afforded **2J** as a white solid (21.9 mg, 46% yield). Yield of **2J** was determined 53% by crude <sup>1</sup>H NMR analysis using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard when **L1** was used as a ligand. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68–7.45 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.6, 156.6, 156.5, 130.9, 127.7, 126.4, 124.2, 123.7, 123.0, 120.8, 120.1, 111.8, 111.4, 39.9, 35.6; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 240.1019 found 240.1016.

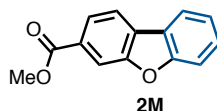
**Methyl dibenzo[*b,d*]furan-2-carboxylate (2K)<sup>[25]</sup>**

Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 3:1) afforded **2K** as a white solid (33.5 mg, 74% yield or 34.4 mg, 76% yield when **L1** was used as ligand). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59–7.52 (m, 2H), 7.48 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 158.8, 156.7, 128.9, 127.8, 124.9, 124.4, 123.6, 123.3, 122.9, 120.9, 111.8, 111.4, 52.2. HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 227.0703 found 227.0697.

**2-(Methylsulfonyl)dibenzo[*b,d*]furan (2L)**

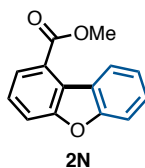
Purification by PTLC (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 9:1) afforded **2L** as a white solid (27.1 mg, 55% yield). Yield of **2L** was determined 24% by crude <sup>1</sup>H NMR analysis using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard when **L1** was used as a ligand. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.6, 157.0, 135.1, 128.7, 126.3, 125.1, 123.8, 122.9, 121.2, 121.0, 112.5, 112.1, 45.1; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 247.0423 found 247.0421.

#### Methyl dibenzo[*b,d*]furan-3-carboxylate (**2M**)<sup>[22]</sup>



Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 5:1) afforded **2M** as a yellow solid (28.3 mg, 63% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03–7.97 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 157.3, 155.5, 128.8, 128.4, 124.1, 123.3, 123.1, 121.3, 120.2, 113.1, 111.9, 52.3 (one peak is missing due to overlapping). HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 227.0703 found 227.0699.

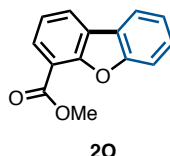
#### Methyl dibenzo[*b,d*]furan-1-carboxylate (**2N**)



Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1) afforded **2N** as a white solid (37.8 mg, 84% yield or 36.9 mg, 82% yield when **L1** was used as ligand). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15–8.06 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 4.05 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

165.3, 156.4, 154.8, 129.2, 127.8, 125.9, 125.3, 123.1, 123.0, 122.3, 120.5, 115.2, 112.2, 52.3; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{11}O_3$   $[M+H]^+$ : 227.0703 found 227.0700.

### Methyl dibenzo[*b,d*]furan-4-carboxylate (**2O**)



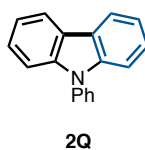
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1) afforded **2O** as a white solid (43.5 mg, 96% yield). Yield of **2O** was determined 86% by crude  $^1H$  NMR analysis using  $CH_2Br_2$  as an internal standard when **L1** was used as a ligand.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19–8.05 (m, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45–7.32 (m, 2H), 4.04 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.3, 156.4, 154.8, 129.2, 127.7, 125.9, 125.2, 123.1, 123.0, 122.3, 120.5, 115.2, 112.1, 52.3; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{11}O_3$   $[M+H]^+$ : 227.0703 found 227.0700.

### 9*H*-Carbazole (**2P**)<sup>[26]</sup>



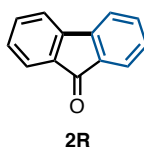
Purification by PTLC (hexane/ $CHCl_3$  = 2:1) afforded **2P** as a white solid (1.9 mg, 6% yield).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13–7.98 (m, 3H), 7.48–7.39 (m, 4H), 7.25–7.21 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.4, 125.8, 123.3, 120.3, 119.4, 110.5. The spectra are in accordance with those of the compound reported in the literature.

### 9-Phenyl-9*H*-carbazole (**2Q**)<sup>[5c]</sup>



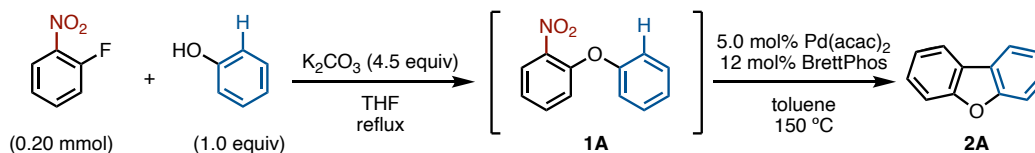
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1) afforded **2Q** as a yellow oil (40.1 mg, 82% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.61–7.51 (m, 4H), 7.48–7.35 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.1, 137.6, 129.8, 127.4, 127.1, 125.9, 123.3, 120.3, 119.9, 109.7. HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 244.1121 found 244.1117.

**9H-Fluoren-9-one (2R)**<sup>[27]</sup>



Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1) afforded **2P** as a yellow solid (16.0 mg, 44% yield or 23.8 mg, 66% yield when **L1** was used as ligand).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.56–7.44 (m, 4H), 7.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.9, 144.4, 134.6, 134.1, 129.0, 124.3, 120.3. HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 181.0648 found 181.0646.

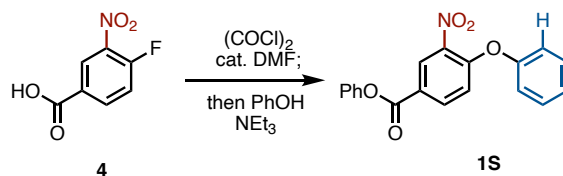
#### 4. S<sub>N</sub>Ar/Denitrative C–H Arylation Synthesis of 2A



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mg, 0.90 mmol, 4.5 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added 2-fluoronitrobenzene (28.2 mg, 0.20 mmol) and phenol (18.8 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added THF (1.0 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 70 °C. After stirring the mixture for 15 h with monitoring the reaction progress by TLC, the vessel was placed under vacuum and dried with a heat-gun. To this vessel were added 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos: 12.9 mg, 0.024 mmol, 12 mol%) and Pd(acac)<sub>2</sub> (3.1 mg, 0.010 mmol, 5 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added toluene (2.5 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel/Celite<sup>®</sup> (1:1) pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 5:1) afforded 2A as a white solid (14.5 mg, 43% yield).

#### 5. Denitrative C–H Arylation/Decarbonylative Alkynylation

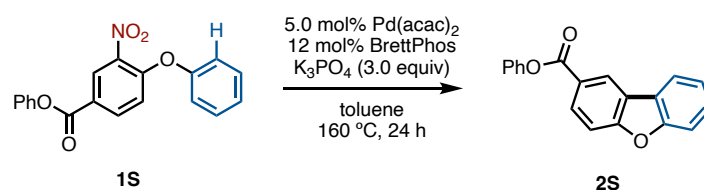
##### Synthesis of 1S



To a solution of 4-fluoro-3-nitrobenzoic acid (4: 555 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) were added oxalyl chloride (457 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv) and a portion of DMF. After stirring for 1.5 h at room temperature, the solution was concentrated *in*

*vacuo*. To the resulted mixture were added phenol (565 mg, 6.0 mmol, 2.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL), and then triethylamine (NEt<sub>3</sub>: 911 mg, 9.0 mmol, 3.0 equiv) slowly at 0 °C. After stirring the mixture for 3 h with monitoring the reaction progress by TLC, NaHCO<sub>3</sub> aq. was added to quench the reaction. The mixture was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/Et<sub>2</sub>O = 99:1 to 9:1) to afford phenyl 3-nitro-4-phenoxybenzoate (**1S**: 584 mg, 58% yield) as a yellow solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55–7.42 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22–7.19 (m, 2H), 7.16–7.14 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.7, 155.1, 154.0, 150.4, 140.1, 135.4, 130.3, 129.5, 127.8, 126.1, 125.8, 123.7, 121.4, 120.2, 118.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 353.1132 found 353.1126.

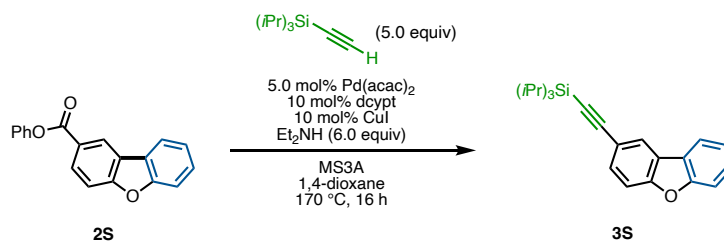
#### Denitrative Intramolecular C–H Arylation of **1S**



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (255 mg, 1.2 mmol, 3.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added **1S** (134 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-trisisopropylbiphenyl (BrettPhos: 25.8 mg, 0.048 mmol, 12 mol%) and Pd(acac)<sub>2</sub> (6.1 mg, 0.020 mmol, 5 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added toluene (2.5 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 160 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel/Celite<sup>®</sup> (1:1) pad with EtOAc as an eluent. The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 1:2) to afford phenyl dibenzo[*b,d*]furan-2-carboxylate (**2S**: 65.1 mg,

56% yield) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34–7.24 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.1, 159.2, 156.8, 151.0, 129.5, 128.0, 125.9, 124.7, 124.3, 123.6, 123.4, 121.8, 121.1, 111.9, 111.7 (two peaks are missing due to overlapping); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 289.0859 found 289.0853.

### Decarbonylative Alkynylation of **2S**



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and molecular sieves 3A (50 mg) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with  $\text{N}_2$  gas after cooling to room temperature. To this vessel were added **2S** (57.7 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (3.1 mg, 0.010 mmol, 5 mol%),  $\text{CuI}$  (3.8 mg, 0.020 mmol, 10 mol%), and 3,4-bis(dicyclohexylphosphino)thiophene (dcypt: 9.5 mg, 0.020 mmol, 10 mol%). The vessel was vacuumed and refilled  $\text{N}_2$  gas three times. To this were added triisopropylsilylacetylene (182 mg, 1.0 mmol, 5.0 equiv), diethylamine (87.8 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv), and 1,4-dioxane (0.60 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 170 °C for 16 h in an 8-well reaction block with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel pad with  $\text{EtOAc}$ . The filtrate was concentrated and the residue was purified by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 19:1$ ) to afford (dibenzo[*b,d*]furan-2-ylethynyl)triisopropylsilane (**3S**: 23.3 mg, 33% yield) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.0, 6.8$  Hz, 1H), 1.19–1.13 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$  156.6, 155.8, 131.3, 127.6, 124.5, 124.3, 123.6, 123.0, 120.8, 118.1, 111.8, 111.6, 107.1, 89.3, 18.7, 11.4; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 349.1982, found 349.1974.



## 参考文献

- [1] (a) Liu, Z.; Larock, R. C. Synthesis of Carbazoles and Dibenzofurans via Cross-Coupling of *o*-Iodoanilines and *o*-Iodophenols with Silylaryl Triflates. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3739–3741. (b) Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. Synthesis of Ladder-Type  $\pi$ -Conjugated Heteroacenes via Palladium-Catalyzed Double *N*-Arylation and Intramolecular *O*-Arylation. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5119–5128. (c) Liu, J.; Fitzgerald, A. E.; Mani, N. S. Facile Assembly of Fused Benzo[4,5]furo Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2951–2954. (d) Wei, Y.; Yoshikai, N. Oxidative Cyclization of 2-Arylphenols to Dibenzofurans under Pd (II)/Peroxybenzoate Catalysis. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5504–5507. (e) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C–H Activation/C–O Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250–9253. (f) Zhang, M. Y.; Barrow, R. A.; Accessing Polyoxygenated Dibenzofurans via the Union of Phenols and *o*-Benzoquinones: Rapid Syntheses of Metabolites Isolated from *Ribes takare*. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2302–2305.
- [2] (a) Wang, J.-Q.; Harvey, R. G. Synthesis of Polycyclic Xanthenes and Furans via Palladium-Catalyzed Cyclization of Polycyclic Aryltriflate Esters. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5927–5931. (b) Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. High-Yielding Intramolecular Direct Arylation Reaction with Aryl Chlorides. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857–1860. (c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intramolecular Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590. (d) Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. Palladium-Catalyzed Intramolecular Direct Arylation of Benzoic Acids by Tandem Decarboxylation/C–H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194–4195. (e) Nervig, C. S.; Waller, P. J.; Kalyani, D. Palladium-Catalyzed Intramolecular C–H Arylation of Arenes Using Tosylates and Mesylates as Electrophiles. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4838–4841. (f) Wang, J.; Ferguson, D. M.; Kalyani, D. Nickel-Catalyzed Intramolecular C–H Arylation Using Aryl Pivalates as Electrophiles. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5780–5790. (g) Ferguson, D. M.; Rudolph, S. R.; Kalyani, D. Palladium-Catalyzed Intra- and

- Intermolecular C–H Arylation Using Mesylates: Synthetic Scope and Mechanistic Studies. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2395–2401. (h) Panda, N.; Mattan, I. Nayak, D. K. Synthesis of Dibenzofurans via C–H Activation of *o*-Iodo Diaryl Ethers. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6590–6597. (i) Hong, F.; Chen, Y.; Lu B.; Cheng, J. One-Pot Assembly of Fused Heterocycles via Oxidative Palladium-Catalyzed Cyclization of Arylols and Iodoarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 353–357. (j) Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C–H Arylation of Aromatic Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358.
- [3] Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, F. Intramolecular Pd(II)-Catalyzed Oxidative Biaryl Synthesis Under Air: Reaction Development and Scope. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022–5028.
- [4] Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C–H Arylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721–4724.
- [5] (a) Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423–9426. (b) Inoue, F.; Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Buchwald–Hartwig Amination of Nitroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13307–13309. (c) Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Reductive Denitration of Nitroarenes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1655–1658.
- [6] Kashihara, M.; Zhong, R.-L. Semba, K.; Sakaki, S.; Nakao, Y. Pd/NHC-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Nitroarenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9291–9294.
- [7] Zhong, R.-L.; Nagaoka, M.; Nakao, Y.; Sakaki, S. How To Perform Suzuki–Miyaura Reaction of Nitroarene or Nitration of Bromoarene Using a Pd<sup>0</sup> Phosphine Complex: Theoretical Insight and Prediction. *Organometallics* **2018**, *37*, 3480–3487.
- [8] This type of relationship between regioselectivity and mechanism was described. Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *128*, 581–590.

- [9] (a) Clavier, H.; Nolan, S. P. Percent Buried Volume for Phosphine and N-Heterocyclic Carbene Ligands: Steric Properties in Organometallic Chemistry. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841–861. (b) Falivene, L.; Credendino, R.; Poater, A.; Petta, A.; Serra, L.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. SambVca 2. A Web Tool for Analyzing Catalytic Pockets with Topographic Steric Maps. *Organometallics* **2016**, *35*, 2286–2293.
- [10] Kim, Y.; Kim, Y.; Hur, M. Y.; Lee, E. Efficient Synthesis of Bulky N-Heterocyclic Carbene Ligands for Coinage Metal Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *820*, 1–7.
- [11] Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Decarbonylative Alkynylation of Aromatic Esters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 218–220.
- [12] Sapkota, K.; Lee, E.; Yang, J.-H.; Kwon, Y.; Choi, J.; Na, Y. 4-Hydroxy-2'-nitrophenyl Ether Analogues as Novel Tyrosinase Inhibitors. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1319–1325.
- [13] Gao, K.; Yu, C.-B.; Li, W.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. Synthesis and Enantioselective Hydrogenation of Seven-Membered Cyclic Imines: Substituted Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepines. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7845–7847.
- [14] Ueno, M.; Hori, C.; Suzawa, K.; Ebisawa, M.; Kondo, Y. Catalytic Activation of Silylated Nucleophiles Using *t*Bu-P4 as a Base. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1965–1968.
- [15] de la Fuente, J. A.; Manzanaro, S.; Martín, M. J.; de Quesada, T. G.; Reymundo, I.; Luengo, S. M.; Gago, F. Synthesis, Activity, and Molecular Modeling Studies of Novel Human Aldose Reductase Inhibitors Based on a Marine Natural Product. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5208–5221.
- [16] De Munck, L.; Sukowski, V.; Vila, C.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. Catalytic Enantioselective Aza-Reformatsky Reaction with Seven-Membered Cyclic Imines Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepines. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1624–1628.
- [17] McDaniel, K. F.; Wang, L.; Soltwedel, T.; Fidanze, S. D.; Hasvold, L. A.; Liu, D.; Mntei, R. A.; Pratt, J. K.; Sheppard, G. S.; Bui, M. H.; Faivre, E. J.; Huang, X.; Li, L.; Lin, X.; Wang, R.; Warder, S. E.; Wilcox, D.; Albert, D. H.; Magoc, T. J.; Rajaraman, G.;

- Park, C. H.; Hutchins, C. W.; Shen, J. J.; Edalji, R. P.; Sun, C. C.; Martin, R.; Gao, W.; Wong, S.; Fang, G.; Elmore, S. W.; Shen, Y.; Kati, W. M. Discovery of *N*-(4-(2,4-Difluorophenoxy)-3-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)ethanesulfonamide (ABBV-075/Mivebresib), a Potent and Orally Available Bromodomain and Extraterminal Domain (BET) Family Bromodomain Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8369–8384.
- [18] Serafinowski, P. J.; Garland, P. B. Novel Photoacid Generators for Photodirected Oligonucleotide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 962–965.
- [19] Rodriguez, J. M.; Nevola, L.; Ross, N. T.; Lee, G.-I.; Hamilton, A. D. Synthetic Inhibitors of Extended Helix–Protein Interactions Based on a Biphenyl 4,4'-Dicarboxamide Scaffold. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 829–833.
- [20] Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. A Versatile and Efficient Ligand for Copper-Catalyzed Formation of C–N, C–O, and P–C Bonds: Pyrrolidine-2-phosphonic Acid Phenyl Monoester. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3636–3646.
- [21] Terao, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Benzyl Ketones and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl and Phenolic Compounds with *o*-Dibromobenzenes to Produce Cyclic Products. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2345–2350.
- [22] Murai, M.; Ogita, T.; Takai, K. Regioselective Arene Homologation through Rhenium-Catalyzed Deoxygenative Aromatization of 7-Oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2332–2335.
- [23] Cho, J. Y.; Roh, G.-b.; Cho, E. J. Visible-Light-Promoted Synthesis of Dibenzofuran Derivatives. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 805–811.
- [24] Gonda, Z.; Kovács, S.; Wéber, C.; Gáti, T.; Mészáros, A.; Kotschy, A.; Novák, Z. Efficient Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Aromatic and Heteroaromatic Iodides: The Beneficial Anchoring Effect of Borates. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4268–4271.
- [25] Xiao, B.; Gong, T. J.; Liu, Z. J.; Liu, J. H.; Luo, D. F.; Xu, J.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C–H Activation/C–O Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250–9253.

[26] Jiang, M.; Yang, H.; Jin, Y.; Ou, L.; Fu, H. Visible-Light-Induced Decarboxylative Iodination of Aromatic Carboxylic Acids. *Synlett* **2018**, *29*, 1572–1577.

[27] Yasui, K.; Higashino, M.; Chatani, N.; Tobisu, M. Rhodium-Catalyzed Reductive Cleavage of Aryl Carbamates Using Isopropanol as a Reductant. *Synlett* **2017**, *28*, 2569–2572.

### 第 3 章 分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応

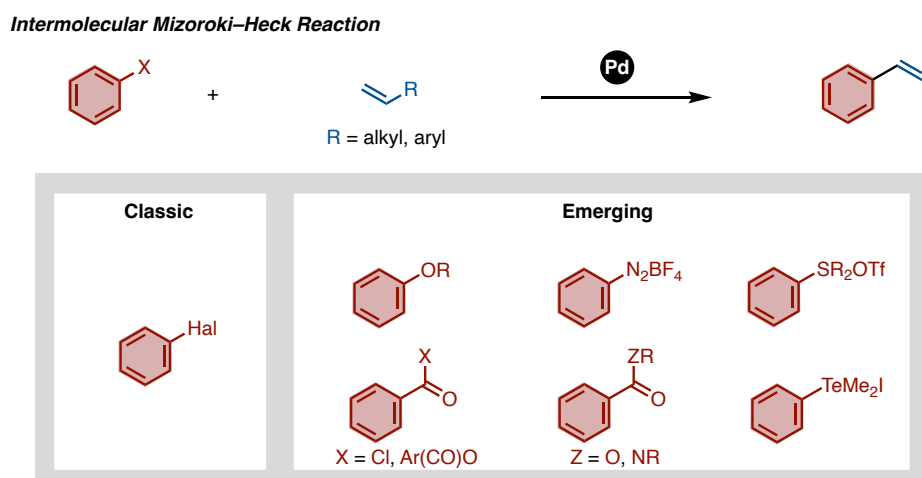
#### 要旨

パラジウム触媒による芳香族ニトロ化合物とスチレンとの脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応を開発した。電子豊富なビアリールホスフィン配位子 BrettPhos を用いることで反応が進行する。芳香族ニトロ化合物およびスチレン類上の芳香環上に電子供与性、求引性のいずれの官能基が存在しても対応するスチルベンが得られた。また、スチレン類だけでなく環状オレフィンを用いても反応が進行した。さらに、4-フルオロニトロベンゼンと 3,5-ジメチルフェノールおよびスチレンを本条件に付すことで、 $S_NAr$  反応と脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応が一挙に進行し、多置換スチルベンが合成できた。

### 3-1. 研究背景

溝呂木および Heck によってそれぞれ独立して報告された溝呂木–Heck 反応は、パラジウム触媒を用いたハロアレンとオレフィンとのクロスカップリング反応である。2010 年に本反応の開発により Heck がノーベル化学賞を受賞したことが物語るように、本反応は強力な炭素–炭素結合構築法の一つとして認知される<sup>[1,2]</sup>。

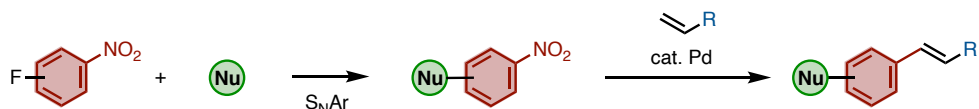
本反応の報告以降、ハロアレンに代わるアリール化剤を用いた改良法の開発が数多く検討されてきた(Figure 1)。代表的な代替アリール化剤の例としてトリフラート<sup>[3a]</sup>、トシラート<sup>[3b]</sup>、ノナフラート<sup>[3c]</sup>などのフェノール誘導体がある<sup>[4]</sup>。それ以外にも芳香族ジアゾニウム塩<sup>[5]</sup>、スルホニルクロリドやチアゾリウム塩などのチオール誘導体<sup>[6]</sup>、酸塩化物や酸無水物、エステルやアミドなどの安息香酸誘導体<sup>[7]</sup>、テルロニウム塩<sup>[8]</sup>がこれまでにアリール化剤として用いられてきた。



**Figure 1.** ハロアレンに代わるアリール化剤の探索研究

第一章や第二章で述べたように、脱ニトロ型カップリングが隆興し、いくつかの炭素–炭素結合形成や炭素–窒素結合形成反応に適用できることが示されてきた。しかし、本研究に着手した当初、脱ニトロ型カップリングを溝呂木–Heck 反応に適用した例はない。反応形式の新規性のみならず、芳香族ニトロ化合物は豊富であり、かつ容易に調製できる。さらに、フルオロニトロアレンを用いれば、

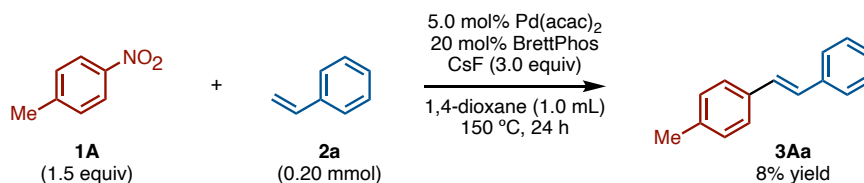
フッ素部位での  $S_NAr$  反応と脱ニトロ型カップリングにより、アルケニル基をもつ多置換アレーンの簡便な合成手法となりうると考えた(Scheme 1)<sup>[9]</sup>。以上の背景のもと、本章では脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応の開発に着手した。



Scheme 1. 脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応

### 3-2. 反応条件の最適化

はじめに、これまでの脱ニトロ型カップリングで用いたパラジウム/BrettPhos 触媒を用いて反応を試みた(Scheme 2)<sup>[10]</sup>。4-ニトロトルエン(**1A**)およびスチレン(**2a**)を、パラジウムアセチルアセトナート [ $Pd(acac)_2$ ]、BrettPhos およびフッ化セシウム存在下 1,4-ジオキサン中  $150^\circ C$  で 24 時間攪拌したところ、脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応が進行し、収率 8%ながら望みの 4-メチルスチルベン(**3Aa**)が得られることを見いだした。



Scheme 2. 初期的な脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応

#### 3-2-1. 溶媒検討

上記反応の結果を基に反応条件の最適化に着手した。同化合物 **1A** と **2a**、 $Pd(acac)_2$ 、BrettPhos およびフッ化セシウム存在下  $150^\circ C$  で 24 時間攪拌する条件の下、まず種々の溶媒を検討した(Table 1)。極性溶媒として DMF を用いた場合、目的の **3Aa** の収率は、初期条件の 1,4-ジオキサンの場合(entry 1)と同等であったが、物質収支が悪かった(entry 2)。 $tBuOH$  では **3Aa** の収率は向上したが 11%であった(entry 3)。非極性溶媒を検討したところ、ヘキサンでは **3Aa** は低収率であったが、*m*-キシレンを用いた際に収率が大きく向上し、収率 52%で **3Aa** が得られた(entries 4 and 5)。これまでの脱ニトロ型カップリングにおいても、1,4-ジオキ



サンやトルエンなどの非極性溶媒が適していることがわかっている<sup>[10]</sup>。これは、過剰な塩基の溶解による反応の阻害を防ぎ、反応の中間体を安定化させることが原因と考えている。この結果を受け、*m*-キシレンと同様に芳香環をもつ溶媒を検討したところ、いずれの溶媒を用いても **3Aa** が得られ、中でも PhCF<sub>3</sub> を用いた際に最も高い収率 53% で **3Aa** を与えた(entries 6–10)。以上より、PhCF<sub>3</sub> を本反応の最適溶媒とした。

