

平成二十九年年度 博士論文

シクロペンタジエニルルテニウム錯体触媒を
用いるジインの原子移動型環化反応の開発

名古屋大学創薬科学研究科
基盤創薬学専攻 分子設計化学分野

松井 一真

目次

第一章	序論	
1-1 節	諸言	1
1-2 節	カルベンの反応性	1
1-3 節	金属カルベン錯体の合成	3
1-4 節	ジアゾ化合物を前駆体とする金属カルベン錯体の反応	7
1-5 節	末端アルキンを前駆体とする金属ビニリデン錯体の反応	9
1-6 節	ルテナシクロペンタトリエンの合成と反応	18
1-7 節	研究目的	33
	第一章 参考文献	35
第二章	Ru 触媒を用いるエンジンの水素移動型還元環化/分子内 Diels – Alder 反応タンデムプロセスによる多環式化合物の収束合成	
2-1 節	諸言	41
2-2 節	<i>s-cis</i> 配座をとり易い 1,3-ジエンの有機合成への応用	41
2-3 節	エキソサイクリック 1,3-ジエン合成/Diels – Alder 反応連続プロセスによる縮環化合物の迅速合成	42
2-4 節	エンジン基質の設計及び合成	58
2-5 節	水素移動型還元環化/Diels – Alder タンデム反応の条件検討	59
2-6 節	四環性化合物の生成経路の確認	60
2-7 節	エンジンへの水素移動型還元環化/Diels – Alder タンデム反応の基質一般性	61
2-8 節	Diels – Alder 反応の立体選択性	64
2-9 節	結論	66
	第二章 参考文献	67
	Chapter 2 Experimental Section	69

第三章	Ru 触媒を用いるニトロンからシリルジインへの酸素移動型[2+2+1]環化反応によるシリルフランの合成	
3-1 節	諸言	95
3-2 節	2-シリルフランの有用性	95
3-3 節	2-シリルフランの合成法	96
3-4 節	Ru 触媒を用いるジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応による多置換フラン合成における酸素供与体の検討	100
3-5 節	ニトロンを酸素供与体とするシリルジインとの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応の条件検討	104
3-6 節	ニトロンを酸素源とするシリルジインの[2+2+1]環化付加反応の基質一般性の検討	106
3-7 節	シリル基を足掛かりとしたシリルフランの誘導体化	110
3-8 節	結論	111
	第三章 参考文献	112
	Chapter 3 Experimental Section	114
第四章	Ru 触媒を用いるチオカルボニルからジインへの硫黄移動型[2+2+1]環化反応による多置換チオフエンの合成	
4-1 節	諸言	135
4-2 節	多置換チオフエンの有用性および合成法	135
4-3 節	硫黄源の初期スクリーニング	145
4-4 節	硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の効率向上のための添加剤検討	146
4-5 節	チオカルボニル化合物のスクリーニング	147
4-6 節	ベンゾオキサゾール-2-チオンを硫黄源とする反応検討	148
4-7 節	ベンゾオキサゾール-2-チオンの窒素上置換基の最適化	149
4-8 節	硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の機構解析	151
4-9 節	硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応における水の添加量が反応速度に与える影響	153
4-10 節	硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の基質一般性の検討	154

4-11 節	硫黄供与体の再利用	159
4-12 節	結論	160
	第四章 参考文献	161
	Chapter 4 Experimental Section	164
第五章	総括	185
投稿論文		190
謝辞		191

略語一覽

Ac	acetyl
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
Ar	aryl
acac	acetylacetone
BHT	dibutylhydroxytoluene
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
B(neo)	boronic acid neopentyl glycol ester
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
bpy	bipyridyl
BSA	benzenesulfonic acid
ⁿ Bu	normal-butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
°C	degree Celsius
cat.	catalytic amount
Cp	cyclopentadienyl
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
Cp'	Cp or Cp*
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentrated
Cy	cyclohexyl
DART	direct analysis in real time
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroethane
DIBALH	diisobutylaluminium hydride
DMAD	dimethyl acetylenedicarboxylate
DMB	2,4-(dimethoxy)benzyl
DMF	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane

E	electrophile
<i>E</i>	entgegen
EI	electron ionization
ESI	electron spray ionization
Et	ethyl
equiv	equivalent
EWG	electron-withdrawing group
Fc	ferrocenyl
g	gram(s)
G-I	1st generation Grubbs catalyst
G-II	2nd generation Grubbs catalyst
h	hour(s)
HH	head to head
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	head to tail
ⁿ hex	normal-hexyl
Hz	hertz
HRMS	high resolution mass spectrometry
IR	infrared spectroscopy
<i>J</i>	coupling constant
L _n	ligands
LDA	lithium diisopropylamide
LG	leaving group
M	metals
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mes	2,4,6-trimethylphenyl
min	minute(s)
MOM	methoxymethyl
MS	molecular sieves
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Nu	nucleophile
P3AT	poly(3-alkylthiophene)

Ph	phenyl
Phen	1,10-phenanthroline
Piv	pivaloyl
ⁿ Pr	normal-propyl
pyr	pyridyl
quant.	quantitative
rac	racemic
rt	room temperature
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolinium carbene
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TMTU	tetramethylthiourea
tol	tolyl
Tp	tris(pyrazolyl)borate
TPMA	tris(2-pyridylmethyl)amine
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TT	tail to tail
UV-Vis	ultraviolet visible absorption spectroscopy
XRD	X-ray diffraction
Z	zusammen

第一章

序論

1-1 節 諸言

中性かつ二価の炭素であるカルベンは有機合成において汎用される化学種の1つである。しかし、フリーカルベンは不安定なため取り扱いに注意を要することに加え、多彩な反応性を示すためその反応性や選択性を制御することは困難である。一方、カルベンを種々の金属に配位させ、安定化した金属カルベン錯体は比較的取り扱いも容易であることに加え、用いる金属種や配位子の組み合わせによってカルベンの反応性を制御できる。そのため、金属カルベン錯体は有機合成において汎用される中間体である。本博士論文研究では、金属カルベン錯体の一種であるルテナシクロペンタトリエンを用いる多環式化合物の新規合成法の開発を行った。

1-2 節 カルベンの反応性

中性かつ二価の炭素をカルベンと呼ぶ。カルベンには結合に関与していない2つの電子があり、これらの電子のスピンの向きが逆向きである一重項カルベン (**Figure 1-1a**) と平行である三重項カルベン (**Figure 1-1b**) の2つの状態をとる。前者は sp^2 軌道 (σ 軌道) に非共有電子対を有すると共に、分子平面に対して垂直な空の p 軌道を有するため、求電子性と求核性の両方を示す。一方、後者は sp 軌道に対して垂直な2つの p 軌道に不対電子を1つずつ有しており、ビラジカル的な反応性を示す。

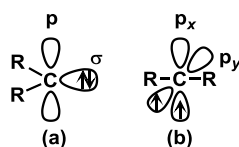
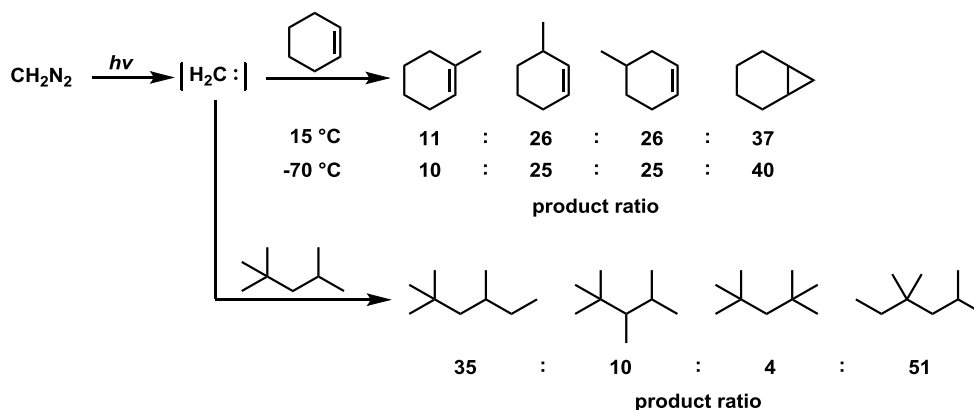


Figure 1-1 一重項カルベン(a)と三重項カルベン(b)

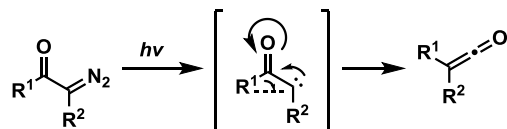
カルベンは、C-H 挿入反応、シクロプロパン化反応、イリド形成など多彩な反応性を示すことが知られている¹。そのため、カルベンは炭素-炭素結合の形成反応を行う際に有用な化学種となり得る。一方、カルベンは不安定で取り扱いが難しいことに加え、反応性が非常に高く、有機溶媒とも容易に反応する。そのため、カルベンの反応性や選択性を制御することは非常に困難である。例えば、Doering, Richardson らはそれぞれ、ジアゾメタンの光分解により発生したメチレンとシクロヘキセンおよび2,2,4-トリメチルペンタンとの反応を検討しているが、無差別な C-H 挿入反応およびシクロプロパン化反応が併発し、複雑混合物を与えることを報告している^{2,3} (**Scheme 1-1**)。一方、Wolff

転位⁴、Reimer-Tiemann 反応⁵、Doeling-Laflamme 反応⁶、Corey-Fuchs 反応⁷など、カルベンの反応性を制御した例も知られているが、これらの反応はいずれも基質の構造に大きく依存する (Scheme 1-2)。そのため、カルベンを活用した反応を汎用的に精密合成へと応用するためには、カルベンの安定性の改善、および反応性や選択性を制御するための汎用的な手法の開発が求められる。

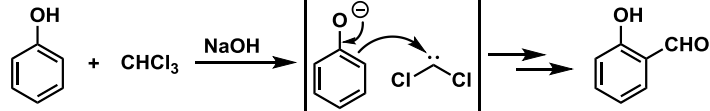


Scheme 1-1 メチレンの無差別 C-H 挿入反応およびシクロプロパン化反応

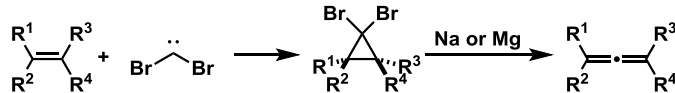
Wolff rearrangement



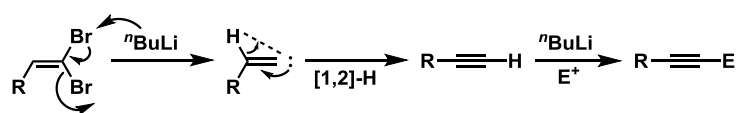
Leimer-Thiemann reaction



Doeling-Laflamme reaction



Corey-Fuchs reaction

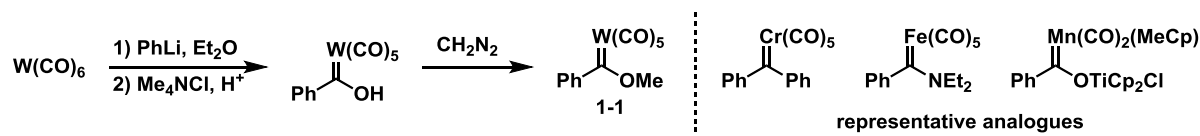


Scheme 1-2 カルベンの発生を鍵とする変換反応

1-3 節 金属カルベン錯体の合成

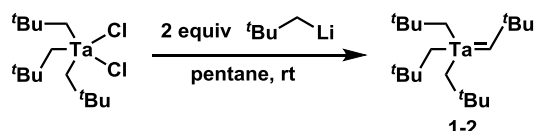
カルベンを遷移金属に配位させた金属カルベン錯体をカルベン等価体として用いる手法が開発されたことにより、カルベンの有機合成反応への応用は急速に発展した。本節では、金属カルベン錯体合成の歴史的な背景および金属カルベン錯体の反応性に基づいた分類について概説する。

1964年に Fischer らは $W(CO)_6$ への $PhLi$ の付加に続くジアゾメタンを用いるメチル化により $W(0)$ カルベン錯体 **1-1** が得られることを見出した⁸ (Scheme 1-3)。この報告を皮切りに、同様の $Cr(0)$, $Fe(0)$, $Mn(0)$ カルベン錯体の合成例が相次いで報告された⁹。



Scheme 1-3 Fischer らによる $W(0)$ カルベン錯体の合成およびその類例

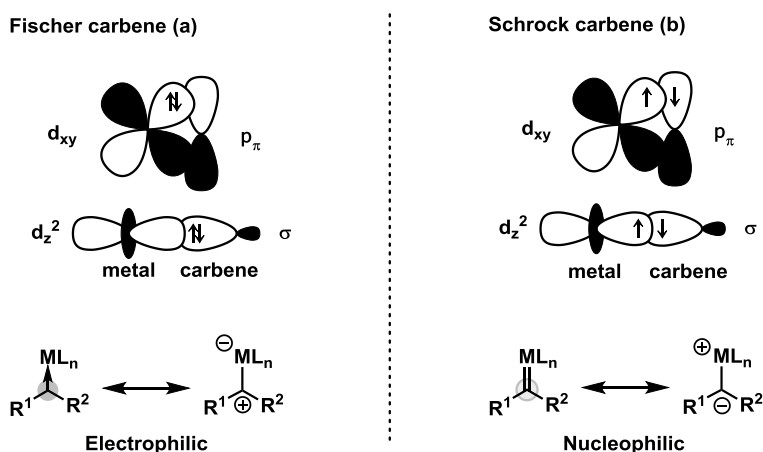
一方、1974年に Schrock は、トリネオペンチル tantalum(V)ジクロリドと 2 当量のネオペンチルリチウムとの反応により、 $Ta(V)$ カルベン錯体 **1-2** が得られることを報告している¹⁰ (Scheme 1-4)。



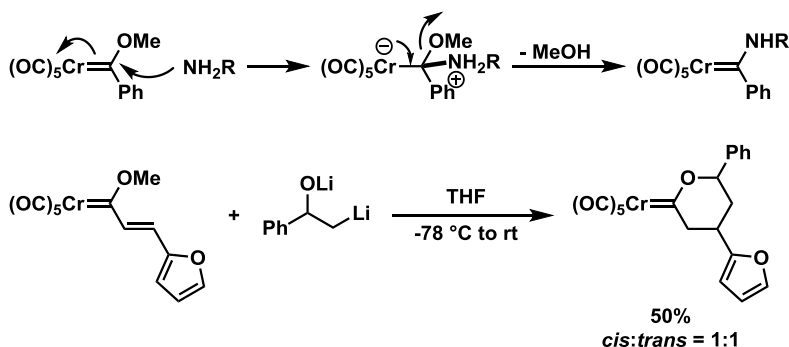
Scheme 1-4 Schrock らの $Ta(V)$ カルベン錯体の合成

前者の錯体は、カルベンの σ 軌道の非共有電子対が金属の空の d 軌道に供与され、空の p 軌道には金属の d 電子からの逆供与により安定化されているため、形式的に一重項カルベン錯体と同様の電子配置をとる。このような配位形式をとるカルベン錯体は一般的に Fischer カルベン錯体と呼ぶ¹¹。Fischer カルベン錯体の中心金属の多くは酸化数の低い後周期の遷移金属である。また、 CO などの π 酸性の高い配位子により安定化されたものが多い。更に、カルベン炭素に π -ドナー性のヘテロ原子が結合しているものが多いことも特徴である (Scheme 1-5a)。それに対して、後者のカルベン錯体は三重項カルベンと同様に、 σ 軌道および p 軌道それぞれの不対電子が、金属の d 軌道と相互作用することにより安定化されている (Scheme 1-5b)。このような配位形式をとる金属カルベ

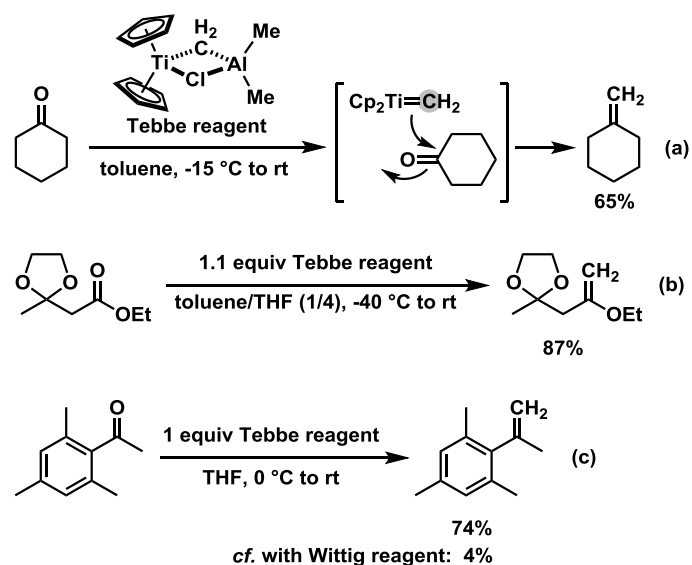
ン錯体を一般的に Schrock カルベン錯体と呼ぶ^{1 2,1 3}。Fischer カルベン錯体とは対照的に、このタイプの錯体の中心金属は酸化数の高い前周期遷移金属であり、 π -ドナー性の配位子により安定化されたものが多い。更に、カルベン炭素にはアルキル基やアリール基などの炭素置換基、もしくは水素が結合しているものが多い。また、Fischer カルベン錯体のカルベン炭素は求電子性を示す。例えば、Cr カルベン錯体は、アミンや有機リチウムとの求核置換反応を起こす^{1 4} (Scheme 1-6)。一方、Schrock カルベン錯体は求核性をもつため、イリドのような反応性を示す。その典型的な例として、Tebbe 試薬を用いるカルボニル化合物のメチレン化反応が挙げられる^{1 5}。1985 年に Tebbe らは、 Cp_2TiCl_2 および AlMe_3 から合成される錯体 (Tebbe 試薬) に対し、シクロヘキサノンを用いることでケトンのメチレン化が進行することを報告した (Scheme 1-7a)。その後、Grubbs, Pine らによって、Tebbe 試薬を用いることで Wittig 試薬では達成できないエステル類や立体的に込み合ったケトンのメチレン化反応が可能であることが実証された (Scheme 1-7b, c)。



Scheme 1-5 カルベン錯体の電子配置と反応性

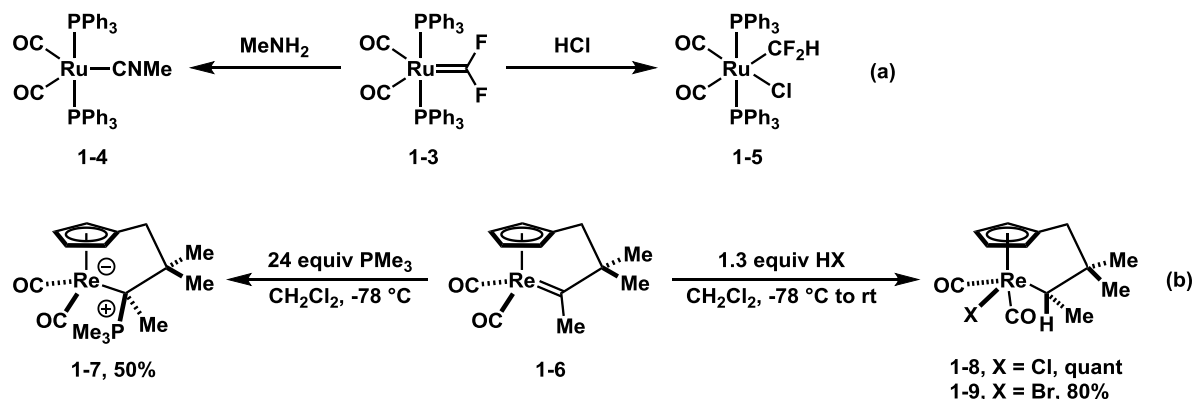


Scheme 1-6 Fischer カルベン錯体と求核剤との反応例



Scheme 1-7 Tebbe 試薬を用いるカルボニル化合物のメチレン化反応

一方、Fischer カルベン錯体としての性質および Schrock カルベンとしての性質の両方を示す両性カルベンの存在もいくつか知られている^{16, 17}。世界初の両性カルベン錯体の合成は、1983年に Roper らによって成された (**Scheme 1-8a**)。具体的には、ジフルオロカルベン配位子をもつルテニウム錯体 **1-3** に対しジメチルアミンを作用させるとカルベン炭素への求核置換反応が進行する。一方、塩化水素を作用させると求電子置換反応が進行し、錯体 **1-4, 5** がそれぞれ得られることを報告している¹⁶。その後、Casey らは Cp およびカルベン配位子がアルキル鎖で連結されたルテニウム錯体 **1-6** も両性カルベン錯体として振舞うことを報告した¹⁷ (**Scheme 1-8b**)。具体的には、錯体 **1-6** に対し、大過剰のトリメチルホスフィンを作用させることによりベタイン **1-7** が 50% 収率で得られる。一方で、ハロゲン化水素を作用させると対応するハロゲン化水素付加体 **1-8, 9** がそれぞれ高収率で得られる。

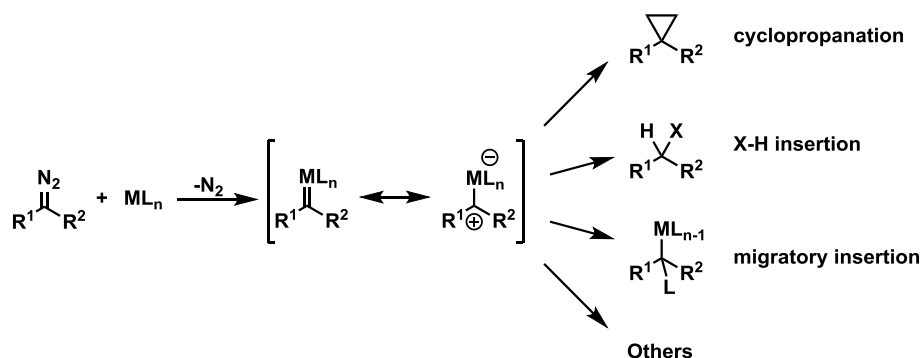


Scheme 1-8 Ru および Re 両性カルベン錯体への求核反応および求電子反応

以上に紹介した例からも分かる通り、金属カルベン錯体の性質は用いる金属種、配位子、カルベン炭素上の置換基などの様々なパラメータの組み合わせによって多彩に変化させることが可能である。そのため、金属カルベン錯体を中間体もしくは触媒として用いた反応例は膨大な数にのぼる。以降の節では、金属カルベン錯体の有機合成への応用例を代表的なものに限定して述べる。

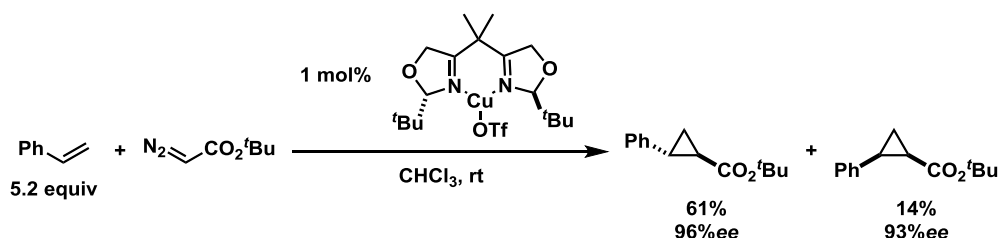
第 1-4 節 ジアゾ化合物を前駆体とする金属カルベン錯体の反応

ジアゾ化合物は、金属カルベン錯体を調製する際の前駆体として最も汎用される化学種の 1 つである。ジアゾ化合物から調製した金属カルベン錯体は、主にフリーカルベン等価体としてシクロプロパン化、X-H 挿入反応 ($X = C, N, O, Si, S \text{ etc.}$)、1,2-転位挿入など様々な変換反応に利用される¹⁸ (**Scheme 1-9**)。



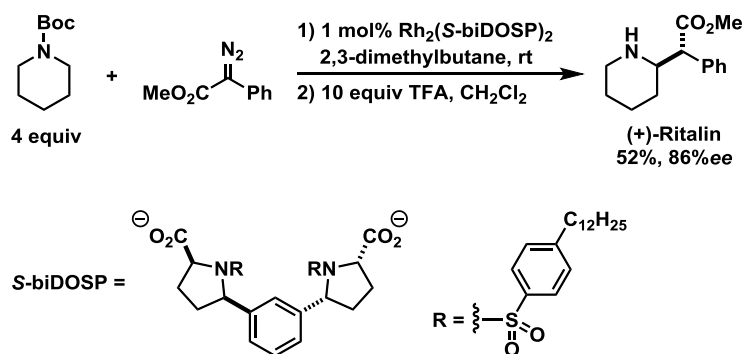
Scheme 1-9 フリーカルベン等価体としての金属カルベン錯体の利用例

例えば Evans らは、1 mol% のキラルビスオキサゾリン配位子を有する Cu 触媒の存在下、ジアゾエステルをカルベン等価体として用いるスチレン類の不斉シクロプロパン化反応を達成している¹⁹ (Scheme 1-10)。



Scheme 1-10 キラル Cu 触媒を用いるシクロプロパン化反応

また、Davies らは $\text{Rh}_2(\text{S-biDOSP})_2$ 触媒を用いることにより、ジアゾエステルと N-Boc ピロリジンとを反応させることにより C-H 挿入反応を進行させ、抗 ADHD 薬である (+)-Ritalin の合成を達成している²⁰ (Scheme 1-11)。

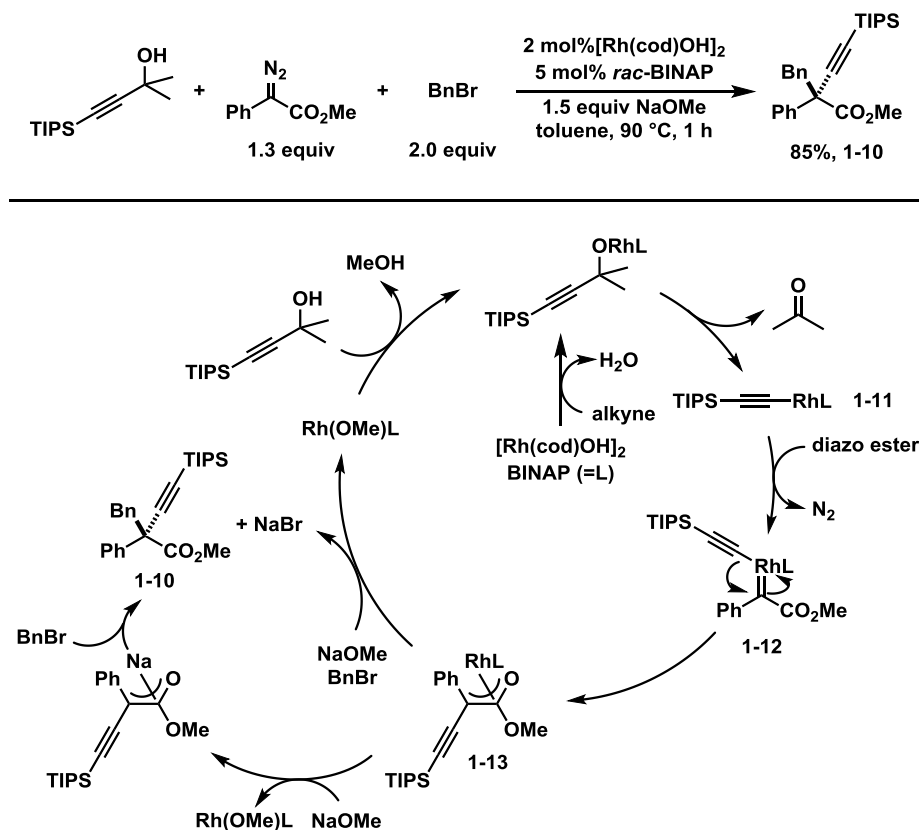


Scheme 1-11 キラル Rh 触媒を用いる(+)-Ritalin の合成

これらの例では Scheme 1-1 で示したフリーカルベンの反応と異なり、所望の反応のみが高位置選択的かつ立体選択的に進行している。つまり、金属カルベン錯体のカルベン等価体としての有用性を示す良い例であるといえる。

また、金属カルベン錯体の転位挿入反応は、フリーカルベンを用いることでは達成困難な第四級炭素の構築を短工程で行うことのできる強力な手法である。例えば、2015 年に Wang らは、Rh 錯体と BINAP の組み合わせを触媒とする条件で、プロパルギルアルコール、 α -アリーール- α -ジアゾエステル、ベンジルブロミドの三成分カップリング反応による第四級炭素構築法を開発した²¹ (Scheme 1-12)。この反応の提唱機構は以下の通

りである。すなわち、まずアセトンの放出を伴う β -アルキニル脱離による Rh アセチリド **1-11** の生成が起こった後に、引き続き Rh カルベン錯体 **1-12** の形成、転位挿入を経てロジウムエノラート中間体 **1-13** が生じる。最後に **1-13** のベンジル化が進行することにより、最終生成物 **1-10** が得られる。

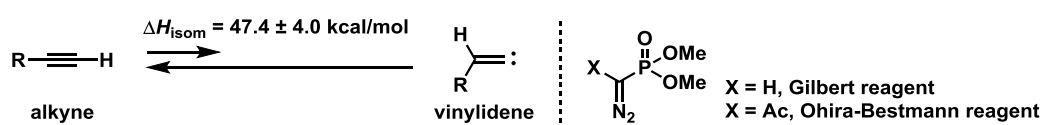


Scheme 1-12 Rh カルベン錯体への転位挿入反応を鍵とする三成分カップリング反応による第四級炭素構築法

これらの例からもわかる通り、ジアゾ化合物を金属カルベン錯体の前駆体とする反応を利用することで、複雑な炭素骨格を効率的に構築できる。しかし、一般的にジアゾ化合物は爆発性を有するため、安全性に問題がある。また、ジアゾ化合物を安定化するためにはアリール基や電子求引基が必要であるため、これらの安定化基が置換していないジアゾ化合物は上述のような変換反応の基質として利用することが困難なことから、基質一般性にも制限がある。

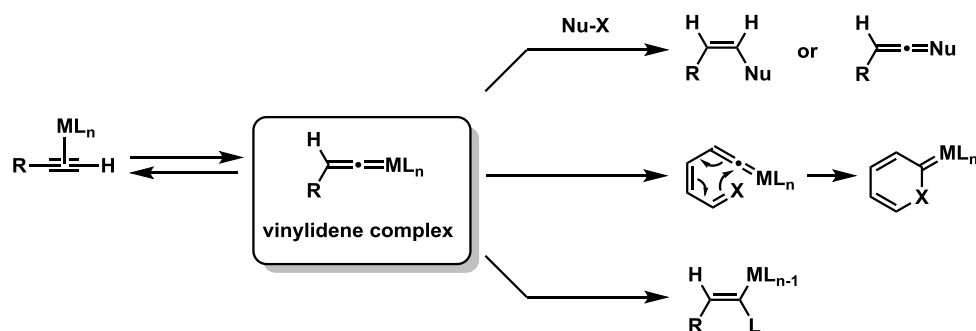
第 1-5 節 末端アルキンを前駆体とする金属ビニリデン錯体の反応

ジアゾ化合物と同様に、末端アルキンもまた金属カルベン錯体の前駆体として汎用される化学種の 1 つである。実際、末端アルキンは互変異性によりビニリデンを生じることが知られている (Scheme 1-13)。但し、この互変異性の平衡はアルキン側に大きく偏っている ($\Delta H_{\text{isom}} = 47.4 \pm 4.0 \text{ kcal/mol}$)²²。そのため、1-2 節で述べた Corey–Fuchs 反応をはじめとし、Seyferth–Gilbert 試薬²³および Ohira–Bestmann 試薬²⁴といった、ビニリデンの発生を鍵とするアルキンを合成するための手法や試薬が開発されてきた。



Scheme 1-13 アルキン–ビニリデン互変異性

一方、適切な金属錯体の存在下では安定な金属ビニリデン錯体が形成されるため、互変異性の平衡はビニリデン側に傾く²⁵。また、このビニリデン錯体は有用な合成中間体であり、これまでに求核付加反応、原子移動反応、ペリ環状反応、転位挿入反応などの変換反応に利用されてきた²⁶ (Scheme 1-14)。

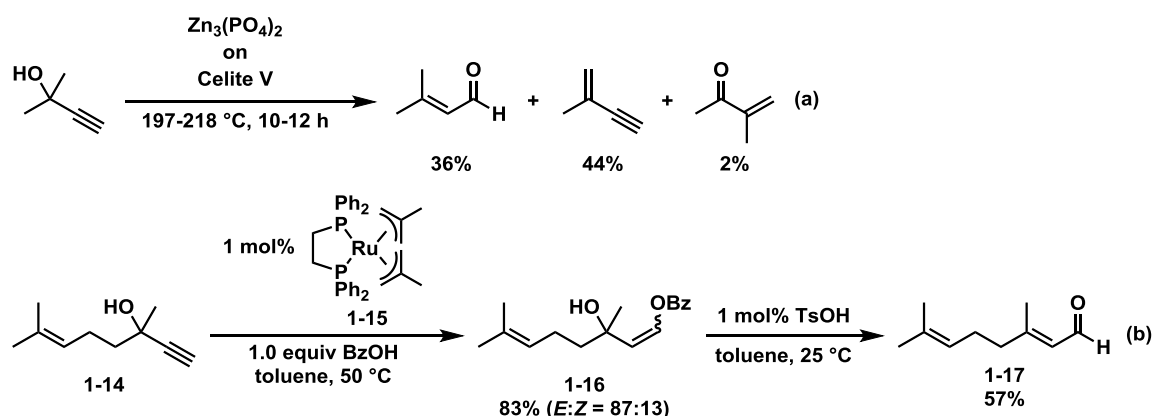


Scheme 1-14 金属ビニリデン錯体の反応

ビニリデン錯体への求核付加反応の例として、これまでに炭素求核剤²⁷、アミン類²⁸、チオール²⁹、エポキシド³⁰、カルボニル酸素³¹、カルボン酸³²、水³³、アルコール³⁴、ホスフィン³⁵などとの反応が知られている。以下にいくつかの例を紹介する。

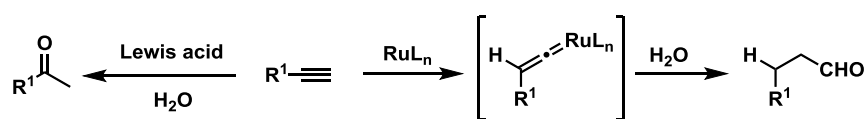
プロパルギルアルコールを Lewis 酸存在下、強熱条件に付すと Meyer–Schuster 転位が

進行し、 α, β -不飽和アルデヒドが合成できることが知られている³⁶ (Scheme 1-15a)。しかし、この方法ではエニンおよび α, β -不飽和ケトンが副生する問題がある。一方 Dixneuf らは、ビニリデン錯体への求核付加反応を利用することで、同様の変換反応をより穏和な条件で行う手法を開発した。具体的には、Ru 触媒 **1-15** の存在下、プロパルギルアルコール誘導体 **1-14** と安息香酸との *anti*-Markovnikov 求核付加反応によりエノールエステル **1-16** を得た後、触媒量の TsOH で処理することにより α, β -不飽和アルデヒド **1-17** が選択的に合成できることを見出している^{32a} (Scheme 1-15b)。

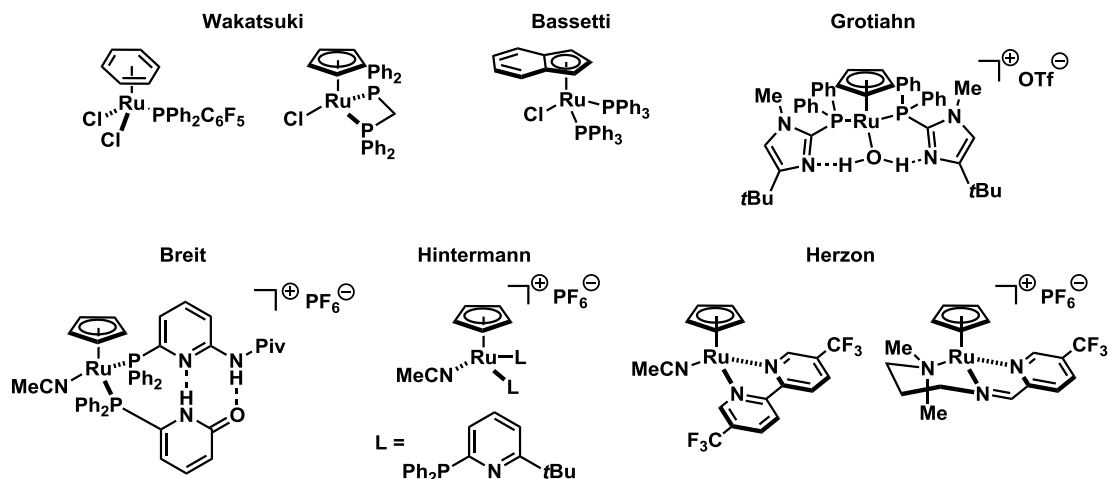


Scheme 1-15 プロパルギルアルコールからの α, β -不飽和アルデヒドの合成

同様に、ビニリデン錯体への水の求核付加反応は *anti*-Markovnikov 型で進行し、アルデヒドが得られる。古典的には、末端アルキンのアルデヒドへの変換は、ヒドロホウ素化/酸化によって達成されてきたが、本手法は 1 段階反応であることに加え、100%の原子効率で進行する。また、本反応は Lewis 酸存在下でのアルキンの Markovnikov 型水和反応によるケトン合成法と相補的に用いることができる³⁷ (Scheme 1-16)。

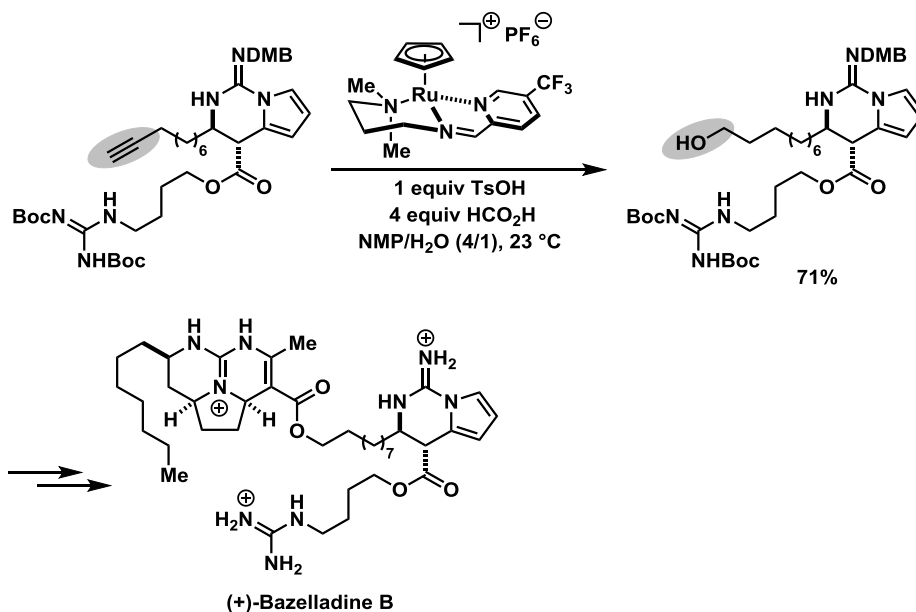


Ru(II) Catalysts for *anti*-Markovnikov alkyne hydration



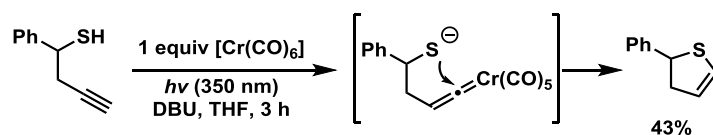
Scheme 1-16 末端アルキンの水和反応

この反応は、アレーン配位子もしくは Cp 配位子をもつハーフサンドイッチ型のルテニウム錯体とホスフィンもしくはピリジン系配位子の組み合わせを触媒として用いることで達成される。特に、2015 年に Herzon らによって見出された CpRu⁺錯体と 5,5'-bis(trifluoromethyl)-2,2'-bipyridine の組み合わせを触媒とする条件では、室温でも反応が進行することに加え、高い官能基受容性を有する^{33g}。また、この報告の後に彼らは、*N,N,N*-三座配位子を備えた CpRu⁺触媒を用い、ギ酸を還元剤に用いることで、*anti*-Markovnikov 型水和反応によるアルデヒド形成に引き続くアルデヒドの還元をワンポットで行い、第一級アルコールを合成する手法を開発した³⁸。先に述べた反応と同様に、この反応も高い官能基受容性を有することから、全合成の合成終盤でも用いることが可能である。実際、この反応は後に抗 HIV 活性をもつアルカロイドである (+)-Bazelladine B の合成において利用された³⁹ (**Scheme 1-17**)。



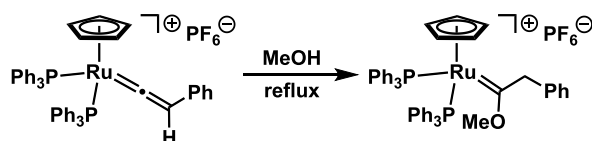
Scheme 1-17 アルキンのワンポット *anti*-Markovnikov 型水和/還元反応による第一級アルコール合成法を活用した(+)-Bazellidine B の全合成

一方、これまでに述べてきた例に比べ、硫黄求核剤を用いる研究は殆どなされておらず、化学量論量の $\text{Cr}(\text{CO})_6$ を用いるホモプロパルギルチオール（HPA）の環化異性化反応が一例知られているのみである²⁹ (**Scheme 1-18**)。触媒反応が達成されていない理由として、チオールが金属触媒に強く配位し、触媒を不活性化することが考えられる。



Scheme 1-18 ホモプロパルギルチオールの環化異性化反応

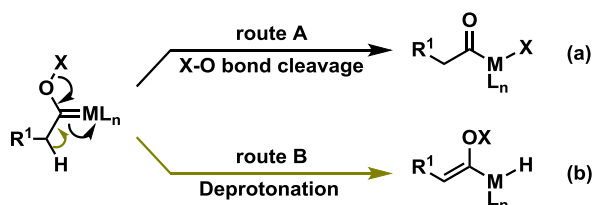
また、ビニリデン錯体に対しアルコールを作用させると触媒的な求核付加反応は進行せず、代わりに Fischer カルベン錯体が単離されることが報告されている^{34a} (**Scheme 1-19**)。



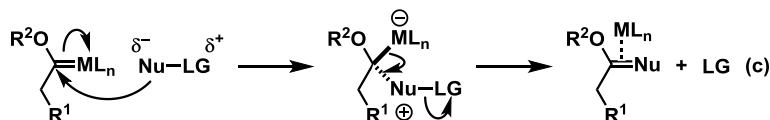
Scheme 1-19 CpRu ビニリデン錯体への MeOH の付加反応

そこで、Fischer カルベン錯体の生成による触媒反応の停止を防ぐため、いくつかの解決策が見出されてきた。1つ目が、カルベン錯体をアシル錯体もしくはビニル錯体へと異性化させる戦略である (Scheme 1-20a, b)。2つ目が、脱離基を備えた求核剤を作用させることによる原子移動反応の利用である (Scheme 1-20c)。主にこれら2つの戦略によってアルコールの求核付加反応は達成されてきた。また、これらに関連する戦略として、Nishibayashi らは Ru 二核触媒の存在下、プロパルギルアルコールの脱水反応により生じるアレニリデン錯体を用い、アルコールの求核置換反応を達成している^{3,4e} (Scheme 1-20d)。すなわち、アルコールの求核攻撃はアレニリデン γ 位選択的に進行するため、安定なアルコキシカルベン錯体を経由しないことから、求核置換反応が進行する。

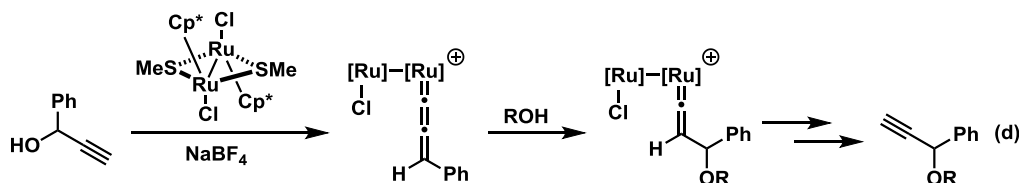
Strategy 1: Isomerization of carbene complexes



Strategy 2: Atom transfer to carbene carbons

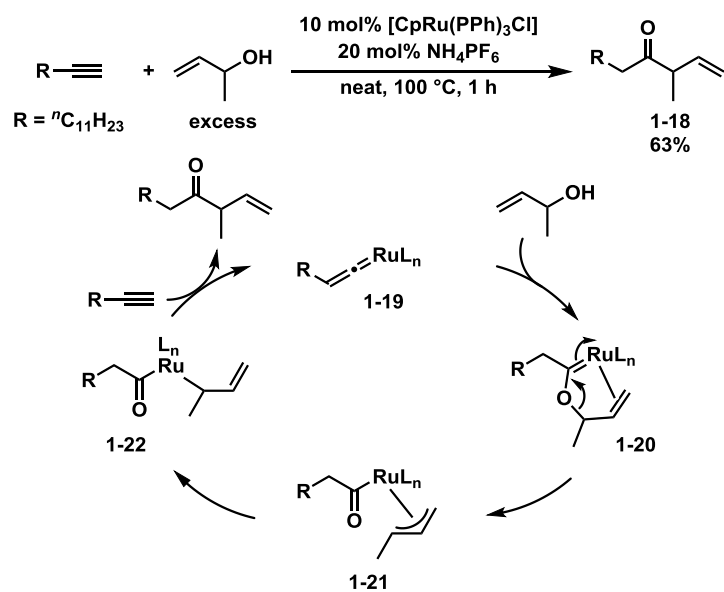


Strategy 3: Use of allenylidene

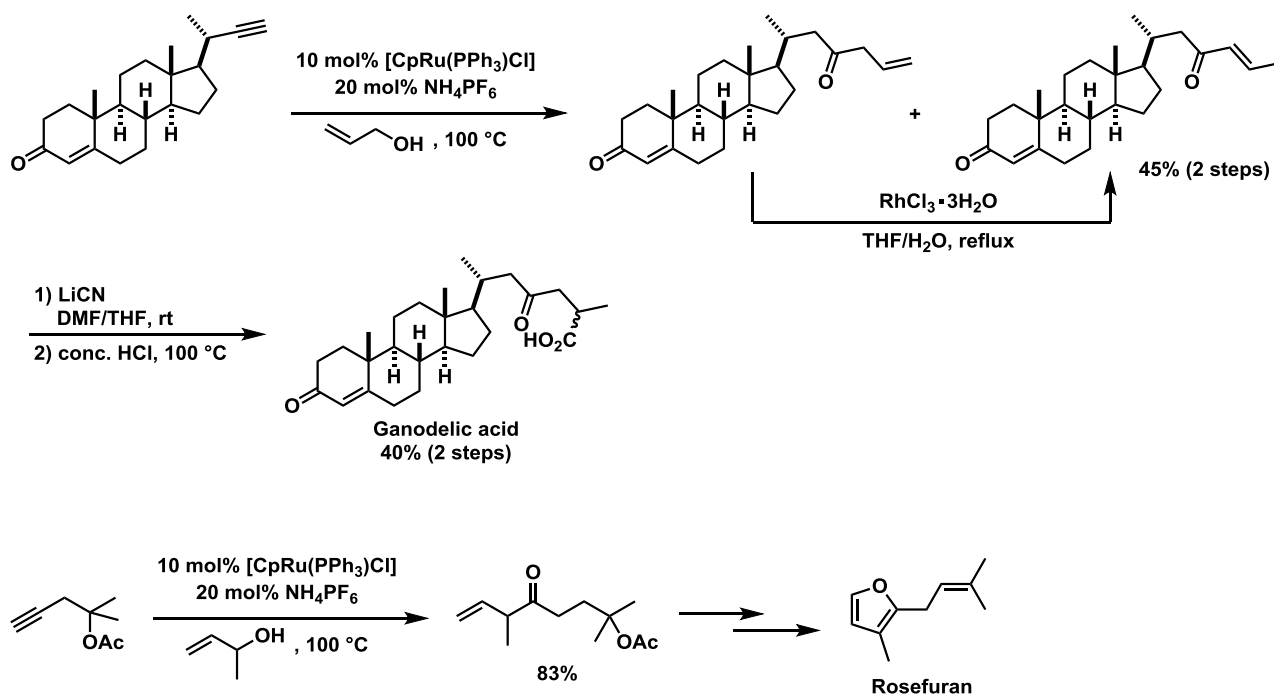


Scheme 1-20 カルベン錯体へのアルコールの求核付加反応の触媒化戦略

Scheme 1-20a, b の具体例を以下に示す。Trost らはアリルアルコールを用いることでこの付加反応が触媒的に進行し、 β,γ -不飽和ケトン **1-18** が得られることを見出した^{3,4b} (Scheme 1-21)。本反応の機構は以下のように提唱されている。まず、ビニリデン錯体 **1-19** へのアリルアルコールの付加反応によりカルベン錯体 **1-20** が形成する。引き続きアリル位 C-O 結合の開裂により、 π -アリル錯体 **1-21** が生じる。その後、 σ -アリル錯体 **1-22** からの還元的脱離により **1-18** が生成する。また、この β,γ -不飽和ケトン合成法は Ganoderic acid⁴⁰ や Rosefuran⁴¹ の合成にも利用されている (Scheme 1-22)。

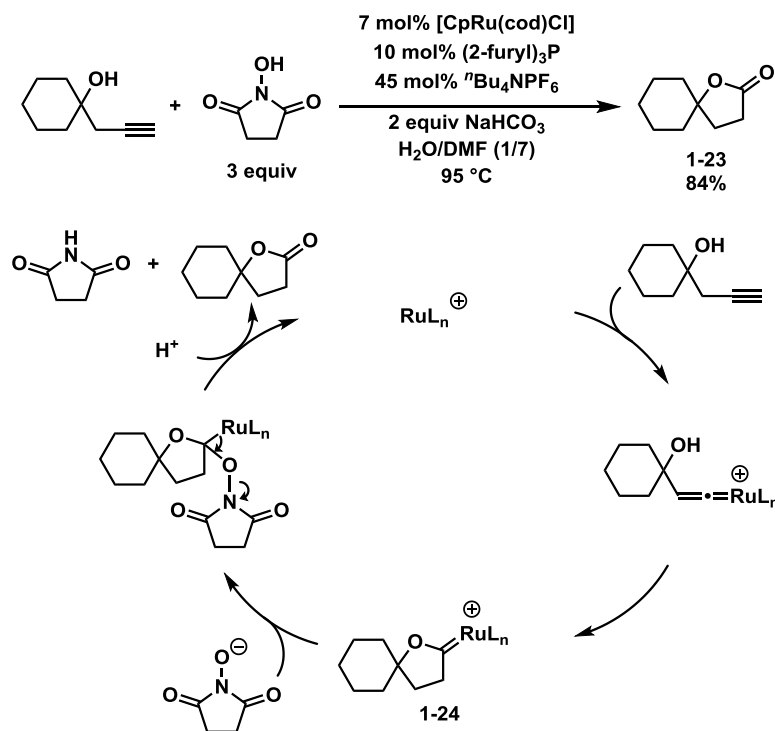


Scheme 1-21 アルキンとアリルアルコールの触媒的クロスカップリング反応



Scheme 1-22 Ru 触媒を用いる β,γ -不飽和ケトン合成を鍵とする Ganodelic acid および Rosefuran の合成

更に彼らは、*N*-ヒドロキシスクシンイミドを酸素供与体とするホモプロパルギルアルコールの触媒的分子内ヒドロアルコキシ化/酸化反応により γ -ラクトン **1-23** を合成する手法を開発した^{3,4c} (**Scheme 1-23**)。この反応では、*N*-ヒドロキシスクシンイミドがオキソカルベン中間体 **1-24** を酸化することにより触媒反応が進行する。

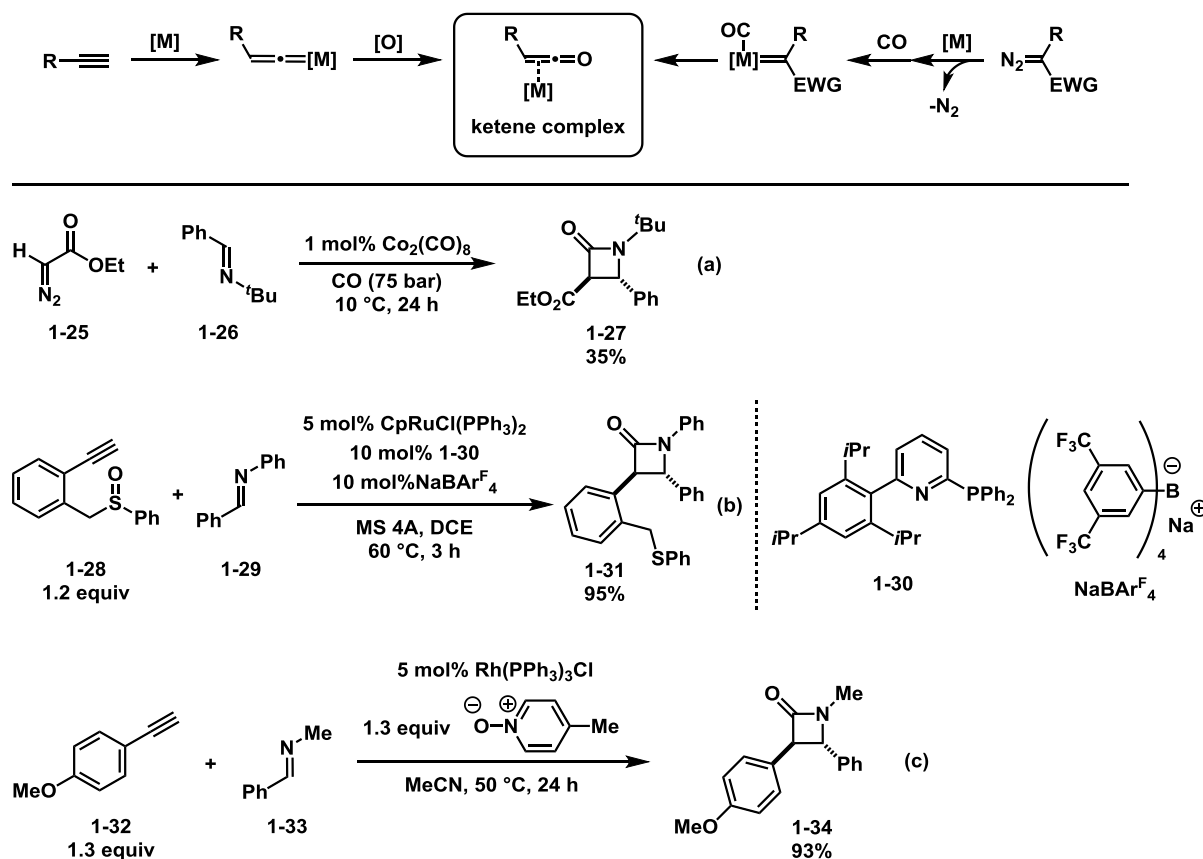


Scheme 1-23 ホモプロパルギルアルコールの酸素移動環化反応によるラクトン合成

更に、ビニリデン錯体への直接的な酸素移動反応により、ケテン錯体が合成できることが Zhang および Lee らそれぞれのグループから見出された。従来、ケテン錯体はジアゾエステルから形成したカルベン錯体に対し、一酸化炭素を転位挿入することで合成されていた。例えば Ungváryi らは、Co₂(CO)₈触媒の存在下、ジアゾエステル **1-25** とイミン **1-26** を一酸化炭素雰囲気下で反応させ、 β -ラクタム **1-27** を 35% 収率で得ている^{4,2} (**Scheme 1-24a**)。しかし、この反応では潜在的な爆発性を有するジアゾエステルが基質であることに加え、猛毒の一酸化炭素を高圧条件で使用する必要があるという問題があった。それに対し、ビニリデンへの酸素移動によるケテン合成では、毒性の低いスルホキシドや *N*-オキシドを酸化剤として用い、入手容易なアルキン基質から同様のケテン錯体を合成できるため、安全性が高く汎用的な手法であるといえる。

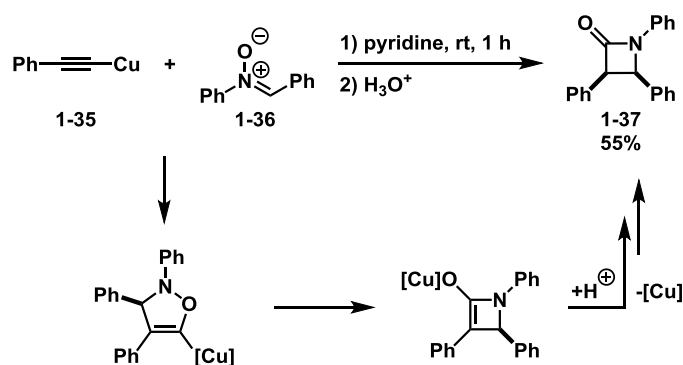
この触媒反応は Zhang らによって初めて達成された。彼らは CpRuCl(PPh₃)₂, *P*, *N*-リガンド **1-30** および NaBAr^F₄ の組み合わせを触媒とし、スルホキシドとフェニルアセチレ

ンが連結された基質 **1-28** を DCE 中 60 °C の条件で反応させることで分子内酸素移動反応によりケテン錯体が生じ、続くイミン **1-29** との[2+2]環化付加反応により β -ラクタム **1-31** を 95%収率で得ている⁴³ (Scheme 1-24b)。また、Lee らは Wilkinson 触媒存在下、アリールアセチレンとピコリン-*N*-オキシドを反応させると分子間でのビニリデン錯体への酸素移動反応が進行し、イミン **1-33** との環化付加反応により同様の β -ラクタム **1-34** が高収率で得られることを見出している⁴⁴ (Scheme 1-24c)。



Scheme 1-24 ケテン錯体とイミンの[2+2]環化付加反応による β -ラクタム合成

また、上記の反応で得られる β -ラクタムは *trans* 体である⁴⁵。この結果は、Cu アセチリド **1-35** とニトロソ **1-36** を用いる環化付加反応 (Kinugasa 反応) で *cis* 体の β -ラクタム **1-37** が選択的に得られるという結果と対照的である⁴⁶ (Scheme 1-25)。



Scheme 1-25 Kinugasa 反応

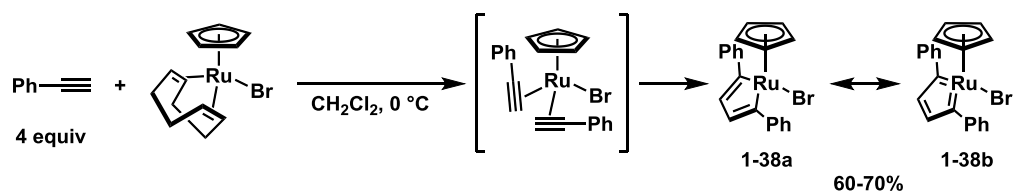
以上の通り、本節ではビニリデン錯体への *anti*-Markovnikov 型の求核付加反応、および原子移動反応を活用することにより、既存の変換反応では達成の困難であった官能基修飾や骨格変換が可能になることを示した。更に、従来法とは異なる立体選択性が発現する反応例についても併せて紹介した。

第 1-6 節 ルテナシクロペンタトリエンの合成と反応

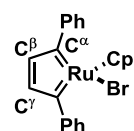
これまでに述べてきたとおり、金属カルベン錯体は、カルベン炭素上の二官能基化反応や、炭素-ヘテロ原子二重結合の形成に用いられてきた。一方で、アルキン二分子と Cp' Ru 触媒との酸化的環化によって形成されるルテナシクロペンタトリエンは、それらとは一線を画す反応性を示す。本節では、ルテナシクロペンタトリエンの合成およびその特性を活かした有機合成への応用例について述べる。

1986 年、Singleton らは二分子のフェニルアセチレンと CpRuBr(cod) との酸化的環化により、ルテナサイクル **1-38** が得られることを世界で初めて報告した⁴⁷ (**Scheme 1-26**)。

この時、XRD 測定の結果より、Ru-C の結合長は 1.942 Å であることが確認されている。これはルテナシクロペンタジエン錯体の Ru-C 結合長 (2.059 Å) に比べて短く、むしろルテニウムビニリデン錯体の Ru-C の結合長 (1.884 Å) に類似している^{48,49}。また、¹³C NMR 測定においては、 α -炭素のシグナルが低磁場に観測されている ($\delta = 271.1$ ppm)。これらの事実は、ルテナサイクルの共鳴構造の寄与はルテナシクロペンタジエン構造 **1-38a** よりもルテナシクロペンタトリエン構造 **1-38b** の方が大きいことを示している。つまり、**1-38** はビスカルベン性を有する化学種であり、このユニークな構造に立脚した反応開発が当研究室をはじめとした世界中の研究グループで行われてきた。

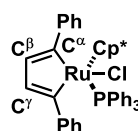


Ruthenacyclopentatriene



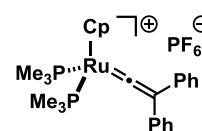
Ru-C^α: 1.942 Å
 C^α-C^β: 1.403 Å
 C^β-C^γ: 1.377 Å

Ruthenacyclopentadiene



Ru-C^α: 2.059 Å
 C^α-C^β: 1.338 Å
 C^β-C^γ: 1.414 Å

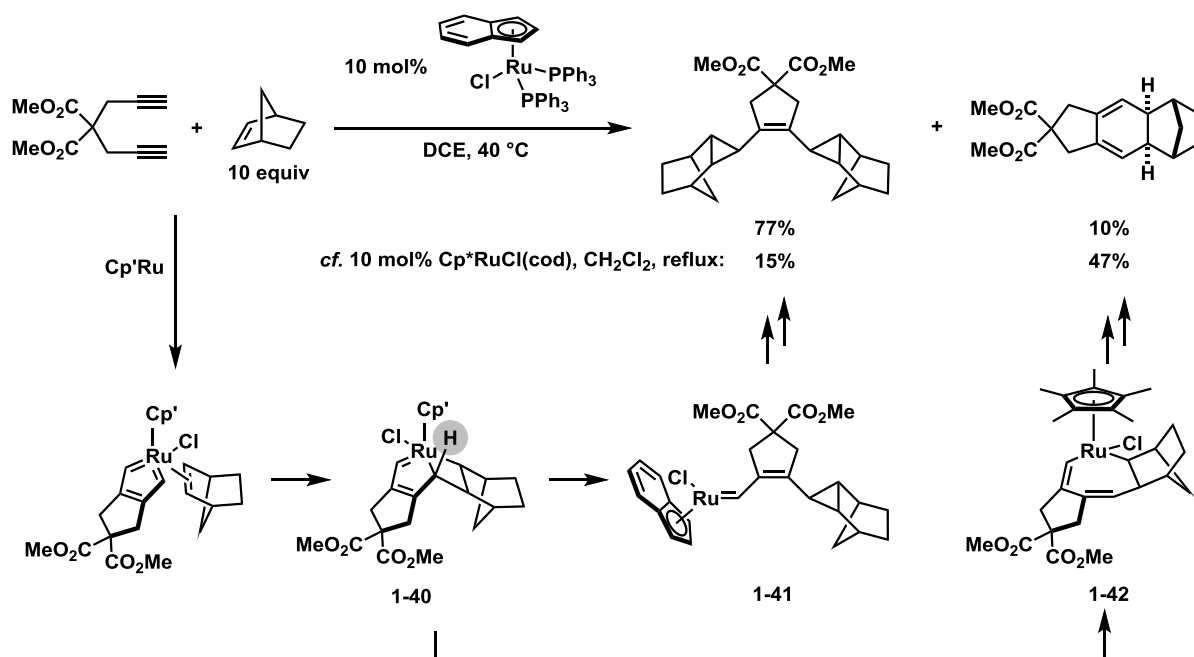
Ruthenium vinylidene complex



Ru-C: 1.884 Å

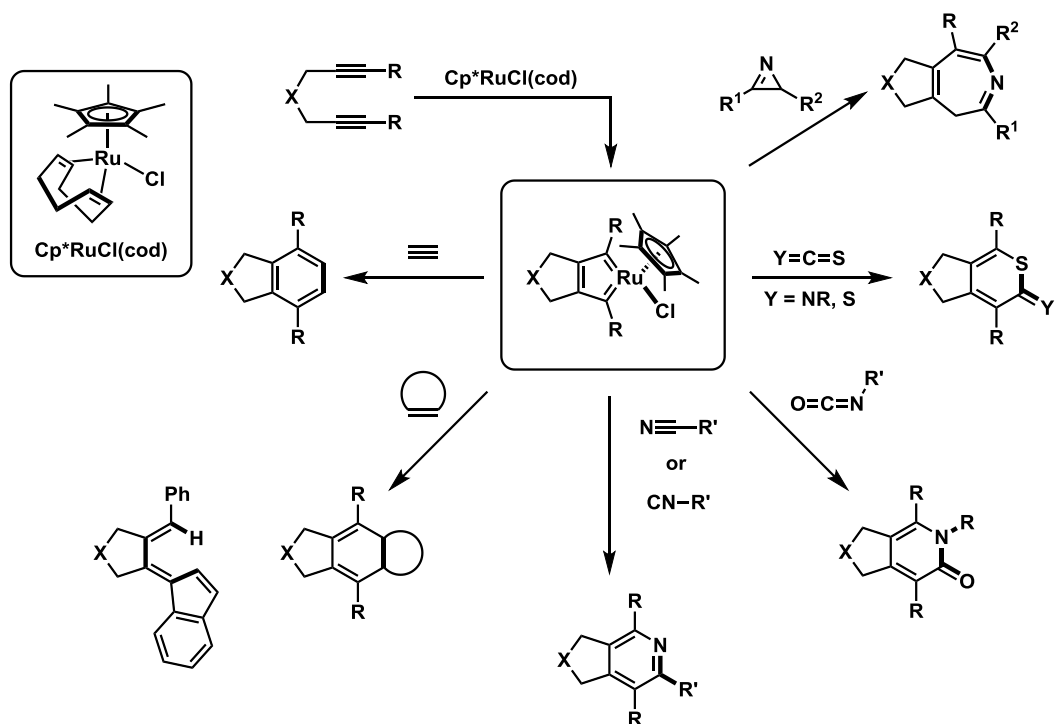
Scheme 1-26 ルテナシクロペンタトリエンの合成と X 線結晶構造解析

ルテナシクロペンタトリエンのビスカルベン性を端的に示す例として、Yamamoto らの報告した 1,6-ジインの二重シクロプロパン化反応が挙げられる。彼らはインデニル配位子をもつルテニウム触媒の存在下、1,6-ジインに対しノルボルネンを作用させることで、シクロペンテンを間に挟んだ二重シクロプロパン化体が 77% 収率で得られると共に、シクロヘキサジエンが 10% 収率で得られることを報告している⁵⁰ (**Scheme 1-27**)。興味深いことに、Cp*₂RuCl(cod) を触媒とすると生成物選択性が逆転し、シクロヘキサジエンが主生成物となる。後の機構解析の結果より、この反応の選択性は Cp 配位子の立体効果および電子効果により制御されることが明らかとなった⁵¹。すなわち、嵩が小さく、かつ η⁵ から η³ へのハプトトロピックシフトが可能のために電子供与性の低いインデン配位子を用いた場合には **1-40** からの還元的脱離が促進されるため、カルベン錯体 **1-41** の生成が優先する。その結果、二重シクロプロパン化体が主生成物として得られる。一方、嵩高い Cp*₂配位子を用いると、**1-40** の橋頭位プロトンと Cp*₂配位子の間で立体反発が生じることに加え、Cp*₂配位子の高い電子供与性により高酸化数(IV)の中間体が安定化されるため、**1-42** の生成が優先する。そのため、シクロヘキサジエンが主生成物として得られる。



