

ニトリルをπ成分とする[2+2+1]型反応の開発と
roseophilin 合成への応用展開

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

創薬科学専攻

精密分子構築学研究室

学籍番号 1329012004

氏名 岩田 隆

主任指導教員名 稲垣 冬彦

目次

序論	1
本論	
第一章 ニトリルを π 成分とする[2+2+1]型反応の開発	
第一節 Pauson-Khand 型反応の概説	9
第二節 <i>o</i> -アレニルフェニルアセトニトリルを基質とする環化反応	13
第三節 反応機構の解明のための取り組み	17
第四節 基質の多様性と置換基効果の解明	21
第二章 Roseophilin 合成への応用展開	
第一節 Roseophilin の概説	29
第二節 逆合成解析	34
第三節 Roseophilin 合成の取り組み	35
結論	44
謝辞	46
参考文献	47
Experimental Section	50
NMR スペクトル	79

略語表

AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
acac	acetylacetone
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
"Bu	normal (primary) butyl
'Bu	<i>tert</i> -butyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMSO	dimethyl sulfoxide

dppb	1,3-bis(diphenylphosphino)butane
dppb	1,3-bis(diphenylphosphino)ethane
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
Et	ethyl
KHMDS	Potassium Bis(trimethylsilyl)amide
IPNBSH	<i>N</i> '-isopropylidene-2-nitrobenzenesulfonyl hydrazine
LDA	lithium diisopropylamide
Me	methyl
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
Me	methyl
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
<i>i</i> Pr	isopropyl
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsulyl

Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TMTU	tetramethylthiourea

序論

初めに

有機化合物として、核酸、ビタミン、補酵素、抗生物質、アルカロイドや糖類などの天然化合物をはじめ、医薬品、農薬、染料、感光剤、高分子や超分子など様々なものが知られているが、それらは炭素や酸素、窒素などの原子の組み合わせからなり、無限ともいえるバリエーションに富んだ構造をしている。それらの中には環状構造を分子内に持つものが多く、環内にヘテロ原子を取り込んだ複素環を基本骨格とするものも数多く知られている。

例えば、ベンゼン環とピロール環が縮環したインドール骨格 **1** を有する化合物は神経伝達物質や医薬品に散見され、様々な生理活性を示す(Figure 1)。L-トリプトファン **2** は必須アミノ酸として生命維持に不可欠であり、生体リズムの調整に関わるホルモンであるセロトニン **3** やメラトニン **4** の前駆体として知られている。インドール骨格を含む医薬品としては他に消炎鎮痛薬であるインドメタシン **5** や偏頭痛薬のスマトリプタン **6**、精神安定剤のレスセルピン **7** などが挙げられる。

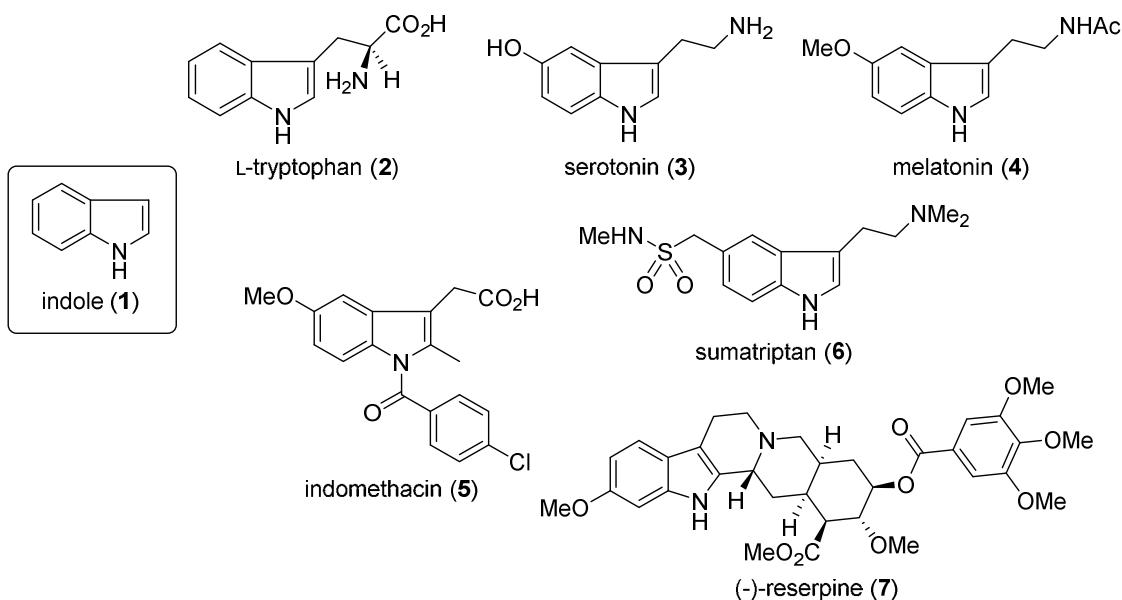


Figure 1

インドール化合物のいくつかを例にとって示した様に、複素環を有する化合物は人々の生活に密接に関わっているため、そのような環状構造を効率的に合成する手法は、天然物や医薬品の合成ツールとして重宝されており、現在もその改良法の開発が活発に研究されている。

最近の有機金属化学の発展は目覚ましいものがあり、それを活用した新規反応の開発やそれを応用した天然物の全合成が数多く報告されている。この様に、有機金属は、有機化

学の新たな可能性を引き出した。古典的有機化学では為し得なかった炭素—炭素結合を容易に形成させ、華麗に複雑な環状化合物をも合成することを可能にした。遷移金属化学と典型金属化学を合わせた「有機金属化学」は今や、その地位を不動のものにしたと言える。2005年にノーベル化学賞を受賞したオレフィンメタセシス¹や、2010年にノーベル化学賞の受賞対象となったカップリング反応（鈴木—宮浦反応²、根岸反応³、Heck 反応⁴）はその集大成と見なすことができよう (Figure 2)。

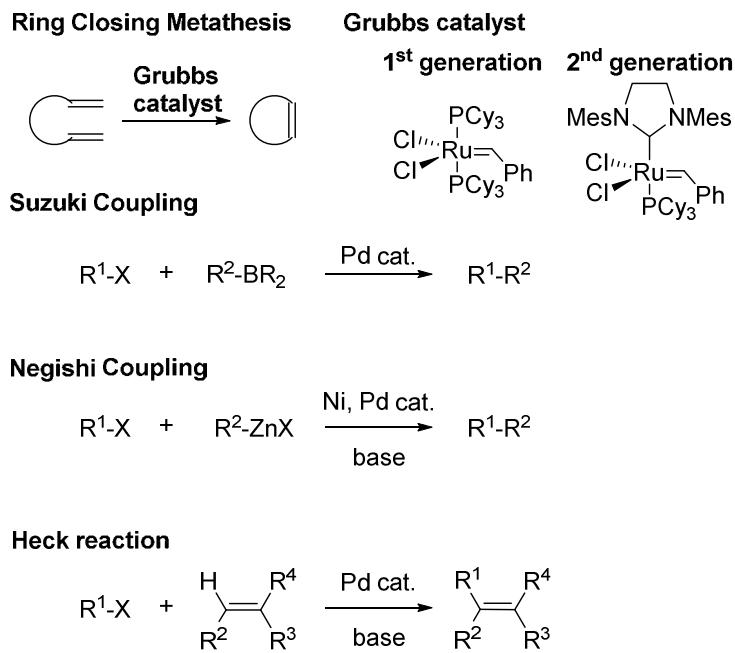


Figure 2

これらの反応は合成化学者に新しい選択肢を与えることとなった。古典的有機化学では為し得なかった新たな合成経路の提案が可能になると、それに伴い逆合成解析も多様に変化した。例えば、大員環マクロラクトンを持つ天然物の合成では、山口法⁵や向山—Corey 法⁶などのエステル化による大員環構築が主流であったが、今日ではグラブス触媒を用いた閉環メタセシスによる炭素—炭素結合形成も大員環構築の候補に挙がる。また、芳香族化合物の化学修飾は Friedel-Crafts 反応や S_NAr 反応等の求核置換反応が主であったが、パラジウム等の金属触媒を用いたクロスカップリングの登場により、官能基変換の自由度は格段に向上した。この様に、遷移金属を用いた新規反応の開発により、合成化学は大きく飛躍することとなった。これまでに多種多様の有益な金属触媒反応が開発されているが、その一例として以下に Pauson-Khand 反応を取り上げる。

Pauson-Khand(型)反応

Pauson-Khand 反応は、アルキン、アルケン、一酸化炭素の三成分を連結する環化反応として広く知られる反応である。例えば、アルキンとジコバルトオクタカルボニルから得られるアルキン-コバルト錯体 **9** と、二重結合成分 **8** を反応させると、形式的な[2+2+1]型環化

付加反応が進行して、対応するシクロペンテノン誘導体 **10** が得られる(Figure 3)。この反応は、1973 年に Pauson と Khand によって初めて報告された⁷ことからその名を冠されるに至った。発見当初は、ノルボルナジエンのような歪みのかかった高活性アルケンが必要であったことに加え、分子間反応故に生じる位置選択性の問題を制御することが困難で、合成化学的評価はさほど高くはなかった。

Pauson

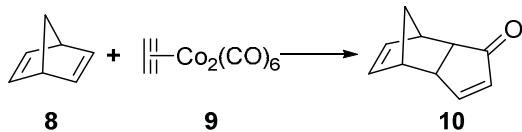


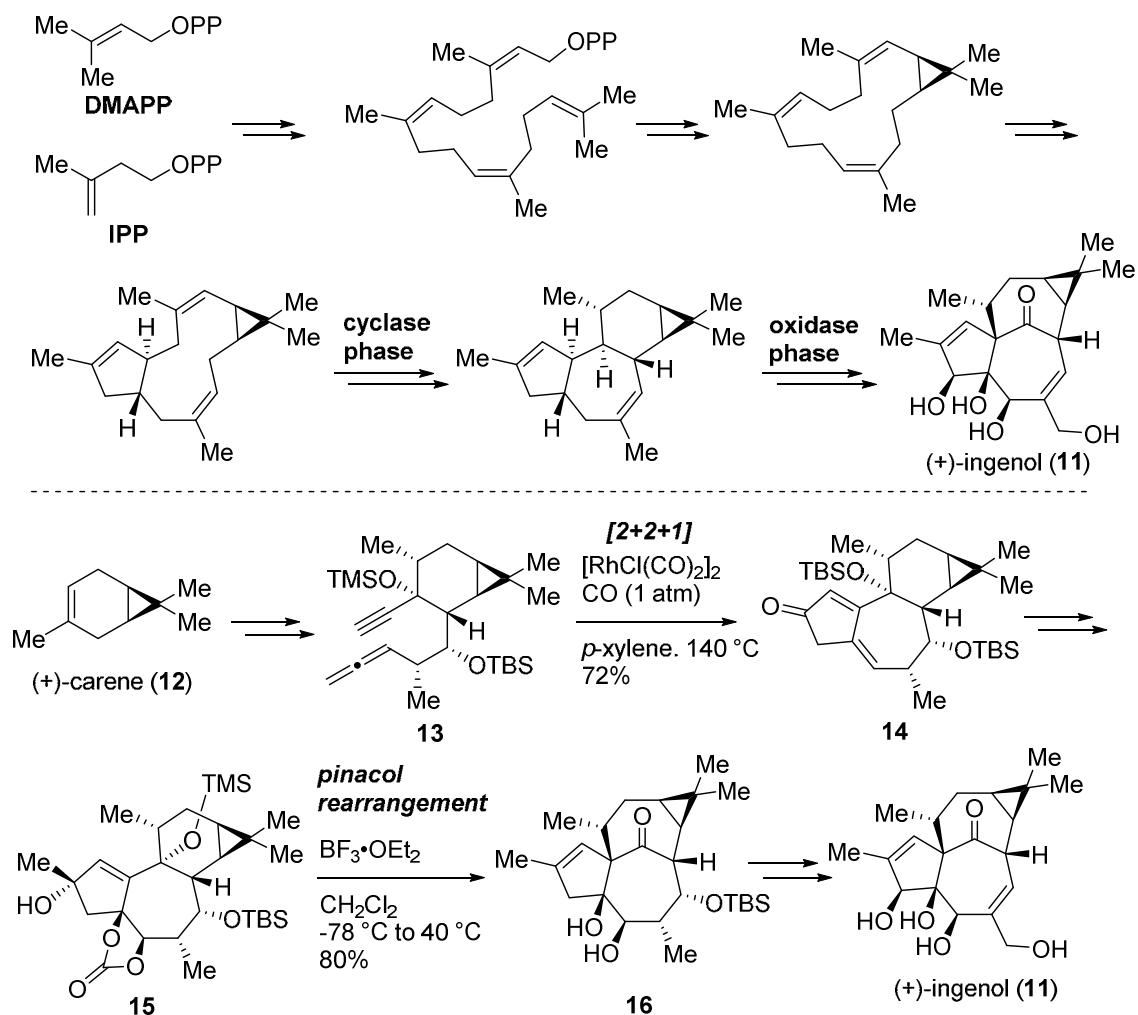
Figure 3

しかし、その後の改良によりアルキン、アルケン以外にも、アルデヒドやイミンなどのヘテロ原子を有するものや、アレン、カルボジイミド等の集積型多重結合成分も利用可能であることが明らかになるとともに、分子内反応に応用すれば直鎖状化合物から一挙に二つの環構造の構築が可能なことから、今日では双環性骨格構築の有用なツールとしてその名を轟かせている。尚、アルキン、アルケン、一酸化炭素以外の多重結合成分を用いた場合もしくはコバルト以外の遷移金属を用いた場合の[2+2+1]型環化付加反応を Pauson-Khand”型”反応と表記することにする。