Table 1. 溶媒検討

entry	solvent	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>3Aa</b> <sup>a</sup> /%	entry	solvent	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>3Aa</b> <sup>a</sup> /%
1	1,4-dioxane	125	8	6	toluene	118	20
2	DMF	0	7	7	Ph <sub>2</sub> O	69	33
3	<sup>t</sup> BuOH	109	11	8	anisole	67	40
4	<sup>n</sup> hexane	145	4	9	benzene	87	41
5	<i>m</i> -xylene	72	52	10	PhCF <sub>3</sub>	59	53

a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard and based on the amount of **2a**

### 3-2-2. 塩基検討

次に、溶媒に PhCF<sub>3</sub> を用いて(Table 1, entry 10)、塩基を種々検討した(Table 2)。中尾らの脱ニトロ型鈴木-宮浦カップリング<sup>[10a]</sup>や第二章の分子内脱ニトロ型 C-H アリール化<sup>[10e]</sup>で有効だったリン酸三カリウムを用いたが、**3Aa** の収率は 7% に低下した(entry 2)。次に炭酸塩を検討した。炭酸カリウムを用いた際に **3Aa** は収率 40% で得られ(entry 3)、炭酸水素カリウムでは **3Aa** の収率が 58% に向上した(entry 4)。炭酸塩で **3Aa** が得られることがわかったため、対カチオンを検討した。対カチオンをリチウムおよびナトリウムとした際には反応はほとんど進行しなかった(entries 5 and 6)。これに対して、炭酸ルビジウムを用いたところ **3Aa** の収率は 80% に向上した(entry 7)。炭酸セシウムでは **3Aa** の収率は 3% に低下した(entry 8)。炭酸ルビジウムが PhCF<sub>3</sub> に対して適度な溶解性をもつことが良い結果を与えた理由の一つと考えている。炭酸セシウムも同様に有機溶媒に対して高い溶解性をもつことが知られるが、炭酸セシウムの塩基性が炭酸ルビジウム

より強く、反応が阻害されたと推測している。有機塩基としてトリエチルアミンを用いたものの反応は全く進行しなかった(entry 9)。以上の結果から、炭酸ルビジウムを最適塩基とした。

**Table 2.** 塩基検討

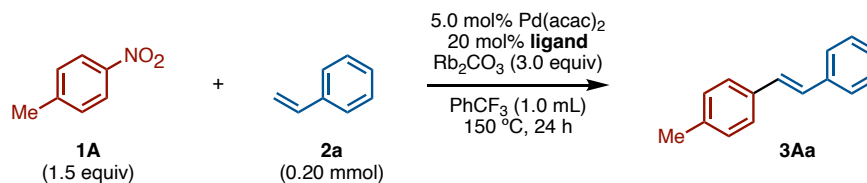
entry	base	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>3Aa</b> <sup>a</sup> /%	entry	base	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>3Aa</b> <sup>a</sup> /%
1	CsF	59	53	6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	139	4
2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	112	7	7	Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30	80
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74	40	8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	103	3
4	KHCO <sub>3</sub>	68	58	9	Et <sub>3</sub> N	142	0
5	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	152	0				

a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard and based on the amount of **2a**

### 3-2-3.配位子検討

次に、**1A** および **2a** を Pd(acac)<sub>2</sub>、炭酸ルビジウム存在下 PhCF<sub>3</sub> 中 150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、配位子を検討した(Table 3)。BrettPhos のリン原子上の置換基が <sup>t</sup>Bu 基に置換された <sup>t</sup>BuBrettPhos では **3Aa** の収率は 59%にとどまった(entry 2)。電子供与能に大きな差はないものの、嵩高い <sup>t</sup>Bu 基により金属中心周辺が立体的に混み合い、反応が阻害されたと考えている。次に、BrettPhos と構造が類似する XPhos や SPhos、RuPhos などのビアリールホスフィン配位子を検討した(entries 3–5)。しかし、いずれの配位子を用いても **3Aa** は低収率となった。また、分子内脱ニトロ型 C–H カップリングで有用だった NHC 配位子 **L1** を用いたが反応は全く進行しなかった(entry 6)。また、単座ホスフィン配位子として PCy<sub>3</sub> を、二座ホスフィン配位子として dcype を用いたが **3Aa** は全く得られなかった(entries 7 and 8)。窒素配位子として 2,9-<sup>i</sup>Buphen を用いたところ、反応は進行したものの **3Aa** の収率は低く 12%であった(entry 9)。以上の結果から、BrettPhos を最適配位子とした。

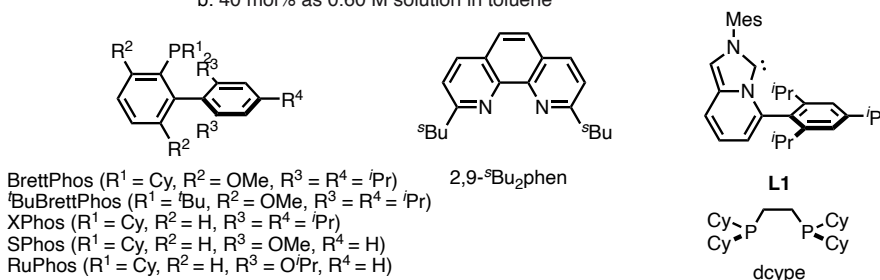
Table 3. 配位子検討



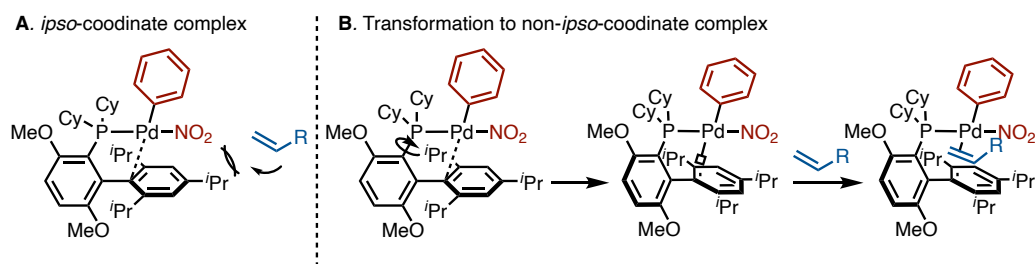
entry	ligand	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>3Aa</b> <sup>a</sup> /%
1	BrettPhos	30	80
2	<sup>t</sup> BuBrettPhos	42	59
3	XPhos	122	21
4	SPhos	102	7
5	RuPhos	112	7
6	<b>L1</b>	57	0
7	PCy <sub>3</sub>	67	0
8 <sup>b</sup>	dcype	77	0
9	2,9- <sup>s</sup> Bu <sub>2</sub> phen	89	12

a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane was used as an internal standard and based on the amount of **2a**

b: 40 mol% as 0.60 M solution in toluene



ここで、**L1** で反応が進行しない理由について次のように考えた。パラジウム/**BrettPhos** あるいはパラジウム/**L1** のどちらも炭素-ニトロ基結合がパラジウムに酸化的付加することがわかっているため、これら二つの配位子の差はオレフィンがパラジウムに配位挿入する際に発現すると考えられる。酸化的付加後、トリイソプロピルフェニル基がパラジウムに $\pi$ 配位している場合、トリイソプロピルフェニル基が立体障害となり、オレフィンが配位できない(Figure 2A)。BrettPhos の場合、炭素-リン結合の回転によりトリイソプロピルフェニル基と金属が解離した構造をとることでパラジウム上に空配座が生じ、その結果オレフィンが配位できると考えられる。それに対し、**L1** はその剛直な構造ゆえに同様の空配座を作ることができず、オレフィンが配位できないと考えた(Figure 2B)<sup>[11]</sup>。以上の理由で、本脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応では、**L1** を用いた場合に **3Aa** が得られなかったと考察した。

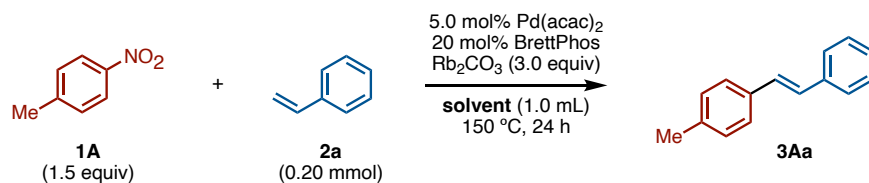


**Figure 2.** (A) イプソ位配位酸化付加錯体とオレフィン (B) 炭素-リン結合の回転によりパラジウムとトリイソプロピルフェニル基が離れた錯体へのオレフィンの配位

### 3-2-4. 溶媒の再検討

次に、**1A** および **2a** を Pd(acac)<sub>2</sub>、BrettPhos および炭酸ルビジウム存在下 PhCF<sub>3</sub> 中 150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、再び溶媒を検討した (Table 4)。塩基にフッ化セシウムを用いた際に効果的であった *m*-キシレンは、炭酸ルビジウム条件では収率が低下した (entry 2)。また、PhCF<sub>3</sub> を溶媒とし、水を 10 当量添加したところ、**3Aa** の収率は 77% であった (entry 3)。この検討から本反応は水に大きな影響を受けないことがわかった。以上の検討から、PhCF<sub>3</sub> を最適溶媒とした。

**Table 4.** 溶媒の再検討



entry	solvent	recovery of <b>1A</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>3Aa</b> <sup>a</sup> /%
1	PhCF <sub>3</sub>	30	80
2	<i>m</i> -xylene	25	42
3	PhCF <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> O (10 equiv)	16	77

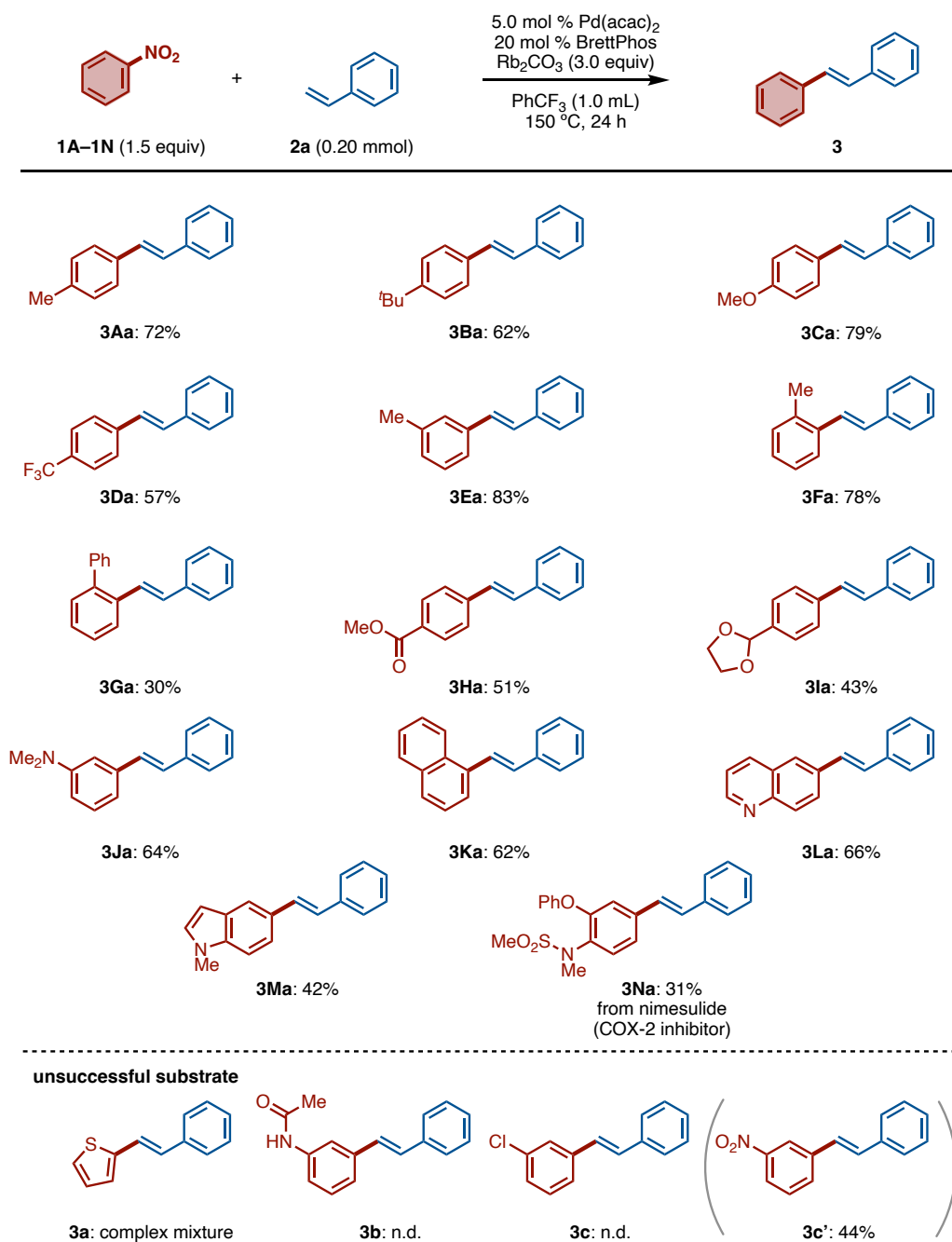
a: Determined by GC using <sup>n</sup>decane as an internal standard.  
 Yield were determined based on the amount of **2a**.

以上の結果から、PhCF<sub>3</sub> 中、Pd(acac)<sub>2</sub>/BrettPhos 触媒存在下、塩基に炭酸ルビジウムを用いて 24 時間加熱攪拌する条件を最適とした。

### 3-3. 基質一般性の調査

#### 3-3-1. 芳香族ニトロ化合物の調査

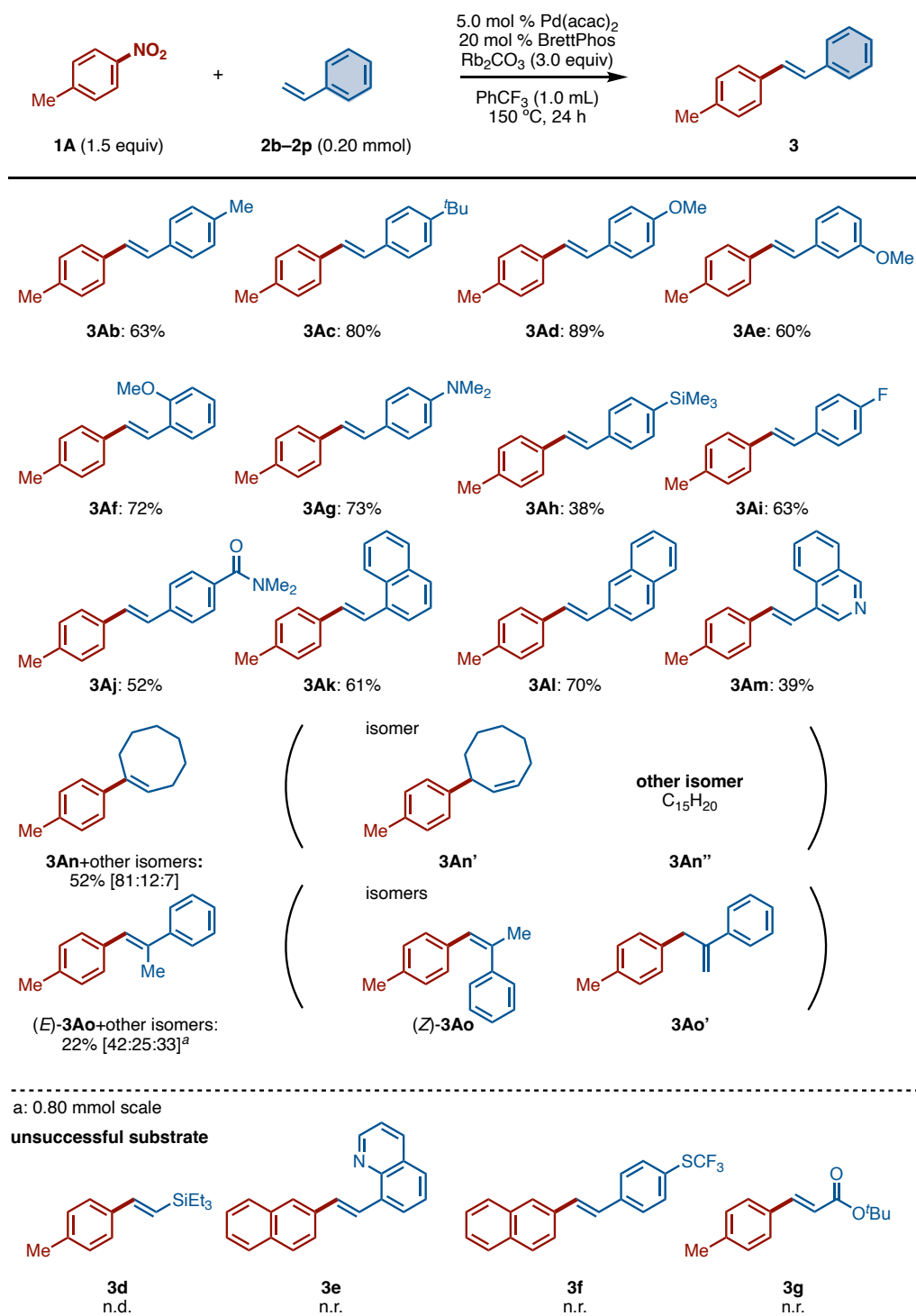
基質一般性を調査した。始めに、スチレン **2a** を用い、芳香族ニトロ化合物の基質一般性を調査した(Scheme 3)。ニトロ基のパラ位にメチル基(**1A**)や<sup>t</sup>Bu基(**1B**)、メトキシ基(**1C**)などの電子供与基をもつ芳香族ニトロ化合物の場合、対応するスチルベン **3Aa–3Ca** を中程度から高収率で与えた。電子求引性のトリフルオロメチル基を有していても(**1D**)、中程度の収率でスチルベン **3Da** を得た。ニトロ基のメタ位(**1E**)やオルト位(**1F**)にメチル基を有しても、対応するスチルベン **3Ea** および **3Fa** を高い収率で与えた。しかし、オルト位にフェニル基をもつ芳香族ニトロ化合物(**1G**)ではスチルベン **3Ga** の収率は30%にとどまった。反応点近傍の高高さにより、パラジウムへの酸化的付加が進行しづらかったと考えている。また、エステル(**1H**)、アセタール(**1I**)、アミノ基(**1J**)などが存在しても、これら官能基を損なうことなく中程度の収率で対応するスチルベン **3Ha–3Ja** を与えた。また、本反応はナフタレン(**1K**)やキノリン(**1L**)、*N*-メチルインドール(**1M**)に対しても有効であり、スチルベン **3Ka–3Ma** が中程度の収率で得られた。さらに、非ステロイド性抗炎症薬のニメスリド誘導体(**1N**)を本反応条件に付したところ、収率31%ながらスチルベン **3Na** が生成した。なお、本反応ではニトロチオフエンや酸性度の高いプロトンをもつ芳香族ニトロ化合物は適用できず **3a** や **3b** のようなスチルベンは合成できなかった。また、クロロニトロアレーンを用いるとクロロ基上での反応が優先し、**3c** ではなく **3c'** を与えた。以上より、芳香族ニトロ化合物上の置換基の電子的性質に依らず中程度から高い収率でスチルベンが生成するものの、反応点近傍が立体的に混み合うと低収率となることがわかった。また、単純芳香環だけでなくニトロナフタレンやニトロヘテロアレーンも適用可能とわかった。



Scheme 3. 芳香族ニトロ化合物の基質一般性調査

### 3-3-2. オレフィンの調査

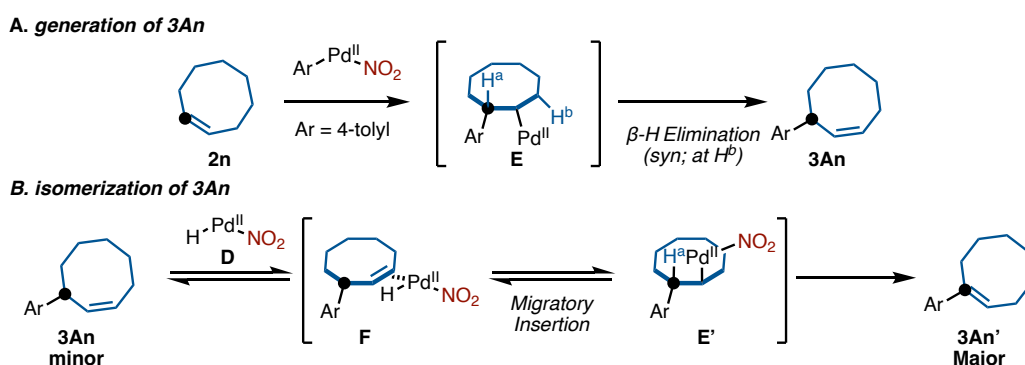
続いて、ニトロトルエン **1A** を用い、オレフィンの基質一般性を調査した (Scheme 4)。ビニル基のパラ位にアルキル基(**2b**, **2c**)、メトキシ基(**2d**)など電子供与基をもつスチレンの場合、中程度から高い収率で対応するスチルベン **3Ab**–**3Ad** を与えた。メトキシ基がメタ位(**2e**)やオルト位(**2f**)に存在する場合、置換基の位置による影響は大きく受けず中程度から高い収率で目的のスチルベンが得られた(**3Ae**, **3Af**)。さらに、アミノ基(**2g**)やシリル基(**2h**)、フッ素(**2i**)、アミド(**2j**)をもっているでも対応するスチルベンが生成した(**3Ag**–**3Aj**)。また、ビニルナフタレン(**2k**, **2l**)、ビニルイソキノリン(**2m**)も本反応に適用できた。さらに、スチレン類以外にシクロオクテン(**2n**)を用いても反応が進行し、収率 52%で **3An** とオレフィンの位置が異なる異性体 **3An'**を含む混合物が得られた(生成比= 81:12:7)。また、 $\alpha$ -メチルスチレン(**2o**)を反応させたところ、オレフィン(*E*)-**3Ao** 以外にその異性体(*Z*)-**3Ao** と **3Ao'**が生成比 42:25:33 で得られた(合計収率 22%)。なお、ビニルシランは反応せず、目的の **3d** は得られなかった。また、8-ビニルキノリンを用いても **3e** は生成しなかった。オレフィン近傍に位置する窒素原子がパラジウムに配位して阻害したためと考えている。また、電子求引性官能基である  $\text{SCF}_3$  基をもつスチレンやアクリル酸ブチルは、オレフィンが電子不足なためパラジウムに配位できず **3f** および **3g** は得られなかったと考察している。以上の結果から、本反応には様々なオレフィンが適用でき、電子豊富なオレフィンがよい収率で対応するスチルベンを与える傾向があることがわかった。



Scheme 4. オレフィンの基質一般性調査



また、**2n** を用いた際に **3An** と **3An'** の異性体混合物が得られた理由は以下のように考えた。環状アルケン **2n** がパラジウムへ挿入し、中間体 **E** を生成する。中間体 **E** の  $\beta$ -水素脱離はパラジウムと *syn* に位置する  $H^b$  で進行するため、**3An** が生成する(Scheme 5A)。この **3An** に対しパラジウム-ヒドリド種 **D** がオレフィンに再び配位し **F** を経由、続く配位挿入により **E'** を形成し、 $H^a$  で  $\beta$ -水素脱離が進行することで、より熱力学的に安定な多置換オレフィン **3An'** が優先して得られたと考えている(Scheme 5B)。



Scheme 5. (A) **3An** の生成機構 (B) **3An** の異性化による **3An'** の生成機構

### 3-4. 推定反応機構

推定反応機構を示す(Figure 3)。まず系中で発生した 0 価のパラジウム種に対し、**1** の炭素-ニトロ基結合が酸化的付加し、酸化的付加体 **A** を形成する。次に **A** にオレフィンが配位し、錯体 **B** となる。続いて、アリアル-パラジウム結合間にオレフィンが挿入し **C** を形成する。その後  $\beta$ -水素脱離によりオレフィン **3** と **D** が得られる。最後に、塩基により還元的脱離し 0 価のパラジウムが再生する。

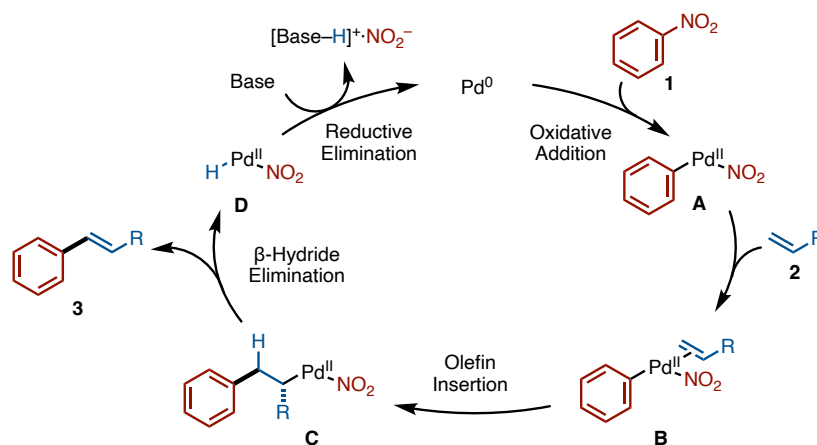
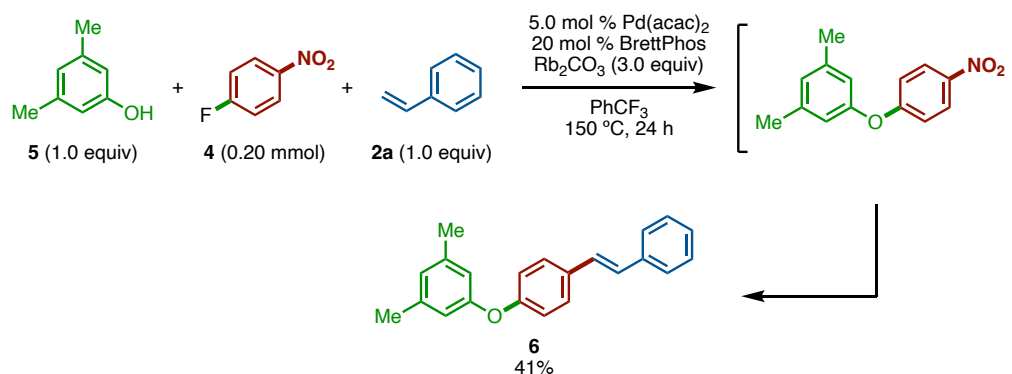