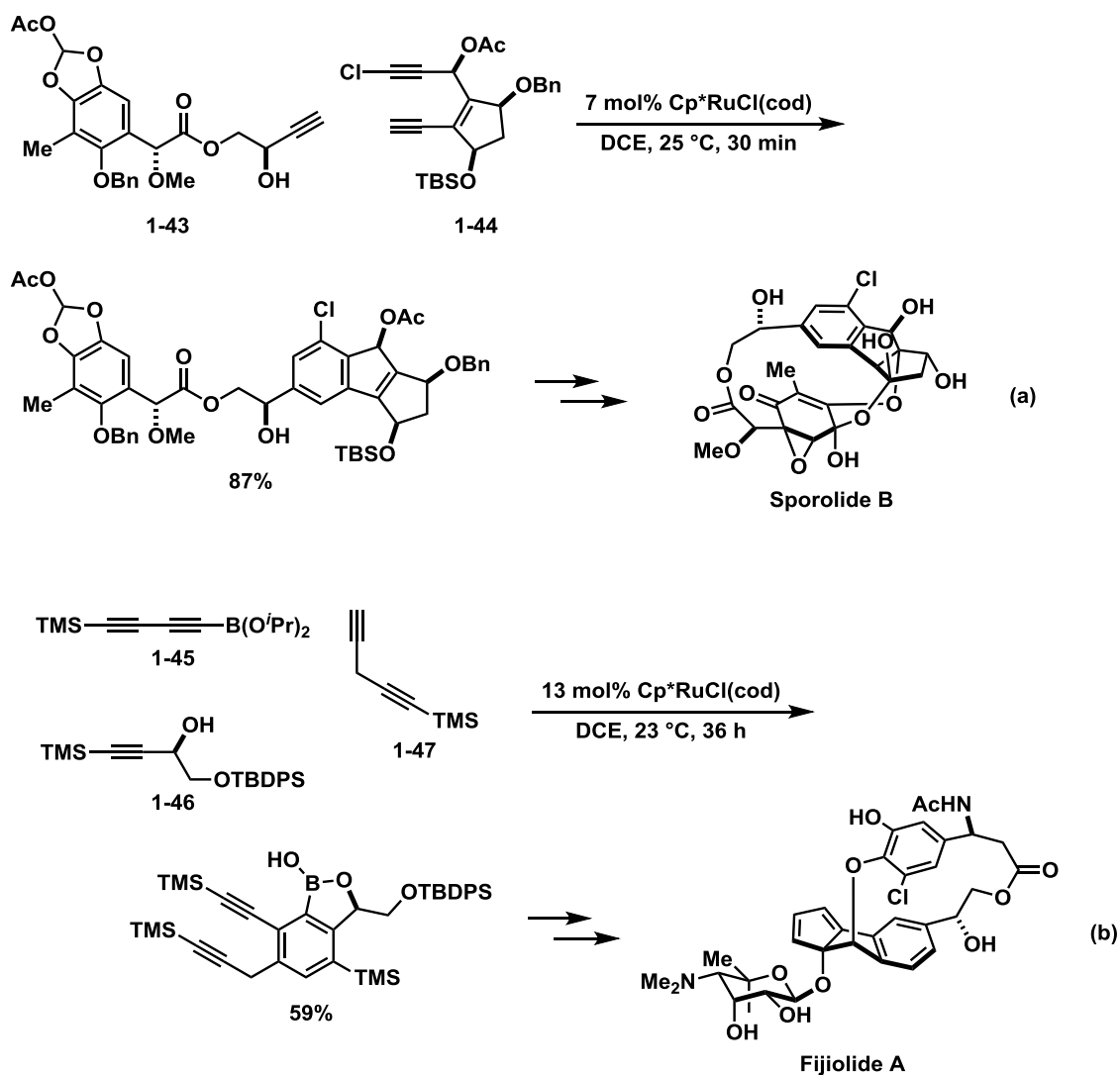
Scheme 1-27 1,6-ジエンとノルボルネンとの反応による二重シクロプロパン化体およびシクロヘキサジエンの生成物選択性

上記の例からも分かる通り、ルテナシクロペンタトリエンの反応性は、用いるシクロペンタジエニル配位子の種類によって制御することができる。特にその中でも、Cp*RuCl(cod)触媒を用いるジエンと不飽和分子との[2+2+n]環化付加反応による縮環骨格の構築反応は、Yamamoto らを筆頭に詳細な研究がなされてきた^{5,2} (Scheme 1-28)。具体的には、アルキンとの反応ではベンゼン環が構築される^{5,3}。アルケンとの反応ではシクロヘキサジエン誘導体が見られる。しかし最近、アリール末端置換基として *o*-スチリル基を有する 1,5,10-エンジイン基質を用いた場合にのみ、オレフィンの交差型挿入が進行し、インデン誘導体が見出された^{5,4}。また、ヘテロ原子を含む不飽和分子を基質とすることで、6員環複素環の合成を行うことができる^{5,5}。更に、Wan らは 2*H*-アジリンとの[2+2+3]環化反応により、縮環アゼピンが合成できることを見出した^{5,6}。



Scheme 1-28 ルテナシクロペンタトリエンを中間体とする[2+2+n]環化付加反応

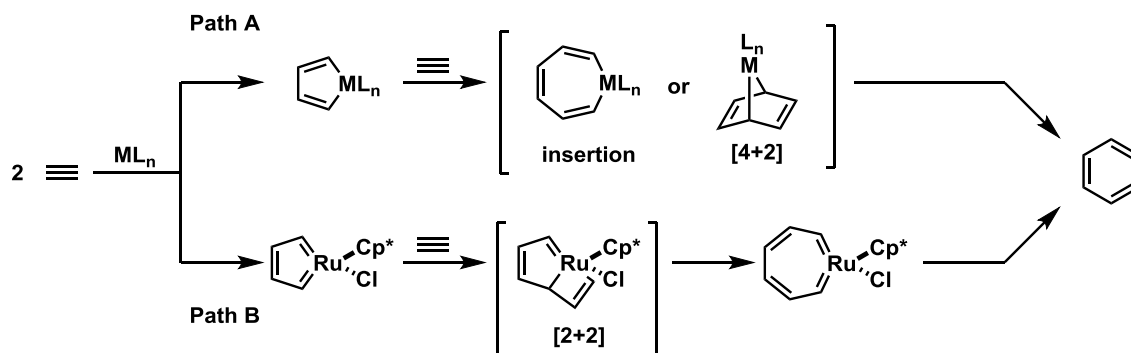
これら一連の反応は、中性条件で進行することから高い官能基受容性を有するため、天然物合成にも利用される。例えば、Nicolaou らの Sporolide B の合成では、プロパルギルアルコール **1-43** とクロロアルキン **1-44** との環化三量化反応によるクロロベンゼン骨格の構築に用いられている⁵⁷ (**Scheme 1-29a**)。また Cramer らは、アルキニルボロン酸エステル **1-45**、プロパルギルアルコール **1-46** および 1,4-ジイン **1-47** の三成分環化三量化反応により、Fijioride A 合成の鍵中間体となる多置換ボラフタリドを合成している^{53d, 58} (**Scheme 1-29b**)。



Scheme 1-29 Ru 触媒を用いる[2+2+2]環化反応を利用した天然物合成

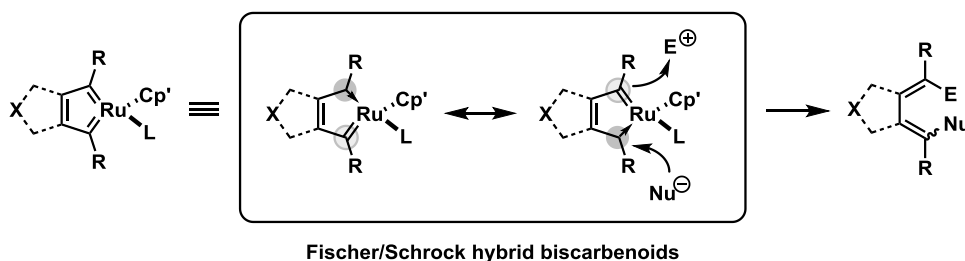
また、中性ルテナサイクル中間体を経由する[2+2+2]環化付加反応は、その他の遷移金属触媒を用いる場合とは反応機構が異なることが知られている。Reppe らによるニッケル触媒を用いるアルキンの環化多量化反応の報告^{5,9}を皮切りに、アルキンの環化三量化によるベンゼン環構築反応は様々な遷移金属触媒を用いて達成されてきた⁶⁰。メタラシクロペンタジエン中間体を経由する場合、環化三量化はメタラサイクルへの挿入反応、もしくは[4+2]環化付加を経て進行するといわれている (Scheme 1-30, path A)。これは、Wakatsuki, Albright および Solá らのグループによる DFT 計算によって確認されている⁶¹。一方、ルテナシクロペンタトリエン経由の反応は、[2+2]環化付加によるルテナビシクロ[3. 2. 0]ヘプタトリエンの生成に続く環拡大により、ルテナシクロヘプタテトラエンが生成し、還元的脱離によってベンゼン環が形成する (Scheme 1-30, path B)。

この経路は、Yamamoto および Kirchner らのグループによる DFT 計算により確認されている^{53b, 62}。



Scheme 1-30 アルキンの[2+2+2]環化反応の経路

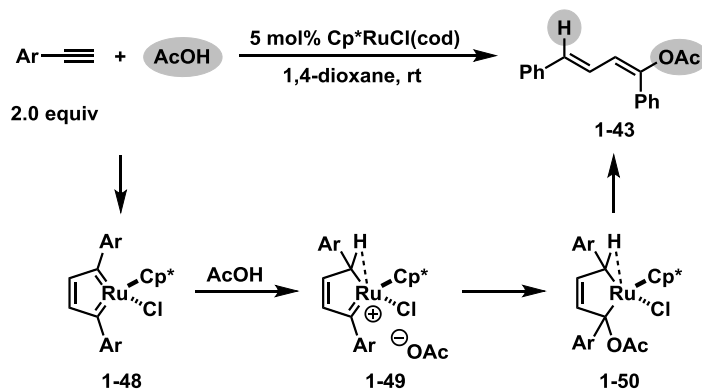
また、ルテナシクロペンタトリエンは Fischer カルベン錯体と Schrock カルベン錯体が共鳴したハイブリッド型のビスカルベン錯体であるため、一方のカルベン炭素に求電子置換反応が進行すると、もう一方のカルベン炭素には求核置換反応が進行し、二官能基化されたジエンが得られることが知られている (**Scheme 1-31**)。



Scheme 1-31 ルテナサイクルへの二官能基化反応によるジエン合成

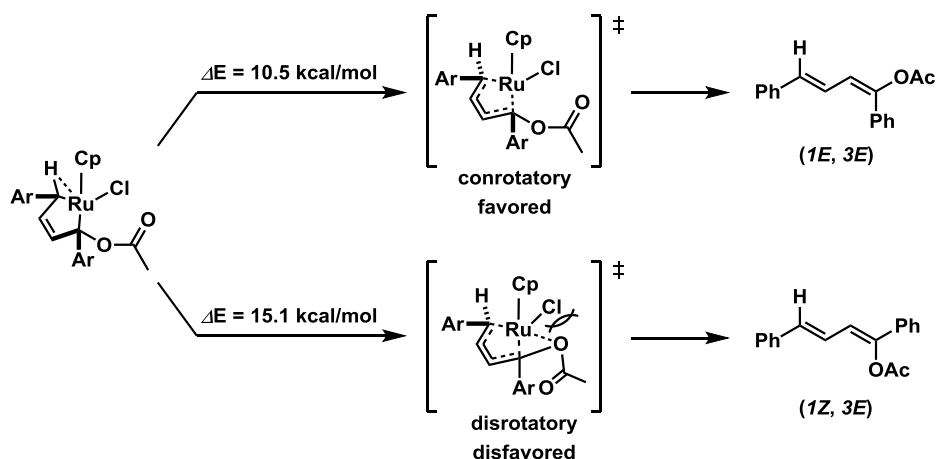
例えば Dixneuf らは $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ 触媒の存在下、種々のアリールアセチレン二分子とカルボン酸とのカップリング反応により、(1*E*, 3*E*)-ジエニルエステルが高立体選択的に得られることを見出した⁶³ (**Scheme 1-32**)。この反応の発見当初、彼らは中性ルテナサイクル **1-48** が本反応の鍵中間体であることを提唱してはいたものの、それを示す直接的な証拠は得られていなかった。しかしこの報告の後、彼らは中性ルテナサイクル **1-48** と酢酸との化学量論反応により **1-43** が得られることを確認している。彼らはその他にもいくつかの検証実験および DFT 計算を行い、その結果に基づき本反応の機構を提唱している。すなわち、まず **1-48** のプロトン化によるカチオン性ルテナシクロペンタジ

エン **1-49** が形成する。この中間体 **1-49** は、付加したプロトンとルテニウムとのアグスティック相互作用により安定化されている。続いて、アセートイオンの付加によりルテナシクロペンテン **1-50** が形成される。これが開環することによりジエンルエステル **1-43** が得られる。



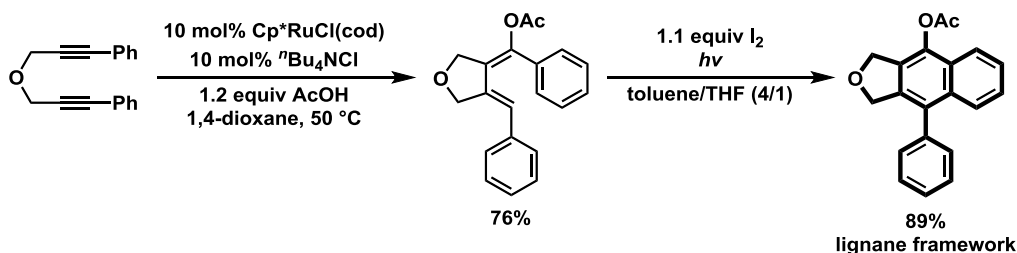
Scheme 1-32 ルテナサイクルのヒドロカルボキシ化反応によるジエンルエステル合成

しかしこの際、本反応において(*1E*, *3E*)体のみが選択的に得られる要因は明らかにされていなかった。そこでこの要因を明らかにするべく、Yamamoto は本反応の DFT 計算を行った。その結果、ルテニウム上の塩素配位子とアセートとの静電反発によりルテナシクロペンテンの開環方向が制御され、高い生成物選択性が発現することを突き止めた^{64a} (**Scheme 1-33**)。



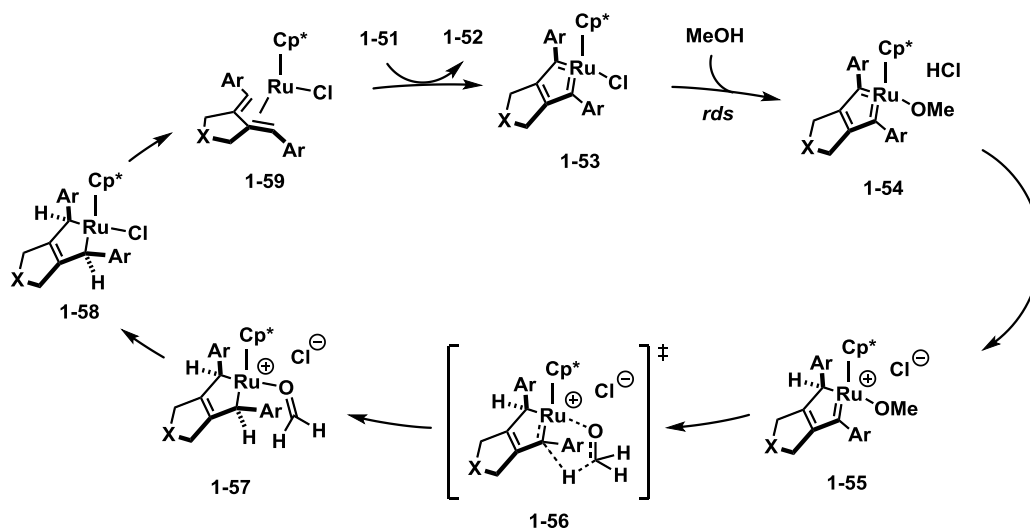
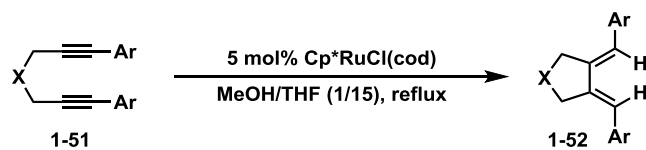
Scheme 1-33 ルテナシクロペンテンの開環の活性化エネルギー

実際に、Yamamoto らは 1,6-ジインを基質として同様のヒドロカルボキシ化反応を行う際、塩素イオン源として $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ を添加することにより、所望のジエニルエステルが高い立体選択性で得られることを確認している。また、彼らは本反応の合成化学的応用として、得られたジエニルエステルを光環化芳香族化反応することにより、リグナン骨格を構築するプロセスの開発に成功している^{6,4b} (Scheme 1-34)。



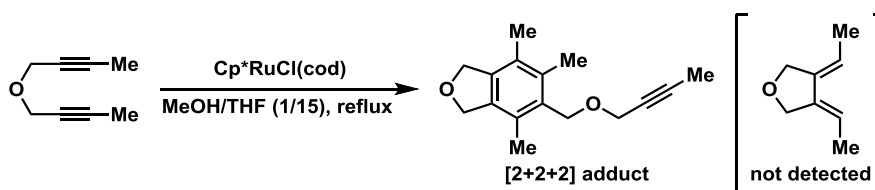
Scheme 1-34 1,6-ジインのヒドロカルボキシ化/光閉環反応によるリグナン骨格構築

また、Yamashita らは MeOH を水素供与体に用い、アリール末端置換基をもつ 1,6-ジイン **1-51** の水素移動型還元環化反応により、エキソジエン **1-52** を合成する手法を開発した^{6,5} (Scheme 1-35)。また、検証実験および DFT 計算の結果に基づき、本反応の機構は以下の通りであると推定されている。まず、ルテナサイクル **1-53** とメタノールとの配位子交換により **1-54** が生成し、続くプロトン化で求電子的に活性化されたカルベン錯体 **1-55** が生じる。その後、5員環遷移状態 **1-56** を経てメトキシ配位子からのヒドリド移動が進行し、**1-57** が生じる。その後、ホルムアルデヒドと塩素配位子の交換に続く逆旋的開環によりジエン錯体 **1-59** が生成する。最後にジインとの配位子交換により触媒サイクルが完結する。



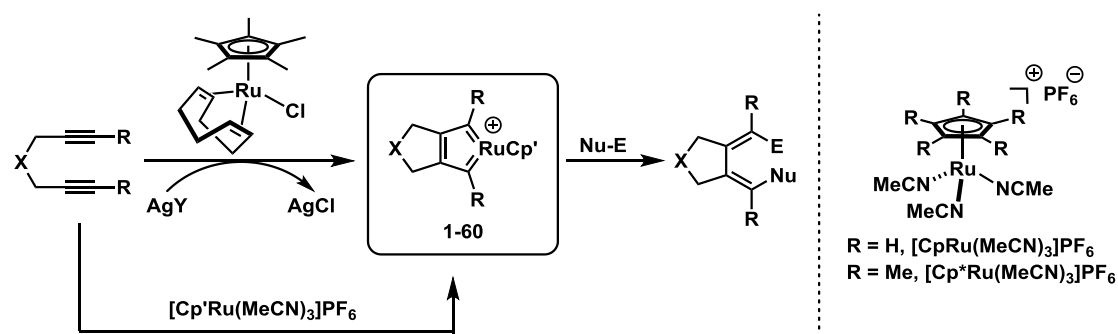
Scheme 1-35 MeOH を水素供与体とするジインの水素移動型還元環化反応

この反応の律速段階は塩素とメトキシの配位子交換の段階 (**1-53**→**1-54**)である。そのため、[2+2+2]環化反応の早いアルキル末端置換基をもつジインは本反応に適用することができない (**Scheme 1-36**)。この様に、Cp*RuCl(cod)から形成される中性ルテナサイクルを用いてジインの二官能基化を行う際は[2+2+2]環化反応の競合が問題となる。



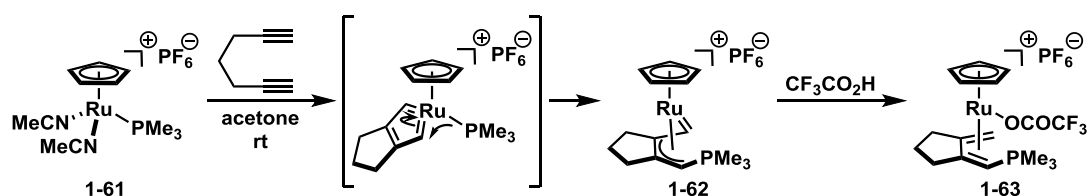
Scheme 1-36 エキソジエン合成に適用できない基質

[2+2+2]環化反応は、カチオン性ルテナサイクル **1-60** を中間体とすることにより抑制できる。**1-60** は2通りの手法で発生させることができる。1つ目は、Cp*RuCl(cod)と銀塩を組み合わせることで、Ru 錯体の塩素配位子を AgCl の形で取り除く手法である。2つ目は、Cp'Ru⁺錯体をルテナサイクル前駆体として用いる手法である。特に、[Cp'Ru(MeCN)₃]PF₆がルテナサイクル前駆体として汎用される (**Scheme 1-37**)。



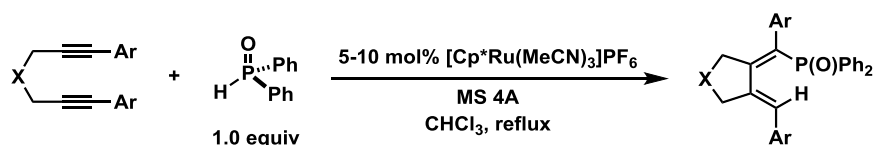
Scheme 1-37 カチオン性ルテナサイクルの発生法

CpRu⁺触媒を用いるジエンの二官能基化反応は Kirchner らによって初めて達成された。彼らは、[CpRu(PMe₃)(MeCN)₂]PF₆ **1-61** が種々の末端アルキンおよび 1,6-ヘプタジインと付加反応を起こし、 π -アリルカルベン錯体 **1-62** を生じることを報告した。更に、得られた錯体にトリフルオロ酢酸を作用させ、カルベン炭素をプロトン化し、ジエン錯体 **1-63** へと変換することにも成功している⁶⁶ (Scheme 1-38)。その後の単離したルテナサイクルとの反応により同一の π -アリルカルベン錯体が合成できるという実験事実および理論計算の結果から、本反応はルテナサイクルのカルベン炭素へのホスフィン配位子の付加により進行することが明らかになった⁶⁷。また、NHC 配位子を有するルテナサイクルでも同様の反応が進行することが知られている⁶⁸。



Scheme 1-38 ルテナサイクルへのホスフィンの付加による π -アリルカルベン錯体形成

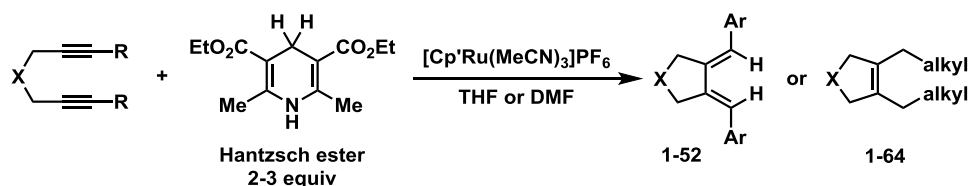
上記のホスフィン配位子のルテナサイクルへの付加は化学量論反応であるのと対照的に、Yamamoto らは[Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ の存在下、ジフェニルホスフィンオキドを用いることで、アルキン末端にアリール基をもつ 1,6-ジエンの環化ヒドロホスホリル化が触媒的に進行することを報告している⁶⁹ (Scheme 1-39)。



Scheme 1-39 カチオン性 Ru 触媒を用いる 1,6-ジインヒドロホスホリル化反応

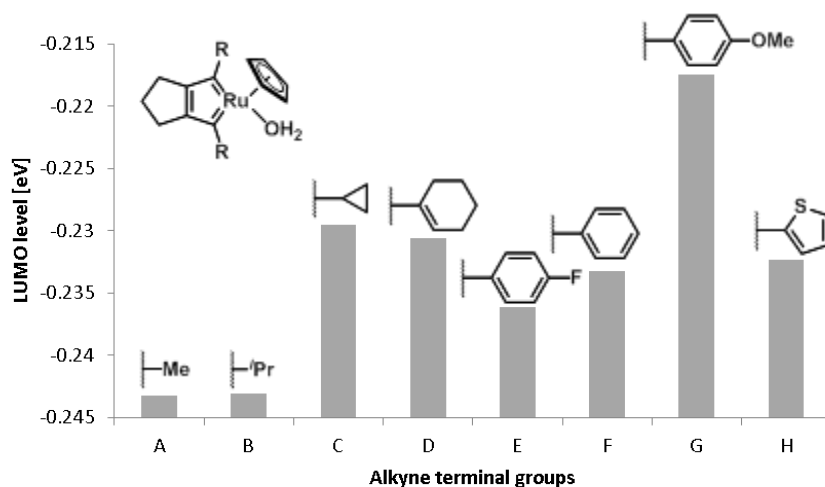
上記の他にも、触媒的なアルキンの環化/ヒドロ官能基化は数例報告されている。

Yamamoto らは、 $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ 触媒の存在下、Hantzsch エステルを水素供与体とする 1,6-ジインの水素移動型還元環化反応を開発している⁷⁰ (**Scheme 1-40**)。本反応では、先述の MeOH を水素供与体とするエキソジエン合成法と同様に、アリール末端置換基をもつ 1,6-ジインに対して幅広い基質一般性を有しており、所望のエキソジエンを概ね高収率で得ている。一方、アルキル末端置換基をもつジインに対して本反応を適用するとエキソジエンが更に水素化されたアルケン **1-64** を選択的に得ている。



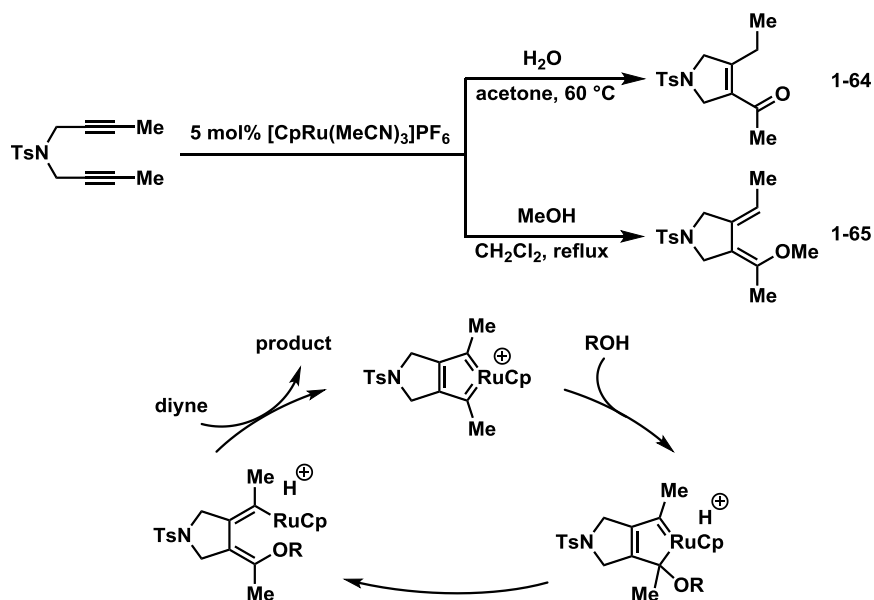
Scheme 1-40 Hantzsch エステルを用いるジインの水素移動型還元環化反応

また、彼らはこの反応の生成物選択性を説明するため、DFT 計算によりアルキン末端置換基がルテナサイクルの LUMO 準位に与える影響について見積もっている (**Scheme 1-41**)。その結果、Me および ^tPr 基をもつルテナサイクルはアリール基をもつルテナサイクルよりも LUMO 準位が低いことが明らかとなった。つまりアルキル置換ルテナサイクルは求電子性が高いため、二重還元が進行したものと考えられる。



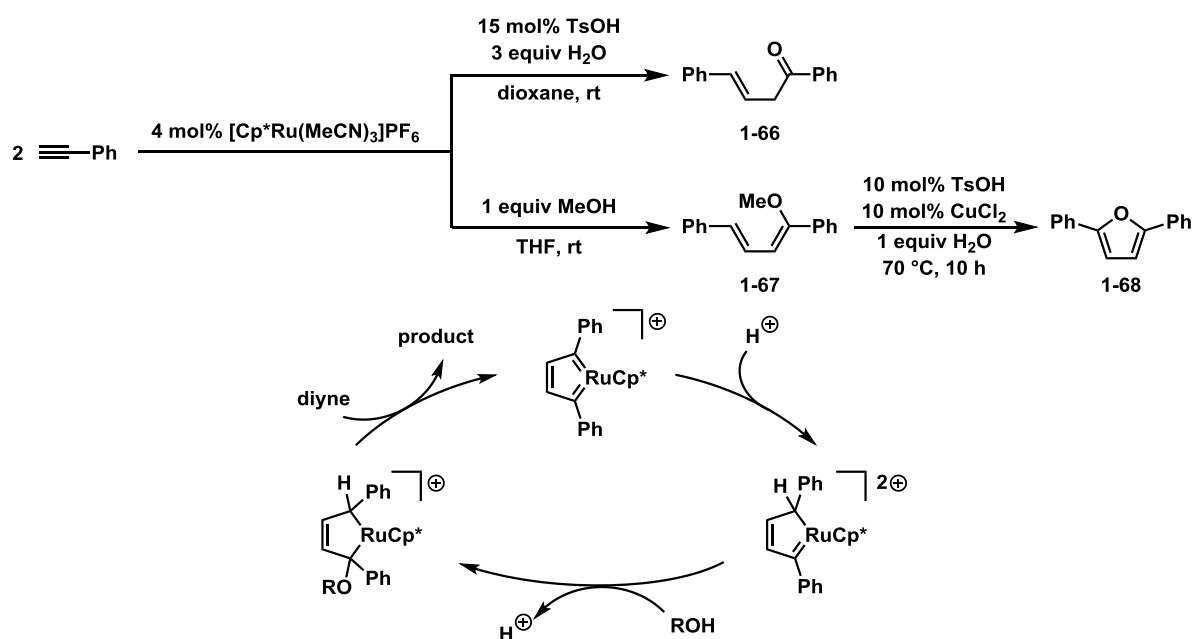
Scheme 1-41 モデルルテナサイクルの LUMO 準位

また、Trost らは、 $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ 触媒の存在下、種々の α,ω -アルキルジインの触媒的な環化/水和反応およびヒドロメトキシ化反応により、 α,β -不飽和ケトン **1-64** およびジエノールエーテル **1-65** の合成を達成している⁷¹ (**Scheme 1-42**)。この反応でもホスフィンおよび NHC 配位子の付加反応と同様に、電子欠損なルテナシクロペンタトリエンへの求核付加に続くプロトン化により、目的物が生成する機構が提唱されている。



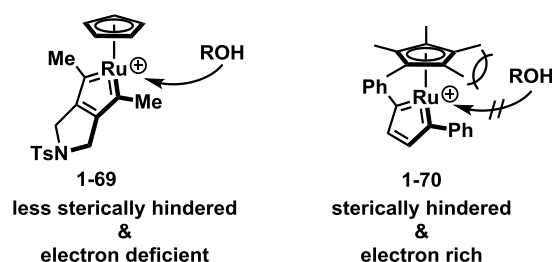
Scheme 1-42 Ru 触媒を用いるジインの環化/水和およびヒドロメトキシ化反応

一方、Dixneuf らは[Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ 触媒を用いることで、アリールアセチレン類の二量化/水和およびヒドロアルコキシ化反応により、β,γ-不飽和ケトン **1-66** およびジエノールエーテル **1-67** が合成できることを報告している。この際、彼らは本反応がプロトン化に続く求核付加反応により進行する機構を提唱している^{7,2} (Scheme 1-43)。水和反応では、ルテナサイクルのプロトン化によるジカチオン錯体の生成を促す目的で 15 mol% の TsOH が添加されている。また、ヒドロメトキシ化で得られる生成物 **1-67** に対し、触媒量の TsOH および CuCl₂ を作用させることにより 2,5-ジアリールフラン **1-68** へと変換できることを見出している。



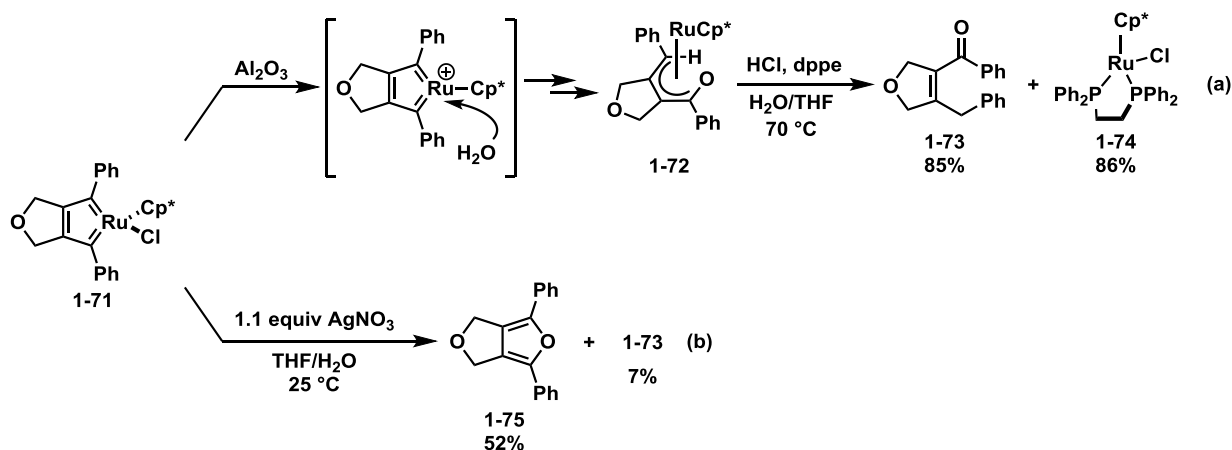
Scheme 1-43 Cp**Ru*⁺触媒を用いるアリールアセチレンの二量化/水和およびヒドロメトキシ化反応

Trost らと Dixneuf らの反応において、プロトン化と求核付加反応の順序が異なる理由は、シクロペンタジエニル配位子の立体効果、電子効果およびアルキン末端置換基の違いによるものと考えられる。すなわち、Dixneuf らが用いた Cp*配位子は Trost らの Cp 配位子よりも嵩高く、かつ電子供与性が高い^{5,1}。更に先述の通り、メチル置換ルテナサイクルはフェニル置換のものより LUMO 準位が低い。これらの効果により、メチル置換ルテナサイクルは求電子性が十分に高いため **1-69** への求核剤の付加はプロトン化に優先して進行する。一方、フェニル置換ルテナサイクル **1-70** に対する求核剤の付加が進行しづらいため、プロトン化が優先すると考えられる (Scheme 1-44)。



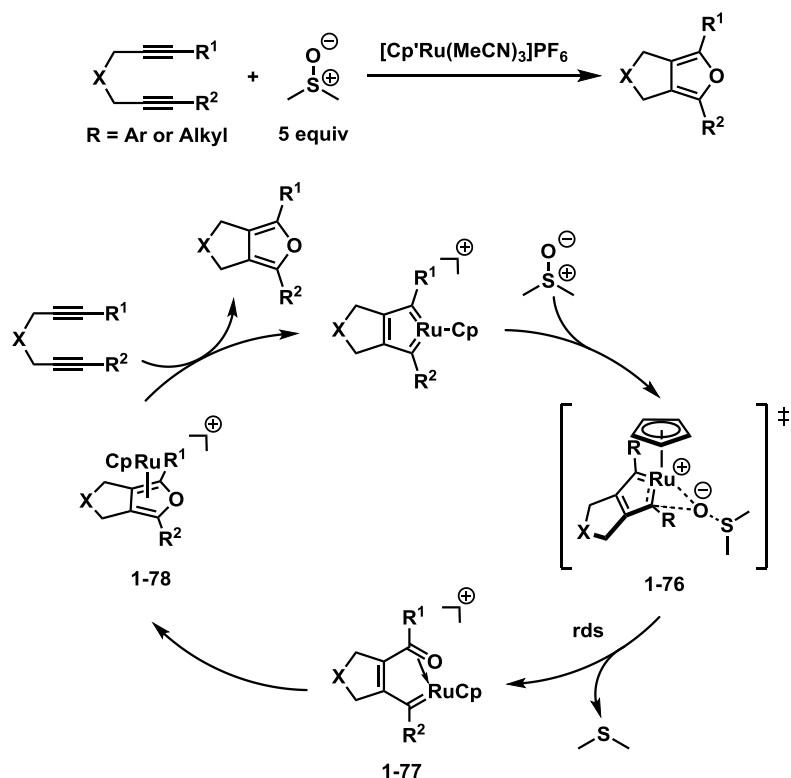
Scheme 1-44 ルテナサイクル中間体の反応性

また、Yamashita らはアルキン末端にフェニル基をもつ 1,6-ジインから合成される中性ルテナシクロペンタトリエン **1-71** をアルミナカラムクロマトグラフィーによる精製を試みたところ、**1-71** に水分子の付加した η^5 -オキサペンタジエニル錯体 **1-72** が得られることを見出している⁷³。**1-72** の生成機構は明らかにされていないが、アルミナによる HCl の捕捉によりカチオン性ルテナサイクルが生じ、水が付加して生成しているものと思われる。また、**1-72** に対し HCl および dppe を作用させることにより、**1-64** と類似した水和生成物である α,β -不飽和ケトン **1-73** と共に、ルテニウムジホスフィン錯体をそれぞれ 85% および 86% 収率で得ている (**Scheme 1-45a**)。この結果は、ジインの環化/水和反応がカチオン性ルテナサイクルを経由していることを裏付ける結果である。一方で、**1-71** に対し AgNO_3 を作用させると、四置換フラン **1-75** が選択的に得られることを見出している (**Scheme 1-45b**)。これは、ルテナサイクルに対し適切な酸素供与体を作用させることでフラン環が構築できることを示唆する画期的な成果である。従来、アルキン二分子と原子供与体の [2+2+1] 環化付加反応は化学量論量の遷移金属試薬や強塩基性条件を要するため、基質適用範囲に大きな制限があるという問題があった⁷⁴。一方で、ルテナサイクル経由の反応は中性条件で進行するため、この [2+2+1] 環化付加反応を触媒条件で達成できれば、従来法よりも広い基質一般性をもつ多置換フランの合成法となる。また、多置換フランは有機電子材料の基本骨格として利用されるため、本反応の開発が新規機能性分子の創出につながることも期待される⁷⁵。



Scheme 1-45 ルテナサイクルへの水和反応による η^5 -オキサペンタジエニル錯体および四置換フランの合成

その後の Yamashita らの更なる研究により、 $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]$ 触媒の存在下、DMSO を酸素供与体に用いることにより種々の α,ω -ジインから縮環フランが得られることが見出された⁷⁶ (**Scheme 1-46**)。また、検証実験及び DFT 計算の結果に基づき、本反応の機構が提唱されている。本反応は遷移状態 **1-76** を経由するカチオン性ルテナサイクルへの DMSO からの酸素移動反応により γ -ケトカルベン錯体 **1-77** が形成されると共に、ジメチルスルフィドが脱離する。尚、この酸素移動が本反応の律速段階である。その後、**1-77** の分子内環化芳香族化によりフラン錯体 **1-78** が生成する。最後にジインとの配位子交換によりルテナサイクルが再生する。



Scheme 1-46 DMSO を酸素供与体とするジインの酸素移動[2+2+1]環化付加反応による縮環フランの合成

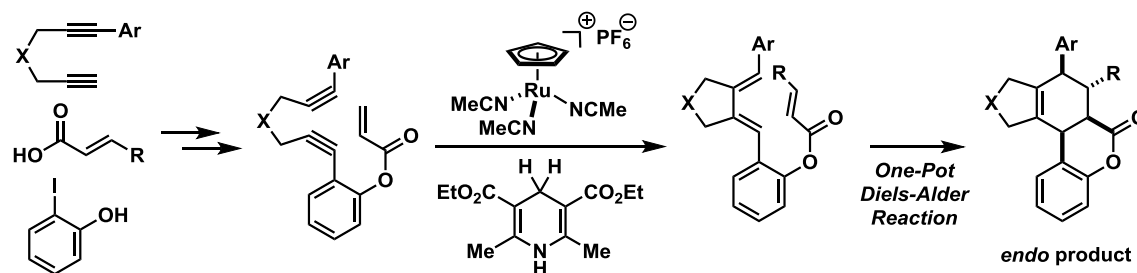
1-5 節で述べた例も含め、従来、カルベン錯体への酸素移動反応はカルボニル化合物の合成に利用されてきた^{14a, 77}。そのため本反応は、カルベン錯体の酸素移動反応がフラン合成にも利用できることを示す先駆的な例である。また、この結果は適切な原子供与体を用いることにより、フラン以外にも多様な多置換ヘテロールを合成できることを示唆している。すなわち、今後の研究によりルテナサイクルを経由する原子移動型[2+2+1]環化付加反応が多置換ヘテロール合成の新技术として広く普及することが期待される。

第 1-7 節 研究目的

本章では、Fischer 型および Schrock 型のカルベン錯体の合成法および有機合成への応用について概説した。また、アルキン 2 分子と Cp' Ru 触媒から形成されるルテナシクロペンタトリエン錯体がこの両者の性質を併せ持つ環状ビスカルベン錯体としての性質を有していること、そのユニークな特性を活かした反応開発が行われてきたことを述べた。しかし、ルテナサイクルの化学は未だ発展途上である。特に、カチオン性ルテナサイクルを経由する二官能基化反応の合成化学的な応用展開や、原子移動型[2+2+1]環化付加反応の一般性拡張に向けた検討は殆どなされていないのが現状である。本博士論文研究ではこれらの課題を解決するべく、以下の 3 つのテーマについて研究を行った。本節では各テーマの概要を以下に示す。

第二章：Ru 触媒を用いるエンジンの水素移動型還元環化/分子内 Diels-Alder 反応タンデムプロセスによる多環式化合物の収束合成

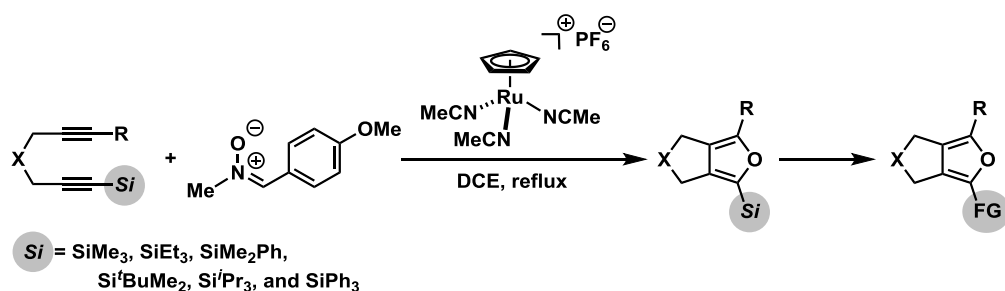
Ru 触媒を用いる 1,6-ジインへの水素移動型還元環化反応によるエキソサイクリック 1,3-ジエン合成法の有機合成への応用を目指し、この反応を鍵とする多環式化合物の収束合成プロセスの開発について述べる。具体的には、本反応に用いるエンジン基質のデザイン指針及びその合成法、生成物の立体選択性に関する考察、基質一般性について述べる (Scheme 1-47)。



Scheme 1-47 エンジンの水素移動還元環化/Diels-Alder 反応タンデムプロセス

第三章：Ru 触媒を用いるニトロンを酸素源とするシリルジインとの[2+2+1]環化反応によるシリルフランの合成

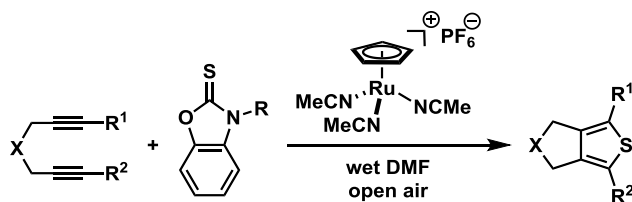
当研究室で開発した Ru 触媒を用いる DMSO を酸素源とするジインの酸素移動型 [2+2+1]環化付加反応では、アルキン末端置換基にシリル基を有するジインを基質に用いることができなかつた。本研究では、DMSO に代えてニトロンを酸素源に用いることで、シリルジインを基質としたシリルフラン合成を達成したことを述べる。また、合成したシリルフランを用いる変換反応により、種々の官能基化されたフランへの誘導体化の結果についても述べる (Scheme 1-48)。



Scheme 1-48 ニトロンを酸素源とするシリルジインとの[2+2+1]環化付加反応

第四章：Ru 触媒を用いるチオカルボニルを硫黄源とするジインとの[2+2+1]環化反応による多置換チオフエンの合成

Ru 触媒存在下、ベンゾオキサゾール-2-チオンを硫黄源に用いるジインとの硫黄移動型 [2+2+1]環化付加反応により、多置換チオフエンを合成する新手法の開発結果について述べる。具体的には、硫黄源の開発経緯、反応機構解析のための検証実験の結果および基質一般性について述べる (Scheme 1-49)。



Scheme 1-49 チオカルボニル化合物を硫黄源とするジインとの[2+2+1]環化付加反応

第五章：総括

研究成果を総括する。

第一章 参考文献

- ¹ Reviews: (a) G. B. Shuster *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 311. (b) W. Sander, G. Bucher, S. Wierlacher *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1583. (c) M. S. Baird *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1271. (d) M. Yamada, T. Akasaka, S. Nagase *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7209.
- ² W. von E. Doering, R. G. Launghlin, H. Chandhuri *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3224.
- ³ D.B. Richardson, M.C. Simmons, I. Dvoretzky *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5001.
- ⁴ Y. Chiang, A. J. Kresge, V. V. Popik *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5930.
- ⁵ H. Wynberg, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 169
- ⁶ W. V. E. Doering and P. M. Laflamme *Tetrahedron* **1958**, *2*, 75.
- ⁷ E. J. Corey, P. L. Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.
- ⁸ E. O. Fischer, A. Maasböl *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580.
- ⁹ D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 545.
- ¹⁰ R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796.
- ¹¹ A. de Meijere, H. Schirmer, M. Duetsch *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964.
- ¹² P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862.
- ¹³ R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145.
- ¹⁴ (a) C. P. Casey T. J. Burkhardt, C. A. Bunnell, J. C. Calabrese *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127. (b) J. Barluenga, J. M. Montserrat, J. Florez *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1068. (c) K. H. Dötz, J. Stendel, Jr. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227.
- ¹⁵ (a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611. (b) S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270. (c) S. H. Pine, G. S. Shen, H. Hoang *Synthesis* **1991**, 165.
- ¹⁶ G. R. Clark, S. V. Hoskins, T. C. Jones, W. R. Roper *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 719.
- ¹⁷ (a) C. P. Casey, P. C. Vosejпка, F. R. Askham *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3713. (b) C. P. Casey, C. J. Czerwinski, D. R. Powell, R. K. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5750.
- ¹⁸ (a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911. (b) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577. (c) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704. (d) A. Ford, H. Miel, A. Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981. (e) Y. Xia, D. Qiu, J. Wang *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- ¹⁹ D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.
- ²⁰ H. M. L. Davies, T. Hansen, D. W. Hopper, S. A. Panaro *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509.
- ²¹ Y. Xia, S. Feng, Z. Liu, Y. Zhang, J. Wang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7891.
- ²² K. M. Ervin, S. Gronert, S. E. Barlow, M. K. Gikt, A. G. Harrison, V. M. Bierbaum, C. H.

- DePuy, W. C. Lineberger, G. B. Euison *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5750.
- ^{2 3} (a) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379. (b) J. C. Gilbert, U. J. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997.
- ^{2 4} (a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. (b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.
- ^{2 5} (a) M. I. Bruce *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 197. (b) C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 311.
- ^{2 6} (a) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630. (b) H. Kusama, N. Iwasawa *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1082. (c) J. Varela, C. Saá *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6450. (d) B. M. Trost, A. McClory *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 164. (e) R.-S. Liu *Synlett* **2008**, *6*, 801. (f) J. W. Herndon *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *317*, 1.
- ^{2 7} (a) F. E. McDonald, T. C. Olson *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7691. (b) K. Maeyama, N. Iwasawa *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928. (c) K. Maeyama, N. Iwasawa *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1344. (d) T. Miura, N. Iwasawa *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518. (e) F. Ye, J. Chen, T. Ritter *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184.
- ^{2 8} (a) T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 413. (b) F. E. McDonald, A. K. Chatterjee *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7687. (c) Y. Fukumoto, T. Dohi, H. Masaoka, N. Chatani, S. Murai *Organometallics* **2002**, *21*, 3845 (d) L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042. (e) K. Sakai, T. Kochi, F. Kakiuch *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3928.
- ^{2 9} F. E. McDonald, S. A. Burova, J. G. Huffman, Jr. *Synthesis* **2000**, 970.
- ^{3 0} (a) F. E. McDonald, C. C. Schultz *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9363. (b) R. J. Madhushaw, M.-Y. Lin, S. Md. Abu Sohel, R.-S. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6895.
- ^{3 1} (a) K. Ohe, K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino, S. Uemura *Organometallics* **2000**, *19*, 5525. (b) K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino, K. Ohe, S. Uemura *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 228. (c) K. Miki, S. Uemura, K. Ohe *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1068.
- ^{3 2} (a) H. Doucet, J. Hofer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 850. (b) C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Chem. Commun.* **1997**, 507. (c) M. Picquet, A. Fernandez, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2361. (d) L. J. Gooßen, J. Paetzold, D. Koley *Chem. Commun.* **2003**, 706.
- ^{3 3} (a) M. Tokunaga, Y. Wakatsuki *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867. (b) T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735. (c) P. Alvarez, M. Bassetti, J. Gimeno, G. Mancini *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467. (d) D. B. Grotjahn, D. A. Lev *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232. (e) F. Chevallier, B. Breit *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1599. (f) A. Labonne, T. Kribber, L. Hintermann *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853. (g) L. Li, M. Zeng, S. B. Herzon

Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, *53*, 7892.

- ^{3 4} (a) M. I. Bruce, A. G. Swincer, R. C. Wallis *J. Organomet. Chem.* **1979**, *171*, C5 (b) B. M. Trost, G. Dyker, R. J. Kulawiec *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7809. (c) B. M. Trost, Y. H. Rhee *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680. (d) B. M. Trost, Y. H. Rhee *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528. (e) Y. Nishibayashi, H. Imaijma, C. Onodera, M. Hidai, S. Uemura *Organometallics* **2004**, *23*, 26. (f) A. V. -Fernández, C. G. -Rodríguez, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saá *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350. (g) A. V. -Fernández, C. G. -Yebra, J. A. Varela, M. A. Esteruelas, C. Saá *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4278. (h) M. Kondo, T. Kochi, F. Kakiuchi *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 32.
- ^{3 5} F. Jerome, F. Monnier, H. Lawicka, S. Derien, P. H. Dixneuf *Chem. Commun.* **2003**, 696.
- ^{3 6} S. Swaminathan, K. V. Narayanan *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429.
- ^{3 7} (a) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368. (b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079. (c) L. Hintermann, A. Labonne *Synthesis* **2007**, *8*, 1121.
- ^{3 8} M. Zeng, L. Li, S. B. Herzon *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7058.
- ^{3 9} B. T. Parrl , C. Economou1, S. B. Herzon *Nature* **2015**, 525, 507.
- ^{4 0} B. M. Trost, R. J. Kulawiec, A. Hammes *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 587.
- ^{4 1} B. M. Trost, J. A. Flygare *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1078.
- ^{4 2} E. Fördös, R. Tuba, L. Párkányi, T. Kégl, F. Ungváryi *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1994.
- ^{4 3} (a) Y. Wang, Z. Zheng, L. Zhang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9572. (b) R. Zheng, Y. Wang, L. Zhang *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 23, 3144.
- ^{4 4} (a) I. Kim, S. W. Roh, D. G. Lee, C. Lee *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2482.; See also (b) I. Kim, C. Lee *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10023.
- ^{4 5} Reaction mechanism: Z. Zhang, Y. Liu, Lin Ling, Y. Li, Y. Dong, M. Gong, X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4330.
- ^{4 6} (a) M. Kinugasa, S. Hashimoto *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466. (b) L. M. Stanley, M. P. Sibi *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
- ^{4 7} M. O. Albers, D. J. A. de Waal, D. C. Liles, D. J. Robinson, E. Singleton, M. B. Wiege *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1986**, 1680.
- ^{4 8} C. S. Yi, J. R. T.-Lubian, N. Liu *Organometallics* **1998**, *17*, 1257.
- ^{4 9} J. P. Selegue *Organometallics* **1982**, *1*, 217.
- ^{5 0} Y. Yamamoto, H. Kitahara, R. Ogawa, H. Kawaguchi, K. Tatsumi, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4310.
- ^{5 1} Y. Yamamoto, K. Yamashita, Y. Harada *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 946.
- ^{5 2} Y. Yamamoto *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3787.
- ^{5 3} (a) Y. Yamamoto, R. Ogawa K. Itoh *Chem. Commun* **2000**, 549. (b) Y. Yamamoto, T.

- Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143. (c) Y. Yamamoto, K. Kinpara, T. Saigoku, H. Nishiyama, K. Itoh *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1287. (d) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625. (e) Y. Yamamoto, K. Hattori, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8336. (f) M. A. Zotova, D. V. Vorobyeva, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, S. N. Osipov *Synlett* **2013**, *24*, 1517.
- ^{5 4} Y. Yamamoto, K. Nishimura, M. Shibuya *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1101.
- ^{5 5} (a) Y. Yamamoto, S. Okuda, K. Itoh *Chem. Commun.* **2001**, 1102. (b) Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6189. (c) Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 28. (d) Y. Yamamoto, K. Kinpara, T. Saigoku, H. Takagishi, S. Okuda, H. Nishiyama, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 605. (e) H. Chowdhury, A. Goswami *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 314.
- ^{5 6} T. F. Li, F. Xu, X. Li, C. Wang, B. Wan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2861.
- ^{5 7} K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3449.
- ^{5 8} C. Heinz, N. Cramer *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11278.
- ^{5 9} W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepei, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1.
- ^{6 0} (a) K. P. C. Volhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539. (b) S. Saito, Y. Yamamoto *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901. (c) J. A. Varela, C. Saá *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.
- ^{6 1} (a) Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamazaki *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1907. (b) J. H. Hardesty, J. B. Koerner, T. A. Albright, G.-Y. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6055. (c) A. Dachs, S. Osuna, A. Roglans, M. Sol *Organometallics* **2010**, *29*, 562.
- ^{6 2} K. Kirchner, M. J. Calhorda, R. Schmid, L. F. Veiros *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11721.
- ^{6 3} (a) J. L. Paih, S. Dérien, P. H. Dixneuf *Chem. Commun.* **1999**, 1437. (b) J. L. Paih, F. Monnier, S. Dérien, P. H. Dixneuf, E. Clot, O. Eisenstein *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11964.
- ^{6 4} (a) Y. Yamamoto *Organometallics* **2013**, *32*, 5201. (b) Y. Yamamoto, S. Mori, M. Shibuya *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9093.
- ^{6 5} K. Yamashita, Y. Nagashima, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11552.
- ^{6 6} (a) K. Mauthner, K. M. Soldouzi, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner *Organometallics* **1999**, *18*, 4681.
- ^{6 7} (a) C. Ernst, O. Walter, E. Dinjus *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 249. (b) E. Rüva, K. Mereiter, R. Schmid, V. N. Sapunov, K. Kirchner, H. Schottenberger, M. J. Calhorda, L. F. Veiros *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3948.
- ^{6 8} E. Becker, V. Stingl, G. Dazing, M. Puchberger, K. Mereiter, K. Kirchner *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6572.
- ^{6 9} Y. Yamamoto, K. Fukatsu, H. Nishiyama *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7985.

- ^{7 0} Y. Yamamoto, S. Mori, M. Shibuya *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12034.
- ^{7 1} B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599. (b) B. M. Trost, X. Huang *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*, 469.
- ^{7 2} (a) M. Zhang, H. Jiang, P. H. Dixneuf *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1488. (b) M. Zhang, H.-F. Jiang, H. Neumann, M. Beller, P. H. Dixneuf *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1681.
- ^{7 3} Y. Yamamoto, K. Yamashita, H. Nishiyama *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1556.
- ^{7 4} Stoichiometric reactions: (a) E. Müller *Synthesis* **1974**, 761. (b) P. J. Fagan, W. A. Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2310. Catalytic reactions: (c) A. Wang, H. Jiang, Q. Xu *Synlett* **2009**, 929. (d) S. Kramer, J. L. H. Madsen, M. Rottländer, T. Skrydstrup *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2758. (e) X. Chen, X. Li, N. Wang, J. Jin, P. Lu, Y. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4380. (f) Q. Zheng, R. Hua, J. Jiang, L. Zhang *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252. (g) Z. W. Gilbert, R. J. Hue, I. A. Tonks *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 63.
- ^{7 5} L.-Z. Zhang, C.-W. Cheng, C.-F. Lee, C.-C. Wu, T.-Y. Luh, *Chem. Commun.* **2002**, 2336.
- ^{7 6} K. Yamashita, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7660.
- ^{7 7} (a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160. (b) G. Li, L. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156. (c) J. Xiao, X. Li *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7266.