Pauson-Khand 型反応を鍵反応とする全合成

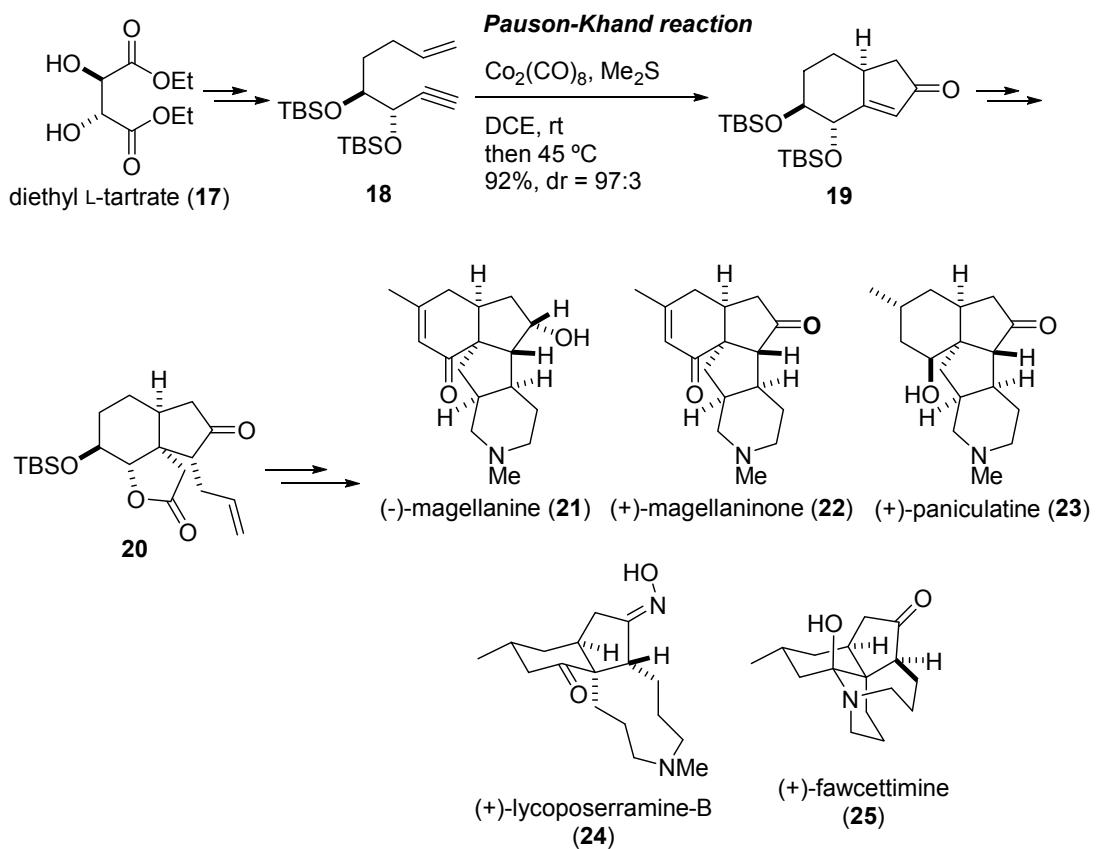
Pauson-Khand 型反応を用いた天然物合成の例を挙げる。

2013 年、Baran らは(+)-ingenol(**11**)の 14 工程での全合成を報告した⁸(Scheme 1)。(+)-Ingenol の全合成は Baran らの報告以前にも Winkler ら(2002)⁹、桑嶋ら(2003)¹⁰、Wood ら(2004)¹¹によって報告されていたが、いずれも 40 工程前後と多くの工程数を要していた。Baran らは、独自に生合成仮説を立案し、それに則った合成を行い、歪みを持った骨格をスマートに作り上げている。即ち、酵素反応による炭素–炭素結合の形成により主骨格を構築する経路(cyclase phase)と、それに続く酸素官能基化を行う経路(oxidase phase)を経るという考えに基づき、連続した 5-7-6 員環(**15**)を形成した後に転位反応を行い、僅か 10 工程で歪みのかかったビシクロ[4.4.1]骨格(**16**)へ導いた。その後の官能基化によって 14 工程で(+)-ingenol の全合成を達成している。この全合成の鍵である 5-7-6 員環骨格(**14**)は、アレニン体 **13** の[2+2+1]型反応によって一挙に構築されており、この超短工程合成の実現に大きく貢献している。尚、後述するが、アレニン体とロジウム触媒による Pauson-Khand 型反応を利用したビシクロ[5.3.0]誘導体の効率的合成法は著者の所属する研究室において初めて見出された。



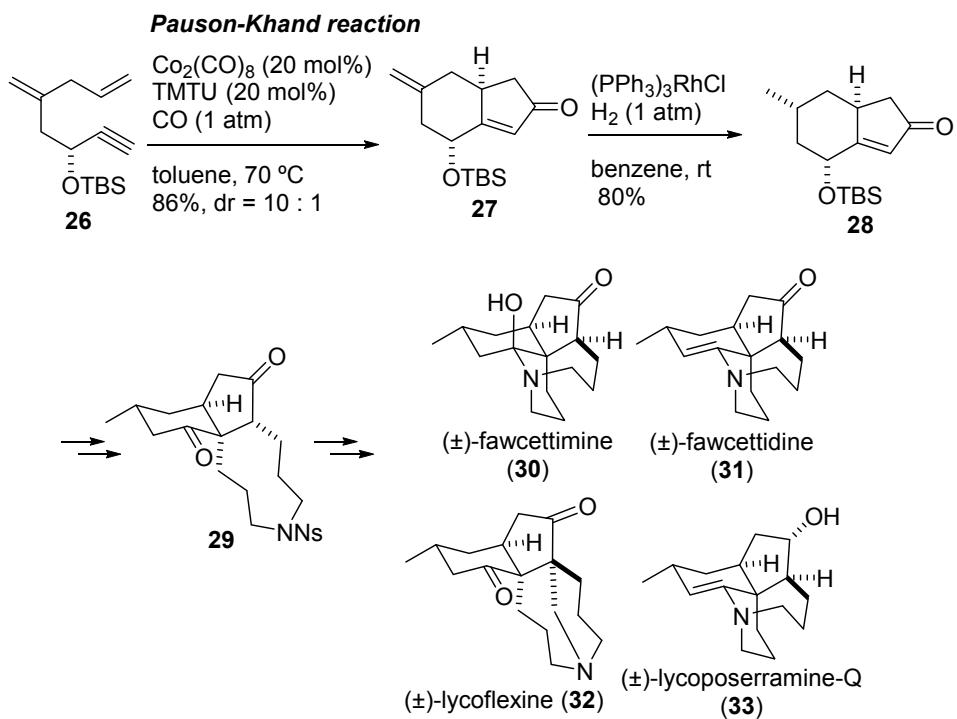
Scheme 1

また、著者の所属する研究室では、複数の多環性天然物の全合成に Pauson-Khand(型)反応を応用している。例えば、入手容易な L-酒石酸(17)より導いた光学活性エンイン体 18 を用いた Pauson-Khand 反応によりビシクロ[4.3.0]ノネノン体 19 を合成し、共通中間体 20 から 5 つの fawcettimine 型 lycopodium アルカロイド(21-25)の全合成を達成している¹²(Scheme 2)。



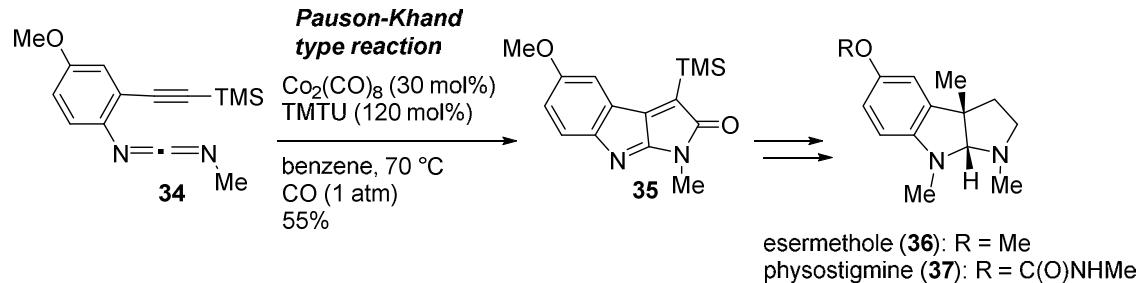
Scheme 2

その 6 年後、fawcettimine 型 lycopodium アルカロイド合成の改良法を報告した¹³。即ち、エンイン体 **26** を基質とした Pauson-Khand 反応によってジアステレオ選択的にビシクロ [4.3.0]骨格 **27** を構築した後、エキソメチレンを立体選択的に還元し、上記の方法では導入に多段階を要していた 15 位のメチル基を効率良く導入することに成功している。その後種々官能基変換と窒素原子の導入によって 4 種の lycopodium アルカロイド(**30-33**)の全合成を達成した(Scheme 3)。



Scheme 3

また、Pauson-Khand 型反応によって複素環を構築した合成例として、esermethole (36)の合成と、physostigmine (37)の形式合成を挙げる¹⁴。著者の所属する研究室では、アルキンーカルボジイミド体 34 をジコバルトオクタカルボニルと処理して esermethole (36) と physostigmine (37) の主骨格であるジアザビシクロ[3.3.0]環を構築している(Scheme 4)。



Scheme 4

ニトリルを多重結合成分とする[2+2+1]型反応の開発

以上の例の様に Pauson-Khand 反応は多環性骨格構築に力を発揮する。それ故、現在でも継続的に改良法が研究されているが、これまでに炭素-ヘテロ三重結合、すなわちニトリルを用いた分子内 Pauson-Khand 型反応は皆無であった。

この様な背景を踏まえ、著者はニトリルをπ成分とする Pauson-Khand 型反応の開発研究に取り掛かった。その結果、分子内にアレン及びニトリルを有する基質(38、40)を、一酸化炭素雰囲気下、 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と反応させると[2+2+1]型反応が進行し、良好な収率で環化体(39、41)を得られることを見出した。(Figure 4)。また、本反応の基質適応範囲を見極め、反応機構の考察も行ったので、その詳細について本論第一章で述べる。

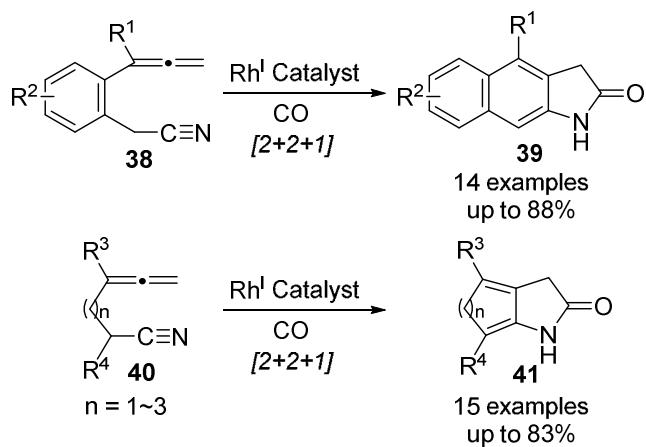


Figure 4

Roseophilin 合成への応用展開

上記の新規環化反応の開発により含窒素双環性骨格を効率よく構築する手法の開発に成功した。アザビシクロ[3.3.0]骨格を持つ興味深い化合物に roseophilin (**44**)がある¹⁵(Figure 5)。Roseophilin (**44**)はその構造中にアザビシクロ[3.3.0]骨格を含む 13 員環アンサ橋構造や共役するフラン環やピロール環を持つことが特徴として挙げられ、特定の腫瘍細胞に対して細胞毒性を有することが知られている化合物である。著者が開発した上述の反応を用いれば、これまでに合成が難しかったアザビシクロ[3.3.0]骨格 **43** を容易に構築できるのみならず、その化学修飾によって側鎖の導入や複素環構築に必要な官能基の導入が可能であるため、roseophilin (**44**)の全合成が可能であると考え、研究に着手した。

Roseophilin の全合成研究について本論第二章に詳細を記載する。

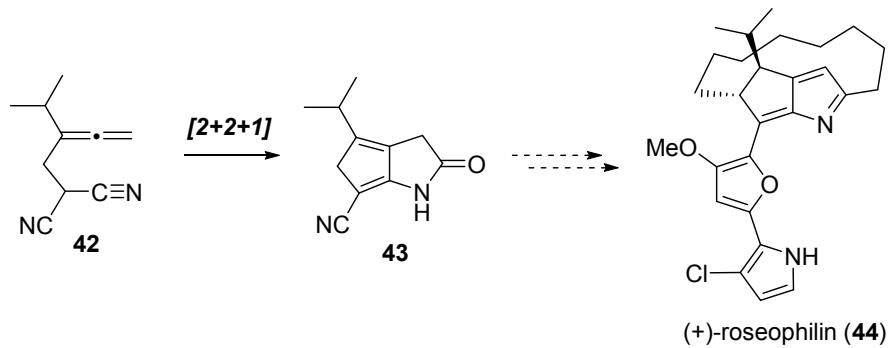


Figure 5

まとめ

以上の様に、複素環は、我々の生活に密に関係ある有機化合物を考える上で欠かせないものであり、その効率的構築法は重要な研究課題である。また、そのような複素環構造を有する化合物の合成法を開発することは、その生理活性や明確な構造を調査するために不可欠である。これらの背景を踏まえ、著者は次のように研究に取り組んだ。

第一章 ニトリルを π 成分とする[2+2+1]型反応の開発

第二章 Roseophilin 合成への応用展開

以下、得られた結果について順に詳細を述べていく。

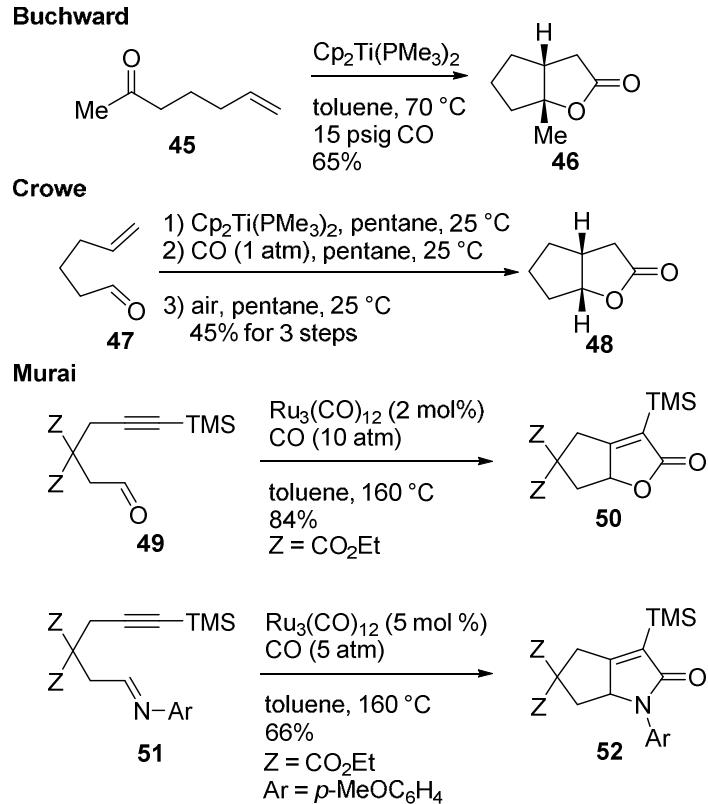
本論

第一章 ニトトリルを反応成分とする[2+2+1]型反応の開発

第一節 Pauson-Khand 型反応の概説

まず、著者が本研究を遂行するに至った経緯を説明するために多重結合成分別に[2+2+1]型環化反応を取り上げる。

1996年、Buchward ら及び Crowe らはそれぞれ独立して、ケトンまたはアルデヒドとアルケンを分子内に併せ持つ基質 **45**、**47** をチタン錯体と処理すると、対応する γ -ラクトン環 **46**、**48** が合成できることを見出した¹⁶(Scheme 5)。これらが、ヘテロ原子と炭素原子からなる多重結合を利用したヘテロ Pauson-Khand 型反応の最初の例である。その後、1998年に Murai らによってインーアルデヒド体 **49** を触媒量の $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ と処理すると、オキサ Pauson-Khand 型反応が進行して対応するラクタム環 **50** が生成することが報告された¹⁷。更に翌年 Murai らは、同様の手法がイミンにも適用可能であり、対応する γ -ラクタム環 **52** が構築できることを報告している。



Scheme 5

アレンは炭素－炭素二重結合が連続した 1,2-ジエン構造を有しており、両末端炭素が sp^2 混成で、中心炭素が sp 混成をなす (Figure 6)。アレンは各々の π 結合が直結する特異な構造を有することから、アルキン、アルケン、あるいは共役ジエンとは異なる挙動を示すことが様々な反応で見出されている。