Figure 3. 推定反応機構

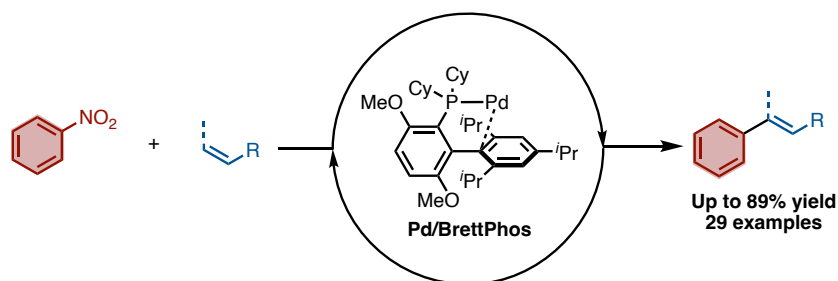
3-5.  $S_NAr$ /分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

次に、 $S_NAr$  反応と脱ニトロ型反応を一挙に進行させる、三成分連結型反応を検討した(Scheme 6)。Pd(acac)<sub>2</sub>、BrettPhos および炭酸ルビジウム存在下、スチレン(2a)、4-フルオロニトロベンゼン(4)および3,5-ジメチルフェノール(5)を PhCF<sub>3</sub> 中 150 °C で反応させた。その結果、 $S_NAr$  反応と脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応が同一系中で一挙に進行し、多置換スチルベン 6 を収率 41% で得ることに成功した。なお、4 に対する 5 の  $S_NAr$  反応が先に進行し、4-アレノキシニトロアレーンを経由して 6 が得られたと考えている。

Scheme 6.  $S_NAr$ /分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

## 3-6. まとめ

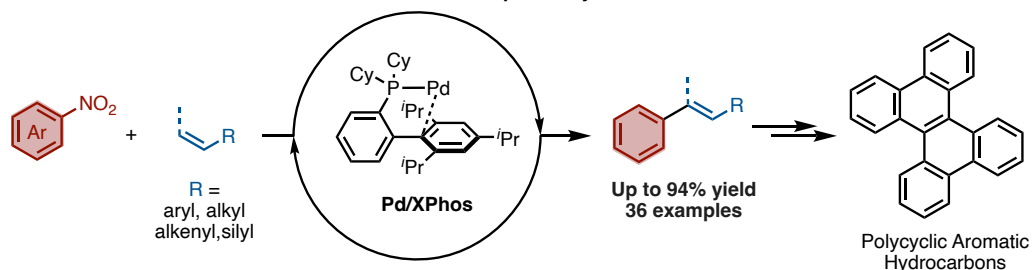
本節では、分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を開発した (Scheme 7)<sup>[9]</sup>。本反応においてもパラジウムと電子豊富なビアリールホスフィン配位子の BrettPhos の触媒系が有効であり、芳香族ニトロ化合物とスチレン類から対応するスチルベン類が得られた。様々な官能基が存在しても対応するスチルベンが得られ、生物活性物質ニメスリド誘導体もアルケニル化できた。さらに、4-フルオロニトロベンゼンに対し  $S_NAr$  反応と分子間脱ニトロ型カップリングを組み合わせることで一挙に多置換スチルベンを合成することに成功した。



Scheme 7. 分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

なお、本反応の報告の直後、You らがパラジウム/XPhos 触媒を用いた分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を報告した (Scheme 8)<sup>[12]</sup>。芳香族ニトロ化合物にはナフタレンやフェナントレンを含む芳香環が、オレフィンにはスチレン類や脂肪族アルケン、ビニルシランが適用でき、対応するオレフィンが中程度から高収率で得られる。また、You らは本反応を用いた多環芳香族炭化水素 (PAH) 類の合成にも成功した。

Intermolecular denitrative Mizoroki–Heck reaction reported by You



Scheme 8. You らによる分子間脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

## 実験項

### 1. General

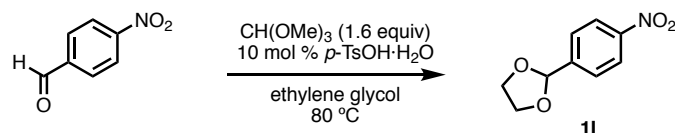
Unless otherwise noted, all reactants or reagents including dry solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. Palladium(II) acetylacetonate ( $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ), 1-methyl-4-nitrobenzene (**1A**), 1-(*tert*-butyl)-4-nitrobenzene (**1B**), 1-methoxy-4-nitrobenzene (**1C**), 1-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene (**1D**), 1-methyl-3-nitrobenzene (**1E**), 1-methyl-2-nitrobenzene (**1F**), 2-nitro-1,1'-biphenyl (**1G**), methyl 4-nitrobenzoate (**1H**), *N,N*-dimethyl-3-nitroaniline (**1J**), 1-nitronaphthalene (**1K**), 6-nitroquinoline (**1L**), styrene (**2a**), 1-methyl-4-vinylbenzene (**2b**), 1-(*tert*-butyl)-4-vinylbenzene (**2c**), 1-methoxy-4-vinylbenzene (**2d**), 1-fluoro-4-vinylbenzene (**2i**), cyclooctene (**2n**), *tert*-butyl acrylate (**2p**), 1-fluoro-4-nitrobenzene (**4**) and 3,5-dimethylphenol (**5**) was obtained from Tokyo Chemical Industry. 2-Dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos) and prop-1-en-2-ylbenzene (**2o**) was obtained from KANTO Chemical.  $\text{Rb}_2\text{CO}_3$  was obtained from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. Unless otherwise noted, all reactions were performed with dry solvents under an atmosphere of  $\text{N}_2$  in dried glassware using standard vacuum-line techniques. All denitrative Mizoroki–Heck reactions were performed in 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap and heated (IKA Plate RCT digital) in an oil-bath or a 9-well aluminum reaction block (IKA H 135.103 Block 9 × 16 ml) unless otherwise noted. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents in air.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using Silicagel 70 TLC Plate-Wako (0.25 mm). The developed chromatogram was analyzed by UV lamp (254 nm). Flash column chromatography was performed with Biotage Isolera<sup>®</sup> equipped with Biotage SNAP Ultra columns. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (0.75 mm) prepared in our laboratory. Preparative recycling gel permeation chromatography (GPC) was performed with a JAI LaboACE LC-5060 instrument equipped with JAIGEL-2HR columns using  $\text{CHCl}_3$  as an eluent. Gas chromatography (GC) analysis was conducted on a Shimadzu GC-2010 Plus

instrument equipped with a HP-5 column (30 m × 0.25 mm, Hewlett-Packard) with <sup>14</sup>C-decane as an internal standard. High-resolution mass spectra (HRMS) were conducted on Thermo Fisher Scientific ExactivePlus<sup>®</sup> (DART and ESI). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS-400 (<sup>1</sup>H 400 MHz, <sup>13</sup>C 101 MHz). Chemical shifts for <sup>1</sup>H NMR are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (δ 0.00 ppm). Chemical shifts for <sup>13</sup>C NMR are expressed in ppm relative to CDCl<sub>3</sub> (δ 77.0 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, td = triplet of doublets, q = quartet, m = multiplet), coupling constant (Hz), and integration.

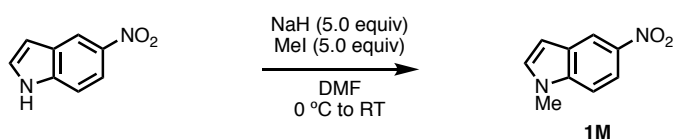
## 2. Synthesis of Nitroarenes 1

### 2-1. Synthesis of 1I



To a solution of 4-nitrobenzaldehyde (378 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (47.6 mg, 0.25 mmol, 10 mol %) in ethylene glycol (4.0 mL) were added trimethyl orthoformate (424 mg, 438  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmol, 1.6 equiv) at room temperature. Then the mixture was stirring at 80  $^\circ\text{C}$  for 24 h with monitoring reaction progress with TLC. Upon the completion of the reaction, the mixture was added  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford **1I** as a pale yellow solid (178 mg, 36% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.15–4.05 (m, 4H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[13]</sup>

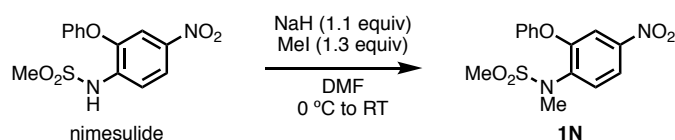
### 2-2. Synthesis of 1M



1-Methyl-5-nitro-1*H*-indole (**1M**) was synthesized according to a procedure reported in the literature with a slight modification.<sup>[14]</sup> To a solution of 5-nitro-1*H*-indole (405 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv) in DMF (10 mL) was added sodium hydride (60% oil dispersion; 500 mg, 12.5 mmol, 5.0 equiv) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min at 0  $^\circ\text{C}$ , iodomethane (1.77 g, 778  $\mu\text{L}$ , 12.5 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise and then the mixture was stirred at room temperature for 12 h with monitoring reaction progress with TLC. Upon the completion of the reaction, the mixture was added  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated, and concentrated

*in vacuo*. The residue was purified by recrystallization (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford **1M** as a yellow solid (368 mg, 83% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[15]</sup>

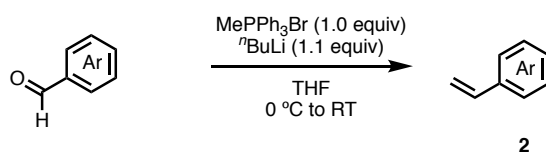
### 2-3. Synthesis of **1N**



To a solution of *N*-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide (nimesulide: 463 mg, 1.5 mmol, 1.0 equiv) in DMF (3.0 mL) was added sodium hydride (60% oil dispersion; 66.0 mg, 1.7 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After stirring for 30 min at 0 °C, iodomethane (277 mg, 121 μL, 2.0 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise and then the mixture was stirred at room temperature for 12 h with monitoring reaction progress with TLC. Upon the completion of the reaction, the mixture was added NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 9:1 to 3:2) to afford **1N** as a white solid (480 mg, 99% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.69–7.58 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35–7.25 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7, 154.2, 147.5, 136.6, 132.4, 130.5, 125.6, 119.6, 117.9, 112.5, 38.4, 37.5; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 345.0516 found 345.0508.

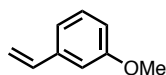
## 3. Synthesis of Styrene Derivatives 2

### 3-1. General Procedure for the Synthesis of 2



To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (1.0 equiv; azeotroped three times with toluene before use) in THF (0.5 M), *n*-butyllithium (1.6 M in hexane, 1.1 equiv) was added under N<sub>2</sub> at 0 °C with stirring. After 30 min, benzaldehydes (1.0 equiv) was added dropwise and then the mixture was stirred at room temperature. After stirring for several hours with monitoring reaction progress with TLC, the mixture was added water and extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated, and then concentrated *in vacuo*. Purification by Isolera<sup>®</sup> to afford **2**.

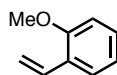
#### 1-Methoxy-3-vinylbenzene (**2e**)



**2e**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/Et<sub>2</sub>O = 99:1 to 4:1) to afford **2e** as a yellow oil (175 mg, 44% yield, 3.0 mmol scale). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98–6.93 (d, *J* = 2.0, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[15]</sup>

#### 1-Methoxy-2-vinylbenzene (**2f**)



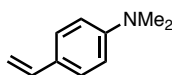
**2f**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/Et<sub>2</sub>O = 99:1 to 4:1) to afford **2f** as a yellow oil (222 mg, 55% yield, 3.0 mmol scale). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 16.4, 10.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).



The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[16]</sup>

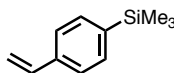
#### ***N,N*-Dimethyl-4-vinylaniline (2g)**



**2g**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/Et<sub>2</sub>O = 99:1 to 4:1) to afford **2g** as a yellow oil (247 mg, 56% yield, 3.0 mmol scale). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 18.0, 11.2 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[17]</sup>

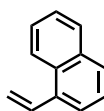
#### **Trimethyl(4-vinylphenyl)silane (2h)**



**2h**

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 99:1 to 4:1) to afford **2h** as a yellow oil (265 mg, 50% yield, 3.0 mmol scale). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 14.4, 9.2 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 0.26 (s, 9H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[18]</sup>

#### **1-Vinylnaphthalene (2k)**

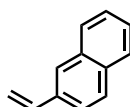


**2k**

The Wittig reaction was conducted by using 1.2 equiv of methyltriphenylphosphonium bromide and 1.3 equiv of *n*-butyllithium. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane) to afford **2k**

as a yellow oil (494 mg, 64% yield, 5.0 mmol scale).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.89–7.84 (m, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.55–7.44 (m, 4H), 5.80 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[19]</sup>

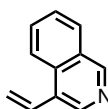
### 2-Vinylnaphthalene (2l)



2l

The Wittig reaction was conducted by using 1.2 equiv of methyltriphenylphosphonium bromide and 1.3 equiv of *n*-butyllithium. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane) to afford **2l** as a white solid (271 mg, 54% yield, 3.2 mmol scale).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84–7.78 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 6.89 (dd,  $J = 18.0, 11.2$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[19]</sup>

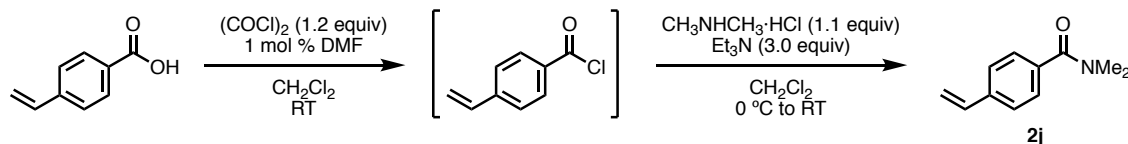
### 4-Vinylisoquinoline (2m)



2m

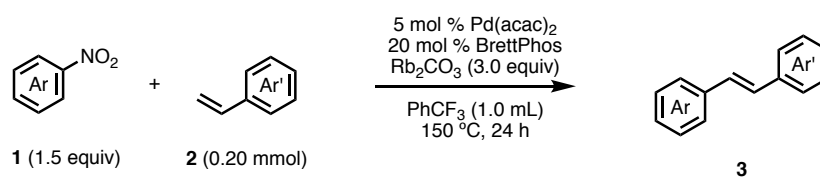
The Wittig reaction was conducted by using 1.1 equiv of methyltriphenylphosphonium bromide and 1.1 equiv of *n*-butyllithium. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 8:1$  to  $\text{Et}_2\text{O}$ ) to afford **2m** as a yellow oil (52.8 mg, 22% yield, 1.5 mmol scale).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 17.6, 10.8$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[21]</sup>

## 3-2. Synthesis of 2j



To a solution of 4-vinylbenzoic acid (444 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL), oxalyl chloride (457 mg, 308 μL, 3.6 mmol, 1.2 equiv) and DMF (3.8 mg, 0.030 mmol, 1.0 mol %) were added. After stirring for 2 h at room temperature, the solution was concentrated *in vacuo*. To the resulted mixture, dimethylamine hydrochloride (269 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) were added, then triethylamine (911 mg, 1.25 mL, 9.0 mmol, 3.0 equiv) were added slowly at 0 °C. After stirring the mixture for 17 h with monitoring the reaction progress by TLC, the reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated, and concentrated *in vacuo*. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 3:7 to EtOAc) to afford *N,N*-dimethyl-4-vinylbenzamide (**2j**) as a white solid (441 mg, 84% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47–7.37 (m, 4H), 6.73 (dd, *J* = 18.0, 10.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H) 3.11 (s, 3H), 3.00 (s, 3H). The spectra matched with those of compounds reported in the literature.<sup>[22]</sup>

## 4. Palladium-Catalyzed Denitrative Mizoroki–Heck Reaction



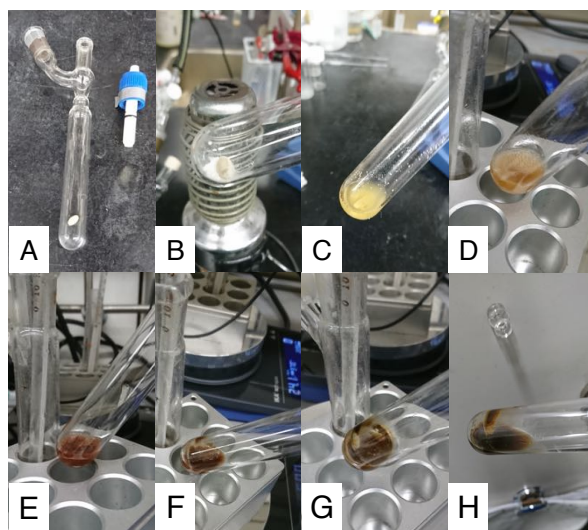
## General Procedure

A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added nitroarene **1** (0.30 mmol, 1.5 equiv), 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos: 21.5 mg, 0.040 mmol, 20 mol %), and Pd(acac)<sub>2</sub> (3.1 mg, 0.010 mmol, 5 mol %). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three

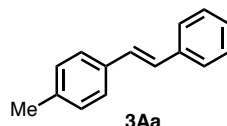
times, and then added alkene **2** (0.20 mmol, 1.0 equiv) and (trifluoromethyl)benzene (PhCF<sub>3</sub>: 1.0 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel/Celite<sup>®</sup> (1:1) pad with EtOAc or CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 19:1 as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC, Isolera<sup>®</sup>, or GPC to afford the corresponding alkene **3**.

*Photographic Guideline*

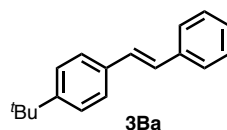
5. A J-Young<sup>®</sup> glass vessel containing a magnetic stirring bar (Photo A).
6. Drying up the vessel containing Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> with a heat-gun for 2–3 min *in vacuo* (Photo B).
7. All materials were added (Photo C).
8. The vessel was heated with stirring (in a 9-well aluminum block).  
Color changing (Photo D: 2 min; E: 10 min; F: 1 h; G: 12 h; H: 24 h).



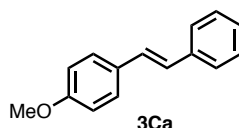
**Figure S1**

**(E)-1-Methyl-4-styrylbenzene (3Aa)**<sup>[22]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 99:1) afforded **3Aa** as a white solid (28.1 mg, 72% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.5, 134.5, 129.4, 128.62, 128.59, 127.7, 127.4, 126.40, 126.37, 21.2 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 195.1168 found 195.1169.

**(E)-1-(tert-Butyl)-4-styrylbenzene (3Ba)**<sup>[6c]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 19:1, three times) afforded **3Ba** as a white solid (29.1 mg, 62% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 8.4 Hz, 2H), 7.23 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.7, 137.5, 134.5, 128.6, 128.4, 127.9, 127.4, 126.4, 126.2, 125.6, 34.6, 31.3; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub> [M]<sup>+</sup>: 236.1560 found 236.1557.

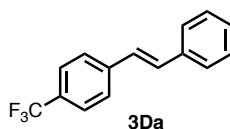
**(E)-1-Methoxy-4-styrylbenzene (3Ca)**<sup>[23]</sup>

0.20 mmol scale: Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 9:1, then 5:1) afforded **3Ca** as a white solid (33.1 mg, 79% yield).

1.0 mmol scale: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 14:1 to 2:3) afforded **3Ca**

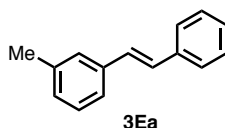
as a white solid (167.1 mg, 79% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (dd,  $J = 7.6$ , 1.6 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.23 (td,  $J = 8.4$ , 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.2, 137.6, 130.1, 128.6, 128.1, 127.7, 127.2, 126.5, 126.2, 114.1, 55.3; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 211.1117 found 211.1117.

**(E)-1-Styryl-4-(trifluoromethyl)benzene (3Da)**<sup>[24]</sup>

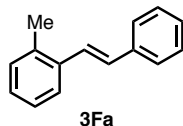


Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 99:1$ ) afforded **3Da** as a white solid (28.3 mg, 57% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63–7.59 (m, 4H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.7, 136.6, 131.1, 129.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33$  Hz), 128.8, 128.3, 127.1, 126.8, 126.5, 125.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 276$  Hz); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3$   $[\text{M}]^+$ : 248.0807 found 248.0801.

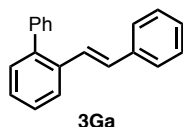
**(E)-1-Methyl-3-styrylbenzene (3Ea)**<sup>[25]</sup>



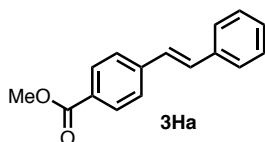
Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9:1$ , then 19:1) afforded **3Ea** as a white solid (32.2 mg, 83% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.39–7.30 (m, 4H), 7.25 (dd,  $J = 8.0$ , 7.6 Hz, 2H), 7.14–7.04 (m, 3H), 2.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 137.4, 137.2, 128.7, 128.64, 128.55, 128.4, 127.5, 127.2, 126.4, 123.7, 21.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 195.1168 found 195.1168.

**(E)-1-Methyl-2-styrylbenzene (3Fa)**<sup>[25]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 19:1) afforded **3Fa** as a white solid (30.4 mg, 78% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39–7.29 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23–7.14 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 136.4, 135.8, 130.4, 130.0, 128.7, 127.6, 127.5, 126.53, 126.49, 126.2, 125.3, 19.9; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub> [M]<sup>+</sup>: 194.1090 found 194.1089.

**(E)-2-Styryl-1,1'-biphenyl (3Ga)**<sup>[26]</sup>

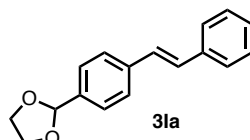
Purification by PTLC (hexane) afforded **3Ga** as a colorless oil (15.4 mg, 30% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47–7.33 (m, 10H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.1, 140.8, 137.5, 135.4, 130.3, 129.9, 129.4, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.53, 127.46, 127.1, 126.5, 125.8; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 274.1590 found 274.1587.

**Methyl (E)-4-styrylbenzoate (3Ha)**<sup>[25]</sup>

Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 24:1 to 2:1) afforded **3Ha** as a white solid (24.4 mg, 51% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32–7.17 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8, 141.8, 136.7,

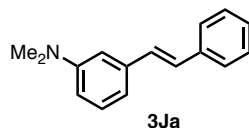
131.2, 130.0, 128.85, 128.75, 128.2, 127.5, 126.8, 126.3, 52.1; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{15}O_2$   $[M+H]^+$ : 239.1067 found 239.1063.

**(E)-2-(4-Styrylphenyl)-1,3-dioxolane (3Ia)**



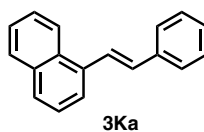
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 5:1) afforded **3Ia** as a white solid (21.6 mg, 43% yield).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.26 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.15–7.07 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.19–3.99 (m, 4H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.2, 137.1, 137.0, 129.2, 128.7, 128.1, 127.7, 126.8, 126.5, 126.4, 103.5, 65.3; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{17}O_2$   $[M+H]^+$ : 253.1223 found 253.1219.

**(E)-N,N-Dimethyl-3-styrylaniline (3Ja)**<sup>[27]</sup>



Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 9:1) afforded **3Ja** as a pale yellow solid (28.4 mg, 64% yield).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.27–7.19 (m, 2H), 7.12–7.06 (m, 2H), 6.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.98 (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150.8, 138.0, 137.5, 129.6, 129.3, 128.6, 128.2, 127.4, 126.4, 115.0, 112.2, 110.8, 40.7; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{18}N$   $[M+H]^+$ : 224.1434 found 224.1430.

**(E)-1-Styrylnaphthalene (3Ka)**<sup>[19]</sup>

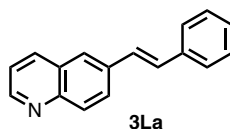


Purification by GPC afforded **3Ka** as a yellow solid (28.5 mg, 62% yield).  $^1H$  NMR



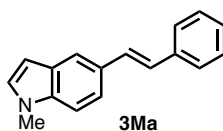
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95–7.86 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59–7.48 (m, 3H), 7.41 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.34–7.28 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.6, 135.0, 133.7, 131.7, 131.3, 128.7, 128.6, 128.0, 127.8, 126.7, 126.1, 125.81, 125.75, 125.7, 123.7, 123.6; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 231.1168 found 231.1164.

**(E)-6-Styrylquinoline (3La)**<sup>[28]</sup>

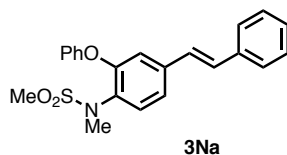


Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 2:1, twice) afforded **3La** as a yellow solid (30.3 mg, 66% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.87 (dd,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 7.33–7.27 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.1, 148.0, 136.9, 135.9, 135.5, 130.1, 129.7, 128.7, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 126.6, 125.9, 121.5; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 232.1119 found 232.1121.

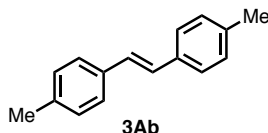
**(E)-1-Methyl-5-styryl-1H-indole (3Ma)**<sup>[29]</sup>



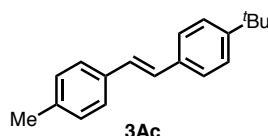
Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 4:1) afforded **3Ma** as a pale orange solid (19.6 mg, 42% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J = 8.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.30–7.20 (m, 3H), 7.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.0, 136.5, 130.1, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 126.9, 126.1, 125.8, 120.1, 119.7, 109.4, 101.3, 32.9; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 234.1277 found 234.1272.

**(E)-N-Methyl-N-(2-phenoxy-4-styrylphenyl)methanesulfonamide (3Na)**

Purification by PTLC (hexane/EtOAc = 4:1, then 3:1) afforded **3Na** as a yellow solid (23.7 mg, 31% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50–7.39 (m, 5H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.02–6.92 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9, 154.1, 139.1, 136.6, 132.7, 130.4, 130.2, 128.7, 128.1, 127.0, 126.6, 124.3, 121.7, 118.9, 116.5, 38.0 (two peaks are missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 402.1134 found 402.1127.

**(E)-1,2-di-*p*-Tolylene (3Ab)<sup>[30]</sup>**

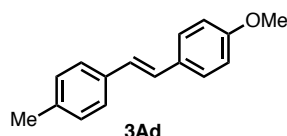
Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 19:1, four times) afforded **3Ab** as a white solid (26.4 mg, 63% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.03 (s, 2H), 2.35 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.2, 134.7, 129.3, 127.6, 126.3, 21.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 209.1325 found 209.1323.

**(E)-1-(*tert*-Butyl)-4-(4-methylstyryl)benzene (3Ac)<sup>[31]</sup>**

Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3$  = 99:1) afforded **3Ac** as a white solid (40.0 mg,

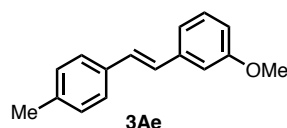
80% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47–7.34 (m, 6H), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.07–7.00 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.5, 137.3, 134.7, 129.3, 127.8, 127.5, 126.3, 126.1, 125.6, 34.6, 31.3, 21.2 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 251.1794 found 251.1789.