第二章

Ru 触媒を用いるエンジンの水素移動型
還元環化/分子内 Diels-Alder 反応タンデム
プロセスによる多環式化合物の収束合成

2-1 節 諸言

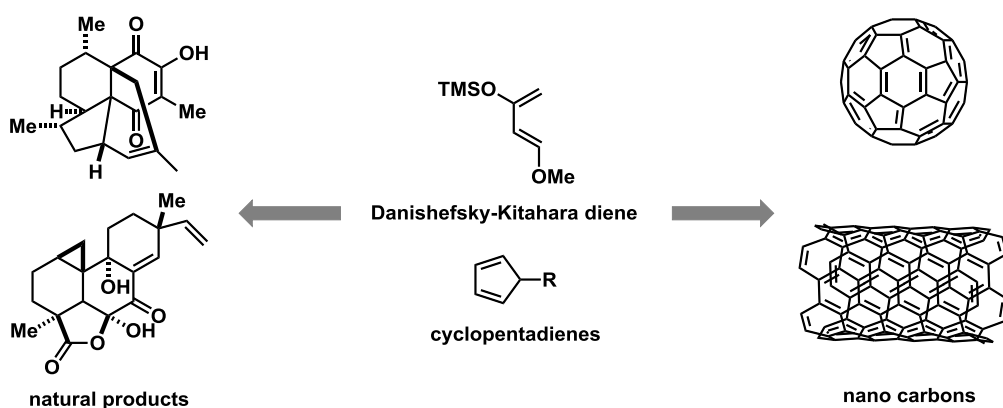
Diels–Alder 反応は、ジエンとジエノフィルとの[4+2]環化付加反応であり、特に六員環炭素骨格を構築する際には最も汎用される反応である。この反応は環状遷移状態を経由して進行するが、その際ジエンが *s-cis* 配座をとる必要がある。そのため、ジエン部位が *s-cis* 配座に固定された分子は Diels–Alder 反応の優れた基質となり得る。

当研究室では以前に、Cp’Ru 触媒を用いる 1,6-ジインの水素移動型還元環化反応により、エキソサイクリック 1,3-ジエンを合成する手法を開発している。得られたジエンの有用性を示すため、種々のジエノフィルとの Diels–Alder 反応により縮環化合物が合成できることを実証している。一方、ジエノフィル共存下での水素移動還元環化反応を行うことで、エキソジエン合成と Diels–Alder をタンデム化する試みもなされているが、この際にはジエノフィルの還元が併発する問題があった。

本研究では、1,6-ジイン部位とアクリレートをもつエンジンを設計し、これを基質として水素移動型還元環化反応を行い、エキソジエン形成に続く分子内 Diels–Alder タンデム反応により四環性化合物を収束的に合成するプロセスを確立した。

2-2 節 *s-cis* 配座をとり易い 1,3-ジエンの有機合成への応用

第一節でも述べたとおり、ジエン部位が *s-cis* 配座をとり易いジエンは単純ジエンに比べ Diels–Alder 反応において優れた活性を示すため、合成上有用な基質として汎用される。例えば、Danishefsky–Kitahara ジエンをはじめとするシロキシジエン類や置換シクロペンタジエンは天然物合成における六員環炭素骨格の構築に用いられるほか、官能基化されたカーボンナノチューブ、グラフェン、フラーレンなどのナノカーボン材料の合成にも利用される¹。以上の通り、Diels–Alder 反応の基質として優れた新しいジエン化合物の設計および合成法開発は、様々な環状化合物の創出に直接的につながる重要なテーマとして、世界中のグループによって研究が進められてきた (Scheme 2-1)。

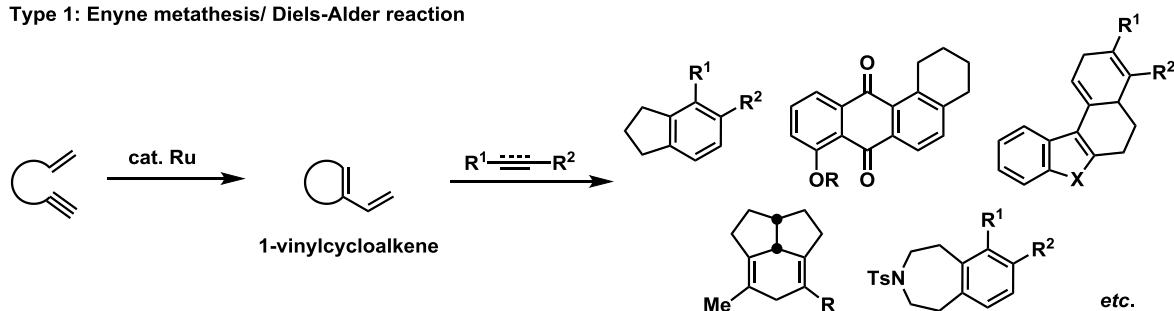


Scheme 2-1 *s-cis* 配座をとり易いジエン類の有機合成への応用

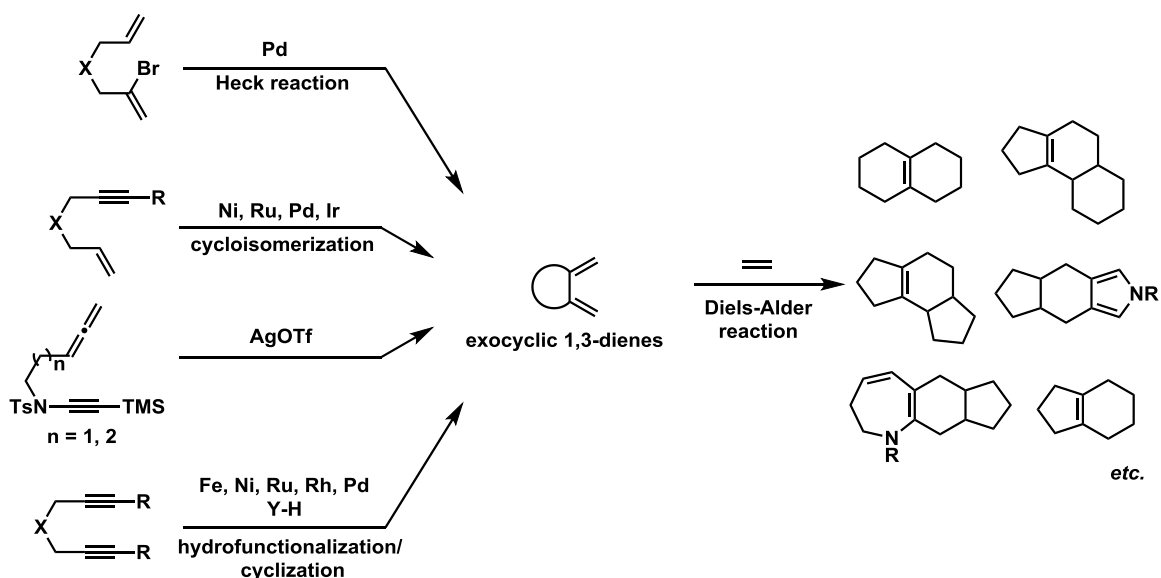
2-3 節 遷移金属触媒を用いる環状 1,3-ジエン合成/Diels-Alder 反応連続プロセスによる縮環化合物の迅速合成

遷移金属触媒を用いる環状 1,3-ジエン合成と Diels-Alder 反応を組み合わせたタンデムプロセスは、多様な縮環化合物を迅速に合成できるため、多様性指向型合成²の手法として注目を集めている。このタンデムプロセスは大きく分けて 2 種類に分類される (Scheme 2-2)。1 つは、Ru アルキリデン触媒を用いるエニンメタセシスによる 1-ビニルシクロアルケン合成に続くアルケンまたはアルキンとの Diels-Alder 反応である³ (Type1)。もう 1 つが、ジエン、エニン、アレニンの環化反応およびジインのヒドロ官能基化によるエキソサイクリック 1,3-ジエン合成に続く Diels-Alder 反応である⁴ (Type2)。これらのタンデムプロセスの代表例について以下に述べる。

Type 1: Enyne metathesis/ Diels-Alder reaction



Type 2: Exocyclic 1,3-diene synthesis/Diels-Alder reaction

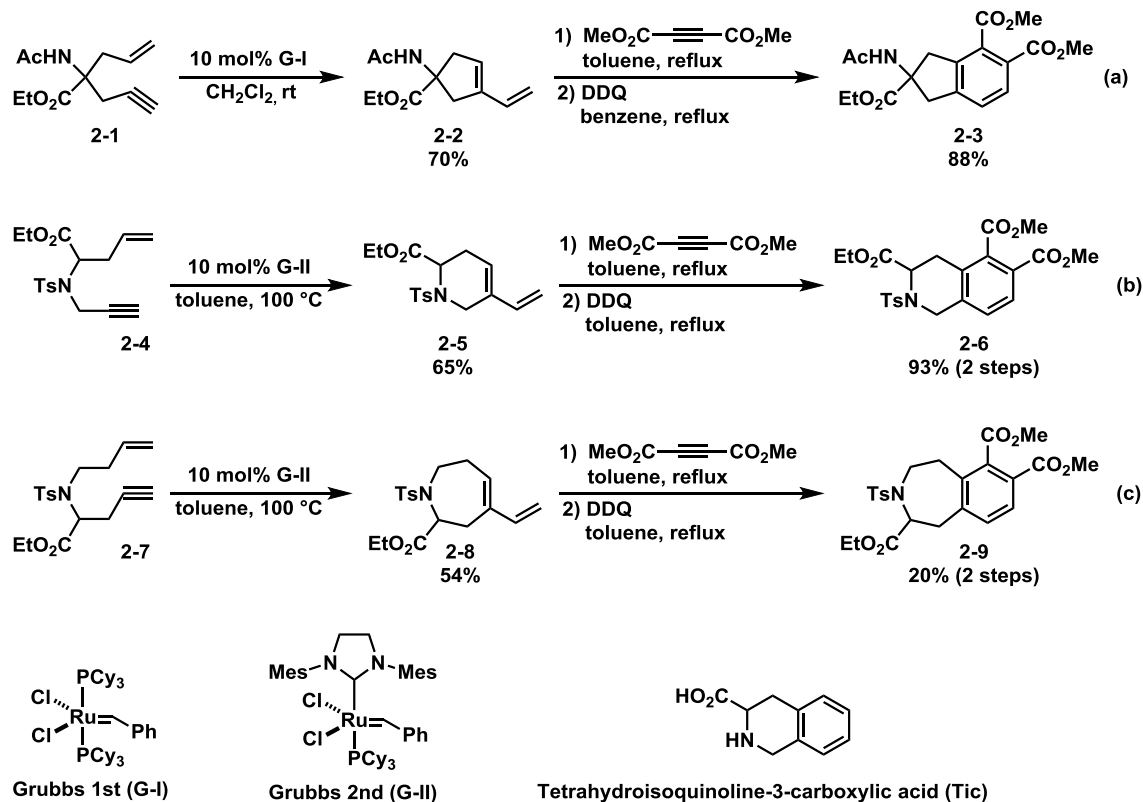


Scheme 2-2 1,3-ジエン合成/Diels-Alder タンデム反応

エニンメタセシスは、金属アルキリデン触媒を用いるアルケンとアルキンの結合組み換え反応により 1,3-ジエンを高い原子効率かつ穏和な条件で合成できる強力な手法である⁵。特に、アルケンとアルキンが連結されたエニンを基質とする分子内エニンメタセシスは生成物の位置選択性を高度に制御できるため汎用される。

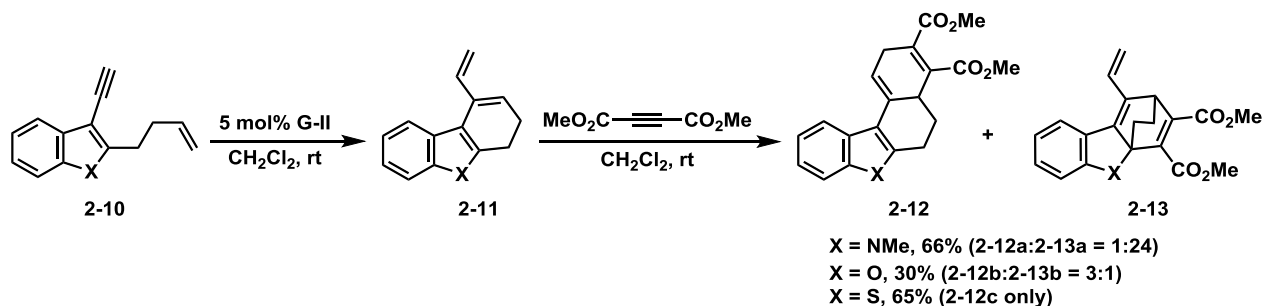
エニンメタセシス/Diels-Alder タンデムプロセスによる縮環化合物合成は、Kothaらによって初めて達成された⁶。彼らは、第一世代 Grubbs 触媒 (G-I)を用い、1,6-エニン **2-1** の閉環メタセシスを行うことでビニルシクロペンテン **2-2** を得た後に、DMAD との Diels-Alder 反応に続く DDQ を用いる脱水素芳香族化によりフェニルアラニンの類縁体であるインダニルグリシン **2-3** を高収率で得ている (Scheme 2-3a)。この報告の後に彼らは、第二世代 Grubbs 触媒 (G-II)を用い、同様のタンデムプロセスをエニン **2-4** および **2-7** に適用することで、テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (Tic)の類縁体 **2-6**

および **2-9** の合成を達成した⁷ (Scheme 2-3b, c)。従来、Tic 類縁体の合成には Pictet–Spengler 反応⁸ もしくは Bischler–Napieralski 反応⁹ が用いられてきた。しかし、これらの反応ではアリール基上に電子求引基が導入された Tic 誘導体を合成できないため、本タンデムプロセスはそれらの反応と相補的に用いることができる。



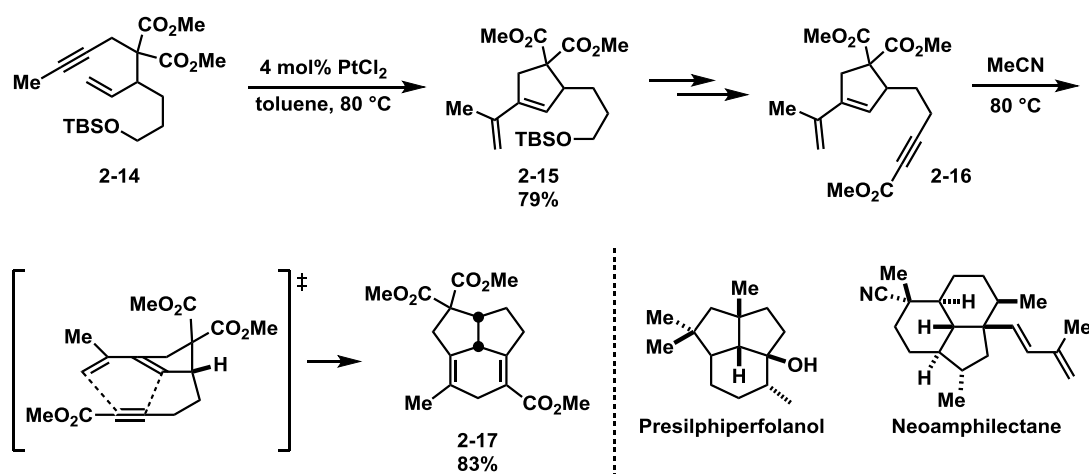
Scheme 2-3 アミノ酸類縁体の合成

また、Hanazawa らは本タンデムプロセスを 2-ホモアリル-3-エチルベンゾヘテロール **2-10** に適用し、四環性化合物 **2-12** および **2-13** の合成を達成している¹⁰ (Scheme 2-4)。この際、インドール基質 **2-10a** からは **2-13** が主生成物として得られているのに対し、ベンゾフラン基質 **2-10b** およびベンゾチオフェン基質 **2-10c** からは **2-12** が主生成物として得られている。



Scheme 2-4 ベンゾヘテロール誘導体の合成

本タンデム反応はアルカロイドの合成だけでなく、テルペン類やアントラキノンの合成にも利用される。例えば Nay らは、Murai らが開発した PtCl_2 触媒を用いるエニンメタセシス¹をエニン **2-14** に対して行い 1-ビニルシクロペンテン **2-15** を得た後に、プロピオレートとの分子内 Diels–Alder タンデム反応により 5/5/6-三環性骨格の立体選択的合成を達成している^{1,2} (**Scheme 2-5**)。本反応で得られる三環性化合物は、Presilphiperfolanol や Neoamphilectane などのテルペン類と同様の立体配置を有している。

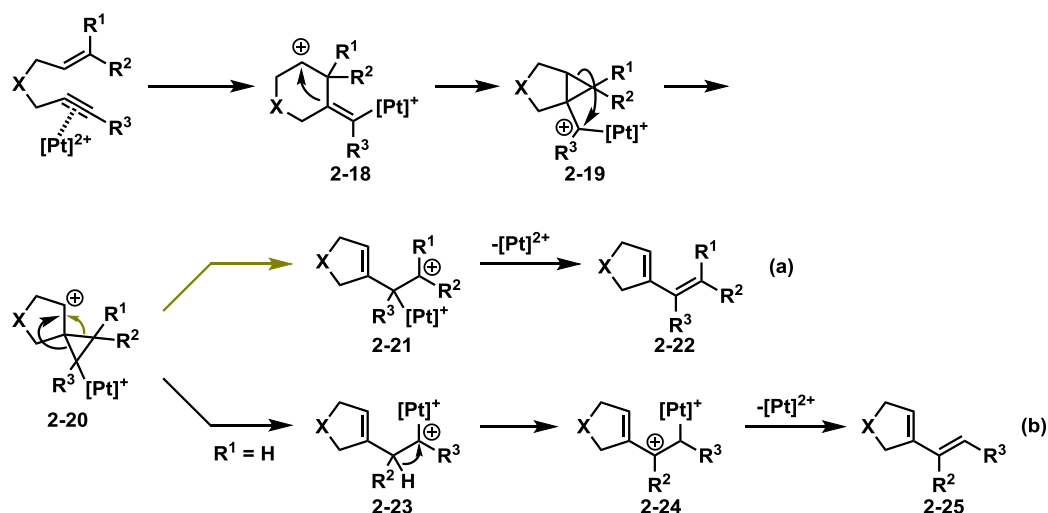


Scheme 2-5 5/5/6-三環性骨格の構築

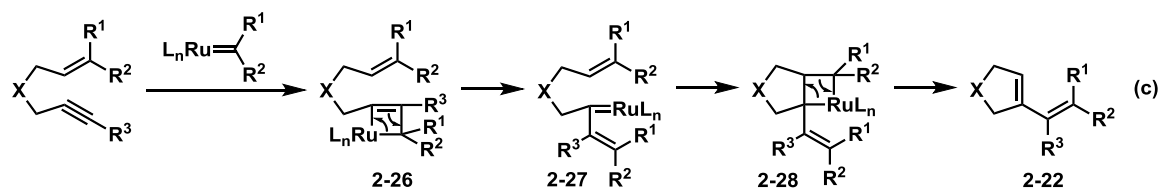
また、 PtCl_2 触媒を用いるエニンメタセシスは、Grubbs 触媒を用いた際とは異なる機構で進行することが知られている。すなわち、Pt 触媒を用いた際は、Pt の配位により求電子的に活性化されたアルキンに対しオレフィンが 6-*exo-dig* 環化することにより、ホモアリルカチオン **2-18** が生じる。続いて、アルケンのカルボカチオンへの攻撃により二環性化合物 **2-19** が生成する。その後、転位反応によりスピロ環化合物 **2-20** が生じる。この反応では、切断されるシクロプロパンの C–C 結合によって異なる生成物が得

られる。 R^1, R^2 が置換した炭素とスピロ環の橋頭位炭素が切断された場合、ホモアリルカチオン **2-21** が生じた後、Pt が脱離することで、ビニルシクロアルケン **2-22** が生成する (Scheme 2-6a)。一方、 R^3 が置換した炭素とスピロ環の橋頭位炭素が切断された場合、ホモアリルカチオン **2-23** が生じた後に [1,2]-H 移動が進行し、アリルカチオン **2-24** が生成する。その後 Pt が脱離することで、ビニルシクロアルケン **2-25** が生成する^{1,3} (Scheme 2-6b)。それに対して、Grubbs 触媒を用いた際は、まずアルキンとの [2+2] 環化付加によりルテナシクロブタン **2-26** が生成し、続く σ 結合メタセシスにより Ru アルキリデン錯体 **2-27** が生じる。その後、分子内オレフィンメタセシスが進行してビニルシクロアルケン **2-22** が生じる⁵ (Scheme 2-6c)。

Path A



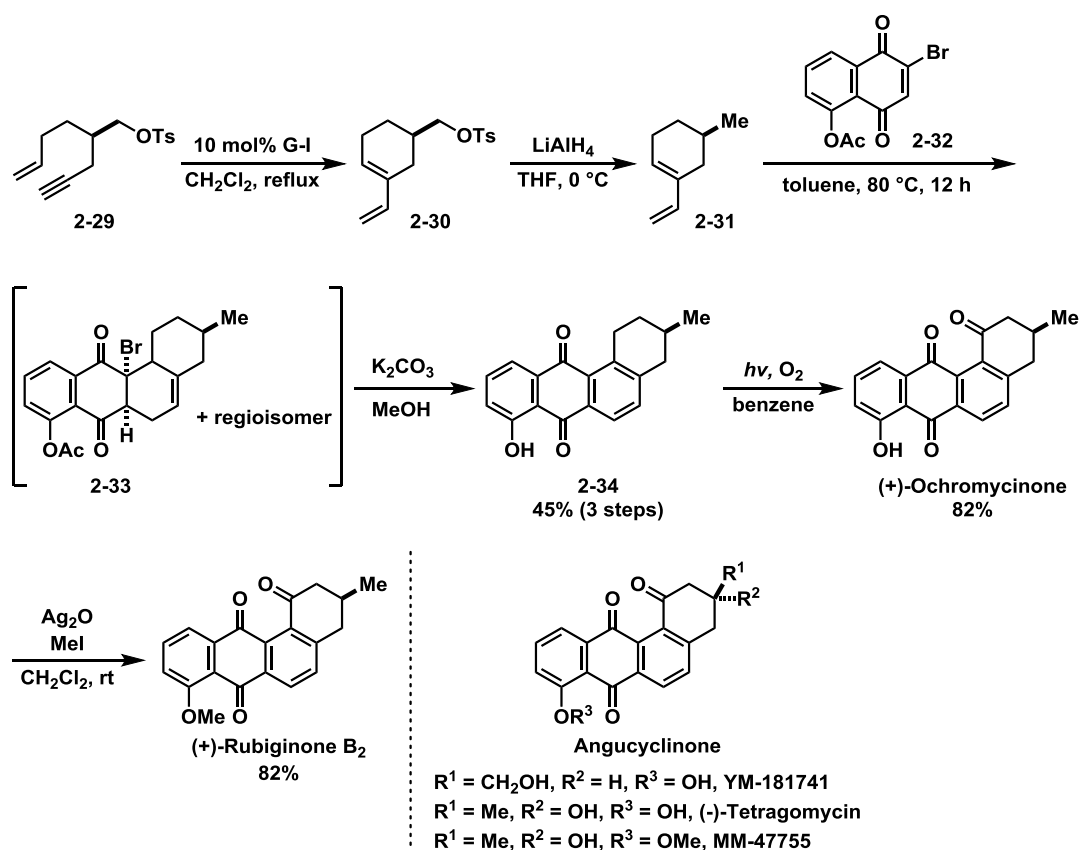
Path B



Scheme 2-6 エニンメタセシスの反応機構

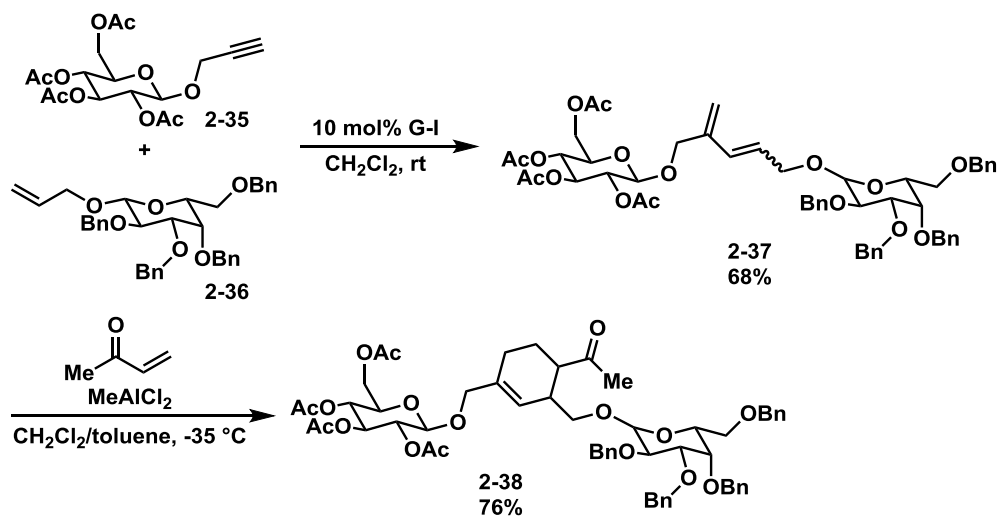
Kaliappan らは、Grubbs 触媒を用いるエニンメタセシス/Diels-Alder タンデムプロセスにより、Angucyclinone 類の全合成を達成している¹⁴ (Scheme 2-7)。具体的には、まず第一世代 Grubbs 触媒を用いる **2-29** のエニンメタセシスによるビニルシクロヘキセンの合成に続くベンゾキノン **2-32** との Diels-Alder 反応、 $K_2CO_3/MeOH$ を用いる Ac 基の除

去および脱水素芳香族化によりアントラキノン **2-34** を 45% で得ている。その後 O₂ 雰囲気下、紫外線を照射することでベンジル位を酸化し¹⁵、(+)-Ochromycinone の合成を達成している。また、続くフェノール水酸基のメチル化により(+)-Rubiginone B₂ も達成している。更に彼らは同様の手法を用い、YM-181741、(-)-Tetragomycin および MM-47755 を合成している。



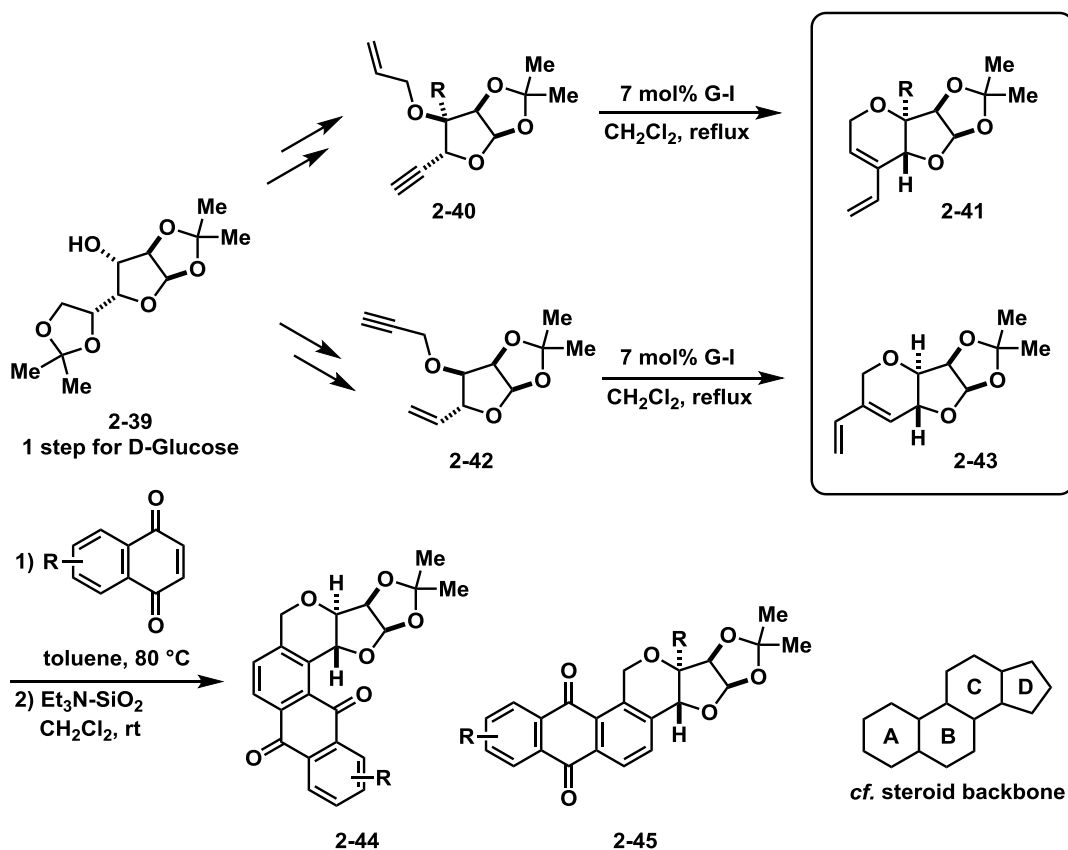
Scheme 2-7 Angucyclinone 類の合成

報告例は少ないものの、本タンデムプロセスは糖のライゲーシオンにも利用できる。Bleichert らはプロパルギルエーテル **2-35** とアリルエーテル **2-36** のエニンメタセシスに続く MeAlCl₂ 触媒を用いるメチルビニルケトンとの Diels-Alder 反応により、シクロヘキセンで連結された *pseudo*-オリゴサッカライド **2-38** を 76% 収率で得ている¹⁶ (Scheme 2-8)。



Scheme 2-8 Pseudo-オリゴサッカライドの合成

また、ごく最近 Kaliappan らはエニンメタセシスにより合成した 1-ビニルシクロアルケン類とキノン類との Diels–Alder 反応により、糖/オキサステロイド/キノンハイブリッド型の多環式化合物を網羅的に合成する手法を報告している¹⁷。具体的には、彼らは D-グルコースから一段階で誘導されるキラル第二級アルコール **2-39** から合成したエニン **2-40** および **2-42** に対しエニンメタセシスを行うことで、ジエン **2-41** および **2-43** を合成している。これらのジエンを種々のベンゾキノン類との Diels–Alder 反応を行うことにより、ステロイド骨格をもつ環化付加体 **2-44** および **2-45** を網羅的に合成している (Scheme 2-9)。特にステロイドハイブリッドは創薬分野における重要な化合物群であるため、この例の様に類縁体を一括で合成できるプロセスの開発は創薬リード化合物創出に貢献することが期待される¹⁸。

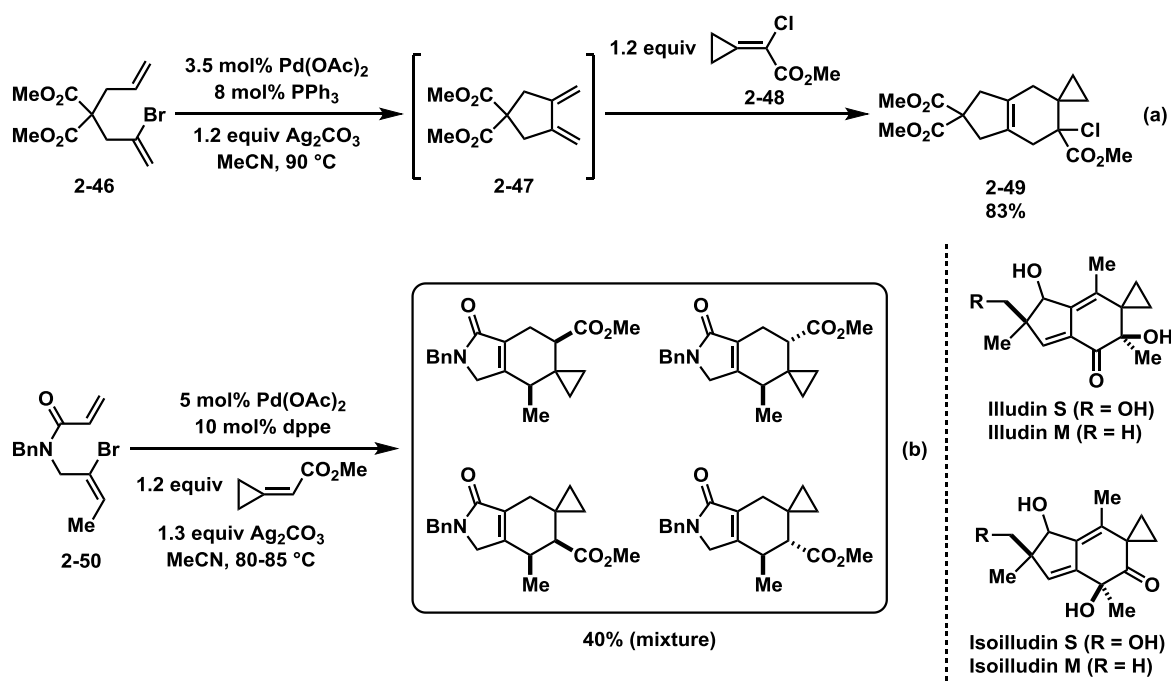


Scheme 2-9 糖/オキサステロイド/キノンハイブリッド化合物の網羅的合成

Scheme 2-2 にも示した通り、環外に *s-cis* 配座に固定化されたジエン部位をもつエキソサイクリック 1,3-ジエンも、上述のジエン化合物と同様に Diels–Alder 反応の基質として有用である。そのため、エキソサイクリック 1,3-ジエンの合成法開発は古くから行われてきており、特に遷移金属触媒を用いるエニンの環化反応やジエンのヒドロ官能基化/環化反応は盛んに研究されてきた。

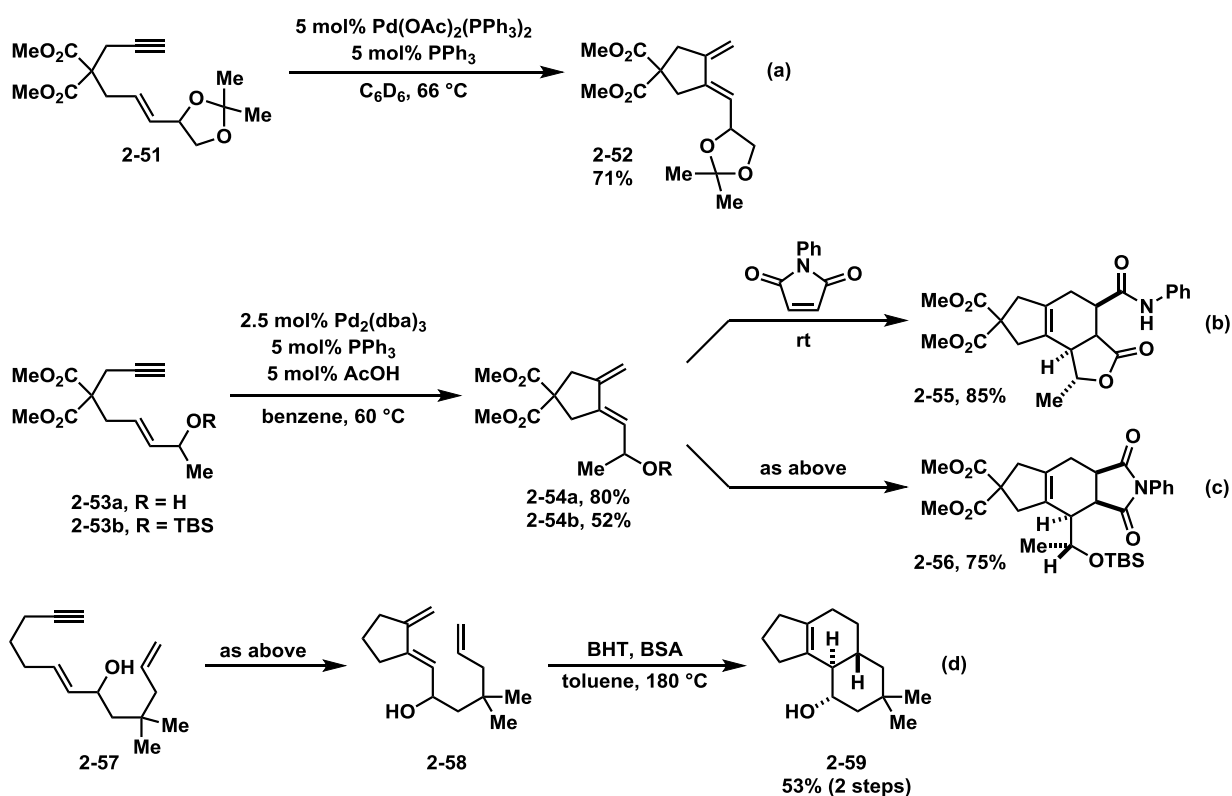
Heck 反応による 2-ブロモ-1,6-ジエンの環化反応によるエキソサイクリック 1,3-ジエン合成は、Meijere らのグループによって初めて達成された。彼らは、Pd(OAc)₂ と PPh₃ の組み合わせを触媒とし、塩基として Ag₂CO₃ を使い、マロネート連結鎖をもつ 2-ブロモ-1,6-ジエン **2-46** を MeCN 中、90 °C で加熱攪拌することによりエキソジエン **2-47** を合成した後、ジエノフィル **2-48** をワンポットで作用させることによりスピロシクロプロパン骨格をもつヘキサヒドロインデン **2-49** を 83% 収率で得ている¹⁹ (**Scheme 2-10a**)。その後、彼らはアクリルアミド **2-50** を基質とすることで、Illudine 類²⁰ に類似した骨格をもつテトラヒドロイソインドリン-1-オン類が得られることを報告している^{19c} (**Scheme 2-10b**)。しかし、生成物は 4 種類の位置および立体異性体の混合物となること

に加え、収率も 40%に留まる。



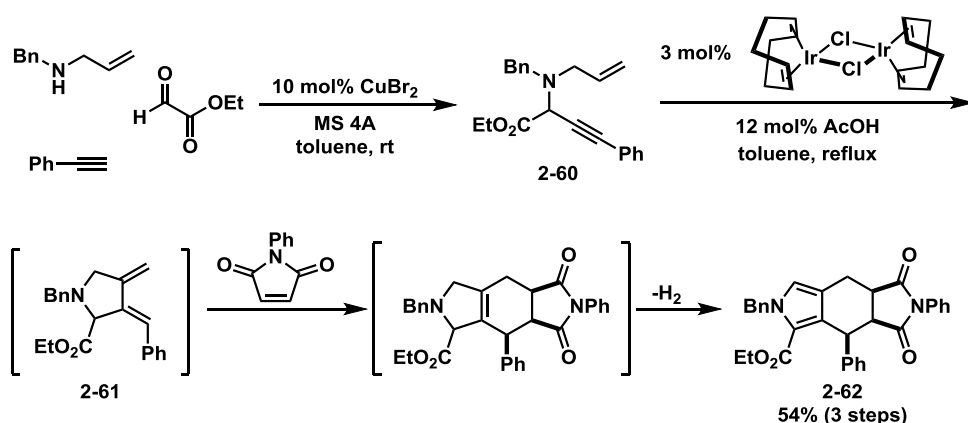
Scheme 2-10 分子内 Heck/Diels-Alder タンデム反応

また、Heck 反応を用いるジエン合成には塩基が必要なため、官能基受容性に制限があることに加え、多量の廃棄物が生じる問題がある。それに対し、エニンの環化異性化反応は、合成容易な鎖状基質からエキソサイクリック 1,3-ジエンを 100%の原子効率で合成できる強力な手法である。この手法は Trost らによって初めて報告された。彼らは、Pd(OAc)₂と PPh₃の組み合わせを触媒とし、エニン 2-51 を重ベンゼン中、66 °C の条件で反応させることにより、所望のエキソジエン 2-52 を 71%収率で得ている^{21a} (Scheme 2-11a)。その後、彼らはエニン 2-53 および 2-57 の環化異性化に続く Diels-Alder 反応により、多様な三環性化合物を高収率で合成できるプロセスを開発した^{21b} (Scheme 2-11b-d)。また、これらの報告の後、同様のタンデムプロセスによる三環性化合物の合成が Meijere、Carboni らのグループによって達成されている^{21d,e}。



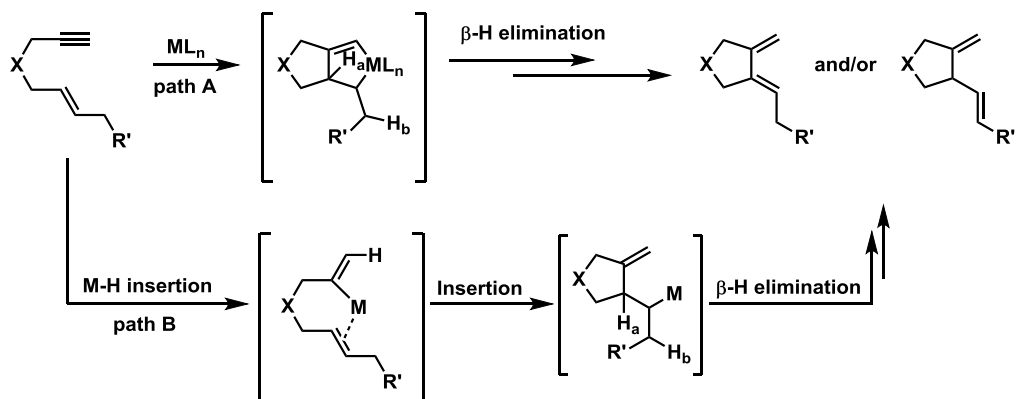
Scheme 2-11 エニンの環化異性化反応/Diels-Alder タンデム反応

また、Yamamoto らはアリルアミン、グリオキサール酸エチル、末端アルキン、ジエノフィルの 4 成分ドミノカップリングによる縮環ピロール合成法を開発した²²。具体的には、まず CuBr₂ 触媒を用いる Mannich 反応によりアリルアミン、グリオキサール酸エチル、末端アルキンの 3 成分を縮合し、エニン **2-60** を合成する。続いて、Murai らによって開発された Ir 触媒を用いるエニンの環化異性化反応によりエキソジエン **2-61** を合成する²³。最後にジエノフィルとの Diels-Alder 反応に続く脱水素化により、所望の縮環ピロール **2-62** を得ている (Scheme 2-12)。



Scheme 2-12 4成分ドミノカップリングによる縮環ピロール合成

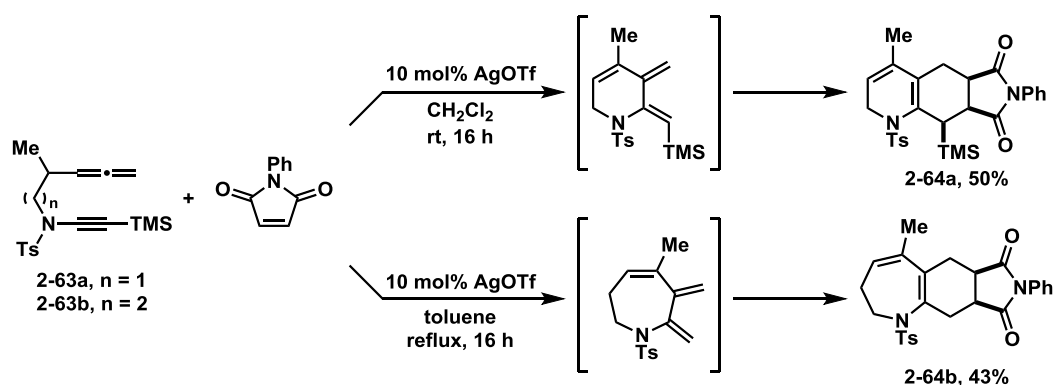
但し、以上に挙げたエニンの環化異性化反応は、アルケン末端置換基の立体及び電子的な影響を強く受け、基質によっては1,4-ジエンが主生成物となる²⁴ (**Scheme 2-13**)。すなわち、本異性化反応は酸化的環化により生じるメタラシクロペンテンの形成に続くβ水素脱離 (**path A**)、もしくは二度の挿入に続くβ水素脱離を経て進行する (**path B**)。どちらの機構においてもβ水素が二種類存在するため、どちらの水素が切断されるかによって生成物選択性が決定される。



Scheme 2-13 エニンの環化異性化の生成物選択性

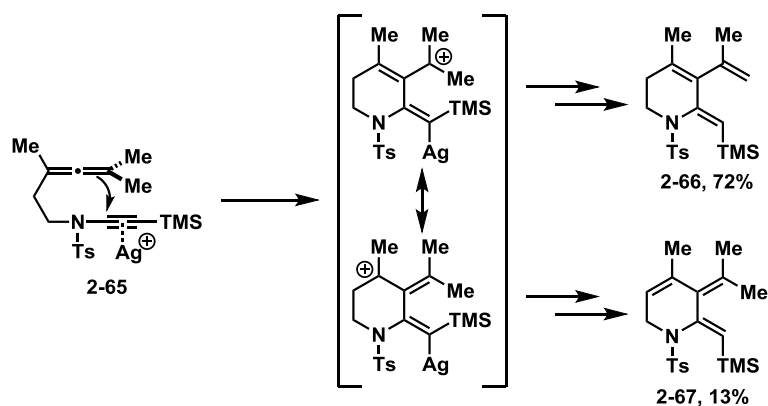
アレンジナミドの環化異性化もエキソジエンの合成に利用できることが Aubert らによって報告されている²⁵。彼らは Lewis 酸触媒として AgOTf を用いることにより、アレンジナミド **2-63a** の 6-*exo-dig* 環化が進行し、対応するエキソジエンが生成することを確認している。更に、得られたジエンに対して *N*-フェニルマレイミドを作用させる

ことにより、三環性化合物 **2-64a** が 50% 収率で得られる。また興味深いことに、他の手法では合成例のない 7 員環のエキソサイクリック 1,3-ジエンの合成も可能である。更に、同様のタンデム反応により 7,6,5-縮環化合物 **2-64b** が 43% 収率で得られることも報告している (Scheme 2-14)。



Scheme 2-14 アレンイナミドの環化異性化/Diels-Alder タンデム反応

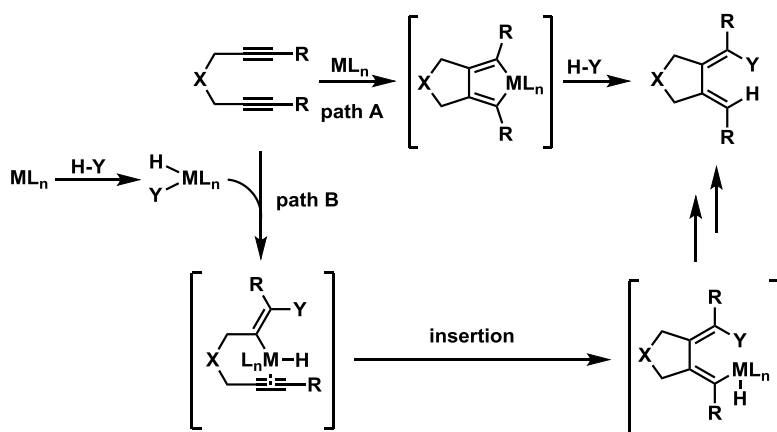
但し、アレン末端にカルボカチオンを安定化する置換基をもつ基質では、トリエンの生成が併発する。例えば、アレンイナミド **2-65** を基質とした場合、トリエン **2-66** が主生成物となり、1,3-ジエン **2-67** の収率は 13% に留まる (Scheme 2-15)。



Scheme 2-15 アレンイナミドの環化異性化反応の生成物選択性

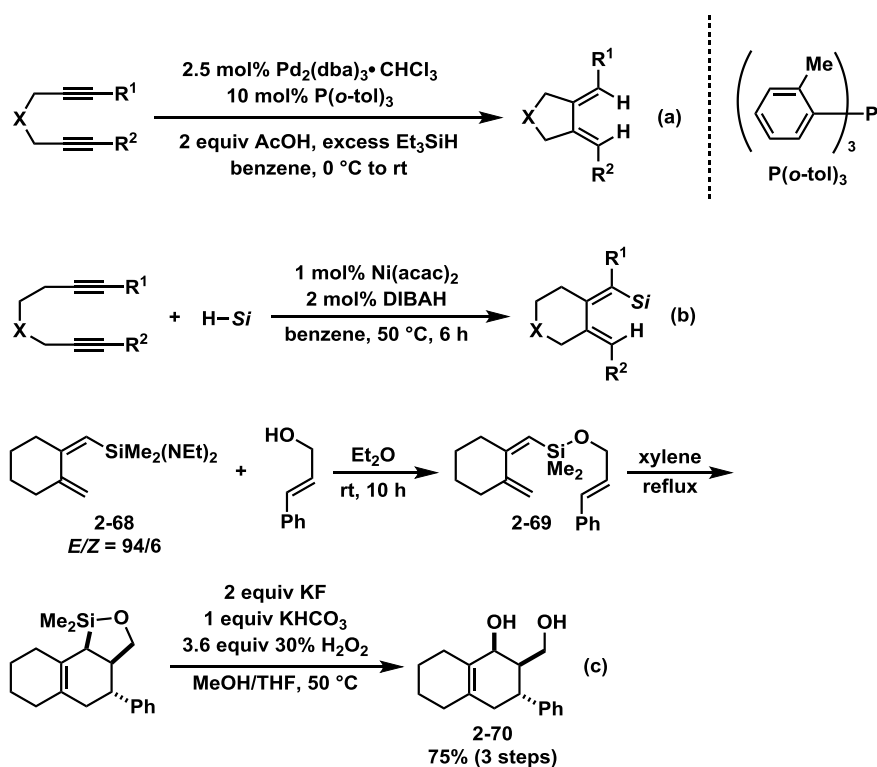
上述の環化異性化反応とは対照的に、ジエンのヒドロ官能基化/環化反応を用いることで、エキソサイクリック 1,3-ジエンを選択的に合成できる (Scheme 2-16)。すなわち、この反応はアルキンと金属触媒との酸化的環化によるメタラシクロペンタジエンを経

由する機構 (**path A**)、もしくは $H-Y$ ($Y = H, Si, Sn$) への酸化的付加により生じる金属種の二度のアルキンへの挿入を経て進行する (**path B**)。この反応では、エニンの環化異性化とは異なりどちらの機構においても β 水素脱離を経由しないため、所望のエキソサイクリック 1,3-ジエンを選択的に合成することが可能となる。



Scheme 2-16 ジインのヒドロ官能基化環化反応の機構

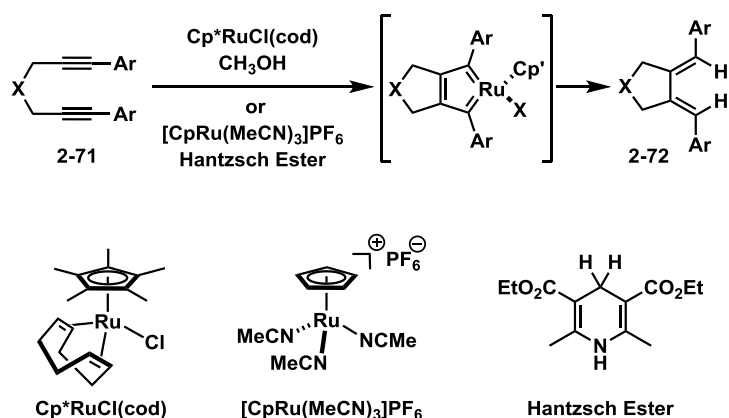
ジインの水素化環化反応の最初の例は Trost らによって報告された。彼らは Pd 触媒存在下、酢酸とヒドロシランの組み合わせを水素供与体として用いることにより、様々な 1,6-ジインの水素化環化反応が進行し、対応するエキソサイクリック 1,3-ジエンを良好な収率で合成できることを世界で初めて報告した²⁶ (**Scheme 2-17a**)。この報告の後、Tamao らは Ni 触媒を用いる 1,7-ジインのヒドロシリル化環化反応により、エキソサイクリック 1,3-ジエニルシランを合成する手法を開発した²⁷ (**Scheme 2-17b**)。更に彼らは、合成したアミノシラン **2-68** と桂皮アルコールの縮合によるシラノール **2-69** の合成、続く分子内 Diels-Alder 反応/Tamao-Fleming 酸化²⁸の連続プロセスにより、ジオール **2-70** を立体選択的かつ高収率で合成することに成功している (**Scheme 2-17c**)。



Scheme 2-17 ジインのヒドロ官能基化/環化によるエキソジエンの合成と応用

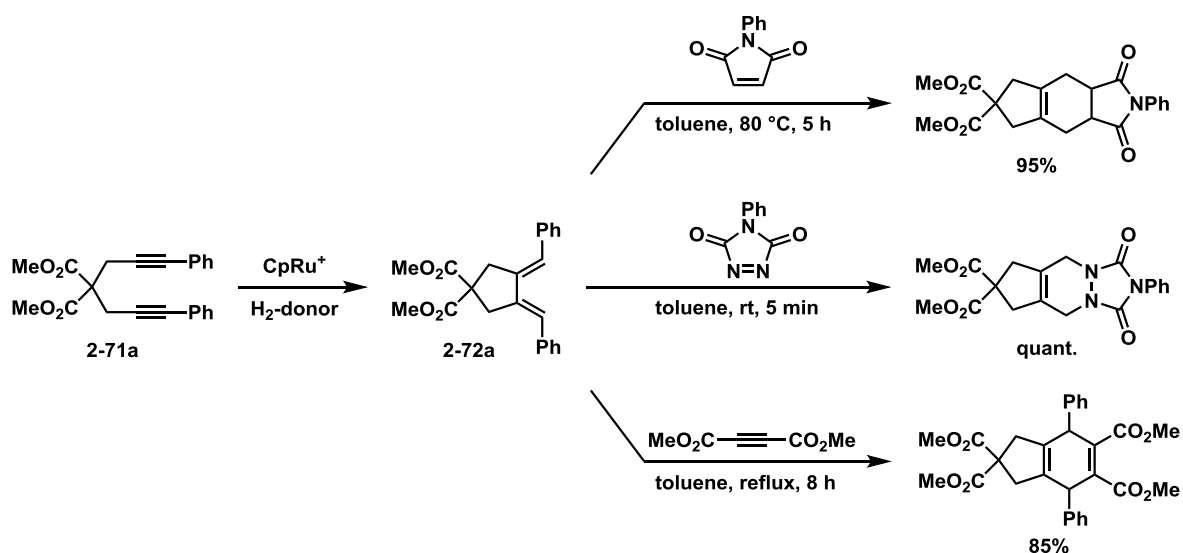
これらの報告を皮切りに、世界中の研究グループからジインのヒドロ官能基化/環化および水素化環化反応が相次いで報告された²⁹。一方で、ジインのヒドロ官能基化環化/Diels–Alder タンデム反応の検討例は Yamamoto らが報告した一例のみに留まっていた。以下にその詳細を述べる。

Yamamoto らは Cp’Ru 触媒の存在下、入手および取扱いの容易な MeOH もしくは Hantzsch エステルを水素供与体として用いるアリールジイン **2-71** の水素移動型還元環化反応により、対応するエキソサイクリック 1,3-ジエン **2-72** が高収率で得られることを見出した³⁰ (Scheme 2-18)。



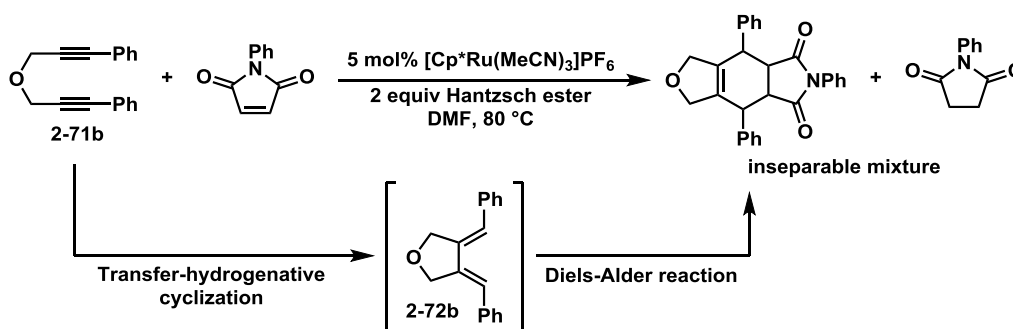
Scheme 2-18 Cp’Ru 触媒を用いるジエンの水素移動型環化反応

更に、彼らはこれらの反応で得られるエキソサイクリック 1,3-ジエンと種々のジエノフィルとの Diels–Alder 反応を検討している。具体的には、マロネート連結鎖をもつ 1,6-ジエン **2-71a** から合成されるジエン **2-72a** に対し、*N*-フェニルマレイミド、4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンおよび DMAD を作用させることで、対応する環化付加体をそれぞれ 85%以上の収率で得ている (**Scheme 2-19**)。



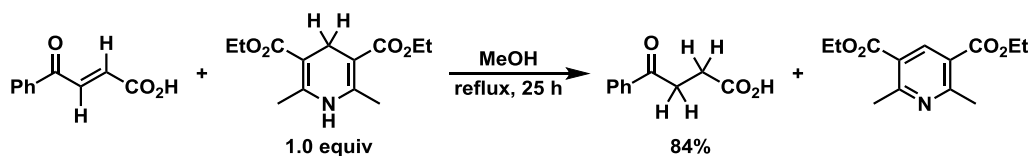
Scheme 2-19 2-72a を用いる Diels–Alder 反応

更に、彼らは水素移動型還元環化反応と続く *N*-フェニルマレイミドとの Diels–Alder 反応のワンポット化を試みている。具体的には、[CpRu(MeCN)₃]PF₆ 触媒の存在下、*N*-フェニルマレイミドの共存下、Hantzsch エステルを水素供与体に用い、アルキン末端にフェニル基をもつプロパルギルエーテル **2-71b** の水素移動型還元環化反応を行うことで *in-situ* でのエキソジエン **2-72b** の形成に続き、マレイミドとの Diels–Alder 反応が進行するのかが確認した。その結果、所望の環化付加体の生成は確認できるものの、マレイミドの水素化が併発し、スクシンイミドとの分離困難な混合物を与えることを報告している^{30b} (Scheme 2-20)。



Scheme 2-20 水素移動型還元環化/Diels–Alder タンデムプロセスの検討

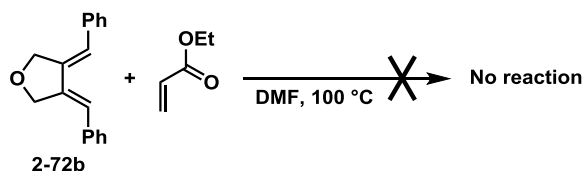
実際に、求電子性の高いアルケンは Hantzsch エステルからの水素移動反応により水素化されることが知られている。例えば Norcross らは、ベンゾイル基およびカルボン酸により求電子的に活性化されたアルケンに対し、Hantzsch エステルを作用させることで水素移動反応が進行し、 γ -ケトカルボン酸が 84% 収率で得られることを報告している³¹ (Scheme 2-21)。



Scheme 2-21 Hantzsch エステルを水素供与体とするアクリル酸誘導体の水素化

以上の通り、ジエンの水素移動型還元環化反応の条件では、求電子性の高いジエノフィルは水素化されてしまう。一方で、求電子性の低いアクリル酸エステルをジエノフィルとして用いた場合、ジエノフィルの水素化反応は進行しないものの、ジエンとの Diels

Diels-Alder 反応が進行しない。実際、アクリル酸エチルをジエノフィルに用い、**2-72b** との Diels-Alder 反応が進行するか検討したところ、反応は全く進行しなかった (Scheme 2-22)。

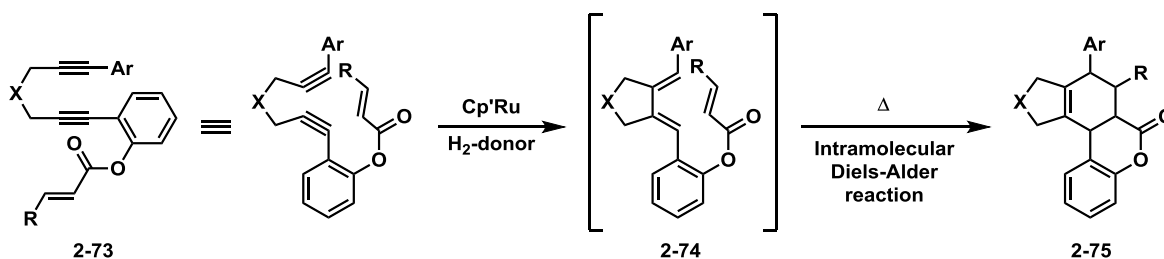


Scheme 2-22 **2-72b** とアクリル酸エチルの Diels-Alder 反応の検討

以上の例からも分かる通り、ジエンのヒドロ官能基化もしくは水素移動還元を伴う環化反応はエキソサイクリック 1,3-ジエンを選択的に合成できる強力な手法である。一方で、これらの反応条件では、求電子性の高いジエノフィルが水素化されるという問題がある。一方で求電子性の低いジエノフィルを用いると Diels-Alder 反応そのものが進行しない。これら二つの問題を解決しなければ本タンデムプロセスは確立できないため、挑戦的な課題であるといえる。

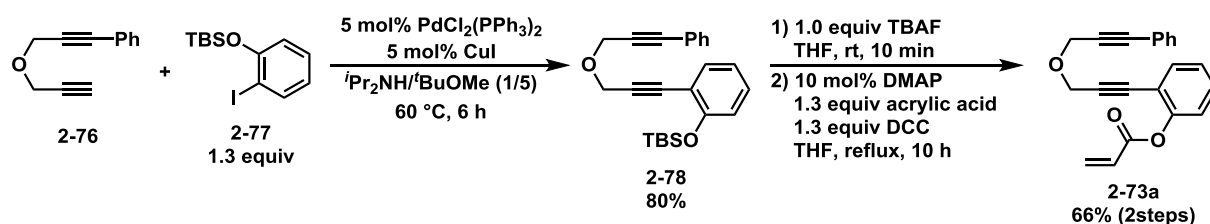
第 2-4 節 エンジン基質の設計及び合成

ジエンの水素移動型還元環化/Diels-Alder タンデム反応の開発を目指し、1,6-ジエンとアクリレートをもつエンジン基質 **2-73** を設計した (Scheme 2-23)。すなわち、水素移動型還元環化反応により得られるトリエン中間体 **2-74** ならば、Diels-Alder 反応が分子内で進行するため、求電子性の低いアクリレートを用いても環化付加反応が進行し、所望の縮環化合物 **2-75** が得られると考えられる。



Scheme 2-23 タンデム反応に用いるエンジン基質の設計

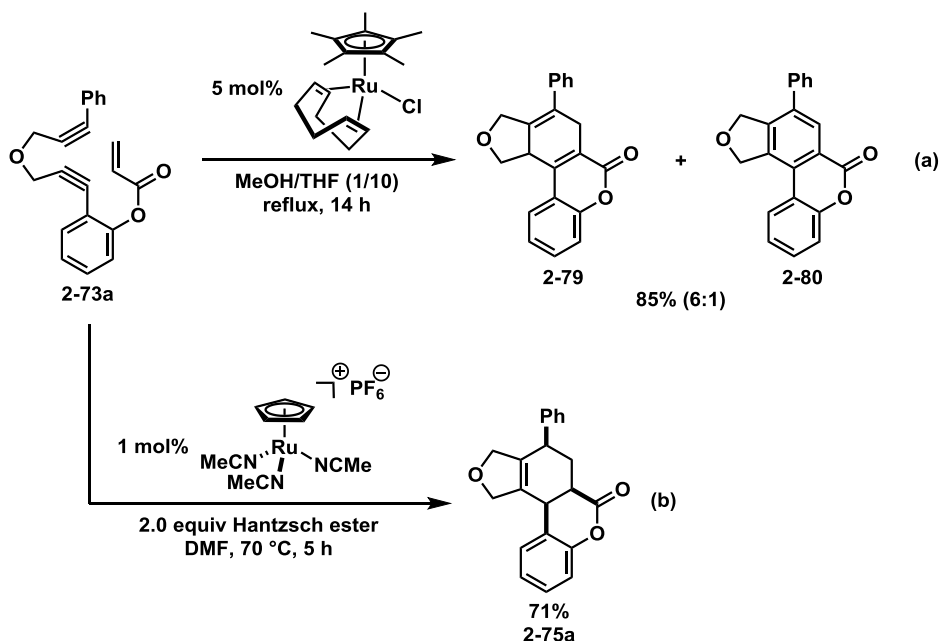
エンジン基質 **2-73** は、非対称 1,6-ジイン **2-76**、水酸基を TBS 保護した *o*-ヨードフェノール **2-77**、およびアクリル酸の三成分を順次縮合することにより合成できた。**2-73a** の合成例を以下に示す。まず **2-76** と **2-77** との園頭カップリングにより、ジイン **2-78** を得る。その後、TBAF によるシリル基の除去、DCC を用いるアクリル酸との縮合によりエンジン **2-73a** を合成した (Scheme 2-24)。また、以上の通りエンジンの合成は収束的に行えるため、連結するジインおよびアクリレートの種類を変更することで多様なエンジン基質を簡便に合成することができる。



Scheme 2-24 エンジン基質の合成

2-5 節 水素移動型還元環化/Diels-Alder タンデム反応の条件検討

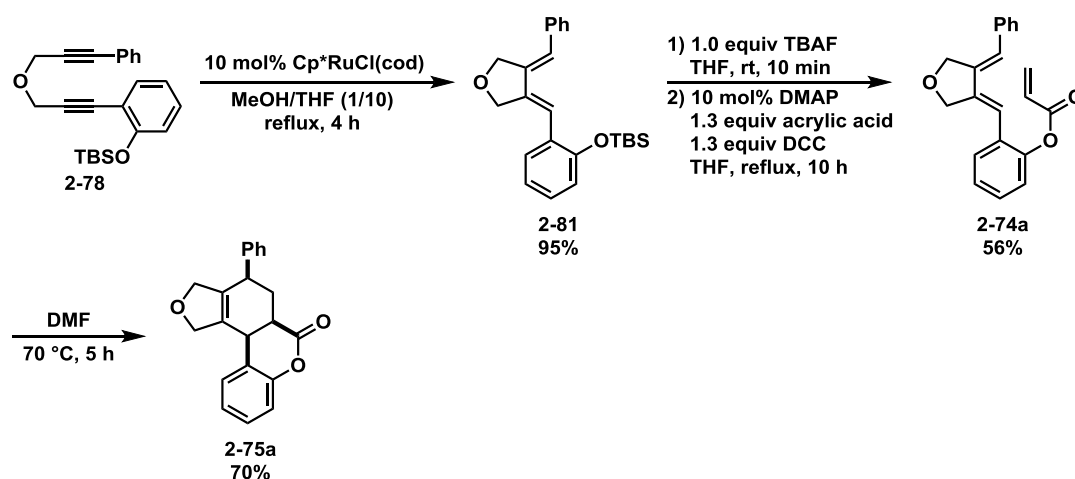
得られたエンジン基質 **2-73a** を、Ru 触媒を用いる水素移動反応条件に付すことにより、目的の四環性化合物が得られるか検討した。まず、Yamashita らによって報告された MeOH を水素供与体を用いる還元環化反応の条件を **2-73a** に適用した。5 mol% の Cp*RuCl(cod)触媒存在下、MeOH/THF (1/10)混合溶媒中で 14 h 加熱還流した。その結果、所望の化合物は得られず、代わりに 1,4-シクロヘキサジエン誘導体 **2-79** およびその芳香族化体 **2-80** が合計 85% 収率、6:1 の選択性で得られた (Scheme 2-25a)。この結果より、本条件では水素移動型還元環化反応よりも、[2+2+2]環化付加反応が優先して進行することが分かった。一方で、1 mol% [CpRu(MeCN)₃]PF₆ 触媒存在下、2 当量の Hantzsch ester を水素源とし、DMF 中 70 °C で 5 h 加熱攪拌したところ、所望の四環性化合物 **2-75a** が 71% 収率かつ *endo* 体選択的に得られた (Scheme 2-25b)。



Scheme 2-25 Ru 触媒を用いるエンジン基質の水素移動型還元環化反応

2-6 節 四環性化合物の生成経路の確認

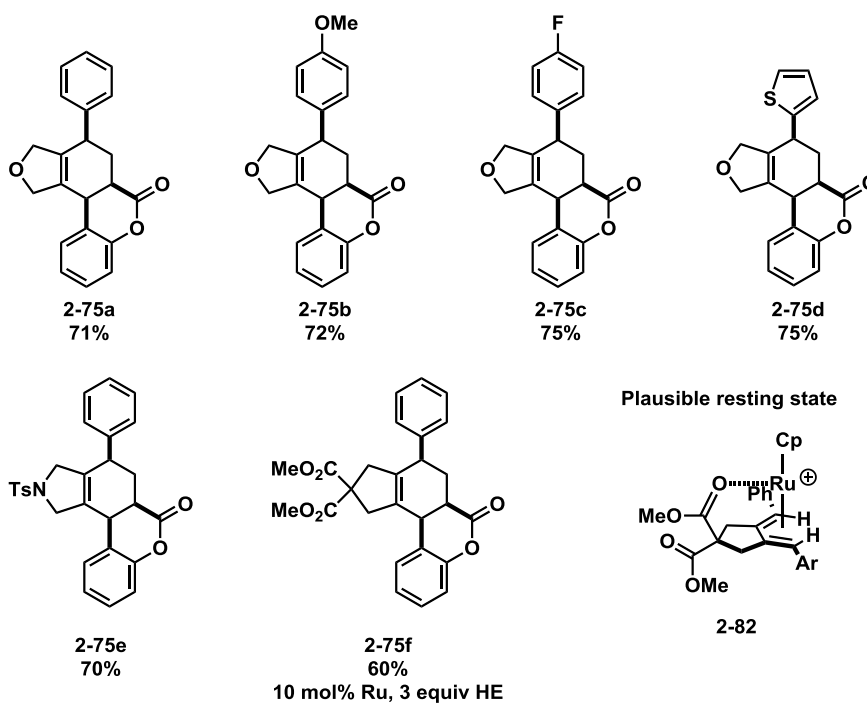
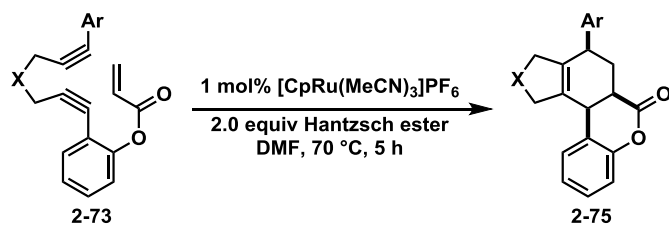
四環性化合物 **2-75a** が、水素移動型還元環化に続く Diels–Alder 反応により生成しているのかを確認するために、本反応の中間体として想定されるトリエン **2-74** を別途合成し、Diels–Alder 反応を行うこととした (Scheme 2-26)。まず Cp^{*}RuCl(cod)触媒存在下、MeOH を水素源とする水素移動型還元環化により、ジエン **2-78** からエキソサイクリック 1,3-ジエン **2-82** が 95% 収率で得られた。その後、TBAF を用いるシリル基の除去に続きアクリル酸との縮合により、トリエン **2-74a** が 56% 収率で得られた。これを DMF 中、70 °C、5 h 加熱攪拌することにより、**2-75a** が 70% 収率で得られた。この結果から、**2-75a** は水素移動型還元環化/分子内 Diels–Alder タンデム反応により得られることが明らかとなった。また、カチオン性 Ru 錯体は、Diels–Alder 反応において Lewis 酸触媒として機能することが知られている³²。しかし、本プロセスでは、タンデム反応とトリエン **2-74** から **2-75a** を合成した場合において、反応時間、収率共に差が見られないことから、Ru 触媒は Diels–Alder 反応の段階には関与していないものと考えられる。