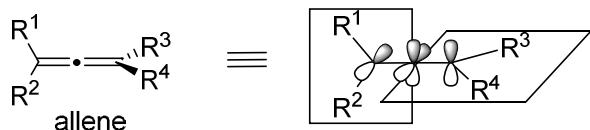
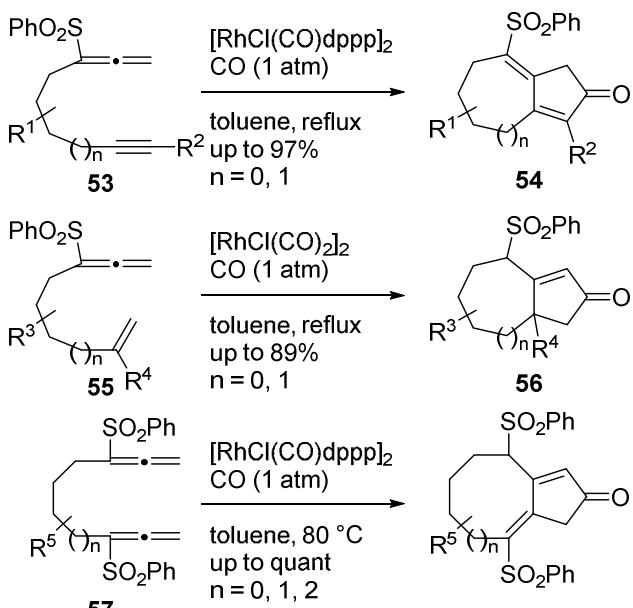


Figure 6

従来の分子内 Pauson-Khand 反応では、ビシクロ[3.3.0]誘導体やビシクロ[4.3.0]誘導体を合成することは可能であったが、環サイズの更に大きなビシクロ体の構築は困難であった。しかしながら、著者の所属する研究室では、アルケンの代わりにアレンを用いたアレンー-アルキン体 **53**(n = 0, 1)の Rh(I)触媒分子内 Pauson-Khand 型反応により、ビシクロ[5.3.0]骨格 **54**(n = 1)が効率的に構築可能であることを報告している¹⁸。また、アルキンをアレンに変更したアレンー-アルケン体 **55**を用いた場合も良好に反応が進行し、ビシクロ[4.3.0]骨格 **56**(n = 0)やビシクロ[5.3.0]骨格 **56**(n = 1)が得られることも見出している¹⁹。更に、両多重結合成分をアレンに置き換えたビスアレン体 **57**の分子内 Pauson-Khand 型反応では、環サイズのより大きなビシクロ[6.3.0]骨格 **58** (n = 1)の構築が可能となり、最大でビシクロ[7.3.0]骨格 **58** (n = 2)も合成できることを報告した²⁰(Scheme 6)。これらの研究成果は、分子内 Pauson-Khand 型反応において、アレンが高活性で利用価値の高い反応成分として働くことを強く示すものである。

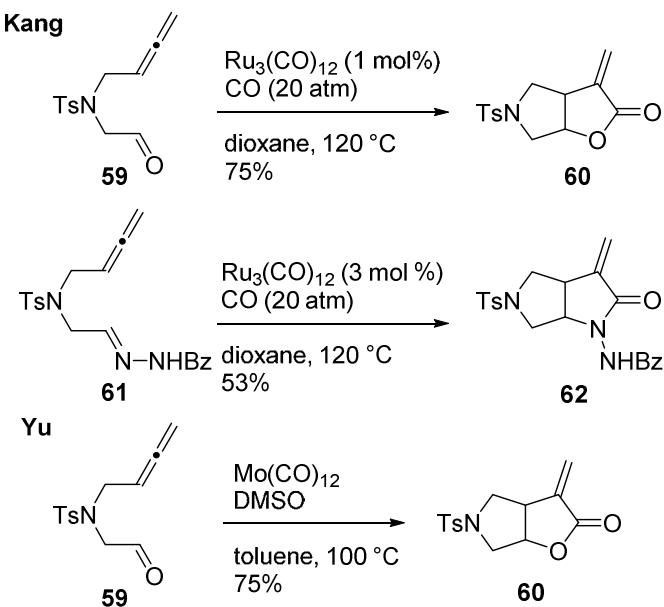
Mukai



dppp = 1,3-bis(diphenylphosphino)propane

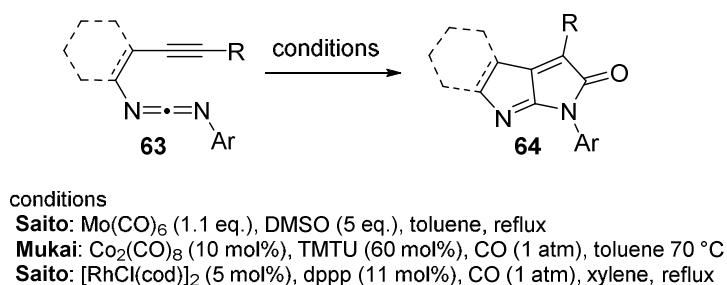
Scheme 6

アレンとヘテロ-炭素多重結合を利用した、分子内ヘテロ Pauson-Khand 型反応も知られている。Kang らは、アレン-アルデヒド体 **59** やアレン-イミン体 **61** をジオキサン中で触媒量の $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ と共に、20 気圧の一酸化炭素下で加熱したところ、アレンの内側の二重結合が選択的に反応して、対応する γ -ブチロラクトン体 **60** 及び γ -ブチロラクタム体 **62** が得られたことを報告している²¹(Scheme 7)。また、Yu らは化学量論量の $\text{Mo}(\text{CO})_6$ を利用した同様の反応を報告した²²。



Scheme 7

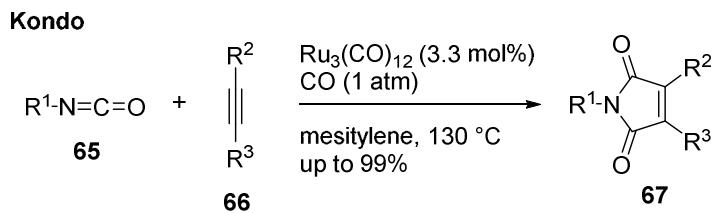
アレンの炭素原子をヘテロ原子に置き換えたヘテロクムレンは、アレンと等電子構造を有しており、アレン同様、Pauson-Khand 型反応に利用されている。Saito らは、アルキン-カルボジイミド体 **63** を化学量論量の $\text{Mo}(\text{CO})_6$ と DMSO 存在下、トルエン中加熱還流すると、目的の閉環体 **64** が中～高収率で得られたことを報告している²³(Scheme 8)。また、著者の所属する研究室では、触媒量の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と TMTU を用いる条件でも反応が進行することを見出した^{14,24}。その後、Rh(I)触媒を用いた同様の反応が、Saito らによって報告された²⁵。



Scheme 8

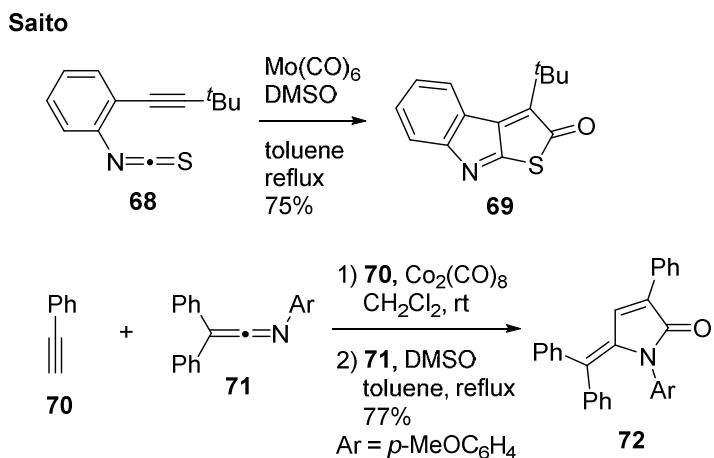
Kondo らは、イソシアナート体 **65** とアルキン体 **66** を一酸化炭素雰囲気下 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ と加熱すると、分子内の Pauson-Khand 型反応が進行し、環化体 **67** が高収率で得られることを報

告している²⁶(Scheme 9)。



Scheme 9

その他のヘテロクムレンを用いた例として、イソチオシアナートやケテンイミンを反応成分とする分子内 Pauson-Khand 型反応が Saito らによって報告されており、それぞれ対応するチエノ[2.3-b]インドール-2-オン体 **69** 及び、 γ -ラクタム体 **72** が良好な収率で得られる²⁷(Scheme 10)。

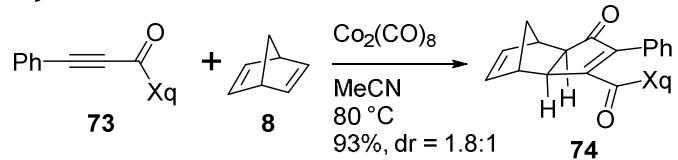


Scheme 10

このように近年、ヘテロ Pauson-Khand 型反応に関する研究の発展には目覚ましいものがあり、これらの報告は、Hegedus 著の「Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules²⁸」や Torres 著の「The Pauson-Khand Reaction²⁹」にも紹介されている。

これまでの報告例から、様々な炭素—ヘテロ二重結合が、分子内 Pauson-Khand 型反応に利用可能であることが分かる。しかしながら、炭素—ヘテロ三重結合、すなわちニトリルを用いた分子内 Pauson-Khand 型反応は皆無であった。以下に、ニトリルが本反応においていかに不活性であるかの例を挙げる。アセトニトリルを溶媒に、アルキン **73** と 10 当量のノルボルナジエンを $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理すると、シクロペンテノン誘導体 **74** が収率よく得られるが、アセトニトリルのニトリル部分が反応に関与した成績体は全く得られない。この反応に限らず、アセトニトリルは、Pauson-Khand 反応の代表的な溶媒として広く使用されていることから、ニトリルが従来の Pauson-Khand 反応において不活性であることが明白である³⁰(Scheme 11)。

Moyano

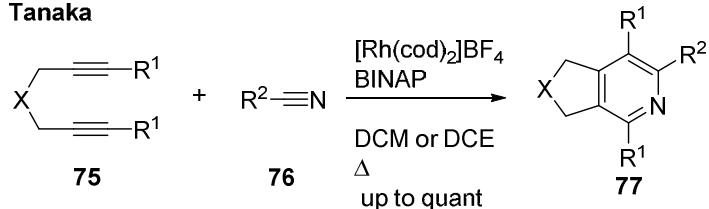


Xq = chiral oxazolidin-2-ones

Scheme 11

しかしながら、ニトリルの π 成分を反応成分として活用する金属触媒反応が報告されている。例えば、ジイン体**75**とニトリル体**76**をカチオン性Rh(I)触媒と処理すると[2+2+2]型環化付加反応が進行し、対応するピリジン誘導体**77**が効率よく生成する³¹(Figure 12)。このことは、適切な遷移金属種や条件、基質を選択できればニトリルを反応成分として十分利用可能であることを示唆するものと解釈できる。

Tanaka

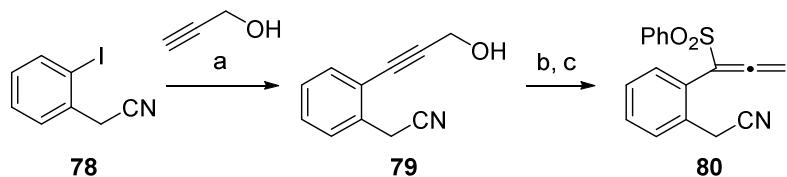


Scheme 12

これらの背景を踏まえ、著者はニトリルを反応成分とするPauson-Khand型反応の開発を目的とし、本研究を行なうこととした。以下に得られた成果について順を追って述べる。

第二節 σ アレニルフェニルアセトニトリルを基質とする環化反応

集積型二重結合であるアレンがPauson-Khand型反応に高活性であるという知見を踏まえ、分子内にアレン及びニトリルを有する基質を設計し、環化反応を検討することとした。基質となるアレンニトリル体**80**は以下の方法で合成した(Scheme 13)。即ち、 σ ヨードフェニルアセトニトリルとプロパルギルアルコールを蘭頭条件によりカップリングさせてアルコール体**79**とし、続いてベンゼンスルフィニルクロライドと反応させてスルフィン酸エステルとした後、ロジウム触媒存在下の[2,3]-シグマトロピー転位によりスルホニルアレン体**80**へ導いた。

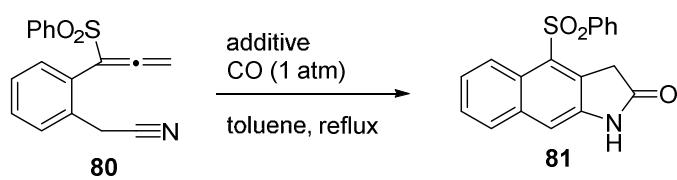


reaction conditions: a) Pd(PPh₃)₄Cl₂, CuI, Et₃N, rt, quant;
 b) PhS(O)Cl, ⁱPr₂NEt, THF, -78 °C;
 c) 10 mol% [RhCl(CO)₂]₂, toluene, 50 °C, 27% for 2 steps

Scheme 13

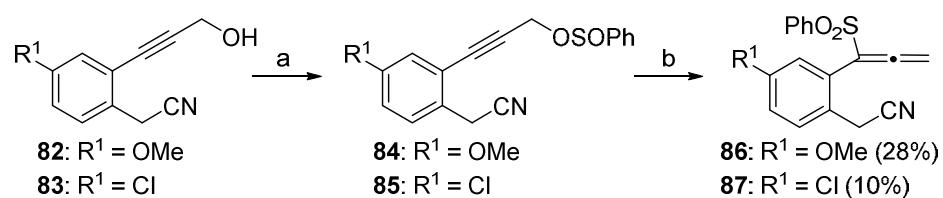
以上の様にして合成したアレン—ニトリル体 **80** を基質として、[2+2+1]型環化反応の触媒探索を行った(Table 1)。まず、アレン—ニトリル体 **80** を $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ と一酸化炭素雰囲気下トルエン中加熱還流する条件に付したところ、複雑な混合物を得る結果になった(entry 1)。また、触媒を $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ に変更した際にも目的の環化体は得られなかった(entry 2)。続いて、 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ を触媒として反応させたところ、目的とする[2+2+1]型反応が進行し、ベンツ[f]オキシインドール体 **81** が 60% の収率で得られた(entry 3)。次に触媒量を 20 mol% に増やして反応を行ったところ、収率は 74% に改善した(entry 4)。最後に 5 mol% に触媒量を減じて検討したところ、収率 24% と大きく低下した(entry 5)。20 mol% の触媒を用いたときには若干の収率の向上が見られたが、20 mol% は触媒量として多いため、10 mol% を最適条件として以降の検討を行うこととした。

Table 1: Optimization of Rh mediated [2+2+1] cycloaddition

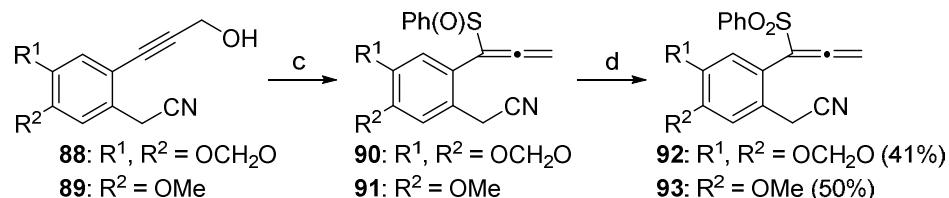


entry	additive (mol%)	yield (%)
1	$[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ (10)	complex mixture
2	$\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (10)	complex mixture
3	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ (10)	60
4	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ (20)	74
5	$[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ (5)	28