**(*E*)-1-Methoxy-4-(4-methylstyryl) benzene (3Ad)**<sup>[32]</sup>

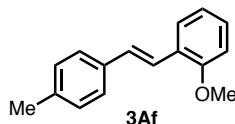


Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$ ) afforded **3Ad** as a yellow solid (39.8 mg, 89% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 137.0, 134.8, 130.3, 129.3, 127.5, 127.2, 126.5, 126.1, 114.0, 55.2, 21.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 225.1274 found 225.1269.

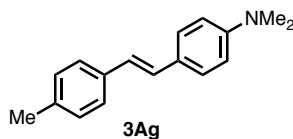
**(*E*)-1-Methoxy-3-(4-methylstyryl)benzene (3Ae)**<sup>[33]</sup>



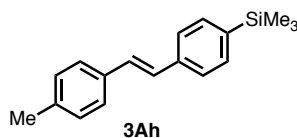
Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$ ) afforded **3Ae** as a yellow solid (27.0 mg, 60% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 3H), 6.81 (dd,  $J = 7.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 138.9, 137.6, 134.4, 129.6, 129.4, 128.9, 127.5, 126.4, 119.1, 113.1, 111.6, 55.2, 21.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 225.1274 found 225.1269.

**(E)-1-Methoxy-2-(4-methylstyryl)benzene (3Af)**<sup>[34]</sup>

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1) afforded **3Af** as a white solid (32.1 mg, 72% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.7, 137.2, 135.1, 129.3, 129.0, 128.4, 126.5, 126.4, 126.2, 122.3, 120.7, 110.8, 55.4, 21.2; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 225.1274 found 225.1268.

**(E)-N,N-Dimethyl-4-(4-methylstyryl)aniline (3Ag)**<sup>[35]</sup>

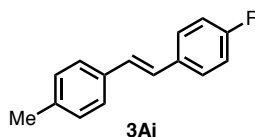
Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1) afforded **3Ag** as a white solid (34.6 mg, 73% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9, 136.4, 135.3, 129.2, 127.8, 127.4, 125.94, 125.88, 124.3, 112.5, 40.4, 21.2; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 238.1590 found 238.1587.

**(E)-Trimethyl(4-(4-methylstyryl)phenyl)silane (3Ah)**

Purification by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5:1) afforded **3Ah** as a white solid (20.0 mg, 38% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55–7.47 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H),

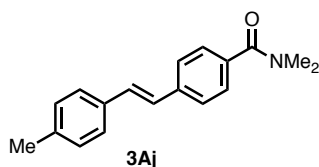
7.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.28 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.7, 137.9, 137.5, 134.5, 133.7, 129.4, 128.8, 127.6, 126.4, 125.7, 21.3,  $-1.1$ ; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 267.1564 found 267.1557.

**(E)-1-Fluoro-4-(4-methylstyryl)benzene (3Ai)**<sup>[36]</sup>

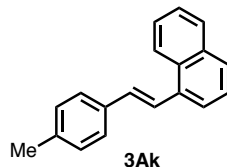


Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3$ =99:1) afforded **3Ai** as a white solid (26.8 mg, 63% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50–7.43 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.08–6.95 (m, 4H), 2.36 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 250.6$  Hz), 137.6, 134.3, 133.6, 129.4, 128.4, 127.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz), 126.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10.7$  Hz), 126.3, 115.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.3$  Hz), 21.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}$   $[\text{M}]^+$ : 212.0996 found 212.0993.

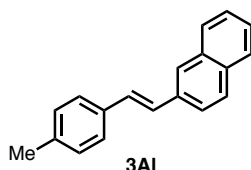
**(E)-N,N-Dimethyl-4-(4-methylstyryl)benzamide (3Aj)**



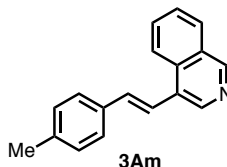
Purification by GPC afforded **3Aj** as a white solid (27.5 mg, 52% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46–7.36 (m, 4H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 138.8, 137.9, 134.9, 134.1, 129.8, 129.4, 127.6, 126.7, 126.5, 126.1, 39.6, 35.4, 21.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 266.1539 found 266.1536.

**(E)-1-(4-Methylstyryl)naphthalene (3Ak)**<sup>[37]</sup>

Purification by GPC afforded **3Ak** as a white solid (30.0 mg, 61% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89–7.80 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.41 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.7, 135.1, 134.8, 133.7, 131.6, 131.3, 129.4, 128.6, 127.8, 126.6, 126.0, 125.8, 125.7, 124.7, 123.8, 123.4, 21.3; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 245.1325 found 245.1320.

**(E)-2-(4-Methylstyryl)naphthalene (3Al)**<sup>[37]</sup>

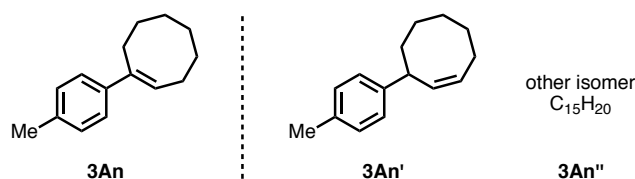
Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 99:1) afforded **3Al** as a white solid (34.2 mg, 70% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87–7.76 (m, 4H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.49–7.40 (m, 4H), 7.23–7.16 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 135.0, 134.5, 133.7, 132.9, 129.4, 128.9, 128.2, 127.9, 127.74, 127.66, 126.43, 126.38, 126.3, 125.8, 123.5, 21.3; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 245.1325 found 245.1320.

**(E)-4-(4-Methylstyryl)isoquinoline (3Am)**

Purification by GPC afforded **3Am** as a white solid (19.2 mg, 39% yield). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.6

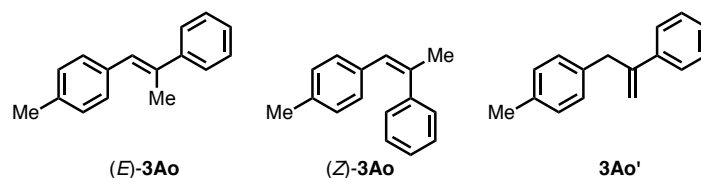
Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.69–7.59 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.6, 140.3, 138.2, 134.3, 133.7, 133.1, 130.4, 129.5, 128.8, 128.1, 127.1, 126.7, 122.9, 121.3, 21.3 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 246.1277 found 246.1275.

**(E)-1-(p-Tolyl)cyclooct-1-ene (3An)**<sup>[38]</sup>



Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9:1$ ) afforded a mixture of **3An**,<sup>[39]</sup> (*Z*)-3-(*p*-tolyl)cyclooct-1-ene (**3An'**) and other isomer (**3An''**) as a colorless oil (20.9 mg, 52% yield). A ratio of **3An**, **3An'**, and **3An''** was determined as 81:12:7 ( $^1\text{H}$  NMR peaks at 5.98 ppm (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **3An**), 5.81–5.63 ppm (m, 2H, **3An'**), and 5.62–5.53 ppm (m, 2H, **3An''**) were used, respectively) and the yield of **3An** was determined as 42%. Further purification by GPC was performed to give pure **3An** as a colorless oil for the characterization.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.98 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.69–2.58 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32–2.24 (m, 2H), 1.78–1.48 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.2, 139.9, 136.0, 128.9, 127.1, 125.6, 30.0, 29.4, 28.3, 27.4, 26.9, 26.1, 21.0; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 201.1638 found 201.1636.

**1-Methyl-4-(2-phenylprop-1-en-1-yl)benzene (3Ao)** and **1-methyl-4-(2-phenylallyl)benzene (3Ao')**<sup>[39,40]</sup>



Purification by PTLC (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 9:1$ ) afforded an inseparable mixture of (*E*)-**3Ao**, (*Z*)-**3Ao** and **3Ao'** as a colorless oil (36.4 mg, 0.80 mmol scale, 22% yield). A ratio

of (*E*)-**3Ao**, (*Z*)-**3Ao** and **3Ao'** was determined as 42:25:33 (<sup>1</sup>H NMR peaks at 7.52 ppm (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, (*E*)-**3Ao**), 6.43 ppm (s, 1H, (*Z*)-**3Ao**) and 5.48 ppm (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, **3Ao'**) were used, respectively) and the yield of (*E*)-**3Ao** was determined as 9%.

For (*E*)-**3Ao**<sup>[39]</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31–7.15 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.1, 136.7, 136.1, 135.4, 129.04, 128.9, 128.3, 127.6, 127.0, 125.9, 21.2, 17.5.

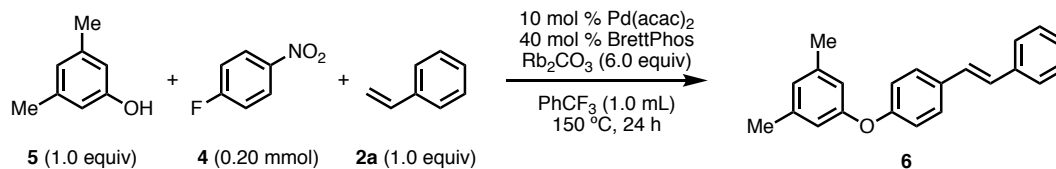
For (*Z*)-**3Ao**<sup>[39]</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.15 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.3, 137.8, 135.7; 134.6; 128.6, 128.4; 128.1, 126.8, 126.4, 27.1, 21.1 (one peak is missing due to overlapping).

For **3Ao'**<sup>[40]</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31–7.15 (m, 3H), 7.14–7.04 (m, 4H), 5.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.1, 140.8, 136.4, 135.5, 129.00, 128.8, 128.2, 127.4, 126.1, 114.4, 41.1, 21.0.

HRMS (DART) of the mixture; *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 209.1325 found 209.1323.



### 5. Three-Component Coupling by $S_NAr$ /Denitrative Alkenylation



A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (277 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added 3,5-dimethylphenol (**5**: 24.4 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos: 42.9 mg, 0.080 mmol, 40 mol %) and Pd(acac)<sub>2</sub> (6.1 mg, 0.020 mmol, 10 mol %). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added 1-fluoro-4-nitrobenzene (**4**: 28.2 mg, 21.2 μL, 0.20 mmol), styrene (**2a**: 20.8 mg, 22.9 μL, 0.20 mmol, 1.0 equiv), and (trifluoromethyl)benzene (PhCF<sub>3</sub>: 1.0 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel/Celite<sup>®</sup> (1:1) pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 19:1) to afford (*E*)-1,3-dimethyl-5-(4-styrylphenoxy)benzene (**6**: 24.6 mg, 41% yield) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.54–7.46 (m, 4H), 7.38–7.34 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ 157.1, 157.0, 139.6, 137.4, 132.3, 128.7, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 126.3, 125.1, 118.9, 116.6, 21.3; HRMS (DART) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 301.1587 found 301.1583.

## 参考文献

- [1] For reviews on the Mizoroki–Heck reaction, see: (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. (b) Oestreich, M. The Mizoroki–Heck Reaction; Wiley, **2009**.
- [2] For selected examples of the Mizoroki–Heck reaction, see: (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. A Versatile Catalyst for Heck Reactions of Aryl Chlorides and Aryl Bromides Under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000.
- [3] For C–O electrophiles such as triflates, tosylates, and mesylates, see: (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558–3563. (b) Högermeier, J.; Reissig, H.-U.; Brüdgam, I.; Hartl, H. Nonaflates from 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones as Building Blocks for Diversity-Orientated Synthesis: Preparation, Heck-Couplings and Subsequent Diels–Alder Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1868–1879. (c) Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. Fast and Regioselective Heck Couplings with *N*-Acyl-*N*-vinylamine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5997–6003. (d) Tasker, S. Z.; Gutierrez, A. C.; Jamison, T. F. Nickel-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction of Aryl Sulfonates and Chlorides with Electronically Unbiased Terminal Olefins: High Selectivity for Branched Products. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1858–1861.
- [4] For other C–O electrophiles, see: Ehle, A. R.; Zhou, Q.; Watson, M. P. Nickel(0)-Catalyzed Heck Cross-Coupling via Activation of Aryl C–OPiv Bonds. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1202–1205.
- [5] For C–N electrophiles, see: (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. Reaction of Diazonium Salts with Transition Metals. I. Arylation of Olefins with Arenediazonium Salts Catalyzed by Zero Valent Palladium. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 159–162. (b) Werner, E. W.; Mei, T.-S.;

Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science* **2012**, *338*, 1455–1458. (c) Andrus, M. B.; Chun, S.; Jiuqing, Z. Palladium–Imidazolium Carbene Catalyzed Mizoroki–Heck Coupling with Aryl Diazonium Ions. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079–2082. (d) Kutonova, K. V.; Trusova, M. E.; Stankevich, A. V.; Postnikov, P. S.; Filimonov, V. D. Matsuda–Heck Reaction with Arenediazonium Tosylates in Water. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 358–362. (e) Yu, H.; Hu, B.; Huang, H. Nickel-Catalyzed Benzylolation of Aryl Alkenes with Benzylamines via C–N Bond Activation. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13922–13929.

[6] For C–S electrophiles, see: (a) Dubbaka, S. R.; Vogel, P. Palladium-Catalyzed Desulfitative Mizoroki–Heck Couplings of Sulfonyl Chlorides with Mono- and Disubstituted Olefins: Rhodium-Catalyzed Desulfitative Heck-Type Reactions Under Phosphine- and Base-Free Conditions. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2633–2641. (b) Hirabayashi, K.; Nara, Y.; Yamashita, Y.; Kiyota, K.-i.; Kamigata, N.; Shimizu, T. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck-Type Reactions of Chalcogenonium Trifluoromethanesulfonates. *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30*, 346–350. (c) Wang, S.-M.; Song, H.-X.; Wang, X.-Y.; Liu, N.; Qin, H.-L.; Zhang, C.-P. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck-Type Reactions of  $[\text{Ph}_2\text{SR}_{\text{fn}}][\text{OTf}]$  with Alkenes at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11893–11896. (d) Uno, D.; Minami, H.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck-Type Alkenylation of Monoaryldialkylsulfoniums. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2397–2400.

[7] For aroyl electrophiles, see: (a) Blaser, H. U.; Spencer, A. The Palladium-Catalysed Arylation of Activated Alkenes with Aroyl Chlorides. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267–274. (b) Stephan, M. S.; Teunissen, A. J. J. M.; Verzijl, G. K. M.; de Vries, J. G. Heck Reactions Without Salt Formation: Aromatic Carboxylic Anhydrides as Arylating Agents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 662–664. (c) Gooßen, L. J.; Paetzold, J. Pd-Catalyzed Decarbonylative Olefination of Aryl Esters: Towards a Waste-Free Heck Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237–1241. (d) Sugihara, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. Rhodium-Catalyzed Mizoroki–Heck-Type Arylation of Alkenes with Aroyl Chlorides under Phosphane- and Base-Free Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4672–

4674. (e) Gooßen, L. J.; Paetzold, J. Decarbonylative Heck Olefination of Enol Esters: Salt-Free and Environmentally Friendly Access to Vinyl Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095–1098. (f) Meng, G.; Szostak, M. General Olefin Synthesis by the Palladium-Catalyzed Heck Reaction of Amides: Sterically Controlled Chemoselective N–C Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14518–14522.
- [8] Hirabayashi, K.; Nara, Y.; Shimizu, T.; Kamigata, N. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck-Type Reactions Using Telluronium Salts. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1280–1281.
- [9] Okita, T.; Asahara, K. K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction of Nitroarenes and Styrene Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3205–3208.
- [10] (a) Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423–9426. (b) Inoue, F.; Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Buchwald–Hartwig Amination of Nitroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13307–13309. (c) Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Reductive Denitration of Nitroarenes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1655–1658. (d) Zhong, R.-L.; Nagaoka, M.; Nakao, Y.; Sakaki, S. How to Perform Suzuki–Miyaura Reactions of Nitroarene or Nitrations of Bromoarene Using a Pd<sup>0</sup> Phosphine Complex: Theoretical Insight and Prediction. *Organometallics* **2018**, *37*, 3480–3487. (e) Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C–H Arylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721–4724. (f) Feng, B.; Yang, Y.; You, J. Palladium-Catalyzed Denitrative Sonogashira-Type Cross-Coupling of Nitrobenzenes with Terminal Alkynes. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 790–793.
- [11] Biaryl ligands sometimes change their conformation for binding nucleophiles. see: (a) Barder, T. E.; Buchwald, S. L. Insights into Amine Binding to Biaryl Phosphine Palladium Oxidative Addition Complexes and Reductive Elimination from Biaryl Phosphine Arylpalladium Amido Complexes via Density Functional Theory. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003–12010. (b) Kim, S.-T.; Kim, S.; Baik, M.-H. How Bulky Ligands Control the Chemoselectivity of Pd-Catalyzed *N*-Arylation of Ammonia. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1017–1025.

- [12] Zhou, F.; Zhou, F.; Su, R.; Yang, Y.; You, J. Build-up of Double Carbohelicenes Using Nitroarenes: Dual Role of the Nitro Functionality as an Activating and Leaving Group. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7424–7428.
- [13] Yang, T.; Liu, Q.; Cheng, Y.; Cai, W.; Ma, Y.; Yang, L.; Wu, Q.; Orband-Miller, L. A.; Zhou, L.; Xiang, Z.; Huxdorf, M.; Zhang, W.; Zhang, J.; Xiang, J.-N.; Leung, S.; Qiu, Y.; Zhong, Z.; Elliott, J. D.; Lin, X.; Wang, Y. Discovery of Tertiary Amine and Indole Derivatives as Potent ROR $\gamma$  Inverse Agonists. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 65–68.
- [14] Lane, B. S.; Sames, D. Direct C–H Bond Arylation: Selective Palladium-Catalyzed C2-Arylation of *N*-Substituted Indoles. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897–2900.
- [15] Song, C.; Chen, P.; Tang, Y. Carboxylation of Styrenes with CBr<sub>4</sub> and DMSO via Cooperative Photoredox and Cobalt Catalysis. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 11233–11243.
- [16] Terent'ev, A. O.; Mulina, O. M.; Piryach, D. A.; Ilovaisky, A. I.; Syroeshkin, M. A.; Kapustina, N. I.; Nikishin, G. I. Electrosynthesis of Vinyl Sulfones from Alkenes and Sulfonyl Hydrazides Mediated by KI: An Electrochemical Mechanistic Study. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6871–6879.
- [17] Peng, J.; Docherty, J. H.; Dominey, A. P.; Thomas, S. P. Cobalt-Catalysed Markovnikov Selective Hydroboration of Vinylarenes. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4726–4729.
- [18] Lee J.; Seo, M. Hyper-Cross-Linked Polymer with Enhanced Porosity by in situ Removal of Trimethylsilyl Group via Electrophilic Aromatic Substitution. *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 1448–1454.
- [19] Landge, V. G.; Yadav, V.; Subaramanian, M.; Dangarh, P.; Balaraman, E. Nickel(II)-Catalyzed Direct Olefination of Benzyl Alcohols with Sulfones with the Liberation of H<sub>2</sub>. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6130–6133.
- [20] Louaisil, N.; Pham, P. D.; Boeda, F.; Faye, D.; Castanet, A.-S.; Legoupy, S. Ionic Liquid Supported Organotin Reagents: Green Tools for Stille Cross-Coupling Reactions with Brominated Substrates. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 143–149.
- [21] Mäsing, F.; Mardyukov, A.; Doerenkamp, C.; Eckert, H.; Malkus, U.; Nüsse, H.; Klingauf, J.; Studer, A. Controlled Light-Mediated Preparation of Gold Nanoparticles by

- a Norrish Type I Reaction of Photoactive Polymers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12612–12617.
- [22] Yao, X.; Shao, Y.; Hu, M.; Xia, Y.; Cheng, T.; Chen, J. Palladium-Catalyzed Cascade Reaction of *o*-Cyanobiaryls with Arylboronic Acids: Synthesis of 5-Arylidene-7-aryl-5*H*-dibenzo[*c,e*]-azepines. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7697–7701.
- [23] Schroeter, F.; Soellner, J.; Strassner, T. Cross-Coupling Catalysis by an Anionic Palladium Complex. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3004–3009.
- [24] Prasanna, R.; Guha, S.; Sekar, G. Proton-Coupled Electron Transfer: Transition-Metal-Free Reduction of Chalcones and Alkynes Using Xanthate/Formic Acid. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2650–2653.
- [25] Takahashi, K.; Morishita, H.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. Group 4 Metallocene Difluoride/Palladium Bimetallic Catalysts for the Reductive Cross-Coupling of Alkynes with Aryl Iodides and Bromides. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13734–13742.
- [26] Satoh, T.; Jones, W. D. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Biphenylene with Olefins, Arylboronic Acids, and Ketones Involving C–C Bond Cleavage. *Organometallics* **2001**, *20*, 2916–2919.
- [27] Hostier, T.; Neouchy, Z.; Ferey, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. Nickel-Catalyzed System for the Cross-Coupling of Alkenyl Methyl Ethers with Grignard Reagents under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1815–1818.
- [28] Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Jackstell, R.; Beller, M. A General and Highly Selective Cobalt-Catalyzed Hydrogenation of N-Heteroarenes under Mild Reaction Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3216–3220.
- [29] Ha, P. T.; Nguyen, O. T. K.; Huynh, K. D.; Nguyen T. T.; Phan, N. T. S. Synthesis of Unnatural Arundines Using a Magnetically Reusable Copper Ferrite Catalyst. *Synlett* **2018**, *29*, 2031–2034.
- [30] Nojima, M.; Ohta, Y.; Yokozawa, T. Structural Requirements for Palladium Catalyst Transfer on a Carbon–Carbon Double Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5682–5685.
- [31] Kadari, L.; Palakodety, R. K. Pd/Cu-Catalyzed Facile Approach to Stilbenes: A Novel Diversity of TosMIC as an Aryl Source. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1978–1981.

- [32] Lee, J.-Y.; Su, Y.-S.; Wang, Y.-S.; Lee, H. M. Tetranuclear Palladium Complexes of Abnormal *N*-Heterocyclic Carbene Ligands and Their Catalytic Activities in Mizoroki–Heck Coupling Reaction of Electron-Rich Aryl Chlorides. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4714–4726.
- [33] Lebel, H.; Ladjel, C.; Bréthous, L. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in One-Pot Multicatalytic Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321–13326.
- [34] Keesara, S.; Parvathaneni, S.; Dussa, G.; Mandapati, M. R. Polystyrene Supported Thiopseudourea Pd(II) Complex: Applications for Sonogashira, Suzuki–Miyaura, Heck, Hiyama and Larock Heteroannulation Reactions. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *765*, 31–38.
- [35] Katritzky, A. R.; Cheng, D.; Li, J. Benzotriazole-Mediated Stereoselective Olefination of Carboxylic Esters: Transformation of  $\alpha$ -Amino Acid Esters into Chiral Allylamines. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3438–3444.
- [36] Taniguchi, N. Aerobic Palladium-Catalyzed Arylation of Alkenes Using Sodium Sulfinates. *Synlett* **2013**, *24*, 2571–2574.
- [37] Keesara, S.; Parvathaneni, S.; Mandapati, M. R. *N,N'*-Mono Substituted Acyclic Thioureas: Efficient Ligands for the Palladium Catalyzed Heck Reaction of Deactivated Aryl Bromides. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6769–6772.
- [38] Kamigata, N.; Satoh, A.; Kondoh, T.; Kameyama, M. Arylation of Olefins by Arylazo Aryl Sulfones under Palladium(0) Catalysis. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3575–3580.
- [39] Ho, G.-M.; Sommer H.; Marek I. Highly *E*-Selective, Stereoconvergent Nickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Alkenyl Ethers. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2913–2917.
- [40] Hou, Z.-L.; Yang, F.; Zhou, Z.; Ao, Y.-F.; Yao, B. Silver-Promoted Cross-Coupling of Substituted Allyl(trimethyl)silanes with Aryl Iodides by Palladium Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4557–4561.