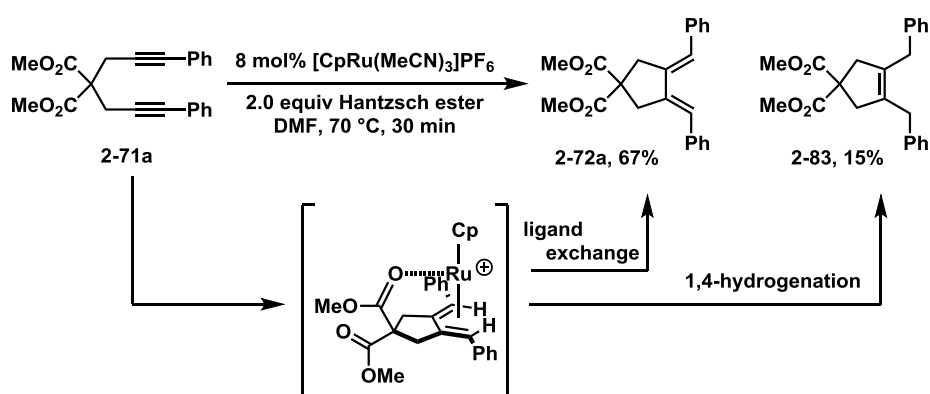
Scheme 2-26 2-64a の段階的合成

2-7 節 エンジンへの水素移動型還元環化/Diels-Alder タンデム反応の基質一般性

最適条件を用い、本タンデム反応の基質一般性を調査した。まず、アリール末端置換基および連結鎖の影響について調査した (Scheme 2-27)。*p*-メトキシフェニル、*p*-フルオロフェニル、2-チエニル基を有するエンジンを用いた際には問題なく反応が進行し、対応する四環性化合物 **2-75b-d** が 71–75% 収率で得られた。また、エーテルに代えてトシルアミドを連結鎖とするエンジンを経験した際にも円滑に反応が進行し、**2-75e** が 70% 収率で得られた。一方、マロネート連結鎖をもつエンジンを用いた際は、水素移動型還元環化反応の速度が著しく低下した。そこで、触媒量を 10 mol%, Hantzsch エステルを 3 当量用いることにより、**2-75f** が 60% 収率で得られた。マロネート連結鎖をもつエンジン基質を用いた際に水素移動反応の速度が低下した理由として、カルボニル酸素が Ru 錯体に配位することにより安定なジエン錯体 **2-82** を形成し、ジインとの配位子交換が進行しづらくなったことが原因であると考えられる。実際、マロネート連結鎖をもつジイン **2-71a** を、Hantzsch エステルを水素源とする水素移動型還元環化反応に付す場合、反応を完結させるためにはその他の基質よりも多量の Ru 触媒添加が必要であることが報告されている^{27b}。また、**2-71a** の水素移動型還元環化反応では、所望のエキソサイクリック 1,3-ジエン **2-72a** と共に二重水素化が進行したシクロペンテン誘導体 **2-83** が副生する (Scheme 2-28)。これは、ジインとの配位子交換よりもジエン配位子の 1,4-還元が優先して進行したために生じているものと考えられる³³。

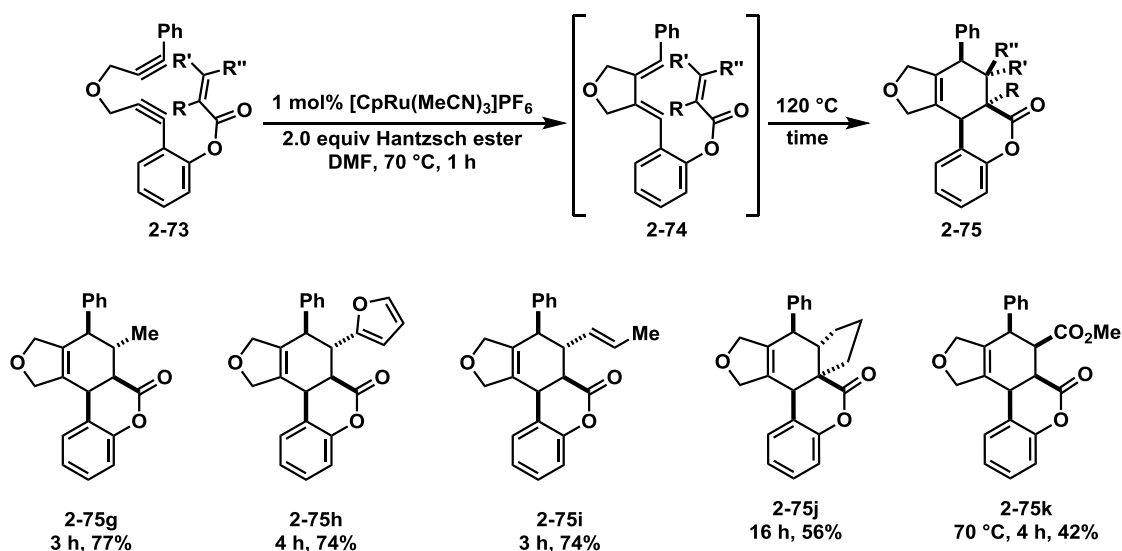


Scheme 2-27 アルキンの連結鎖およびアリール末端置換基の影響



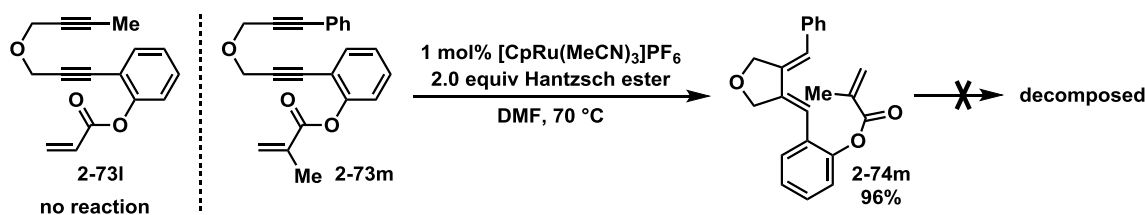
Scheme 2-28 マロネート連結鎖をもつジインの水素移動型還元環化反応

最後に、ジエノフィル上の置換基が反応に与える影響について調査した (Scheme 2-29)。クロトネート部位を有するエンジイン **2-73g** を標準条件 (1 mol% Ru, 2 equiv Hantzsch エステル, DMF, 70 °C)に付したところ、エキソサイクリック 1,3-ジエン **2-74g** は生成するものの、Diels-Alder 反応が進行していないことが粗生成物の ¹H NMR 解析の結果より明らかとなった。そこで、まず 70 °C で水素移動型還元環化反応を完結させた後に、120 °C に昇温することにより、目的の環化付加体 **2-75g** が 77% 収率で得られた。同様にして、2-(フリル)アクリレートおよびソルベート誘導体 **2-73h** および **2-73i** から、良好な収率で対応する目的物 **2-75h** および **2-75i** が得られた。また、シクロペンテンカルボキシレート誘導体 **2-73j** からは五環性化合物 **2-75j** が 56% 収率で得られた。一方で、マレイン酸エステル誘導体 **2-73k** を基質とした場合には、70 °C でも Diels-Alder 反応が進行したものの、基質のオリゴマー化が併発したため目的物の収率は 42% に留まった。



Scheme 2-29 ジエノフィル上の置換基の影響

残念ながら、いくつかの基質には本タンデム反応が適用できないことが確認された。アルキン末端にメチル基をもつエンジイン **2-73l** では、水素移動還元環化が進行しなかった。一方で、メタクリレート誘導体 **2-73m** では、標準条件において水素移動型還元環化反応は問題なく進行し、トリエン **2-74m** が 96% 収率で得られた。しかし、Diels-Alder 反応よりもオリゴマー化が優先して進行するためか、所望の環化付加体は得られなかった (Scheme 2-30)。



Scheme 2-30 タンデム反応に適用できない基質

2-8 節 Diels–Alder 反応の立体選択性

本タンデム反応で得られる四環性化合物 **2-75** は、全て単一のジアステレオマーであった。化合物の相対立体配置は、**2-75b** および **2-75g** の *n*Oe 測定、および **2-75k** の XRD 測定により *endo* 体であると決定した (**Figure 2-1**)。

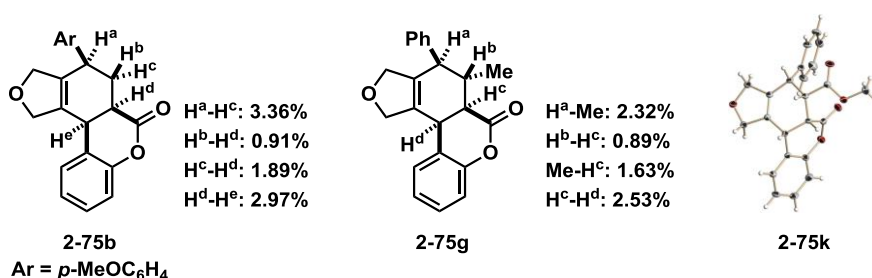
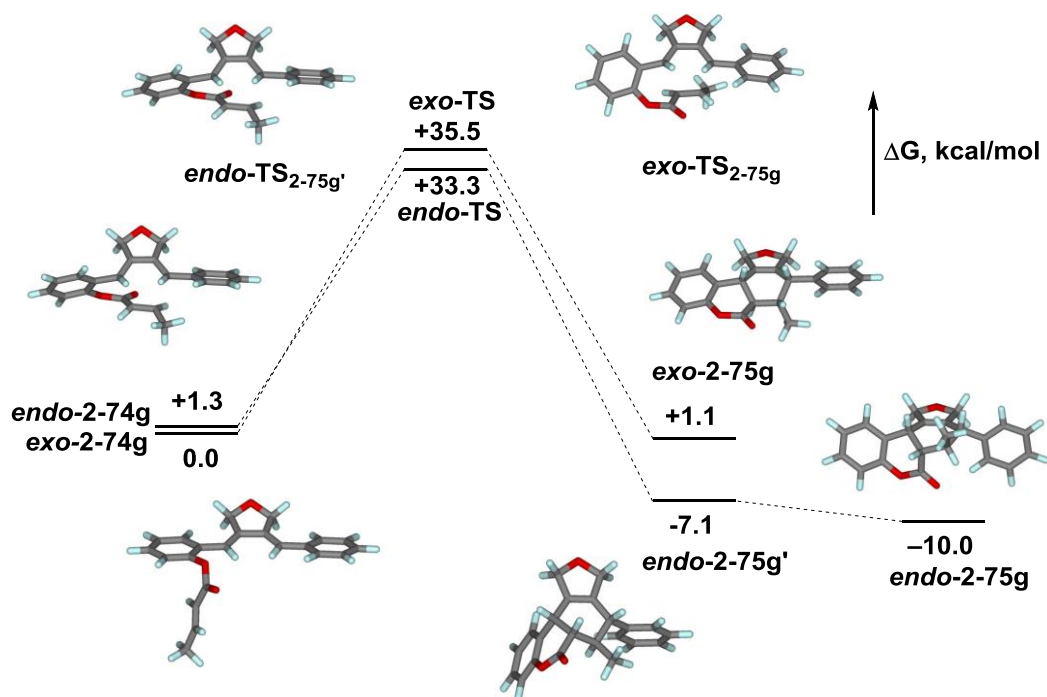


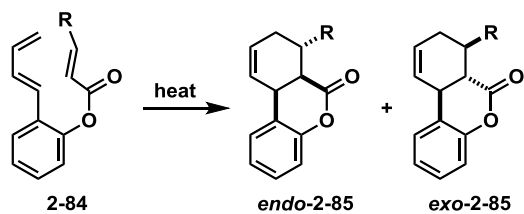
Figure 2-1 **2-75b, g** の *n*Oe 測定結果および **2-75k** の ORTEP 図

トリエン中間体の分子内 Diels–Alder 反応が高 *endo* 選択的に進行する原因を調査するため、**2-74g** の Diels–Alder 反応における *endo* および *exo* 付加の活性化エネルギーを DFT 計算によって算出した (**Scheme 2-31**)。その結果、*endo* 付加の場合には *pseudo-chair* 型の遷移状態を経由して反応が進行し、その活性化エネルギーは 32.0 kcal/mol と算出された。それに対し、*exo* 付加の場合にはエキソサイクリック 1,3-ジエン骨格が剛直であることに加え、ジエンとジエノフィルがフェニレンを挟んで連結しているために *boat* 型の遷移状態をとるため、活性化エネルギーが 35.5 kcal/mol と高くなることに加え、シクロヘキセン環が *pseudo-boat* 型になるため、原系よりも若干不安定である (+1.1 kcal/mol)。また、*endo* 付加と *exo* 付加の活性化エネルギーの差は 3.5 kcal/mol であり、このエネルギー差から生成物選択性を見積もると、*endo* : *exo* = 99 : 1 である。この結果は、*endo* 体のみが選択的に得られるという実験事実と一致する。



Scheme 2-31 2-74g の分子内 Diels-Alder 反応のエネルギーダイアグラム

一方、Sherburn らは、トリエン中間体 **2-74** に類似したトリエン **2-84** の分子内 Diels-Alder 反応がより高温で進行し、(R = H, 110 °C および R = Me, 180 °C) 所望の環化付加体 **2-85** の *endo* 体と *exo* 体がおよそ 1 : 3 の比率で得られることを報告している^{3,4} (Scheme 2-32)。本プロセスと生成物選択性が逆転する詳細な原因については明らかにはなっていないが、我々の用いたトリエン中間体はエキソサイクリック 1,3-ジエン骨格をもつため剛直であることに加え、アルケンの両末端にアリール置換基をもつことが関係していると考えられる。



R = H, toluene, 110 °C, 12 h, 92%, 26:74

R = Me, 1,2-dichlorobenzene, 180 °C, 2.2 h, 100%, 27:73

Scheme 2-32 トリエン **2-84** の分子内 Diels-Alder 反応の立体選択性

2-9 節 結論

本研究では、ジインの水素移動型還元環化反応と Diels–Alder 反応を組み合わせた新規タンデムプロセスの構築に成功した。具体的には、ジイン、アクリル酸、フェノールの三成分から合成されるエンジインを、Ru 触媒および水素供与体として Hantzsch エステルを用いる水素移動型還元環化反応の条件に付すことで、トリエン中間体を合成した。引き続き分子内 Diels–Alder 反応をワンポットで行うことにより、所望の縮環化合物が良好な収率且つ *endo* 体選択的に得られた。合成した化合物の立体化学は nOe および XRD 測定により決定した。また、DFT 計算により、Diels–Alder 反応の *endo* 付加と *exo* 付加のエネルギー差が 3.5 kcal/mol であることを算出し、本反応が高 *endo* 選択的に進行する実験事実と良い一致を示した。

第二章 参考文献

- ¹ Reviews: (a) S. Danishevsky *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400. (b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilogiannakis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (c) M. A. Tasdelen *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2133. (d) C. C. Nawrat, C. J. Moody *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2056. (e) E. G. Mackay M. S. Sherburn *Synthesis* **2015**, *47*, 1.
- ² S. L. Schreiber *Science* **2000**, 287, 1964.
- ³ (a) S. T. Diver, A. J. Giessert *Chem Rev.* **2004**, *104*, 1317. (b) S. Kotha, M. Meshram, A. Tiwari *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2065.
- ⁴ Y. Hu, M. Bai, Y. Yang, Q. Zhou *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2256.
- ⁵ Reviews: (a) C. S. Poulsen, R. Madsen *Synthesis*, **2003**, 1. (b) S. T. Diver, A. J. Giessert *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. (c) E. C. Hansen, D. Lee *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509.
- ⁶ S. Kotha, N. Srenivasachary, E. Brahmachary *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2805.
- ⁷ (a) S. Kotha, N. Srenivasachary *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3375. (a) S. Kotha, P. Khedkar *Synthesis*, **2008**, 2925.
- ⁸ (a) A. Pictet, T. Spengler *T. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030. (b) E. D. Cox, J. M. Cook *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797.
- ⁹ (a) A. Bischler, B. Napieralski *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903. (b) F. W. Bergstrom *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77.
- ¹⁰
- ¹¹ N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai *Organometallics* **1996**, *15*, 901.
- ¹² L. Evanno, A. Deville, B. Bodo, B. Nay *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4331.
- ¹³ S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue *Organometallics* **2001**, *20*, 3704.
- ¹⁴ K. P. Kaliappan, V. Ravikumar *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6116.
- ¹⁵ (a) K. R. Huffman, M. Loy, Edwin F. Ullman *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5417. (b) R. B. Blankespoor, R. L. De Jong, R. Dystra, D. A. Hamstra, D. B. Rozema, D. P. VanMeurs, P. Vink *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3507.
- ¹⁶ (a) S. C. Schürer, S. Blechert *Chem. Commun.* **1999**, 1203.
- ¹⁷ A. A. Sayyad, K. P. Kaliappan *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5055.
- ¹⁸ (a) L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996. (b) D. B. Salunke, B. G. Hazra V. S. Pore *J. Med. Chem.* **2006**, *13*, 813. (c) J. Manosroi, K. Rueanto, K. Boonpisuttinant, W. Manosroi, C. Biot, H. Akazawa, T. Akihisa, W. Issarangporn, A. Manosroi *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3937.
- ¹⁹ (a) F. E. Meyer, K. H. Ang, A. G. Steinig, A. de Meiere *Syntlett* **1994**, 191. (b) K. H. Ang, S. Bräise, A. G. Steinig, F. E. Meyer, A. Llebaria, K. Voigt, A. de Meijere *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11503. (c) L. Bhat, A. G. Steinig, R. Appelbe, A. de Meijere *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1673.
- ²⁰ (a) T. C. McMorris, M. J. Kelner, R. K. Chadha, J. S. Siegel, S. Moon, M. M. Moya *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5433. (b) M. Anchel, A. Hervey, W. Robbins *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1952**, *38*, 927. (c) M. Anchel, A. Hervey, W. Robbins *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1950**, *36*, 300. (d) M. Ojika, K. Wakamatsu, H. Niwa, K. Yamda *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5261 (e) S. Ohba,

Y. Saito, I. Hirono, H. Niwa, M. Ojika, K. Wakamatsu, K. Yamada *Acta Crystallogr., Sect. C* **1984**, *40*, 1877. (f) H. Niwa, M. Ojika, K. Wakamatsu, K. Yamada, S. Ohba, Y. Saito, I. Hirono, K. Matsushita *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5371. (g) D. C. Aldridge, W. B. Turner *J. Chem. Soc. C* **1969**, 923. (h) D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake, W. B. Turner *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1667.

²¹ (a) B. M. Trost, M. Lautens *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781. (b) B. M. Trost, D. C. Lee *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2271. (c) B. M. Trost *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34. (d) L. J. van Boxtel, S. Körbe, M. Noltemeyer, A. de Meijere *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2283. (e) A. Hercouet, F. Berrée, C. H. Lin, L. Toupet, B. Carboni *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1717.

²² Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804.

²³ (a) N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433. (b) S. Kezuka, T. Okado, E. Niou, R. Takeuchi *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711.

²⁴ (a) B. M. Trost, M. J. Lautens *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268. (b) B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255. (c) M. Ishida, K. Tanaka *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2120. (d) L. Kaminsky, D. A. Clark *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5450.

²⁵ P. Garcia, Y. Harrak, L. Diab, P. Cordier, C. Ollivier, V. Gandon, M. Malacria, L. Fensterbank, C. Aubert *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2952.

²⁶ B. M. Trost, D. C. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7255.

²⁷ K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6478.

²⁸ (a) K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada *Organometallics* **1983**, *2*, 1694. (b) I. Fleming, R. Henning, H. Plaut *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29.

²⁹ Hydrofunctionalizations: (a) M. Lautens, N. D. Smith, D. Ostrovsky *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8970. (b) T. Muraoka, I. Matsuda, K. Itoh *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7325. (c) T. Muraoka, I. Matsuda, K. Itoh *Organometallics* **2002**, *21*, 3650. (d) X. Wang, H. Chakrapani, J. W. Madine, M. A. Keyerleber, R. A. Widenhofer *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2778. (e) C. Liu, R. A. Widenhofer *Organometallics* **2002**, *21*, 5666. (f) T. Uno, S. Wakayanagi, Y. Sonoda, K. Yamamoto *Synlett* **2003**, *1*, 1997. (g) S. Wakayanagi, T. Shimamoto, M. Chimori, K. Yamamoto *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 160. (h) S. Mori, M. Shibuya, Y. Yamamoto *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 207.

³⁰ Transfer-hydrogenative cyclizations (a) K. Yamashita, Y. Nagashima, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11552. (b) Y. Yamamoto, S. Mori, M. Shibuya *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12034.

³¹ (a) O. Mumm, J. Diederichsen *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, 538, 195. (b) B. E. Norcross, P. E. Klinedinst Jr, F. H. Westheimer *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 797.

³² S. Thamapipol, B. Ludwig, C. Besnard, C. Saudan, E. P. Kündig *Helv. Chim. Acta* **2016**, *99*, 774.

³³ S. Steines, U. Englertb, B. Drießen-Hölscher *Chem. Commun.* **2000**, 217.

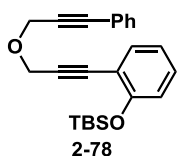
³⁴ E. L. Pearson, L. C. H. Kwan, C. I. Turner, G. A. Jones, A. C. Willis, M. N. Paddon-Row, M. S. Sherburn *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6099.

Chapter 2 Experimental Section

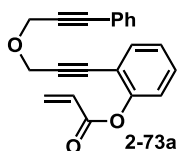
General Considerations

Column chromatography was performed on silica gel (Cica silica gel 60N) with solvents specified below. ^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR spectra were obtained for samples in CDCl_3 solutions at $25\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H NMR chemical shifts are reported in terms of chemical shift (δ , ppm) relative to the singlet at 7.26 ppm for chloroform. Splitting patterns are designated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet. Coupling constants are reported in Hz. ^{13}C NMR spectra were fully decoupled and are reported in terms of chemical shift (δ , ppm) relative to the triplet at $\delta = 77.0$ ppm for CDCl_3 . $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})^1$, $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6^2$, and Hantzsch ester³ were prepared according to the reports.

Preparations of Eneidyne Substrates



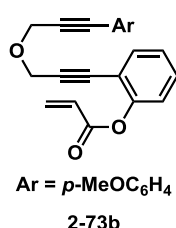
Procedures for Synthesis of Diyne 2-78: To a solution of (3-(prop-2-ynyloxy)prop-1-ynyl)benzene⁴ (**2-76**, 879 mg, 5.16 mmol), tert-butyl(2-iodophenoxy)dimethylsilane⁵ (**2-77**, 1.44 g, 4.30 mmol) in a mixed solvent of $^i\text{Pr}_2\text{NH}/\text{BuOMe}$ (2 mL/10 mL) was added $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (151 mg, 0.21 mmol) and CuI (40 mg, 0.21 mmol). After degassed at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was stirred at $60\text{ }^\circ\text{C}$ for 6 h. Insoluble materials were filtered off through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated in vacuo. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography on silica gel (elution with hexane/AcOEt = 50:1) to give **2-78** (1.295 g, 80% yield) as pale-yellow oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ 0.25 (s, 6 H), 1.04 (s, 9 H), 4.55 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.21 (dt, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H), 7.29–7.38 (m, 3 H), 7.41 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1 H), 7.44–7.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$): δ -4.3, 18.2, 25.6, 57.2, 57.5, 84.2, 84.5, 86.6, 87.8, 115.0, 119.7, 121.1, 122.6, 128.2, 128.4, 129.7, 131.8, 133.7, 156.7; IR (neat) 2228 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{Na}$ 399.1756, found 399.1765 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



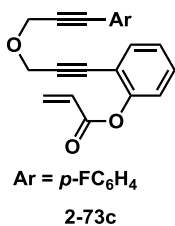
Procedures for Synthesis of Eneidyne 2-73a: To diyne **2-78** (344 mg, 0.91 mmol) was added $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (1 M THF solution, 0.91 mL, 0.91 mmol) at room temperature. After stirring for 10 min, the reaction was quenched with H_2O (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL \times 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL) and dried with MgSO_4 . After concentration in vacuo, the obtained crude product was diluted with dry THF (2 mL). To this solution was added acrylic acid (0.089 mL, 1.18 mmol), DMAP (11.1 mg, 0.091 mmol), and DCC (244 mg, 1.18 mmol), and the resultant mixture was refluxed for 10 h.

Insoluble materials were filtered off through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated in vacuo. The obtained crude product was purified with column chromatography on silica gel (elution with hexane/AcOEt = 10:1~5:1~0:1) to give **2-73a** (190 mg, 66% yield) as pale-yellow oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.50 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 6.01 (dd, *J* = 10.4, 0.8 Hz, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 17.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.28–7.34 (m, 3 H), 7.38 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.43–7.47 (m, 2 H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 57.0, 81.6, 84.2, 86.6, 89.3, 116.4, 122.1, 122.3, 125.8, 127.3, 128.2, 128.4, 129.6, 131.6, 132.8, 133.1, 151.5, 163.7; IR (neat) 2238 (C≡C), 1746 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₆O₃•Na 339.0997, found 339.1004 [M+Na]⁺.

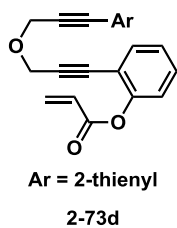
Other enediynes were also synthesized according to the above mentioned procedures using appropriate diynes and acrylates.



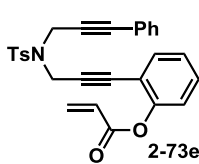
Analytical data for 2-73b: pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.81 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35–7.40 (m, 1 H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.2, 57.0, 57.2, 81.7, 82.8, 86.7, 89.5, 113.9, 114.5, 116.6, 122.2, 125.9, 127.5, 129.7, 132.9, 133.2, 133.3, 151.6, 159.8, 163.9; IR (neat) 2236 (C≡C), 1745 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₁₈O₄•Na 369.1103, found 369.1105 [M+Na]⁺.



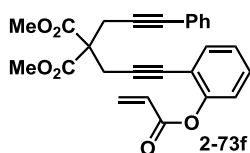
Analytical data for 2-73c: pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.48 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.02 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 17.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.21 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.37 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 2 H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 57.0, 57.1, 81.8, 84.0, 85.6, 89.3, 115.6 (d, *J* = 22.0 Hz), 116.5, 118.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 122.2, 125.9, 127.4, 129.7, 132.8, 133.2, 133.7 (d, *J* = 7.7 Hz), 151.6, 162.5 (d, *J* = 250.8 Hz), 163.8; IR (neat) 2240 (C≡C), 1745 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₅FO₃•Na 357.0903, found 357.0887 [M+Na]⁺.



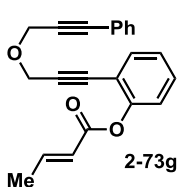
Analytical data for 2-73d: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 4.497 (s, 2 H), 4.502 (s, 2 H), 6.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 6.38 (dd, $J = 17.6, 10.4$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J = 4.8, 3.8$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.19–7.27 (m, 3 H), 7.37 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 57.0, 79.9, 81.8, 88.3, 89.3, 116.5, 122.17, 122.23, 125.8, 126.9, 127.36, 127.41, 129.7, 132.5, 132.9, 133.1, 151.5, 163.8; IR (neat) 2220 (C \equiv C), 1745 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}\cdot\text{Na}$ 345.0561, found 345.0569 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



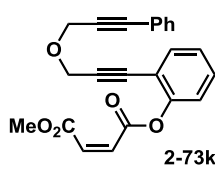
Analytical data for 2-73e: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 2.28 (s, 3 H), 4.377 (s, 2 H), 4.383 (s, 2 H), 5.93 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 6.28 (dd, $J = 17.4, 10.4$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.13–7.18 (m, 1 H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.25–7.32 (m, 6 H), 7.34 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 21.2, 37.1, 37.2, 80.6, 81.2, 85.8, 86.5, 116.1, 121.9, 122.0, 125.6, 127.1, 127.7, 128.0, 128.3, 129.4, 129.6, 131.4, 132.9, 133.0, 134.9, 143.8, 151.4, 163.6; IR (neat) 1745 (C=O), 1352 (S=O), 1164 (S=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}\cdot\text{Na}$ 492.1245, found 492.1264 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Analytical data for 2-73f: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 3.22 (s, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 5.98 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 6.37 (dd, $J = 17.4, 10.4$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27–7.38 (m, 6 H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 23.7, 23.9, 53.0, 57.0, 78.6, 83.8, 88.9, 117.0, 122.1, 122.9, 125.7, 127.5, 128.0, 128.1, 129.2, 131.6, 132.7, 133.3, 151.3, 163.9, 169.1; IR (neat) 1742 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_6\cdot\text{Na}$ 453.1314, found 453.1326 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

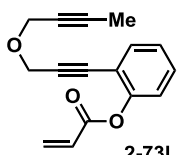


Analytical data for 2-73g: pale-yellow oil; This compound was obtained as a mixture of *E*- and *Z*-isomers (*E*:*Z* = 99:1). Following NMR spectra were for the major isomer.; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.93 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 6.10 (ddd, $J = 15.6, 3.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.10–7.34 (m, 5 H), 7.35 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.43–7.46 (m, 2 H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 18.2, 57.0, 57.2, 82.0, 84.3, 86.7, 89.2, 116.6, 121.6, 122.4, 122.5, 125.7, 128.3, 128.5, 129.7, 131.7, 133.2, 147.5, 151.8, 164.2; IR (neat) 2238 (C \equiv C), 1739 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3\cdot\text{Na}$ 353.1154, found 353.1163 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



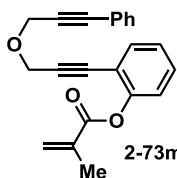
2-73k

Analytical data for 2-73k: orange oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 3.81 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 6.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.24–7.27 (m, 1 H), 7.29–7.41 (m, 4 H), 7.44–7.48 (m, 2 H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 52.2, 57.1, 81.4, 84.3, 86.7, 90.0, 116.3, 122.1, 122.3, 126.1, 128.2, 128.46, 128.49, 129.7, 131.3, 131.6, 133.1, 151.0, 162.8, 165.2; IR (neat) 2236 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1749 ($\text{C}=\text{O}$), 1731 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5\cdot\text{Na}$ 397.1052, found 397.1042 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-73l

Analytical data for 2-73l: pale-yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.86 (t, $J = 2.0$ Hz, 3 H), 4.22 (q, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.04 (dd, $J = 10.4, 1.0$ Hz, 1 H), 6.37 (dd, $J = 17.4, 10.4$ Hz, 1 H), 6.66 (dd, $J = 17.4, 1.0$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.21 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.37 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 3.6, 56.9, 57.0, 74.3, 81.4, 83.1, 89.6, 116.6, 122.2, 125.9, 127.5, 129.6, 132.8, 133.2, 151.5, 163.9; IR (neat) 2221 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1744 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\cdot\text{NH}_4$ 272.1287, found 272.1270 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

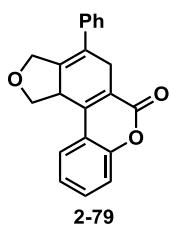


2-73m

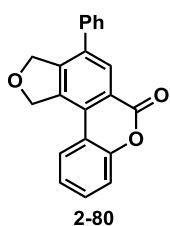
Analytical data for 2-73m: pale-yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 2.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 5.76 (quint, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.21 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.29–7.34 (m, 3 H), 7.38 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.43–7.47 (m, 2 H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 18.3, 57.0, 81.7, 84.2, 86.6, 89.2, 116.5, 122.2, 122.4, 125.7, 127.5, 128.2, 128.4, 129.6, 131.7, 133.1, 135.5, 151.9, 165.2; IR (neat) 2238 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1739 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3\cdot\text{Na}$ 353.1154, found 353.1160 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Cyclization of Enediyne with Cp*RuCl(cod)/MeOH.

A solution of Cp*RuCl(cod) (5.7 mg, 0.015 mmol), MeOH (0.10 mL, 1.98 mmol), and enediyne **2-73a** (94.9 mg, 0.30 mmol), in dry degassed THF (1.0 mL) was refluxed for 14 h. After concentration in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10:1) to give a mixture of **2-79** and **2-80** with a ratio of 6:1 (81.5 mg, 85%) as yellow oil. Recrystallization from a CHCl₃/hexane solution at -20 °C afforded pure **2-68** as colorless solid.

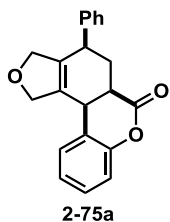


Analytical data for 2-79; pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.46 (dd, *J* = 23.2, 8.8 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 22.8, 6.4 Hz, 1 H), 4.19 (quint, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.29–7.43 (m, 7 H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 30.7, 41.9, 68.1, 70.4, 117.2, 119.1, 122.5, 124.4, 124.6, 127.5, 128.1, 128.4, 128.5, 130.9, 131.3, 138.8, 143.9, 152.4, 160.8; IR (neat) 1717 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₆O₃•Na 339.0997, found 339.1014 [M+Na]⁺.



Analytical data for 2-80; colorless solid (mp. 138.0–138.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 5.69 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 7.37–7.58 (m, 9 H), 8.50 (s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 73.2, 74.8, 118.0, 118.2, 121.9, 124.8, 125.6, 127.9, 128.4, 128.93, 128.96, 130.3, 130.7, 135.8, 136.8, 138.2, 145.5, 151.5, 161.1; IR (neat) 1727 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₁₄O₃•Na 337.0841, found 337.0859 [M+Na]⁺.

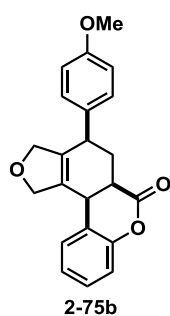
Cyclization of Enediyne with [CpRu(MeCN)₃]PF₆/ Hantzsch Ester



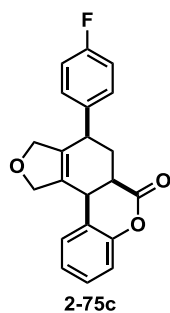
A solution of [CpRu(MeCN)₃]PF₆ (1.3 mg, 0.003 mmol), Hantzsch ester (152 mg, 0.6 mmol), and enediyne **2-73a** (94.9 mg, 0.30 mmol) in dry degassed DMF (1.2 mL) was stirred at 70 °C for 4 h. After diluted with hexane/AcOEt (1:1, 5 mL), the crude solution was washed with H₂O (3 mL × 2) and brine (3 mL). The organic layer was dried with MgSO₄. After concentration in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10:1) to give **2-75a** (68.3 mg, 71%) as pale-yellow oil.: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.75 (dt, *J* = 13.0, 10.0 Hz, 1 H), 2.24 (ddd, *J* = 13.2, 6.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.17 (ddd, *J* = 12.8, 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 4.79 (dq, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1 H), 5.15–5.21 (m, 1 H), 6.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H),

7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.15–7.28 (m, 5 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 31.4, 32.4, 41.0, 76.1, 78.4, 117.0, 124.4, 125.3, 127.1, 127.3, 127.6, 128.8, 131.6, 136.7, 141.4, 150.2, 170.0; IR (neat) 1737 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot \text{Na}$ 341.1154, found 341.1173 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

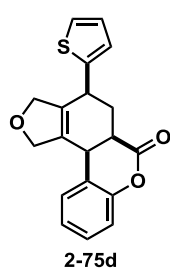
Other tandem reaction products were also obtained from the corresponding enediynes according to the above mentioned procedure.



Analytical data for 2-75b; pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.72 (dt, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 1 H), 2.16–2.24 (m, 1 H), 3.15 (ddd, $J = 12.8, 4.8, 2.8$ Hz, 1 H), 3.51 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.44 (t, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 4.79 (dq, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1 H), 5.13–5.21 (m, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.19–7.32 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 31.5, 32.4, 40.1, 40.9, 55.1, 76.1, 78.3, 114.1, 117.0, 124.4, 125.2, 127.5, 128.2, 128.7, 131.2, 133.3, 137.0, 150.2, 158.5, 170.0; IR (neat) 1769 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot \text{Na}$ 371.1259, found 371.1266 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

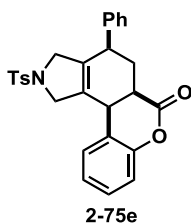


Analytical data for 2-75c; pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.73 (dt, $J = 12.8, 10.4$ Hz, 1 H), 2.24 (ddd, $J = 13.2, 6.4, 2.8$ Hz, 1 H), 3.16 (ddd, $J = 12.8, 5.2, 2.8$ Hz, 1 H), 3.54–3.56 (m, 1 H), 3.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.37–4.48 (m, 2 H), 4.79 (dq, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1 H), 5.15 (dq, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 4 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.19–7.24 (m, 1 H), 7.29–7.34 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 31.4, 32.4, 40.0, 40.8, 76.0, 78.3, 115.6 ($J = 21.0$ Hz), 117.0, 124.2, 125.2, 127.5, 128.77 ($J = 7.6$ Hz), 128.81, 131.9, 136.4, 137.1 ($J = 2.9$ Hz), 150.1, 160.7 ($J = 244.1$ Hz), 169.8; IR (neat) 1730 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FO}_3 \cdot \text{Na}$ 359.1059, found 359.1073 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

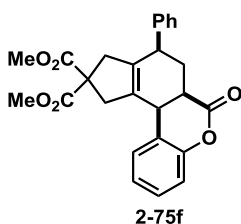


Analytical data for 2-75d; colorless solid (mp. 138.0–139.0 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.93 (dt, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1 H), 2.33 (ddd, $J = 13.4, 6.8, 3.2$ Hz, 1 H), 3.15 (ddd, $J = 12.4, 5.0, 3.0$ Hz, 1 H), 3.89–3.91 (m, 2 H), 4.49–4.62 (m, 2 H), 4.74–4.82 (m, 1 H), 5.12 (dq, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.17–7.22 (m, 1 H), 7.24–7.33 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 31.6, 32.4, 35.5, 40.7, 76.2, 78.2, 117.0, 123.9, 124.1,

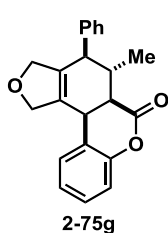
124.6, 125.2, 126.8, 127.6, 128.8, 131.2, 136.2, 144.4, 150.1, 169.6; IR (neat) 1768 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}\cdot\text{Na}$ 347.0718, found 347.0731 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



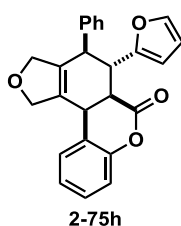
Analytical data for 2-75e; pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.62 (dt, $J = 12.8, 10.0$ Hz, 1 H), 2.16 (dddd, $J = 13.6, 6.8, 2.8, 1.0$ Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 3.04 (ddd, $J = 12.4, 5.2, 3.2$ Hz, 1 H), 3.40 (s, 1 H), 3.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.79–3.87 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz, 1 H), 4.20 (dq, $J = 14.2, 4.4$ Hz, 1 H), 4.60–4.67 (m, 1 H), 6.76–6.79 (m, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.11 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.18–7.22 (m, 3 H), 7.26–7.32 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 21.6, 30.7, 32.9, 40.4, 41.5, 55.8, 58.1, 117.1, 123.9, 125.1, 127.0, 127.2, 127.6, 128.8, 129.8, 130.2, 133.7, 135.8, 140.8, 143.8, 150.1, 169.5; IR (neat) 1765 (C=O), 1162 (S=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}\cdot\text{Na}$ 494.1402, found 494.1398 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



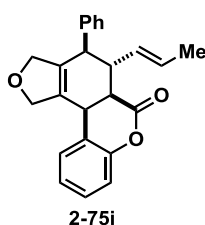
Analytical data for 2-75f; pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.61 (dt, $J = 13.2, 10.4$ Hz, 1 H), 2.15 (dddd, $J = 13.6, 6.4, 2.8, 1.6$ Hz, 1 H), 2.69 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 2.03 (dt, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1 H), 3.08 (dd, $J = 4.6, 3.0$ Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J = 5.0, 2.6$ Hz, 1 H), 3.46 (s, 1 H), 3.67 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 3.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.86–6.90 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.12–7.30 (m, 5 H), 7.50–7.53 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 31.3, 34.5, 41.1, 41.7, 43.4, 44.8, 52.9, 57.8, 116.8, 125.0, 125.3, 126.8, 127.4, 127.7, 128.4, 128.7, 132.2, 133.4, 142.1, 150.2, 170.4, 171.9, 172.5; IR (neat) 1733 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_6\cdot\text{Na}$ 455.1471, found 455.1482 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



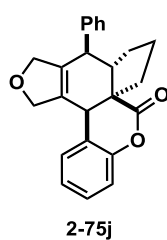
Analytical data for 2-75g; colorless solid (158 $^\circ\text{C}$ decomp.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.92 (dddd, $J = 13.4, 11.2, 9.2, 6.8$ Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1 H), 3.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.97 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.24 (dq, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1 H), 4.38–4.46 (m, 1 H), 4.76–4.84 (m, 1 H), 5.18 (dq, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2 H), 7.04–7.07 (m, 1 H), 7.15–7.25 (m, 4 H), 7.29–7.34 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 16.5, 32.9, 34.1, 47.4, 49.1, 76.2, 78.3, 116.8, 125.1, 127.1, 127.3, 128.0, 128.6, 128.7, 130.5, 137.2, 140.3, 150.1, 168.8; IR (neat) 1769 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\cdot\text{Na}$ 355.1310, found 355.1319 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



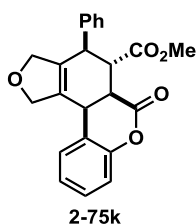
Analytical data for 2-75h; colorless solid (mp 208.0–209.0 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 3.20 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.48 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.39–4.45 (m, 1 H), 4.46–4.53 (m, 1 H), 4.84 (ddd, $J = 12.6, 9.2, 3.8$ Hz, 1 H), 5.13 (dq, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1 H), 5.84 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.20 (dd, $J = 2.8, 2.0$ Hz, 1 H), 6.77 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 2 H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.10–7.15 (m, 3 H), 7.21–7.26 (m, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 33.0, 41.1, 45.0, 45.6, 76.4, 78.1, 108.3, 110.1, 117.0, 124.2, 125.2, 127.1, 127.5, 127.6, 128.5, 129.1, 131.3, 136.4, 139.7, 142.2, 150.2, 151.8, 167.4; IR (neat) 1770 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot \text{Na}$ 407.1259, found 407.1260 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



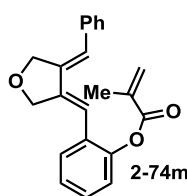
Analytical data for 2-75i; colorless solid (148 °C decomp.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.51 (dd, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 3 H), 2.39 (dd, $J = 20.0, 9.2$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1 H), 3.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.32 (dq, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 1 H), 4.39–4.47 (m, 1 H), 4.77–4.85 (m, 1 H), 4.90 (dq, $J = 15.0, 6.4$ Hz, 1 H), 5.17 (dq, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1 H), 5.35 (ddd, $J = 15.2, 9.4, 1.8$ Hz, 1 H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2 H), 7.04–7.07 (m, 1 H), 7.12–7.25 (m, 4 H), 7.29–7.34 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 17.6, 32.8, 44.4, 46.6, 47.2, 76.3, 78.3, 116.9, 124.8, 125.0, 126.9, 127.4, 128.2, 128.3, 128.7, 128.8, 129.9, 130.9, 136.8, 139.9, 150.1, 168.3; IR (neat) 1772 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3 \cdot \text{Na}$ 381.1467, found 381.1468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Analytical data for 2-75j; pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.63–1.75 (m, 1 H), 1.80–1.90 (m, 4 H), 2.23–2.33 (m, 1 H), 3.18 (ddd, $J = 12.4, 7.8, 2.0$ Hz, 1 H), 3.46 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 4.21–4.29 (m, 1 H), 4.37–4.44 (m, 1 H), 4.52–4.59 (m, 1 H), 4.60–4.67 (m, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.12–7.18 (m, 3 H), 7.20–7.25 (m, 2 H), 7.28–7.35 (m, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 21.3, 31.6, 36.3, 37.4, 42.3, 49.9, 50.1, 76.5, 77.5, 117.0, 121.8, 124.6, 126.8, 127.9, 128.4, 129.1, 132.1, 134.3, 142.0, 150.5, 172.1; IR (neat) 1759 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3 \cdot \text{Na}$ 381.1467, found 381.1464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

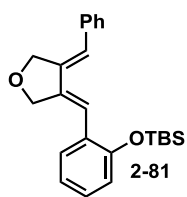


Analytical data for 2-75k; colorless solid (88 °C decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.39 (dd, *J* = 5.4, 3.8 Hz, 1 H), 3.49 (br s, 3 H), 3.85–3.95 (m, 1 H), 4.00–4.08 (m, 1 H), 4.10–4.18 (br s, 1 H), 4.40–4.48 (m, 1 H), 4.52–4.70 (m, 2 H), 4.72–4.80 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.15–7.27 (m, 5 H), 7.28–7.34 (m, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 35.4 (br), 38.8 (br), 39.8 (br), 46.4, 51.8, 76.9, 117.4, 121.4, 124.9, 127.3, 127.5, 128.1, 129.1, 130.8, 131.7, 135.4, 136.8, 150.4, 166.7, 170.0; IR (neat) 1765 (C=O), 1741 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₃H₂₀O₅•Na 399.1208, found 399.1202 [M+Na]⁺.

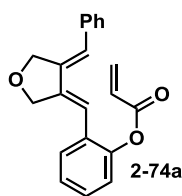


Analytical data for 2-74m; pale-yellow solid (104 °C decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 2.11 (t, *J* = 1.4 Hz, 3 H), 4.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 4.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 5.82 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 6.44 (t, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 6.89 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.17 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.20–7.29 (m, 5 H), 7.32 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 18.4, 70.7, 71.0, 111.6, 119.2, 122.6, 125.9, 127.2, 127.4, 128.2, 128.6, 129.6, 135.6, 136.6, 138.8, 140.8, 148.7, 165.5; IR (neat) 1737 (C=O) cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₂₂H₂₀O₃•H 333.1491, found 333.1494 [M+H]⁺.

Step-Wise Synthesis of Tandem Product



A solution of Cp**Ru*Cl(cod) (38.0 mg, 0.10 mmol), MeOH (0.30 mL, 6.6 mmol), and enediyne **2-73a** (377 mg, 1.0 mmol), in dry degassed THF (4.0 mL) was refluxed overnight. After concentration in vacuo, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 20:1) to give exocyclic 1,3-diene **2-81** (358 mg, 95%) as pale-yellow oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.23 (s, 6 H), 1.08 (s, 9 H), 4.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 4.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.95–7.01 (m, 2 H), 7.08 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.16 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.20–7.29 (m, 3 H), 7.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.37–7.42 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -4.4, 18.4, 25.8, 71.0, 71.2, 113.9, 118.1, 119.6, 121.4, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 137.2, 138.1, 139.3, 153.6; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₃₀O₂Si•Na 401.1913, found 401.1924 [M+Na]⁺.



To diene **2-81** (262 mg, 0.69 mmol) was added $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (1 M THF solution, 0.69 mL, 0.69 mmol) at room temperature and the solution was stirred for 5 min. To this solution was added acrylic acid (0.060 mL, 0.90 mmol), DMAP (8.4 mg, 0.069 mmol), and DCC (185 mg, 0.9 mmol), and the resultant mixture was stirred at room temperature overnight. Insoluble materials were filtered off through a pad of Celite[®] and the filtrate was concentrated in vacuo. The obtained crude product was purified with column chromatography on silica gel (elution with hexane/AcOEt = 20:1) to give **2-74a** (123 mg, 56% yield) as pale-yellow oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 4.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 6.08 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 6.40 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 14.4$ Hz, 2 H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.18–7.25 (m, 3 H), 7.27–7.34 (m, 3 H), 7.36–7.41 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 70.7, 71.0, 111.6, 119.4, 122.5, 126.1, 127.3, 127.5, 128.3, 128.6, 128.8, 129.6, 133.0, 136.8, 138.8, 141.1, 148.4, 164.3; IR (neat) 1742 (C=O) cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₁H₁₈O₃•H 319.1334, found 319.1333 [M+H]⁺.

A solution of **2-74a** (94.9 mg, 0.3 mmol) in DMF (1.2 mL) was stirred at 70 °C for 5 h. The solution was concentrated in vacuo, diluted with a mixed solvent (AcOEt/hexane 1:1, 5 mL), and washed with H₂O (3 mL × 2) and brine (3 mL). The combined organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo. The obtained crude product was purified with column chromatography on silica gel (elution with hexane/AcOEt = 10:1) to give **2-75a** (67.1 mg, 70% yield) as yellow oil.

Single Crystal X-ray Diffraction Study

A single crystal of **2-75k** was mounted on a glass fiber, and diffraction data were collected in θ ranges specified in Tables S1 at 103 K on a Bruker SMART APEX CCD diffractometer with graphite monochromatized Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The absorption correction was made using SADABS. The structure was solved by direct methods and refined by the full-matrix least-squares on F^2 by using SHELXTL.⁶ All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All hydrogen atoms were placed in calculated positions. Final refinement details are compiled in Tables S1. The supplementary crystallographic data for this paper (CCDC 989220) can also be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; or deposit@ccdc.cam.ac.uk).

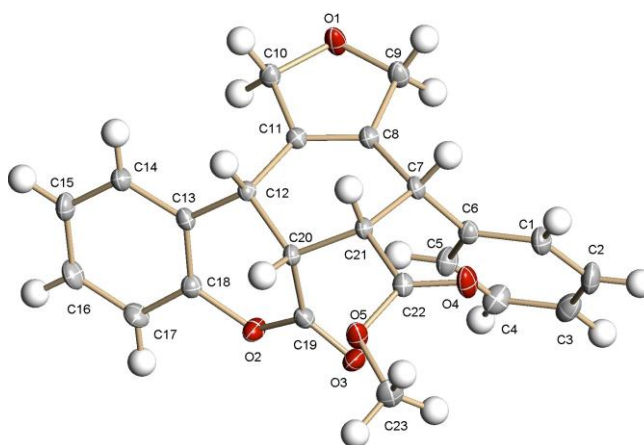


Figure S1 ORTEP drawing of **2-75k**.

Table S1. Selected Crystallographic data and collection parameters for **2-75k**.

formula	C ₂₃ H ₂₀ O ₅
fw	376.39
crystal system	monoclinic
space group	P2(1)/c
<i>a</i> , Å	10.0755(14)
<i>b</i> , Å	13.4968(19)
<i>c</i> , Å	13.586(2)
β, deg	93.953(4)
volume, Å ³	1843.1(5)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> (calcd), Mg m ⁻³	1.356
μ, mm ⁻¹	0.095
<i>F</i> (000)	792
crystal size, mm	0.3 x 0.2 x 0.2
θ range for data collection, deg	2.13 to 28.29
index ranges	-9≤ <i>h</i> ≤13, -17≤ <i>k</i> ≤18, -14≤ <i>l</i> ≤18
reflections collected	13773
independent reflections	[<i>R</i> (int)] 4568 [<i>R</i> (int) = 0.0336]
completeness to theta = 28.29°	99.8 %
data / restraints / parameters	4568 / 0 / 254
goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.032
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 <i>s</i> (<i>I</i>)]	0.0519
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 <i>s</i> (<i>I</i>)]	0.1258
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0680
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.1358
largest diff. peak and hole, e Å	-3 0.446 and -0.219

$$R_1 = \Sigma|(F_o - F_c)| / \Sigma(F_o). \quad wR = \Sigma[(w(F_o - F_c)^2)] / \Sigma(wF_o^2)^{1/2}.$$

DFT Calculations

The Gaussian 09 program package was used for all geometry optimizations.⁷ The geometries of stationary points and transition states were fully optimized by means of the Becke's three-parameter hybrid density functional method (B3LYP)⁸ with the 6-31G(d) basis sets.⁹ The vibrational frequencies, zero-point energy (ZPE) and thermal correction to Gibbs free energy (TCGFE) were calculated at the same level of theory. The obtained structures were characterized by the number of imaginary frequencies (one or zero for transition or ground states, respectively). The connectivity of each step was further confirmed by IRC calculation¹⁰ from the transition states followed by optimization of the resulted geometries. Single-point energies for geometries obtained by the above method were calculated at the same level using the 6-311++G(2d,p) basis sets.¹¹ To examine the solvent effect, single-point energy calculations were repeated using the polarizable continuum model (PCM)¹² method with dielectric dielectric constants (ϵ) of 37.219 for *N,N*-dimethylformamide. The obtained results are summarized in **Table S2**

Table S2. Summary of DFT calculations.

Compound	Energy/au	PCM energy/au	ZPE/au	TCGFE/au	IF/cm ⁻¹
<i>endo</i> - 2-74g	-1076.28952163	-1076.30415573	0.364996	0.309341	
<i>endo</i> -TS 2-75g'	-1076.24623677	-1076.26013558	0.365324	0.316008	503.2206i
<i>endo</i> - 2-75g'	-1076.32070171	-1076.33394719	0.370210	0.320583	
<i>endo</i> - 2-75g	-1076.32527137	-1076.33921549	0.370352	0.321024	
<i>exo</i> - 2-74g	-1076.29060794	-1076.30622044	0.364996	0.309341	
<i>exo</i> -TS 2-74g	-1076.24489269	-1076.25875777	0.366182	0.317294	507.6121i
<i>exo</i> - 2-75g	-1076.30844570	-1076.32206541	0.370665	0.321215	

Standard Orientations

endo-2-74g

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.051050	0.933750	0.811952
2	6	0	-2.356541	1.489713	-1.949677
3	6	0	-3.253278	0.644000	-2.476330
4	6	0	0.629031	-2.042736	1.313856
5	6	0	1.333996	-1.214540	0.510899
6	6	0	1.012508	0.194790	0.215265
7	1	0	-2.644151	2.219453	-1.200339
8	1	0	-0.511803	0.459689	1.615859
9	1	0	-0.248669	-1.620090	1.802536
10	1	0	-2.898427	-0.065981	-3.222524
11	6	0	2.617261	-1.507165	-0.246715
12	1	0	3.361270	-2.045303	0.350209
13	1	0	2.412713	-2.100711	-1.156726
14	8	0	3.155425	-0.238938	-0.590435
15	6	0	2.051222	0.644309	-0.794836
16	1	0	2.401026	1.668146	-0.639313
17	1	0	1.669231	0.561358	-1.823308
18	6	0	-0.288590	2.350314	0.616515
19	6	0	-0.626044	3.124167	1.746575
20	6	0	-0.347556	3.002799	-0.631662
21	6	0	-0.939667	4.475892	1.649776
22	1	0	-0.613829	2.642353	2.721107
23	6	0	-0.653106	4.358957	-0.741119
24	6	0	-0.942877	5.102800	0.400688
25	1	0	-1.175495	5.041497	2.546701
26	1	0	-0.666971	4.808259	-1.729319
27	1	0	-1.180337	6.159088	0.313543
28	8	0	-0.054025	2.312913	-1.802077
29	6	0	-0.947243	1.440127	-2.398936
30	8	0	-0.519404	0.720062	-3.270956
31	6	0	-4.704617	0.596916	-2.120878

32	1	0	-4.970249	1.345209	-1.367914
33	1	0	-5.325936	0.763008	-3.011133
34	1	0	-4.975759	-0.395460	-1.736353
35	6	0	0.877157	-3.439967	1.670030
36	6	0	0.210599	-3.962954	2.798338
37	6	0	1.725000	-4.309818	0.953282
38	6	0	0.401822	-5.277603	3.211470
39	1	0	-0.459044	-3.315012	3.359364
40	6	0	1.911722	-5.627861	1.364772
41	1	0	2.216736	-3.970778	0.049325
42	6	0	1.258744	-6.118363	2.497279
43	1	0	-0.120245	-5.648245	4.089744
44	1	0	2.566678	-6.278192	0.790807
45	1	0	1.408677	-7.146745	2.814230

endo-TS2-74g

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.406554	0.247066	-3.739390
2	6	0	-1.581918	-0.662710	-5.320135
3	6	0	-1.726270	-2.046996	-5.128687
4	6	0	-0.248697	-2.649955	-3.533062
5	6	0	0.868964	-1.840592	-3.784585
6	6	0	0.803513	-0.446313	-3.838423
7	1	0	-2.403118	0.002520	-5.068152
8	1	0	-1.131638	-0.136655	-3.024290
9	1	0	-0.975796	-2.226245	-2.843272
10	1	0	-1.192834	-2.683477	-5.826922
11	6	0	2.251671	-2.235002	-4.276373
12	1	0	2.738814	-3.002179	-3.663922
13	1	0	2.217782	-2.595539	-5.317892
14	8	0	3.017900	-1.037126	-4.194322
15	6	0	2.131659	0.068816	-4.355353
16	1	0	2.528895	0.912012	-3.779050
17	1	0	2.068565	0.374648	-5.413393
18	6	0	-0.583803	1.679397	-4.090596

19	6	0	-0.770063	2.671513	-3.118170
20	6	0	-0.656878	2.060227	-5.442520
21	6	0	-0.993085	4.001339	-3.472876
22	1	0	-0.730498	2.387555	-2.069501
23	6	0	-0.888216	3.386018	-5.809473
24	6	0	-1.050937	4.356165	-4.822496
25	1	0	-1.125342	4.753825	-2.701081
26	1	0	-0.934427	3.634073	-6.864909
27	1	0	-1.228984	5.388488	-5.110111
28	8	0	-0.436467	1.168817	-6.475421
29	6	0	-0.625362	-0.201733	-6.342407
30	8	0	0.031404	-0.921773	-7.058500
31	6	0	-3.008914	-2.595932	-4.555540
32	1	0	-3.420845	-1.939091	-3.779234
33	1	0	-3.770075	-2.684149	-5.343310
34	1	0	-2.872958	-3.593388	-4.126398
35	6	0	-0.230836	-4.126401	-3.527100
36	6	0	-0.951758	-4.820561	-2.536980
37	6	0	0.459344	-4.885223	-4.491303
38	6	0	-0.963054	-6.213732	-2.493937
39	1	0	-1.494288	-4.254652	-1.783077
40	6	0	0.445458	-6.278115	-4.450388
41	1	0	0.991960	-4.383019	-5.292416
42	6	0	-0.261397	-6.949637	-3.450255
43	1	0	-1.519795	-6.724093	-1.712415
44	1	0	0.984486	-6.841333	-5.207578
45	1	0	-0.269496	-8.035697	-3.420555

endo-2-75g'

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.668192	1.374623	0.608555
2	6	0	-1.457896	0.456306	-0.358646
3	6	0	-1.698680	-0.978313	0.175431
4	6	0	-0.483542	-1.594223	0.977821

5	6	0	0.700517	-0.661950	1.049266
6	6	0	0.623989	0.667305	0.939123
7	1	0	-2.439393	0.921643	-0.540082
8	1	0	-1.260077	1.501325	1.527033
9	1	0	-0.827168	-1.697562	2.019266
10	1	0	-1.854232	-1.605135	-0.705735
11	6	0	2.107425	-1.049816	1.422825
12	1	0	2.152647	-1.566625	2.396149
13	1	0	2.574501	-1.715555	0.682682
14	8	0	2.832565	0.181705	1.491935
15	6	0	1.968468	1.285001	1.216880
16	1	0	1.946129	1.969461	2.082098
17	1	0	2.360219	1.860448	0.363924
18	6	0	-0.492559	2.734086	-0.029070
19	6	0	-0.497494	3.935517	0.685157
20	6	0	-0.327862	2.794670	-1.414809
21	6	0	-0.329911	5.158329	0.033919
22	1	0	-0.636989	3.907227	1.763519
23	6	0	-0.163094	4.003821	-2.086439
24	6	0	-0.161371	5.189333	-1.352621
25	1	0	-0.334508	6.081983	0.605066
26	1	0	-0.038134	3.996947	-3.164336
27	1	0	-0.032675	6.137511	-1.866634
28	8	0	-0.285212	1.641952	-2.186527
29	6	0	-0.769897	0.443476	-1.725258
30	8	0	-0.664771	-0.515602	-2.448439
31	6	0	-2.977339	-1.038070	1.025042
32	1	0	-2.910568	-0.391435	1.909752
33	1	0	-3.855167	-0.726999	0.446510
34	1	0	-3.154877	-2.060695	1.376334
35	6	0	-0.117500	-3.004890	0.522729
36	6	0	-0.202929	-4.075294	1.421605
37	6	0	0.322518	-3.262429	-0.785265
38	6	0	0.140484	-5.372055	1.032427
39	1	0	-0.542913	-3.893340	2.439315

40	6	0	0.667323	-4.556349	-1.175005
41	1	0	0.378707	-2.449215	-1.502992
42	6	0	0.578575	-5.615938	-0.268686
43	1	0	0.063977	-6.188122	1.746378
44	1	0	1.004535	-4.737083	-2.192374
45	1	0	0.846837	-6.623199	-0.576268

endo-2-75g

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-6.211473	2.802166	3.247415
2	6	0	-5.493392	4.152903	3.495407
3	6	0	-4.453561	4.040890	4.651109
4	6	0	-3.344421	3.007124	4.271301
5	6	0	-3.909653	1.845018	3.494505
6	6	0	-5.165714	1.739197	3.053118
7	1	0	-4.958496	4.446680	2.586007
8	1	0	-6.790211	2.896694	2.313562
9	1	0	-2.629617	3.522948	3.609180
10	1	0	-4.977376	3.649829	5.532530
11	6	0	-3.108018	0.664039	3.011877
12	1	0	-2.280443	0.974966	2.351241
13	1	0	-2.666895	0.079218	3.831397
14	8	0	-4.034560	-0.154361	2.292123
15	6	0	-5.303156	0.493743	2.214588
16	1	0	-5.547412	0.739640	1.165718
17	1	0	-6.083303	-0.199207	2.566153
18	6	0	-7.202844	2.551491	4.377569
19	6	0	-7.511550	1.293788	4.905760
20	6	0	-7.853468	3.662121	4.927291
21	6	0	-8.449972	1.149281	5.929131
22	1	0	-7.008548	0.415375	4.514333
23	6	0	-8.791653	3.539790	5.949752
24	6	0	-9.093046	2.273985	6.448766
25	1	0	-8.674791	0.160794	6.318921
26	1	0	-9.265002	4.436198	6.337077
27	1	0	-9.823956	2.169945	7.245498

28	8	0	-7.621518	4.951031	4.463959
29	6	0	-6.500269	5.265247	3.732755
30	8	0	-6.379334	6.395077	3.333705
31	6	0	-3.830371	5.393698	5.019091
32	1	0	-3.363940	5.864659	4.145381
33	1	0	-4.576407	6.092966	5.407127
34	1	0	-3.061811	5.260886	5.786991
35	6	0	-2.559728	2.546196	5.498401
36	6	0	-1.226375	2.929559	5.684670
37	6	0	-3.161834	1.728031	6.466181
38	6	0	-0.510574	2.513659	6.809781
39	1	0	-0.742551	3.559874	4.941679
40	6	0	-2.450329	1.310728	7.590191
41	1	0	-4.193811	1.411588	6.332204
42	6	0	-1.120940	1.702890	7.766378
43	1	0	0.523676	2.823179	6.935189
44	1	0	-2.933421	0.676218	8.328642
45	1	0	-0.566021	1.376349	8.641682

exo-2-74g

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.138665	0.426148	0.883525
2	6	0	3.821125	-0.545265	-0.194119
3	6	0	4.782905	-1.261964	-0.792689
4	6	0	-2.293592	-0.516182	-1.089160
5	6	0	-2.482588	-0.209693	0.215194
6	6	0	-1.455355	0.267285	1.156068
7	1	0	3.478555	-0.790671	0.805682
8	1	0	0.180061	0.216191	-0.132917
9	1	0	-1.291434	-0.363178	-1.487615
10	1	0	5.085548	-0.960923	-1.795066
11	6	0	-3.784516	-0.221589	0.992368
12	1	0	-4.631950	0.179651	0.427359
13	1	0	-4.047302	-1.243190	1.323171
14	8	0	-3.566637	0.621128	2.118356
15	6	0	-2.186289	0.562966	2.452060
16	1	0	-1.904686	1.521894	2.900037

17	1	0	-2.005368	-0.229757	3.201529
18	6	0	0.935533	0.898706	1.752225
19	6	0	0.867259	0.952071	3.161080
20	6	0	2.154898	1.319154	1.168515
21	6	0	1.928436	1.418316	3.932469
22	1	0	-0.019986	0.589843	3.665325
23	6	0	3.214330	1.804673	1.931288
24	6	0	3.105022	1.853779	3.320450
25	1	0	1.835511	1.439100	5.014567
26	1	0	4.111615	2.150087	1.426809
27	1	0	3.931629	2.230533	3.915721
28	8	0	2.251433	1.332846	-0.217581
29	6	0	3.193314	0.589828	-0.910319
30	8	0	3.401297	0.883479	-2.063200
31	6	0	5.473322	-2.445464	-0.194239
32	1	0	5.103684	-2.675218	0.809768
33	1	0	5.336549	-3.332645	-0.826976
34	1	0	6.556321	-2.272716	-0.135359
35	6	0	-3.255952	-0.986150	-2.084760
36	6	0	-2.918780	-0.848533	-3.448081
37	6	0	-4.494714	-1.585483	-1.775771
38	6	0	-3.787960	-1.256338	-4.454837
39	1	0	-1.962138	-0.402878	-3.710251
40	6	0	-5.362215	-1.997949	-2.785013
41	1	0	-4.770735	-1.766089	-0.743269
42	6	0	-5.019082	-1.830274	-4.128025
43	1	0	-3.503970	-1.129063	-5.496089
44	1	0	-6.308789	-2.461497	-2.519535
45	1	0	-5.699157	-2.152830	-4.911592

exo-TS2-74g

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates X	(Angstroms) Y Z		
1	6	0	-4.897721	0.855531	-2.922832	
2	6	0	-3.619280	-0.461760	-4.182614	
3	6	0	-4.383697	-1.366207	-4.943657	
4	6	0	-6.422891	-0.649652	-4.858102	

5	6	0	-6.689248	-0.712035	-3.474582
6	6	0	-5.940659	0.003853	-2.534918
7	1	0	-3.131417	-0.799159	-3.274220
8	1	0	-5.082634	1.419901	-3.833854
9	1	0	-6.040314	0.310018	-5.197017
10	1	0	-4.392263	-1.182327	-6.014399
11	6	0	-7.534023	-1.716146	-2.719782
12	1	0	-8.597032	-1.684881	-2.991805
13	1	0	-7.178258	-2.748476	-2.882124
14	8	0	-7.410484	-1.368063	-1.346381
15	6	0	-6.264386	-0.544187	-1.159768
16	1	0	-6.538020	0.227277	-0.430187
17	1	0	-5.421870	-1.118604	-0.734004
18	6	0	-3.831254	1.422357	-2.071997
19	6	0	-3.921242	1.624854	-0.686968
20	6	0	-2.605710	1.749907	-2.694277
21	6	0	-2.849229	2.132611	0.047875
22	1	0	-4.854131	1.411129	-0.178718
23	6	0	-1.528233	2.249678	-1.969058
24	6	0	-1.650388	2.443238	-0.593028
25	1	0	-2.956148	2.287020	1.117530
26	1	0	-0.610798	2.485367	-2.498539
27	1	0	-0.810022	2.836306	-0.028131
28	8	0	-2.432320	1.669814	-4.064976
29	6	0	-3.061583	0.720923	-4.859816
30	8	0	-3.139396	0.958081	-6.043710
31	6	0	-4.473514	-2.810347	-4.518439
32	1	0	-4.605623	-2.905276	-3.434574
33	1	0	-5.295425	-3.331939	-5.018612
34	1	0	-3.546061	-3.338301	-4.780570
35	6	0	-7.150721	-1.347350	-5.939041
36	6	0	-7.082145	-0.792286	-7.233268
37	6	0	-7.880934	-2.541058	-5.780303
38	6	0	-7.724419	-1.387915	-8.314642
39	1	0	-6.511864	0.121476	-7.384172

40	6	0	-8.524741	-3.137933	-6.864608
41	1	0	-7.950473	-3.019438	-4.810958
42	6	0	-8.453592	-2.565631	-8.134829
43	1	0	-7.656291	-0.931795	-9.298582
44	1	0	-9.084503	-4.056981	-6.712188
45	1	0	-8.958094	-3.033009	-8.975926

exo-2-75g

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.560203	0.934292	0.819885
2	6	0	1.340479	-0.011956	-0.146160
3	6	0	0.506869	-0.666783	-1.286278
4	6	0	-1.040642	-0.446867	-1.076389
5	6	0	-1.384756	-0.513361	0.391790
6	6	0	-0.655793	0.161846	1.289656
7	1	0	1.722507	-0.813994	0.503933
8	1	0	0.197568	1.791326	0.222381
9	1	0	-1.204771	0.603574	-1.364977
10	1	0	0.764669	-0.156207	-2.219003
11	6	0	-2.581402	-1.128070	1.068208
12	1	0	-3.525989	-0.678528	0.715945
13	1	0	-2.672783	-2.212351	0.925591
14	8	0	-2.387587	-0.870439	2.459805
15	6	0	-1.298793	0.029855	2.650687
16	1	0	-1.680782	0.994605	3.029252
17	1	0	-0.628328	-0.379114	3.419889
18	6	0	1.530277	1.483329	1.855147
19	6	0	1.180937	1.898488	3.146670
20	6	0	2.871707	1.646446	1.480320
21	6	0	2.128976	2.406207	4.035199
22	1	0	0.147553	1.843106	3.465650
23	6	0	3.835555	2.145682	2.354649
24	6	0	3.462868	2.520469	3.642252
25	1	0	1.821595	2.713614	5.030398

26	1	0	4.857375	2.241685	2.002313
27	1	0	4.208895	2.910362	4.328626
28	8	0	3.322488	1.389603	0.192960
29	6	0	2.583731	0.663522	-0.703150
30	8	0	2.988524	0.577844	-1.835045
31	6	0	0.937205	-2.131863	-1.441807
32	1	0	0.686912	-2.722652	-0.551461
33	1	0	0.468483	-2.603426	-2.308868
34	1	0	2.022357	-2.178150	-1.583814
35	6	0	-1.913748	-1.264271	-2.017985
36	6	0	-2.443586	-0.650842	-3.161880
37	6	0	-2.204810	-2.621282	-1.806494
38	6	0	-3.237380	-1.359843	-4.064322
39	1	0	-2.232439	0.400331	-3.346953
40	6	0	-3.001962	-3.333797	-2.703057
41	1	0	-1.798849	-3.132658	-0.939099
42	6	0	-3.522142	-2.706206	-3.836102
43	1	0	-3.635559	-0.857556	-4.941995
44	1	0	-3.214597	-4.382943	-2.514982
45	1	0	-4.143439	-3.261669	-4.533333

References

- ¹ (a) N. Oshima, H. Suzuki, Y. Moro-oka *Chem. Lett.* **1984**, 1161. (b) Y. Yamamoto, K. Hattori *Tetrahedron* **2008**, *64*, 847.
- ² E. P. Kündig, F. R. Monnier *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901.
- ³ G. Barbe, A. B. Charette *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.
- ⁴ Y. Xiong, H. Xia, H. W. Moore *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6460.
- ⁵ J. L. Paz, J. A. R. Rodrigues *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 975.
- ⁶ Sheldrick, G. M. SHELXTL 5.1, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, **1997**.
- ⁷ Gaussian 09, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ⁸ (a) W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974. (b) P. J. Stephen, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. Frisch *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623. (c) A. D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 11623. (d) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785.
- ⁹ (a) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257. (b) P. C. Hariharan, J. A. Pople *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213. (c) M. M. Fracal, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon D. J. DeFrees, J. A. Pople *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- ¹⁰ (a) K. Fukui *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363. (b) C. Gonzalez, H. B. Schlegel *J. Chem. Phys.*, **1989**, *90*, 2154. (c) C. Gonzalez, H. B. Schlegel *J. Phys. Chem.*, **1990**, *94*, 5523.
- ¹¹ (a) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650. (b) A. D. McLean, G. S. Chandler *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639. (c) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley *J. Chem. Phys.*, **1984**, *80*, 3265. (d) T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. v. R. Schleyer *J. Comp. Chem.* **1983**, *4*, 29.
- ¹² (a) S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117. (b) J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, J. Tomasi, R. Bonaccorsi *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 778. (c) F. Floris, J. Tomasi *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 616. (d) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327. (e) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi *J. Chem. Phys.* **1997**, *22*, 3032. (f) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi *J. Chem. Phys.* **1997**, *22*, 3210.