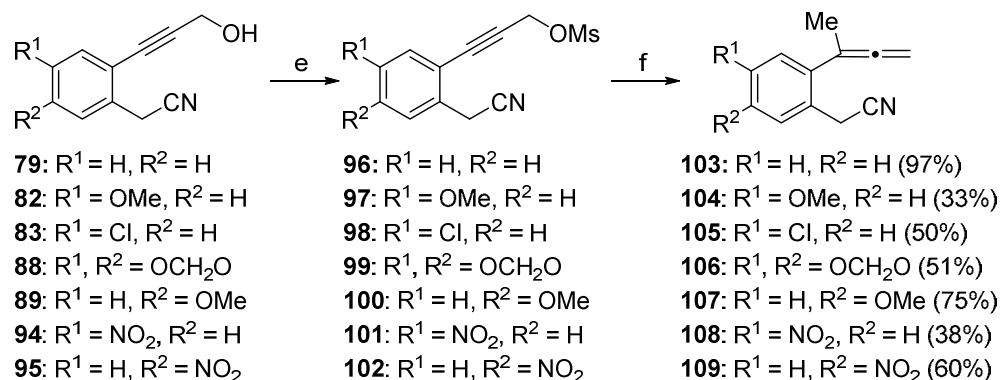
目的の[2+2+1]型環化反応が進行する条件を見出せたので、次に、芳香環上あるいはアレン上の置換基効果を調べる検討を行った。環化反応に用いる基質は以下の経路で合成した(Scheme 14)。アレン上にスルホニル基を有する基質 **86**、**87** は対応するアルコール体 **82**、**83** から、スルフィン酸エステル **84**、**85** を経由する転位反応によって合成した。また、スルホニルアレン体 **92**、**93** はスルフェン酸エステルの転位の後、酸化反応を行って誘導した。一方、アレン上にメチル基を有する基質 **103-111** は対応するアルコール体をメシル化した後、メチルクプラーートと処理して合成した。また、一置換アレン体 **110** はアルコール体 **79** を IPNBSH と処理する Movassaghi らの手法³² に従って合成した。



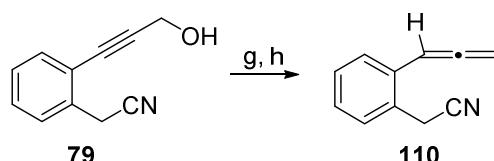
reaction conditions: a) PhS(O)Cl, *i*Pr₂NEt, THF, -78 °C; b) 10% [RhCl(CO)₂]₂, toluene, 50 °C



reaction conditions: c) PhSCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; d) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C



reaction conditions: e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; f) MeLi, CuCN, LiCl, THF, -78 °C



reaction conditions: g) IPNBSH, PPh₃, DEAD, THF, 0 °C to rt; h) TFE / H₂O (1/1), rt, 79%

Scheme 14

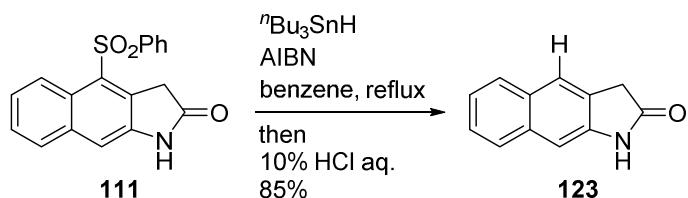
合成した各種アレン—ニトリル体 **80**、**86**、**87**、**92**、**93**、**103-110** を用いて[2+2+1]型環化反応を行い、置換基の影響を調べた(Table 2)。まず、アレン上にスルホニル基を有する基質のベンゼン環上にメトキシ基やクロロ基、メチレンジオキシ基を導入し、反応を行った。Entry 1 の結果は先に得られた結果である。シアノメチル基のパラ位にメトキシ基を持つ基質 **86** を用いたところ、収率は 79% に向上した(entry 2)。クロロ基を有する基質においても同様に 54% の収率で反応が進行した(entry 3)。一方、メチレンジオキシ基を有する基質 **92** やアレンのパラ位にメトキシ基を持つ基質 **93** を用いた検討では、それぞれ収率 37%、26% と収率の低下が見られた(entries 4,5)。

続いて、アレン上にメチル基を有する基質を用い、[2+2+1]反応を行った。まず、ベンゼン環上に置換基を待たない基質 **103** では 88% と良好な収率で環化体 **116** が得られた(entry 6)。同様に、シアノメチル基のパラ位にメトキシ基やクロロ基を導入した基質 **104**、**105** を用いたところ類似の反応性を示し、65%、62% の収率で反応が進行した(entry 7,8)。また、メチレンジオキシ基を有する基質 **106** やアレンのパラ位にメトキシ基を持つ基質 **107** を用いた場合においても遜色ない収率で目的の環化体 **119**、**120** が得られた(entries 9,10)。一方、電子求引性基であるニトロ基が置換した基質 **108**、**109** を用いたところ、反応はそれぞれ 30 分で終結し、良好な収率で環化体 **121**、**122** を与えた(entries 11,12)。最後に、一置換アレン体 **110** を用いて環化反応を検討したが、目的の反応は進行するものの低収率に留まった(entry 13)。

Table 2: substituent effect on aromatic ring or allene of nitriles

entry	substrate	R ₁	R ₂	R ₃	time (h)	yield (%)
1	80	SO ₂ Ph	H	H	1	111 : 60
2	86	SO ₂ Ph	OMe	H	4	112 : 79
3	87	SO ₂ Ph	Cl	H	3	113 : 54
4	92	SO ₂ Ph	—OCH ₂ O—		3	114 : 37
5	93	SO ₂ Ph	H	OMe	5	115 : 26
6	103	Me	H	H	1.5	116 : 88
7	104	Me	OMe	H	5	117 : 65
8	105	Me	Cl	H	3	118 : 62
9	106	Me	—OCH ₂ O—		4	119 : 79
10	107	Me	H	OMe	2	120 : 66
11	108	Me	NO ₂	H	0.5	121 : 72
12	109	Me	H	NO ₂	0.5	122 : 80
13	110	H	H	H	0.5	123 : 15

一置換アレン体を用いた際には低収率に留まったが、環化成績体 **111** のスルホニル基はラジカル条件で除去することが可能である。事実、**111** をトリプチルスズ、AIBN と反応させた後、塩酸と処理して脱スルホン体 **123** へ 85% で誘導した。よって、本環化反応においてスルホニル基は水素の等価体と見なすことが出来る(Scheme 15)。



Scheme 15

第三節 反応機構解明のための取り組み

アレン—ニトリル体を利用した分子内 Pauson-Khand 型反応では、以下の二つの機構が考えられる(Figure 7)。一つ目は、アレンの外側二重結合及びニトリルがロジウムに酸化的付加してローダサイクル **i** を形成した後に、一酸化炭素の挿入、還元的脱離を経て最後に芳香化によって生成物となる経路 (route A) である。二つ目は、ニトリルがケテンイミン **ii** へ異性化した後に、ロジウムへの酸化的付加による中間体 **iii** の形成と、それに続く一酸化炭素挿入及び還元的脱離により生成物が得られる経路(route B)である。後者の経路では、中間体 **ii** の共役トリエン部の 6π 電子環状反応が進行し、アザナフトキノジメタン **iv** が形成された後、ロジウムへの酸化的付加が進行して中間体 **iii** が形成される機構も考えられる。

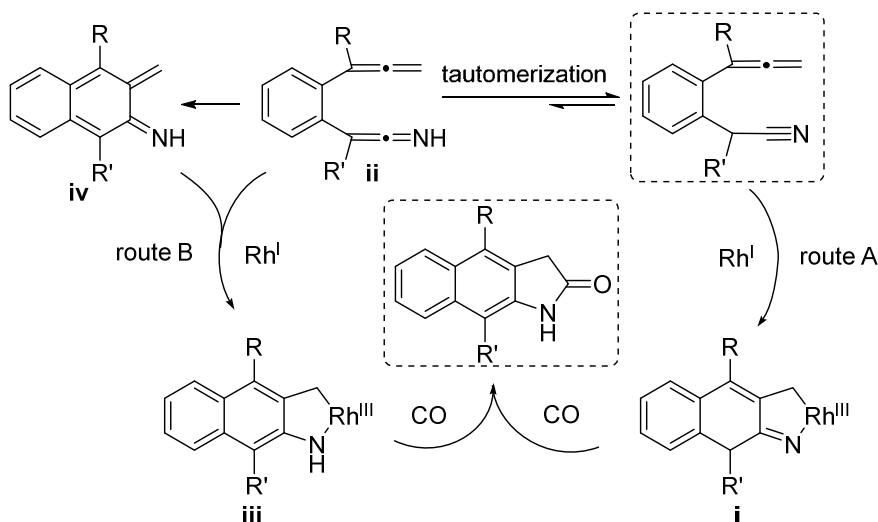
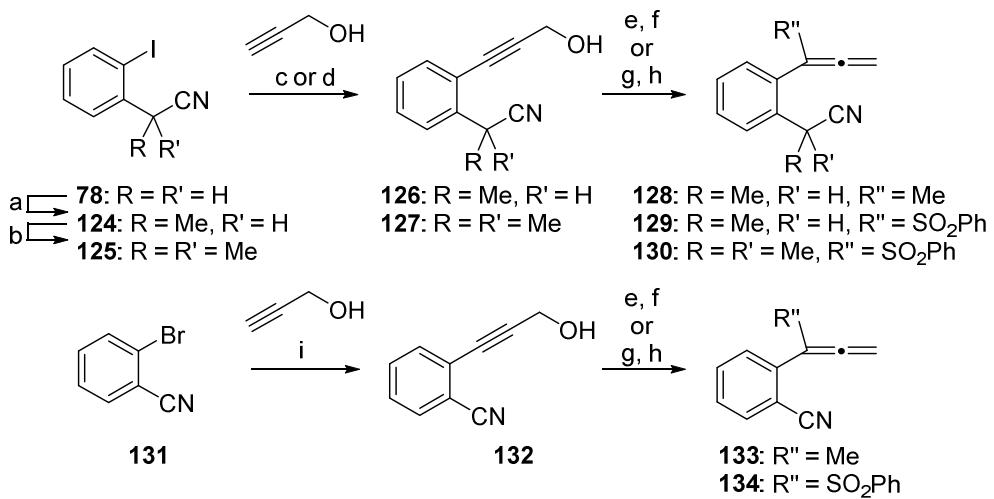


Figure 7

ニトリルの α 位に置換基を導入して、ケテンイミンへの異性化が制限された基質を用いれば、より詳細な機構の解明ができると思われる。そこで、著者はまず、ニトリルの α 位に種々の置換基を導入した基質を設計し、Pauson-Khand 型反応が進行するか否かを検討することとした。基質となるアレン—ニトリル体は以下の様に合成した (Scheme 16)。はじめに、市販の *o*-ヨードフェニルアセトニトリル **78** を水酸化ナトリウム、ヨウ化メチルと処理し、ニトリルの α 位にメチル基が一つ導入された **124** を合成した。続いて、モノメチル体 **124** を LDA、ヨウ化メチルと処理してジメチル体 **125** へ導いた。*o*-ヨードフェニルアセトニトリル体 **124**、**125** をプロパルギルアルコールとの蘭頭反応に付して **126**、**127** へ誘導した。アルコール体 **126** をメシリ化体へ変換後、有機銅アート試薬との S_N2' 型の反応によってメチルアレン体 **128** を合成した。また、アルコール体 **126** 及び **127** をスルフィン酸エステル体へ誘導した後に、ヘキサフルオロアンチモン酸銀と処理して $^{33}[2,3]$ -シグマトロピ一転位を行なせ、スルホニルアレン体 **129** 及び **130** を合成した。一方、市販の *o*-ブロモベンジニトリル(**131**)を出発物質として、蘭頭反応により **132** を合成後、**126**、**127** から **128~130** を合成した際に用いた手法により、メチルアレン体 **133**、スルホニルアレン体 **134** をそれぞれ

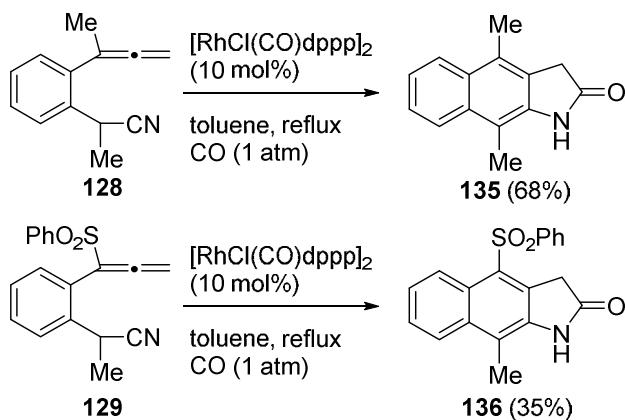
合成した。



reaction conditions: a) MeI, NaOH aq., DMSO, 45 °C, 124 (75%); b) MeI, LDA, THF, -78 °C, 125 (95%); c) Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N, CuI, THF, rt, 126 (91%, from 124); d) Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N, CuI, THF, reflux, 127 (54%, from 125); e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; f) MeLi, CuCN, LiCl, THF, -78 °C, 128 (81% from 126), 133 (79% from 132); g) PhS(O)Cl, iPr₂NEt, THF, -78 °C; h) AgSbF₆, MeNO₂, 60 °C, 129 (83% from 126), 130 (63% from 127), 134 (93% from 132); i) Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N, CuI, rt, 32 (87%).