## 第 4 章 分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

### 要旨

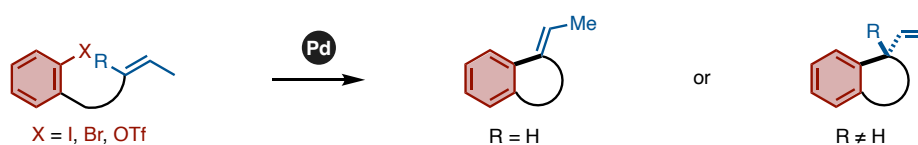
パラジウム触媒による分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を開発した。パラジウム/BrettPhos 触媒と炭酸セシウム存在下、オルト位にアルケニル鎖をもつニトロアレーンを加熱することで反応が進行し、環状化合物が得られることを見いだした。本反応によりインデン骨格やクロマン骨格が構築できる。また、 $S_NAr$  反応と本反応を組み合わせることで、同一容器中で原料合成と分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を進行させることに成功した。



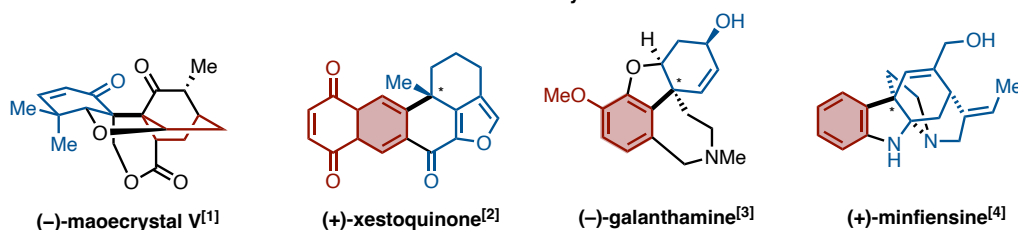
#### 4-1. 研究背景

第三章でも論じたように、遷移金属触媒を用いたハロアレーンとオレフィンとの溝呂木–Heck 反応は、強力な炭素–炭素結合形成反応として広く知られる<sup>[1]</sup>。これまでに、本反応を分子内反応とすることで脂環式分子の合成法としても展開されている。キラルな遷移金属触媒を用いることで不斉四級炭素も構築できる。このことから、柴崎や Overman を始めとする多くの有機合成化学者が、複雑な炭素骨格をもつ天然物合成における鍵反応として利用してきた(Figure 1)<sup>[2]</sup>。この際、脱離基にはヨウ素や臭素などのハロゲンやトリフラートが用いられる。

##### A. Intramolecular Mizoroki–Heck reaction

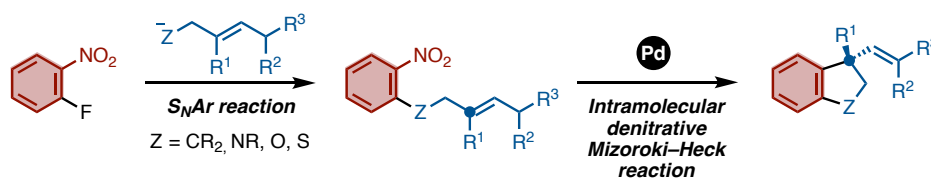


##### B. Intramolecular Mizoroki–Heck reaction used in the total synthesis



**Figure 1.** (A) 分子内溝呂木–Heck 反応 (B) 全合成における分子内溝呂木–Heck 反応の利用

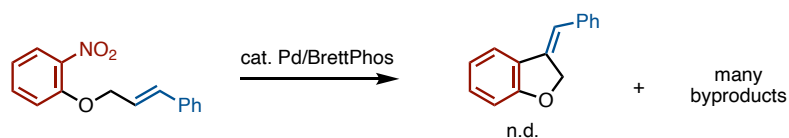
このような背景のもと、ニトロ基を脱離基とした分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応の開発を考案した(Figure 2)。本手法が確立できれば、2-フルオロニトロアレーンに対し、 $S_NAr$  反応によりオレフィン部位を導入し、続く分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応により環状分子骨格を構築できる。収束的に鎖状部位の導入が可能な本手法は、新しい環状化合物の合成戦略の立案につながる有用な手法となると考えた。以上の目的により、分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応の開発に着手した。



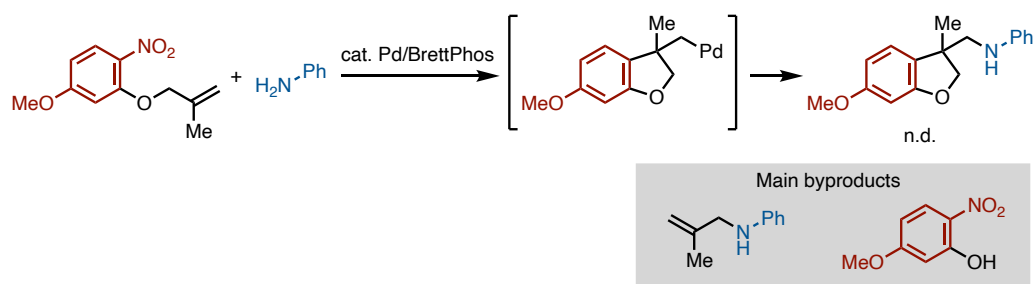
**Figure 2.** S<sub>N</sub>Ar/分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応による三次元骨格構築

分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を志向し、いくつかの反応を試みた。始めに、2-フルオロニトロベンゼンとシンナミルアルコールとの S<sub>N</sub>Ar 反応により合成できる芳香族ニトロ化合物に、これまでの脱ニトロ型カップリング<sup>[2]</sup>で効果的だったパラジウム/BrettPhos 触媒を用い、環状化合物の合成を試みた(Scheme 1A)。しかし、分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応は進行せず系中は複雑化した。次に、カルボパラジウム化を経由した官能基化を試みた(Scheme 1B)<sup>[3]</sup>。同様に 2-メチルアリルアルコールを用いて S<sub>N</sub>Ar 反応で調製した芳香族ニトロ化合物とアニリンをパラジウム/BrettPhos 触媒存在下反応させた。しかし、目的の環状化合物(アルケンのカルボアミノ化生成物)は得られず、副生成物として *N*-アリル化したアニリンおよびアレノールが得られた。

**A. Preliminary result of intramolecular Mizoroki–Heck reaction**



**B. Preliminary result of denitrative carbopalladation+amination**



**Scheme 1.** (A) 分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応の予備実験 (B) 脱ニトロ型カルボパラジウム化/アミノ化反応の予備実験

これら副生成物は、辻-Trost 反応により、原料の脱アリル化が進行したことを示唆する<sup>[5]</sup>。すなわち、炭素-ニトロ結合のパラジウムへの酸化的付加と比べアリル炭素-酸素結合の酸化的付加が優先したと考えられる(Figure 3)。

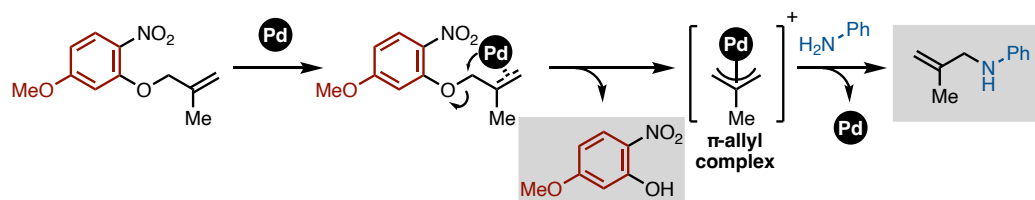


Figure 3.  $\pi$ -アリル錯体を經由した脱アリル化

この結果を受け、辻-Trost 反応を防ぐべく以下のような基質を設計した(Figure 4)。すなわち 1) ニトロアレーンとオレフィン間が全て炭素原子で構成される基質、2) ヘテロ原子とオレフィンの間に2つ以上の炭素原子をもつ基質を本反応に用いることを考えた。

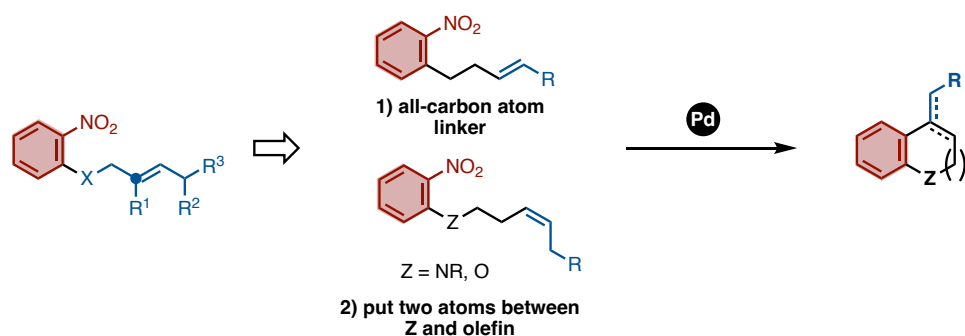
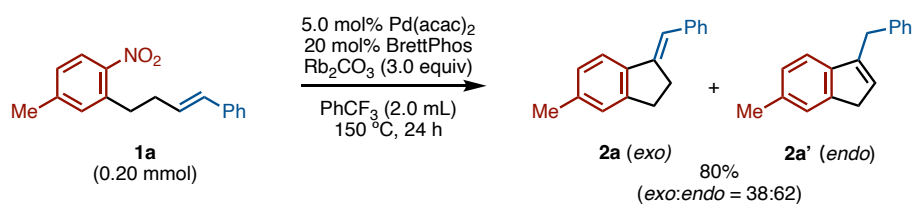


Figure 4. 本反応に用いる基質

この考えのもと、予備実験として炭素原子のみで構成されるリンカーをもつ芳香族ニトロ化合物 **1a** を本反応に用いた(Scheme 2)。パラジウム/BrettPhos 触媒および炭酸ルビジウムを用いる分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応の条件に **1a** を付したところ、分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応が進行し、望みの環状化合物 **2a** とオレフィンの位置の異なる構造異性体 **2a'** が合計収率 80% で得られることがわかった。



Scheme 2. 分子内溝呂木–Heck 反応の予備実験

## 4-2. 反応条件の最適化

## 4-2-1. 溶媒検討

予備実験の結果を基に、反応条件の最適化に着手した。ニトロアレーン **1a** を、 $\text{Pd(acac)}_2$  および BrettPhos、炭酸ルビジウム存在下、 $150 \text{ }^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌する条件の下、まず溶媒を検討した (Table 1)。非極性溶媒としてシクロヘキサンおよび *n*-ヘプタンを用いたところ、中程度から良好な収率で **2a/2a'** が得られた (entries 2 and 3)。次に、極性溶媒を用いたところ、*tert*-アミルアルコールを用いた際に中程度の収率で **2a/2a'** を得た (entries 4 and 5)。含ハロゲン溶媒のクロロホルムおよび 1,2-ジクロロエタンでは全く **2a/2a'** は得られず、主に原料が回収された (entries 6 and 7)。芳香環を有する溶媒を検討したところ、ベンゼンを用いた際にのみ **2a/2a'** が得られたが、アニソールや *m*-キシレンでは **2a/2a'** は得られなかった (entries 8–10)。以上の結果から、 $\text{PhCF}_3$  を最適溶媒とした。

Table 1. 溶媒検討

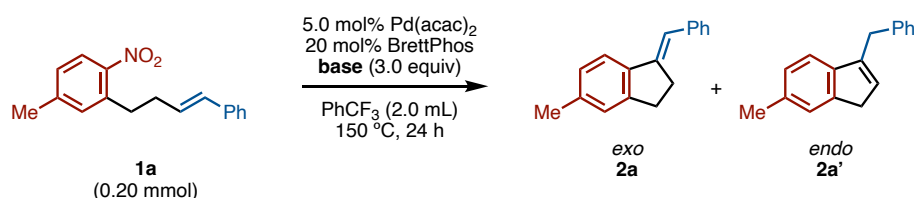
entry	solvent	recovery of <b>1a</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2a/2a'</b> <sup>a</sup> /%
1	$\text{PhCF}_3$	0	80 (38/62)
2	cyclohexane	21	45 (47/53)
3	<i>n</i> -heptane	0	72 (51/49)
4	THF	43	0
5	<i>t</i> AmylOH	10	51 (76/24)
6	1,2-DCE	82	0
7	$\text{CHCl}_3$	63	0
8	benzene	24	35 (46/54)
9	anisole	25	0
10	<i>m</i> -xylene	0	0

a: Determined by  $^1\text{H NMR}$  using  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  as an internal standard

### 4-2-2. 塩基検討

次に、**1a** に対し、Pd(acac)<sub>2</sub> および BrettPhos 存在下、PhCF<sub>3</sub> 中 150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、塩基を検討した (Table 2)。始めに炭酸塩を検討した (entries 2–4)。炭酸セシウムを用いた際、炭酸ルビジウムを上回る収率 89% で **2a/2a'** が得られた。本分子内反応では、炭酸セシウムの高い溶解性が効果的であったと考えている。次に、セシウム塩としてフッ化セシウムを用いたところ収率 48% と低収率で **2a/2a'** が得られた (entry 5)。リン酸塩としてリン酸三カリウムを用いた際には **2a/2a'** を収率 28% と低収率で与えた (entry 6)。また、有機塩基としてトリエチルアミンおよび DBU を用いた際には反応は全く進まなかった (entries 7 and 8)。以上の結果から、炭酸セシウムを最適塩基とした。

Table 2. 塩基検討



The reaction scheme shows the conversion of **1a** (0.20 mmol) to **2a** (exo) and **2a'** (endo). The reaction conditions are: 5.0 mol% Pd(acac)<sub>2</sub>, 20 mol% BrettPhos base (3.0 equiv), PhCF<sub>3</sub> (2.0 mL), 150 °C, 24 h.

entry	base	recovery of <b>1a</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2a/2a'</b> <sup>a</sup> /%
1	Rb <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	80 (38/62)
2	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	104	0
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	53	29 (38/62)
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	89 (44/56)
5	CsF	35	48 (48/52)
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	43	28 (43/57)
7	Et <sub>3</sub> N	85	0
8	DBU	92	0

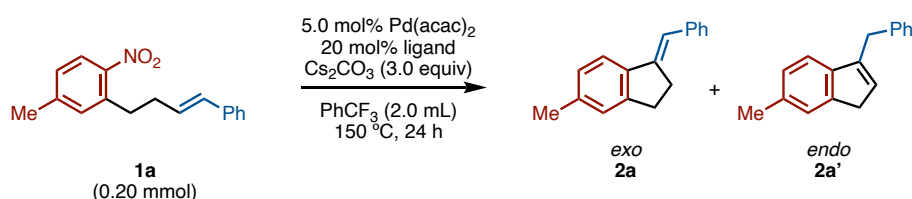
a: Determined by <sup>1</sup>H NMR using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard

### 4-2-3. 配位子検討

次に、**1a** を、Pd(acac)<sub>2</sub> および炭酸セシウム存在下 PhCF<sub>3</sub> 中 150 °C で 24 時間攪拌する条件の下、ビアリールホスフィンを検討した (Table 3)。BrettPhos のリン原子上の置換基がより嵩高くなった <sup>t</sup>BuBrettPhos および AdBrettPhos を用いたところ、BrettPhos を用いた際 (entry 1) と比べ **2a/2a'** の収率は劇的に低下した (entries 2 and 3)。リン原子上の置換基が嵩高くなり、オレフィンがパラジウムに配位できなかつたことが原因と考えている。次に、他の脱ニトロ型カップリングに適用できることが知られる RuPhos および XPhos を用いたところ、それぞれ **2a/2a'** を

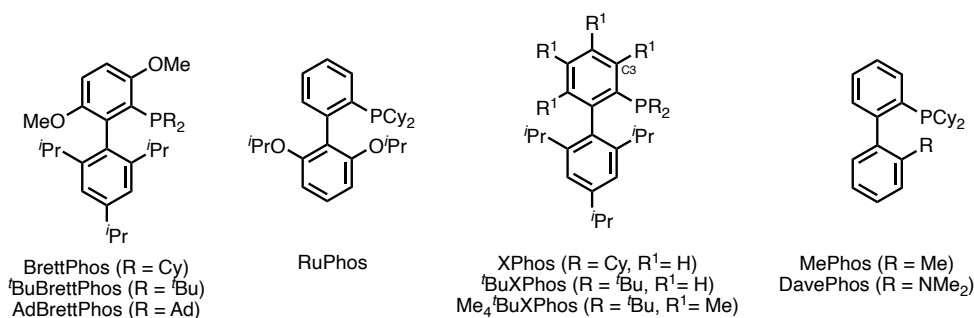
48%, 79%で与えた(entries 4 and 5)。XPhos を用いた際良好な収率で **2a/2a'** が得られたことから、XPhos の類縁体としてリン原子上の置換基が <sup>t</sup>Bu 基の <sup>t</sup>BuXPhos および Me<sub>4</sub><sup>t</sup>BuXPhos を配位子に用いた(entries 6 and 7)。しかし、いずれの配位子を用いても収率は向上しなかった。<sup>t</sup>BuXPhos ではリン原子上の置換基の高さからオレフィンの配位が困難になったと考えられる。Me<sub>4</sub><sup>t</sup>BuXPhos ではそれに加え芳香環上の C3 位のメチル基が立体障害となり、炭素-リン結合の自由回転が抑制される。このため、第3章で述べたように、オレフィンの金属への配位が妨げられ、反応が進行しなかったと考えている<sup>[6]</sup>。次に、MePhos ならびに DavePhos を用いたが **2a/2a'** はほとんど得られなかった(entries 8 and 9)。以上の結果から、BrettPhos を最適配位子とした。

Table 3. 配位子検討



entry	ligand	recovery of <b>1a</b> <sup>a</sup> /%	yield of <b>2a/2a'</b> <sup>a</sup> /%
1	BrettPhos	0	89 (44/56)
2	<sup>t</sup> BuBrettPhos	19	18 (100/0)
3	AdBrettPhos	56	0
4	RuPhos	52	48 (60/40)
5	XPhos	16	79 (47/53)
6	<sup>t</sup> BuXPhos	34	23 (70/30)
7	Me <sub>4</sub> <sup>t</sup> BuXPhos	70	0
8	MePhos	61	3 (100/0)
9	DavePhos	47	4 (100/0)

a: Determined by <sup>1</sup>H NMR using CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> as an internal standard

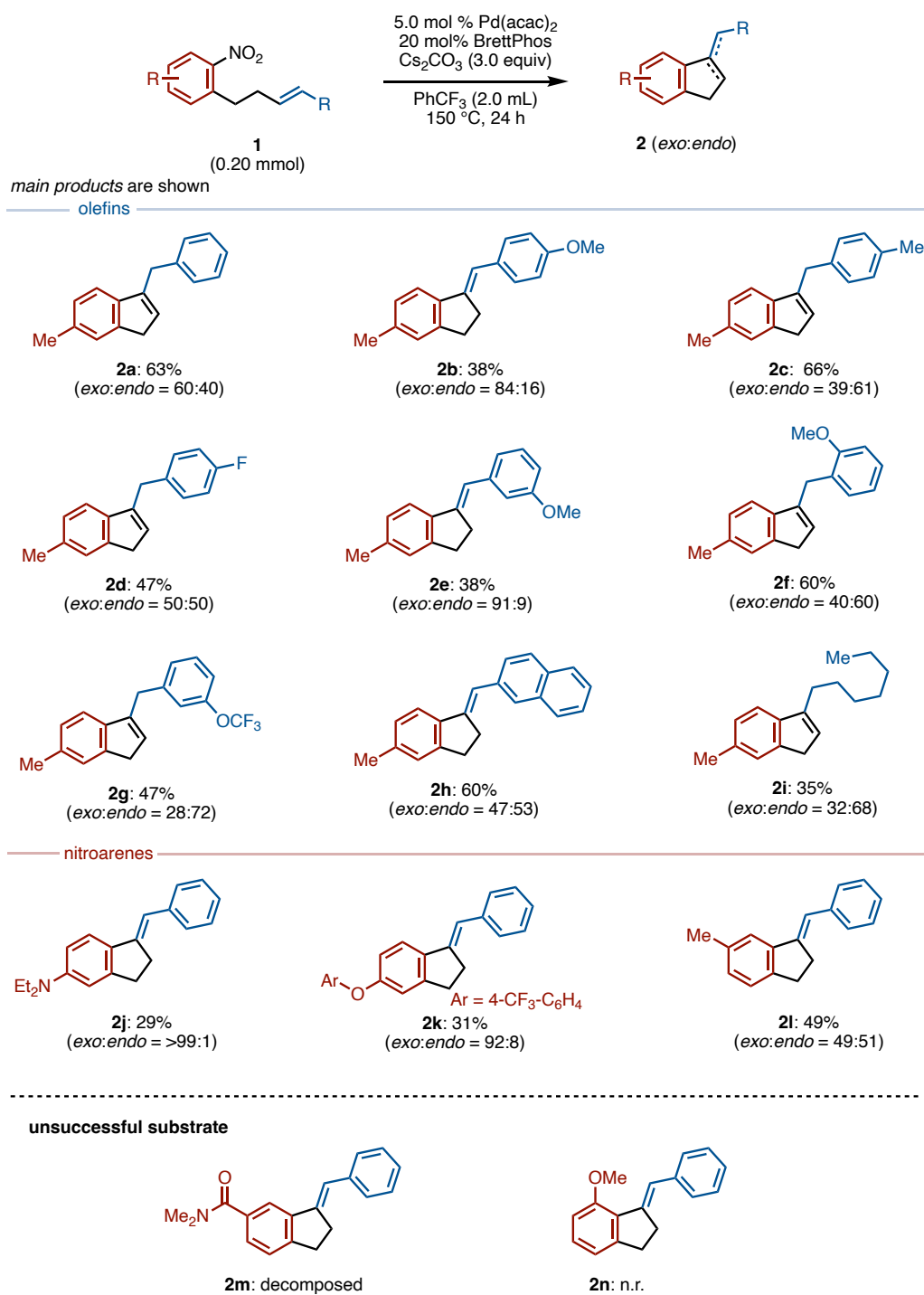


以上の検討の結果から、PhCF<sub>3</sub>中、Pd(acac)<sub>2</sub>/BrettPhos 触媒存在下、炭酸セシウムを用いて24時間加熱攪拌する条件を最適とした。

### 4-3. 基質一般性の調査

#### 4-3-1. 炭素リンカーをもつ基質一般性調査

得られた最適条件を用いてニトロアレーン部位とオレフィン間がすべて炭素で連結された基質の一般性を調査した(Scheme 3)。オレフィン上にフェニル基(1a)、*p*-アニシル基(1b)や*p*-トリル基(1c)をもつ場合、対応するインダン 2a-2c を中程度から高収率で与えた。*p*-フルオロフェニル基をもつ 1d でも、中程度の収率で目的の環状化合物 2d が得られた。また、メトキシ基をメタ位(1e)やオルト位(1f)に有していても中程度の収率で目的の化合物を与えた(2e, 2f)。*m*-トリフルオロメトキシ基(1g)でも収率47%で 2g が得られた。単純な芳香環だけでなくナフチル基(1h)やアルキル基(1i)をもつオレフィンでも対応するインダン 2h, 2i を与えた。次に、ニトロアレーンの置換基を変更し反応を試みた。ニトロ基のパラ位に電子供与基のジエチルアミノ基(1j)、電子求引基の4-トリフルオロメチルフェノキシ基(1k)をもつても対応する環状化合物 2j, 2k が得られた。また、ニトロ基のメタ位にメチル基をもつても反応は進行し目的の化合物 2l が得られた。なお、ジメチルアミドをもつ基質 2m は原料が分解した。系中の高い塩基性に原料が耐えられなかったと考えている。また、ニトロ基のオルト位にメトキシ基をもつ 2n は反応が進行せずほとんど全ての原料が回収された。反応点近傍のメトキシ基が立体障害となり酸化的付加が阻害されたためと考えている。以上の結果から、ニトロアレーンおよびオレフィンの電子状態によらず環状化合物が得られることがわかった。

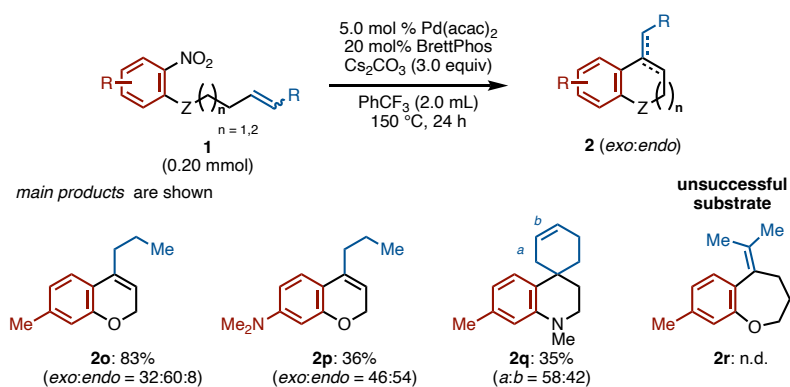


Scheme 3. 炭素リンカーをもつ基質一般性調査



## 4-3-2. 含ヘテロ原子リンカーをもつ芳香族ニトロ化合物の一般性調査

次に、含ヘテロ原子リンカーをもつ芳香族ニトロ化合物の基質適用範囲を調査した。前述の通り、アリルアルコール類から調製された化合物では辻トロスト型反応が進行したため(Figure 3)、オレフィンとヘテロ原子間に炭素原子を2つ以上もつ基質を用いた(Scheme 4)。cis-3-ヘキセノールと3-フルオロ-4-ニトロトルエンの $S_NAr$ 反応によって合成した**1o**を本反応条件に付したところ、オレフィンの位置が異なる異性体の混合物としてベンゾピラン**2o**が得られた(収率83%)。ニトロアレーン上にアミノ基をもつ基質に対しても**2p**を中程度の収率で与えた。また、アルキルアミノリンカーをもつ**2q**を用いても反応が進行しスピロテトラキノリン**2q**が収率35%で得られた。さらに環を拡大するべく、リンカーに炭素鎖を増炭した**2r**を用いたところ、7員環**2r**は得られなかった。5,6員環と比較し7員環は歪みエネルギーが高いため、**2r**が得られなかったと考えている。



**Scheme 4.** ヘテロ原子とオレフィンの間に2原子以上もつ基質の基質一般性調査

## 4-4. 推定反応機構

推定反応機構を示す(Figure 5)。まず系中で発生した0価のパラジウム種に対し、**1**の炭素-ニトロ結合が酸化的付加し、酸化的付加体**A**を形成する。次に**A**にオレフィンが配位し、錯体**B**が得られる。続いて、炭素-パラジウム結合間にオレフィンが挿入し**C**を形成する。この後β-水素脱離によりexo-オレフィン**2**

と **D** が得られる。最後に、塩基により還元的脱離し 0 価のパラジウムが再生する。

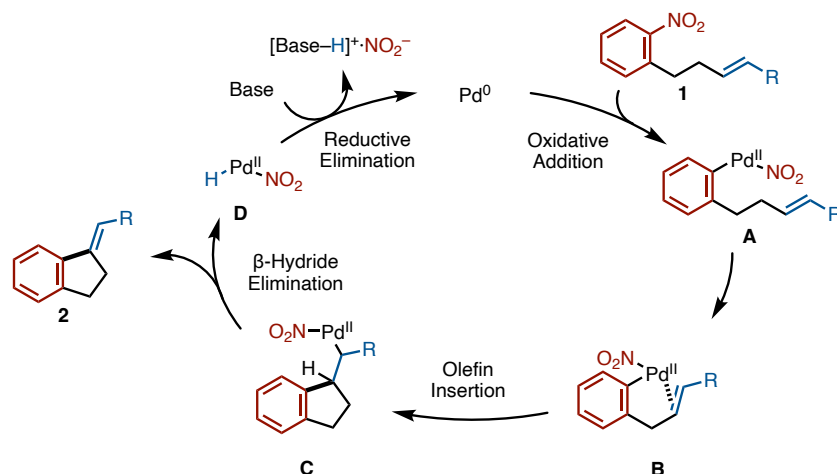


Figure 5. 推定反応機構

オレフィンの異性化について次のように考えた(Figure 6)。オレフィン挿入後の **C** から  $\beta$ -水素脱離により **2** が生成する。しかし、生成した **2** に対してすぐにパラジウム-ヒドリド種が配位挿入し **C'** となることで、*endo*-オレフィン **2'** が生成すると考えられる<sup>[6]</sup>。この異性化を経て、より熱力学的に安定な **2** あるいは **2'** のいずれかが主生成物として得られると考えている。