第三章

Ru 触媒を用いるニトロンを酸素源とする
シリルジインとの[2+2+1]環化反応による
シリルフランの合成

3-1 節 諸言

ケイ素は水素、炭素、酸素、ハロゲンなどの元素と安定な結合を形成できるため、ケイ素化合物は取扱いや保存が比較的容易である。更に、ケイ素の低毒性かつ高クラーク数という特長から、環境調和性、入手容易性およびコストの観点においても優れている。以上の理由から、ケイ素化合物は有機、無機、高分子、触媒化学、生化学など幅広い分野で重要な役割を担う化合物である。本研究では、有機ケイ素化合物の一種である 2-シリルフランの新規な触媒的合成法の確立およびその応用を目指し、研究を行った。

3-2 節 2-シリルフランの有用性

2-シリルフランはフラン環の 2 位にシリル基が置換した化合物であり、特にトリアルキルシリル基が置換したフランは脂溶性や有機溶媒への溶解度に優れるため、生理活性物質¹や機能性材料²の基本骨格として有用である (Figure 3-1)。更に、2-シリルフランはシリル基を足掛かりとした化学変換、例えばハロ脱シリル化³、Friedel-Crafts 反応⁴、アルドール反応⁵、金属触媒を用いるカップリング反応⁶、ブテノリドへの酸化⁷により、多様な官能基化されたフランへの誘導体化が行えることから、有機合成上汎用されるビルディングブロックである (Scheme 3-1)。

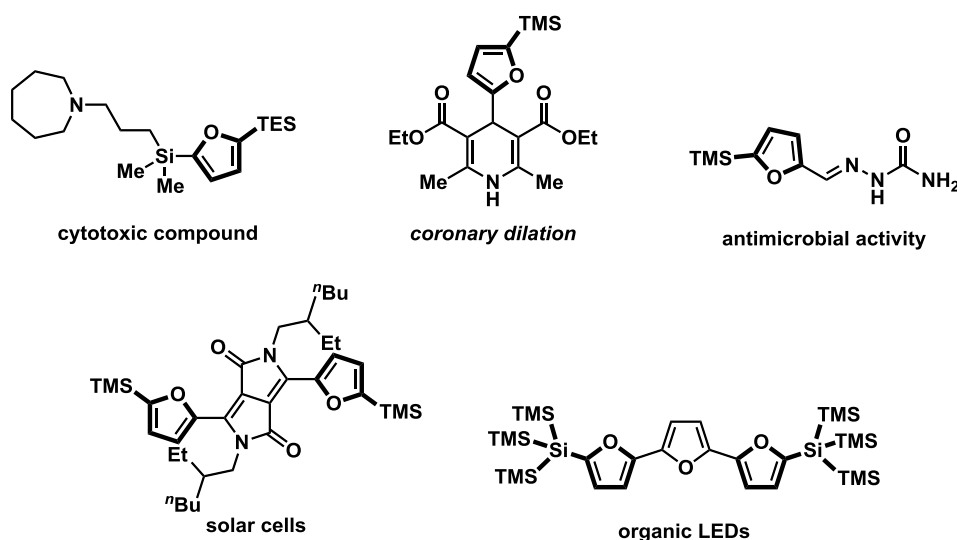
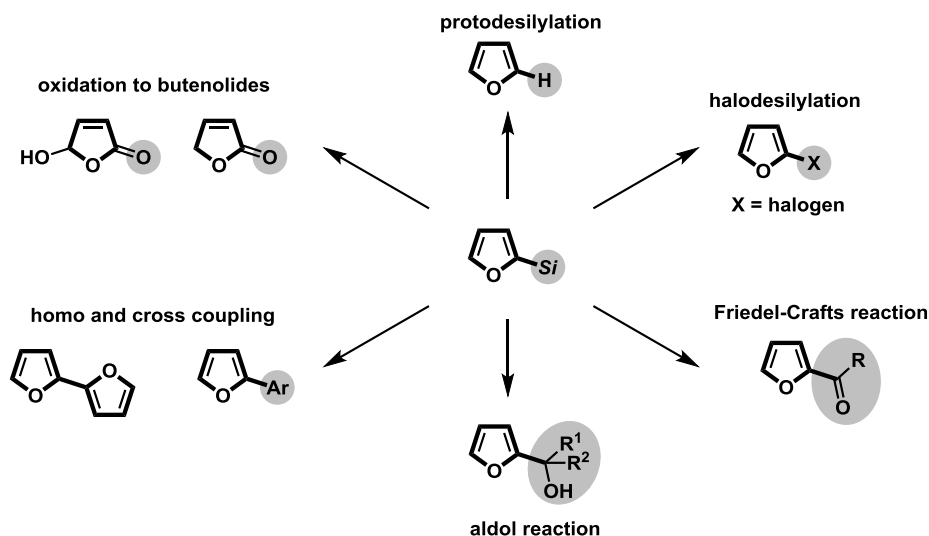


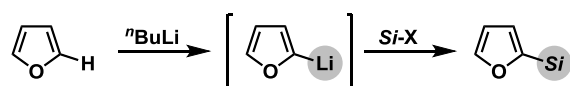
Figure 3-1 2-シリルフラン骨格を含む有用分子の例



Scheme 3-1 シリル基を足掛かりとする 2-シリルフランの誘導体化

3-3 節 2-シリルフランの合成法

2-シリルフランは、フラン環をシリル化する、もしくはシリル基をもつ鎖状基質の環化反応によりフラン環を構築することで合成される。前者の最も古典的な例として、フリルリチウム種に対して求電子的シリル化剤を作用させる手法が挙げられる (**Scheme 3-2**)。しかし、本手法ではフリルリチウム種の調製に際し、 $n\text{BuLi}$ などの強塩基を必要とするため、官能基共存性が制限される。

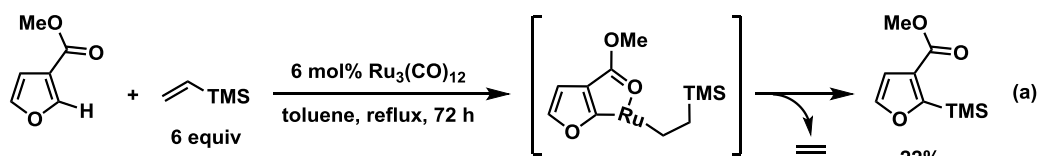


Scheme 3-2 フリルリチウムのシリル化による 2-シリルフランの合成

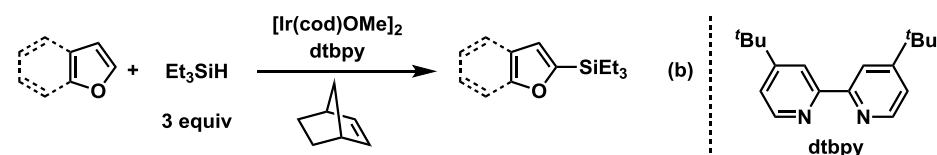
この問題点を解決するため、ヒドロシランを用いるアレーン類の触媒的 C-H シリル化反応が盛んに研究されてきた⁸。その中で、2-シリルフランの合成例もいくつか報告されている。C-H シリル化による 2-シリルフランの合成は、2000 年に Murai らのグループによって初めて達成された。彼らは、触媒として $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 、シリル化剤としてビニルシランを用いることで、エステルを配向基とする 3-メトキシカルボニルフランの 2 位選択的シリル化に成功している⁹ (**Scheme 3-3a**)。この報告の後、Falck および Hartwig らそれぞれの研究グループにより、Ir 錯体と 2,2'-ビピリジン系配位子の組み合わせを触

媒とし、水素受容体としてシクロアルケンを用いることで、フラン類の直接的 C-H シリル化が達成されている¹⁰ (Scheme 3-3b, c)。また Jeon らは、Ir 触媒を用いるエステルのヒドロシリル化につづく Rh 触媒を用いるアレーン類の C-H シリル化を連続して行うことにより、2-シリルフランの合成を達成している¹¹ (Scheme 3-3d)

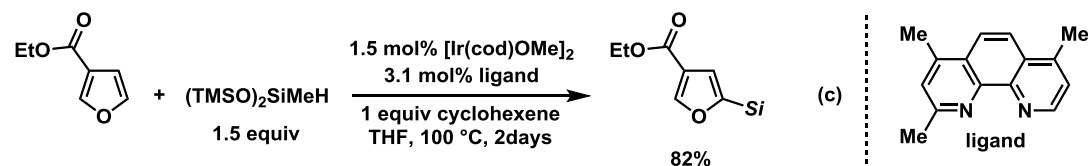
2000, Murai



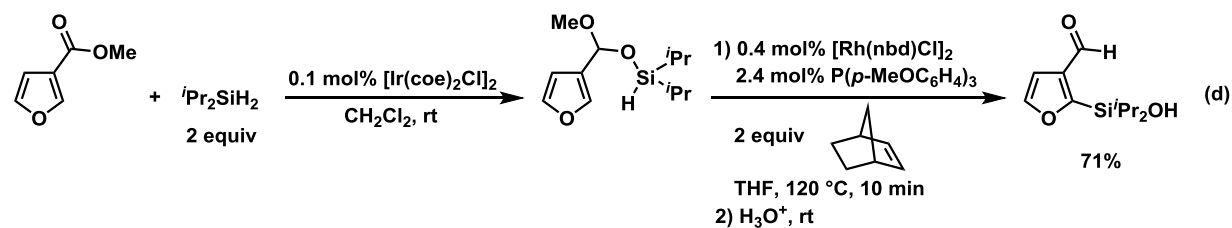
2008, Falck



2015, Hartwig

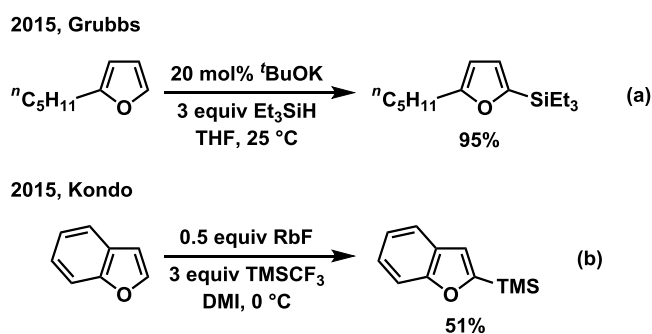


2015, Jeon



Scheme 3-3 遷移金属触媒を用いるフラン類の C-H シリル化反応

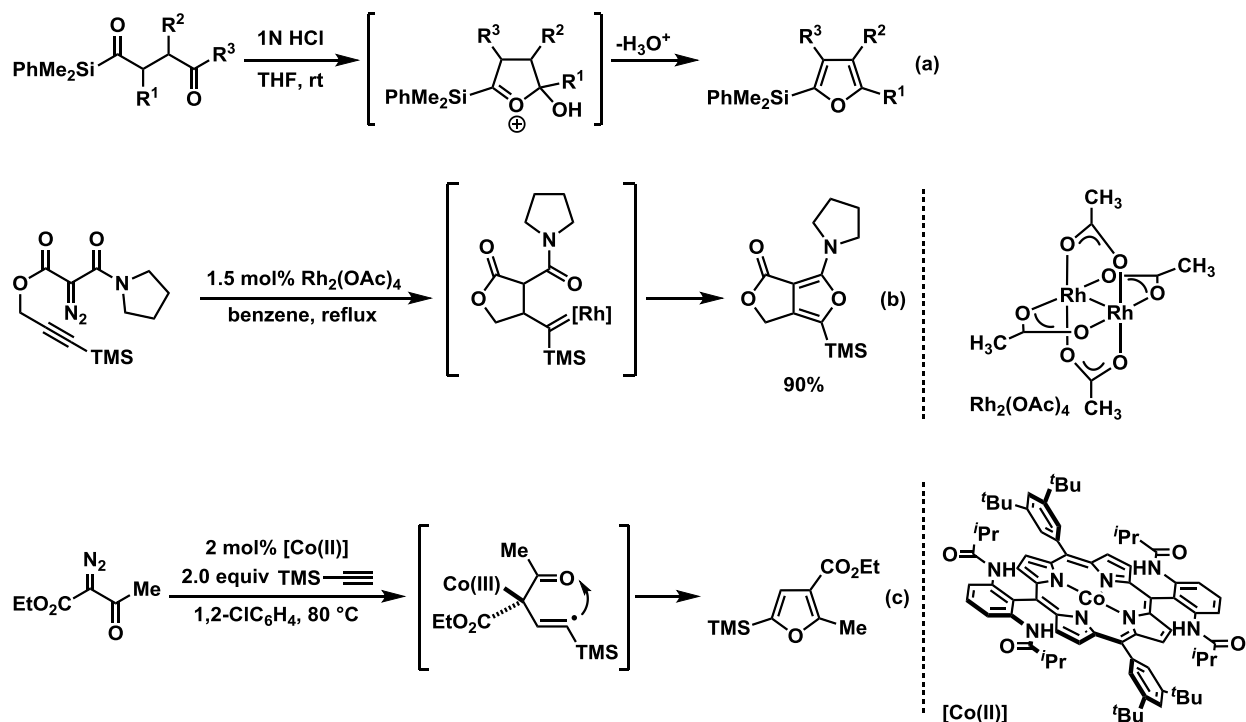
また、最近になり遷移金属を用いない C-H シリル化反応も達成された。Grubbs らは、安価な *t*BuOK を触媒とし、ヒドロシランをシリル化剤に用いることでヘテロアレーンの 2 位選択的 C-H シリル化が行えることを報告している¹² (Scheme 3-4a)。また、Kondo らは、開始剤として RbF を用い、Ruppert 試薬を TMS 化剤とすることにより、ベンゾフランの 2 位選択的 C-H シリル化が自己触媒的に進行することを見出している¹³ (Scheme 3-4b)。



Scheme 3-4 遷移金属を用いない(ベンゾ)フランの C-H シリル化反応

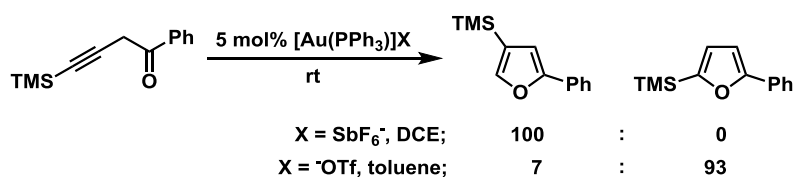
以上の通り、触媒的 C-H シリル化反応には化学両論量の強塩基を用いる必要がないため、官能基許容性に優れた反応といえる。しかし、これらの反応は現在のところ単純な基質でしか達成されていない。そのため、有機合成への応用へと展開するためには、より複雑な骨格を有するシリルフランの合成法が望まれる。

一方、シリル基をもつ鎖状化合物を環化させることによりシリルフランを合成する手法は、高い原子効率で多置換シリルフランを合成できる強力な手法である。しかし、前述の例に比べ研究が進んでおらず、現在に至るまでにわずか 4 例しか報告されていない。以下にその例を示す。Molandar らは、4-オキソアシルシランに対し Paal-Knorr フラン合成法¹⁴を適用することにより、2-シリルフランを合成することに成功している¹⁵ (Scheme 3-5a)。また、Padwa, Zhang らは、遷移金属触媒の存在下、トリメチルシリルアルキンおよびジアゾ化合物を基質とする環化反応による 2-シリルフランの合成法をそれぞれ報告している^{16, 17} (Scheme 3-5b, c)。しかし、ここに挙げた反応は、基質の合成に多段階を要すること、もしくは爆発性のジアゾエステルを使用することから、汎用性や安全性に課題を残していた。



Scheme 3-5 鎖状基質の環化反応による 2-シリルフランの合成

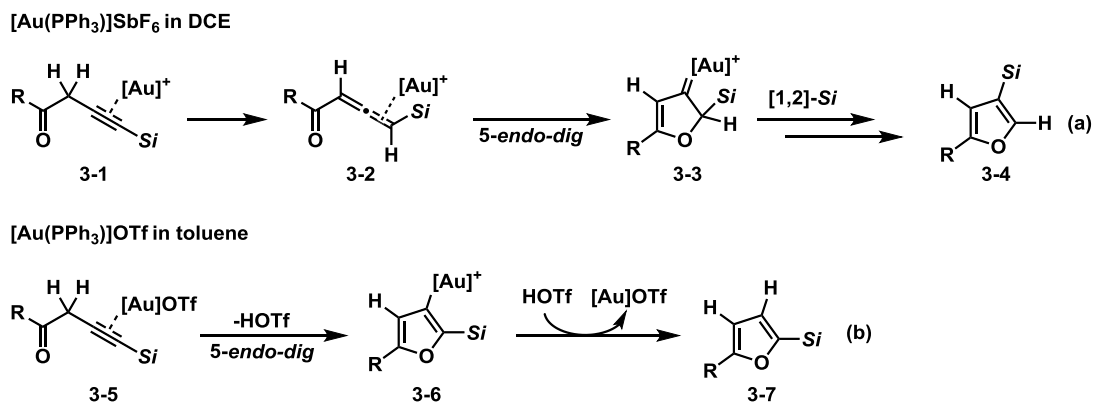
また、Gevorgyan らは Au(I)触媒を用いる 4-トリメチルシリルホモプロパルギルケトンの環化異性化反応によるシリルフラン合成法を開発している¹⁸。興味深いことに、この反応では Au 触媒の対アニオンに SbF_6^- を使い、DCE 中で反応を行うと 3-シリルフランが特異的に得られる。一方、対アニオンに OTf^- を使い、トルエン中で反応を行うと 2-シリルフランが主生成物として得られる (**Scheme 3-6**)。



Scheme 3-6 Au 触媒を用いる 4-トリメチルシリルホモプロパルギルケトンの環化異性化反応によるシリルフラン合成

彼らは、反応条件により生成物選択性が変化する理由は以下の通りであると説明している。まず、 $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$ を触媒として用いる条件では、アルキン錯体 **3-1** からアレ

ン錯体 **3-2** への異性化が進行した後にカルボニル酸素の *5-endo-dig* 環化が進行し、カルベン錯体 **3-3** が生じる。最後に[1,2]-ケイ素転位により、3-シリルフラン **3-4** が生成する (Scheme 3-7a)。また、[1,2]-水素転位の活性化エネルギーは[1,2]-ケイ素転位の活性化エネルギーよりも約 14 kcal/mol 高いことが DFT 計算の結果から明らかとなっている。そのため、[1,2]-水素転位により 2-シリルフランが生成する機構は否定されている。一方、[Au(PPh₃)]OTf を触媒として用いる条件では、トリフラートによるアルキン錯体 **3-5** のカルボニル α 位のプロトン引き抜きを伴う *5-endo-dig* 環化によりフリル Au 錯体 **3-6** が生じた後、Au が脱離することにより 2-シリルフラン **3-7** が生成する (Scheme 3-7b)。本反応を利用することで、幅広い基質から 3-シリルフランを選択的に合成することが可能である。一方で、本報告では 2-シリルフランの選択的な合成は達成されていないため、更なる反応条件の検討による選択性の改善が望まれる。



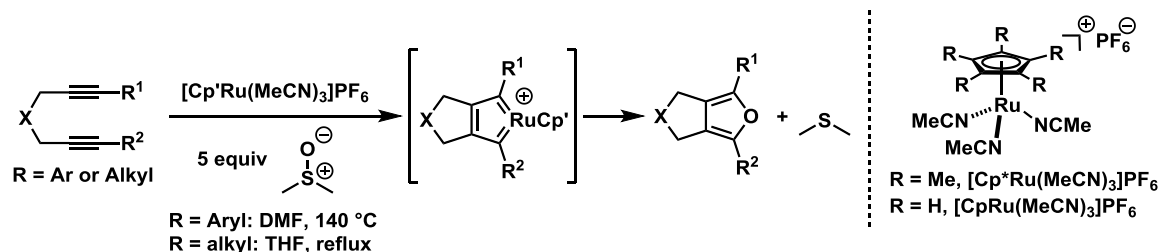
Scheme 3-7 ホモプロパルギルケトンの環化異性化反応における生成物選択性

以上の背景から、入手容易な基質から幅広い多置換シリルフランを合成できる新手法を確立するべく、Ru 触媒を用いるシリルジインへの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応によるシリルフラン合成法の開発を行った。次節よりその詳細を述べる。

3-4 節 Ru 触媒を用いるジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応による多置換フラン合成における酸素供与体の検討

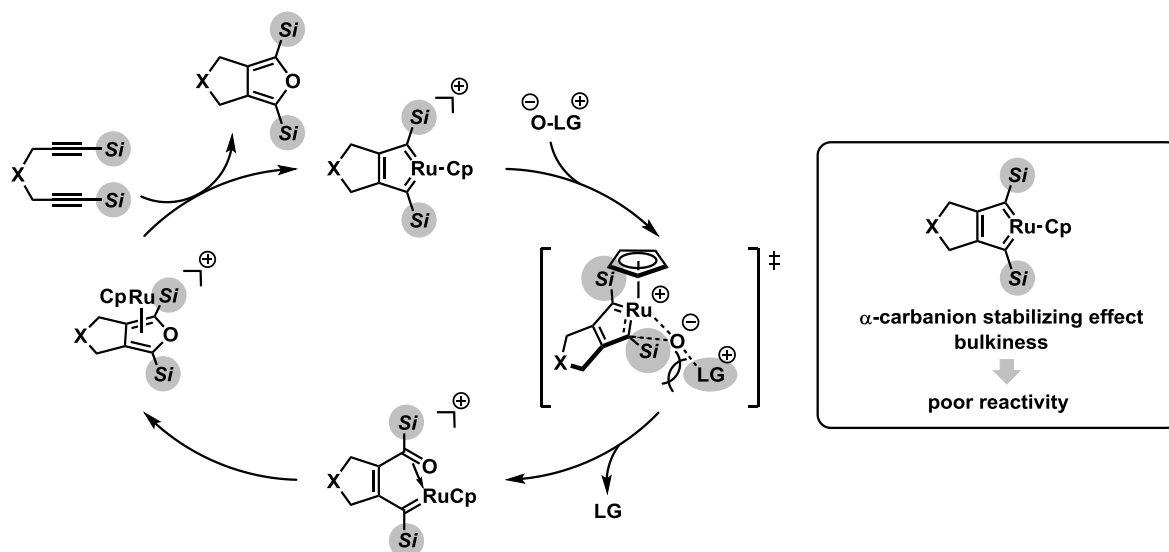
Yamashita らは以前に、Cp^{*}Ru⁺触媒の存在下、ジインに対し DMSO を作用させると、ルテナサイクルを経由する酸素移動型[2+2+1]環化付加反応が進行し、四置換フランが合成できることを見出した¹⁹ (Scheme 3-8)。この反応は入手容易なジインから多置換フランを直接合成できることに加え、中性条件で進行するため幅広い官能基共存性を有

する画期的な手法である。しかし、反応に高温条件が必要なことに加え、アルキン末端置換基がアルキル基またはアリール基に制限されるという問題点がある。

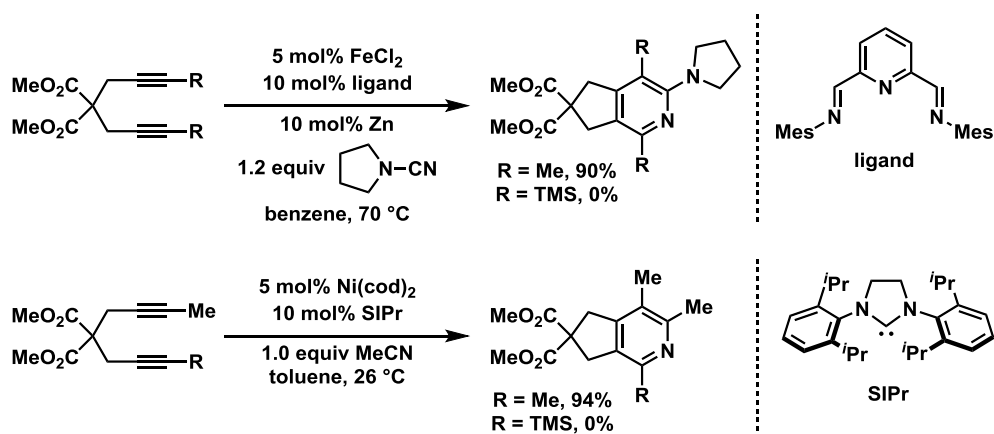


Scheme 3-8 Ru 触媒を用いる DMSO とジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応

また、本研究の目的であるシリルジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応を達成するためには、シリル置換ルテナサイクルへの酸素移動反応を経由する必要がある (Scheme 3-9)。しかし、シリル置換ルテナサイクルの反応性はシリル基の α -カルボアニオン安定化効果により低下する。また、シリル基の高さによりルテナサイクルの形成およびルテナサイクルへの酸素供与体の接近が妨げられる。これらの効果により、シリル置換ルテナサイクルの反応性は大幅に低下することが予想される。一方で、激しい反応条件では原料や生成物のプロト脱シリル化が進行する恐れがあるため、目的物を高収率で得るためには穏和な条件で反応を行う必要があると考えられる。これらの理由から、遷移金属触媒を用いてシリルジインの環化付加反応を達成することは極めて困難であり²⁰、多くの場合は量論量の金属試薬を用いる必要がある²¹。実際、Louie らは最近、Fe または Ni 触媒を用いるジインとニトリルの[2+2+2]環化反応を開発しているが、シリルジインはそれらの反応に適用できないことを報告している²² (Scheme 3-10)。

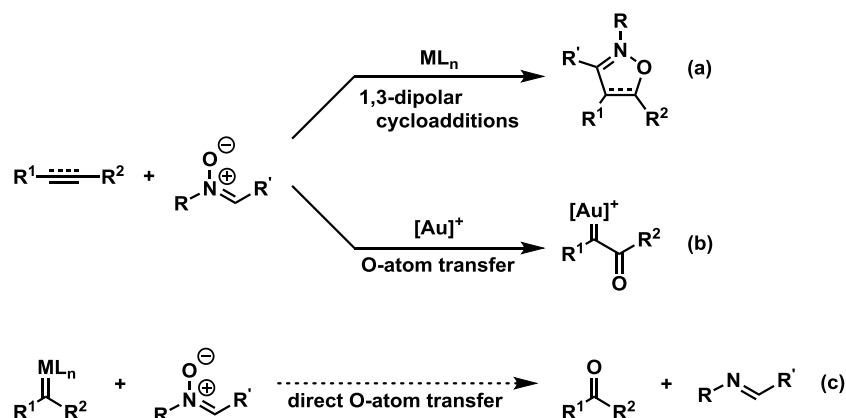


Scheme 3-9 Ru 触媒を用いるシリルジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応



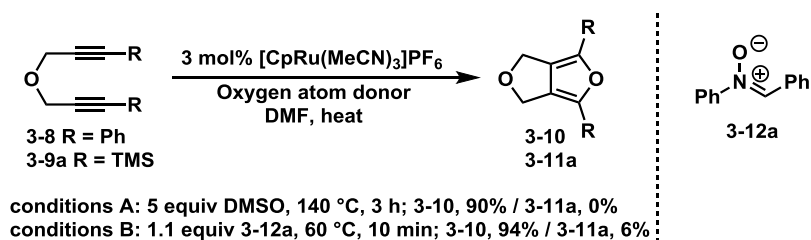
Scheme 3-10 シリルジインを用いるニトリルとの[2+2+2]環化反応の検討

一方、DMSO とジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応に高温条件が必要な原因は、共生成物であるジメチルスルフィドが Ru 触媒に配位し、触媒反応の進行を妨げていることであると考えられている。実際、DFT 計算の結果から、本反応の律速段階であるルテナサイクルへの酸素移動の段階の活性化エネルギーは+18.3 kcal/mol と算出されている。これは、理論上では本反応が室温でも進行し得ることを示しており、反応条件の最適化によって、より穏和な条件で酸素移動反応を達成できることを示唆する結果である (Scheme 3-11)。



Scheme 3-13 遷移金属触媒を用いるニトロンと不飽和分子の反応

まず、アルキン末端に Ph 基を有するジイン **3-8** を基質とした際の DMSO とニトロンの反応性を比較した (**Scheme 3-14**)。DMSO を酸素供与体とする場合には、3 mol% の $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ 存在下、DMF 中 140 °C で 4 h の加熱撹拌を行うことにより、所望のフラン **3-10** が 90% 収率で得られる。また、この条件ではシリルジイン **3-9a** からシリルフラン **3-11a** を合成することはできなかった (**conditions A**)。一方で、ニトロン **3-12a** を酸素供与体に用いた場合は、驚くべきことに反応温度が 60 °C でも反応は 10 min 以内に完結し、**3-11a** が 94% 収率で得られた (**conditions B**)。この結果から、ニトロンは本 [2+2+1] 環化付加反応において高い反応性を示すことが明らかとなった。



Scheme 3-14 DMSO とニトロン **3-12a** の反応性比較

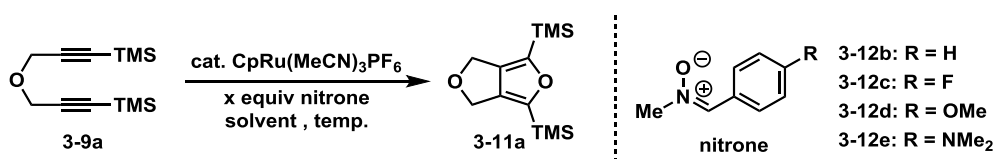
3-5 節 ニトロンを酸素供与体とするシリルジインとの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応の条件検討

続いて、シリルジイン **3-9a** をモデル基質として、ニトロンを酸素供与体に用いる酸素移動型 [2+2+1] 環化付加反応の条件を最適化した (**Table 3-1**)。3 mol% の $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ 存在下、1.7 当量のニトロン **3-12a** を酸素源に用い、シリルジイン **3-9a**

を DMF 中、100 °C で 10 h 反応させたところ、所望のシリルフラン **3-11a** が低収率ながら得られた (run 1)。続いて、ニトロン窒素上の置換基として Me 基を有するニトロン **3-12b** を用いたところ、**3-11a** の収率が 33% に向上した (run 2)。また、反応溶媒として低配位性の DCE を用いることで **3-11a** の収率は 54% に向上した (run 3)。続いて、ニトロンのアリール基上の置換基 R² について検討を行った。**3-12b** に代えて 4 位にフッ素が置換したニトロン **3-12c** を用いても **3-11a** の収率に殆ど変化は見られなかった (run 4)。一方、電子供与性のメトキシ基が置換したニトロン **3-12d** を用いたところ、**3-11a** の収率は 68% まで向上したが、未反応の **3-9a** が 11% 回収された (run 5)。そこで、触媒量を 5 mol% に増やしたところ、**3-11a** の収率がわずかに向上した (run 6)。メトキシ基よりも強力な電子供与基であるジメチルアミノ基を有するニトロン **3-12e** を用いたところ、**3-11a** の収率は 17% まで低下した (run 7)。最終的に、5 mol% の [CpRu(MeCN)₃]PF₆ 触媒存在下、1.1 当量のニトロン **3-12d** を用いる条件で **3-11a** が 81% NMR 収率、75% の単離収率で得られた (run 8)。尚、Cp 配位子に代えて嵩高く電子豊富な Cp* 配位子を有する Ru 触媒を用いたところ、反応は全く進行しなかった (run 9)。また、CpRu 触媒とニトロン **3-12d** の DCE 溶液を 5 min 加熱攪拌した後に **3-9a** を加えたところ、**3-11a** の収率は 18% まで低下した (run 10)。このことから、CpRu 触媒はニトロンと直接反応し、失活することが示唆された。以上の結果より、run 8 の条件を最適条件とした。

尚、アルキルニトロン、過酸化水素、*N*-オキシド、*m*CPBA を酸素供与体として用いた場合、目的物は全く得られなかった。

Table 3-1 シリルフランの合成条件最適化



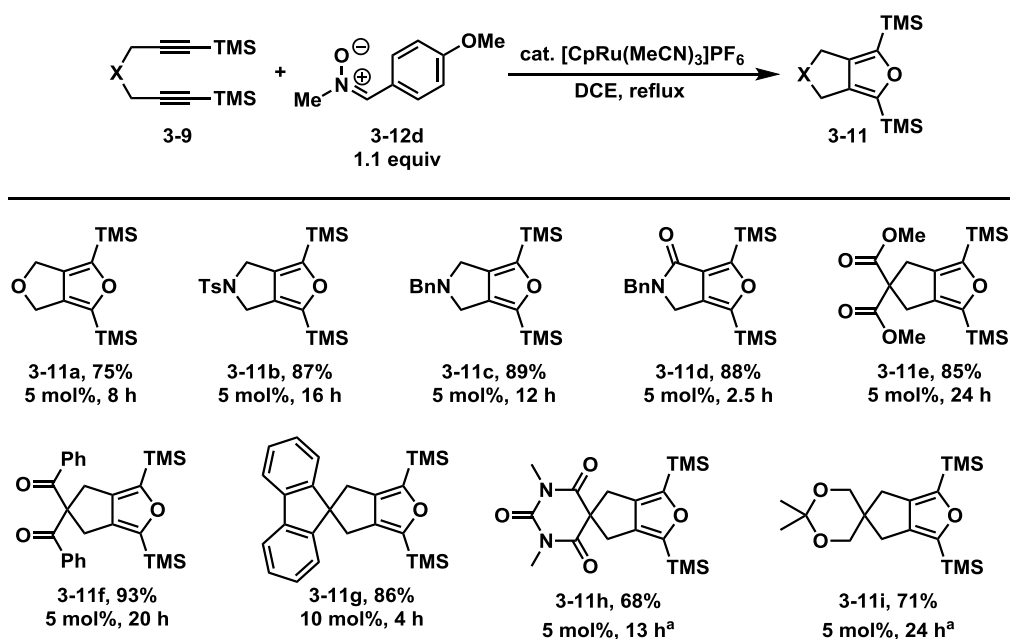
Run	Ru (mol%)	nitrone	x equiv	conditions	yield ^a (%)
1	3	3-12a	1.7	DMF, 100 °C, 10 h	6
2	3	3-12b	1.7	DMF, 100 °C, 10 h	33
3	3	3-12b	1.7	DCE, reflux, 10 h	54
4	3	3-12c	1.7	DCE, reflux, 10 h	51
5	3	3-12d	1.7	DCE, reflux, 10 h	68

6	5	3-12d	1.7	DCE, reflux, 8 h	71
7	5	3-12e	1.7	DCE, reflux, 10 h	17
8	5	3-12d	1.1	DCE, reflux, 8 h	81 (75)
9 ^b	5	3-12d	1.1	DCE, reflux, 17 h	0
10 ^c	5	3-12d	1.1	DCE, reflux, 17 h	18

^aNMR 収率、()は単離収率。 ^b[Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆を触媒として使用した。 ^c**3-12d** と Ru 触媒を前もって混ぜた後に、**3-9a** を加えた。

3-6 節 ニトロンを酸素源とするシリルジインの[2+2+1]環化付加反応の基質一般性の検討

最適条件を基に、本触媒反応の基質一般性を調査した。まず、ジインの連結鎖が反応に及ぼす影響について調べた (Scheme 3-15)。エーテル、トシルアミドおよびベンジルアミンで連結されたトリメチルシリルジイン **3-9a-c** を基質とした場合には問題なく反応は進行し、**3-11a-c** が高収率で得られた。また、連結鎖にアミドを有するジイン **3-9d** を用いると反応は比較的速やかに完結し、シリルフラン **3-11d** が 88%収率で得られた。一方、マロネートおよびベンゾレート連結鎖を有するシリルジイン **3-9e, f** を基質とすると、反応の進行に長時間を要するものの、所望のシリルフランが高収率で得られた(**3-11e, f**)。また、フルオレン連結鎖をもつ基質 **3-9g** では、10 mol%の Ru 触媒を添加することにより 86%収率で **3-11g** が得られた。バルビツール酸およびアセタールを連結鎖に有するシリルジイン **3-11h, i** では触媒量を 8-10 mol%に増量することに加え、ニトロン **3-12d** の DCE 溶液を 3 h かけて滴下することにより、**3-11h, i** が良好な収率で得られた。

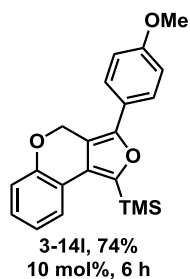
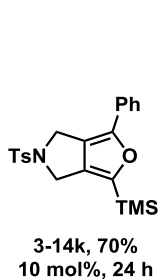
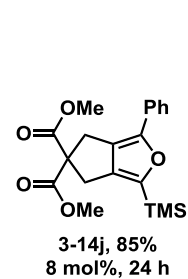
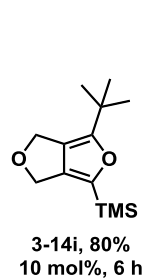
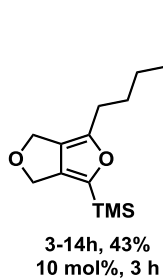
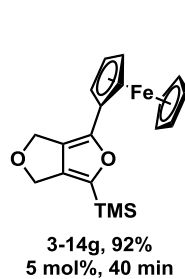
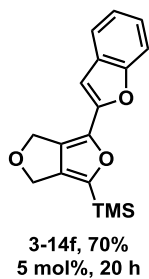
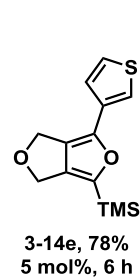
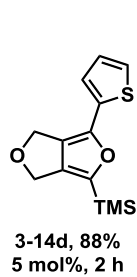
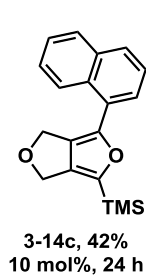
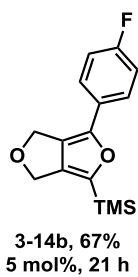
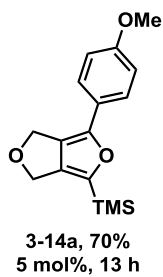
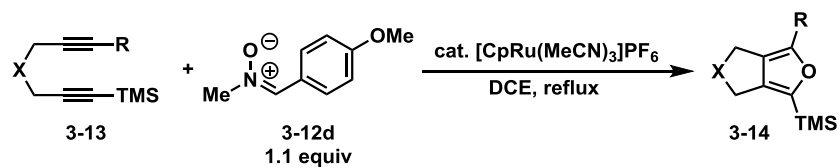


^a3-12d (1.1 equiv)の DCE (1 mL)溶液を 3 h かけて滴下した。

Scheme 3-15 ジン連結鎖の一般性

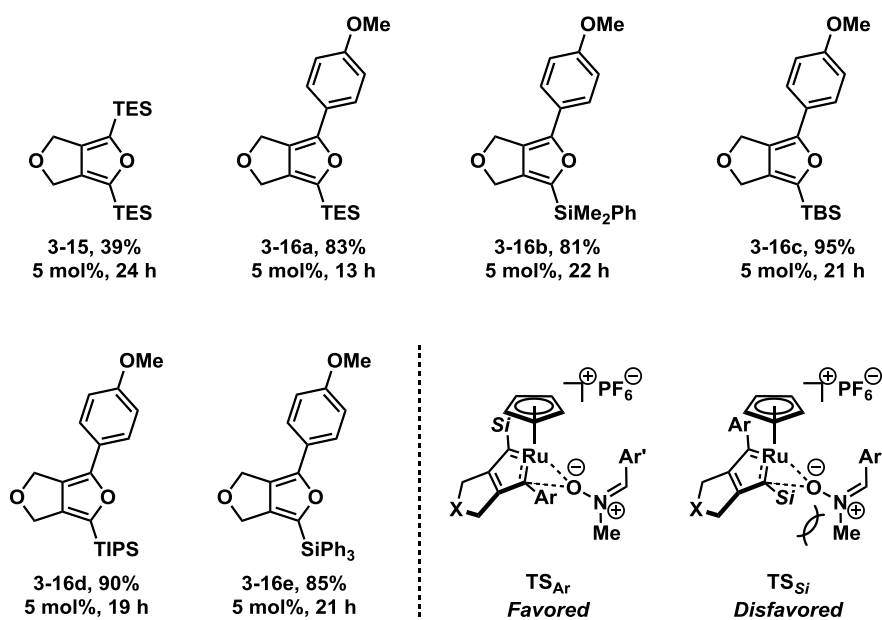
続いて、モノシリルジインの基質一般性を調査した (Scheme 3-16)。*p*-アニシル基および *p*-フルオロフェニル基を有するシリルジイン **3-13a, b** を基質として用いた際は **3-14a, b** が良好な収率で得られた。この際、電子豊富な *p*-アニシル基の置換したジイン **3-13a** の方がより速やかに反応が完結した。一方、嵩高い 1-ナフチル基を有するシリルジインを基質とすると反応の進行が非常に遅く、**3-14c** の収率は 42% に留まり、未反応のシリルジイン **3-13c** が 35% 回収された。また、この基質では、ニトロ **3-12d** を滴下しても目的物の収率は向上しなかった。これとは対照的に、嵩の小さい 2-チエニル基および 3-チエニル基を有するシリルジイン **3-13d, e** を用いた際には比較的短時間で反応が完結し、**3-14d, e** をそれぞれ 88% および 78% 収率で得た。より嵩高い 2-ベンゾフリル基の置換したシリルジイン **3-13f** を基質とした際には反応完結に 20 h を要したものの、**3-14f** が 70% 収率で得られた。一方、嵩高く電子豊富なフェロセニル基を有するシリルジイン **3-13g** を基質に用いると反応が 40 min 以内に完結し、**3-14g** が 92% 収率で得られた。また、^tBu 基や ⁱBu 基をもつシリルジイン **3-13h, i** からも、対応するシリルフラン **3-14h, i** がそれぞれ 43% および 80% 収率で得られた。マロネートおよびトシルアミド連結鎖をもつモノシリルジイン **3-13j, k** を用いて反応を行ったところ、反応は問題なく進行し、**3-14j, k** が良好な収率で得られた。また、1,7-ジイン **3-13l** を適用することにより、

4*H*-フロ[3,4-*c*]クロメン誘導体 **3-14i** が良好な収率で得られた。



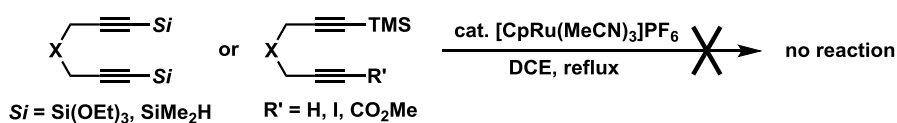
Scheme 3-16 モノシリルジインの基質一般性

最後に、シリルジインの嵩高さが反応に及ぼす影響について調べた (Scheme 3-17)。アルキン両末端にトリエチルシリル基を有するジインを基質に用いた際には、反応の進行が遅く、目的物の収率も 39%に留まった (3-15)。一方で、片末端に *p*-アニシル基をもつモノシリルジインを基質とした際には、非常に嵩高いシリル基が置換しているにもかかわらず所望のシリルフランがそれぞれ高収率で得られた (3-16a-e)。この結果から、非対称シリルジインから生成するルテナサイクルへの酸素移動は、シリル基の置換しているカルベン炭素ではなく (TS_{Si})、より立体障害の少ないアリール基が置換しているカルベン炭素に対して進行することが示唆された (TS_{Ar})。



Scheme 3-17 シリル基の嵩高さが反応に与える影響

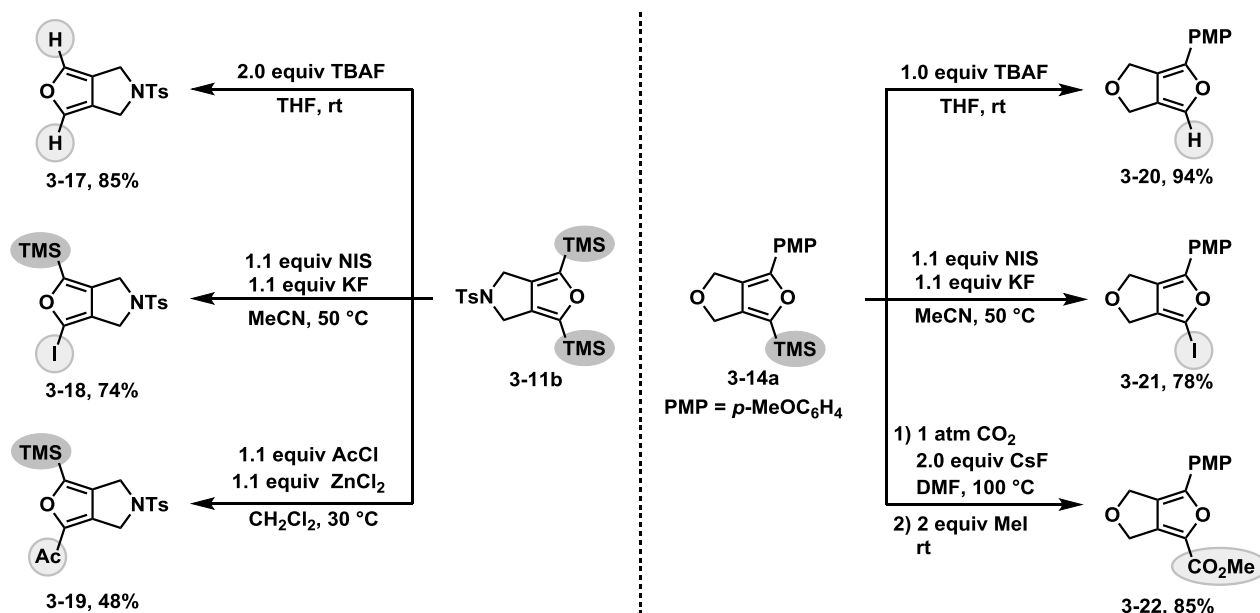
残念ながら、本[2+2+1]環化付加反応にはトリアルコキシシランやヒドロシランをアルキン末端にもつシリルジインは用いることができない。また、アルキン末端置換基として H, I, メトキシカルボニル基をもつモノシリルジインを用いた際にも反応は進行しなかった (Scheme 3-18)。



Scheme 3-18 酸素移動型[2+2+1]環化付加反応に適用できない基質

3-7 節 シリル基を足掛かりとしたシリルフランの誘導体化

本反応の合成化学的な有用性を示すため、合成したビストリメチルシリルフラン **3-11b** およびモノトリメチルシリルフラン **3-14a** の TMS 基を足掛かりとする官能基変換を行った (Scheme 3-19)。まず、これらのシリルフランに対し、室温で TBAF を作用させることによりプロト脱シリル化反応が進行し、対応する無置換フラン **3-17** および **3-20** がそれぞれ高収率で得られた。続いて、Arcadi らによって報告された NIS/KF の組み合わせを用いるヨード脱シリル化の条件を適用することで、ヨードフランが合成できるか検討した^{3b}。その結果、**3-11b** を基質とした際にはモノヨード脱シリル化が進行し、ヨードシリルフラン **3-18** が 74% 収率で得られた。一方、2 当量以上の NIS および KF を用いてもジヨードフランは得られず、複雑混合物を与えた。また、同様の手法を用いて **3-14a** から所望のヨードフラン **3-21** が 78% 収率で得られた。Sasaki らによって報告された ZnCl₂ を Lewis 酸として用いる Friedel-Crafts アシル化反応を **3-11b** に対して適用したところ、アシルシリルフラン **3-19** が 48% 収率で得られた^{4a}。最後に、Mita らによって報告された CO₂/CsF の組み合わせを用いるシリルアレーン類のメトキシカルボニル化反応の条件を **3-14a** に適用した^{4d}。その結果、所望のメトキシカルボニル化されたフラン **3-22** が 85% 収率で得られた。



Scheme 3-19 合成したシリルフランの変換

3-8 節 結論

Ru 触媒を用いる酸素移動型[2+2+1]環化付加反応により、入手容易なシリルジインから縮環 2-シリルフランを合成する新手法を開発した。本合成プロセスの確立には、低反応性のシリル置換ルテナサイクルに対して穏和な条件での酸素移動反応を進行させることができる高活性な酸素供与体の開発が必要であった。そこで、入手容易かつ置換基の変更により反応性の制御が容易なニトロンが酸素供与体として利用できると考えた。実際、DMSO を酸素供与体として用いる条件ではジイン **3-8** から二環性フラン **3-10a** を得るために 140 °C, 4 h の条件が必要であるのに対し、ニトロン **3-12a** を酸素供与体とする条件では 60 °C, 10 min という穏和な条件で所望のフラン **3-10a** が定量的に得られた。そこで、ニトロンを酸素供与体に用いるシリルジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応の条件最適化を行った。最終的に、[CpRu(MeCN)₃]PF₆ 存在下、ニトロン **3-12d** を酸素源に用い、DCE 中で加熱還流することにより、多様なシリルジインから対応する縮環 2-シリルフランを良好な収率で得ることに成功した。更に、合成したビスシリルフラン **3-11b** およびモノシリルフラン **3-14a** を、TMS 基を足掛かりとする変換反応の条件に付すことにより、合成化学的に有用なアシルフランやヨードフランへと誘導体化することに成功した。

第三章 参考文献

- ¹ (a) É. Lukevits, L. Demicheva *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 243. (b) I. Iovel, L. Golomba, L. Zvejniece, I. Shestakova, E. Lukevics *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 449. (c) L. Ignatovich, V. Romanovs, I. Shestakova, I. Domrachova, J. Popelis, E. Lukevics *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1441. (d) L. Ignatovich, V. Muravenko, I. Shestakova, I. Domrachova, J. Popelis, E. Lukevics *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, 24, 158.
- ² (a) C. Rim, D. Y. Son *Macromolecules* **2003**, 36, 5580. (b) M. Bendikov, O. Gidron, Y. Sheynin PCT International Application No. 061019, 2014. (c) M. Tamano, J. Chisaka, M. Watanabe Japan Patent Kokai No. 78702, 2014.
- ³ (a) B. M. Aquila *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2795. (b) A. Arcadi, S. Cacchi, S. Di Giuseppe, G. Fabrizi, F. Marinelli *Synlett* **2002**, 453. (c) L. Melzig, C. B. Rauhut, P. Knochel *Chem. Commun.* **2009**, 3536.
- ⁴ (a) T. Sasaki, A. Nakanishi, M. J. Ohno *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3219. (b) M. Gill *Tetrahedron* **1984**, 40, 621. (c) K. Aikawa, Y. Hioki, K. Mikami *Chem. - Asian J.* **2010**, 5, 2346. (d) T. Mita, H. Tanaka, K. Michigami, Y. Sato *Synlett* **2014**, 25, 1291.
- ⁵ (a) N. O. Devarie-Baez, W.-S. Kim, A. B. Smith III., M. Xian *Org. Lett.* **2009**, 11, 1861. (b) M. Das, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5595. (c) M. Das, D. F. O'Shea *Org. Lett.* **2015**, 17, 1962.
- ⁶ (a) S. E. Denmark, J. D. Baird *Chem. - Eur. J.* **2006**, 12, 4954. (b) S. Matsuda, M. Takahashi, D. Monguchi, A. Mori *Synlett* **2009**, 1941.
- ⁷ (a) W. Adam, W. A. Rodriguez *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3505. (b) D. Goldsmith, D. Liotta, M. Saindane, L. Waykole, P. Bowen *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5835. (c) S. Katsumura, K. Hori, S. Fujiwara, S. Isoe *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4625. (d) T. Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1001. (e) T. Montagnon, D. Kalaitzakis, M. Triantafyllakis, M. Stratakis, G. Vassilikogiannakis *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15467.
- ⁸ Reviews (a) R. Sharma, R. Kumar, I. Kumar, B. Singh, U. Sharma *Synthesis* **2015**, 47, 2347. (b) C. Cheng, J. F. Hartwig *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8946.
- ⁹ F. Kakiuchi, M. Matsumoto, M. Sonoda, T. Fukuyama, N. Chatani, S. Murai, N. Furukawa, Yoshio Seki *Chem. Lett.* **2000**, 750.
- ¹⁰ (a) B. Lu, J. R. Falck *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7508. (b) C. Cheng, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 592.; See also (c) C. Cheng, J. F. Hartwig *Science* **2014**, 343, 853.
- ¹¹ Y. Hua, P. Asgari, U. S. Dakarapu, J. Jeon *Chem. Commun* **2015**, 51, 3778.
- ¹² A. A. Toutov, W-B Liu, K. N. Betz, A. Fedorov, B. M. Stoltz, R. H. Grubbs *Nature* **2015**, 518, 80.
- ¹³ M. Sasaki, Y. Kondo *Org. Lett.* **2015**, 17, 848.
- ¹⁴ (a) L. Knorr *Ber.* **1884**, 17, 2863. (b) C. Paal *Ber.* **1884**, 17, 2756. (c) V. Amarnath, K. Amarnath *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 301.

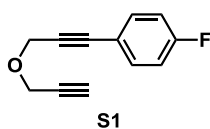
- ¹⁵ C. S. Siedem, G. A. Molander *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1140.
- ¹⁶ A. Padwa, C. S. Straub *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 227.
- ¹⁷ X. Cui, X. Xu, L. Wojtas, M. M. Kim, X. P. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19981.
- ¹⁸ A. S. Dudnik, Y. Xia, Y. Li, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645.
- ¹⁹ K. Yamashita, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7660.
- ²⁰ (a) C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791. (b) T. Shibata, K. Yamashita, H. Ishida, K. Takagi *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1217. (c) A. Gutnov, V. Abaev, D. Redkin, C. Fischer, W. Bonrath, B. Heller *Synlett* **2005**, 1188. (d) A. Goswami, T. Ito, S. Okamoto *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2368.
- ²¹ (a) H.-J. Knölker, J. Heber *Synlett* **1993**, 924. (b) H.-J. Knölker, A. Braier, D. J. Bröcher, P. G. Jones, H. Piotrowski *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8075. (c) H.-J. Knölker, H. Goesmann, R. Klauss *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 702. (d) H.-J. Knölker, E. Baum, H. Goesmann, R. Klauss *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2064. (e) H.-J. Knölker, S. Cämmerer *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5035. (f) D. Suzuki, H. Urabe, F. Sato *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7925. (g) K.-T. Wong, R.-T. Chen *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3313. (h) M. J. Sung, J.-H. Pang, S.-B. Park, J. K. Cha *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2137. (i) T. C. Johnson, G. J. Clarkson, M. Wills *Organometallics* **2011**, *30*, 1859.
- ²² (a) T. K. Lane, B. R. D'Souza, J. Louie *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7555. (b) R. M. Stolley, H. A. Duong, J. Louie *Organometallics* **2013**, *32*, 4952.
- ²³ Recent reviews: (a) J. Xiao, X. Li *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226. (b) J. Yang *Synlett* **2012**, *23*, 2293. (c) S. Stecko, B. Furman, M. Chmielewski *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7817. (d) T. Hashimoto, K. Maruoka *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366. Recent examples : (e) Z.-M. Zhang, P. Chen, W. Li, Y. Niu, X.-L. Zhao, J. Zhang *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4350. (f) C. Wang, D. Wang, H. Yan, H. Wang, B. Pan, X. Xin, X. Li, F. Wu, B. Wan *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11940. (g) V. V. Pagar, L.-S. Liu *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4923. (h) R. B. Dateer, S. Chang *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4908. (i) C. V. S. Kumar, C. V. Ramana *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2870. (j) D. Bai, Q. Jia, T. Xu, Q. Zhang, F. Wu, C. Ma, B. Liu, J. Chang, X. Li *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9877.
- ²⁴ (a) H. S. Yeom, Y. Lee, J. E. Lee, S. Shin *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4744. (b) H. S. Yeom, J. E. Lee, S. Shin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040. (c) H. Yeom, Y. Lee, J. Jeong, E. So, S. Hwang, J. Lee, S. S. Lee, S. Shin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611.

Chapter 3 Experimental Section

General Considerations

Column chromatography was performed on silica gel (Cica silica gel 60N) with solvents specified below. ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained for samples in CDCl_3 solutions at 25 °C. ^1H NMR chemical shifts are reported in terms of chemical shift (δ , ppm) relative to the singlet at δ 7.26 ppm for chloroform. Splitting patterns are designated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet. Coupling constants are reported in Hz. ^{13}C NMR spectra were fully decoupled and are reported in terms of chemical shift (δ , ppm) relative to the triplet at δ 77.0 ppm for CDCl_3 . Melting points were obtained in capillary tubes. Dry solvents was purchased and used directly as received. $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ ¹ and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ ² were prepared according to the report. Nitrones **3-12a-e**³ and diynes **3-8**⁴, **3-9a**⁵, **3-9b**⁵, **3-9c**⁶ and **3-9e**⁷ were known compounds. Catalytic reactions were performed in a Schlenk tube after degasification of reaction mixtures three times by placing a reaction mixture under vacuum (ca. 5 mmHg) at -80 °C and back filling with argon.

Preparation of Silyl Diynes



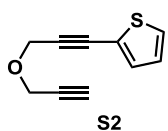
General procedure for synthesis of diyne precursors – Synthesis of

1-(4-Fluorophenyl)-4-oxahepta-1,6-diyne (S1): To a suspension of NaH (60 % dispersion in mineral oil, 89.2 mg, 2.2 mmol) in dry THF (4 mL) was

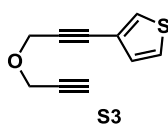
added a solution of 3-(4-fluorophenyl)prop-2-yn-1-ol⁸ (298.9 mg, 2.0 mmol) in dry THF (2 mL) at 0 °C under an Ar atmosphere. The resultant reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. To this reaction mixture was added at room temperature propargyl bromide (0.2 mL, 2.3 mmol) and stirring was continued for 30 min. The reaction was quenched with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (2×10 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over MgSO_4 . After the concentration *in vacuo*, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1) to afford **S1** (326.4 mg, 87%) as a pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 2.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.97–7.04 (m, 2 H), 7.40–7.46 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 56.5, 57.2, 75.0, 78.9, 83.8, 85.7, 115.5 (d, $J =$

21.9 Hz), 118.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 133.7 (d, $J = 8.6$ Hz), 161.5 (d, $J = 248.8$ Hz); IR (neat) 3298 (C≡CH), 2244 (C=C), 2117 (C≡C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}\cdot\text{NH}_4$ 206.0981, found 206.0986 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

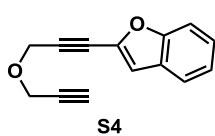
Similarly, 1-(2-thienyl)-4-oxahepta-1,6-diyne (**S2**), 1-(3-thienyl)-4-oxahepta-1,6-diyne (**S3**), 1-(benzofuran-2-yl)-4-oxahepta-1,6-diyne (**S4**), and 4,4-dimethyl-1-(prop-2-ynyloxy)pent-2-yne (**S5**) were prepared from 3-(thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-ol⁸, 3-(thiophen-3-yl)prop-2-yn-1-ol⁹, 3-(benzofuran-2-yl)prop-2-yn-1-ol¹⁰, and 4,4-dimethyl-2-pentyn-1-ol¹¹.