Scheme 16

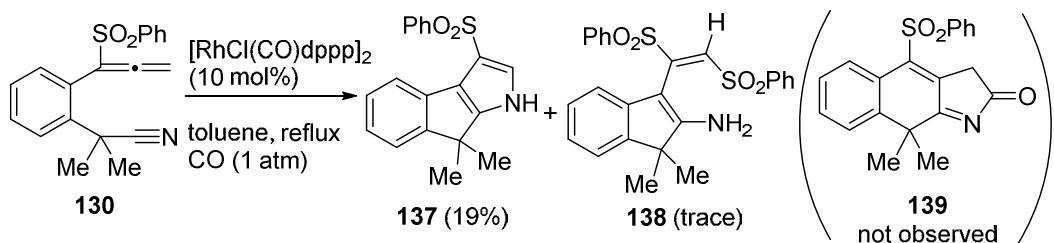
以上の様にして合成したアレン—ニトリル体を基質として Pauson-Khand 型反応の検討を行った。まず、ニトリルの α 位に一つメチル基を導入したアレン—ニトリル 128 及び 129 を、10 mol% の [RhCl(CO)dppp]₂ と一酸化炭素雰囲気下、トルエン中加熱還流したところ、それぞれ所望の反応が進行し、閉環体 135、136 が 68%、35% の収率で得られた(Scheme 17)。



Scheme 17

一方、ニトリルの α 位に二つのメチル基を導入した基質 130 を用いて Pauson-Khand 型反応の検討を行ったところ、目的の[2+2+1]型成績体 139 は全く得られず、代わりにピロール環を有する三環性化合物 137 が 19% の収率で生成した。また、スルホニル基を二つ持つ 138 も痕跡量得られた(Scheme 18)。ニトリルがケテンイミンへ異性化するために必要な α 位の水素原子を持ち合せていない 130 では、Pauson-Khand 型反応が進行しなかったことから、

反応は route B を経由していると推測できる。尚、目的の反応の代わりに、少量ながら **137**、**138** が得られたことから、これらの生成物が得られる機構を調べるために、以下のような検討を行った。



Scheme 18

スルホニルアレンのアレン中心は求核攻撃を受けやすく、求核剤と反応して容易にアリルアニオンを生じることが知られている。そこで、Padwa ら³⁴や Ruano らの報告³⁵を参考に、アレン体 **130** を PhSO_2Na と 15-crown-5 の存在下トルエン中室温で処理して、反応を追跡したところ、まず **138** が生成することを TLC 上で確認した。次に反応温度を還流まで上昇させたところ、三環性化合物 **137** が 34% の収率で得られた(Figure 8)。よって、この反応の機構を以下のように考えた。まず求核剤(SO_2Ph)がアレン中心に攻撃し、アリルアニオン **i** を生じる。次に、生じたアニオンがニトリルの炭素へ求核攻撃してイミニウムアニオン **ii** が生成する。その後、反応中間体 **ii** のスルホニル基の 1,3-転位によって中間体 **iii** が生成し、プロトン化と異性化によって **138** が生成する。一方加熱を行なうと、中間体 **iii** からスルホニル基の脱離を伴う環化が進行し、**137** が生成したものと思われる。また、中間体 **ii** 及び **138** から **137** が生成する経路も否定できない。Scheme 18 の反応条件では、配位子の DPPP が最初の求核剤としてアレン中心を攻撃して、反応が開始したものと考えることもできる。

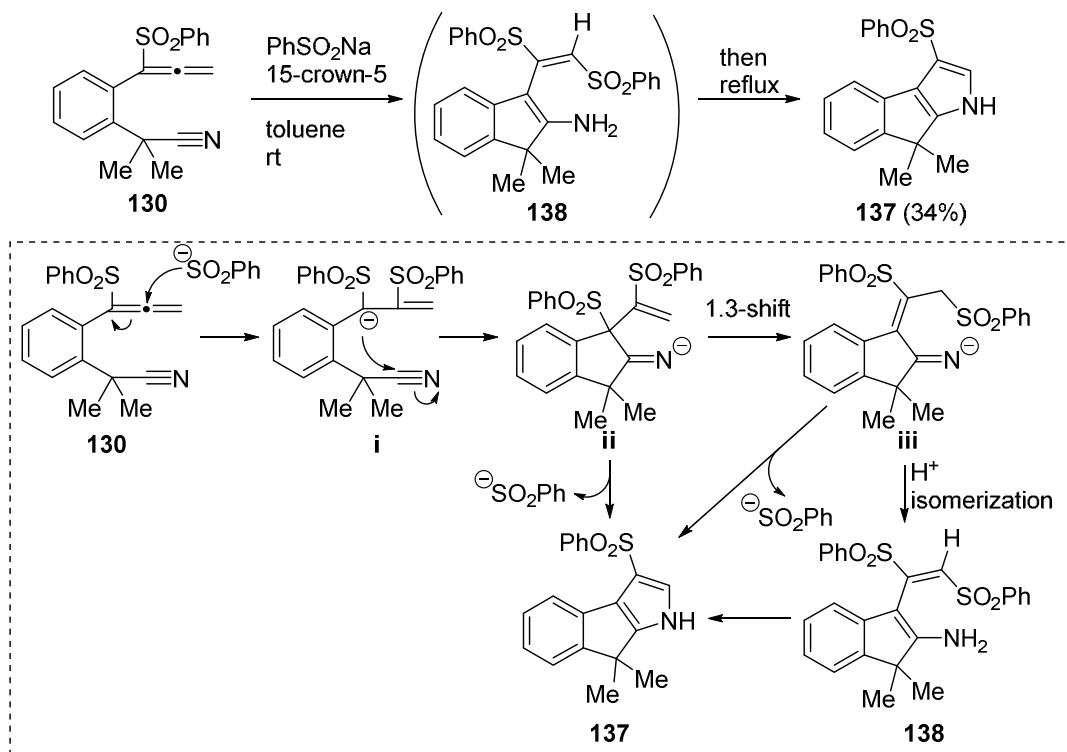
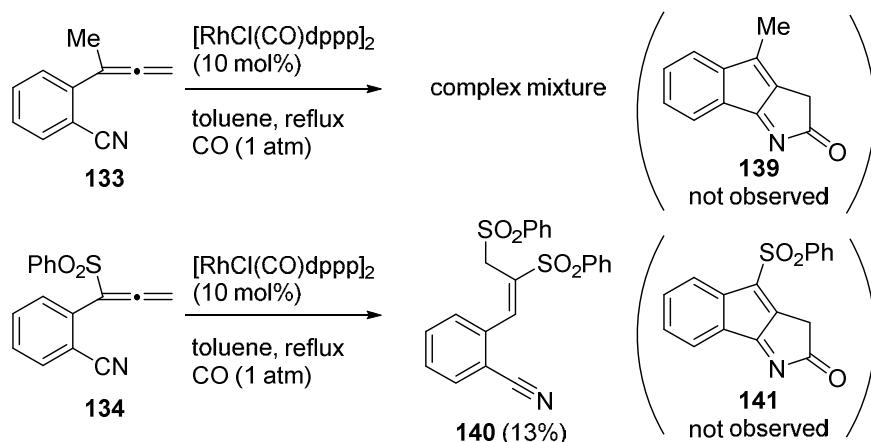


Figure 8

次に、130と同様にニトリルの α 位に水素原子を持たない、ベンゼン環上に直接シアノ基が結合したアレンニトトリル体133及び134を用い、Pauson-Khand型反応の検討を行った(Scheme 19)。いずれも、ニトリルからケテンイミンへの異性化が起こりえない基質である。まず、メチルアレン体133をこれまでと同様の条件に付したところ、目的の環化体139は得られず、複雑な混合物を与えた。また、スルホニルアレン体134を用いた場合にもPauson-Khand型反応は進行せず、スルホニル基を二つ持つ化合物140が少量生成するのみであった。



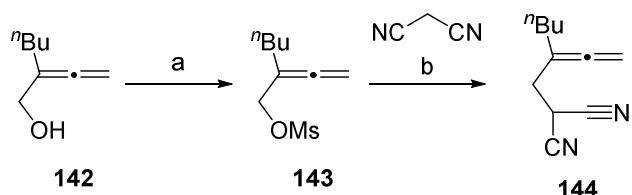
Scheme 19

以上の結果より、ニトリルの α 位に水素を持たない基質では分子内Pauson-Khand型反応

が進行しないことが明らかとなった。よって、本反応は、ニトリルがケテンイミンへ異性化した後に反応に関与している経路(route B)で反応が進行していると考えられる。

第四節 基質の多様性と置換基効果の解明

これまでの検討では、いずれも側鎖にベンゼン環を有するアレンニトリル体を利用してきた。言い換れば、ベンジル位にニトリルを有する基質を用いてきたことになる。側鎖のベンゼン環はニトリルからケテンイミンへの異性化を促進しているばかりでなく、その反応部位を近づけるテンプレート効果の役割も担っていると考えられる。そこで、本反応の適用の限界を見極めるため、側鎖にベンゼン環を持たない鎖状の基質を用いて Pauson-Khand 型反応を検討することとした。前章の結果から、ニトリルのケテンイミンへの異性化が、本反応において重要な役割を果たしていると考えられることから、ニトリルの α 位に水素の pK_a を下げる置換基を導入すれば、ケテンイミンへの異性化が促進されるのではないかと考え、アレンとマロノニトリルを分子内に有する基質 **144** を設計した。**144** は、既知のアレニルアルコール体 **142** のメシル化と、それに続くマロノニトリルとのカップリングにより合成した (Scheme 20)。



reaction conditions: a) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; b) NaH , TBAI , THF , rt, 82%

Scheme 20

合成したアレンニトリル体 **144** を用いて 10 mol% の $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と、一酸化炭素雰囲気下、トルエン中加熱還流する条件に付したところ、32% の収率で目的の閉環体 **145** が得られた(Table 3, entry 1)。続いて、収率の改善を目指し、反応条件を精査した。反応溶媒(entries 2 and 3)、濃度(entry 4)、温度(entries 5-8)、一酸化炭素圧(entry 9)、使用するロジウム触媒(entries 10-14)、添加剤(entries 15-17)等を種々変更して検討を行った結果、10 mol% の $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と 1 気圧の一酸化炭素雰囲気下、トルエン中 80°C に加熱する条件(entry 6)が最も収率よく(69%)目的の環化体 **145** を与えることが判明した。

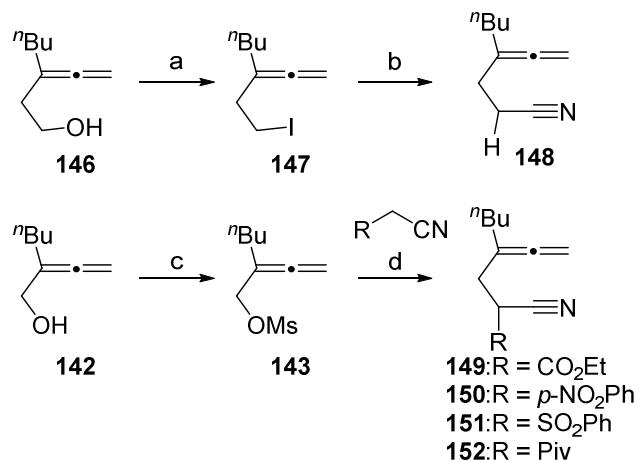
Table 3. Optimization of aliphatic Pauson-Khand-type reaction

entry	cat. (mol%)	solv.(M)	temp. (°C)	CO (atm)	time (h)	result (yield%)
1	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.1)	reflux	1	0.25	32
2	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	1.2-DCE (0.1)	reflux	1	0.75	21
3	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	1.4-dioxane(0.1)	reflux	1	0.5	25
4	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.05)	reflux	1	0.25	27
5	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.1)	95	1	1.5	55
6	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.1)	80	1	4	69
7	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.1)	65	1	16	51
8	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.1)	50	1	(5)	n.r.
9	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10)	toluene (0.1)	80	0.05	1	31
10	[RhCl(CO) ₂] ₂ (10)	toluene (0.1)	80	1	4	complex mixture
11	[RhCl(CO)dppb] ₂ (10)	toluene (0.1)	80	1	21	complex mixture
12	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (20)	toluene (0.1)	80	1	(4)	n.r.
13	RhCl(dppp) ₂ (20)	toluene (0.1)	80	1	(21)	54 ^a
14	[Rh(CO)dppp ₂]Cl (20)	toluene (0.1)	80	1	(10)	22 ^b
15	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10) + AgBF ₄ (12)	toluene (0.05)	80	1	(4)	complex mixture
16	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10) + AlMe ₃ (100)	toluene (0.1)	rt to 95	1	0.5 (at 95 °C)	complex mixture
17	[RhCl(CO)dppp] ₂ (10) + Et ₂ AlCl (100)	toluene (0.1)	rt to 50	1	1 (at 50 °C)	complex mixture

^a14% of SM was recovered.

^b41% of SM was recovered.

以上 Table 3 の検討より、鎖状の基質でも反応が進行することが確認できた。本反応では、ニトリルの α 位の置換基が反応性に大きく影響することが考えられることから、ニトリルの α 位に **144** とは異なった種々の置換基を有する基質を合成し、検討を行うこととした。尚、基質となるアレンニトリル体 **148~152** は、**144** の合成時に用いた方法と類似の手法により、既知のアルコール体 **146**、**142** からそれぞれ 2 工程で合成した(Scheme 21)。



reaction conditions: a) I_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , rt; b) $NaCN$, DMF , rt, **148** (9% from **146**); c) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; d) NaH , $TBAI$, THF , rt, **149** (12% from **142**), **150** (33% from **142**), **151** (9% from **142**), **152** (33% from **142**).

Scheme 21

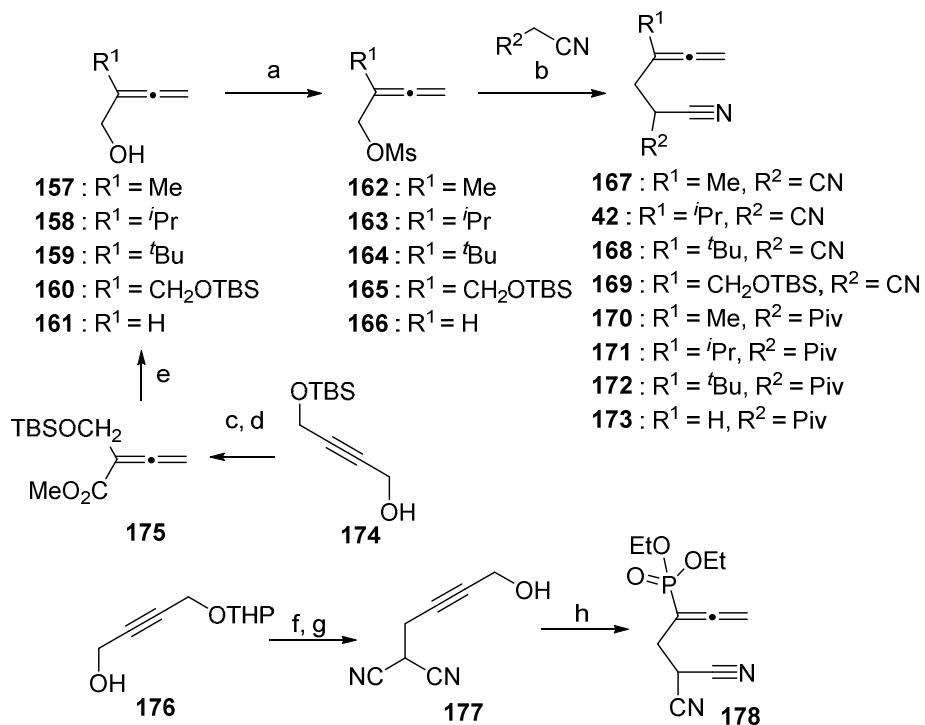
まず、対照実験としてニトリルの α 位に置換基を持たない基質 **148** を、Table 1 の検討で見出した最適条件($[RhCl(CO)dppp]_2$ (10 mol%), CO(1 atm), トルエン, 80 °C)に付したところ、反応は全く進行しなかった。また、反応温度を還流まで上昇したが同様の結果となつた(Table 4, entry 2)。基質 **148** は、ニトリルからケテンイミンへの異性化を促す官能基を持たないためケテンイミンへの異性化が進行せず、その結果反応が進行しなかつたと考えている。次に、ニトリルの α 位の置換基 R にエトキシカルボニル基を導入した **149** を用いて反応を行ったところ、目的のアザビシクロ[3.3.0]誘導体 **153** が収率 43%で生成した(entry 4)。パラニトロフェニル基やスルホニル基を R に導入した **150**、**151** でも反応は進行することが明らかとなったが、収率はそれぞれ 37%、38%に留まった (entries 4,5)。一方、R にピバロイル基を有する基質 **152** では、ビシクロ体 **156** が 83%の高収率で生成した(entry 6)。尚、Table の右横に各ニトリルの α 位水素の pK_a を示した³⁶。 pK_a 値と収率を見比べると、それらの間には相関がみられ、電子求引能の高い官能基が置換した基質において良好な収率で目的の閉環体が得られた。

Table 4. Substituent effect on α -position of nitrile

entry	substrate	R	temp. (°C)	time (h)	result (yield%)	R	pKa
1	144	CN	80	4	145 (69)	CN	11.1
2	148	H	80-reflux	-	n.r.	H	31.3
3	149	CO ₂ Et	reflux	4.5	153 (43)	CO ₂ Et	13.1
4	150	<i>p</i> -NO ₂ Ph	95	32	154 (37) ^a	<i>p</i> -NO ₂ Ph	12.3
5	151	SO ₂ Ph	95	8	155 (38)	SO ₂ Ph	12.0
6	152	Piv	95	5	156 (83)	(COPh)	10.2

^aSM was recovered in 23%.