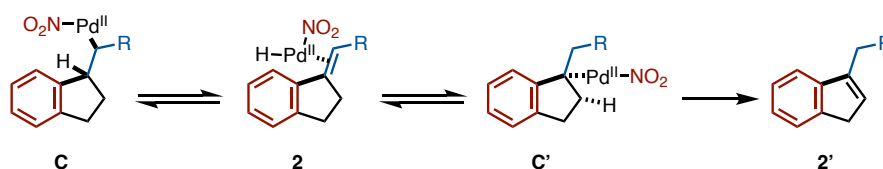
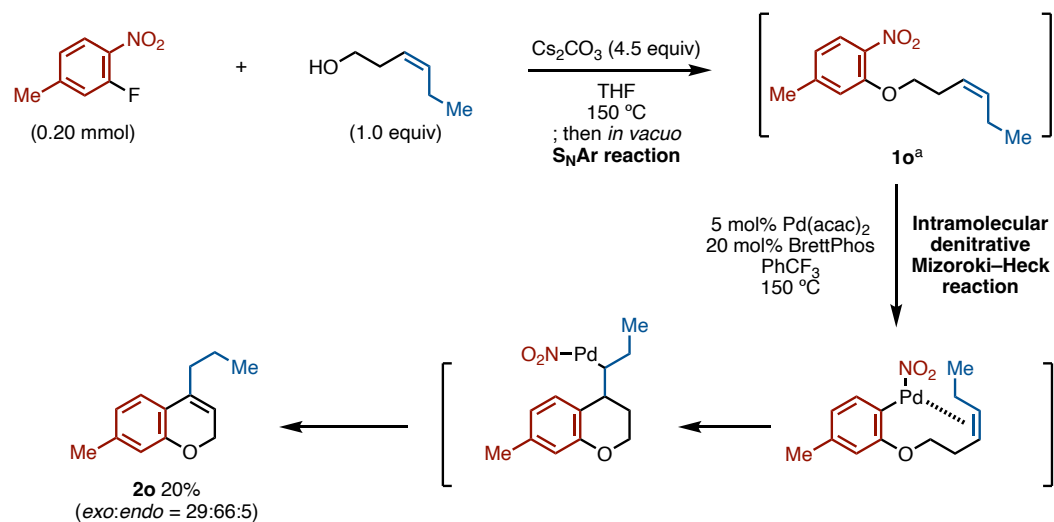


Figure 6. *exo*-オレフィンの *endo*-オレフィンへの異性化

#### 4-5. $S_NAr$ /分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応

$S_NAr$  反応と本反応を組み合わせた(Scheme 5)。3-フルオロ-4-ニトロトルエンおよび *cis*-3-ヘキセノールを、THF 中炭酸セシウム(4.5 当量)存在下 150 °C で  $S_NAr$  反応させた。TLC にて **1o** の生成を確認した後に溶媒を留去し、Pd(acac)<sub>2</sub>、BrettPhos、および PhCF<sub>3</sub> を加え 150 °C で 24 時間加熱攪拌し反応させた。その結果、**2o** が収率 20% で得られた。原料合成とカップリングを段階的に行なった場

合と比較し、本来シリカ精製で除かれるような高極性の副生成物により反応が阻害され収率が低下したと考えている。収率に課題は残るものの、 $S_NAr$  反応による原料合成と分子内溝呂木–Heck 反応を同一容器内で進行させ環状化合物を得ることができた。

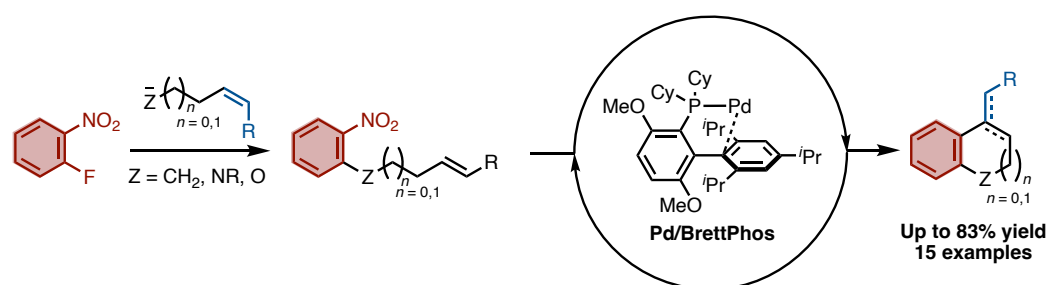


a: Yield of **1o** was 30% when KOH (as a base, 1.5 equiv), DMF (as a solvent) was used at RT.

### Scheme 5. $S_NAr$ /分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応

#### 4-6. まとめ

本節では、分子内脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を開発した(Scheme 6)<sup>[4]</sup>。パラジウム/BrettPhos 触媒存在下、オレフィンを有するニトロアレーンを反応させることで、対応する環状化合物が得られた。本反応進行の鍵は、電子豊富なビアリアル配位子の BrettPhos を利用したことである。さらに、 $S_NAr$  反応による原料合成と脱ニトロ型溝呂木–Heck 反応を同一容器内進行させることで、本合成法の有用性を示した。



**Scheme 6.** 分子内脱硝口型溝呂木–Heck 反応

## 実験項

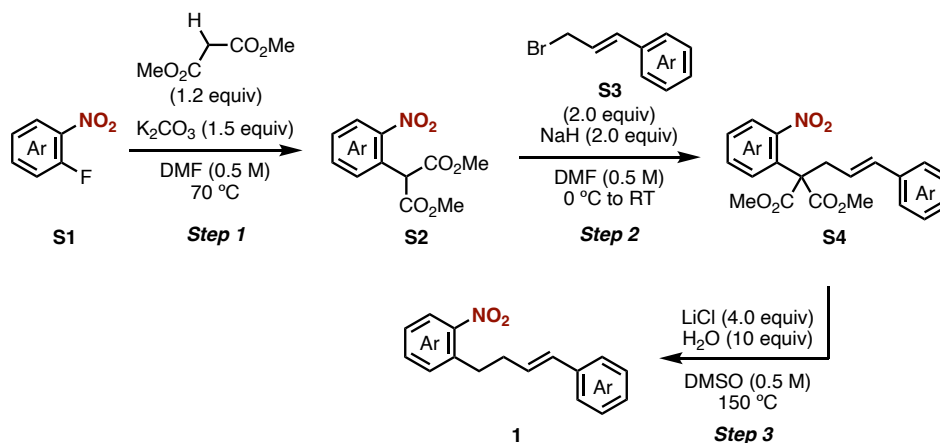
### 1. General

Unless otherwise noted, all reactants or reagents including dry solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. Palladium(II) acetylacetonate ( $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ), palladium 10wt% on carbon, and cinnamyl bromide were obtained from Tokyo Chemical Industry (TCI). 2-Dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos) was obtained from KANTO Chemical and Nippon Chemical Industrial Co., Ltd. Pearlman's catalyst (Palladium hydroxide 20wt% on carbon) was obtained from Sigma-Aldrich.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  was provided from Iwatani Corporation. (*E*)-1-(3-Bromoprop-1-en-1-yl)-4-methoxybenzene (**S3b**),<sup>[7]</sup> (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzene (**S3c**),<sup>[8]</sup> (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-4-fluorobenzene (**S3d**),<sup>[9]</sup> (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-3-methoxybenzene (**S3e**),<sup>[10]</sup> (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-2-methoxybenzene (**S3f**),<sup>[7]</sup> (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-3-(trifluoromethoxy)benzene (**S3g**),<sup>[11]</sup> (*E*)-2-(3-bromoprop-1-en-1-yl)naphthalene (**S3h**),<sup>[12]</sup> (*E*)-1-bromonon-2-ene (**S3i**)<sup>[13]</sup> were synthesized according to the procedures in the literature. Solvent was purified by a Glass Contour Ultimate Solvent System. Unless otherwise noted, all reactions were performed with dry solvents under an atmosphere of  $\text{N}_2$  in dried glassware using standard vacuum-line techniques. All coupling reactions were performed in 20-mL glass vessel tubes equipped with J. Young® O-ring tap (or others, optional) and heated (IKA Plate RCT Digital) in an oil bath or a 9-well aluminum reaction block (IKA H 135.103 Block 9 x 16 ml) unless otherwise noted. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents in air. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using Silica-gel 70 TLC Plate-Wako (0.25 mm). The developed chromatogram was analyzed by UV lamp (254 nm). Flash column chromatography was performed with Biotage Isolera® equipped with Biotage SNAP Cartridge SNAP Ultra columns and Sfär Cartridge Silica D columns. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) was performed using Wakogel B5-F silica coated plates (0.75 mm) prepared in our laboratory. High-resolution mass spectra (HRMS) were conducted on Thermo Fisher Scientific ExactivePlus Orbitrap (DART and

ESI) and Bruker Compact QTOF (APCI and ESI). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS-400 ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  101 MHz) and JEOL JNM-ECZ-400 ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  101 MHz). Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0.00 ppm). Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR are expressed in ppm relative to  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.0 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, ddd = doublet of doublet of doublets, q = quartet, m = multiplet), coupling constant (Hz), and integration.

## 2. Substrate Synthesis

### 2-1. General Procedure for Synthesis 1



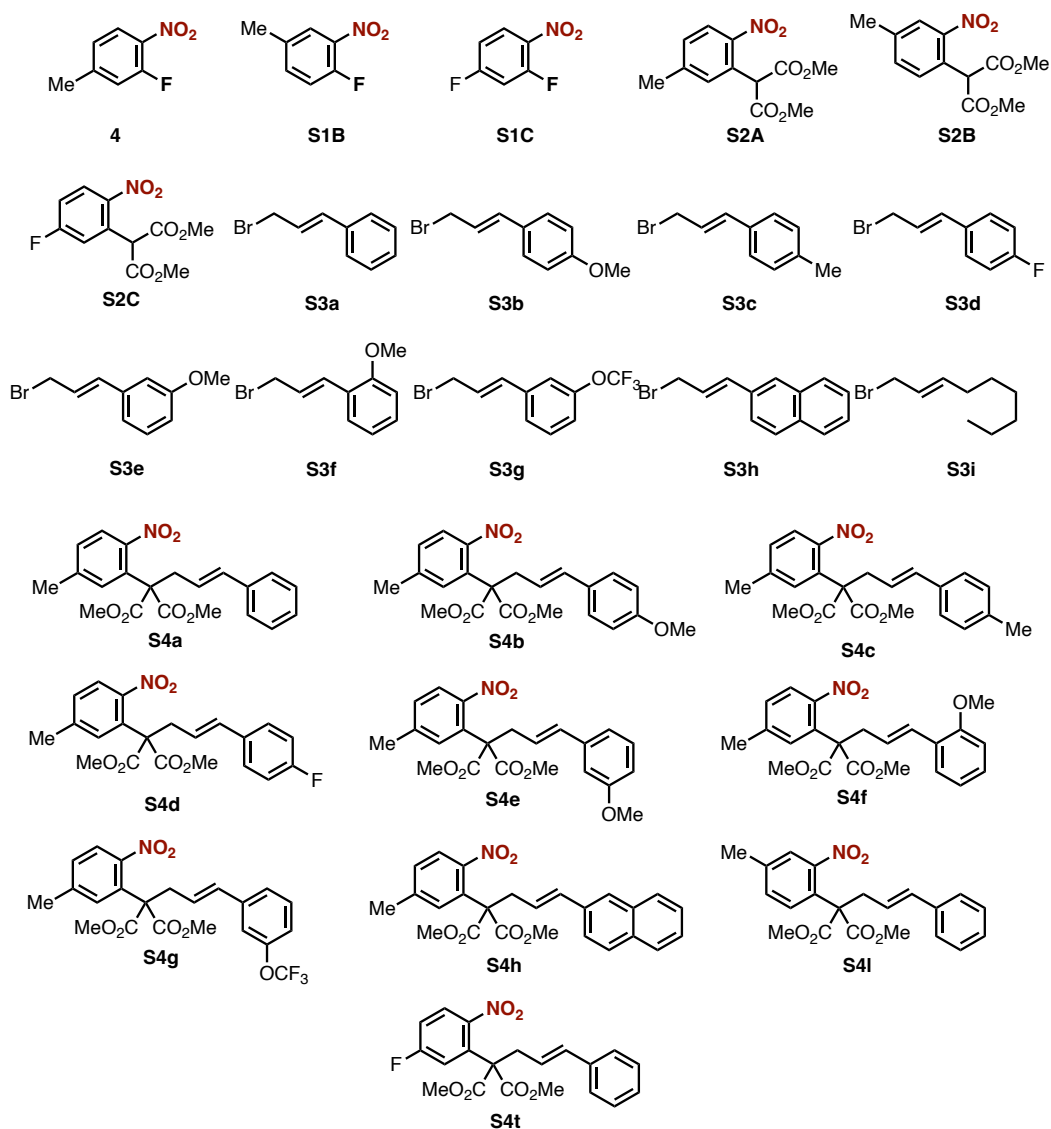
**Procedure for Step 1:** A solution of 2-fluoronitroarenes **S1** or **4** (1.0 equiv), dimethyl malonate (1.2 equiv), and  $K_2CO_3$  (1.5 equiv) in DMF (0.5 M) was heated at  $70\text{ }^\circ\text{C}$  with stirring for several hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with  $Et_2O$ . The combined organic layer was washed with brine. The organic layer was dried over  $MgSO_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding nitroarenes **S2**.

**Procedure for Step 2:** A solution of nitroarene **S2** in DMF (0.5 M) was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under  $N_2$ . After stirring for 5 min, sodium hydride (2.0 equiv) was added slowly. After stirring for 15 min, a solution of cinnamyl bromide **S3** was added and warm to room temperature with monitoring reaction progress with  $^1H$  NMR. After the completion of reaction, the mixture was added  $NH_4Cl$  aq. and extracted three times with  $Et_2O$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding diester **S4**.

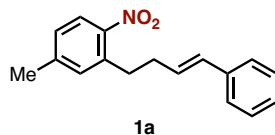
**Procedure for Step 3:** To a solution of diester **S4** in DMSO (0.5 M) were added LiCl (4.0 equiv) and  $H_2O$  (10 equiv). The mixture was heated at  $150\text{ }^\circ\text{C}$  with stirring for several hours with monitoring reaction progress with TLC. After the completion of reaction, the mixture was cooled to room temperature and added  $H_2O$ . The mixture was extracted three

times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding arylalkene **1**.

### List of synthetic intermediates





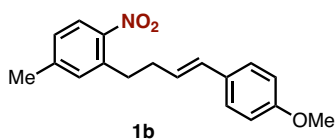
**(E)-4-Methyl-1-nitro-2-(4-phenylbut-3-en-1-yl)benzene (1a)**

**Step 1:** Nitroarene **4** was used for the Procedure for Step 1 in 50.0 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 70:30) afforded **S2A** as a white solid (7.76 g, 74% yield).

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3a** were used for the Procedure for Step 2 in 15.0 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 95:5 to 60:40) afforded **S4a** as an orange sticky oil (4.67 g, 81% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4a** was used for the Procedure for Step 3 in 12.2 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 76:24) afforded **1a** as a red sticky oil (2.62 g, 81% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.25 (m, 4H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.17–7.11 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.25 (dt, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.08–3.03 (m, 2H), 2.60–2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.0, 144.0, 137.5, 136.9, 132.7, 131.0, 129.1, 128.5, 127.7, 127.1, 126.0, 125.1, 34.0, 33.3, 21.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 290.1152 found 290.1151.

**(E)-2-(4-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-1-yl)-4-methyl-1-nitrobenzene (1b)**

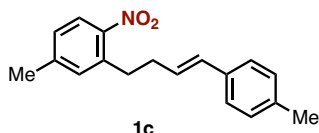
**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3b** were used for the Procedure for Step 2. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 95:5 to 60:40) afforded **S4b** as an orange sticky oil as a mixture with **S2A**.

**Step 3:** Nitroarene **S4b** was used for the Procedure for Step 3 in 2.0 mmol scale. Purification by Isolera (hexane/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded **1b** as a yellow sticky oil (151 mg, 25% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 3H), 7.16–7.11 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.10 (dt,  $J = 16.0, 6.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.57–2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8, 147.0, 144.0, 137.0, 132.7, 130.3, 127.7, 127.1, 126.9, 125.0, 113.9, 55.3, 34.1, 33.4, 21.4; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 320.1257 found 320.1257.

**(E)-4-Methyl-1-nitro-2-(4-(p-tolyl)but-3-en-1-yl)benzene (1c)**

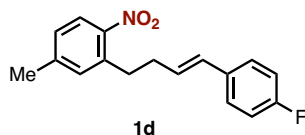


**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3c** were used for the Procedure for Step 2 in 6.30 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 95:5 to 60:40) afforded **S4c** as a pale yellow solid (2.14 g, 86% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4c** was used for the Procedure for Step 3 in 5.39 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 98:2 to 75:25) and recrystallization (hexane) afforded **1c** as a yellow solid (540 mg, 36% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.16–7.08 (m, 4H), 6.38 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.19 (dt,  $J = 15.6, 7.2$  Hz, 1H), 3.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.58–2.50 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.0, 144.0, 137.0, 136.8, 134.7, 132.7, 130.8, 129.2, 128.1, 127.7, 125.9, 125.0, 34.0, 33.4, 21.4, 21.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 304.1308 found 304.1307.

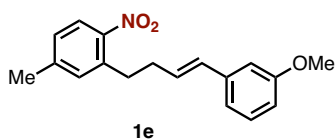
**(E)-2-(4-(4-Fluorophenyl)but-3-en-1-yl)-4-methyl-1-nitrobenzene (1d)**

**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3d** were used for the Procedure for Step 2 in 2.00 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded **S4d** as an orange sticky oil (471 mg, 59% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4d** was used for the Procedure for Step 3 in 6.12 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane:EtOAc = 97:3 to 82:18) afforded **1d** as an orange oil (727 mg, 42% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.17–7.12 (m, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58–2.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 248 Hz), 147.0, 144.1, 136.8, 133.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3.4 Hz), 132.6, 129.8, 128.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.2 Hz), 127.8, 127.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.9 Hz), 125.1, 115.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21.6 Hz), 34.0, 33.3, 21.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 308.1057 found 308.1063.

**(E)-2-(4-(3-Methoxyphenyl)but-3-en-1-yl)-4-methyl-1-nitrobenzene (1e)**

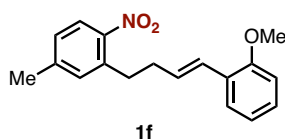
**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3e** were used for the Procedure for Step 2 in 0.70 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 95:5 to 82:18) afforded **S4e** as an orange sticky oil (143 mg, 49% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4e** was used for the Procedure for Step 3 in 1.04 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded **1e** as a yellow oil (110 mg, 36% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89–6.85 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.25 (dt, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58–2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 147.0, 144.1, 139.0, 136.9, 132.7, 130.9, 129.5, 127.8, 125.1, 118.7, 112.7, 111.3, 55.2, 34.0, 33.3, 21.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 320.1257 found 320.1257.

**(E)-2-(4-(2-Methoxyphenyl)but-3-en-1-yl)-4-methyl-1-nitrobenzene (1f)**

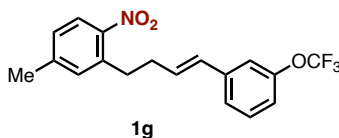


**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3f** were used for the Procedure for Step 2 in 20.5 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 95:5 to 60:40) afforded **S4f** as an orange sticky oil (8.00 g, 95% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4f** was used for the Procedure for Step 3 in 19.0 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 98:2 to 75:25) afforded **1f** as a red sticky oil (2.52 g, 45% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22–7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.25 (dt, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3, 147.0, 144.0, 137.0, 132.7, 129.8, 128.1, 127.6, 126.5, 125.6, 125.0, 120.6, 110.8, 55.4, 34.5, 33.3, 21.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 320.1257 found 320.1257.

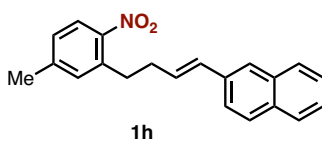
**(E)-4-Methyl-1-nitro-2-(4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)but-3-en-1-yl)benzene (1g)**

**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3g** were used for the Procedure for Step 2 in 6.10 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 76:24) afforded **S4g** as an orange oil (2.47 g, 87% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4g** was used for the Procedure for Step 3 in 5.29 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc= 97:3 to 91:9) afforded **1g** as a red oil (777 mg, 42% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.18–7.11 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.29 (dt, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.6, 147.0, 144.2, 139.6, 136.6, 132.7, 131.0, 129.75, 129.67, 127.9, 125.1, 124.4, 120.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 259 Hz), 119.3, 118.3, 34.0, 33.1, 21.3; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>NF<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 374.0975 found 374.0975.

**(E)-2-(4-(5-Methyl-2-nitrophenyl)but-1-en-1-yl)naphthalene (1h)**

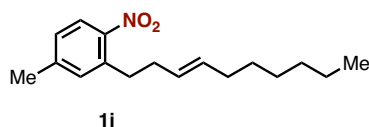
**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3h** were used for the Procedure for Step 2 in 6.40 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 76:24) afforded **S4h** as an orange sticky oil (2.63 g, 95% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4h** was used for the Procedure for Step 3 in 6.07 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc=97:3 to 89:11) and recrystallization (hexane) afforded **1h** as a yellow solid (539 mg, 28% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.81–7.74 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.48–7.39 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.39 (dt,  $J = 15.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.64–2.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.1, 136.9, 135.0, 133.7, 132.8, 132.7, 131.1, 129.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 126.2, 125.62, 125.58, 125.1, 123.5, 34.2, 33.3, 21.4 (one peak is missing due to overlapping); HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 340.1308 found 340.1307.

**(E)-2-(Dec-3-en-1-yl)-4-methyl-1-nitrobenzene (1i)**



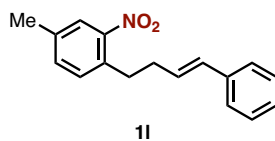
**Step 1:** This is same as the case of the synthesis of **1a**.

**Step 2:** Malonate **S2A** and **S3i** (1.2 equiv) were used for the Procedure for Step 2 in 5.00 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 96:4 to 66:34) afforded **S4i** as a yellow solid (671 mg, 37% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4i** was used for the Procedure for Step 3 in 1.85 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded **1i** as a pale yellow oil (189 mg, 41% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.13–7.08 (m, 2H), 5.44–5.39 (m, 2H), 2.94 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35–2.28 (m, 2H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.34–1.20 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 143.8, 137.2, 132.7, 132.0, 128.4, 127.5, 124.9, 33.5, 33.4, 32.5, 31.7, 29.4, 28.8, 22.6, 21.3, 14.1; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 298.1777 found 298.1776.

**(E)-4-Methyl-2-nitro-1-(4-phenylbut-3-en-1-yl)benzene (1l)**



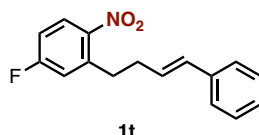
**Step 1:** Nitroarene **S1B** was used for the Procedure for Step 1 in 3.25 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 70:30) afforded **S2B** as a white solid (523 mg, 93% yield).

**Step 2:** Malonate **S2B** and **S3a** were used for the Procedure for Step 2 in 1.17 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 76:24) afforded **S4I** as an orange sticky oil (271 mg, 61% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4I** was used for the Procedure for Step 3 in 706  $\mu$ mol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 87:3 to 76:24) afforded **1I** as a red oil (77.0 mg, 41% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72 (s, 1H), 7.35–7.26 (m, 5H), 7.24 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.22–7.16 (m, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.23 (dt,  $J$  = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.02 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.58–2.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.2, 137.5, 137.4, 133.7, 133.5, 131.9, 131.0, 129.1, 128.5, 127.0, 126.0, 125.0, 34.0, 32.6, 20.7; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 290.1151 found 290.1152.

**(E)-4-Fluoro-1-nitro-2-(4-phenylbut-3-en-1-yl)benzene (1t)**



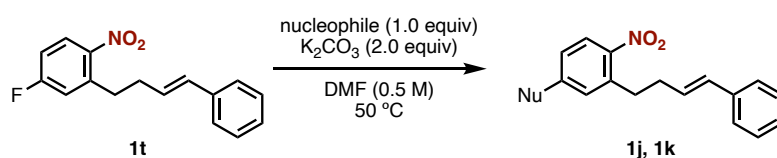
**Step 1:** Nitroarene **S1C** was used for the Procedure for Step 1 in 20.0 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 70:30) afforded **S2C** as a pale yellow solid (4.14 g, 76% yield).

**Step 2:** Malonate **S2C** and **S3a** were used for the Procedure for Step 2 in 16.0 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 76:24) afforded **S4t** as an orange sticky oil (5.54 g, 89% yield).

**Step 3:** Nitroarene **S4t** was used for the Procedure for Step 3 in 14.3 mmol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 83:17) afforded **1t** as a red oil (1.95 g, 50% yield).

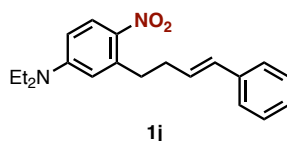
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (dd,  $J = 8.8, 4.8$  Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.09–7.01 (m, 2H), 6.42 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.23 (dt,  $J = 16.0, 6.8$  Hz, 1H), 3.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.62–2.55 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 258$  Hz), 145.3, 140.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.8$  Hz), 137.2, 131.3, 128.5, 128.3, 127.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10.0$  Hz), 127.2, 126.0, 118.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 114.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.4$  Hz), 33.5, 33.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NFNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 294.0901 found 294.0901.

## 2-2. A procedure for the synthesis of **1j** and **1k**



A solution of **1t** (1.0 equiv), nucleophile (1.0 equiv), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0 equiv) in DMF (0.5 M) was heated at 50 °C with stirring for several hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford the corresponding arylalkene **1**.

### (*E*)-*N,N*-Diethyl-4-nitro-3-(4-phenylbut-3-en-1-yl)aniline (**1j**)



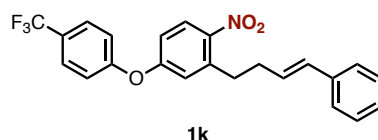
$\text{HNEt}_2$  was used as a nucleophile for the synthesis of **1j** in 500  $\mu\text{mol}$  scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{EtOAc} = 97:3$  to  $70:30$ ) and then GPC to afford **1j** as a yellow solid (149 mg, 92% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 4H), 7.22–7.16 (m, 1H), 6.48 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.31 (dt,  $J = 16.0, 6.8$  Hz, 1H), 3.41 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.15 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.61–2.53 (m, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.2, 141.0, 137.7,



136.4, 130.6, 129.8, 128.9, 128.4, 126.9, 126.0, 112.8, 108.7, 44.7, 35.4, 33.9, 12.4;  
HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{20}H_{24}O_2N_2Na$   $[M+Na]^+$ : 347.1730 found 347.1729.