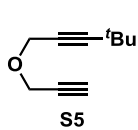
Analytical data for S2: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 2.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2 H), 6.97 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 56.6, 57.4, 75.1, 78.9, 80.1, 88.1, 122.3, 126.9, 127.5, 132.6; IR (neat) 3294 (C≡CH), 2220 (C=C), 2114 (C≡C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OS}\cdot\text{H}$ 177.0374, found 177.0383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



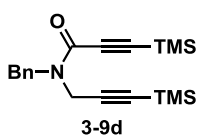
Analytical data for S3: yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 2.47 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 56.5, 57.3, 75.0, 79.0, 82.0, 83.8, 121.4, 125.4, 129.4, 129.9; IR (neat) 3291 (C≡CH), 2219 (C=C), 2116 (C≡C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OS}\cdot\text{NH}_4$ 194.0640, found 194.0651 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



Analytical data for S4: yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.25 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.34 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 56.7, 57.0, 75.3, 78.7, 90.5, 111.2, 112.3, 121.3, 123.3, 125.8, 127.3, 137.8, 154.8; IR (neat) 3294 (C≡CH), 2225 (C=C), 2118 (C≡C) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\cdot\text{NH}_4$ 228.1025, found 228.1021 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

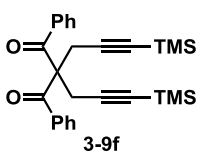


Analytical data for S5: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 1.23 (s, 9 H), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 4.24 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 27.4, 30.9, 56.1, 57.2, 73.3, 74.6, 79.2, 96.0; IR (neat) 3294 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 2235 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 2114 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}\cdot\text{Na}$ 173.0942, found 173.0929 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



Synthesis of 3-9d: To a solution of (3-trimethylsilyl)propionic acid (214.7 mg, 1.5 mmol) and DMF (12 μL , 0.15 mmol) in dry THF (1 mL) was added oxalyl chloride (0.14 mL, 1.65 mmol). The reaction mixture was stirred at

room temperature for 1 h. To the reaction mixture was added a solution of N-benzyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-amine (330.4 mg, 1.5 mmol) and triethylamine (0.5 mL, 3.75 mmol) in THF (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and was then filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to afford 5d (368.2 mg, 72%) as a pale-yellow oil; **3-9d** was analyzed as a mixture of rotamers (major:minor = 5:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.16 (s, 5 H, major), 0.18 (s, 4 H, minor), 0.22 (s, 5 H, major), 0.25 (s, 4 H, minor), 4.15 (s, 10/9 H, major), 4.27 (s, 8/9 H, minor), 4.72 (s, 8/9 H, minor), 4.92 (s, 10/9 H, major), 7.26–7.36 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.8 (major), -0.7 (minor), -0.21 (minor), -0.19 (major), 33.4 (major), 38.7 (minor), 46.6 (minor), 51.4 (major), 89.7 (major), 90.3 (minor), 95.4 (minor), 95.8 (major), 98.3 (major), 98.6 (minor), 99.05 (minor), 99.12 (major), 127.7 (minor), 128.0 (major), 128.58 (major), 128.64 (minor), 128.7 (major), 135.7 (major), 135.8 (minor), 153.4 (major), 153.6 (minor) IR (neat) 2179 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1250 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 846 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NOSi}_2\cdot\text{H}$ 342.1709, found 342.1710 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

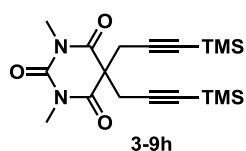


General procedure for synthesis of silyldiynes (A) – Synthesis of 3-9f: A solution of 1,1,3,3-hexamethyldisilazane (0.65 mL, 3.1 mmol) in THF (2 mL) was added *n*-BuLi (solution of 1.6 M in hexane, 1.6 mL, 2.56 mmol) at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 20 min,

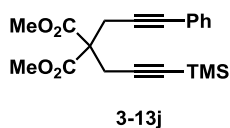
and then for 20 min at 0 °C. This solution was added a solution of 1,3-diphenyl-2,2-di(prop-2-yn-1-yl)propane-1,3-dione^{1 2} (360.8 mg, 1.2 mmol) in THF (5 mL)

at -78 °C, and the solution was stirred at this temperature for 1 h. Chlorotrimethylsilane (0.35 mL, 2.76 mmol) was added and stirred at this temperature for 20 min and then for 20 min at 0 °C. The reaction was quenched with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (2 × 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated *in vacuo*. The obtained crude product was purified by recrystallization from a hexane solution at 4 °C to afford 5f (561.8 mg, 90%) as a pale-yellow solid (mp 135.0-135.7 °C): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.09 (s, 18 H), 3.21 (s, 4 H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -0.14, 26.0, 67.0, 89.7, 101.2, 128.6, 128.7, 133.1, 136.4, 196.2; IR (neat) 2959 (C≡CH) cm⁻¹, 2175 (C≡CH) cm⁻¹, 1668 (C=O) cm⁻¹, 1250 (Si-CH₃) cm⁻¹, 844 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₇H₃₂O₂Si₂•NH₄ 462.2285, found 462.2285 [M+NH₄]⁺.

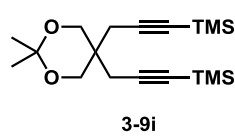
Similarly, silyldiynes **3-9h** and **3-13j** were prepared from known diynes, 1,3-dimethyl-5,5-di(prop-2-yn-1-yl)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione^{1 3} and dimethyl 2-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate^{1 4}.



3-9h Analytical data for **3-9h**: colorless solid (mp 98.5–99.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.05 (s, 18 H), 2.78 (s, 4 H), 3.37 (s, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -0.4, 28.4, 29.1, 56.4, 89.6, 99.3, 150.9, 169.8; IR (neat) 2179 (C≡C), 1685 (C=O), 1251 (Si-CH₃), 846 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₈H₂₈N₂O₃Si₂•H 377.1717, found 377.1709 [M+H]⁺.



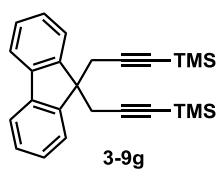
3-13j Analytical data for **3-13j**: colorless solid (mp 87.5–89.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 5 °C): δ 0.14 (s, 9 H), 3.06 (s, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 7.26–7.29 (m, 3 H), 7.35–7.38 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -0.1, 23.6, 24.2, 53.0, 57.2, 83.7, 83.9, 88.5, 100.9, 123.0, 128.0, 128.2, 131.7, 169.2; IR (neat) 2179 (C≡C), 1743 (C=O), 1251 (Si-CH₃), 846 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₄O₄Si•Na 379.1342, found 379.1328 [M+Na]⁺.



3-9i

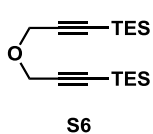
Synthesis of 3-9i: To a solution of 2,2-dimethyl-5,5-di(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxane¹⁵ (434.4 mg, 2.26 mmol) in dry THF (5 mL) was added *n*-BuLi (solution of 1.6 M in hexane, 3.2 mL, 4.98 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. To the reaction mixture was added chlorotrimethylsilane (0.65 mL, 4.98 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction was quenched with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt ($2 \times 10\text{ mL}$). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and the solvents were evaporated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 30:1) to afford 5h (750.5 mg, 99%) as a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 0.15 (s, 18 H), 1.43 (s, 6 H), 2.43 (s, 4 H), 3.80 (s, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 0.0, 23.7, 24.4, 35.2, 65.7, 88.0, 98.0, 102.5; IR (neat) 2175 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 843 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}_2\cdot\text{H}$ 337.2019, found 337.2004 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Similarly, silyldiynes **5i**, **7a-i** and **7k** were prepared from the corresponding diynes such as 9,9-di(prop-2-yn-1-yl)-9H-fluorene¹⁶, 1-(4-methoxyphenyl)-4-oxahepta-1,6-diyne¹⁷, 1-(1-naphthyl)-4-oxahepta-1,6-diyne¹³, 1-ferrocenyl-4-oxahepta-1,6-diyne¹⁸, 1-(prop-2-yn-1-yloxy)hept-2-yne¹⁹, 4-methyl-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide²⁰, and diynes **S1-S5**.



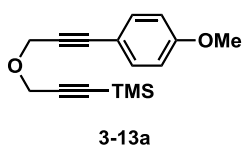
3-9g

Analytical data for 3-9g: pale-yellow solid (mp $73.3\text{--}74.5\text{ }^{\circ}\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 0.09 (s, 18 H), 2.85 (s, 4 H), 7.30 (dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz , 2 H), 7.38 (d, $J = 7.2$, 1.2 Hz , 2 H), 7.68–7.74 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ -0.1 , 28.8, 50.5, 87.2, 103.9, 119.6, 123.8, 127.0, 127.8, 140.2, 148.7; IR (neat) 2176 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1250 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 843 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Si}_2\cdot\text{NH}_4$ 404.2230, found 404.2222 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



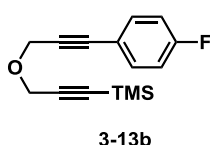
S6

Analytical data for S6: pale-yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 0.61 (q, $J = 7.6\text{ Hz}$, 12 H), 0.99 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 18 H), 4.29 (s, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 4.2, 7.4, 57.0, 89.4, 101.7; IR (neat) 2173 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{OSi}_2\cdot\text{NH}_4$ 340.2492, found 340.2497 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



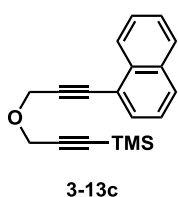
Analytical data for 3-13a: colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.19 (s, 9 H), 3.81 (s, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.81–6.85 (m, 2 H), 7.36–7.41 (m 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –0.2, 55.2, 57.3, 57.4, 82.8, 86.6, 91.9, 100.8, 113.9, 114.5, 133.2, 159.7;

IR (neat) 2173 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1250 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 845 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{H}$ 273.1311, found 273.1318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



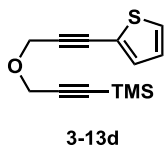
Analytical data for 3-13b: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.19 (s, 9 H), 4.30 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.97–7.04 (m, 2 H), 7.40–7.46 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –0.2, 57.3, 57.5,

84.0, 85.6, 92.1, 100.6, 115.5 (d, $J = 21.9$ Hz), 118.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 133.7 (d, $J = 8.5$ Hz), 162.6 (d, $J = 248.8$ Hz); IR (neat) 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 839 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FOSi}\cdot\text{NH}_4$ 278.1376, found 278.1370 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



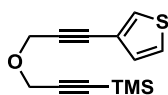
Analytical data for 3-13c: orange oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.21 (s, 9 H), 4.41 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 7.43 (dt, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1 H), 7.52 (dt, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.58 (dt, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1

H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –0.2, 57.36, 57.41, 84.8, 89.1, 92.1, 100.7, 120.0, 125.0, 126.0, 126.3, 126.8, 128.2, 128.9, 130.7, 133.0, 133.2; IR (neat) 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 845 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{OSi}\cdot\text{NH}_4$ 310.1617, found 310.1626 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



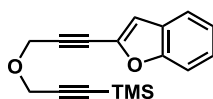
Analytical data for 3-13d: yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.19 (s, 9 H), 4.30 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 6.97 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –0.2, 57.4, 57.5, 80.0, 88.3, 92.2, 100.6, 122.3, 126.9, 127.5, 132.6; IR (neat) 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 847 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OSSi}\cdot\text{NH}_4$ 266.1035, found 266.1042 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



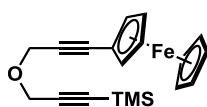
3-13e

Analytical data for 3-13e: yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.19 (s, 9 H), 4.30 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.2, 57.37, 57.45, 81.9, 84.0, 92.1, 100.6, 121.5, 125.3, 129.3, 129.9; IR (neat) 2173 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 843 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OSSi}\cdot\text{NH}_4$ 266.1035, found 266.1030 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



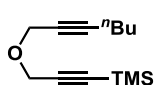
3-13f

Analytical data for 3-13f: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.20 (s, 9 H), 4.33 (s, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 6.96 (d, $J = 0.4$ Hz, 1 H), 7.25 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.34 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.2, 57.1, 57.7, 90.7, 92.5, 100.3, 111.3, 112.2, 121.3, 123.3, 125.8, 127.4, 137.9, 154.8; IR (neat) 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1252 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 845 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{NH}_4$ 300.1420, found 300.1430 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



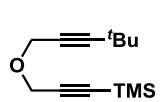
3-13g

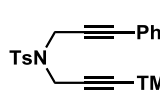
Analytical data for 3-13g: dark-brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.20 (s, 9 H), 4.19 (t, $J = 1.6$ Hz, 2 H), 4.21 (s, 5 H), 4.30 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.42 (t, $J = 1.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.2, 57.1, 57.5, 64.3, 68.7, 69.9, 71.5, 80.6, 85.6, 91.8, 100.8; IR (neat) 2175 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1250 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 844 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FeOSi}\cdot\text{H}$ 351.0868, found 351.0854 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

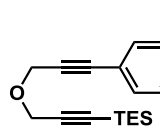


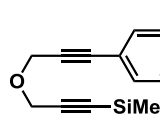
3-13h

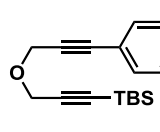
Analytical data for 3-13h: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.18 (s, 9 H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.35–1.56 (m, 4 H), 2.22 (tt, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2 H), 4.22 (t, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 4.23 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.2, 13.6, 18.4, 21.9, 30.6, 57.1, 57.2, 75.0, 87.7, 91.7, 100.9; IR (neat) 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 845 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSi}\cdot\text{NH}_4$ 240.1784, found 351.1778 $[\text{M}+\text{H}]^+$.


Analytical data for 3-13i: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.18 (s, 9 H), 1.23 (s, 9 H), 4.21 (s, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.2, 27.4, 30.9, 57.0, 57.2, 73.5, 91.6, 95.8, 101.0; IR (neat) 2235 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 845 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSi}\cdot\text{Na}$ 245.1338, found 245.1339 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

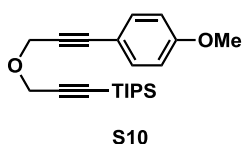

Analytical data for 3-13k: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.07 (s, 9 H), 2.37 (s, 3 H), 4.22 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 7.19–7.22 (m, 2 H), 7.24–7.31 (m, 5 H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -0.4, 21.5, 37.1, 37.5, 81.5, 85.6, 91.1, 97.7, 122.2, 127.9, 128.1, 128.5, 129.6, 131.6, 135.4, 143.7; IR (neat) 2179 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 847 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SSi}\cdot\text{Na}$ 418.1273, found 418.1274 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.


Analytical data for S7: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.62 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H), 1.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H), 3.81 (s, 3 H), 4.33 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.82–6.85 (m, 2 H), 7.37–7.40 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 4.3, 7.4, 55.2, 57.2, 57.3, 82.9, 86.6, 89.4, 101.9, 113.9, 114.6, 133.3, 159.8; IR (neat) 2171 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{Na}$ 337.1600, found 337.1596 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

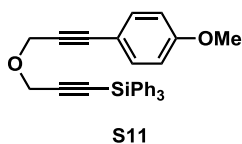

Analytical data for S8: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.44 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.81–6.86 (m, 2 H), 7.35–7.42 (m, 5 H), 7.61–7.65 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.1, 55.2, 57.3, 57.4, 82.8, 86.7, 89.9, 102.5, 113.9, 114.5, 127.9, 129.5, 133.2, 133.6, 136.5, 159.7; IR (neat) 2174 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1250 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 834 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{Na}$ 357.1287, found 357.1297 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.


Analytical data for S9: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.13 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 3.81 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.81–6.86 (m, 2 H), 7.36–7.41 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz,

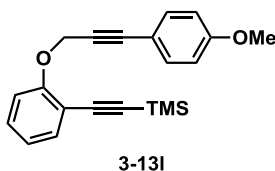
CDCl₃, 25 °C): δ -4.7, 16.4, 26.0, 55.2, 57.26, 57.28, 82.9, 86.6, 90.3, 101.4, 113.9, 114.5, 133.3, 159.8; IR (neat) 2172 (C≡C), 1250 (Si-CH₃), 831 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₂₆O₂Si•Na 337.1600, found 337.1587 [M+Na]⁺.



Analytical data for S10: pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.07–1.10 (m, 21 H), 3.81 (s, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.81–6.86 (m, 2 H), 7.36–7.41 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.1, 18.6, 55.3, 57.0, 57.3, 82.9, 86.5, 88.3, 102.5, 113.9, 114.6, 133.3, 159.8; IR (neat) 2170 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₃₂O₂Si•NH₄ 374.2515, found 374.2510 [M+NH₄]⁺.



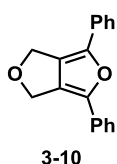
Analytical data for S11: colorless solid (mp 111.9–112.7 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.81 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 6.81–6.85 (m, 2 H), 7.35–7.46 (m, 11 H), 7.63–7.67 (m, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.2, 57.4, 57.5, 82.7, 86.9, 87.2, 105.5, 113.9, 114.5, 128.0, 130.0, 133.1, 133.3, 135.5, 159.8; IR (neat) 2175 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₁H₂₆O₂Si•Na 481.1600, found 481.1600 [M+Na]⁺.



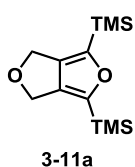
Synthesis of 3-13I: To a solution of 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenol^{2 1} (225.6 mg, 1.19 mmol), 3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (196.9 mg, 1.21 mmol) and PPh₃ (394.4 mg, 1.50 mmol) in THF (4 mL) was added at room temperature diisopropyl azodicarboxylate (0.3 mL, 1.54 mmol).

The reaction mixture was stirred at room temperature under an Ar atmosphere for 2 h. The solution was concentrated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) to afford **3-13I** (204.6 mg, 51%) as a pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.27 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 4.98 (s, 2 H), 6.80–6.84 (m, 2 H), 6.93 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.34–7.38 (m, 2 H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.03, 55.2, 57.7, 82.5, 87.4, 98.8, 101.1, 113.3, 113.5, 113.9, 114.4, 121.2, 129.7, 133.2, 134.1, 158.7, 159.8; IR (neat) 2157 (C≡C), 1249 (Si-CH₃), 841 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₂O₂Si•Na 357.1287, found 357.1281 [M+Na]⁺.

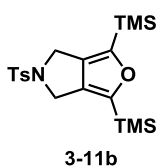
Ruthenium-Catalyzed [2+2+1] Cycloadditions



Cycloaddition of Diphenyldiyne 3-8 with Nitron 3-12a: To a solution of diyne **3-8** (73.9 mg, 0.30 mmol) and nitron **3-12a** (63.8 mg, 0.33mmol) in dry degassed DCE (1 mL) was added [CpRu(MeCN)₃]PF₆ (3.9 mg, 0.009 mmol), and the solution was degassed three times at -78 °C under vacuum. The solution was stirred at 60 °C under an argon atmosphere for 10 min. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt-hexane (5:1, 10 mL). Organic phase was washed with water (2 ×10 mL) and brine (10 mL), and dried over MgSO₄. After the concentration of the organic phase *in vacuo*, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give **3-10** (74.2 mg, 94%) as a colorless solid (mp 168.0-168.9 °C, lit^{2,2}. mp 171.5–173.5 °C). Following analytical data were in good accordance with those reported; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.08 (s, 4 H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 66.5, 123.8, 127.0, 128.5, 128.9, 130.3, 141.5.

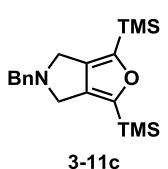


General Procedure for [2+2+1] Cycloaddition of Silyldiynes—Cycloaddition of 3-9a with Nitron 3-12d: To a solution of diyne **3-9a** (71.5 mg, 0.30 mmol) and nitron **3-12d** (54.5 mg, 0.33mmol) in dry DCE (1 mL) was added [CpRu(MeCN)₃]PF₆ (6.6 mg, 0.015 mmol), and the solution was degassed three times at -78 °C under vacuum. The reaction mixture was refluxed under an Ar atmosphere for 8 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give **3-11a** (53.6 mg, 75%) as a pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.24 (s, 18 H), 4.81 (s, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -1.8, 65.8, 140.8, 152.5; IR (neat) 1251 (Si-CH₃), 844 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₂H₂₂O₂Si₂•H 255.1237, found 255.1240 [M+H]⁺.

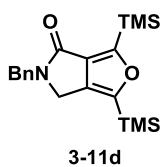


Analytical data for 3-11b: beige solid (mp 138.0–140.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.21 (s, 18 H), 2.42 (s, 3 H), 4.35 (s, 4 H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ

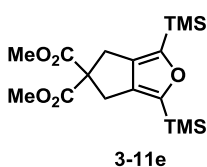
-1.9, 21.5, 46.6, 127.4, 129.8, 134.0, 135.7, 143.6, 154.4; IR (neat) 1250 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₉H₂₉NO₃SSi₂•H 408.1485, found 408.1459 [M+H]⁺.



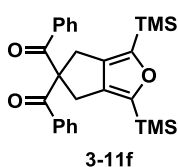
Analytical data for 3-11c: pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.21 (s, 18 H), 3.71 (s, 4 H), 3.91 (s, 2 H), 7.27–7.30 (m, 1 H), 7.32–7.37 (m, 2 H), 7.39–7.43 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -1.7, 51.3, 60.1, 127.2, 128.4, 128.8, 139.0, 153.2; IR (neat) 1250 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₉H₂₉NOSi₂•H 344.1866, found 344.1871 [M+H]⁺.



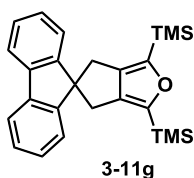
Analytical data for 3-11d: pale-yellow solid (mp 73.3–74.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.24 (s, 9 H), 0.41 (s, 9 H), 4.15 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 7.28–7.37 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -1.84, -1.77, 44.7, 46.7, 127.5, 128.1, 128.7, 133.8, 136.1, 137.2, 154.8, 162.2, 164.3; IR (neat) 1692 (C=O), 1251 (Si-CH₃), 845 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₉H₂₇NO₂Si₂•H 358.1659, found 358.1662 [M+H]⁺.



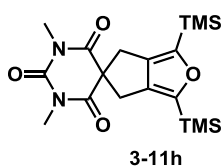
Analytical data for 3-11e: pale-yellow solid (mp 87.5–88.1 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.24 (s, 18 H), 3.32 (s, 4 H), 3.76 (s, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -1.6, 32.4, 53.0, 67.4, 139.4, 154.2, 171.9; IR (neat) 1739 (C=O), 1251 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₇H₂₈O₅Si₂•H 369.1554, found 369.1545 [M+H]⁺.



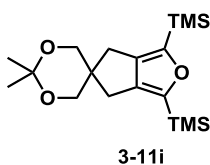
Analytical data for 3-11f: colorless solid (mp 50.5–52.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.24 (s, 18 H), 3.68 (s, 4 H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 7.42–7.47 (m, 2 H), 7.83–7.86 (m, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -1.6, 32.6, 77.7, 128.7, 129.4, 133.2, 135.3, 139.7, 154.3, 196.9; IR (neat) 1666 (C=O), 1250 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₇H₃₂O₃Si₂•H 461.1968, found 461.1965 [M+H]⁺.



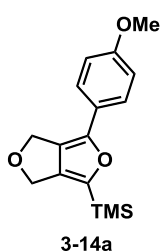
Analytical data for 3-11g: colorless solid (mp 134.7–136.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.25 (s, 18 H), 3.09 (s, 4 H), 7.26 (dt, $J = 7.2$, 0.8 Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.35 (dt, $J = 7.2$, 1.6 Hz, 2 H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.5, 36.8, 64.1, 119.7, 122.5, 127.3, 127.6, 139.3, 142.2, 152.1, 154.5; IR (neat) 1249 (Si-CH₃), 842 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{OSi}_2\cdot\text{H}$ 403.1913, found 403.1920 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



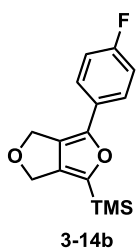
Synthesis of 3-11h: To a solution of **3-9g** (112.1 mg, 0.3 mmol) in dry degassed DCE (1 mL) was added **1a** (13.0 mg, 0.03 mmol), and the solution was degassed three times at -78 °C under vacuum. The solution was refluxed under an Ar atmosphere, then a solution of **3-12d** (54.5 mg, 0.33 mmol) in dry degassed DCE (1 mL) was added dropwise via syringe pump over 3 h. The reaction mixture was refluxed for an additional 10 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give **3-11h** (80.6 mg, 68%) as a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.23 (s, 18 H), 3.27 (s, 4 H), 3.34 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.6, 29.0, 35.8, 63.7, 139.5, 151.3, 154.2, 171.7; IR (neat) 1682 (C=O), 1250 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2\cdot\text{Na}$ 415.1485, found 415.1477 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



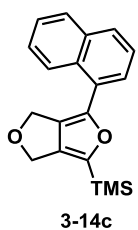
Analytical data for 3-11i: In a similar manner using a solution of **3-9i** (99.8 mg, 0.3 mmol) and **1a** (10.5 mg, 0.024 mmol) in dry degassed DCE (1 mL) and a solution of **3-12d** (54.5 mg, 0.33 mmol) in dry degassed DCE (1 mL) was performed [2 + 2 + 1] cycloaddition of **5h** to afford **3-11i** (75.5 mg, 71%) as a colorless solid (mp 57.5–58.7 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.24 (s, 18 H), 1.47 (s, 6 H), 2.62 (s, 4 H), 3.78 (s, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.5, 23.8, 31.6, 50.0, 69.0, 97.9, 140.5, 154.5; IR (neat) 1249 (Si-CH₃), 842 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}_2\cdot\text{H}$ 353.1968, found 353.1976 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



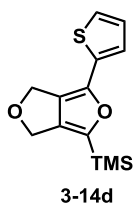
Analytical data for 3-14a: pale-yellow solid (mp 74.8–75.6 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.28 (s, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 6.90–6.95 (m, 2 H), 7.38–7.42 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 55.2, 65.9, 66.2, 114.2, 123.8, 124.4, 125.4, 143.2, 146.3, 146.4, 158.7; IR (neat) 1251 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{H}$ 289.1260, found 289.1262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



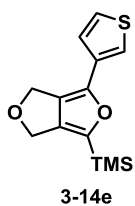
Analytical data for 3-14b: pale-yellow solid (mp 100.0–100.5 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.28 (s, 9 H), 4.86 (s, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 7.04–7.12 (m, 2 H), 7.40–7.46 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 65.9, 66.2, 115.8 (d, $J = 22.0$ Hz), 125.8 (d, $J = 8.6$ Hz), 127.1 (d, $J = 2.8$ Hz), 143.3, 145.5, 147.4, 161.8 (d, $J = 246.0$ Hz); IR (neat) 1251 (Si-CH₃), 836 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FO}_2\text{Si}\cdot\text{H}$ 277.1060, found 277.1044 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



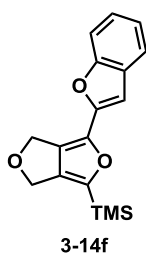
Analytical data for 3-14c: brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.34 (s, 9 H), 4.95 (s, 4 H), 7.48–7.58 (m, 4 H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 66.1, 66.8, 125.3, 125.6, 126.0, 126.5, 128.3, 128.51, 128.53, 130.1, 134.0, 142.9, 146.7, 148.0; IR (neat) 1250 (Si-CH₃), 842 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{H}$ 309.1311, found 309.1311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



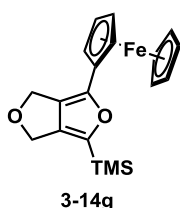
Analytical data for 3-14d: pale-yellow solid (mp 82.5–83.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.27 (s, 9 H), 4.85 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 7.04 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 65.8, 66.1, 122.5, 124.4, 125.6, 127.8, 133.6, 142.2, 143.1, 147.2; IR (neat) 1250 (Si-CH₃), 844 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSi}\cdot\text{H}$ 265.0719, found 265.0714 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



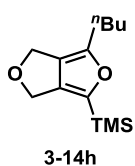
Analytical data for 3-14e: pale-yellow solid (mp 98.0–99.2 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.27 (s, 9 H), 4.86 (s, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 7.14 (dd, $J = 4.4$, 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 65.9, 66.0, 119.0, 124.6, 125.2, 126.3, 132.3, 142.9, 143.5, 146.6; IR (neat) 1250 (Si–CH₃), 843 (Si–CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSi}\cdot\text{H}$ 265.0719, found 265.0723 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



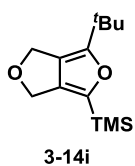
Analytical data for 3-14f: light-orange solid (mp 115.7–116.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.30 (s, 9 H), 4.88 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.23 (dt, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.27 (dt, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.8, 66.0, 66.2, 101.3, 111.1, 121.0, 123.1, 124.3, 128.6, 128.8, 138.8, 143.1, 148.0, 149.2, 154.7; IR (neat) 1254 (Si–CH₃), 844 (Si–CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{H}$ 299.1104, found 299.1094 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



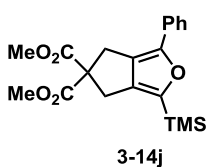
Analytical data for 3-14g: dark-brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.27 (s, 9 H), 4.11 (s, 5 H), 4.26 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.49 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 65.6, 65.8, 66.0, 68.5, 69.1, 76.0, 124.0, 142.7, 146.0, 146.3; IR (neat) 1250 (Si–CH₃), 844 (Si–CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FeO}_2\text{Si}\cdot\text{H}$ 367.0817, found 367.0792 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



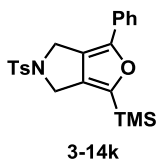
Analytical data for 3-14h: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.21 (s, 9 H), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.37 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.57 (quint, 7.6 Hz, 2 H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 13.8, 22.4, 27.4, 29.4, 65.4, 65.8, 124.6, 142.2, 145.4, 149.0; IR (neat) 1251 (Si–CH₃), 845 (Si–CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{NH}_4$ 256.1733, found 265.1730 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



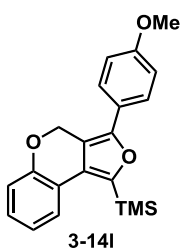
Analytical data for 3-14i: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.21 (s, 9 H), 1.25 (s, 9 H), 4.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H), 4.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.7, 28.8, 32.8, 65.7, 66.0, 122.6, 141.8, 145.1, 156.1; IR (neat) 1250 (Si-CH₃), 840 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{NH}_4$ 256.1733, found 256.1732 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



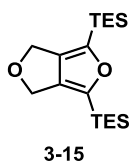
Analytical data for 3-14j: pale-yellow solid (mp 99.0–100.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.29 (s, 9 H), 3.37 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.5, 32.6, 33.2, 53.1, 67.4, 124.0, 124.9, 126.7, 128.6, 131.2, 141.8, 147.7, 149.2, 171.7; IR (neat) 1739 (C=O), 1249 (Si-CH₃), 845 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}\cdot\text{Na}$ 395.1291, found 395.1288 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



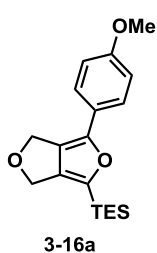
Analytical data for 3-14k: colorless solid (mp 120.3–122.0 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.26 (s, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.76, 21.5, 46.8, 47.3, 121.3, 124.0, 127.39, 127.45, 128.8, 130.0, 130.2, 134.1, 138.0, 143.7, 147.8, 149.3; IR (neat) 1251 (Si-CH₃), 846 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SSi}\cdot\text{Na}$ 434.1222, found 434.1208 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



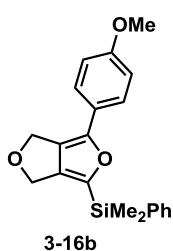
Analytical data for 3-14l: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 0.30 (s, 9 H), 0.40 (s, 9 H), 5.12 (s, 2 H), 6.99 (dq, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 2 H), 7.15 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ -1.4, -1.3, 63.3, 117.7, 120.0, 121.9, 125.9, 127.0, 128.0, 128.9, 153.4, 155.7, 157.6; IR (neat) 1250 (Si-CH₃), 842 (Si-CH₃) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{OSi}_2\cdot\text{H}$ 317.1393, found 317.1405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



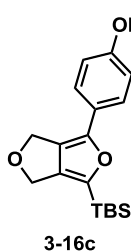
Analytical data for 3-15: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.73 (q, $J = 8.0$ Hz, 12 H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 18 H), 4.82 (s, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 3.2, 7.3, 66.0, 141.3, 151.2; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2\cdot\text{NH}_4$ 356.2441, found 356.2431 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



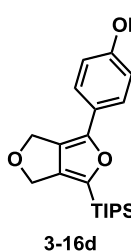
Analytical data for 3-16a: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.77 (q, $J = 8.0$ Hz, 6 H), 1.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 6.90–6.95 (m, 2 H), 7.37–7.41 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 3.2, 7.3, 55.3, 66.1, 66.3, 114.2, 123.9, 124.4, 125.4, 144.0, 145.0, 146.6, 158.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{Na}$ 353.1549, found 353.1562 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Analytical data for 3-16b: colorless solid (mp 88.7–89.5 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.55 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 6.91–6.95 (m, 2 H), 7.35–7.43 (m, 5 H), 7.57–7.60 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –3.0, 55.3, 65.9, 66.3, 114.2, 123.8, 124.6, 125.6, 128.0, 129.6, 133.9, 136.5, 144.5, 144.6, 147.0, 158.8; IR (neat) 1251 (Si– CH_3), 830 (Si– CH_3) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{Na}$ 373.1236, found 373.1249 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

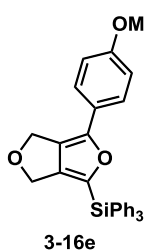


Analytical data for 3-16c: colorless solid (mp 110.7–111.8 $^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.22 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 6.91–6.95 (m, 2 H), 7.37–7.41 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –6.4, 17.3, 26.3, 55.3, 66.2, 66.3, 114.3, 123.9, 124.4, 125.5, 144.2, 145.2, 146.5, 158.8; IR (neat) 1251 (Si– CH_3), 835 (Si– CH_3) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{H}$ 331.1730, found 331.1728 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



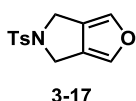
Analytical data for 3-16d: pale-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 18 H), 1.28 (sext, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 6.93 (dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 2 H), 7.38 (dt, $J = 2.4$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 11.2, 18.5, 55.3, 66.3, 66.6, 114.3, 124.0,

124.3, 125.4, 144.1, 144.2, 146.6, 158.7; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{22}H_{32}O_3Si \cdot H$ 373.2199, found 373.2210 $[M+H]^+$.

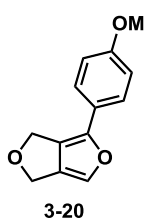


Analytical data for 3-16e: colorless solid (mp 134.8-136.0 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 3.84 (s, 3 H), 4.15 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.37-7.49 (m, 11 H), 7.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 55.3, 66.0, 66.3, 114.3, 123.7, 124.8, 125.8, 128.0, 130.0, 133.0, 136.0, 147.7, 148.1, 159.0; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{31}H_{26}O_3Si \cdot H$ 475.1730, found 475.1730 $[M+H]^+$.

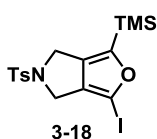
Transformations of 2-Silylfurans



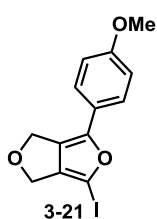
Protodesilylation of 3-11b: A mixture of **3-11b** (81.5 mg, 0.2 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.4 mL, 0.4 mmol) was stirred at room temperature for 5 min. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl (5 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3×5 mL). The combined organic layer was washed with brine (5 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvents were evaporated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) to afford **3-17** (44.2 mg, 85%) as a colorless solid (mp 147.2–148.0 °C): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 2.42 (s, 3 H), 4.37 (s, 4 H), 7.12 (s, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 21.5, 46.1, 125.7, 127.5, 129.8, 132.9, 143.7; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{13}H_{13}NO_3S \cdot H$ 264.0694, found 264.0682 $[M+H]^+$.



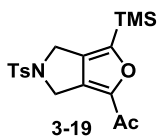
In a similar manner using TBAF (1.0 M in THF, 0.2 mL, 0.2 mmol), protodesilylation of **3-14a** (57.4mg, 0.2mmol) was performed to afford **3-20** (40.8 mg, 94%) as a pale-yellow solid (mp 86.5-87.5 °C): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 3.83 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 6.91–6.95 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.35–7.40 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 55.3, 65.4, 66.3, 114.3, 123.5, 124.6, 125.2, 129.3, 132.2, 142.5, 158.7; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{13}H_{12}O_3 \cdot H$ 217.0865, found 217.0884 $[M+H]^+$.



Iododesilylation of **3-11b**: A solution of **3-11b** (81.2 mg, 0.2 mmol), N-iodosuccinimide (50.1 mg, 0.22 mmol), and KF (12.8 mg, 0.22 mmol) in MeCN (1 mL) was stirred at 50 °C under an Ar atmosphere for 18 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and concentrated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 15:1) to afford **3-18** (68.5 mg, 74%) as a pale-yellow solid (mp 128.0–129.2 °C): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.20 (s, 9 H), 2.43 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -1.9, 21.5, 46.2, 47.3, 81.7, 127.4, 129.9, 133.2, 133.8, 138.0, 143.8, 158.3; IR (neat) 1251 (Si–CH₃), 846 (Si–CH₃) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀INO₃SSi•Na 483.9876, found 483.9878 [M+Na]⁺.

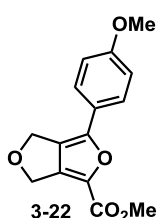


In a similar manner using NIS (194.0 mg, 0.86 mmol) and KF (51.7 mg, 0.89 mmol), iododesilylation of **3-14a** (226.0 mg, 0.78 mmol) was performed to afford **3-21** (209.2 mg, 78%) as a light-green solid (mp 100.7–101.4 °C): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.83 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 6.90–6.94 (m, 2 H), 7.31–7.35 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.3, 65.6, 66.9, 72.0, 114.3, 122.7, 125.1, 126.5, 140.3, 148.9, 159.1; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₃H₁₁IO₃•H 342.9831, found 342.9828 [M+H]⁺.



Friedel-Crafts Acylation of **3-11b**: To a solution of **3-11b** (79.7 mg, 0.2 mmol) and ZnCl₂ (30.9 mg, 0.22 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) was added acetyl chloride (16 μL, 0.22 mmol). The reaction mixture was stirred at 30 °C under an Ar atmosphere for 8 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. The reaction was quenched with water (5 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 × 5 mL). The combined organic phase was washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvents were evaporated *in vacuo*. The obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1~4:1) to afford **3-19** (36.4 mg, 48%) as a colorless solid (mp 158.2–160.0 °C): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.27 (s, 9 H), 2.41 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H); ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -2.1, 21.5, 26.1, 46.7, 47.6, 127.4, 129.9, 132.9, 133.8, 137.9, 143.9, 147.2, 155.4, 186.8; IR (neat) 1676 (C=O), 1252 (Si-CH₃), 849 (Si-CH₃) cm⁻¹
HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₃NO₄SSi•Na 400.1015, found 400.1008 [M+Na]⁺.



Desilylative Carboxylation of **3-14a**: A solution of **3-14a** (57.2 mg, 0.2 mmol) and CsF (60.6 mg, 0.4 mmol) in dry DMF (1 mL) was stirred at 100 °C under a CO₂ atmosphere for 1 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. The reaction mixture was cooled at room temperature and was treated with MeI (25 μ L, 0.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min.

The reaction was quenched with water (5 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt/Hexane (5:1, 6 mL). Organic phase was washed with water (5 mL) and brine (5 mL), and dried over Na₂SO₄. After concentration *in vacuo*, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1~5:1) to afford **3-22** (46.7 mg, 85%) as a pale-yellow solid (mp 160.5–162.5 °C): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.85 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 5.01 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 6.93–6.98 (m, 2 H), 7.48–7.52 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 51.8, 55.3, 66.6, 66.7, 114.4, 121.9, 126.2, 126.5, 131.4, 141.5, 146.3, 158.8, 160.0; IR (neat) 1719 (C=O) cm⁻¹ HRMS (DART) m/z calcd for C₁₅H₁₄O₅•H 275.0920, found 275.0940 [M+H]⁺

References

- ¹ E. P. Kündig, F. R. Monnier *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901.
- ² B. Steinmetz, W. A. Schenk *Organometallics* **1999**, *18*, 943.
- ³ (a) D. A. Evans, H.-Y. Song, K. R. Fandrick *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351. (b) A. Bădoiu, G. Bernardinelli, E. P. Kündig *Synthesis* **2010**, *13*, 2207.
- ⁴ J.-J. Lian, P.-C. Chen, Y.-P. Lin, H.-C. Ting, R.-S. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372.
- ⁵ S. Moulin, H. Dentel, A. P.-Ozherelyeva, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, J. F. Lohier, J. L. Renaud *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17881.
- ⁶ D. S. Mérel, M. Elie, J.-F. Lohier, S. Gaillard, J.-L. Renaud *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2939.
- ⁷ M. Ishizaki, O. Hoshino *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8813.
- ⁸ M. A. Franks, E. A. Schrader, E. C. Pietsch, D. R. Pennela, S. V. Torti, M. E. Welker *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2221.
- ⁹ N. T. Jui, E. C. Y. Lee, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015.
- ¹⁰ M. Nagamochi, Y. Q. Fang, M. Lautens *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2955.
- ¹¹ C. Sperger, L. H. S. Strand, A. Fiksdahl *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7749.
- ¹² K. Nakajima, S. Takata, K. Sakata, Y. Nishibayashi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7597.
- ¹³ S. Kotha, R. Ali *Heterocycles* **2014**, *88*, 789.
- ¹⁴ R. E. M. Brooner, B. D. Robertson, R. A. Widenhoefer *Organometallics* **2014**, *33*, 6466.
- ¹⁵ S. Das, S. Mandai, B. Mukhopadhyay, S. S. Zade *Tetrahedron. Lett.* **2012**, *53*, 1464.
- ¹⁶ G. J. Tregre, L. J. Mathias *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 587.
- ¹⁷ T. Kudoh, T. Mori, M. Shirahama, M. Yamada, T. Ishikawa, S. Saito, H. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4939.
- ¹⁸ Y. Yamamoto, H. Kataoka, K. Kinpara, H. Nishiyama, K. Itoh *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 219.
- ¹⁹ J. M. Robinson, T. Sakai, K. Okano, T. Kitawaki, R. L. Danheiser *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11039.
- ²⁰ K. R. Strom, A. C. Impastato, K. J. Moy, A. J. Landreth, J. K. Snyder *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2126.
- ²¹ R. Álvarez, C. Martínez, Y. Madich, J. G. Denis, J. M. Aurrecoechea, Á. R. de Lera *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12746.
- ²² K. Yamashita, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7660.

第四章

Ru 触媒を用いるチオカルボニルを硫黄源

とするジインとの[2+2+1]環化反応による

多置換チオフェンの合成

4-1 節 諸言

多置換チオフェンは、有機半導体、導電性材料、有機 EL 素子など幅広い機能性有機分子の基本骨格に用いられる重要な化合物である。そのため、多置換チオフェン類を入手容易な原料から一般性高く合成できる手法を開発できれば、新規な有機材料の創出につながる。

本研究では、Ru 触媒を用いるジインの硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応により、多置換チオフェンを合成する手法を開発した。本反応は中性条件で進行するため幅広い官能基受容性をもつことに加え、空気雰囲気下で円滑に進行するため実験操作も単純であるという利点がある。本章では、本反応開発の鍵となった新規硫黄化剤のデザイン、本手法の基質適用範囲、反応機構解明のための検討結果について述べる。

4-2 節 多置換チオフェンの有用性および合成法

炭素と硫黄からなる 5 員環芳香族化合物であるチオフェンは、優れた導電性や化学的安定性を有するため、有機電子材料¹、蛍光プローブ²、生理活性物質³、配位子⁴などの機能性分子、サルフラワー⁵やポルフィリン類縁体⁶などの構造的に興味深い分子の創製に欠かせない化合物である (Figure 4-1)。そのため、多置換チオフェンの合成法は世界中の研究グループによって盛んに研究されてきた (Scheme 4-1)。

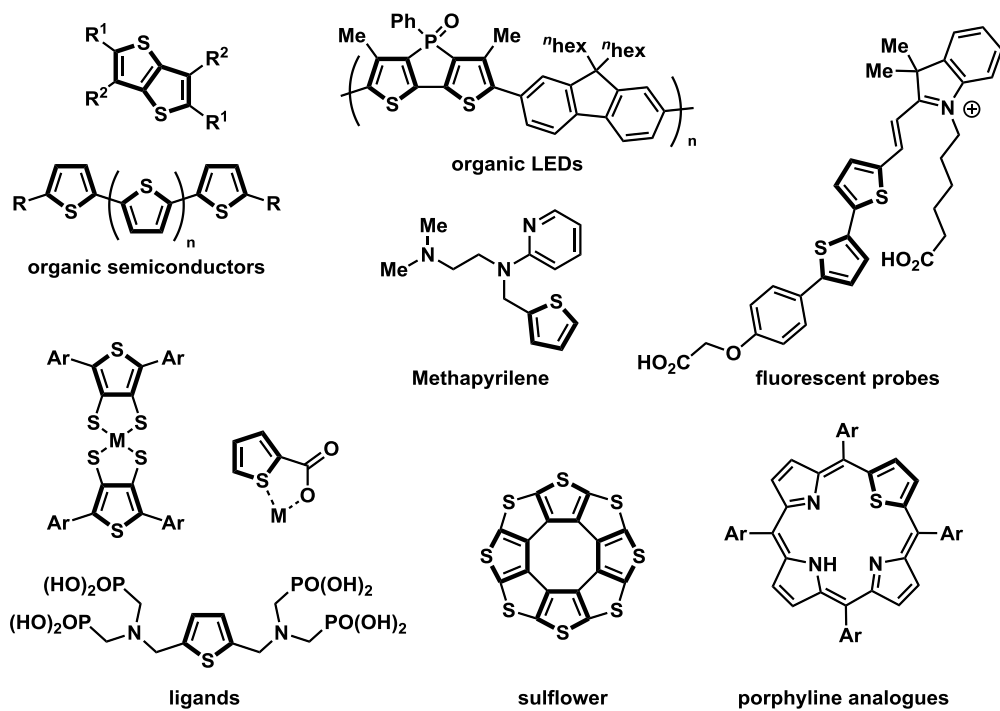
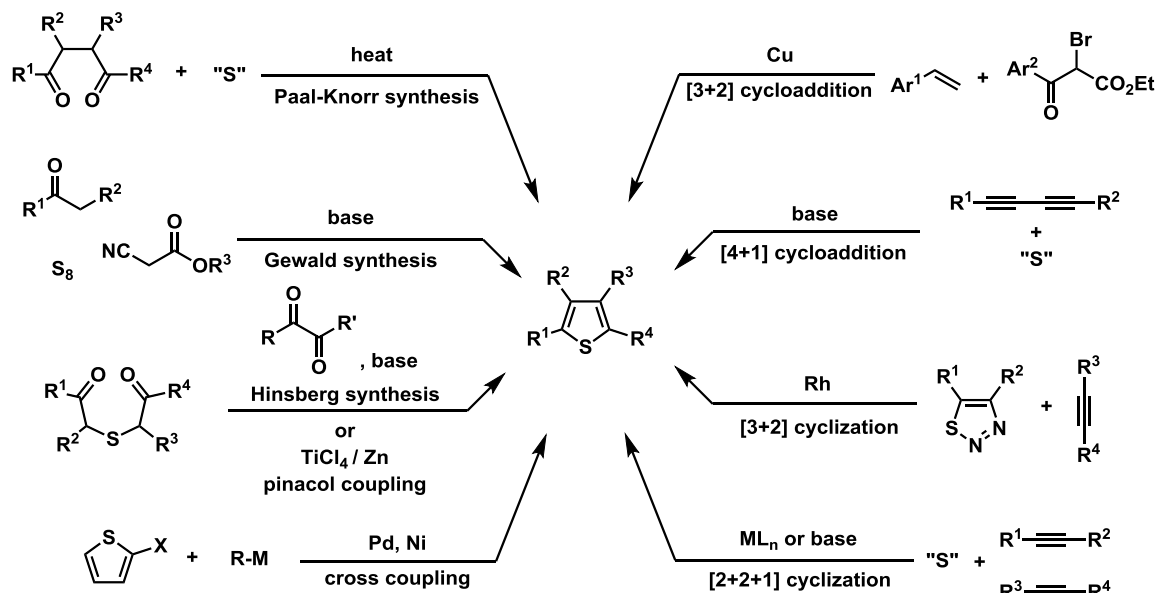


Figure 4-1 多置換チオフエンの利用例



Scheme 4-1 多置換チオフエンの合成法

Paal-Knoll 合成法⁷、Gewald 合成法⁸、Hinsberg 合成法⁹、ジケトスルフィドの分子内 pinacol カップリング反応¹⁰といった、カルボニル化合物を出発原料とする多置換チオフェン合成法は、最も古典的かつ汎用されてきた手法である。これらの手法は、比較的単純な構造をもつ多置換チオフェンを合成するには有用である。しかし、反応の進行に強酸や強塩基が必要なため、官能基共存性に制限がある。

遷移金属触媒を用いるカップリング反応は、ポリアリーールチオフェンを合成する最も強力な手法の一つである。以下にその例を示す。

チオフェンが複数個連なった分子であるポリチオフェンは、優れた導電性と安定性を有することから有機電子材料として汎用される。しかし、無置換 2,5-ポリチオフェンは溶解性に乏しいため、多くの場合チオフェン 3 位にアルキル基が導入されたポリチオフェン (P3AT) が利用される。P3AT は当初、電気化学的な手法により合成されていたが、ポリマー鎖中に head to head (HH) や tail to tail (TT) 構造が混在するため、得られるポリマーはねじれた骨格を有していた¹¹ (Figure 4-2)。その結果、P3AT の π 共役性や導電性の低下を招くという問題があった。そのため、高い立体規則性で head to tail (HT) 構造をもつ P3AT の合成は盛んに研究されてきた。

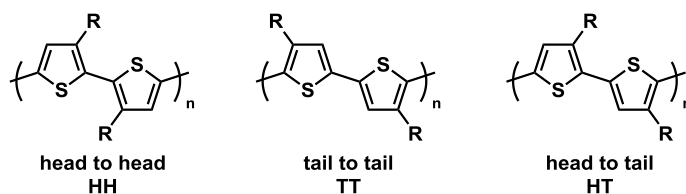
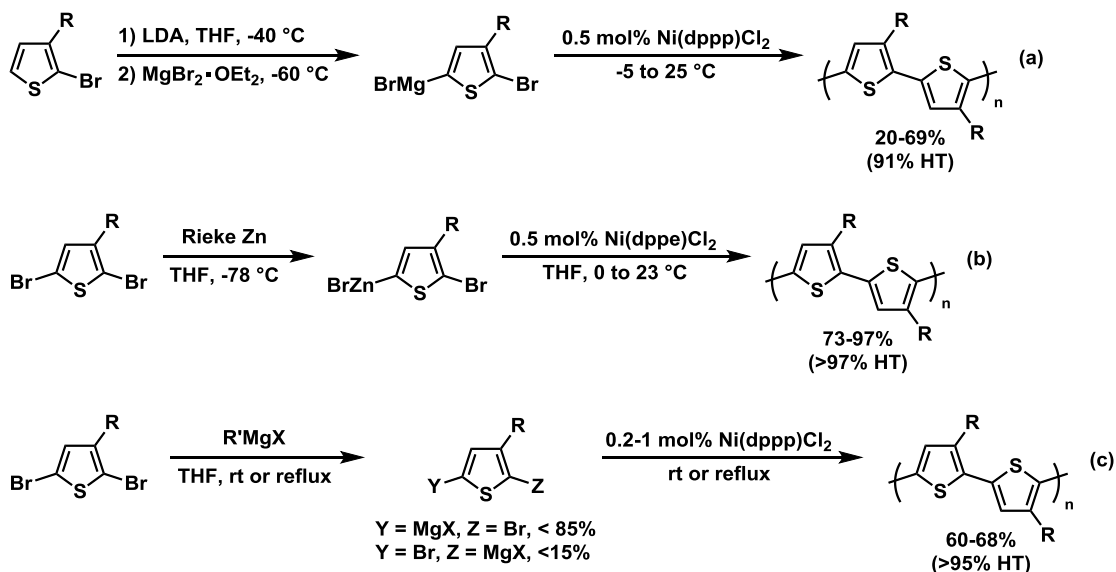


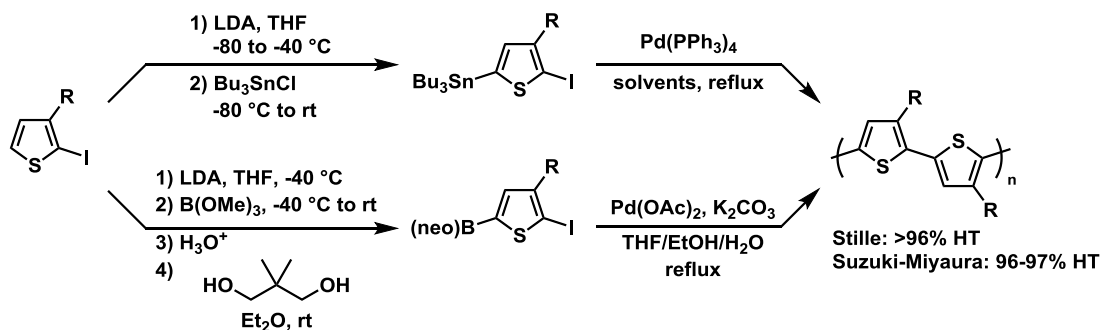
Figure 4-2 ポリチオフェンの位置異性体

1992 年に McClough らは、Ni 触媒を用いる Kumada カップリング¹²を利用することで、高 HT 選択的なチオフェンの重合を世界で初めて達成した¹³ (Scheme 4-2a)。その後、Rieke らも Negishi カップリング¹⁴により、高立体規則的な P3AT を合成することに成功した¹⁵ (Scheme 4-2b)。更に 1999 年には Grignard メタセシス法により、P3AT を高 HT 選択的かつ低コストで合成することが可能となった¹⁶ (Scheme 4-2c)。また、これらの反応で合成されるポリマーの数平均分子量はおよそ 20-35kDa、分子量分布 1.2-1.4 であり、高分子量かつ分子量分布の狭いポリチオフェンを合成できる手法であるといえる。



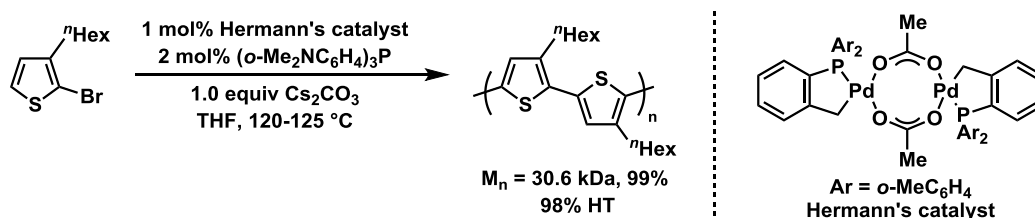
Scheme 4-2 Ni 触媒を用いるクロスカップリングを利用する P3AT の合成

また、Pd 触媒を用いる Stille カップリング¹⁷および Suzuki-Miyaura カップリング¹⁸も高 HT 選択的な P3AT の合成に利用される。これらの合成法は Iraqi および Guillerez らそれぞれのグループによって報告された^{19, 20} (**Scheme 4-3**)。これらの報告では、96%以上の HT 選択性で重合が進行することに加え、得られるポリチオフェンの分子量分布もおおよそ 1.2–1.4 と狭い。しかし、数平均分子量がおおよそ 10–16 kDa と比較的分子量であることが問題であった。しかし、その後の研究により、嵩高いホスフィン配位子をもつ Pd 触媒を用いることで、高分子量の P3AT が合成できることが見出された²¹。



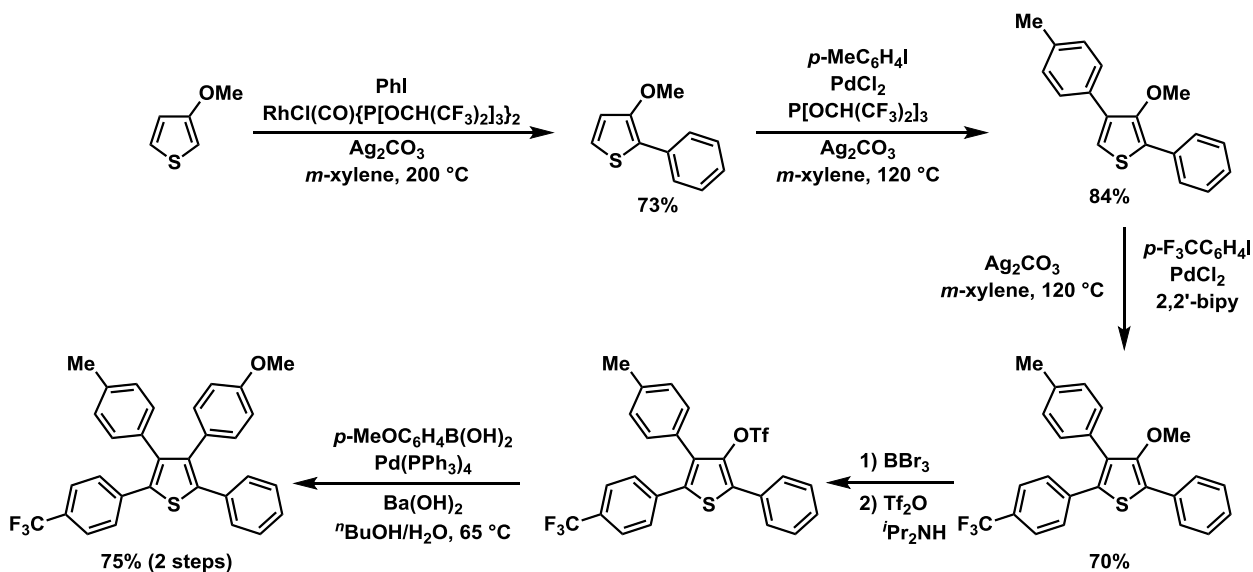
Scheme 4-3 Pd 触媒を用いるクロスカップリングを利用する P3AT の合成

更に Ozawa らは、Hermann 触媒と(*o*-Me₂NC₆H₄)₃P の組み合わせを触媒とし、チオフエン 5 位の C-H 結合活性化によるポリチオフエンの合成に成功した²² (Scheme 4-4)。



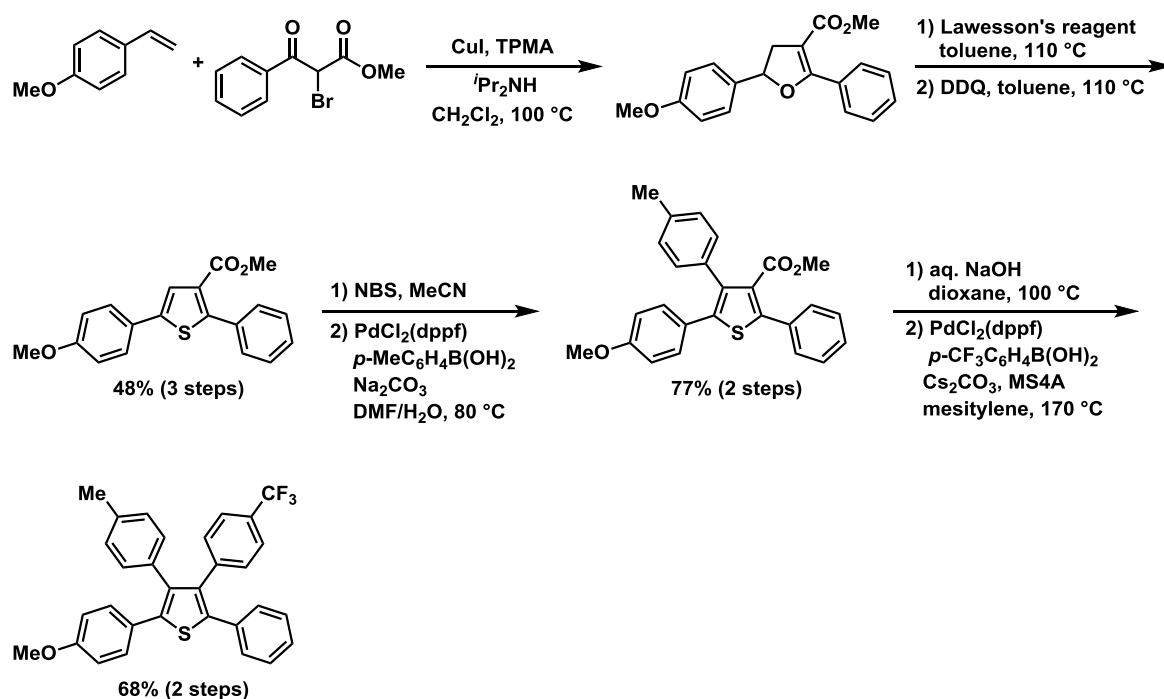
Scheme 4-4 C-H 活性化を利用する P3AT の合成

また、クロスカップリング反応の高い位置選択性を活用することで、四つの異なるアリアル基が置換したチオフエンを網羅的に合成する手法が Itami らによって確立された。彼らはまず、彼らが独自開発した Rh 錯体と電子不足なホスファイト配位子の組み合わせを触媒とする 3-メトキシチオフエンの 2 位選択的 C-H アリール化反応²³、Pd 触媒を用いる 4, 5 位の選択的 C-H アリール化反応を順次行うことでトリアリールチオフエンを合成している。この際、興味深いことに、用いる配位子を変更することによりほぼ完全な位置選択性で C-H アリール化が進行する。その後、BBR₃を用いる水酸基の脱メチル化、Tf₂O を用いるトリフラート化に続き、Suzuki-Miyaura カップリングを行うことで、テトラアリールチオフエンの合成を達成している²⁴ (Scheme 4-5)。



Scheme 4-5 クロスカップリング反応によるテトラアリールチオフエンの網羅的合成

また最近、Nishikata らは β -ケトエステルとスチレンの [3+2]環化反応を活用し、同様のテトラアリアルチオフェン合成を達成した²⁵ (Scheme 4-6)。具体的には、まず CuI と TPMA の組み合わせを触媒とするラジカル的[3+2]環化付加反応により、2,5-ジアリアルジヒドロフランを合成した。得られたジヒドロフランに Lawesson 試薬を作用させジヒドロチオフェンへと変換した後、続く DDQ を用いる脱水素芳香族化によりチオフェンを中程度の収率で合成した。その後、Pd 触媒を用いるクロスカップリング反応によりチオフェン 3,4 位を順次アリアル化することでテトラアリアルチオフェンの合成を達成している。

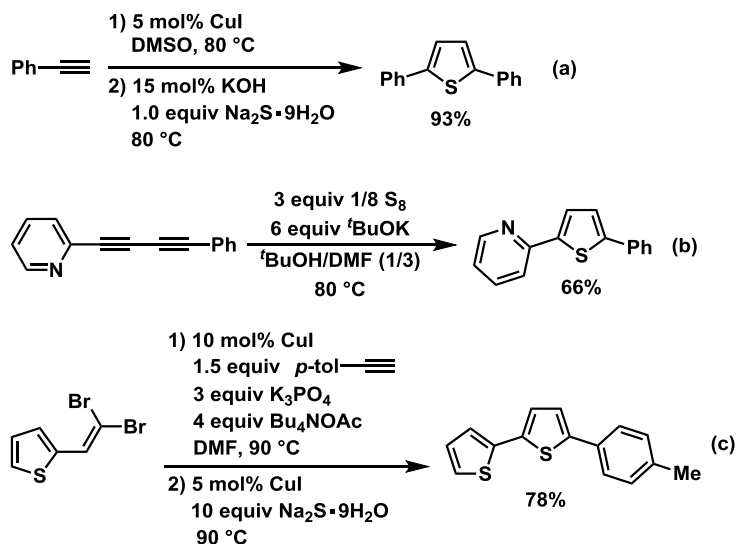


Scheme 4-6 β -ケトエステルとスチレンの[3+2]環化反応を鍵とするテトラアリアルチオフェンの合成

これらの例から分かる通り、クロスカップリング反応を利用することで幅広いアリアルチオフェンを自在に合成できる。一方で、逐次的な合成法であるため、複雑なチオフェンの合成には多大な労力、時間を要する。

一方で、2,5-ジアリアルチオフェンは 1,3-ジインと硫黄供与体の[4+1]環化反応を用いることで簡便に合成できる。例えば Hua らは、フェニルアセチレンの Glaser カップリング²⁶による 1,3-ジインの形成に続く Na₂S の求核付加反応を組み合わせることにより、

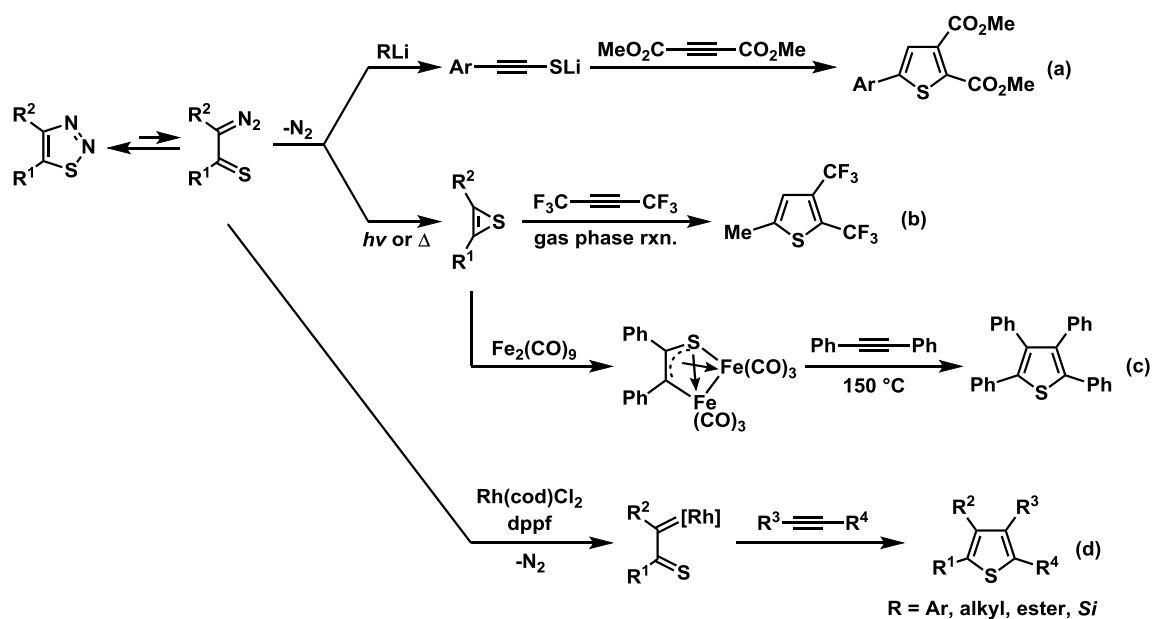
2,5-ジフェニルチオフェンを 93%収率で合成することに成功している²⁷ (Scheme 4-7a)。また、Cadiot-Chodkiewicz カップリング²⁸で合成した非対称 1,3-ジインを用いることで、非対称 2,5-ジアリールチオフェンの合成も可能である²⁹ (Scheme 4-7b)。特に Rao らは、ジブロモオレフィンからのプロモアルキン形成、Cadiot-Chodkiewicz カップリングによる非対称 1,3-ジイン合成、Na₂S との[4+1]環化付加反応をワンポットで行い、様々な 2,5-ジアリールチオフェンを合成することに成功している³⁰ (Scheme 4-7c)。但し、これらの反応には強塩基が必要なため官能基共存性に制限があることに加え、チオフェン 3,4 位に置換基を導入できないため、基質一般性に課題を残す。