先の検討の結果、ニトリルの α 位の置換基として良好な反応性を示したシアノ基あるいはピバロイル基を用い、アレン上の置換基を種々変更し、反応性を検討した。尚、用いた基質は以下の様に、各種アレニルアルコール体 **157-161** から誘導したメシラート **162-166** と α 置換アセトニトリルとのカップリング反応により、合成した(Scheme 22)。また、ホスホナートを有するアレン体 **178** は、アルコール体 **176** から誘導したアルコール体 **177** を亞リン酸エステルとした後、熱的な[2,3]-シグマトロピー転位により合成した³⁷。



reaction conditions: a) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; b) NaH , TBAI , THF , rt, **167** (13% from **162**), **42** (60% from **163**), **168** (57% from **164**), **169** (48% from **165**), **170** (32% from **162**), **171** (32% from **163**), **172** (53% from **164**), **173** (32% from **166**); c) CICO_2Me , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , MeOH , 40°C , CO (10 atm), **175** (11%, from **174**), e) DIBAL , toluene , -78°C , **161** (36%); f) I_2 , PPh_3 , imid. , CH_2Cl_2 , rt; g) malononitrile , NaH , THF/DMSO , rt, then 10% HCl aq., rt, **177** (34% from **176**); h) ClP(OEt)_2 , Et_3N , THF , -78°C then reflux, **178** (29%).

Scheme 22

合成した各種アレンニトリル体を用いて[2+2+1]型反応の検討を行った(Table 5)。まず、ニトリルの α 位にシアノ基を持つマロノニトリル型の基質を用いた。アレン上にメチル基を有する基質**167**では速やかに反応が進行し、54%の収率で環化体**180**が得られた(entry 1)。イソプロピル基や $tert$ -ブチル基が置換した基質**42**、**168**を同様の反応条件に付したところ、反応時間の延長が認められたが、62%、58%と同程度の収率で反応が進行した(entries 3,4)。一方、シロキシメチル基を有する基質**169**では、目的の環化体**181**が生成するものの若干の収率の低下が見られた(entry 4)。次に、Table 4の検討で最も良い結果を示したピバロイル基を持つ基質を用いて[2+2+1]反応を検討した。しかしながら、アレン上にメチル基、イソプロピル基を有する基質**170**、**171**では低収率に留まる結果(entries 5,6)となり、 $tert$ -ブチル基が置換した基質**172**では反応の進行に触媒量の増加と高温を必要とした(entry 7)。この原因は定かではないが、ピバロイル基がケテンイミンへの異性化を促す一方で、立体的な嵩高さ故に反応を妨げているとも考えられる。

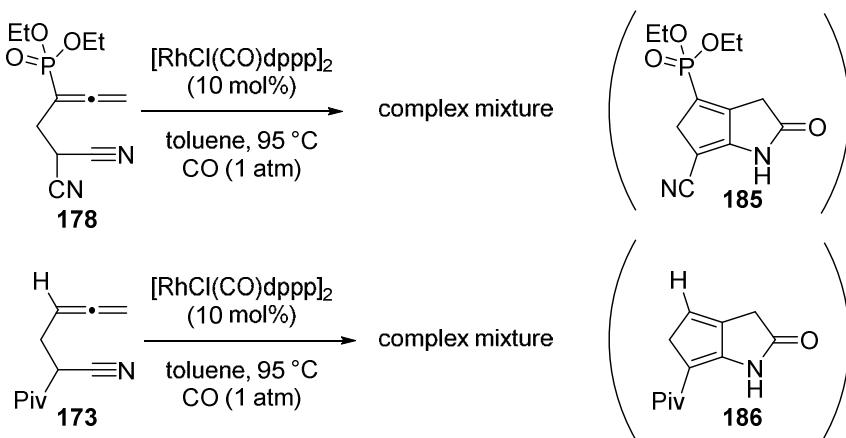
Table 5: [2+2+1] cycloaddition of aliphatic allene-nitrile

entry	substrate	R ¹	R ²	time (h)	yield (%)
1	167	CN	Me	0.25	179: 54
2	42	CN	iPr	1	43: 62
3	168	CN	tBu	4	180: 58
4	169	CN	CH ₂ OTBS	1	181: 39
5	170	Piv	Me	10	182: 28 ^a
6	171	Piv	iPr	21	183: 19 ^b
7 ^c	172	Piv	tBu	1	184: 52

a) SM was recovered in 4% yield. b) SM was recovered in 55 % yield.

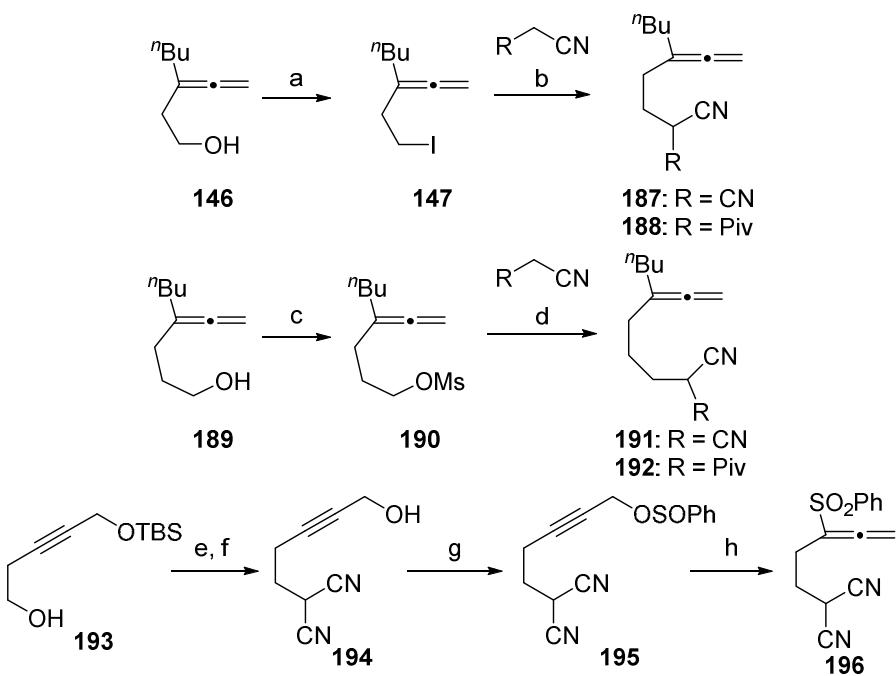
c) 20 mol% [RhCl(CO)dppp]₂ was used at refluxing temperature.

更に、アレン上にホスホナートを有するアレン-ニトリル体 **178** を用いて Pauson-Khand 型反応の検討を行ったところ、複雑な混合物を得る結果になった(Scheme 23)。また、一置換アレン体 **173** を用いて反応を行った場合にも目的の反応は進行せず、閉環体 **186** は得られなかった。



Scheme 23

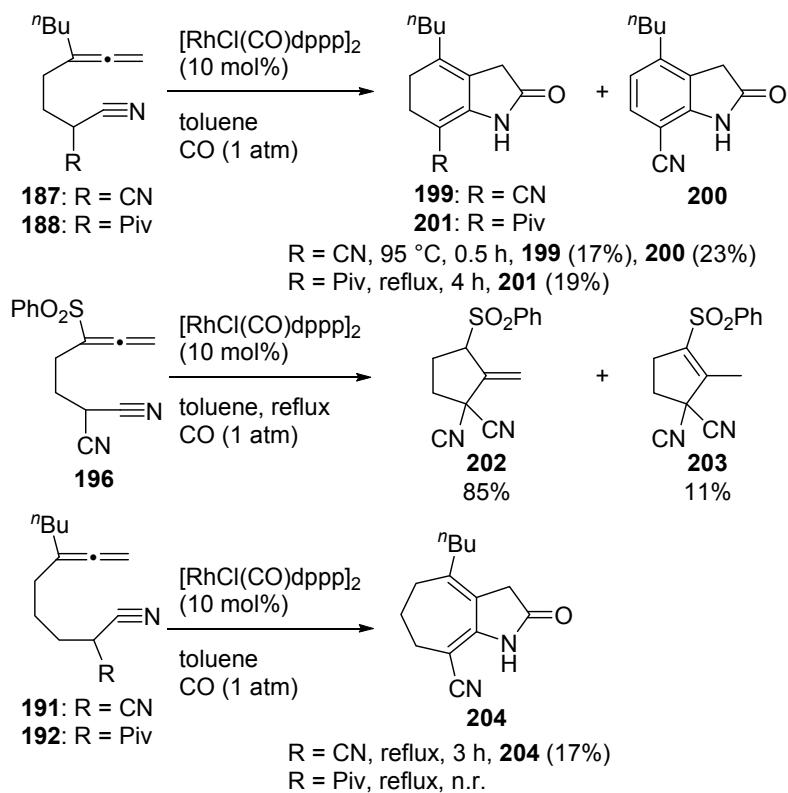
最後に、側鎖を伸長し、生成する環サイズが異なる基質を用いて Pauson-Khand 型反応の検討を行った。基質となるアレン-ニトリル体 **187**、**188**、**190**、**192** は、これまでの合成と同様、対応するアルコール体 **146**、**189** の水酸基を脱離基に変換後、ニトリル体とのカップリングにより合成した (Scheme 24)。また、アルコール体 **193** からスルフィン酸エステル体 **195** へ誘導後、ロジウム触媒を用いた転位反応によって対応するスルホニルアレン体 **196** を合成した。



reaction conditions: a) I_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , rt; b) NaH , THF , rt, **187** (50% from **146**), **188** (48% from **146**); c) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; d) NaH , $TBAI$, THF , rt, **191** (56% from **189**), **192** (16% from **189**); e) I_2 , PPh_3 , imid., CH_2Cl_2 , rt; f) marononitrile, NaH , $THF/DMSO$, rt, then 10% HCl aq., rt, **194** (17% from **193**); g) $PhS(O)Cl$, $'Pr_2NEt$, toluene/THF, -78 °C; h) $[RhCl(CO)_2]_2$, toluene, 50 °C, **196** (25%, from **194**).

Scheme 24

合成したアレンニトトリル体を用いて Pauson-Khand 型反応の検討を行った(Scheme 25)。まず、側鎖を一炭素伸長した基質 **187**、**188** を用いて検討した。R がシアノ基の基質 **187** では、目的の閉環体 **199** が 17%で得られると共に、芳香化まで進行したオキシンドール体 **200** が 23%の収率で得られたことから、合計収率 40%で目的の環化反応が進行したことになる。一方、ピバロイル基を導入した基 **188** では、目的の閉環体 **201** が 19%の収率で生成するのみだった。尚、アレン上にスルホニル基を有する基質 **196** では Pauson-Khand 型反応の代わりに、アレンのエンド型閉環反応が優先し、化合物 **202**、**203** が生成した。さらに側鎖を伸長したマロノニトトリル体 **191** を用いて還流条件で反応を行ったところ、17%と低収率ではあるが、アザビシクロ[5.3.0]誘導体 **204** が得られることが分かった。R にピバロイル基の置換した基質 **192** を用いて反応を行った場合には、反応の進行は認められなかった。



Scheme 25

第一章まとめ

- 分子内にアレン及びニトリルを有する基質を一酸化炭素雰囲気下 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と反応させると、[2+2+1]型反応が進行することを見出した。
- ニトリルの α 位に水素原子を持つ場合には対応する環化体が得られたが、 α 位に水素原子を持たない基質では、目的の反応が進行しないことを見出した。この結果は、ニトリルがケテンイミンへ異性化した後に分子内 Pauson-Khand 型反応が進行する機構を強く示唆するものである。
- 鎖状のアレンニトリル体においても Pauson-Khand 型反応が進行し、対応するアザビシクロ[m.3.0]骨格($m=3-5$)が構築可能であることが明らかとなり、本反応の適用範囲が広がった。尚、ニトリル α 位へ導入する置換基がケテンイミンへの異性化を促進するか否かにより、本反応の進行状況が左右された。

第二章 Roseophilin の全合成研究

第一節 Roseophilin の概説

(+)-Roseophilin(44)は、1992 年に瀬戸らによって放線菌より単離構造決定された抗生素で、特異な細胞毒性を有することが知られている¹⁵(K562 細胞 : IC₅₀ = 0.15 μg/ml、KB 細胞 : IC₅₀ = 0.45 μg/ml)。アザビシクロ[3.3.0]環を含む 13 員環アンサ橋構造を有し、フランとピロール環が連結した特徴的な構造を持つことが知られている(Figure 9)。

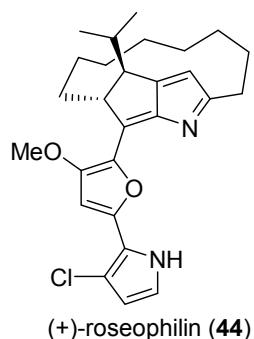
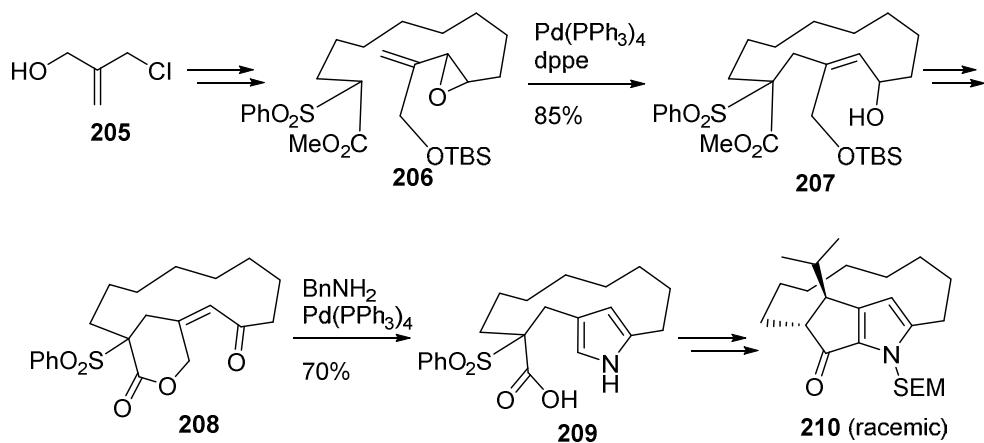