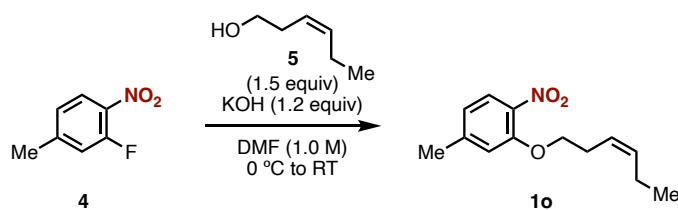
**(E)-1-Nitro-2-(4-phenylbut-3-en-1-yl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzene (1k)**



4-Trifluoromethylphenol was used as a nucleophile for the synthesis of **1k** in 534  $\mu$ mol scale. Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 95:5 to 80:20) to afford **1k** as a yellow oil (174 mg, 79% yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.31–7.28 (m, 4H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (dd,  $J$  = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.18 (dt,  $J$  = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 3.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.61–2.53 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.7, 158.0, 144.5, 140.1, 137.3, 131.4, 128.6, 128.5, 127.7, 127.5 (q,  $J_{C-F}$  = 3.8 Hz), 127.2, 126.7 (q,  $J_{C-F}$  = 33.1 Hz), 126.0, 123.8 (q,  $J_{C-F}$  = 273 Hz), 121.1, 119.5, 116.7, 33.54, 33.51; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{23}H_{18}F_3NNaO_3$   $[M+Na]^+$ : 436.1131 found 436.1137.

**2-3. A procedure for the synthesis of 1o**

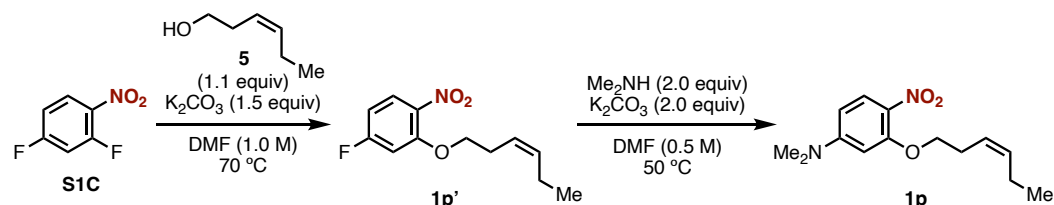


A mixture of 2-fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (**4**: 310 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) and (Z)-hex-3-en-1-ol (**5**: 300 mg, 3.0 mmol, 1.5 equiv) in DMF (2.0 mL) was cooled to 0 °C. After stirring for 10 min, KOH (135 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was warm to room temperature and stirring for 12 hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added  $NH_4Cl$  aq. and extracted three times with  $Et_2O$ . The combined organic layer

was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 70:30) to afford **1o** as a red oil (154 mg, 33% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.60–5.51 (m, 1H), 5.47–5.38 (m, 1H), 4.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.63–2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.15–2.05 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.5, 145.6, 137.5, 134.8, 125.7, 123.3, 120.9, 115.0, 69.1, 27.1, 21.9, 20.6, 14.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 258.1101 found 258.1101.

#### 2-4. A procedure for the synthesis of **1p**

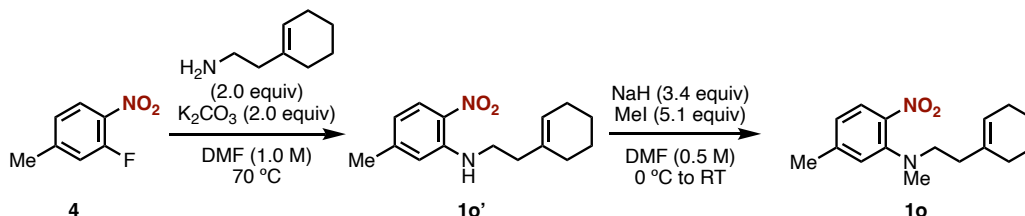


A solution of 2,4-difluoronitrobenzene (**S1C**: 477 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv), (*Z*)-hex-3-en-1-ol (**5**: 330 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (622 mg, 4.5 mmol, 1.5 equiv) in DMF (3.0 mL) was heated at 70 °C with stirring for several hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 98:2 to 80:20) and then GPC to afford the **1p'** as a red oil (97.4 mg, 14% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 10.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.74–6.67 (m, 1H), 5.61–5.53 (m, 1H), 5.46–5.37 (m, 1H), 4.07 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.65–2.57 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 258$  Hz), 154.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11.2$  Hz), 136.1, 135.2, 127.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11.5$  Hz), 122.8, 107.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 102.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 27.0$  Hz), 69.6, 26.8, 20.6, 14.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNaNO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 262.0850 found 262.0848.

A solution of **1p'** (95.7 mg, 400  $\mu\text{mol}$ , 1.0 equiv), a dimethylamine solution in THF (2.0 M, 400  $\mu\text{L}$ , 800  $\mu\text{mol}$ , 2.0 equiv), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (111 mg, 800  $\mu\text{mol}$ , 2.0 equiv) in DMF (0.80 mL) was heated at 50  $^\circ\text{C}$  with stirring for several hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> to afford **1p** as a yellow solid (75.4 mg, 71% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.60–5.51 (m, 1H), 5.50–5.42 (m, 1H), 4.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.67–2.60 (m, 2H), 2.16–2.08 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9, 154.9, 134.7, 128.8, 128.4, 123.5, 103.4, 95.5, 68.9, 40.2, 27.2, 20.6, 14.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 265.1547 found 265.1540.

### 2-5. A procedure for the synthesis of **1q**



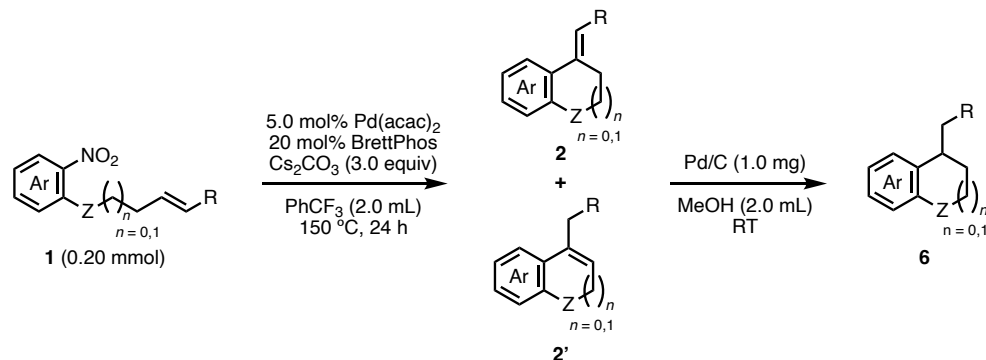
A mixture of 2-fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (**4**: 776 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), 2-(cyclohex-1-en-1-yl)ethan-1-amine (1.25 g, 10 mmol, 2.0 equiv) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.38 g, 10 mmol, 2.0 equiv) in DMF (5.0 mL) was heated at 70  $^\circ\text{C}$  with stirring for several hours with monitoring the reaction progress by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{EtOAc}$  = 96:4 to 64:36) to afford **1o'** as an orange oil (1.23 g, 94% yield),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11–8.01 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.41 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.63 (brs, 1H), 3.37–3.30 (m, 2H), 2.39–2.31 (m, 5H), 2.10–2.02 (m, 2H), 1.99–1.92 (m, 2H), 1.68–1.52 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  147.6, 145.5, 133.8, 129.8, 126.8, 125.0, 116.8, 113.5, 40.8, 37.1, 27.7, 25.2, 22.8, 22.3, 22.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{15}H_{20}N_2NaO_2$   $[M+Na]^+$ : 283.1417 found 283.1418.

To a solution of **1o'** (521 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (4.0 mL) was cooled to 0 °C. After stirring for 5 min, NaH (60%, 272 mg, 6.8 mmol, 3.4 equiv) was added to the solution at 0 °C. Subsequently, MeI (635  $\mu$ L, 10.2 mmol, 5.1 equiv) was added to the mixture and warm to room temperature and stirring for several hours with monitoring the reaction progresss by TLC. After the completion of reaction, the mixture was added water and extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by Isolera<sup>®</sup> (hexane/EtOAc = 97:3 to 76:24) to afford **1o** as an orange oil (375 mg, 68% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.97–1.90 (m, 2H), 1.90–1.84 (m, 2H), 1.56–1.45 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146.0, 144.0, 138.2, 134.8, 126.7, 123.3, 119.8, 119.4, 53.6, 39.8, 35.5, 28.3, 25.3, 22.8, 22.2, 21.8; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{23}N_2O_2$   $[M+H]^+$ : 275.1754 found 275.1753.

### 3. Palladium-Catalyzed Intramolecular Denitrative Mizoroki–Heck Reaction

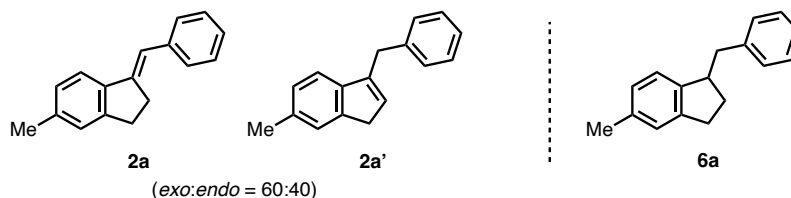


**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with N<sub>2</sub> after cooling to room temperature. To this vessel were added nitroarene **1** (0.20 mmol, 1.0 equiv), 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos: 21.5 mg, 0.040 mmol, 20 mol %), and Pd(acac)<sub>2</sub> (3.1 mg, 0.010 mmol, 5.0 mol %). The vessel was placed under vacuum and refilled N<sub>2</sub> gas three times, and then added PhCF<sub>3</sub> (2.0 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at 150 °C for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short silica-gel/Celite<sup>®</sup> (1:1) pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC, Isolera<sup>®</sup>, or GPC to afford the corresponding cyclic compound **2** (*exo/endo* mixture). The ratio of *exo:endo* was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

*For the characterization, the *exo/endo* mixture of **2** was hydrogenated to **6**.*

**Hydrogenation:** To a solution of cyclic compound **2** in MeOH (2.0 mL) was added palladium (1.0 mg, 10% on carbon, 10 wt%). The mixture was stirred at room temperature for several hours under H<sub>2</sub> atmosphere (balloon, 1 atm) with monitoring reaction progress by TLC. After the completion of the reaction, the mixture was passed through a pad of Celite<sup>®</sup> with EtOAc as an eluent. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC, Isolera<sup>®</sup>, or GPC to afford the corresponding cyclic compound **6**.

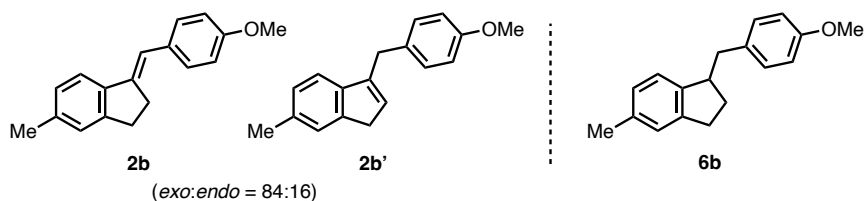
### 1-Benzyl-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene (**6a**)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane) afforded a mixture of **2a/2a'** (28.0 mg, 63% yield). The ratio of **2a** and **2a'** was determined as 60:40 by  $^1\text{H}$  NMR analysis using peaks at 3.15–3.00 (m, 4H, for **2a**) and 6.07–6.04 (m, 1H, for **2a'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane) afforded **6a** as a colorless oil (22.0 mg, 49% yield (2 steps yield)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32–7.26 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 3H), 7.10 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 3.43–3.33 (m, 1H), 3.16 (dd,  $J = 13.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.88–2.69 (m, 2H), 2.63 (dd,  $J = 13.6, 9.6$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 141.1, 140.1, 135.5, 129.0, 128.2, 127.3, 125.9, 124.4, 124.2, 46.4, 41.4, 32.1, 30.7, 21.3; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 245.1301 found 245.1310.

### 1-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene (**6b**)

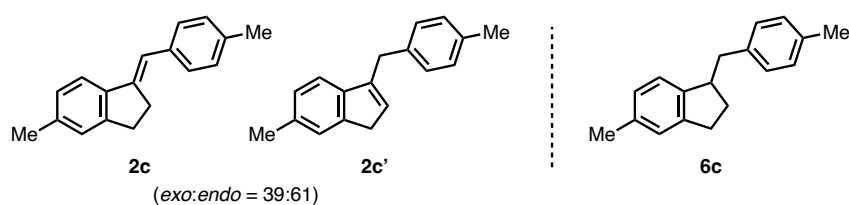


**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 5:1$ ) and GPC afforded a mixture of **2b/2b'** (19.1 mg, 38% yield). The ratio of **2b** and **2b'** was determined as 84:16 by  $^1\text{H}$  NMR analysis using peaks at 3.09–3.01 (m, 4H, for **2b**) and 6.06–6.03 (m, 1H, for **2b'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane to  $\text{CHCl}_3$ ) afforded **6b** as a colorless oil (8.5 mg, 21% yield (2 steps yield)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz,

2H), 3.81 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 13.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.89–2.70 (m, 2H), 2.61 (dd,  $J = 13.6, 8.8$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18–2.07 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8, 144.3, 144.0, 136.0, 133.1, 129.9, 126.7, 125.2, 123.5, 113.6, 55.2, 46.2, 40.6, 32.1, 31.0, 21.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 275.1406 found 275.1406.

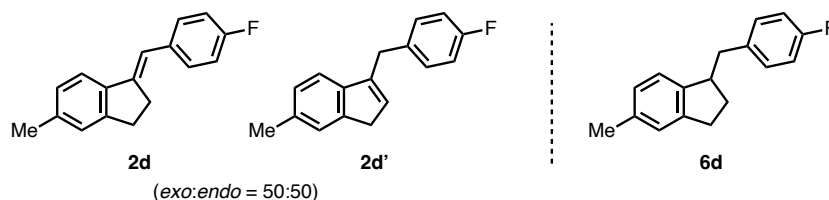
### 5-Methyl-1-(4-methylbenzyl)-2,3-dihydro-1H-indene (6c)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane) afforded a mixture of **2c/2c'** (31.0 mg, 66% yield). The ratio of **2c** and **2c'** was determined as 39:61 by  $^1\text{H}$  NMR analysis using peaks at 3.12–3.02 (m, 4H, for **2c**) and 6.07–6.04 (m, 1H, for **2c'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane) afforded **6c** as colorless oil (20.2 mg, 43% (2 steps yield)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12–7.08 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.42–3.32 (m, 1H), 3.09 (ddd,  $J = 13.6, 5.6, 2.4$  Hz, 1H), 2.89–2.70 (m, 2H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.35–2.29 (m, 6H), 2.18–2.07 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.3, 144.1, 137.9, 136.0, 135.3, 128.93, 128.90, 126.7, 125.2, 123.5, 46.1, 41.1, 32.1, 31.0, 21.2, 21.0; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 259.1457 found 259.1468.

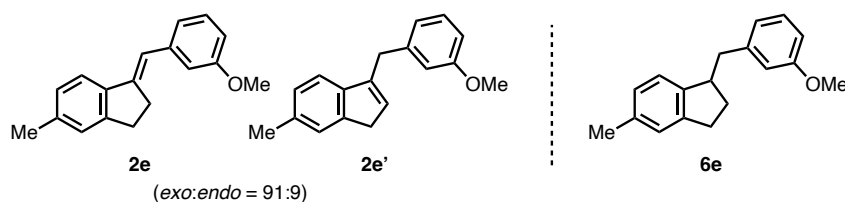
### 1-(4-Fluorobenzyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indene (6d)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane) afforded a mixture of **2d/2d'** (22.3 mg, 47% yield). The ratio of **2d** and **2d'** was determined as 50:50 by  $^1\text{H}$  NMR analysis using peaks at 3.11–3.03 (m, 4H, for **2d**) and 6.08–6.03 (m, 1H, for **2d'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane) afforded **6d** as a white solid (19.8 mg, 41% (2 steps yield)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17–7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.00–6.94 (m, 4H), 3.39–3.31 (m, 1H), 3.07 (dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.87–2.70 (m, 2H), 2.64 (dd,  $J = 13.6, 8.8$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17–2.07 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 144.3, 143.6, 136.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 136.2, 130.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.7$  Hz), 126.8, 125.3, 123.5, 114.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.0$  Hz), 46.1, 40.7, 32.0, 31.0, 21.2; HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 241.1387 found 241.1389.

#### 1-(3-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-indene (**6e**)



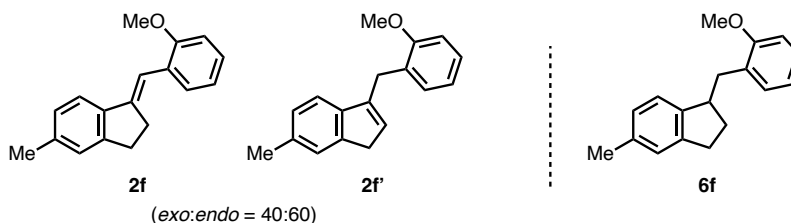
**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 5:1$ ) afforded a mixture of **2e/2e'** (19.2 mg, 38% yield). The ratio of **2e** and **2e'** was determined as 91:9 by  $^1\text{H}$  NMR analysis using peaks at 3.16–3.01 (m, 4H, for **2e**) and 6.08–6.06 (m, 1H, for **2e'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 95:5$  to  $\text{CHCl}_3$ ) afforded **6e** as a colorless oil (13.4 mg, 27% yield (2 steps yield)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.78–6.74 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J = 13.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.89–2.70 (m, 2H), 2.63 (dd,  $J = 13.6, 9.2$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.80–1.69 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 144.3, 143.9,



142.6, 136.1, 129.2, 126.8, 125.2, 123.5, 121.5, 114.7, 111.2, 55.1, 45.9, 41.6, 32.1, 31.0, 21.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{20}NaO$   $[M+Na]^+$ : 275.1406 found 275.1416.

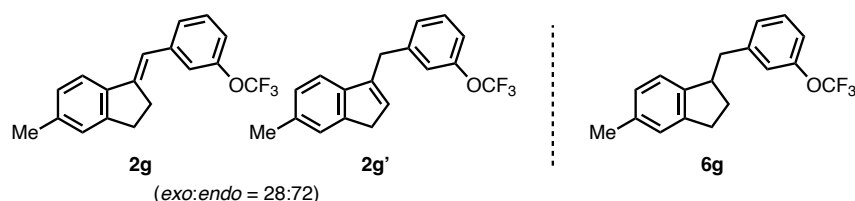
### 3-(2-Methoxybenzyl)-6-methyl-1*H*-indene (**6f**)



Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $CHCl_3$  = 95:5 to 60:40) afforded a mixture of **2f**/**2f'** (30.3 mg, 60% yield). The ratio of **2f** and **2f'** was determined as 40:60 by <sup>1</sup>H NMR analysis using peaks at 3.08–2.96 (m, 4H, for **2f**) and 6.03–5.98 (m, 1H, for **2f'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $CHCl_3$  = 5:1 to  $CHCl_3$ ) and PTLC (hexane/ $CHCl_3$  = 7:1, 0.1%  $Et_3N$  was added) afforded **6f** as a colorless oil (20.4 mg, 40% yield (2 steps yield)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.21 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.06–7.01 (m, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.91–6.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.14 (dd,  $J$  = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.63 (dd,  $J$  = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.81–1.70 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  157.7, 144.6, 144.3, 135.8, 130.6, 129.6, 127.1, 126.7, 125.1, 123.6, 120.2, 110.2, 55.2, 44.3, 35.9, 32.2, 31.0, 21.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $C_{18}H_{20}NaO$   $[M+Na]^+$ : 275.1406 found 275.1411.

### 5-Methyl-1-(3-(trifluoromethoxy)benzyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene (**6g**)



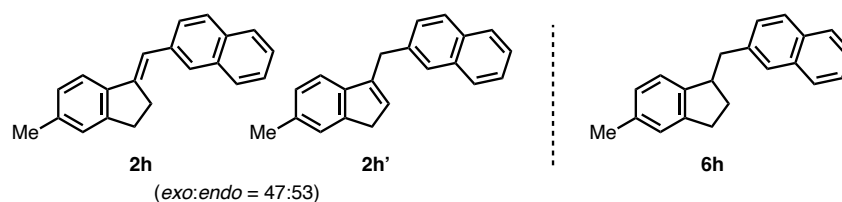
**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane/ $CHCl_3$  = 5:1) and GPC afforded **2g** (7.7 mg, 13% yield) and **2g'** (20.1 mg, 33% yield). The ratio of **2g**:**2g'** was 28:72.

For **2g**:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08–7.01 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.14–3.07 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

For **2g'**:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32–7.27 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

**Hydrogenation**: Purification by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 5:1$ ) afforded **6g** as colorless oil (15.2 mg, 25% (2 steps yield)).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.09–7.04 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 3.42–3.33 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J = 13.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.88–2.72 (m, 2H), 2.68 (dd,  $J = 13.6, 8.8$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19–2.09 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.2, 144.2, 143.32, 143.27, 136.3, 129.5, 127.5, 126.8, 125.3, 123.4, 121.6, 120.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 257$  Hz), 118.4, 45.8, 41.3, 32.0, 31.0, 21.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{OF}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 329.1124 found 329.1123.

#### 2-((5-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)naphthalene (**6h**)

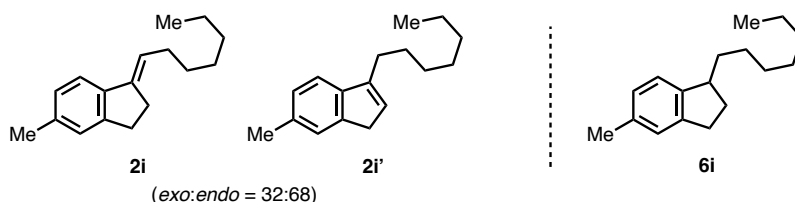


**Denitrative Mizoroki–Heck reaction**: Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{EtOAc} = 98:2$  to 80:20) afforded a mixture of **2h/2h'** (32.5 mg, 60% yield). The ratio of **2h** and **2h'** was determined as 47:53 by  $^1\text{H NMR}$  analysis using peaks at 3.25–3.19 (m, 2H, for **2h**) and 6.10–6.07 (m, 1H, for **2h'**) ppm.

**Hydrogenation**: Purification by PTLC (hexane) afforded **6h** as a colorless oil (19.2 mg, 35% yield (2 steps yield)).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84–7.76 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.49–7.40 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.28 (dd,  $J = 13.2, 6.0$  Hz, 1H), 2.92–2.72 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19–2.09 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.3, 143.9, 138.6, 136.1, 133.6, 132.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 126.8, 125.9, 125.3, 125.1, 123.5, 45.9, 41.8, 32.2, 31.0, 21.2 (one peak is missing due to

overlapping); HRMS (DART)  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{24}N$   $[M+NH_4]^+$ : 290.1903 found 290.1899.

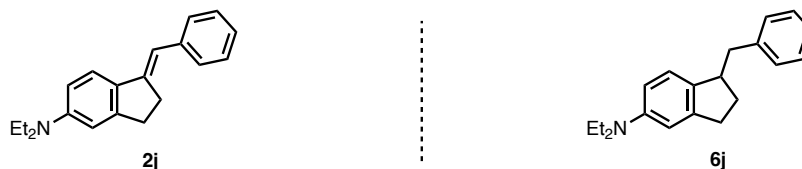
### 1-Heptyl-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene (**6i**)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane) afforded a mixture of **2i/2i'** (16.1 mg, 35% yield). The ratio of **2i** and **2i'** was determined as 32:68 by  $^1H$  NMR analysis using peaks at 5.89–5.83 (m, 1H, for **2i**) and 6.12–6.09 (m, 1H, for **2i'**) ppm.

**Hydrogenation:** Hydrogenation step was conducted by using Pearlman's catalyst ( $Pd(OH)_2$ , (1.0 mg, 20% on carbon, 20 wt%) instead of Palladium on Carbon. Purification by PTLC (hexane) afforded **6i** as a colorless oil (13.5 mg, 29% yield (2 steps yield)).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.08–2.98 (m, 1H), 2.91–2.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30–2.20 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 1H), 1.70–1.59 (m, 1H), 1.43–1.22 (m, 11H), 0.88 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  144.9, 144.2, 135.7, 126.7, 125.1, 123.3, 44.5, 35.2, 32.4, 31.9, 31.3, 30.9, 29.3, 27.7, 22.7, 21.2, 14.1; HRMS (APCI)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{27}$   $[M+H]^+$ : 231.2107 found 231.2103.

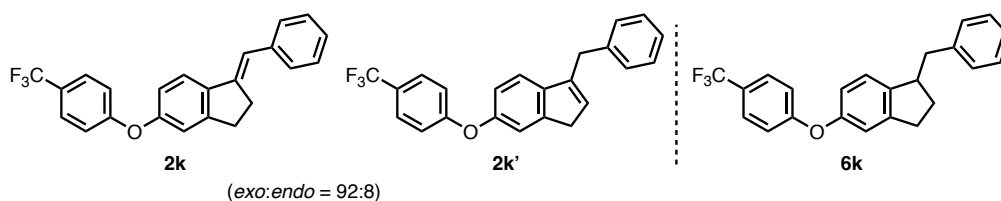
### 1-Benzyl-*N,N*-diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-amine (**6j**)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $CHCl_3$ =90:10 to  $CHCl_3$ ) afforded **2j** (15.9 mg, 29% yield) as a sole isomer.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub>=5:1) and PTLC (hexane/EtOAc=15:1, 0.1% Et<sub>3</sub>N was added) afforded **6j** as a colorless oil (8.3 mg, 15% yield (2 steps yield)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32–7.26 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.40–3.28 (m, 5H), 3.10 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.88–2.69 (m, 2H), 2.64 (dd, *J* = 13.6, 9.6 Hz, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.77–1.66 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.2, 145.4, 141.4, 134.2, 129.1, 128.2, 125.7, 124.2, 110.3, 108.2, 45.6, 44.6, 41.9, 32.3, 31.6, 12.6; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 280.2060 found 280.2067.