Scheme 4-7 1,3-ジインの[4+1]環化反応による 2,5-ジアリールチオフェンの合成

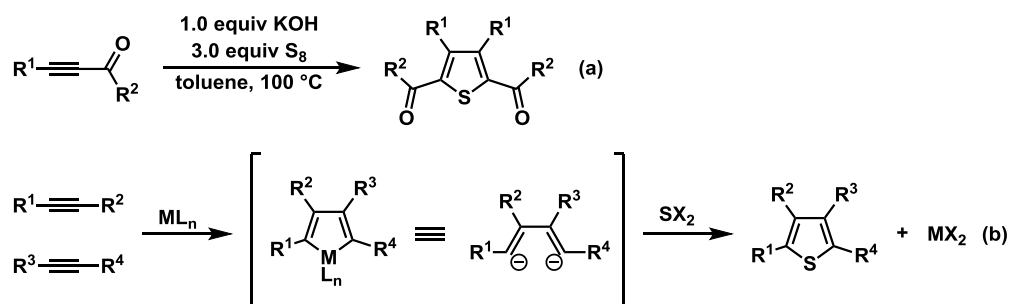
1,2,3-チアジアゾールを多置換チオフェン前駆体として利用する手法も古くから研究されている。すなわち、チアジアゾールの開環異性体である α -ジアゾチオカルボニルに対し強塩基や金属錯体を作用させる、もしくは加熱や紫外線照射により脱窒素が進行し、チオラートやチイレンなど、種々の活性中間体を与える。それらに対し、適切なアルキンを作用させることにより所望の多置換チオフェンが得られる。しかし、これらの反応の多くは位置選択性に乏しい、基質が電子不足なアルキンに限定される、高温条件が必要などの問題点を有している。そのため、これらの反応は精密合成に応用することが困難であった³¹ (Scheme 4-8a-c)。しかし最近、Gevorgyan らは、チアジアゾールと Rh 触媒から発生させた Rh カルベン錯体とアルキンの環化付加反応により多置換チオフェンが合成できることを見出した³² (Scheme 4-8d)。Rh カルベン錯体は穏和な条件で生

成することに加え、アルキンとの環化付加反応も高立体選択的に進行するため、幅広い基質一般性をもつ。そのため本反応は、現在報告されているチアジアゾールを出発原料とする多置換チオフェン合成の中で最も実用的な手法であるといえる。しかし、原料のチアジアゾールは合成に多段階を要することに加え、不安定なため長期保存が難しいという問題がある。



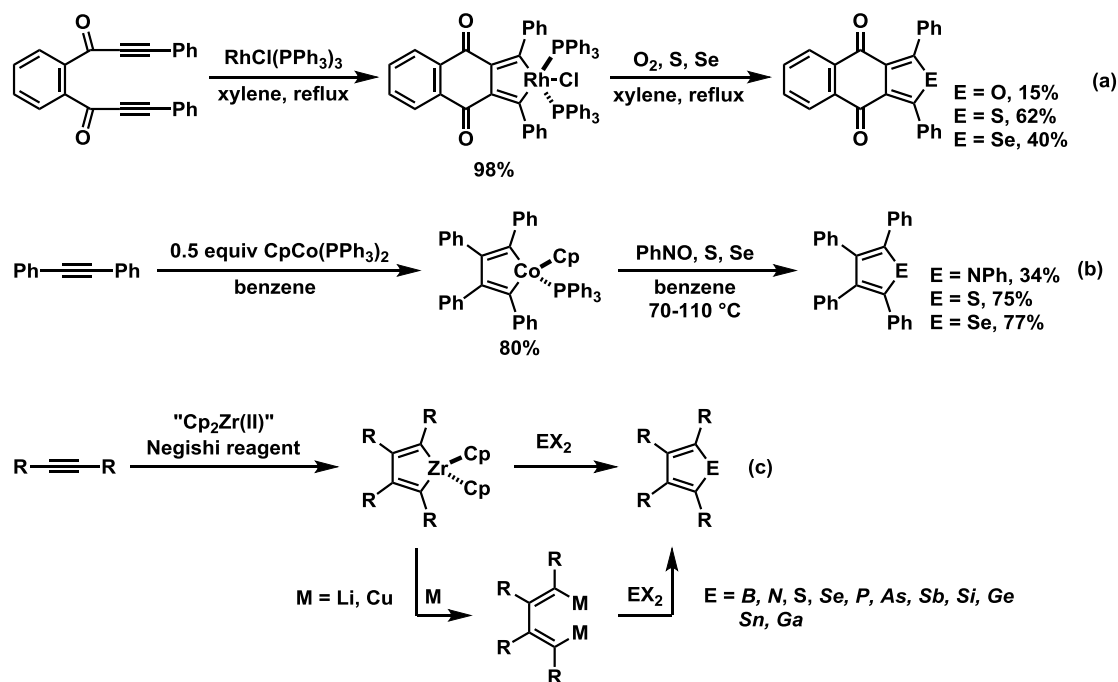
Scheme 4-8 1,2,3-チアジアゾールを出発原料とする多置換チオフェン合成

一方で、アルキン二分子と硫黄供与体の[2+2+1]環化付加反応は、原料のアルキンが入手容易であることに加え、短工程で多置換チオフェンを合成できる優れた手法である。大きく分けて二通りの手法があり、一つは塩基性条件での電子不足なアルキン2分子とS₈の[2+2+1]環化付加反応である (**Scheme 4-9a**)。もう一つが、アルキン二分子と金属試薬から生じるメタラシクロペンタジエンに対し、求電子的硫黄化剤を作用させる手法である (**Scheme 4-9b**)。前者は Liu らが報告した一例のみに留まっており、研究が殆ど進んでいない³³。一方、後者は古くから研究されており、様々なアルキンおよび金属種の組み合わせを用いる手法が報告されている。以下にその例を示す。



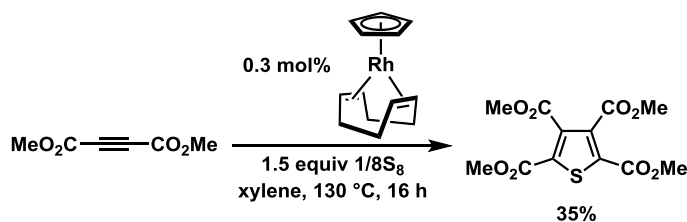
Scheme 4-9 アルキンと硫黄供与体の[2+2+1]環化付加反応による多置換チオフェンの合成

1970年に Müller らは、1,7-ジインと Wilkinson 錯体から形成されるロダシクロペンタジエンに対し、 O_2 、 S および Se を作用させることで対応するヘテロールが中程度の収率で得られることを見出した³⁴ (Scheme 4-10a)。また、この報告と同時期に Wakatsuki らは、ジフェニルアセチレンと Co 錯体から調製されるコバルタシクロペンタジエンとニトロソベンゼン、 S および Se を作用させることで、対応するヘテロールが得られることを報告している³⁵ (Scheme 4-10b)。これらの手法で合成できるヘテロールは、フラン、チオフェン、ピロール、セレノフェンの四種に留まっていた。しかしその後、Fagan と Nugent らにより Negishi 試薬³⁶から調製されるジルコナシクロペンタジエン中間体を用いる手法 (Fagan–Nugent 反応)が開発されたことにより、様々な多置換ヘテロールが合成できるようになった³⁷ (Scheme 4-10c)。しかし、これらの反応はいずれも量論反応であるため、反応後に多量の金属廃棄物が生じる。また、Fagan–Nugent 反応に用いる Negishi 試薬は強い還元性をもつため、官能基共存性が制限されるという問題がある。



Scheme 4-10 メタラシクロペンタジエンを経由するヘテロール合成

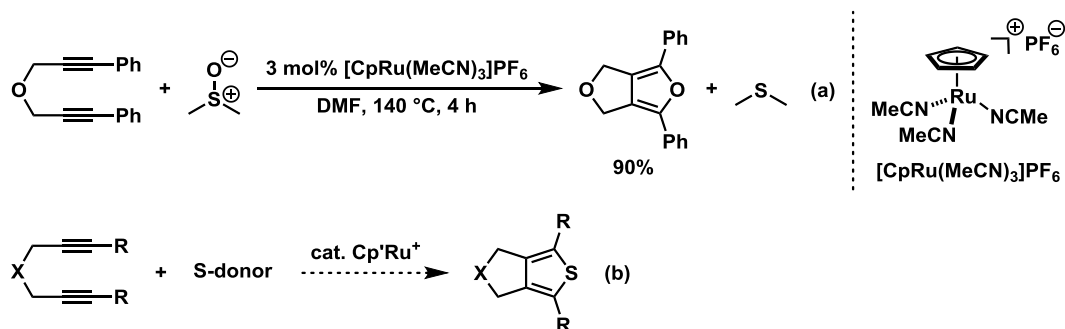
一方で、遷移金属触媒を用いるアルキン二分子と硫黄供与体の[2+2+1]環化付加反応による多置換チオフエン合成法は、Kajitani らによって報告された Rh 触媒を用いる DMAD と S₈ の環化付加反応の例が唯一である³⁸ (Scheme 4-11)。また、この手法もチオフエンの収率が低い、基質一般性が検討されていないなど、改善の余地を残していた。



Scheme 4-11 Rh 触媒を用いる DMAD と S₈ との反応によるチオフエン合成

この様に、遷移金属触媒を用いる硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の汎用的な手法は今日に至るまで開発されていない。この反応開発が困難な理由として、硫黄化合物が遷移金属触媒の活性点に強く配位し、触媒を失活させてしまうことが挙げられる³⁹。そのため、本反応開発を達成するためには、硫黄化合物が共存する条件下でも反応が阻害されにくい触媒系を設計する必要がある。

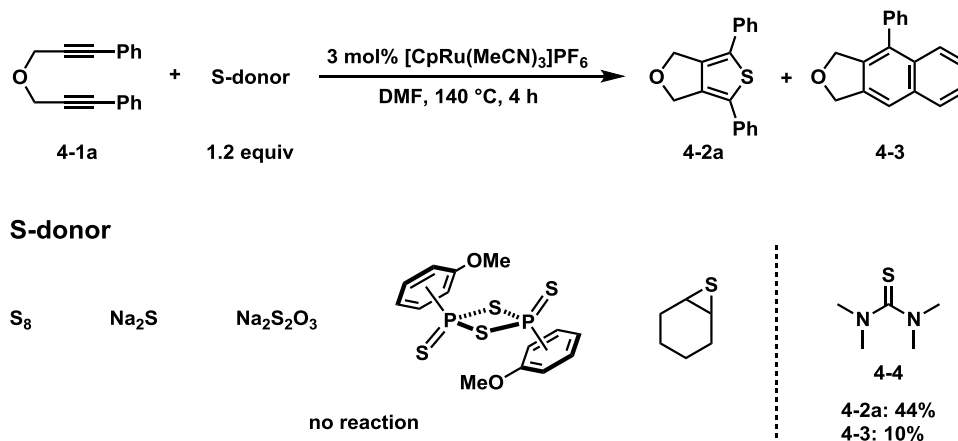
一方、Yamashita らが開発した CpRu⁺触媒を用いる DMSO を酸素源とするアルキンの [2+2+1]環化付加反応によるフラン合成では、ジメチルスルフィドが共生成物として生じるにもかかわらず触媒反応が進行する (Scheme 4-12a)。このことから、本触媒系は有機硫黄化合物による金属触媒の失活が起こりにくいと考えられるため、この Ru 触媒系を用いることでジインの硫黄移動型 [2+2+1]環化付加反応によるチオフェン合成が達成できると考え、検討を行った (Scheme 4-12b)。



Scheme 4-12 (a) DMSO を酸素供与体を用いる触媒的フラン合成 (b) CpRu⁺触媒系を用いるチオフェン合成

4-3 節 硫黄源の初期スクリーニング

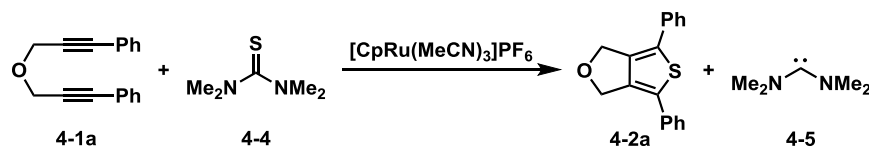
まず、硫黄源のスクリーニングを行った。具体的には、3 mol%の[CpRu(MeCN)₃]PF₆の存在下、ジイン **4-1a** と 1.2 当量の硫黄源を DMF 中、140 °C の条件で加熱撹拌を行い、チオフェン **4-2a** が得られるか検討した (Scheme 4-13)。その結果、有機合成において汎用される硫黄源である S₈, Lawesson 試薬、Na₂S, Na₂S₂O₃ およびエピスルフィドを用いても、所望の化合物は全く得られなかった。一方で、テトラメチルチオウレア (TMTU, **4-4**) を用いることにより、所望のチオフェン **4-2a** が 44% 収率で得られた。この結果より、チオカルボニル化合物が本 [2+2+1]環化付加反応の硫黄源として有用であることが明らかとなった。但し、この際に副反応として Garrat–Braverman 環化が進行し、ナフタレン誘導体 **4-3** が 10% 収率で得られた⁴⁰。



Scheme 4-13 硫黄源のスクリーニング結果

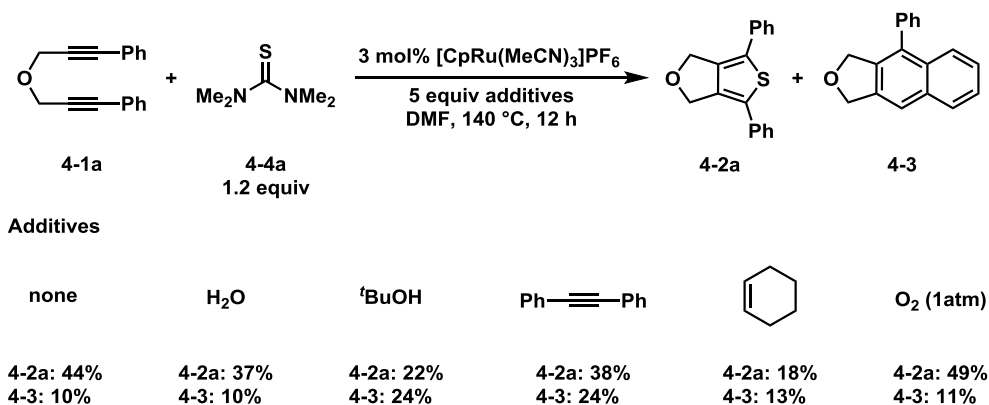
4-4 節 硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の効率向上のための添加剤検討

チオフェン **4-2a** の収率向上を目指し、更なる条件検討を行った。本反応が円滑に進行しない原因として、TMTU から硫黄移動が進行した際に生じると推定されるカルベン **4-5** が、触媒反応を阻害しているためであると考えた (**Scheme 4-14**)。



Scheme 4-14 共生成物による触媒反応の阻害

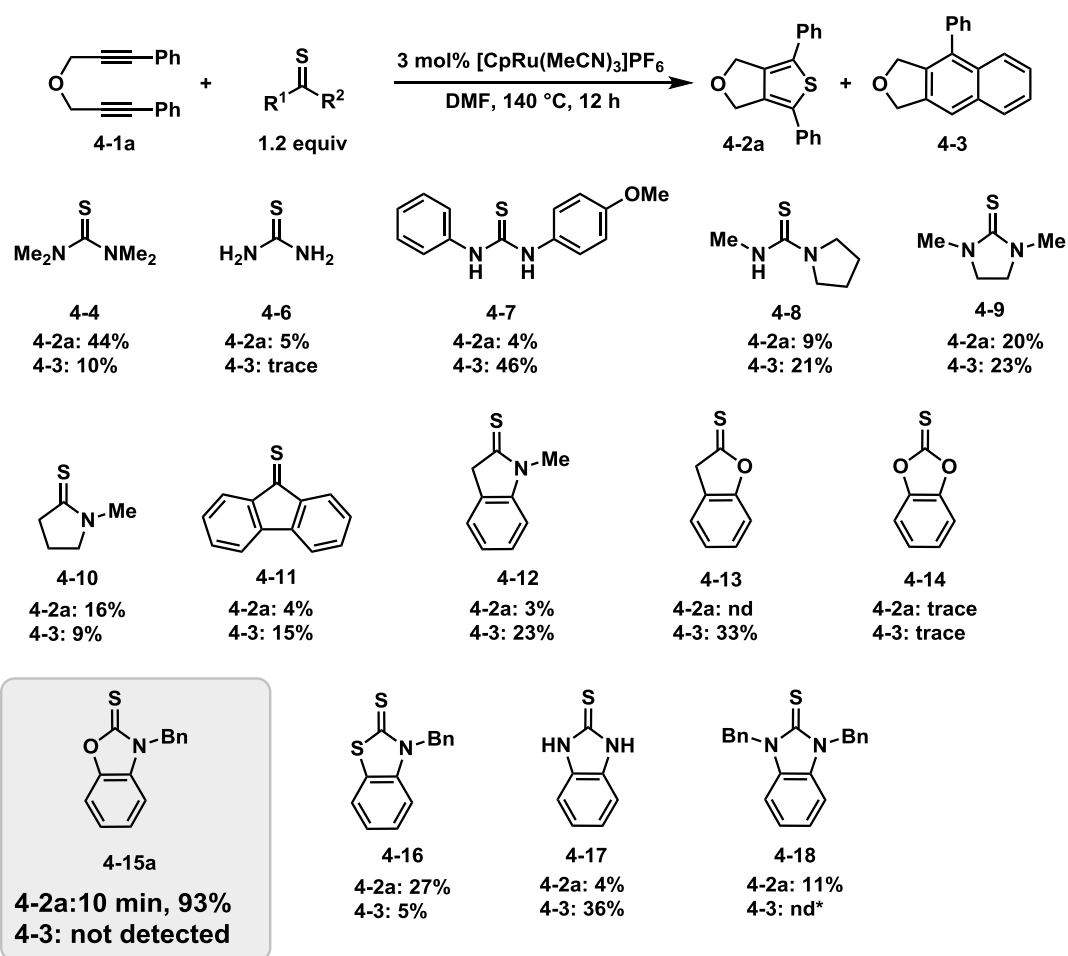
そこで、共生成物が触媒反応を阻害しない安定な化合物へと変換するために、カルベンを捕捉するための添加剤を検討した (**Scheme 4-15**)。具体的には、3 mol% の $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ の存在下、ジエン **4-1a** をモデル基質とし、1.2 当量の TMTU を硫黄源とし、DMF 中 140 °C、12 h の条件にて添加剤の効果を検討した。具体的には、5 当量の H_2O , $tBuOH$, ジフェニルアセチレン、シクロヘキサンを加える条件および酸素ガス雰囲気下 (1 atm) での反応検討を実施した。残念ながら、いずれの添加剤を加えた条件においても、添加剤を加えない条件と比べて **4-2a** の収率は殆ど向上しなかった。



Scheme 4-15 添加剤の検討

4-5 節 チオカルボニル化合物のスクリーニング

続いて、チオカルボニル化合物のスクリーニングを実施することにより、チオフェン **4-2a** の収率向上を目指した (Scheme 4-16)。まず、チオウレア類の置換基検討を行った。1-3 置換のチオウレア (**4-6-8**) を硫黄源に用いた際は、**4-2a** は低収率に留まった。また、原因は不明であるが、**4-7** を用いた際には **4-3** が中程度の収率で得られた。立体障害の緩和による反応性向上を期待し、環状チオウレア、チオアミドおよびチオカルボニル化合物 (**4-9-11**) を用いて検討を行ったが、**4-2a** の収率は 20% 未満であった。続いて、種々のベンゾアゾール由来のチオカルボニル化合物 (**4-12-18**) のスクリーニングを行った。その結果、驚くべきことに *N*-ベンジルベンゾオキサゾール-2-チオン **4-15a** を用いた場合にのみ 10 min 以内に反応が完結し、**4-2a** が 93% 収率で得られた。この際、**4-3** の副生は全く確認されなかった。

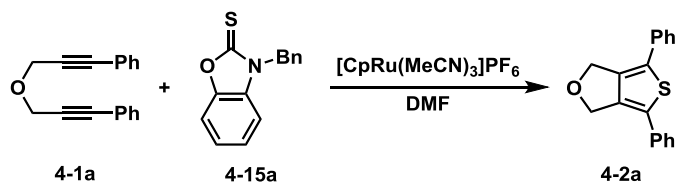


Scheme 4-16 チオカルボニル化合物のスクリーニング結果

4-6 節 ベンゾオキサゾール-2-チオンを硫黄源とする反応検討

前節の結果より、**4-15a** を硫黄源に用い、反応条件を最適化した (Table 4-1)。まず、反応温度を 80 °C とし、実験操作を簡略化するため空気雰囲気下での反応を検討した。その結果、**4-1a** は 1 h 以内に消失し、Ar 雰囲気下で反応を実施した際 (run 1) と遜色ない収率で **4-2a** が得られた (run 2)。そこで、以降の反応条件の検討は空気雰囲気下で行うこととした。本反応は 50 °C で実施しても 8 h 以内に完結し、93% 収率で **4-2a** が得られた (run 3)。続いて、触媒量を 1 mol% まで低減すると共に、run 1-3 の粗生成物の ¹H NMR 解析結果から、過剰に添加した分の **4-15a** が未反応のまま残存していることが確認されたため、**4-15a** を 1 当量に低減して反応を行った。その結果、24 h 後も反応は完結せず、**4-2a** の収率は 41% に留まった (run 4)。

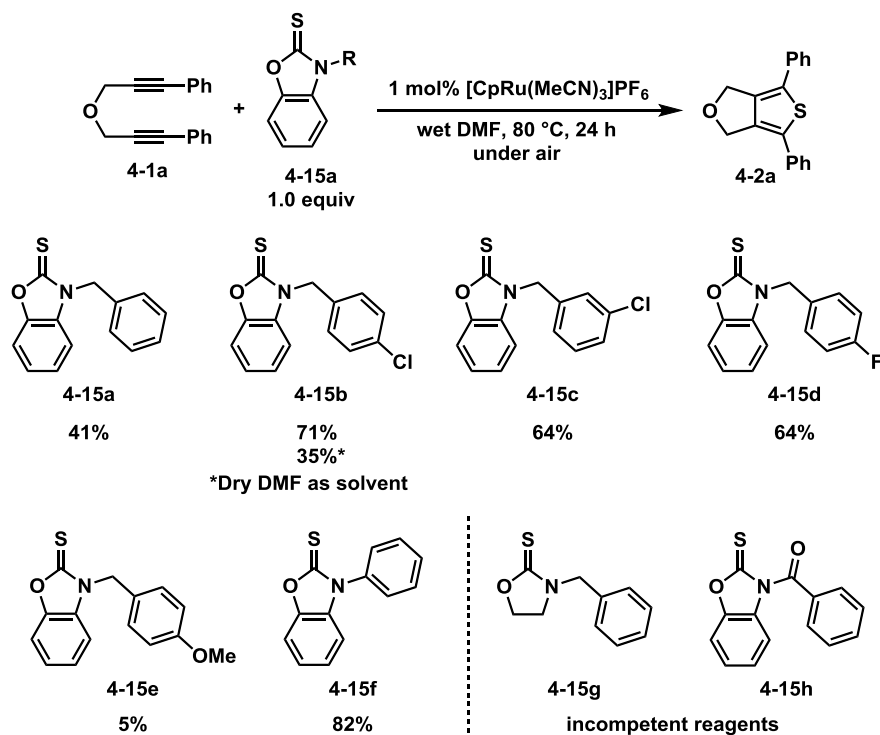
Table 4-1 反応条件の最適化



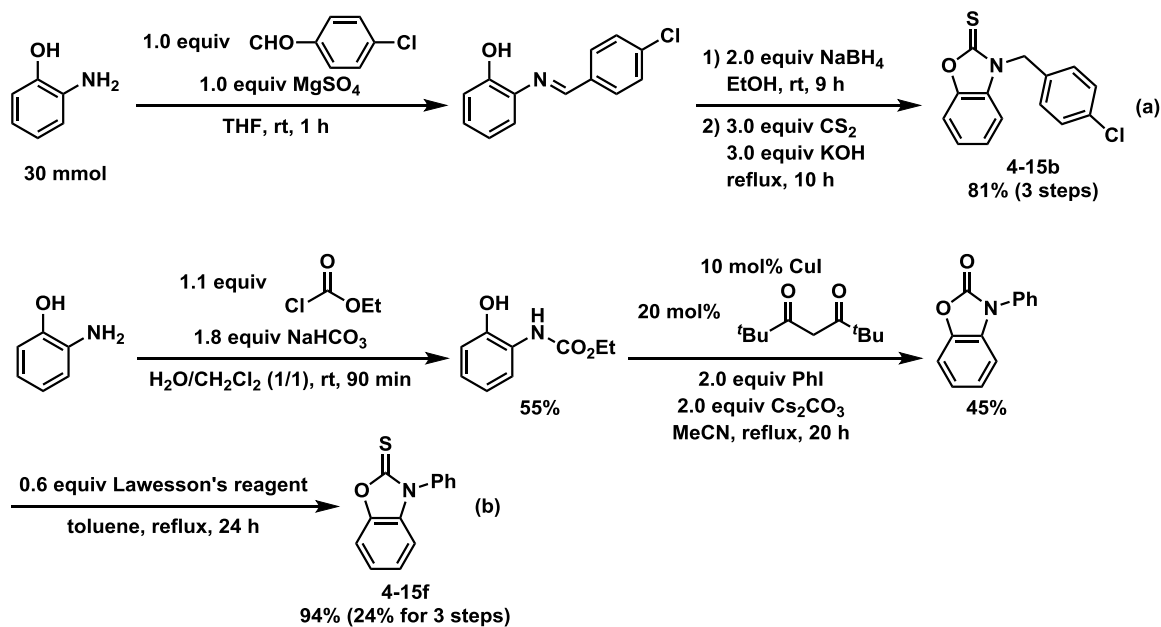
run	Ru [mol%]	4-15a [equiv]	conditions	4-2a [%]
1	3	1.2	140 °C, 10 min, Ar	93
2	3	1.2	80 °C, 1 h, air	92
3	3	1.2	50 °C, 8 h, air	93
4	1	1.0	80 °C, 24 h, air	41

4-7 節 ベンゾオキサゾール-2-チオンの窒素上置換基の最適化

本反応の更なる触媒回転数の向上を目指し、ベンゾオキサゾール-2-チオンの構造最適化を実施した (Scheme 4-17)。まず、電子求引性置換基である 4-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-フルオロベンジル基が置換した試薬 (4-15b-d) を反応に用いたところ、いずれを用いた際にも無置換体 4-15a を硫黄源とする際よりもチオフェン 4-2a の収率は向上した。特に、4-15b を用いた際に最も良い収率で 4-2a が得られた。また、興味深いことに脱水 DMF を溶媒として用いた際には、4-2a の収率が 35% まで低下した。この結果より、本反応が円滑に進行するためには水が必要であることが示唆された。一方、電子供与性の 4-メトキシベンジル置換体 (4-15e) を用いた際には 4-2a の収率は 5% まで低下した。また、フェニル置換体 (4-15f) を用いた際に最も高い収率で 4-2a が得られた。しかし、4-15f は合成中間体の精製をカラムクロマトグラフィーで行う必要があるため合成が煩雑であることに加え、総収率も 24% と低く、大量供給が困難である (Scheme 4-18a)。一方、4-15b は最終段階で再結晶を行うのみで精製が行えることに加え、総収率も 81% と高く、大量供給も容易である (Scheme 4-18b)。そこで、今回は 4-15b を最適な硫黄源に決定した。また、4-15g および 4-15h を用いた際には反応が進行しなかった。



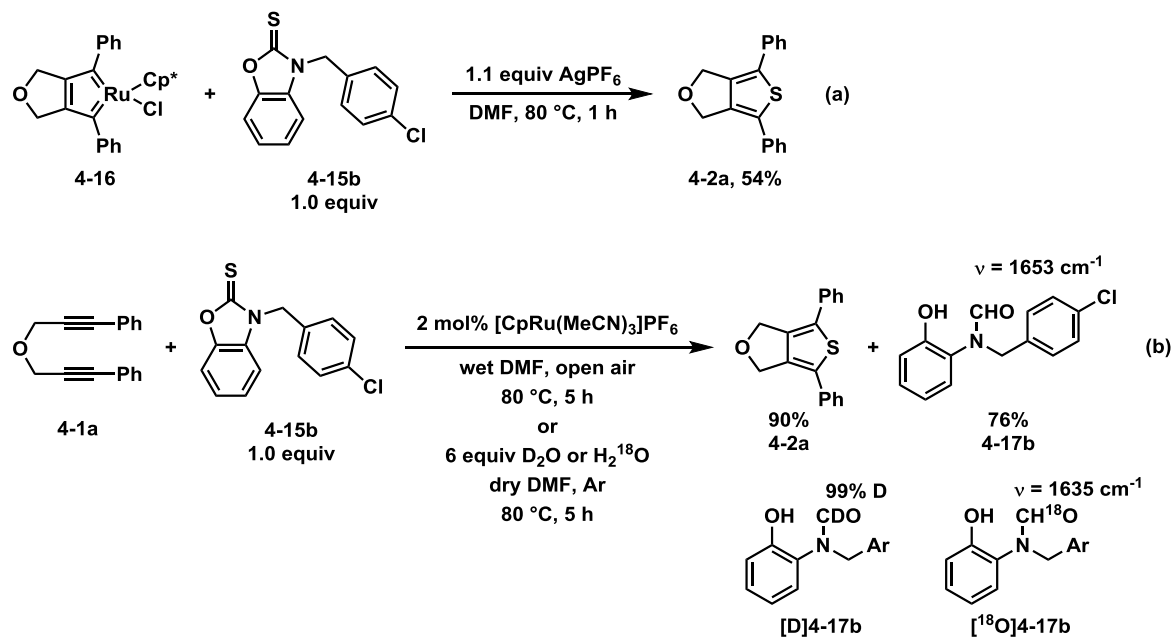
Scheme 4-17 ベンゾオキサゾール-2-チオンの窒素上置換基の検討結果



Scheme 4-18 4-15b および 4-15f の合成経路

4-8 節 硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の機構解析

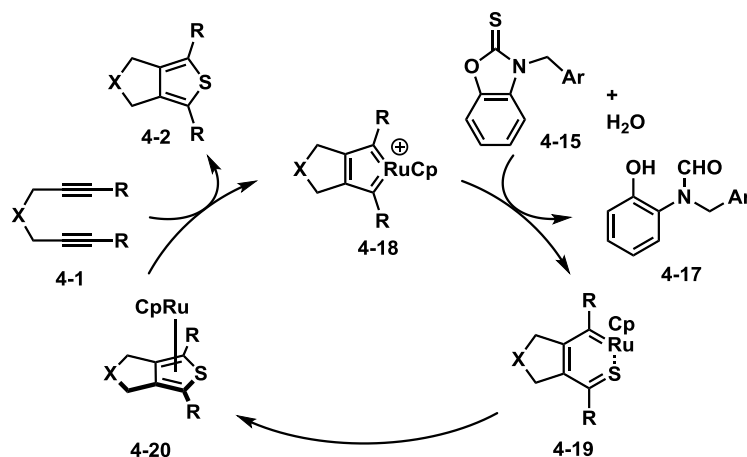
続いて、本硫黄移動型[2+2+1]環化の反応機構に関する知見を得るため、いくつかの検証実験を実施した。まず、Yamamoto らによって報告されたルテナサイクル中間体 **4-16** と **4-15b** との量論反応を実施した⁴¹ (Scheme 4-19a)。1 当量の **4-15b** および 1.1 当量の AgPF₆ 存在下、**4-16** を DMF 中、80 °C で 1 h 加熱撹拌を行った。その結果、所望の **4-2a** が 54% 収率で得られた。この結果から、本反応はルテナサイクル中間体を經由して進行していることが明らかとなった。続いて、水存在下での本反応の共生成物を精査した (Scheme 4-19b)。その結果、**4-2a** が 90% 収率で得られると共に、ホルムアミド **4-17b** が 76% 収率で得られた。**4-17b** は、**4-15b** から硫黄移動反応が進行すると共に、水が付加することによって生成していると推定できる。そこで、6 当量の D₂O もしくは H₂¹⁸O の共存下で硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応を行ったところ、99% 重水素化されたホルムアミド [D]**4-17b** および ¹⁸O 標識された [¹⁸O]**4-17b** がそれぞれ得られた。この結果から、**4-17b** の生成には水が関与していることが明らかとなった。



Scheme 4-19 機構解析のための検証実験

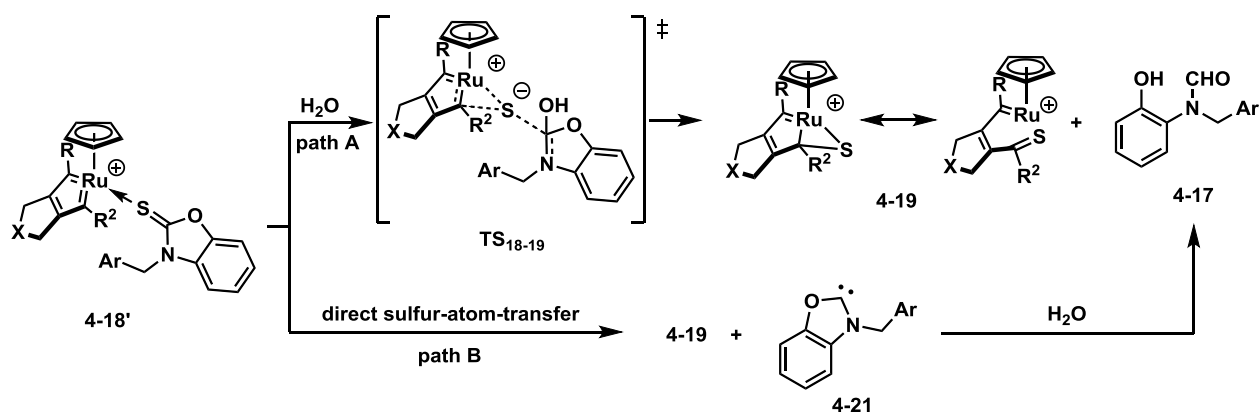
これらの結果を基に、本反応の推定触媒サイクルを以下に示す (Scheme 4-20)。まず、ジインと Ru 触媒との酸化的環化によりルテナサイクル中間体 **4-18** が生成する。続いて、**4-18** の求電子的なカルベン炭素へ **4-15b** からの硫黄移動が進行し、カルベン錯体 **4-19**

が形成すると共に、ホルムアミド **4-17b** が生成する。引き続き分子内環化反応によりチオフェン錯体 **4-20** が形成する。尚、Yamashita らによって報告された DMSO を酸素供与体とするジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応でも、同様の機構を経てフラン環が形成されることが報告されている⁴²。最後にジイン **4-1** との配位子交換により、チオフェン **4-2** が得られると共に、**4-18** が再生する。



Scheme 4-20 ジインの硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の推定触媒サイクル

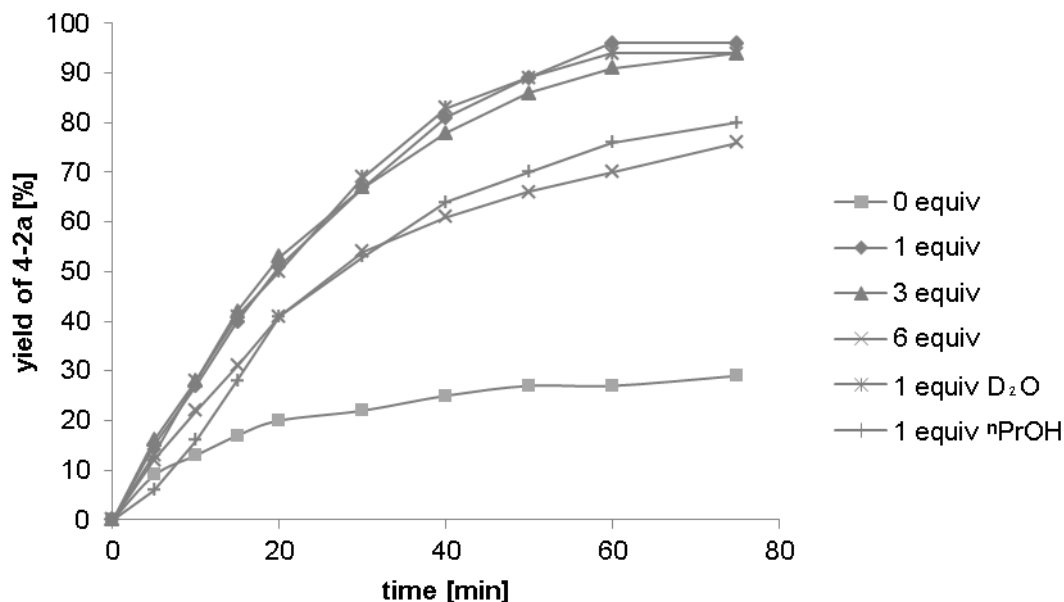
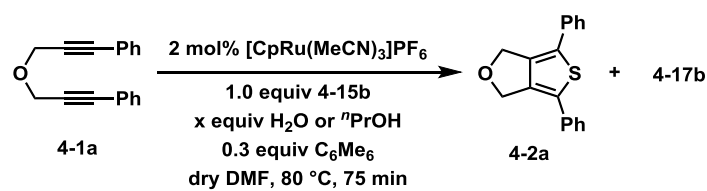
硫黄移動反応により **4-18** から **4-19** が形成される段階の詳細な機構は不明であるが、以下の2通りの機構が考えられる (**Scheme 4-21**)。一つ目が、Ru に配位することで求電子的に活性化されたチオカルボニル基に対して、水が求核攻撃する機構である (**path A**)。この機構では、遷移状態 **TS₁₈₋₁₉** を経由してカルベン炭素への硫黄移動反応が進行し、**4-19** と共に **4-17** が生成する。二つ目が、**4-18** から直接的に硫黄移動反応が進行して **4-19** と共にオキサゾリウムカルベン **4-21** が生成する機構である (**path B**)。この機構では、引き続き **4-21** と水の反応により **4-17** が生成すると考えられる。但し、オキサゾリウムカルベンは不安定な化学種であるため、生成系が不安定化することが予想される。そのため、ルテナシクロペンタトリエンへの硫黄移動反応は主に **path A** によって進行するものと考えている。



Scheme 4-21 ルテナサイクルへの硫黄移動段階の推定機構

4-9 節 硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応における水の添加量が反応速度に与える影響

続いて、本反応における水の添加量が反応速度に与える影響について調べるため、速度論実験を行った (**Scheme 4-22**)。具体的には、2 mol%の[CpRu(MeCN)₃]PF₆触媒の存在下、内標準物質としてヘキサメチルベンゼンを用い、1当量の**4-15b**を硫黄源とし、水もしくはⁿPrOHを添加し、無水DMF中80 °Cで75 min加熱撹拌を行う条件で**4-1a**から**4-2a**が生成する速度を調べた。その結果、無水条件では反応の進行が非常に遅く、75 min後の**4-2a**の収率も29%に留まった。この際、ホルムアミド**4-17b**は痕跡量しか生成しなかった。一方で、1~3当量の水を添加した条件では反応は速やかに進行し、**4-2a**および**4-17b**が定量的に生成した。また、1当量のD₂Oを添加した際も同様の結果であった。このことから、O-D結合の切断過程が律速段階でないことが明らかとなった。また、6当量の水を添加すると反応速度は低下した。興味深いことに、本反応は1当量のⁿPrOHを添加することによっても加速し、75 min後には**4-2a**が80%収率で得られた。この際、**4-17b**は生成せず、代わりに複雑な混合物が観測された。



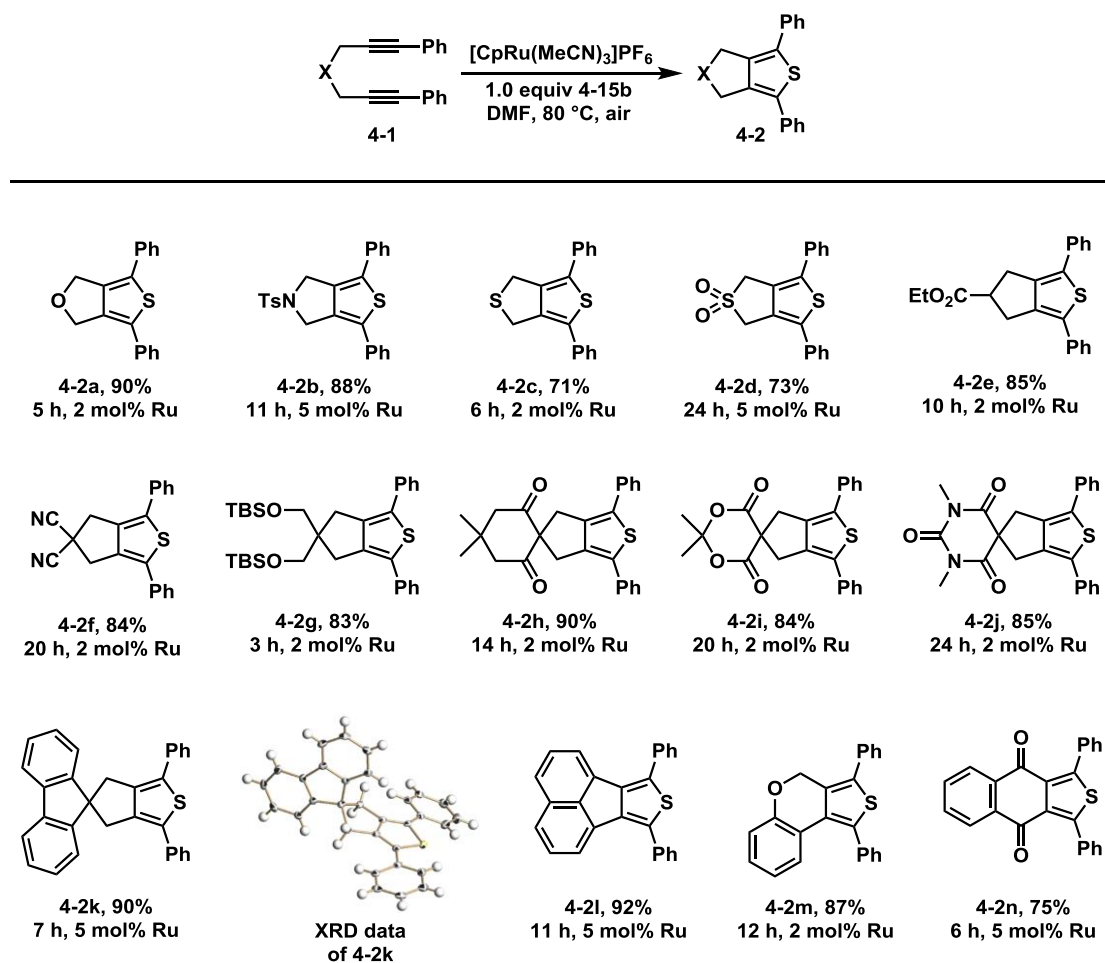
各条件での 75 min 後の **4-2a** の収率: 1 equiv H₂O, 96%; 3 equiv H₂O, 94%; 6 equiv H₂O, 76%; 1 equiv D₂O, 94%; 1 equiv ⁿPrOH, 80%

Scheme 4-22 速度論実験

4-10 節 硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応の基質一般性の検討

続いて、本触媒反応の基質一般性を調査した。まず、ジインの連結鎖が反応に及ぼす影響について調べた (**Scheme 4-23**)。2–5 mol%の[CpRu(MeCN)₃]PF₆触媒の存在下、1当量の**4-15b**を硫黄源に用い、DMF中、80 °C、空気雰囲気下で加熱撹拌を行うことで種々の連結鎖をもつジイン**4-1**から所望のチオフェン**4-2**が良好な収率で得られた。また、本反応はトシルアミド、スルフィド、スルホン、ニトリル、エステル、ケトン、アミドおよびシリルエーテルなど幅広い官能基が共存下でも問題なく進行した (**4-2a–j**)。その他、スピロ環構造をもつフルオレン誘導体**4-2k**や、アセナフト[1,2-*c*]チオフェン誘導体**4-2l**も高収率で得られた。また、**4-2k**からは良好な単結晶が得られたため、X線結晶構造解

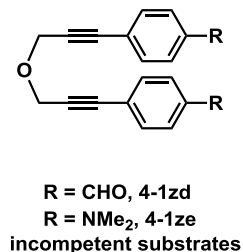
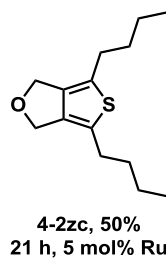
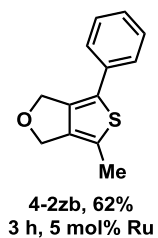
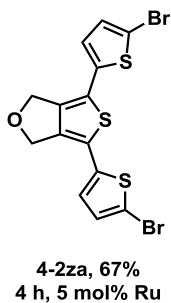
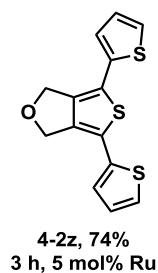
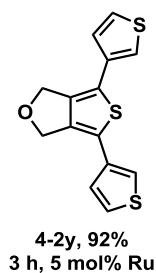
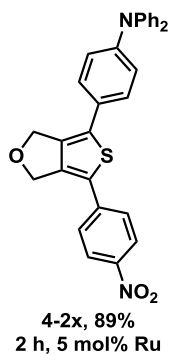
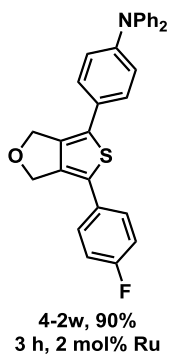
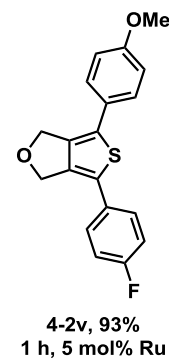
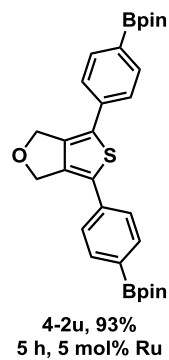
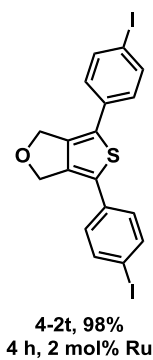
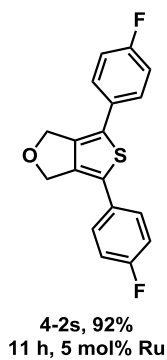
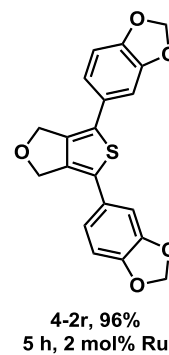
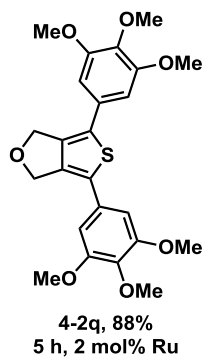
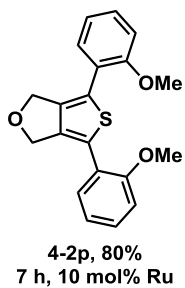
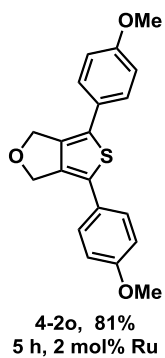
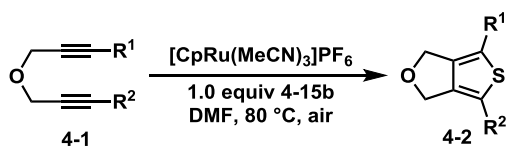
析にてその構造を確認している。また、1,7-ジインを基質に用いて本反応を実施することにより、6員環が縮環したチオフェン誘導体を合成できる。具体的には、4*H*-チエノ[3,4-*c*]クロメン誘導体**4-2m**およびナフト [2,3-*c*]チオフェン-4,9-ジオン誘導体 **4-2n**がそれぞれ87%および75%収率で得られた。尚、Müllerらは過去に、量論量のロダサイクルとS₈との反応により、**4-2n**が62%収率で得られることを報告している³⁴ (Scheme 4-10a)。すなわち、本手法を用いることにより、**4-2n**がより高い収率で得られるだけでなく、使用する金属を触媒量に低減できることが明らかとなった。



Scheme 4-23 ジイン連結鎖の影響

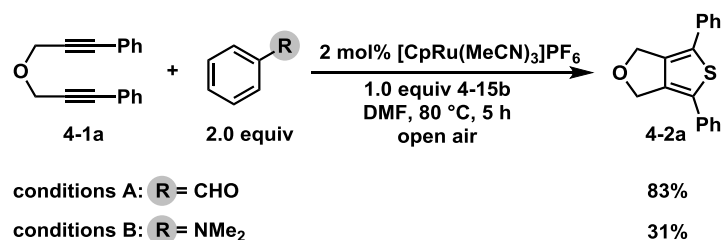
続いて、アルキン末端置換基の影響について検討した (Scheme 4-24)。電子豊富なアール置換基をもつジイン **4-1o-r** は、最適条件において円滑に反応が進行し、対応するチオフェン **4-2o-r** が高収率で得られた。一方、嵩高い *o*-アニシル基をもつジイン **4-1p** は反応性が低かったため、10 mol%の Ru 触媒を用いることにより、所望のチオフェン

4-2p が 80% 収率で得られた。更に、ベンゼン環に *p*-フルオロ、*p*-ヨード、*p*-ボロン酸ピナコールエステル基がそれぞれ置換したジイン **4-1s-u** から 2-5 mol% の Ru 触媒を用いることにより、対応するチオフェン **4-2s-u** が 90% 以上の収率で得られた。また本反応は、片末端に電子豊富なアリール基、もう一方に電子不足なアリール基を有する push-pull 型のジイン **4-1v-x** を基質として用いても問題なく進行し、対応する push-pull 型チオフェン **4-2v-x** が高収率で得られた。このようなチオフェン類は有機太陽電池の発色団として注目を集めている⁴³。実際、**4-2w** は 365 nm の紫外線を照射することによって、固体状態でも青色蛍光を発する (Figure S4)。更に、アルキン末端にチエニル基をもつジイン **4-1y-za** を基質とすることで、ターチオフェン類が 67-92% 収率で得られる。一方、両末端に *p*-ホルミルフェニル基および *p*-ジメチルアミノフェニル基をもつジイン **4-1zd** および **4-1ze** を基質としても反応は進行せず、所望のチオフェンは得られなかった。



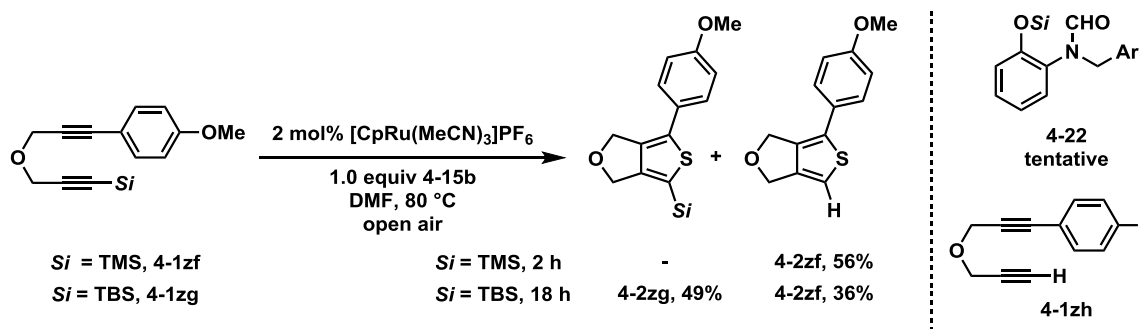
Scheme 4-24 アルキン末端置換基の影響

4-1zd および **4-1ze** の基質が反応しない原因を明らかにするために、Glorious らによって報告された robustness screening を実施した⁴⁴ (Scheme 4-25)。すなわち、2 当量のベンズアルデヒドもしくは *N,N*-ジメチルアミノベンゼン共存下、標準条件にて **4-1a** の硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応を実施し、**4-2a** が得られるかを調べた。その結果、ベンズアルデヒド共存下では **4-2a** が 83% 収率で得られると共に、ベンズアルデヒドが 64% 回収された。この結果より、**4-1zd** はホルミル基の電子求引性により反応性が低下していることが明らかとなった。一方、*N,N*-ジメチルアミノベンゼン共存下では、**4-2a** の収率が 31% まで低下した。この結果から、**4-2ze** はジメチルアミノ基が Ru 触媒に配位して触媒反応を阻害していることが明らかとなった。



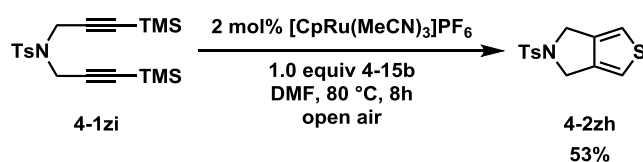
Scheme 4-25 Robustness screening の結果

最後に、シリルジンを基質に用いて反応を行った。まず、アルキン片末端に TMS 基をもち、もう一方に *p*-アニシル基をもつモノシリルジン **4-1zf** の反応を検討した (Scheme 4-26)。その結果、所望のシリルチオフェンは得られず、代わりにプロト脱シリル化体 **4-2zf** が 56% 収率で得られた。またこの際、共生成物である **4-17b** のフェノール水酸基がシリル化された化合物 **4-22** が粗生成物の ¹H NMR で観測された。また、このチオフェンは、アルキン末端無置換ジン **4-1zh** からは得られなかった。これらの実験事実から、**4-2zf** は[2+2+1]環化付加反応が進行した後に、**4-17b** もしくは水がプロト脱シリル化を引き起こして生成しているものと考えられる。そこで、プロト脱シリル化を抑制する目的で、嵩高い TBS 基をもつモノシリルジン **4-1zg** を用いて反応を行った。その結果、所望のシリルチオフェン **4-2g** が 49% 収率で得られたものの、プロト脱シリル化を完全に抑制することはできず、副生成物として **4-2zf** が 36% 収率で得られた。



Scheme 4-26 モノシリルジエンを基質とする反応検討

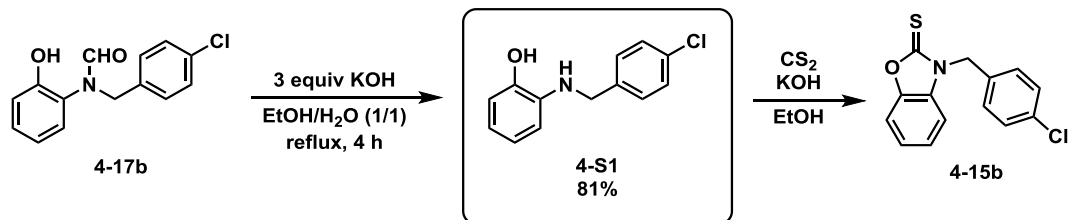
最後に、トシルアミド連結鎖をもつビストリメチルシリルジエン **4-1zi** を基質として用い、最適条件下にて反応を行った。その結果、期待通り 2,5-無置換チオフェン **4-2zh** が中程度の収率で得られた (Scheme 4-26)。



Scheme 4-27 ビスシリルジエンを基質とする[2+2+1]環化付加反応

4-11 節 硫黄供与体の再利用

硫黄移動反応の共生産物である **4-17b** を塩基性条件に付すと脱ホルミル化が進行し、ベンゾオキサゾール-2-チオン **4-15b** の合成中間体である *p*-クロロベンジルアミン **4-S1** が 81%収率で得られた (Scheme 4-28)。このことより、**4-15b** は硫黄供与体の中間体として再利用できることが証明された。



Scheme 4-28 **4-17b** の脱ホルミル化反応

4-12 節 結論

[CpRu(MeCN)₃]PF₆ 触媒存在下、ベンゾオキサゾール-2-チオン **4-15b** を硫黄源に用いることでジインの硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応が進行し、縮環チオフェンを合成する新手法の開発に成功した。本反応は中性条件で進行するため、従来の多置換チオフェン合成法と比べて官能基受容性が高い。更に、厳密な脱水や脱気条件などを必要としないため実験操作が簡便であるといった利点を有する。また、いくつかの検証実験の結果から、本反応はジインと Ru 触媒との酸化的環化によって生じるルテナサイクル中間体を經由して進行すること、硫黄移動の過程は、ルテナサイクルに配位したチオカルボニル基に対して水が求核攻撃することで円滑に進行することを明らかにした。また、速度論実験の結果より、本反応は 1 当量以上の水や ⁿPrOH を添加することによって加速されることを見出した。

第四章 参考文献

- ¹ (a) G. Barbarella, M. Melucci, G. Sotgiu *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 1581. (b) A. Mishra, C.-Qi Ma, P. Bäuerle *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141. (c) S. C. Rasmussen, S. J. Evenson, C. B. McCausland *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4528. (d) M. E. Cinar, T. Ozturk *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3036.
- ² S. Maity, S. Das, C. M. Sadlowski, J. Zhang, G. K. Vegesnab, N. Murthy *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10184.
- ³ (a) R. Mishra, K.K. Jha, S. Kumar, I. Tomer *Der. Pharma. Chemica* **2011**, *3*, 38. (b) D. Gramec, L. P. Masic, M. S. Dolenc *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1344.
- ⁴ (a) D. Belo, M. Almeida *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1479. (b) J. Brandel, A. Lecointre, J. Kollek, S. Michel, V. H.-Bruder, I. D.-Olivier, C. P.-Iglesiasd, L. J. Charbonnière *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 9070.
- ⁵ K. Y. Chernichenko, V. V. Sumerin, R. V. Shpanchenko, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7367.
- ⁶ T. Chatterjee, V. S. Shetti, R. Sharma, M. Ravikanth *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3254.
- ⁷ (a) L. Knorr *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 299. (b) C. Paal *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.
- ⁸ (a) K. Gewald *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571. (b) B. P. McKibben, C. H. Cartwright, A. L. Castelhana *Tetrahedron* **1999**, *40*, 5471.
- ⁹ (a) O. Hinsberg **1910**, *43*, 901. (b) H. Wynberg, H. J. Kooreman *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1739.
- ¹⁰ J. Nakayama, H. Machida, R. Saito, M. Hoshino *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1983.
- ¹¹ M. Sato, H. Morii *Macromolecules*, **1991**, *24*, 1196.
- ¹² (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. (b) K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujjoka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958.
- ¹³ R. D. McCullough, R. D. Lowe *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1992**, 70.
- ¹⁴ (a) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1977**, 683. (b) E. Negishi *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- ¹⁵ (a) T. A. Chen R. D. Rieke *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10087. (b) T. A. Chen, X. Wu, R. D. Rieke *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 233.
- ¹⁶ (a) R. S. Loewe, S. M. Khersonsky, R. D. McCullough *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 250. (b) R. S. Loewe, E. C. Ewbank, J. Liu, L. Zhai, R. D. McCullough *Macromolecules* **2001**, *34*, 4324.
- ¹⁷ (a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita *Chem. Lett.* **1977**, 302. (b) D. Milstein, J.

K. Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

¹⁸ (a) N. Miyaura, A. Suzuki *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

¹⁹ A. Iraqi, G. W. Barker *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 25.

²⁰ S. Guillerez, G. Bidan *Synth. Met.* **1998**, *93*, 123.

²¹ (a) I. A. Livversedge, S. J. Higgins, M. Giles, M. Heeney, I. McCulloch *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5143. (b) W. Li, Y. Han, B. Li, C. Liu, Z. Bo *J. Polym. Sci. A* **2008**, *46*, 4556.

²² Q. Wang, R. Takita, Y. Kikuzaki, F. Ozawa *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11420.

²³ S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748.

²⁴ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622

²⁵ S. Ishikawa, Y. Noda, M. Wada, T. Nishikata *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7555.

²⁶ (a) C. Glaser *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1869, *2*, 422. (b) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

²⁷ Q. Zheng, R. Hua, J. Jiang, L. Zhang *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252.

²⁸ (a) W. Chodkiewicz, P. Cadiot *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055. (b) W. Chodkiewicz *Ann. Chim.* **1957**, *2*, 819.

²⁹ G. Zhang, H. Yi, H. Chen, C. Bian, C. Liu, A. Lei *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6156.

³⁰ M. L. N. Rao, S. S. Islam, P. Dasgupta *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78090.

³¹ (a) G. N. Schrauzer, H. Kisch *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2501. (b) L. S. Rodionova, M. L. Petrov, A. A. Petrov *Zh. Org. Khim.* **1978**, *14*, 2050. (c) J. Font, M. Torres, H. E. Gunning, O. P. Strausz *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2487. (d) A. W. Krebs, E. Franken, M. Müller, H. Colberg, W. Cholcha, J. Wilken, J. Ohrenberg, R. Albrecht, E. Weiss *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5947.

³² D. Kurandina, V. Gevorgyan *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1804.

³³ W. Liu, C. Chen, H. Liu *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4050.

³⁴ (a) E. Müller, E. Langer *Tetrahedron Lett.* **1970**, 735. (b) E. Müller *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *754*, 64. (c) E. Müller *Synthesis* **1974**, 761.

³⁵ Y. Wakatsuki, T. Kuramitsu, H. Yamazaki *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4549.

³⁶ (a) E. Negishi, F. E. Cederbaum, T. Takahashi *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829. Reviews: (b) E. Negishi, T. Takahashi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 755. (c) T. Takahashi, M. Kotora, R. Hara, X. Zhenfeng *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2591.

³⁷ (a) P. J. Fagan, W. A. Nugent *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2310. (b) X. Yan, C. Xi *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 935.

³⁸ M. Kajitani, T. Suetsugu, R. Wakabayashi, A. Igarashi, T. Akiyama, A. Sugimori *J. Organomet. Chem.* **1985**, *293*, C15.

³⁹ (a) T. Kondo, T. Mitsudo *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 320. (b) R. Mancuso, B. Gabriele

Molecules **2014**, *19*, 15687.

⁴⁰ (a) J.-J. Lian, P.-C. Chen, Y.-P. Lin, H.-C. Ting, R.-S. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372. (b) J. Das, S. S. Bag, A. Basak *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4623.

⁴¹ Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143.

⁴² K. Yamashita, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2012** *134*, 7660.

⁴³ V. Malytskyi, J.-J. Simon, L. Patrone, J.-M. Raimundo *RSC Adv.* **2015**, *5*, 354.

⁴⁴ K. D. Collins, F. Glorious *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597.

Chapter 4 Experimental section

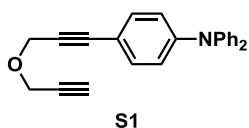
General considerations

All air- and moisture-sensitive reactions were performed under an argon (Ar) atmosphere in dried glassware. Analytical thin layer chromatography was performed using 0.25 mm silica gel plate (Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄). Column chromatography was performed on silica gel (Cica silica gel 60N) with solvents specified below. Melting points were recorded on SRS OptiMelt MPA100. NMR spectra were recorded on JEOL ESC-400 spectrometer (¹H/400 MHz and ¹³C/100 MHz) for samples in CDCl₃ solutions at 25 °C. ¹H NMR chemical shifts are reported in terms of chemical shift (δ, ppm) relative to the singlet at δ 7.26 ppm for chloroform. ¹³C NMR spectra were fully decoupled and are reported in terms of chemical shift (δ, ppm) relative to the triplet at δ 77.0 ppm for CDCl₃. Splitting patterns are designated as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet. Coupling constants are reported in Hz. Infrared spectra were recorded on JASCO FT/IR-230 spectrometer. High-resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-T100LP mass spectrometer. UV–Vis absorption and fluorescence emission spectra were recorded on JASCO V-530 UV–VIS spectrophotometer and JASCO FP-6200 spectrofluorometer, respectively.

Reagents and Solvents: PdCl₂(PPh₃)₂¹, [CpRu(MeCN)₃]PF₆² and [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆³ were prepared according to the report. CuI (Kanto Chemical), S (Kanto Chemical), Na₂S₂O₃ (Wako), Lawesson's reagent (Wako), thiourea (Wako), tetramethylthiourea (Aldrich), and H¹⁸O (Taiyo Nippon Sanso) were purchased and used as received. Other solvents and reagents were purchased from chemical suppliers (Aldrich, Kanto Chemical, TCI, and Wako) and used as received.

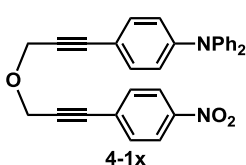
Diyne Substrates: Most of diyne substrates have been reported in the literatures⁴. Unknown diynes were prepared as described below.

Thiocarbonyls: Most thiocarbonyls were known compounds and can be purchased (**4-6**) or were prepared according to the literature⁵. Other known compounds **4-9**⁶, **4-16**⁷, and **4-18**⁸ were synthesized as reported.



Synthesis of Diynes **Synthesis of S1:** To a solution of 3-(4-(diphenylamino)phenyl)prop-2-yn-1-ol (381.9 mg, 1.3 mmol) in dry DMF (3 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 56.8 mg, 1.4 mmol) at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was

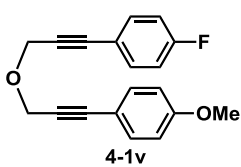
stirred at room temperature for 1 h. To this reaction mixture was added propargyl bromide (0.15 mL, 1.7 mmol) and stirring was continued for 30 min. The reaction was quenched with water (10 mL). The aqueous phase was extracted with hexane/AcOEt (1:5, 12 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to afford **S1** (218.2 mg, 51%) as an orange oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 2.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 4.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 6.96 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.03–7.12 (m, 6 H), 7.24–7.31 (m, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 56.4, 57.4, 74.9, 79.1, 83.1, 87.0, 115.1, 122.0, 123.6, 125.0, 129.4, 132.7, 147.1, 148.2; IR (neat) 3290 (≡CH), 2226 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₄H₁₉NO•H 338.1545, found 338.1548 [M+H]⁺.