Figure 9

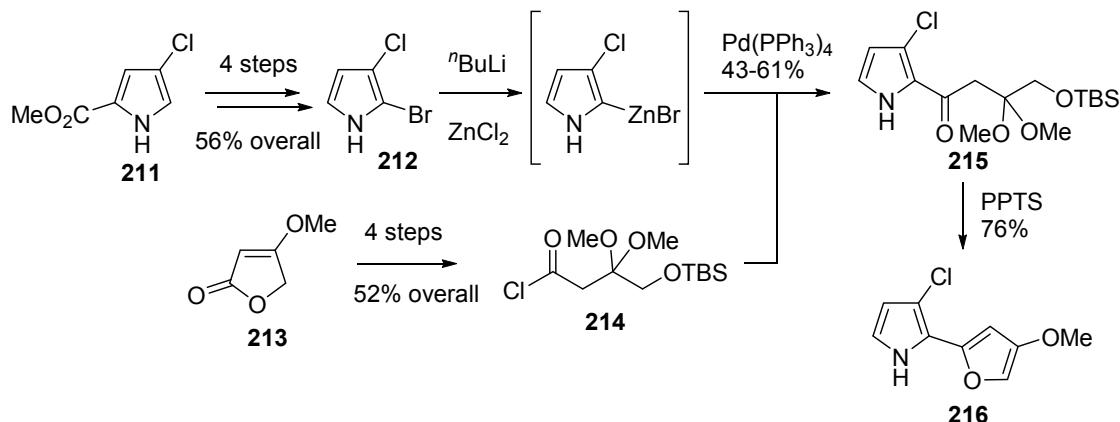
このようなユニークな構造と生理活性から、本化合物の全合成研究が多くの研究者によって活発に行われてきた。現在までに 5 例の全合成³⁷と 8 例の形式合成³⁸及び 12 例の骨格構築研究³⁹の報告がある。

最初の全合成は 1998 年に、Fürstner らによって報告された^{37a}(Scheme 26)。Fürstner らは、アルコール体 205 からエポキシド体 206 へ導き、辻一トロスト反応によって 13 員環 207 を合成した。続いて、ラクトン化と水酸基の酸化を経てケトン体 208 へ誘導した後、Paal-Knorr 法によってピロール体 209 を合成し、その後、数工程の官能基変換を経てケトン体 210 へ導いている。



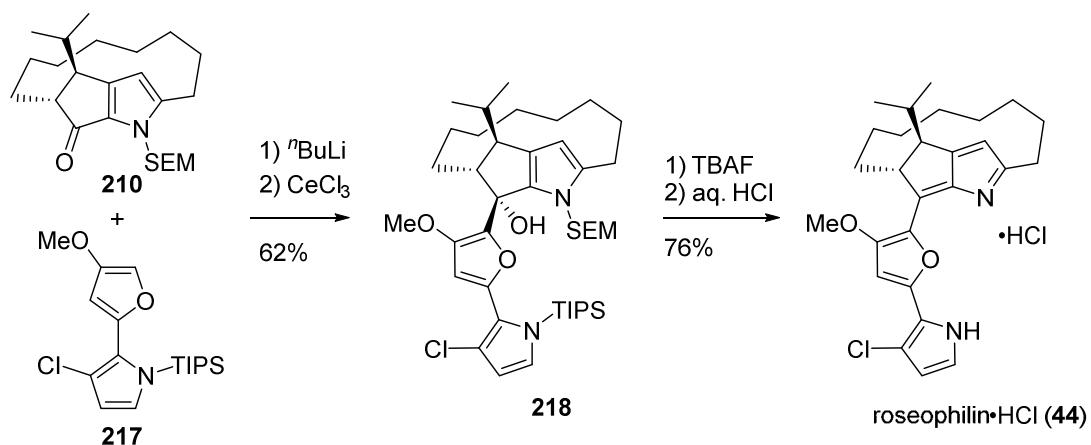
Scheme 26

また、ピロール体 **211** から誘導したピロール体 **212** を、 γ -ラクタム体 **213** から導いたアシリルハライド **214** と縮合させてケトン体 **215** へ誘導した後、酸性条件下でピロール環を構築し、フリルピロール体 **216** を得ている(Scheme 27)。



Scheme 27

この様にして合成したケトン体 **210** と、**216** の窒素原子をシリル基で保護したフリルピロール体 **217** をブチルリチウムと塩化セリウムを用いて縮合させ **218** とした後、TBAFによる脱シリル化と塩酸を用いた脱水反応によりラセミ体の roseophilin(**44**)の全合成を達成している(Scheme 28)。

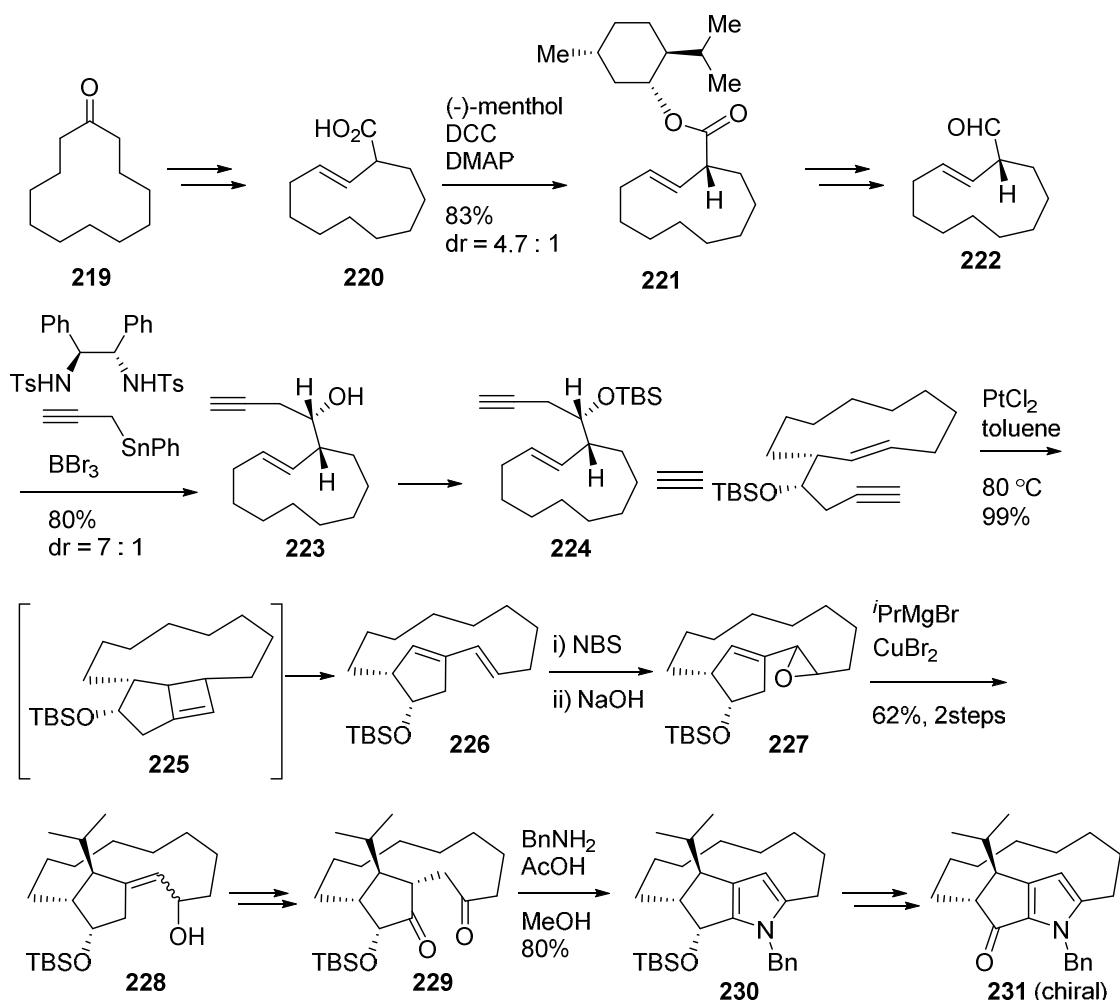


Scheme 28

以上の様に、Fürstner らによって初の全合成が報告された。しかしながら、アザビシクロ[3.3.0]骨格を含む 13 員環アンサ橋構造を持つケトン体 **210** の合成は容易ではなく、多くの工程数を要していた。その後、多数の研究グループによって roseophilin の合成研究が報告されているが、最近報告された一例を除き、全ての報告がこのケトン体 **210** の合成を目途としたものであり、言い換えれば形式合成を目指したものであった。以下にその代表的な例を挙げる。

2000 年、Trost によって光学活性なケトン体 **231** の最初の合成が報告された^{37b}(Scheme 29)。Trost らは、12 員環ケトン体 **219** を出発原料とする Favorskii 反応によって、11 員環カルボ

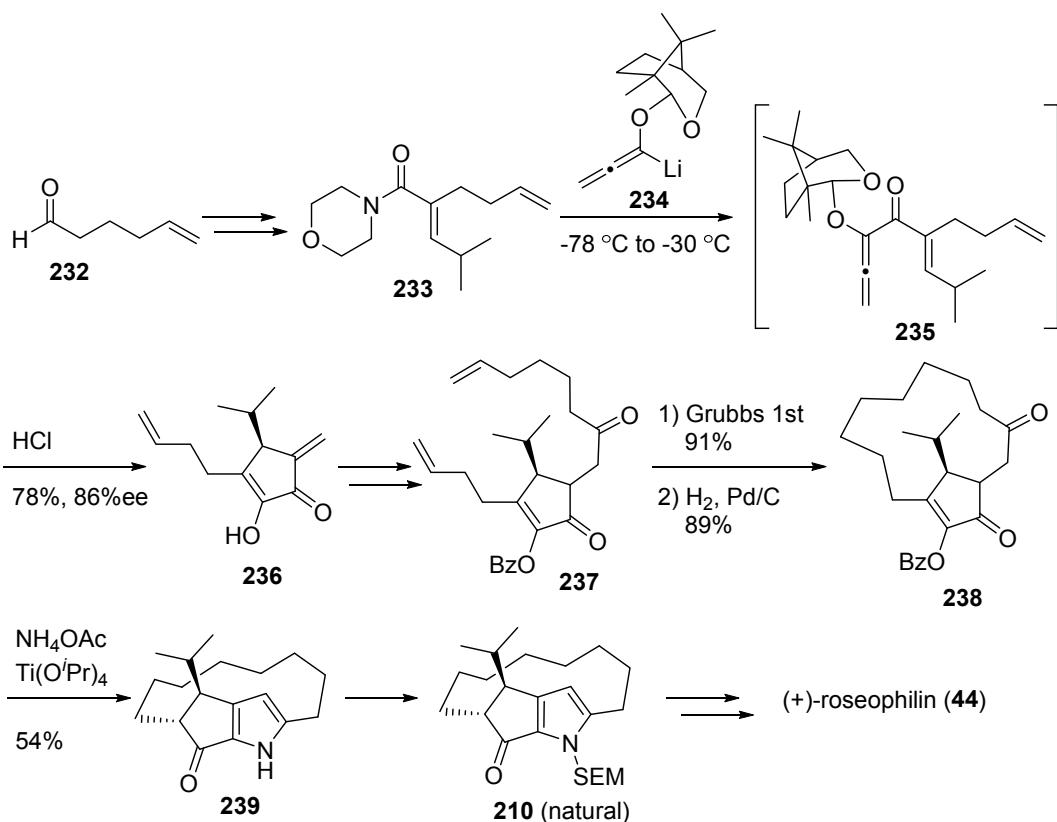
ン酸 **220** に誘導した後、(-)-メントールとの縮合反応によって光学活性なエステル体 **221** を合成した。合成した **221** から還元、酸化を経てアルデヒド体 **222** へ導き、光学活性アミン体を用いた不斉プロパルギル化反応を行いアルコール体 **223**を得た。**223** の水酸基をTBS保護して**224**とし、塩化白金と処理するメタセシス反応によって環拡大し、13員環ジエン体 **226**を合成した。合成したケトン体 **226**を酸化してエポキシド体 **227**とし、有機銅試薬を用いたS_N2'型反応によってイソプロピル基を導入した。**228**から数工程を経て導いたジケトン体 **229**をベンジルアミンと縮合させるPaal-Knorr反応の条件に付してピロール体 **230**を構築した後、水酸基の脱保護と酸化を行い光学活性なケトン体 **231**へ導いた。



Scheme 29

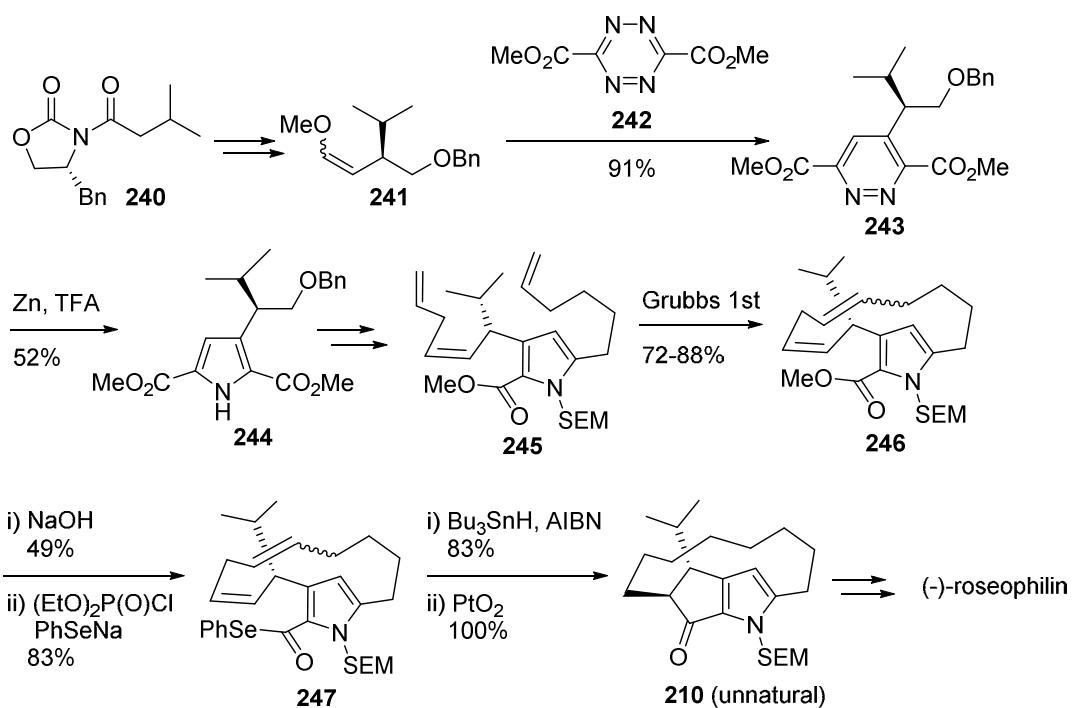
2001年には、Tius らによる(+)-roseophilin の初の不斉全合成^{37c}と、Boger らによる *ent*-(-)-roseophilin の不斉全合成^{37d}が JACS 誌に連続して掲載された。Tius らは、5-ヘキサノール(**232**)から誘導したアミド体 **233**を、樟脑由来の光学活性アレニルリチウム体 **234**と縮合させ、*in situ*でケトン体 **235**を発生させた(Scheme 30)。このケトン体 **235**を酸性条件に付して不斉Nazarov環化を行い、立体化学を制御しつつシクロペンテノン体 **236**を合成した。続いて、合成した **236**に側鎖を導入してオレフィン体 **237**とし、閉環メタセシスによる大

員環構築と、生成する二置換オレフィンの選択的な還元によってジケトン体 **238** を得た。得られた **238** を Paal-Knorr 反応の条件に付してピロール環を構築した後、窒素原子上に SEM 基を導入して、天然物と同じ立体配置を有するケトン体 **210** を合成した。Fürstner らの手法に則り、この光学活性なケトン体 **210** をフリルピロール体とカップリングさせて、(+)-roseophilin の不斉全合成を達成した。