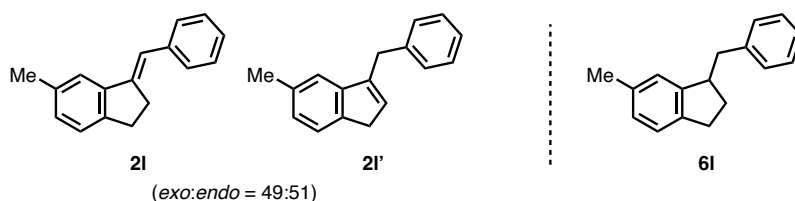
#### 1-Benzyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)-2,3-dihydro-1*H*-indene (**6k**)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 97:3 to 70:30) and PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub>=9:1) afforded a mixture of **2k/2k'** (22.6 mg, 31% yield). The ratio of **2k** and **2k'** was determined as 92:8 by <sup>1</sup>H NMR analysis using peaks at 3.18–3.11 (m, 2H, for **2k**) and 3.36–3.33 (m, 2H, for **2k'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 9:1) afforded **6j** as a colorless oil (19.9 mg, 25% (2 steps yield)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.25–7.17 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.90–2.59 (m, 3H), 2.24–2.13 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 154.4, 146.4, 143.2, 140.6, 129.1, 128.3, 127.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 126.1, 124.9, 124.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 32.7 Hz), 124.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 275 Hz), 117.9, 117.5, 116.3, 45.8, 41.5, 32.2, 31.2; δ HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>OF<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 391.1280 found 391.1282.

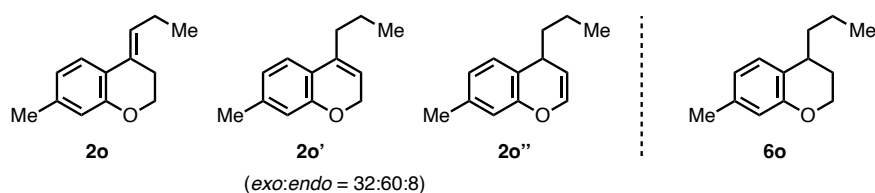
### 1-Benzyl-6-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene (**6I**)<sup>[8]</sup>



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane) afforded a mixture of **2I/2I'**<sup>[8]</sup> (21.7 mg, 49% yield). The ratio of **2I** and **2I'** was determined as 49:51 by <sup>1</sup>H NMR analysis using peaks at 3.14–3.00 (m, 4H, for **2I**) and 6.08–6.02 (m, 1H, for **2I'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane) afforded **6I** as a colorless oil (17.5 mg, 39% yield (2 steps yield)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.27 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.46–3.36 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.91–2.72 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19–2.09 (m, 1H), 1.81–1.71 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.3, 143.9, 141.0, 136.1, 129.0, 128.2, 126.8, 125.9, 125.2, 123.5, 46.0, 41.5, 32.1, 31.0, 21.2; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 245.1301 found 245.1307.

### 7-Methyl-4-propylchromane (**6o**)

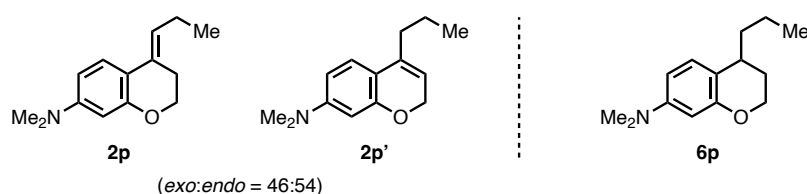


**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 4:1) afforded a mixture of **2o/2o'/2o''** (mixture of two *endo* compounds) (31.2 mg, 83% yield). The ratio of **2o**, **2o'** and **2o''** was determined as 32:60:8 by <sup>1</sup>H NMR analysis using peaks at 5.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, for **2o**) and 4.73–4.70 (m, 2H, for **2o'**) and 6.53–6.50 (m, 1H, for **2o''**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by PTLC (hexane/CHCl<sub>3</sub>=5:1) afforded **6o** as a colorless oil (18.8 mg, 51% yield (2 step yield)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 6.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.21–4.09 (m, 2H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.82–1.69 (m, 2H), 1.53–1.36 (m, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.3, 137.0, 128.8, 123.8, 121.0, 117.1, 63.6, 38.7, 33.0, 27.0, 21.0, 20.1, 14.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 191.1430 found 191.1431.

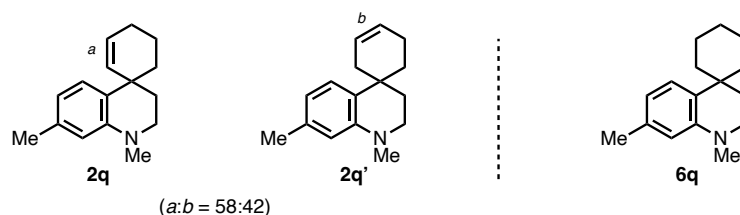
### *N,N*-Dimethyl-4-propylchroman-7-amine (6p)



**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane/ $\text{CHCl}_3$ =92:8 to 34:66) and (hexane to hexane/ $\text{EtOAc}$ =94:6) with alumina column afforded a mixture of **2p/2p'** (15.8 mg, 36% yield). The ratio of **2p** and **2p'** was determined as 46:54 by  $^1\text{H}$  NMR analysis using peaks at 5.83–5.77 (m, 1H, for **2p**) and 4.70–4.66 (m, 2H, for **2p'**) ppm.

**Hydrogenation:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane to hexane/ $\text{EtOAc}$ =94:6) with alumina column afforded **6n** as a colorless oil (11.2 mg, 25% yield (2 step yield)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.21–4.09 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.74–2.67 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.52–1.34 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 150.3, 129.3, 115.4, 105.9, 100.5, 63.8, 40.7, 38.7, 32.6, 27.4, 20.1, 14.2; HRMS (ESI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ON}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 220.1696 found 220.1696.

### 1',7'-Dimethyl-2',3'-dihydro-1'*H*-spiro[cyclohexane-1,4'-quinoline] (6q)

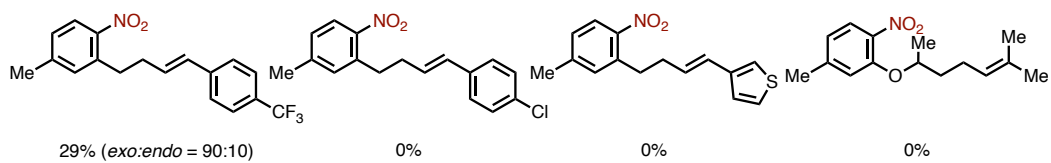


**Denitrative Mizoroki–Heck reaction:** Purification by Isolera (hexane/CHCl<sub>3</sub> = 67:33 to CHCl<sub>3</sub>) afforded a mixture of **2q/2q'** (15.8 mg, 35% yield). The ratio of **2q** (a) and **2q'** (b) was determined as 58:42 by <sup>1</sup>H NMR analysis using peaks at 5.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H for **2q**) and 5.76–5.66 (m, 2H, for **2q'**) ppm.

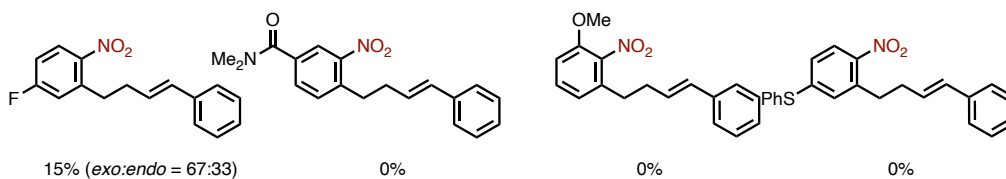
**Hydrogenation:** Purification by Isolera<sup>®</sup> (hexane to hexane/EtOAc=90:10) afforded **6o** as colorless oil (15.8 mg, 35% yield (2 step yield)). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.16–3.11 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94–1.89 (m, 2H), 1.77–1.45 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.1, 136.2, 130.0, 125.7, 117.1, 111.9, 47.5, 39.5, 38.2, 34.9, 29.9, 26.1, 21.7, 21.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 230.1903 found 230.1901.

## Unsuccessful Substrates

### alkenes

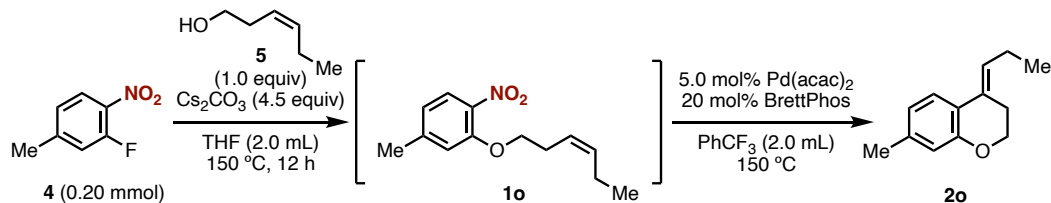


### nitroarenes



Yields were determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  as an internal standard.



4.  $S_NAr$ /Denitrative Mizoroki–Heck Reaction

A 20-mL glass vessel equipped with J. Young<sup>®</sup> O-ring tap containing a magnetic stirring bar and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (293 mg, 0.90 mmol, 4.5 equiv) was dried with a heat-gun *in vacuo* and filled with  $\text{N}_2$  after cooling to room temperature. To this vessel were added 2-fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (**4**: 31.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) and (Z)-hex-3-en-1-ol (**5**: 20.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv). The vessel was placed under vacuum and refilled  $\text{N}_2$  gas three times, and then added THF (2.0 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring the mixture for 12 h, the vessel was placed under vacuum to remove THF. To this vessel were added 2-dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (BrettPhos: 21.4 mg, 0.040 mmol, 20 mol%) and  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (3.1 mg, 0.010 mmol, 5.0 mol%). The vessel was placed under vacuum and refilled  $\text{N}_2$  gas three times, and then added  $\text{PhCF}_3$  (1.0 mL). The vessel was sealed with O-ring tap and then heated at  $150\text{ }^\circ\text{C}$  for 24 h with stirring. After cooling the reaction mixture to room temperature, the mixture was passed through a short Celite<sup>®</sup> pad with EtOAc as an eluent, and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/ $\text{CHCl}_3 = 4:1$ ) to afford **2o** as a colorless oil (7.7 mg, 20% yield, as a mixture of isomers; **2o**/**2o'**/**2o''** = 29:66:5).

## 参考文献

- [1] (a) For reviews on the Mizoroki–Heck reaction, see: (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. (b) Oestreich, M. *The Mizoroki–Heck Reaction*; Wiley, **2009**.
- [2] For reviews on the intramolecular Mizoroki–Heck reaction in the Natural Product Synthesis, see: (a) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. The Asymmetric Heck Reaction. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371–7395. (b) Crisp, G. T. Variations on a Theme Recent Developments on the Mechanism of the Heck Reaction and Their Implications for Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427–436. (c) Dounay, A. B.; Overman, L. E. The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964. (d) Guiry, P.; Kiely, D. The Development of the Intramolecular Asymmetric Heck Reaction. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 781–794. (e) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. Asymmetric Heck Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552. (f) Mc Cartney, D.; Guiry, P. J. The Asymmetric Heck and Related Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122–5150. Selected example of total synthesis using intramolecular Mizoroki–Heck reaction as a key reaction (g) Zheng, C.; Dubovyk, I.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Maoecrystal V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17750–17756. (h) Maddaford, S. P.; Andersen, N. G.; Cristofoli, W. A.; Keay, B. A. Total Synthesis of (+)-Xestoquinone Using an Asymmetric Palladium-Catalyzed Polyene Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766–10773. (i) Trost, B. M.; Toste, F. D. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Galanthamine. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11262–11263. (j) Dounay, A. B.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D. Sequential Catalytic Asymmetric Heck–Iminium Ion Cyclization: Enantioselective Total Synthesis of the Strychnos Alkaloid Minfiensine. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10186–10187.
- [3] (a) Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashihara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. The Suzuki–Miyaura Coupling of Nitroarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423–9426. (b) Inoue, F.; Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Buchwald–Hartwig Amination of Nitroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13307–13309. (c) Kashihara, M.; Yadav, M. R.; Nakao, Y. Reductive Denitration of Nitroarenes. *Org. Lett.* **2018**, *20*,

1655–1658. (d) Zhong, R.-L.; Nagaoka, M.; Nakao, Y.; Sakaki, S. How to Perform Suzuki–Miyaura Reactions of Nitroarene or Nitrations of Bromoarene Using a Pd<sup>0</sup> Phosphine Complex: Theoretical Insight and Prediction. *Organometallics* **2018**, *37*, 3480–3487. (e) Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C–H Arylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721–4724. (f) Feng, B.; Yang, Y.; You, J. Palladium-Catalyzed Denitrative Sonogashira-Type Cross-Coupling of Nitrobenzenes with Terminal Alkynes. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 790–793. (g) Okita, T.; Asahara, K. K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction of Nitroarenes and Styrene Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3205–3208.

[4] (a) Grigg, R.; Sridharan, V. Palladium Catalysed Cascade Cyclisation-Anion Capture, Relay Switches and Molecular Queues. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 65–87. (b) Ruck, R. T.; Huffman, M. A.; Kim, M. M.; Shevlin, M.; Kandur, W. V.; Davies, I. W. Palladium-Catalyzed Tandem Heck Reaction/C–H Functionalization—Preparation of Spiro-Indane-Oxindoles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4711–4714. (c) Newman, S. G.; Lautens, M. Palladium-Catalyzed Carboiodination of Alkenes: Carbon–Carbon Bond Formation with Retention of Reactive Functionality. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778–1780. (d) Newman, S. G.; Howell, J. K.; Nicolaus, N.; Lautens, M. Palladium-Catalyzed Carbohalogenation: Bromide to Iodide Exchange and Domino Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14916–14919. (e) Sickert, M.; Weinstabl, H.; Peters, B.; Hou, X.; Lautens, M. Intermolecular Domino Reaction of Two Aryl Iodides Involving Two C–H Functionalizations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5147–5151. (f) Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. Palladium-Catalyzed Enantioselective Domino Heck/Intermolecular C–H Bond Functionalization: Development and Application to the Synthesis of (+)-Esermethole. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16028–16031. (g) Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. Synthesis of Diversely Functionalized Oxindoles Enabled by Migratory Insertion of Isocyanide to a Transient  $\sigma$ -Alkylpalladium(II) Complex. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9714–9718. (h) Jiang, Z.; Hou, L.; Ni, C.; Chen, J.; Wang, D.; Tong, X. Enantioselective Construction of Quaternary Tetrahydropyridines by Palladium-Catalyzed Vinylborylation

- of Alkenes. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4270–4273. (i) Lu, A.; Ji, X.; Zhou, B.; Wu, Z.; Zhang, Y. Palladium-Catalyzed C–H Silylation through Palladacycles Generated from Aryl Halides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3233–3237. (j) Yi, H.; Hu, P.; Snyder, S. A. Development and Elucidation of a Pd-Based Cyclization–Oxygenation Sequence for Natural Product Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2674–2678. (k) Wang, M.; Zhang, X.; Zhuang, Y.-X.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. Pd-Catalyzed Intramolecular C–N Bond Cleavage, 1,4-Migration,  $sp^3$  C–H Activation, and Heck Reaction: Four Controllable Diverse Pathways Depending on the Judicious Choice of the Base and Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1341–1347. For review for carbopalladation, see: (l) Ping, Y.; Li, Y.; Zhu, J.; Kong, W. Construction of Quaternary Stereocenters by Palladium-Catalyzed Carbopalladation-Initiated Cascade Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *58*, 1562–1573.
- [5] (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds XVII. Reaction of  $\pi$ -Allylpalladium Chloride with Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388. (b) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. New Synthetic Reactions. Allylic Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [6] This isomerization was observed previously, see: Wu, X.; Zhou, J. S. Selective Arylation at the Vinylic Site of Cyclic Olefins. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4794–4796.
- [7] West, T. H.; Daniels, D. S. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. An Isothiourea-Catalyzed Asymmetric [2,3]-Rearrangement of Allylic Ammonium Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4476–4479.
- [8] Xiong, W.; Xu, G.; Yu, X.; Tang, W. P-Chiral Monophosphorus Ligands for Asymmetric Copper-Catalyzed Allylic Alkylation. *Organometallics* **2019**, *38*, 4003–4013.
- [9] Zhang, Y.; Xiong, W.; Cen, J.; Yan, W.; Wu, Y.; Qi, C.; Wu, W.; Jiang, H. Direct Bromocarboxylation of Arynes Using Allyl Bromides and Carbon Dioxide. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12304–12307.
- [10] Cho, H.; Jeon, H.; Shin, J. E.; Lee, S.; Park, S.; Kim, S. Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Prolines through Curtin–Hammett-Controlled Diastereoselective *N*-Alkylation. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 2447–2451.

- [11] Li, Y.; Lin, J.; Yao, W.; Xu, J.; Wu, Y.; Liu, X. Triazole Compound and Use Thereof in Agriculture. Patent WO 2018184579A1, October 11, 2018.
- [12] Reichl, K. D.; Dunn, N. L.; Fastuca, N. J.; Radosevich, A. T. Biphilic Organophosphorus Catalysis: Regioselective Reductive Transposition of Allylic Bromides via  $P^{III}/P^V$  Redox Cycling. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5292–5295.
- [13] Cho, H.; Shin, J. E.; Lee, S.; Jeon, H.; Park, S.; Kim, S. Asymmetric  $\alpha$ -Alkylation of Proline via Chirality Transfers of Conformationally Restricted Proline Derivative: Application to the Total Synthesis of (–)-Amathaspiramide F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6121–6125.
- [14] Horwell, D. C.; Howson, W.; Nolan, W. P.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C.; Willems, H. M. G. The Design of Dipeptide Helical Mimetics, Part I: The Synthesis of 1,6-Disubstituted Indanes. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 203–216.

## 第 5 章 総括

本博士論文研究では、 $S_NAr$  反応と脱ニトロ型カップリング反応による炭素骨格構築法の開発を指向し、分子内脱ニトロ型 C-H アリール化、分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応、分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応を開発した(Figure 1)。

第1章では、芳香族ニトロ化合物の脱ニトロ型カップリングの背景について論じた。その後、ニトロ基の性質を利用した、芳香族ニトロ化合物に対する官能基化反応について述べ、本博士論文研究の着想に至った経緯を説明した。

第2章では、パラジウム/BrettPhos もしくはパラジウム/NHC(L1)触媒による分子内脱ニトロ型 C-H アリール化を開発した。本手法は、これまでの遷移金属触媒による分子内 C-H アリール化が抱えていた煩雑な原料合成や位置選択性の課題を、ニトロ基を脱離基とすることで解決した。多様なジベンゾヘテロールを合成できるほか、同一容器内での 2-フルオロニトロアレーンの  $S_NAr$ /分子内 C-H アリール化を達成し、迅速な有用分子骨格構築ができることを示した。

第3章では、パラジウム/BrettPhos 触媒によるニトロアレーンとスチレン類との分子間脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応を開発した。本手法は様々なスチルベン類を合成できるだけでなく、医薬品誘導体の変換や、 $S_NAr$  反応と組み合わせることで一挙に多置換スチルベンが合成できることを示した。

第4章では、パラジウム/BrettPhos 触媒によるアルケニル鎖をもつニトロアレーンの分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応を開発した。本手法では、2-フルオロニトロアレーンから  $S_NAr$  反応によるアルケニル鎖の導入、続く分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応による環状化合物の新しい合成戦略を提案した。本反応においても、原料合成および分子内脱ニトロ型溝呂木-Heck 反応を同一容器内で達成し、迅速な環状骨格構築法になりうることを示した。

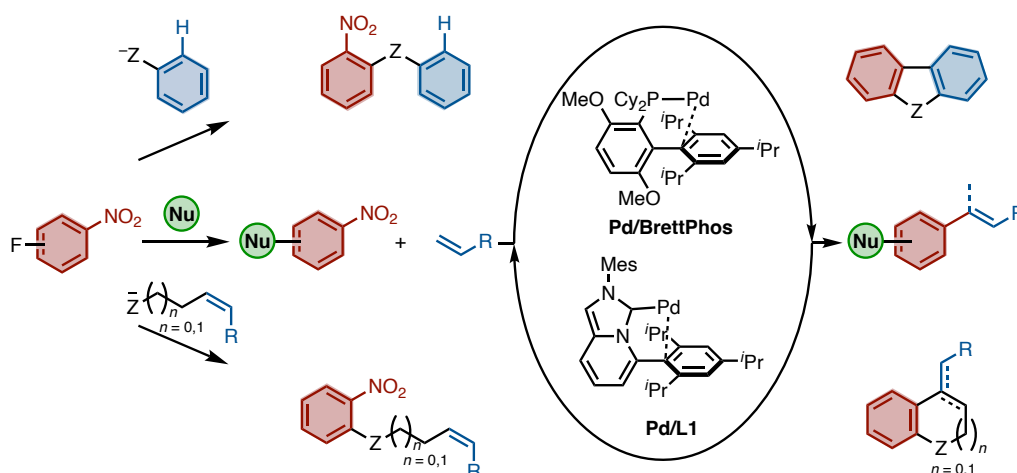
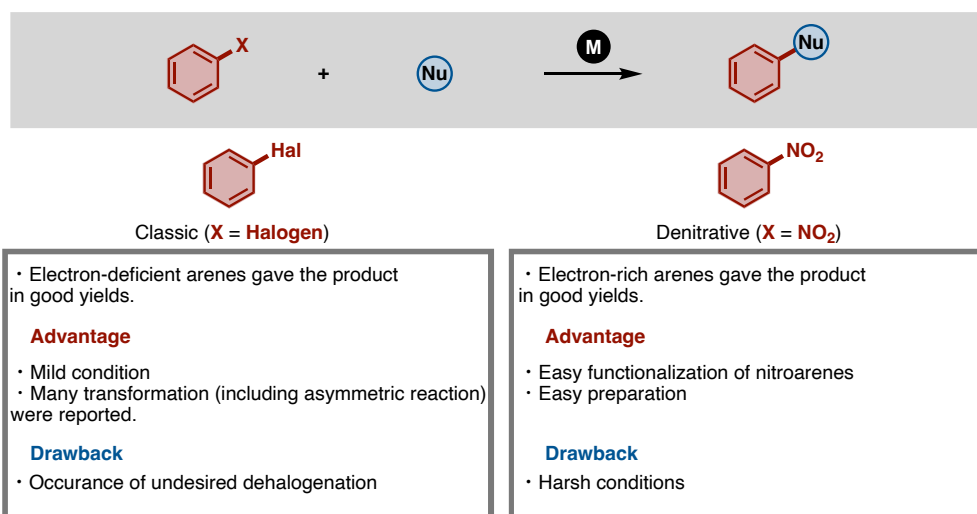


Figure 1. 開発した  $S_NAr$ /脱ニトロ型カップリング

芳香族ハロゲン化物をアリール化剤とする従来のクロスカップリングと本博士論文研究で開発した脱ニトロ型カップリングを比較する(Figure 2)。従来のクロスカップリングは電子不足な芳香環であると収率が良い傾向があるが、脱ニトロ型カップリングは比較的電子豊富な芳香環であると収率が良い傾向があることがわかった。また、芳香族ハロゲン化物を用いたカップリングは温和な条件で反応が進む、不斉反応を含む多様な変換が可能という長所がある一方で、脱ハロゲン化(水素化)が併発しやすい。脱ニトロ型カップリングは、原料のニトロアレーンの調製や官能基化が容易であるという長所がある一方で、激しい反応条件が必要である。未だ脱ニトロ型カップリングは黎明期であり、今後開発される新規触媒がこれら問題を解決するものと考えられる。





**Figure 2.** ハロアレーンを用いたカップリングと脱ニトロ型カップリングの比較

以上、本博士論文研究ではニトロ基の性質を活用した芳香族求核置換反応と脱ニトロ型カップリングを組み合わせた新奇骨格構築法を開発した。豊富に存在する芳香族ニトロ化合物を用いることで、ジベンゾヘテロール、スチルベン、環状化合物という有用分子骨格の構築を可能にした。

本博士論文研究で開発した骨格構築法は、新たな合成戦略を提案するにとどまらず、医農薬や有機電子材料などの有用な分子を必要とする分野において分子探索研究を加速させるという幅広い波及効果をもたらすことが期待できる。

## 謝辞

本博士論文研究は、早稲田大学大学院先進理工学研究科応用化学専攻 山口潤一郎研究室において行われたものである。本研究を遂行するにあたり、熱心なご指導と多大なご助言を賜りました同研究室 山口潤一郎教授に厚く御礼申し上げます。

副査として丁寧なご指導、ご助言を賜りました同大学理工学術院 小柳津研一教授、ならびに細川誠二郎准教授に深く感謝申し上げます。

本博士論文研究を遂行するにあたり、研究の進め方や研究者としての姿勢など様々なご指導、ご助言を賜りました同大学高等研究所 武藤慶准教授に心より御礼申し上げます。

日頃の研究生生活において、光反応や構造有機化学など幅広い知識から様々なご指導、ご助言を賜りました同大学先進理工学部 太田英介講師ならびに早稲田大学理工学術院総合研究所 加藤健太講師に深く感謝申し上げます。

本博士論文研究を遂行するに当たり、様々な助言を賜りました京都大学大学院中尾佳亮教授ならびに柏原美勇斗博士(現岡山大学理学部化学科)に心より感謝致します。

本研究の共同研究者として多大なご協力をいただきました山口潤一郎研究室 大北俊将博士(現住友ファーマ株式会社)、齊藤杏実修士に深く感謝致します。

研究遂行、ならびに日常生活において様々な助言を賜りました山口潤一郎研究室 浅子貴士博士(現日本化学工業株式会社)、一色遼大博士(現北海道大学工学研究院)、小松田雅晃博士(現中外製薬株式会社)に心より感謝致します。

共に研究に励んだ石飛耕太修士(現住友化学株式会社)、茅嶋悠樹修士(現大日本印刷株式会社)、高原知明修士(現株式会社野村総合研究所)、中山景斗修士(現株式会社レゾナック)、星貴之修士、ならびに同研究室の同僚一同、第一三共株式会社 松下薫博士、東京大学大学院理学系研究科 久田智也修士に深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、経済面でご支援賜りました日本学術振興会に深く感謝申し上げます。

最後に、本博士論文研究遂行にあたり、何よりも大きな支援を賜り、私生活にわたり大きく支えて下さいました家族に心から感謝申し上げます。

## 研究業績

### 副論文

1. Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N. Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C–H Arylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721–4724.
2. Okita, T.; Asahara, K. K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction of Nitroarenes and Styrene. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3205–3208.
3. Asahara, K.; Kashihara, M.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Development of Pd-Catalyzed Denitrative Couplings. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2021**, *79*, 11–21.

### 参考論文

1. Ishitobi, K.; Isshiki, R.; Asahara, K. K.; Lim, C.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Decarbonylative Aryl Thioether Synthesis by Ni Catalysis. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 756–759.