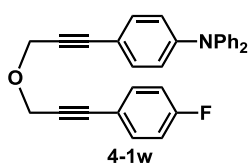
Typical Procedure for Unsymmetrical Diynes – Synthesis of 4-1x:

To a solution of **S1** (218.2 mg, 0.65 mmol), pnitroiodobenzene (162.5 mg, 0.65 mmol), and in *i*Pr₂NH (0.4 mL)/ *t*BuOMe (1.2 mL) was added PdCl₂(PPh₃)₂ (4.6 mg, 0.0065 mmol) and CuI (2.5 mg, 0.013 mmol) under an Ar atmosphere at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated in vacuo, and the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 6:1) to afford **4-1x** (275.1 mg, 92%) as an orange oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.54 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 6.97 (dt, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 2 H), 7.04–7.12 (m, 6 H), 7.25–7.32 (m, 6 H), 7.60 (dt, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 2 H), 8.19 (dt, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 57.1, 57.9, 82.9, 84.7, 87.4, 90.1, 114.8, 121.9, 123.5, 123.6, 125.0, 129.4, 132.5, 132.7, 147.0, 147.2, 148.3; IR (neat) 2209 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₂₂N₂O₃•Na 481.1528, found 481.1537 [M+H]⁺.

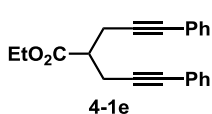
Following unsymmetrical diynes were also synthesized according to the above procedure.



Analytical data for 4-1v: pale-yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.81 (s, 3 H), 4.52 (s, 4 H), 6.84 (dt, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 2 H), 7.01 (tt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2 H), 7.41 (dt, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 2 H), 7.42–7.47 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.1, 57.1, 57.5, 82.8, 84.2, 85.5, 86.7, 113.8, 114.4, 115.4 (d, *J* = 21.9 Hz), 118.5 (d, *J* = 2.8 Hz), 133.2, 133.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 159.7, 162.5 (d, *J* = 248.9 Hz); IR (neat) 2238 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅FO₂•H 295.1134, found 295.1133 [M+H]⁺.

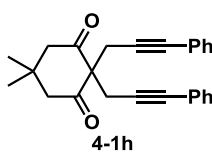


Analytical data for 4-1w: pale-yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 4.518 (s, 2 H), 4.523 (s, 2 H), 6.95–7.12 (m, 10 H), 7.24–7.32 (m, 6 H), 7.44 (ddd, $J = 8.8, 5.6, 2.4$ Hz, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 57.2, 57.6, 83.3, 84.2, 85.6, 87.1, 115.1, 115.5 (d, $J = 21.9$ Hz), 118.6, 122.0, 123.6, 125.0, 129.4, 132.7, 133.7 (d, $J = 8.6$ Hz), 147.1, 148.1, 162.6 (d, $J = 247.9$ Hz); IR (neat) 2208 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{FNO}\cdot\text{H}$ 432.1764, found 432.1767 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

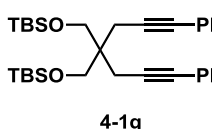


Typical Procedure for Symmetrical Diynes– Synthesis of 4-1e: To a solution of ethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)pent-4-ynoate (656.0 mg, 4.0 mmol) and iodobenzene (1.63 g, 8.0 mmol) in $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (4 mL)/ $t\text{BuOMe}$ (8 mL) was added $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6.7 mg, 0.0095 mmol) and CuI (3.5 mg, 0.018 mmol) under an Ar atmosphere at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 12 h and then filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was concentrated in vacuo, and the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 6:1) to afford **4-1e** (1.18 g, 93%) as a beige oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.88–2.94 (m, 5 H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.28–7.30 (m, 6 H), 7.38–7.41 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 14.3, 21.2, 43.9, 61.0, 82.5, 86.2, 123.4, 127.8, 128.2, 131.6, 172.7; IR (neat) 2234 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1735 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\cdot\text{NH}_4$ 334.1807, found 334.1802 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

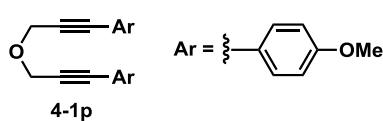
Following diynes were also synthesized according to the above procedure.



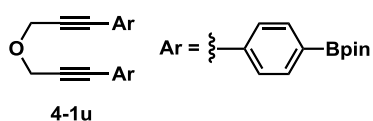
Analytical data for 4-1h: beige solid (mp 96.5–98.5 $^\circ\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 1.88 (t, $J = 2.4$ Hz, 6 H), 4.27 (q, $J = 2.4$ Hz, 4 H), 4.46 (s, 4 H), 7.29–7.34 (m, 6 H), 7.43–7.47 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 3.6, 57.1, 57.2, 74.4, 83.1, 84.5, 86.5, 122.5, 128.2, 128.4, 131.7; IR (neat) 2234 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2\cdot\text{NH}_4$ 386.2120, found 386.2107 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.



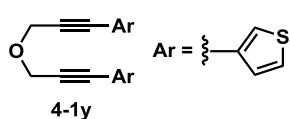
Analytical data for 4-1g: colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ 0.08 (s, 12 H), 0.92 (s, 18 H), 2.55 (s, 4 H), 3.66 (s, 4 H), 7.27–7.30 (m, 6 H), 7.37–7.41 (m, 4 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$): δ –5.5, 18.3, 22.1, 25.9, 44.5, 63.7, 82.4, 87.2, 124.1, 127.5, 128.2, 131.6; IR (neat) 2221 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1257 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 836 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}_2\cdot\text{Na}$ 555.3091, found 555.3090 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



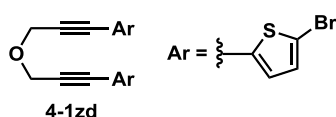
Analytical data for 4-1p: orange solid (mp 94.2–96.1 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.92 (s, 6 H), 4.96 (s, 4 H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.01 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 2 H), 7.26–7.31 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.4, 69.8, 111.3, 120.9, 122.7, 127.2, 128.6, 129.4, 142.9, 155.7; IR (neat) 2233 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₈O₃•Na 329.1154, found 329.1159 [M+Na]⁺.



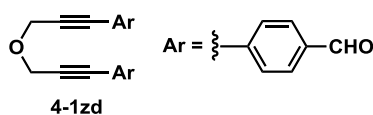
Analytical data for 4-1u: colorless solid (mp 131.3–132.3 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.34 (s, 24 H), 4.55 (s, 4 H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 4 H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 24.9, 57.5, 84.0, 85.6, 86.9, 125.1, 130.9, 134.5; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₃₀H₃₆B₂O₅•NH₄ 516.3093, found 516.3092 [M+NH₄]⁺.



Analytical data for 4-1y: brown oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.51 (s, 4 H), 7.13 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 2 H), 7.27 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 2 H), 7.47 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 57.4, 81.9, 84.0, 121.5, 125.3, 129.3, 129.9; IR (neat) 2217 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₄H₁₀OS₂•NH₄ 276.0517, found 276.0513 [M+NH₄]⁺.

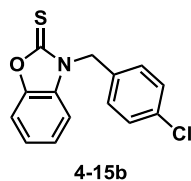


Analytical data for 4-1zd: brown solid (40.0–41.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.50 (s, 4 H), 6.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 3.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 57.6, 79.3, 89.3, 113.5, 124.0, 130.0, 133.0; IR (neat) 2219 (C≡C) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₄H₈Br₂OS₂•H 414.8462, found 414.8479 [M+H]⁺.



Analytical data for 4-1zd: colorless solid (mp 115.7–116.3 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.58 (s, 4 H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 10.01 (s, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 57.6, 86.1, 88.2, 128.6, 129.5, 132.3, 135.8; IR (neat) 1699 cm⁻¹ (C=O); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₄O₃•Na 325.0841, found 325.0846 [M+Na]⁺.

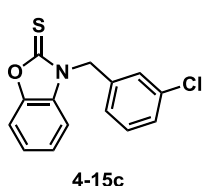
General Procedure for the Synthesis of Compound 4-15b



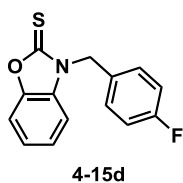
To a suspension of 2-aminophenol (3.28 g, 30 mmol), *p*-chlorobenzaldehyde (4.22 g, 30 mmol), and MgSO₄ (3.70 g, 30 mmol) in

THF (30 mL) was stirred at room temperatures for 1 h. The reaction mixture was filtered, and dried in vacuo. The crude mixture was dissolved in EtOH (30 mL), then NaBH₄ (2.252 g, 59.5 mmol) was added in 10 portions over the period of 30 min. The resultant mixture was stirred at room temperatures for 9 h. To this reaction mixture were added KOH (5.05 g, 90 mmol), CS₂ (5.4 mL, 90 mmol), and EtOH (60 mL) at room temperature. The mixture was then allowed to reflux for 10 h. The reaction was quenched with 10% HCl (15 mL) and distilled water (20 mL) and stirring was continued for 15 minutes. Then precipitates were filtered and dissolved in CHCl₃ (200 mL). The resultant solution was washed with water (30 mL) and brine (30 mL) and dried over MgSO₄. After the concentration *in vacuo*, the obtained crude product was purified by recrystallization from CHCl₃ and hexane at 4 °C to afford **4-15b** (6.70 g, 81%) as a beige solid (mp 189.2–191.9 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.40 (s, 2 H), 6.96 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.19–7.26 (m, 2 H), 7.31–7.38 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 48.8, 109.7, 110.5, 124.5, 125.0, 129.1, 129.2, 131.4, 132.3, 134.4, 147.1, 180.9; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₄H₁₀ClNOS•H 276.0250, found 276.0236 [M+H]⁺.

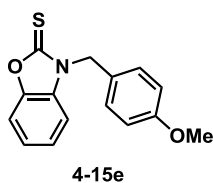
Other 3-benzylbenzo[*d*]oxazole-2(3*H*)-thiones were also synthesized according to the above procedure, except for **4-15a**, which was prepared according to the reported procedure⁹.



Analytical data for 4-15c: colorless solid (mp 158.4–159.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.41 (s, 2 H), 6.96–6.98 (m, 1 H), 7.20–7.26 (m, 2 H), 7.27–7.31 (m, 3 H), 7.37–7.39 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 48.8, 109.7, 110.6, 124.5, 125.0, 125.8, 127.7, 128.7, 130.3, 134.9, 135.8, 147.1, 181.0; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₄H₁₀ClNOS•H 276.0250, found 276.0256 [M+H]⁺.



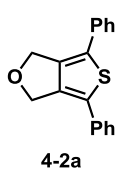
Analytical data for 4-15d: colorless solid (mp 189.2–191.9 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.40 (s, 2 H), 6.97–6.99 (m, 1 H), 7.02–7.06 (m, 2 H), 7.19–7.25 (m, 2 H), 7.37 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 48.8, 109.7, 110.5, 116.0 (d, *J* = 21 Hz), 124.4, 124.9, 129.7 (d, *J* = 8.6 Hz), 131.5, 147.2, 162.7 (d, *J* = 246.0 Hz), 181.0; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₄H₁₀FNOS•H 260.0545, found 260.0536 [M+H]⁺.



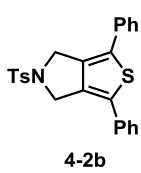
Analytical data for 4-15e: colorless solid (mp 157.2–158.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.78 (s, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.88–7.01 (m, 1 H), 7.19–7.26 (m, 2 H), 7.33–7.38 (m, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 49.1, 55.3, 110.0, 110.4, 114.3,

124.3, 124.8, 126.0, 129.3, 131.6, 147.2, 159.6, 180.8; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{15}H_{13}NO_2S \cdot H$ 272.0745, found 272.0746 $[M+H]^+$.

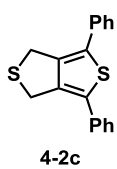
Ruthenium-Catalyzed [2 + 2 + 1] Cycloadditions



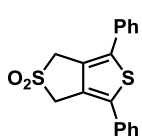
Typical Procedure—Synthesis of 4-2a from 4-1a: To a solution of diyne **4-1a** (73.9 mg, 0.30 mmol) and benzoxazolinethione **4-15b** (82.6 mg, 0.30 mmol) in DMF (1 mL) was added $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ (2.7 mg, 0.006 mmol) and the solution was stirred at 80 °C for 5 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt/Hexane (5:1, 6 mL). Organic phase was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), and dried over $MgSO_4$. After concentration in vacuo, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to give **4-2a** (75.5 mg, 90%) as a colorless solid (mp 149.3–151.6 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 5.08 (s, 4 H), 7.26–7.30 (m, 2 H), 7.35–7.43 (m, 8 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 68.8, 125.8, 127.2, 129.1, 130.4, 133.6, 142.2; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{18}H_{14}OS \cdot H$ 279.0844, found 279.0840 $[M+H]^+$. Further elution (hexane/AcOEt 2:1) afforded **4-17b** (59.8 mg, 76%) as a beige solid (mp 157.2–158.4 °C); a mixture of rotamers (major/minor = 3:1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ major [minor] 4.83 [4.94] (s, 2 H), 5.92 [6.68] (br s, 1 H), 6.82–7.08 (m, 3 H), 7.12–7.29 (m, 5 H), 8.21 [8.46] (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): major+minor δ 48.4, 53.8, 117.4, 120.2, 120.8, 121.4, 125.0, 126.7, 127.0, 128.6, 128.7, 129.1, 129.17, 129.23, 129.9, 130.2, 133.6, 134.0, 134.1, 134.9, 151.3, 152.5, 163.3, 164.1; IR (neat) 3244 (OH), 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{14}H_{12}ClNO_2 \cdot H$ 262.0635, found 262.0636 $[M+H]^+$.

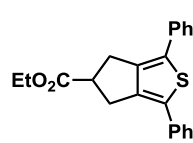


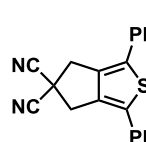
Analytical data for 4-2b: colorless solid (267 °C decomp.); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 2.41 (s, 3 H), 4.62 (s, 4 H), 7.27–7.35 (m, 4 H), 7.41 (d, J = 4.4 Hz, 8 H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 21.5, 49.7, 126.0, 127.5, 127.7, 129.1, 130.0, 132.6, 133.1, 134.0, 136.6, 143.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{25}H_{21}NO_2S_2 \cdot Na$ 454.0911, found 454.0918 $[M+Na]^+$.

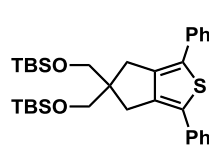


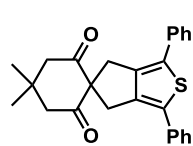
Analytical data for 4-2c: pale-yellow solid (mp 151.0–152.5 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 4.13 (s, 4 H), 7.30 (dt, J = 0.8, 7.6 Hz, 2 H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 4 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 31.4, 126.8, 127.4, 128.9, 131.8, 133.9, 142.9; HRMS (DART) m/z calcd for $C_{18}H_{14}S_2 \cdot H$ 295.0615, found 295.0606 $[M+H]^+$.

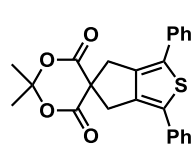

Analytical data for 4-2d¹⁰: colorless solid (mp 212.2–214.0 °C, lit. mp 214–215 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.43 (s, 4 H), 7.36–7.41 (m, 2 H), 7.43–7.47 (m, 8 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.4, 127.2, 127.3, 128.4, 129.2, 132.6, 138.5.


Analytical data for 4-2e: brown solid (mp 130.3–130.7 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 3.69 (quint, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.21 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 4 H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 14.3, 31.9, 49.1, 60.9, 126.3, 126.9, 128.8, 132.1, 134.3, 143.0, 174.4; IR (neat) 1730 (C=O) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₂H₂₀O₂S•NH₄ 366.1528, found 366.1541 [M+H]⁺.

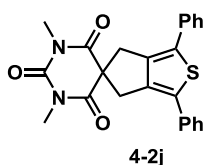

Analytical data for 4-2f: beige solid (mp 191 °C decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.74 (s, 4 H), 7.34–7.38 (m, 2 H), 7.42–7.48 (m, 8 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 38.2, 40.2, 115.8, 126.5, 128.1, 129.2, 132.8, 135.3, 135.9; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₁H₁₄N₂S•NH₄ 344.1221, found 344.1225 [M+NH₄]⁺.


Analytical data for 4-2g: pale-yellow solid (mp 92.4–92.8 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.01 (s, 12 H), 0.87 (s, 18 H), 2.75 (s, 4 H), 3.60 (s, 4 H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -5.5, 18.3, 25.9, 33.9, 57.1, 65.5, 126.2, 126.6, 128.7, 131.9, 134.7, 144.3; IR (neat) 1257 (Si–CH₃), 836 (Si–CH₃) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₃₃H₄₈O₂SSi₂•H 565.2992, found 565.2992 [M+H]⁺.

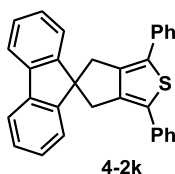

Analytical data for 4-2h: colorless solid (mp 213.6–214.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ □ (s, 6 H), 2.72 (s, 4 H), 3.43 (s, 4 H), 7.27 (d, *J* = 14.4 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 28.3, 30.6, 33.9, 51.3, 126.3, 127.0, 128.8, 132.3, 134.1, 140.6, 205.7; IR (neat) 1694 (C=O) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₈H₃₄OSi₂•NH₄ 423.1395, found 423.1390 [M+NH₄]⁺.


Analytical data for 4-2i: colorless solid (mp 245 °C decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.82 (s, 6 H), 3.64 (s, 4 H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100

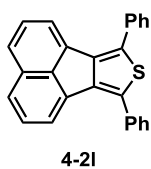
MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 29.1, 40.1, 58.5, 105.3, 126.4, 127.3, 128.9, 132.6, 133.8, 140.1, 169.9; IR (neat) 1730 (C=O) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₄H₂₀O₄S•NH₄ 422.1426, found 422.1433 [M+NH₄]⁺.



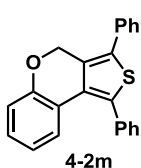
Analytical data for 4-2j: brown solid (mp 254 °C decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.34 (s, 6 H), 3.54 (s, 4 H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 29.1, 39.1, 62.0, 126.3, 127.1, 128.8, 132.4, 133.9, 140.4, 151.2, 171.3; IR (neat) 1679 (C=O) cm⁻¹; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₄H₂₀N₂O₃S•NH₄ 434.1538, found 434.1539 [M+NH₄]⁺.



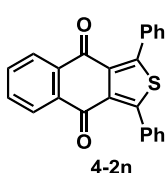
Analytical data for 4-2k: colorless solid (mp 230.5–232.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.41 (s, 4 H), 7.21 (m, 4 H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 8 H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 4 H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 41.0, 62.7, 119.8, 122.6, 126.4, 127.0, 127.7, 128.8, 132.6, 134.4, 139.4, 144.1, 151.6; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₃₁H₂₂S•H 427.1521, found 427.1515 [M+H]⁺.



Analytical data for 4-2l: pale-yellow solid (mp 202.6–203.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.42–7.50 (m, 4 H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 119.1, 125.7, 127.5, 128.2, 128.3, 128.9, 131.3, 133.0, 133.9, 135.1, 140.3, 140.4; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₆H₁₆S•H 361.1051, found 361.1057 [M+H]⁺.

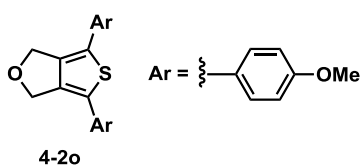


Analytical data for 4-2m: colorless solid (mp 161.7–163.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.19 (s, 2 H), 6.76 (dt, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.14 (dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.36–7.48 (m, 8 H), 7.54–7.56 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 66.1, 117.8, 121.7, 122.2, 125.5, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.8, 128.9, 129.5, 131.8, 132.9, 134.1, 135.8, 136.3, 154.4; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₂₃H₁₆OS•H 341.1000, found 341.0092 [M+H]⁺.



Analytical data for 4-2n: yellow solid (mp 235.6–237.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.46 (tt, *J* = 7.6, 2.0 Hz), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 4 H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 2 H), 7.93 (dd, *J* = 6.4, 3.2

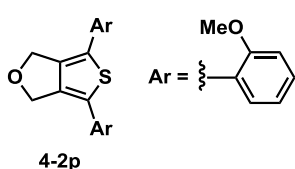
Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 127.3, 128.3, 129.6, 129.8, 130.9, 132.1, 133.8, 135.1, 152.1, 179.9; IR (neat) 1664 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}\cdot\text{Na}$ 389.0612, found 389.0600 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Analytical data for 4-2o: beige solid (mp 166.8–168.3 °C);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 3.84 (s, 6 H), 5.03 (s, 4 H), 6.90–6.94 (m, 4 H), 7.28–7.32 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 55.3, 68.7, 114.4, 126.5, 127.0, 129.3,

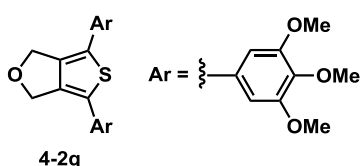
140.8, 158.7; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}\cdot\text{H}$ 339.1055, found 339.1045 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Analytical data for 4-2p: beige solid (mp 136.1–137.0 °C);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 3.92 (s, 6 H), 4.96 (s, 4 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.01 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 2 H), 7.26–7.30 (m, 2 H), 7.39 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25

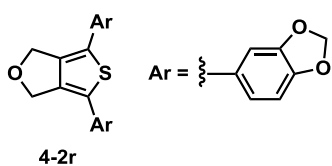
°C): δ 55.4, 69.8, 111.3, 120.9, 122.7, 127.2, 128.6, 129.4, 142.9, 155.7; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}\cdot\text{H}$ 339.1055, found 339.1068 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Analytical data for 4-2q: pale-yellow solid (mp 207.5–

208.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 3.88 (s, 6 H), 3.92 (s, 12 H), 5.06 (s, 4 H), 6.58 (s, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 56.1, 60.9, 68.6, 103.2, 129.1, 130.2, 137.6, 141.7, 153.6; HRMS (ESI) m/z calcd for

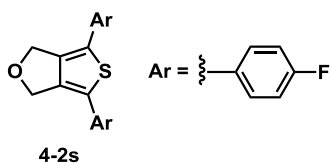
$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}\cdot\text{Na}$ 481.1297, found 481.1290 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Analytical data for 4-2r: beige solid (166.8–168.3 °C);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.00 (s, 4 H), 6.00 (s, 4 H), 6.81–6.86 (m, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 68.6, 101.3, 106.3, 108.8, 119.6, 127.8, 129.5, 141.1, 146.9,

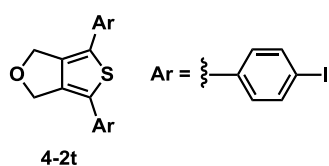
148.2; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}\cdot\text{H}$ 367.0640, found 367.0641 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



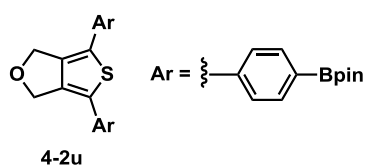
Analytical data for 4-2s: colorless solid (mp 150.2–151.8 °C);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 5.04 (s, 4 H), 7.07–7.12 (m, 4 H), 7.32–7.36 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 68.6, 116.0 (d, J = 21.9 Hz), 127.4 (d, J = 7.6 Hz), 129.2, 129.7

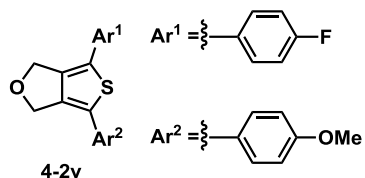
(d, J = 2.9 Hz), 142.0, 161.9 (d, J = 246.9 Hz); HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{OS}\cdot\text{H}$ 315.0655, found 315.0657 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



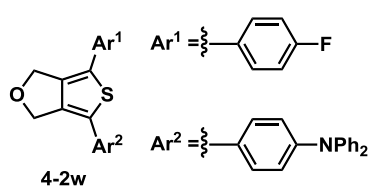
Analytical data for 4-2t: beige solid (mp 238 °C, decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.02 (s, 4 H), 7.09 (dt, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 4 H), 7.71 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 68.7, 92.6, 127.4, 129.7, 132.8, 138.2, 142.9; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₂I₂OS•H 530.8777, found 530.8771 [M+H]⁺.



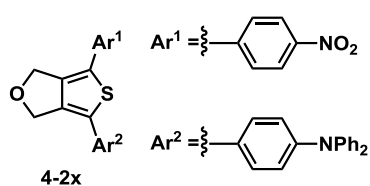
Analytical data for 4-2u: pale-yellow solid (mp 240.0–242.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 1.35 (s, 24 H), 5.08 (s, 4 H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 24.5, 68.8, 83.8, 124.9, 130.9, 135.5, 136.0, 143.0; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₃₀H₃₆B₂O₅S•H 531.2548, found 531.2547 [M+H]⁺.



Analytical data for 4-2v: beige solid (mp 136.5–137.1 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.84 (s, 3 H), 5.03 (s, 4 H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.29–7.35 (m, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.3, 68.6, 68.7, 114.5, 116.0 (d, *J* = 21.9 Hz), 126.2, 127.1, 127.3 (d, *J* = 7.7 Hz), 128.1, 130.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.4, 140.9, 141.9, 159.0, 161.8 (d, *J* = 246.0 Hz); HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₉H₁₅FO₂S•H 327.0855, found 327.0838 [M+H]⁺.

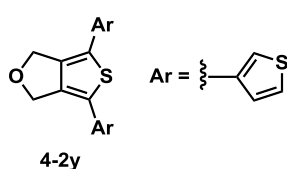


Analytical data for 4-2w: pale-yellow solid (219.0–221.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.03 (s, 4 H), 7.05–7.08 (m, 6 H), 7.09–7.13 (m, 5 H), 7.22 (dt, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2 H), 7.27–7.35 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 68.6, 68.8, 116.0 (d, *J* = 12.0 Hz), 123.3, 123.4, 124.7, 126.6, 127.2, 127.3 (d, *J* = 7.7 Hz), 128.2, 129.4, 130.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 130.5, 141.1, 142.0, 147.2, 147.3, 161.8 (d, *J* = 246.0 Hz); HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₂₂FNOS•Na 486.1304, found 486.1317 [M+Na]⁺.

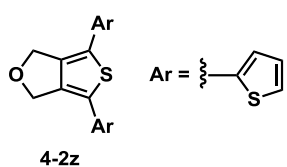


Analytical data for 4-2x: orange solid (mp 271.0–273.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.05 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 7.06–7.10 (m, 4 H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 4 H), 7.24 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2 H), 7.29 (tt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 4 H), 7.45 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz,

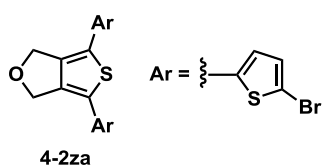
CDCl₃, 25 °C): δ 68.8, 69.0, 122.8, 123.7, 124.6, 125.0, 125.6, 126.2, 126.4, 126.9, 129.5, 134.0, 140.0, 141.6, 145.5, 145.8, 147.1, 147.9; HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₀H₂₂N₂O₃S•H 491.1429, found 491.1435 [M+H]⁺.



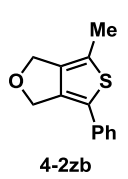
Analytical data for 4-2y: brown solid (mp 157.3–158.1 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 5.01 (s, 4 H), 7.12 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2 H), 7.17 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 2 H), 7.37 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 68.7, 119.8, 124.6, 125.8, 126.8, 134.3, 141.3; HRMS (DART) m/z calcd for C₁₄H₁₀OS₃•H 290.9972, found 290.9960 [M+H]⁺.



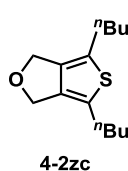
Analytical data for 4-2z: beige solid (mp 145.1–146.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.97 (s, 4 H), 7.03 (d, J = 3.2 Hz, 4 H), 7.26 (t, J = 3.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 68.7, 123.4, 123.8, 125.0, 128.1, 136.1, 141.7; HRMS (DART) m/z calcd for C₁₄H₁₀OS₃•H 290.9972, found 290.9969 [M+H]⁺.



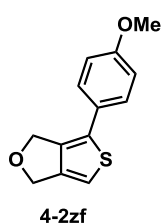
Analytical data for 4-2za: yellow solid (mp 178.0–180.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 4.91 (s, 4 H), 6.78 (d, J = 4.0 Hz), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 68.5, 112.0, 122.7, 124.0, 130.9, 137.3, 142.2; HRMS (DART) m/z calcd for C₁₄H₈Br₂OS₃•H 446.8182, found 446.8177 [M+H]⁺.



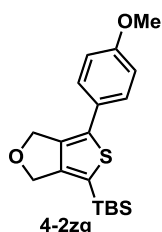
Analytical data for 4-2zb: pale-yellow solid (mp 82.0–82.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 2.35 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.29–7.31 (m, 2 H), 7.34–7.38 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 13.7, 67.2, 69.2, 125.5, 125.7, 126.7, 128.8, 128.9, 133.9, 140.8, 143.2; HRMS (DART) m/z calcd for C₁₃H₁₂OS•H 217.0687, found 217.0677 [M+H]⁺.



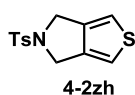
Analytical data for 4-2zc: colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.37 (sext, J = 7.2 Hz, 4 H), 1.57 (quint, J = 7.6 Hz, 4 H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 4 H), 4.71 (s, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 13.8, 22.2, 18.3, 33.1, 67.5, 129.4, 140.6; HRMS (DART) m/z calcd for C₁₄H₂₂OS•H 239.1470, found 239.1471 [M+H]⁺.



Analytical data for 4-2zf: colorless solid (mp 109.0–110.3 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 3.83 (s, 3 H), 4.84 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.89–6.93 (m, 2 H), 7.29–7.33 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 55.3, 67.9, 68.8, 110.3, 114.4, 126.4, 127.2, 131.9, 140.0, 146.4, 158.9; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₃H₁₂O₂S•H 233.0636, found 233.0637 [M+H]⁺.

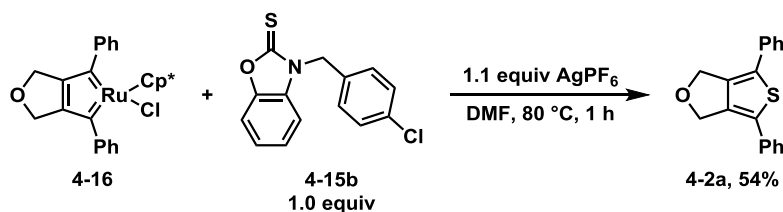


Analytical data for 4-2zg: beige solid (mp 150.0–151.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.26 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 3.83 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 6.88–6.92 (m, 2 H), 7.30–7.34 (m, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ -5.00, 17.7, 26.3, 55.3, 68.6, 68.9, 114.4, 122.2, 126.5, 127.3, 137.2, 140.9, 154.6, 158.9; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₉H₂₆O₂SSi•H 347.1501, found 347.1510 [M+H]⁺.

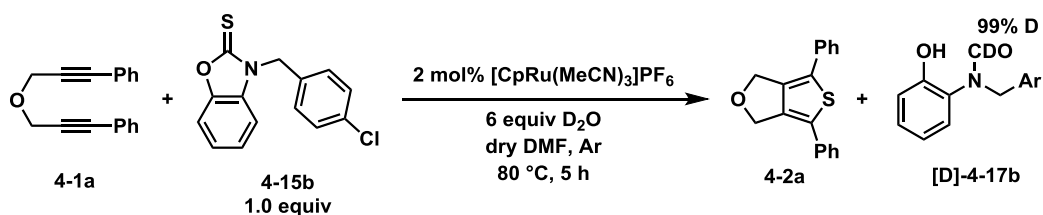


Analytical data for 4-2zh: colorless solid (mp 128.5–130.7 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 2.41 (s, 3 H), 4.39 (s, 4 H), 6.88 (s, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 21.5, 48.9, 115.3, 127.6, 129.8, 133.8, 140.1, 143.7; HRMS (DART) *m/z* calcd for C₁₃H₁₃NO₂S₂•H 280.0466, found 280.0474 [M+H]⁺.

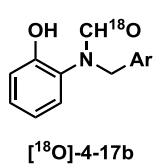
Control Experiments



Stoichiometric Reaction of Ruthenacycle 4-16 with 4-15b: A solution of **4-16** (10.8 mg, 20 μmol), **4-15b** (5.6 mg, 20 μmol), and AgPF₆ (5.9 mg, 23 μmol) in DMF (0.5 mL) was stirred at 80 °C for 1 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt/Hexane (5:1, 3 mL). Organic phase was washed with water (5 mL) and brine (5 mL), and dried over MgSO₄. After the concentration *in vacuo*, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to give **4-2a** (3.0 mg, 54%) as a colorless solid.

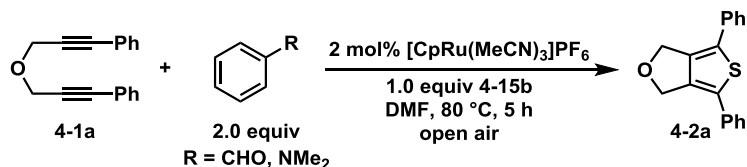


Reaction of 4-1a with 4-15b in the Presence of D_2O : To a solution of diene **4-1a** (74.0 mg, 0.30 mmol), **4-15b** (82.6 mg, 0.30 mmol), and D_2O (32 μL , 1.8 mmol) in DMF (1 mL) was added $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (2.6 mg, 0.006 mmol) and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 5 h. The reaction progress was traced by TLC analysis. After cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt/Hexane (5:1, 6 mL). Organic phase was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), and dried over MgSO_4 . After the concentration *in vacuo*, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 10:1) to give **4-2a** (74.2 mg, 89%) and further elution (hexane/AcOEt 2:1) afforded **[D]-4-17b** (46.8 mg, 59%, 99% D) as a beige solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ_{major} [minor] 4.83 [4.96] (s, 2 H), 5.58 [6.65] (brs, 1 H), 6.82–7.08 (m, 3 H), 7.12–7.29 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ 48.4, 53.8, 117.4, 120.2, 120.8, 121.4, 125.0, 126.7, 127.0, 128.6, 128.7, 129.1, 129.17, 129.23, 129.9, 130.2, 133.6, 134.0, 134.1, 134.9, 151.3, 152.5, 162.8 (t, $J = 27.2$ Hz), 163.8 (t, $J = 32.4$ Hz); IR (neat) 3245 (OH), 1636 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{DCINO}_2\cdot\text{H}$ 263.0698, found 263.0705 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Reaction of 4-1a with 4-15b in the Presence of H_2^{18}O : In a similar manner, the reaction of **4-1a** with **4-15b** was performed in the presence of H_2^{18}O (6 equiv) to afford $[\text{}^{18}\text{O}]\text{4-17b}$ (53.2 mg, 67%): IR (neat) 3219 (OH), 1635 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}^{18}\text{O}\cdot\text{H}$ 264.0677, found 264.0673

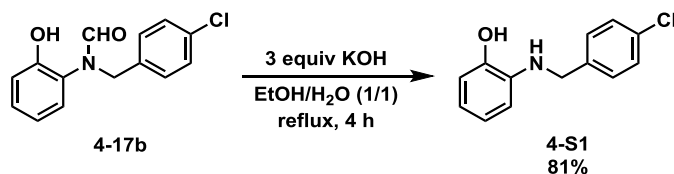
$[\text{M}+\text{H}]^+$.



Reaction of 4-1a with 4-15b in the Presence of Benzaldehyde or *N,N*-dimethylaminobenzene: The reaction of **4-1a** (74.0 mg, 0.30 mmol) with **4-15b** (82.7 mg, 0.30 mmol) was performed in the presence of benzaldehyde (64.4 mg, 0.60 mmol) in DMF (1 mL) at 80 °C for 5 h to afford **4-2a** (69.3 mg, 83%) along with unreacted **4-1a** (5.9 mg, 7%).

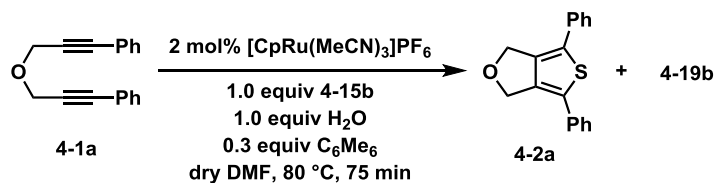
In a similar manner, The reaction of **4-1a** (74.0 mg, 0.30 mmol) with **4-15b** (82.5 mg, 0.30 mmol) was performed in the presence of *N,N*-dimethylaminobenzene (73.1 mg, 0.60 mmol) in

DMF (1 mL) at 80 °C for 5 h to afford **4-2a** (25.9 mg, 31%) along with unreacted **4-1a** (44.3 mg, 60%).



Deformylation of 4-17b: To a solution of **4-17b** (26.0 mg, 0.1 mmol), KOH (17.0 mg, 0.3 mmol) in EtOH (0.5 mL)/H₂O (0.5 mL) was refluxed under an argon atmosphere for 4 h. After cool to room temperature, the reaction mixture was extracted with AcOEt (10 mL × 2). The combined organic phase was washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. After the concentration *in vacuo*, the obtained crude product was purified with silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2:1) to give **4-S1** (18.9 mg, 81%) as colorless solid.

Kinetic studies



Reaction of 4-1a with 4-15b in the presense of 1 equiv H₂O: To a solution of diyne **4-1a** (73.6 mg, 0.30 mmol), **4-15b** (82.7 mg, 0.30 mmol), H₂O (5.4 μL, 0.3 mmol) and hexamethylbenzene (16.2 mg, 0.1 mmol, internal standard) in dry DMF (1 mL) was added [CpRu(MeCN)₃]PF₆ (2.7 mg, 0.006 mmol) and the reaction mixture was stirred at 80 °C under an Ar atmosphere. Aliquots (30 μL) were sampled at 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 and 75 min. The obtained samples were diluted with AcOEt/hexane (5:1, 1.2 mL), washed with water (1 mL) and dried *in vacuo*. The yields of **4-2a** in each time were quantified by ¹H NMR analysis of each samples. The results of kinetic studies were summarized in **Table S1**

Table S1 kinetic study results

water 0 equiv		water 1 equiv		water 3 equiv	
min	thiophene (%)	min	thiophene (%)	min	thiophene (%)
0	0	0	0	0	0
5	9	5	15	5	16
10	13	10	27	10	28
15	17	15	40	15	42
20	20	20	51	20	53
30	22	30	67	30	67
40	25	40	81	40	78
50	27	50	89	50	86
60	27	60	96	60	91
75	29	75	96	75	94

water 6 equiv		D ₂ O 1 equiv		ⁿ PrOH 1 equiv	
min	thiophene (%)	min	thiophene (%)	min	thiophene (%)
0	0	0	0	0	0
5	12	5	13	5	6
10	22	10	28	10	16
15	31	15	41	15	28
20	41	20	50	20	41
30	54	30	69	30	53
40	61	40	83	40	64
50	66	50	89	50	70
60	70	60	94	60	76
75	76	75	94	75	80

Single Crystal X-ray Diffraction

Single crystals of **4-2k** was mounted on a glass fiber, and diffraction data were collected in θ ranges specified in Table S1 at 103 K on a Bruker D8 QUEST diffractometer with graphite monochromatized Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The absorption correction was made using SADABS. The structure was solved by direct methods and refined by the full-matrix least-squares on F^2 by using SHELXL-2013.11 All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. All hydrogen atoms were placed in calculated positions. Final refinement details are compiled in Table S1. The supplementary crystallographic data for this paper (CCDC 1486131) can also be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; or deposit@ccdc.cam.ac.uk).

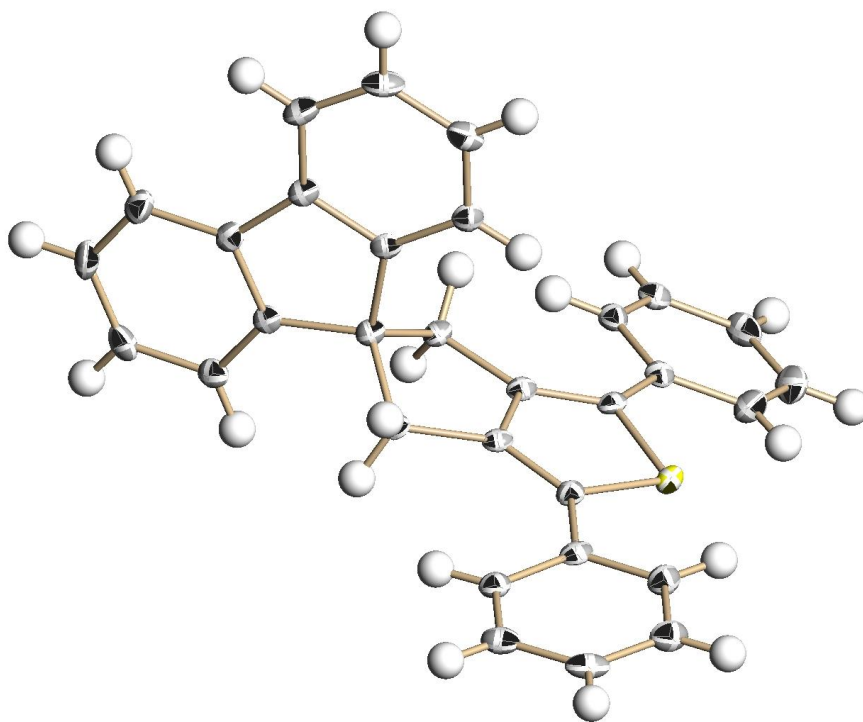


Figure S2. Structure of **4-2k** determined by X-ray analysis.

Table S2. Selected crystallographic data and collection parameters for **4-2k**.

formula	C ₃₁ H ₂₂ S
fw	426.54
crystal system	orthorhombic
space group	Pna21
<i>a</i> , Å	11.5366(6)
<i>b</i> , Å	16.8909(9)
<i>c</i> , Å	11.1322(6)
volume, Å ³	2169.3(2)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> (calcd), Mg m ⁻³	1.306
μ , mm ⁻¹	0.166
<i>F</i> (000)	896
crystal size, mm	0.6 x 0.4 x 0.2
θ range for data collection, deg	2.19 to 25.03
index ranges	-13 \leq h \leq 13, -19 \leq k \leq 20, -13 \leq l \leq 13
reflections collected	12451
independent reflections [<i>R</i> (int)]	3727 [<i>R</i> (int) = 0.0535]
coverage of independent reflections	99.8%
data / restraints / parameters	3727 / 1 / 290
goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.036
<i>R</i> ₁ [3676 data; <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0334
<i>wR</i> ₂ [3676 data; <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0874
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0337
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.0879
absolute structure parameter	0.1(0)
extinction coefficient	0.0210(30)
largest diff. peak and hole, e Å ⁻³	0.227 and -0.225
R.M.S. deviation from mean, e Å ⁻⁵	0.056

$$R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \left\{ \frac{\sum [(w(F_o^2 - F_c^2))^2]}{\sum w(F_o^2)} \right\}^{1/2}.$$

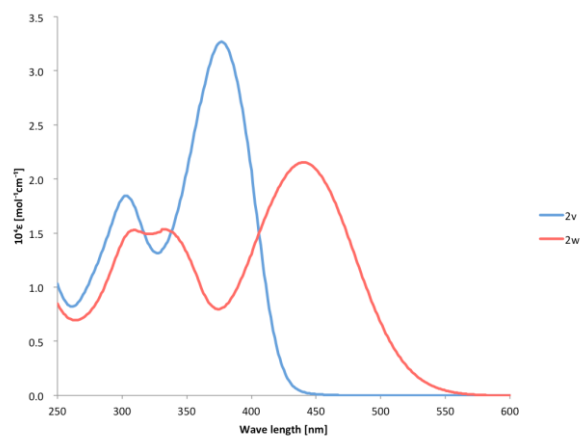


Figure S3. UV-Vis absorption spectra of **4-2w** (2.83×10^{-5} M) and **4-2x** (2.67×10^{-5} M) in CH_2Cl_2 .

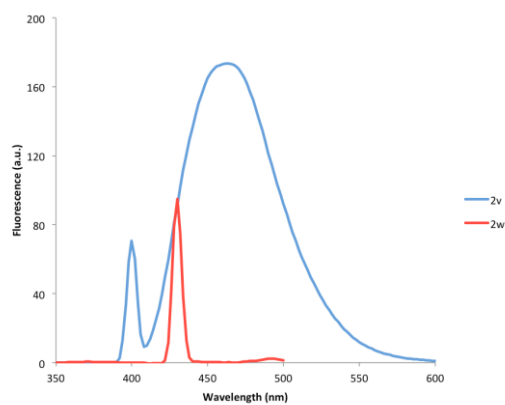


Figure S4. Fluorescent emission spectra ($\lambda_{\text{exc}} = 398$ nm) of **4-2w** (77.0 nM) and **4-2x** (72.8 nM) in CH_2Cl_2 .

References

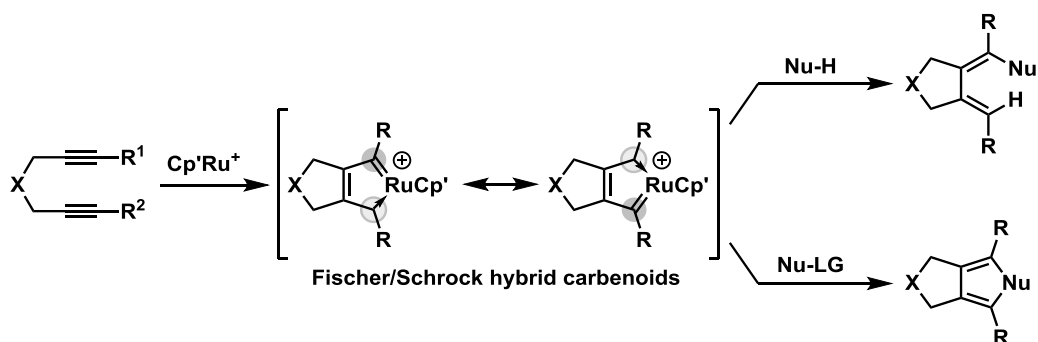
- ¹ H. A. Oskooie, M. M. Heravi, F. K. Behbahani *Molecules* **2007**, *12*, 1438.
- ² E. P. Kündig, F. R. Monnier *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901.
- ³ B. Steinmetz, W. A. Schenk *Organometallics* **1999**, *18*, 943.
- ⁴ **4-1a,b**: S. Moulin, H. Dentel, A. Pagnoux-Ozherelyeva, S. Gaillard, S. A. Poater, A. L. Cavallo, J-F. Lohier, J-L. Renaud *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17881. **4-1c,d**: X. Cao, Y. Yang, X. J. Wang *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2485. **4-1f**: K. Yamashita, Y. Nagashima, Y. Yoshihiko, H. Nishiyama *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11552. **4-1i**: H.-Y. Jang, M. J. Krische *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7875. **4-1j,q,r,z**: Y. Yamamoto, S. Mori, M. Shibuya *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9093. **4-1k**: J-J. Lian, P-C. Chen, Y-P. Lin, H-C. Ting, R-S. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372. **4-1l**: X. Chen, J. Jin, Y. Wang, P. Lu *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9920. **4-1m**: K. Yamashita, Y. Yamamoto, H. Nishiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7660. **4-1n**: K. Tanaka, T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2243. **4-1o**: T. Kudoh, T. Mori, M. Shirayama, M. Yamada, T. Ishikawa, S. Saito, H. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4939. **4-1s**: R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772. **4-1t**: F. E. McDonald, V. Smolentsev *Org. Lett.* **2002**, *4*, 745. 9a: K. Tanaka, N. Suzuki, G. Nishida *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917. 9b: G. F. Henninton, E. P. Bell *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1848. 11a: K. Matsui, M. Shibuya, Y. Yamamoto *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6468.
- ⁵ **4-7**: V. Štrukil, M. D. Igrc, L. Fábíán, M. Eckert-Maksić, S. L. Childs, D. G. Reid, M. J. Duer, I. Halasz, C. Mottillo, M. Friščić *Green Chem.* **2012**, *14*, 2462. **4-8**: J. H. M. Lange, S. Verhoog, H. J. Sanders, A. van Loevezijn, C. G. Kruse *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3198. **4-10**: N. D. Koduri, H. Scott, B. Hileman, J. D. Cox, M. Coffin, L. Glicksberg, S. R. Hussaini, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 443. **4-11**: T. C. Pijper, D. Pijper, M. M. Pollard, F. Dumur, S. G. Davey, A. Meetsma, B. L. Feringa *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 825. **4-12**: L. K. Ransborg, L. Albrecht, C. F. Weise, J. R. Bak, K. A. Jørgensen *Org. Lett.* **2012**, *14*, 724. **4-13**: J. S. Bradshaw, B. A. Jones, S. G. James *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1127. **4-14**: H. Sugimoto, I. Makino, K. Hirai *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2263. **4-15h**: M. Ueda, K. Seki, Y. Imai, *Synthesis* **1981**, 991. **4-17**: P. P. Maske, S. G. Lokapure, D. Nimbalkar, J. I. Disouza *Der. Pharma. Chemica.* **2012**, *4*, 1283.
- ⁶ M. K. Denk, S. Gupta, J. Brownie, S. Tajammul, A. J. Lough *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4477.
- ⁷ P. Dang, W. Zeng, Y. Liang *Org. Lett.* **2015**, *17*, 34.
- ⁸ N. I. Korotkikh, G. F. Raenko, T. M. Pekhtereva, O. P. Shvaika, A. H. Cowley, J. N. Jones *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1822.
- ⁹ M. Yamato, Y. Takeuchi, K. Hashiguchi, K. Hattori, E. Muroga, K. Hirota *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1733.
- ¹⁰ W. -D. Liu, C. C. Chi, I. -F. Pai, A. -T. Wu, W. -S. Chang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9267.

第五章

総括

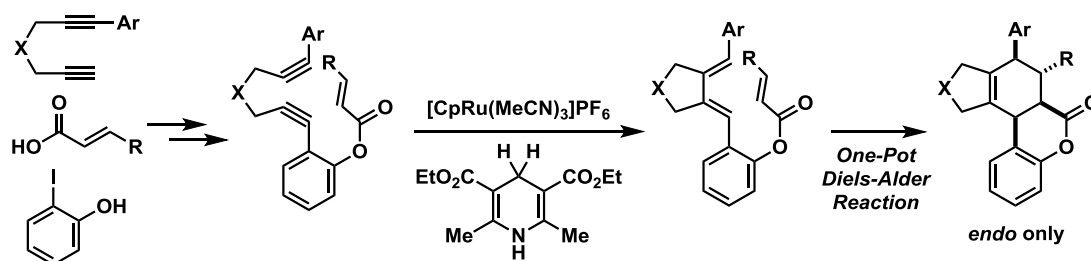
本博士論文研究では、ジインと[CpRu(MeCN)₃]PF₆ 触媒から形成されるルテナシクロペンタトリエンへの原子移動反応を鍵とする多環式化合物の合成法開発を行った。以下にその成果を総括する。

第一章では、Fischer 型および Schrock 型カルベン錯体それぞれの化学的性質、および有機合成への応用例について概説した。更に、アルキン二分子と Cp' Ru⁺ 触媒から形成されるルテナシクロペンタトリエンは両者のカルベン錯体の性質を併せ持つビスカルベン性を示すことを述べ、そのユニークな性質を活かすことで多環式複素環の新規合成法開発へと展開できることを述べた (Scheme 5-1)。



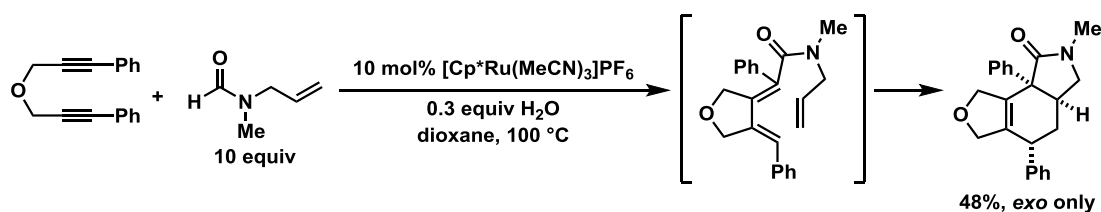
Scheme 5-1 ルテナシクロペンタトリエンのビスカルベン性を活用した触媒反応

第二章では、エンジンへの水素移動型還元環化反応によるエキソサイクリック 1,3-ジエンの形成に続く Diels-Alder タンデム反応の開発について述べた。本プロセスの開発以前にもジエンの水素移動型還元環化反応と Diels-Alder 反応をタンデム化した例は知られていたが、その例ではジエノフィルの水素化を抑制できない問題があった。一方、本研究では Diels-Alder 反応を分子内化する基質設計によりこの問題を解決できることを実証した世界初の例である。基質のエンジンはジエン、アクリル酸、フェノールから収束合成できるため多数の誘導体を容易に合成できることに加え、エキソジエン構造を含むトリエン中間体が剛直な骨格をもつため Diels-Alder 反応は *endo* 選択的に進行する (Scheme 5-2)。



Scheme 5-2 エンジンの水素移動還元環化/Diels-Alder タンデムプロセス

実際、本研究に続き [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ 触媒の存在下、*N*-アリルホルムアミドを用いるジエンのヒドロカルバモイル化環化/分子内 Diels-Alder タンデム反応が報告されているが、この例では *exo* 体の三環性ラクタムが選択的に得られている¹ (Scheme 5-3)。

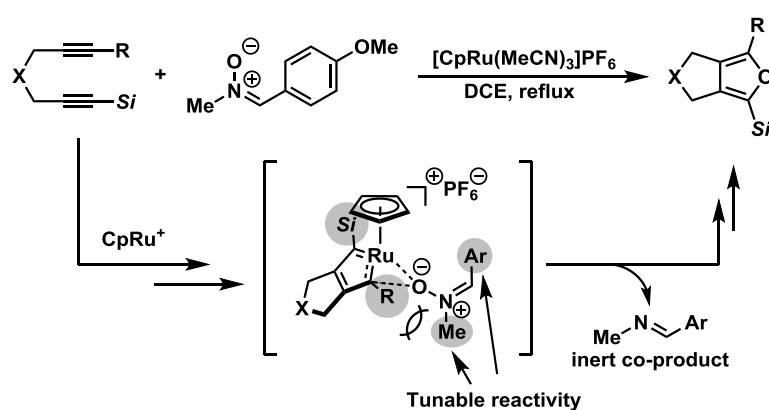


Scheme 5-3 ジエンのヒドロカルバモイル化環化/分子内 Diels-Alder タンデム反応

このように、ジエンのヒドロ官能基化環化/分子内 Diels-Alder 反応のタンデムプロセスは、反応系の設計次第でより多様な多環式化合物へと立体選択的かつ短工程でアクセスする手法として普及することが期待される。

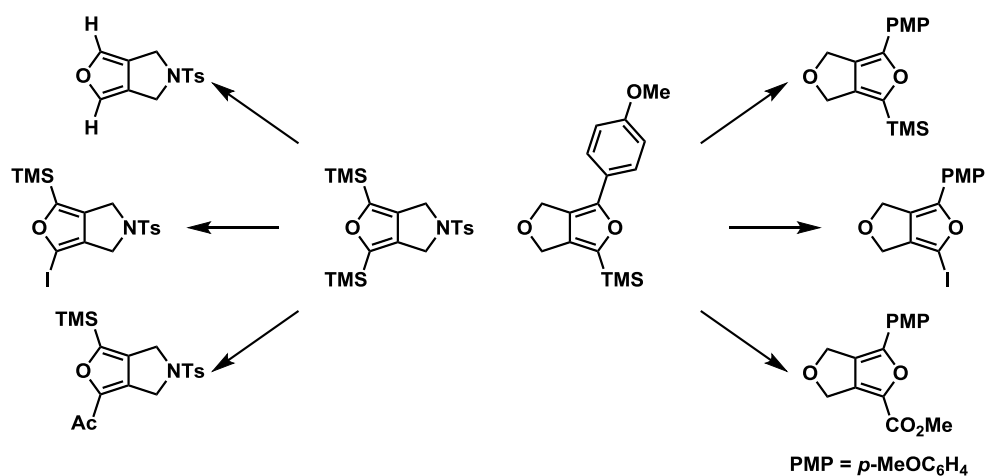
第三章では、ニトロンを酸素供与体とするシリルジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応により、2-シリルフランを触媒的に合成する新手法の開発について述べた。本反応の中間体であるシリル置換ルテナサイクルは、シリル基の嵩高さおよび α -カルバニオン安定化効果により反応性が大幅に低下している。そこで、ニトロンの窒素上置換基を嵩の小さいメチル基とすることで酸素移動の段階の立体反発を緩和し、電子供与性の

-アニシル基を導入することで酸素原子の求核性を高めることで、シリル置換ルテナサイクルへの酸素移動反応を実現した。また、共生成物のイミンが触媒反応を阻害しないことも本反応が円滑に進行する要因である (Scheme 5-4)。



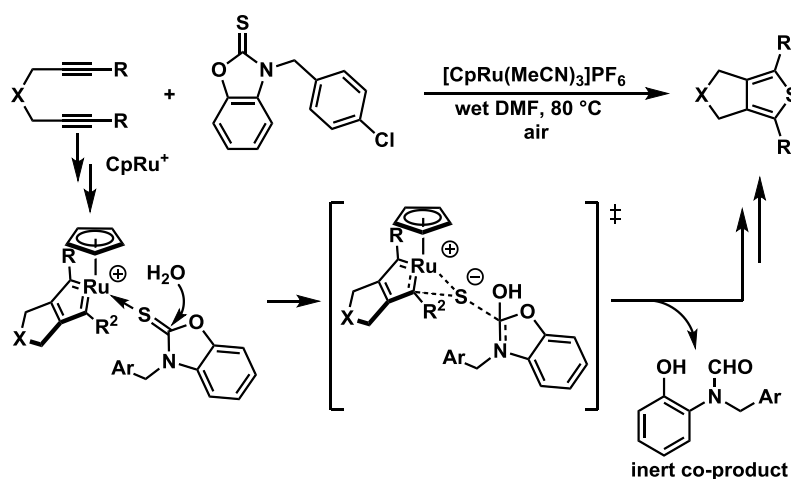
Scheme 5-4 シリルジインの酸素移動型[2+2+1]環化付加反応による2-シリルフランの合成

更に、得られた2-シリルフランのシリル基を足掛かりとする種々の変換反応を実施し、合成化学的に有用なアシルフランやヨードフランへの誘導体化も併せて検討した (Scheme 5-5)。



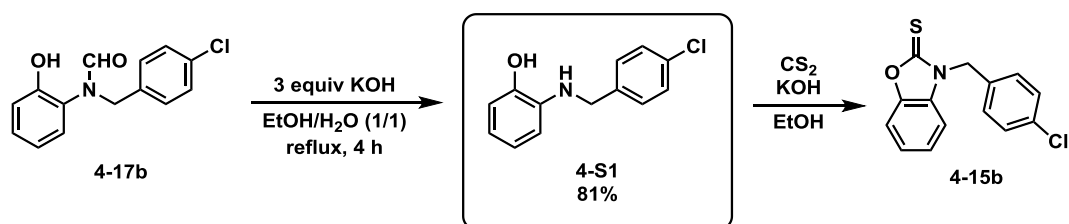
Scheme 5-5 2-シリルフランの誘導体化

第四章では、ベンゾオキサゾール-2-チオンとジインの硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応により、縮環チオフェンを触媒的に合成する新手法の開発について述べた。一般的に、有機硫黄化合物は金属触媒に強く配位するため、触媒反応の進行を妨げる。それ故、アルキンと硫黄化剤との[2+2+1]環化付加反応には、殆どの場合には化学量論量の金属試薬を用いる必要があった。一方で、本反応はルテナサイクル中間体に配位することで求電子的に活性化されたベンゾオキサゾール-2-チオンのチオカルボニル基に対し、水が求核攻撃することでルテナサイクルへの硫黄移動反応が促進される。また、共生成物のホルムアミドが触媒反応を阻害しないことも、本反応が円滑に進行する要因である (Scheme 5-6)。また、本反応は空气中で進行するため、簡便に実験を実施できるという利点を有する。



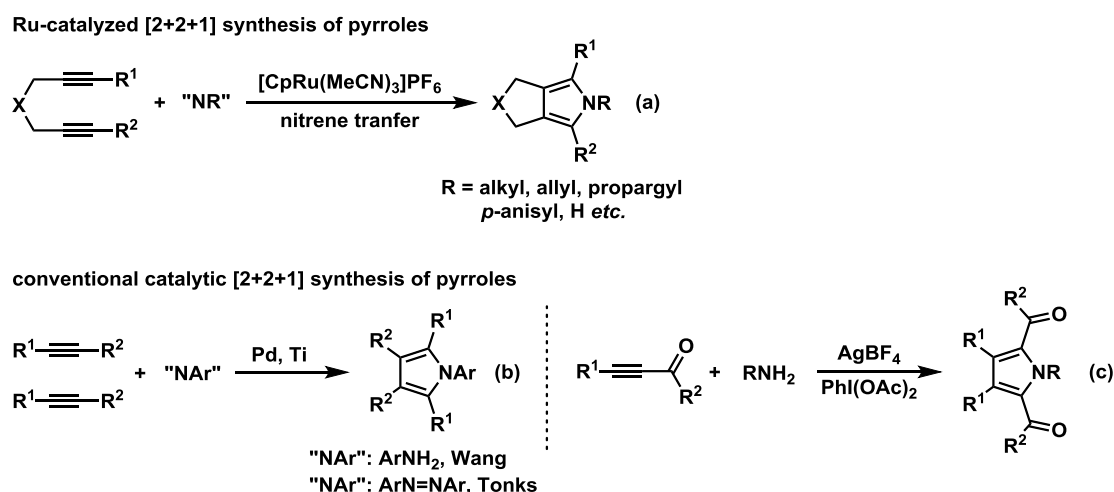
Scheme 5-6 ベンゾオキサゾール-2-チオンとジインの硫黄移動型[2+2+1]環化付加反応

更に、共生成物のホルムアミドは塩基性条件で脱ホルミル化され、ベンゾオキサゾール-2-チオンの中間体であるベンジルアミンへと変換できる (Scheme 5-7)。すなわち、共生成物を回収することで、硫黄供与体として再利用することが可能である。



Scheme 5-7 塩基性条件でのホルムアミドの脱ホルミル化

また、Cp^{*}Ru⁺触媒を用いるジインの原子移動型 [2+2+1]環化付加反応はシリルフランおよびチオフェンだけでなく、その他の様々な多置換ヘテロール合成にも応用できる可能性を秘めている。実際、筆者は適切なナイトレン等価体を用いることにより、ジインの窒素移動型[2+2+1]環化付加反応が進行し、縮環ピロールが高収率で合成できることを見出している (Scheme 5-8a)。特筆すべきことに、本手法は窒素上およびアルキン末端に幅広い官能基を導入することができる。従来の多置換ピロール合成法は、窒素上およびアルキン末端に導入できる置換基に大きな制限があった^{2, 3} (Scheme 5-8b, c)。これまでに述べてきた例からもわかる通り、本手法は従来法を凌ぐ幅広い基質一般性をもつ多置換ヘテロール合成法として普及することが期待できる。



Scheme 5-8 遷移金属触媒を用いる[2+2+1]環化付加反応による多置換ピロールの合成

以上の通り、本博士論文で述べた一連のカチオン性ルテニウム触媒を用いるジインの原子移動型環化反応は、様々なジインから環状化合物を中性条件で直接的に合成できる強力な手法である。今後これらの反応が有用分子の合成へと活用されていくことを望む。

第五章 参考文献

- ¹ S. Mori, M. Shibuya, Y. Yamamoto *Chem. Lett.* **2017**, 46, 207.
- ² (a) X. Chen, X. Li, N. Wang, J. Jin, P. Lu, Y. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4380. (b) Z. W. Gilbert, R. J. Hue, I. A. Tonks *Nat. Chem.* **2016**, 8, 63.
- ³ W. Liu, H. Jiang, L. Huang *Org. Lett.* **2010**, 12, 312.

投稿論文

報文

- [1] Y. Yamamoto, K. Matsui, M. Shibuya. “Tandem Ruthenium-Catalyzed Transfer – Hydrogenative Cyclization/Intramolecular Diels–Alder Reaction of Enediynes Affording Dihydrocoumarin – Fused Polycycles” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1806.
- [2] K. Matsui, M. Shibuya, Y. Yamamoto “Ruthenium – Catalyzed Transfer Oxygenative [2 + 2 + 1] Cycloaddition of Silyldiynes Using Nitrones as Adjustable Oxygen Atom Donors. Synthesis of Bicyclic 2-Silylfurans” *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6468.
- [3] K. Matsui, M. Shibuya, Y. Yamamoto “Catalytic [2+2+1] Synthesis of Fused Thiophenes Using Thiocarbonyls as Sulfur Donor” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15397.

参考論文

- [1] Y. Yamamoto, K. Matsui, M. Shibuya “A Combined Experimental and Computational Study on the Cycloisomerization of 2-Ethynylbiaryls Catalyzed by Dicationic Arene Ruthenium Complexes” *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7245.
- [2] K. Matsui, Y. Maegawa, M. Waki, S. Inagaki, Y. Yamamoto “Transfer Hydrogenation of Nitrogen Heterocycles Using a Recyclable Rhodium Catalyst Immobilized on Bipyridine-Periodic Mesoporous Organosilica” *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 534.

謝辞

本研究を行うにあたり、学部4年生から6年間もの間、研究テーマの立案から実験の実施、考察、論文執筆に至るまで終始御指導、御鞭撻を賜りました名古屋大学大学院創薬科学研究科 山本 芳彦 教授に心より感謝し、御礼申し上げます。また、多くの御指導ならびに有益なご助言をいただきました名古屋大学大学院創薬科学研究科 澁谷 正俊 講師ならびに安井 猛 助教授に深く感謝致します。先生方には研究に対する姿勢や考え方など、精神面においても様々な御教授いただいたことを併せて御礼申し上げます。

互いに研究を行い、多くの示唆を与えて頂いた川村 智祥氏， 黒原 崇氏， 藤田 将史氏ならびに山本研究室の諸氏にも感謝致します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました名古屋大学大学院創薬科学研究科 北村 雅人 教授ならびに名古屋大学大学院創薬科学研究科 横島 聡 教授に厚く御礼申し上げます。

新規化合物の質量分析に協力して下さいました名古屋大学物質科学国際研究センター化学測定機器室 尾山公一 博士に厚く御礼申し上げます。

最後に、博士課程進学への理解と共に様々な支援をいただき、研究生活を見守ってくださった家族に心より感謝し、御礼申し上げます。