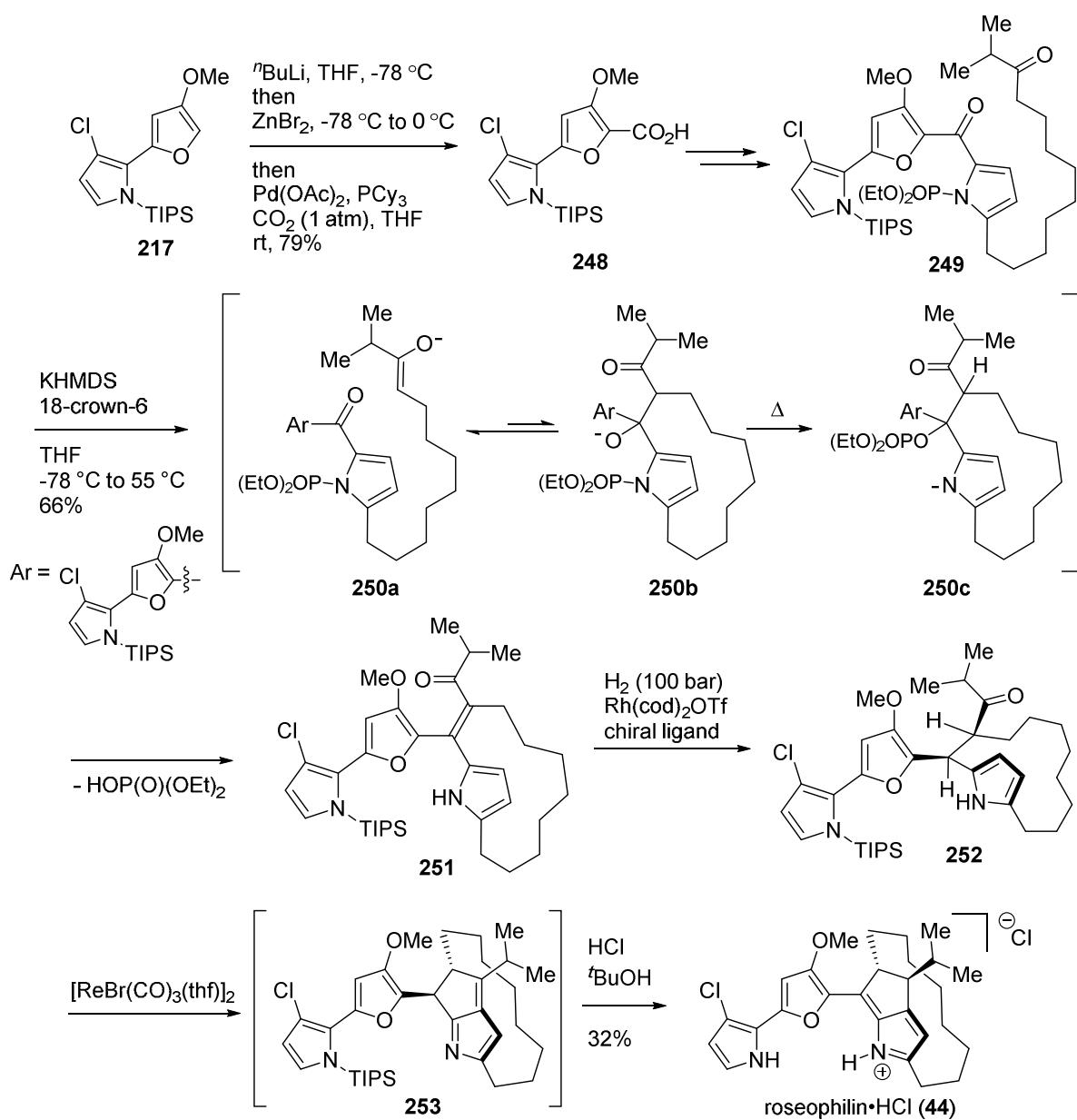
Scheme 30

Boger らは、キラルオキサゾリジノン体 **240** を用いた Evans アルドール反応によって光学活性なオレフィン体 **241** を合成し、1,2,4,5,-テトラジンとの Diels-Alder 反応とそれに続く脱窒素、脱メタノールにより 1,2-ジアジン体 **243** へ誘導した。続いて、ジアジン体 **243** を亜鉛と処理する還元条件に付してピロール体 **244** へ導いている。その後、種々官能基変換によって炭素鎖を伸長し、得られたオレフィン体 **245** を閉環メタセシスの条件に付して 13 員環 **246** を合成した。合成した **246** のエステル部をセレン原子に置換し、得られた **247** をトリプチルスズ、AIBN と処理するラジカル環化の条件に付してビシクロ[3.3.0]骨格を構築した。最後に側鎖の二重結合を水素化して、ケトン体 **210** のエナンチオマーへ導いた(Scheme 31)。その後、Fürstner らの前例と同様に複素環を導入して非天然型の(-)-roseophilin を合成した。



Scheme 31

一方、Harran らは 2013 年にこれまでとは全く異なる経路での全合成を報告した^{37e}(Scheme 32)。まず、フリルピロール体 **217** をブチルリチウム、臭化亜鉛と順に処理した後、パラジウム触媒存在下、二酸化炭素とカップリングさせてカルボン酸 **248** を合成した。得られたカルボン酸 **248** をピロール体と縮合し、ピロール窒素の保護を経てジケトン体 **250** へ導いた。ジケトン体 **250** を THF 中 KHMDS 及びクラウンエーテルと処理すると、環化、ホスホリル基の転位、脱リン酸化が連続して進行し、 α, β -不飽和ケトン体 **251** が生成した。このケトン体 **251** をエナンチオ選択的に還元してケトン体 **252** とした後、続けてルイス酸と処理する脱水条件に付しひシクロ[3.3.0]体 **253** を構築した。最後に、無水条件で塩化水素と処理して二重結合の異性化を行い、(+)-roseophilin の全合成を達成した。



Scheme 32

第二節 逆合成解析

著者は前章で記したように、ニトリルを用いる[2+2+1]型環化反応によって含窒素双環性骨格を効率的に合成する手法を見出している。この新規環化反応はこれまで合成が難しかったアザビシクロ[3.3.0]骨格を容易に構築可能にしたのみならず、その環化成績体の化学修飾により、側鎖及び複素環構築に必要な官能基を導入出来るため、本法を応用すれば roseophilin (44)を効率よく合成出来るのではないかと考え、その全合成研究に着手した。

以下に逆合成解析を記す(Figure 10)。Roseophilin (**44**)のピロール及びフラン環はアルデヒド体 **254** から合成できると考え、13員環は対応するオレフィン体 **255** から閉環メタセシス反応によって誘導することとした。オレフィン体 **255** はアザビシクロ[3.3.0]体 **43** へ炭素鎖を導入して合成することとし、このビシクロ体 **43** は2-ブチン-1,4-ジオール(**256**)より導いたアレンニトリル体 **42** から、前章で示した[2+2+1]型環化反応によって構築可能であると考えた。

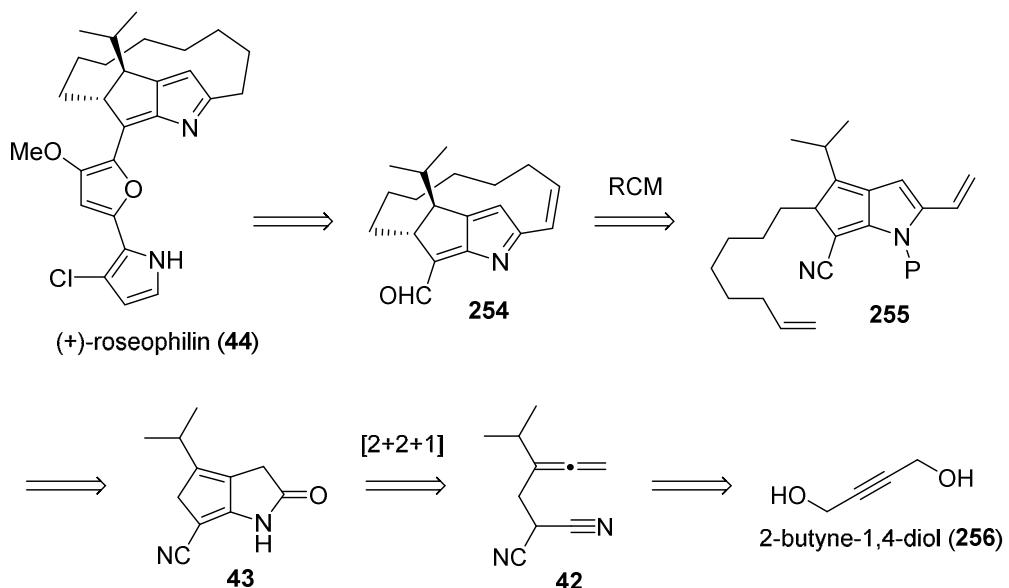
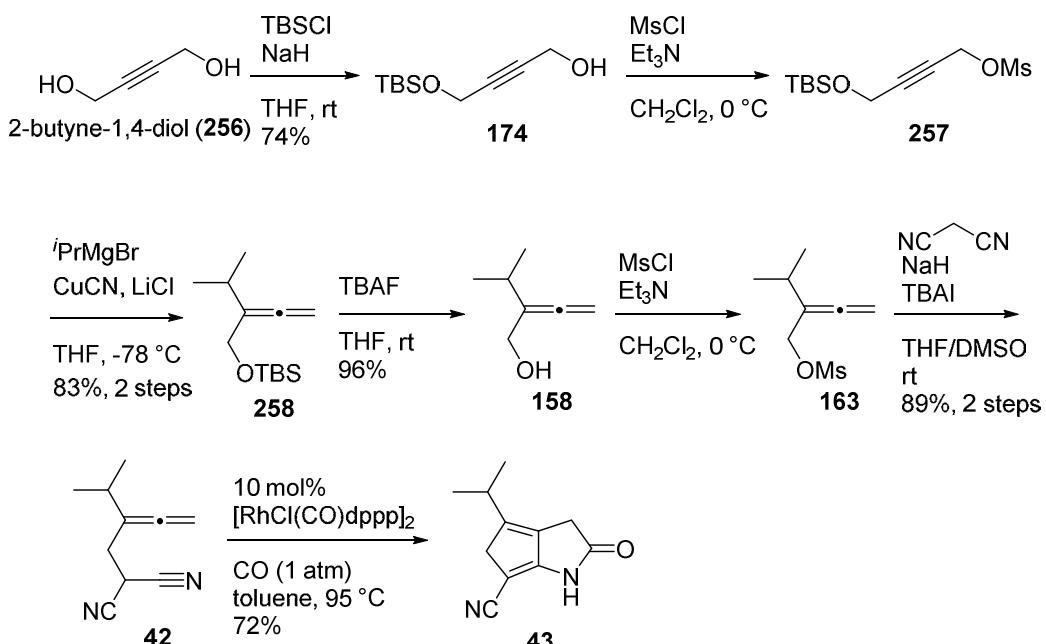


Figure 10

以上の計画に基づいて roseophilin の全合成研究を開始した。次節から、得られた結果の詳細を順に記す。

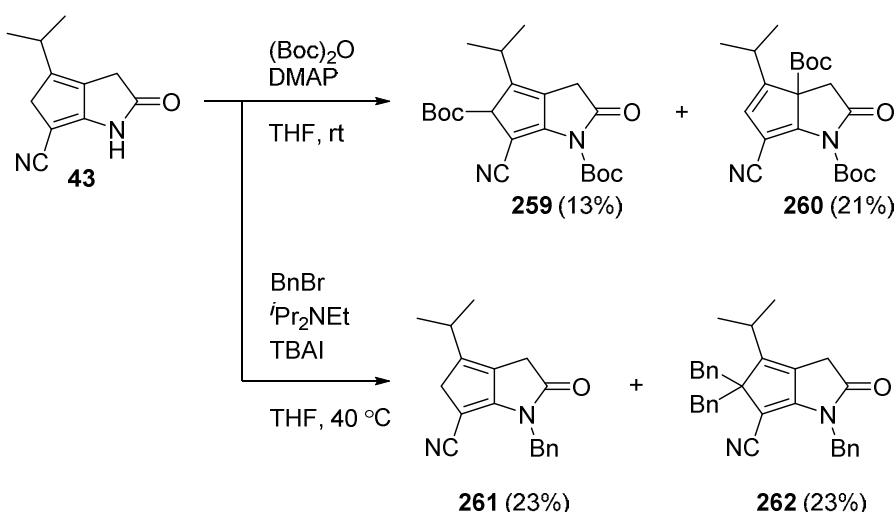
第三節 Roseophilin 合成の取り組み

まず、前章で記した方法でアザビシクロ[3.3.0]体 **43** を合成した(Scheme 33)。2-ブチン-1,4-ジオール(**256**)を出発物質とし、収率 74%で片方の水酸基を TBS 基で保護した。続いて、もう一方の水酸基をメシリ化した後、有機銅試薬と反応させる S_N2' 型反応によりアレン体 **258** を 2 工程収率 83%の収率で合成した。合成した **258** の TBS 基を 96%の収率で除去した後、メシラート **163** を経由してマロノニトリルとカップリングさせ、アレンニトリル体 **42** を 2 工程収率 89%で得た。得られたアレンニトリル体 **42** を一酸化炭素雰囲気下、トルエン中 $[RhCl(CO)dppp_2]$ と処理して[2+2+1]型環化反応を行い、アザビシクロ[3.3.0]誘導体 **43** を 72%の収率で合成した。



Scheme 33

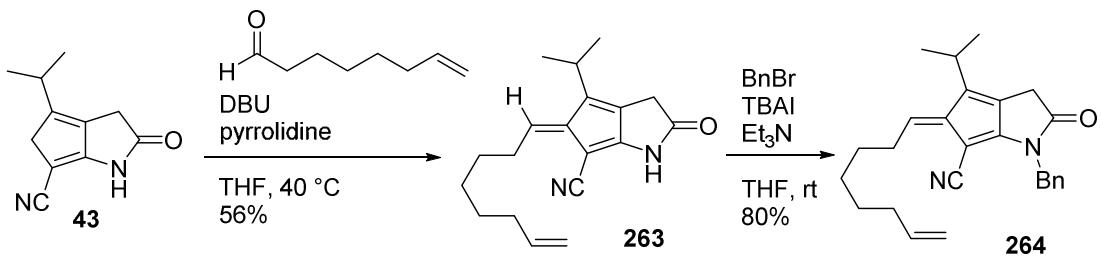
以上の一様にしてアザビシクロ[3.3.0]骨格を合成できたので、続いて、得られた環化体 **43**へ側鎖を導入する検討に取り掛かった。一般的にシクロペンタジエンのプロトン($pK_a = 18$)とアミドのプロトン($pK_a = 20$)は同程度の酸性度を持つことが知られている⁴¹。環化体 **43**は、シクロペンタジエン部とアミド基を併せ持つため、そのどちらの部分も反応性が高いと考えられる。実際に、Boc 基や Bn 基の導入を検討した際、窒素原子を選択的に保護することは出来ず、保護基が二つ以上導入された副生物(**259-262**)が確認された(Scheme 34)。この様に、酸性度の高いシクロペンタジエンとアミドが同等の反応性を示すことから、片方だけを反応させることが容易ではないと判断し、新たな方策を立てることとした。



Scheme 34

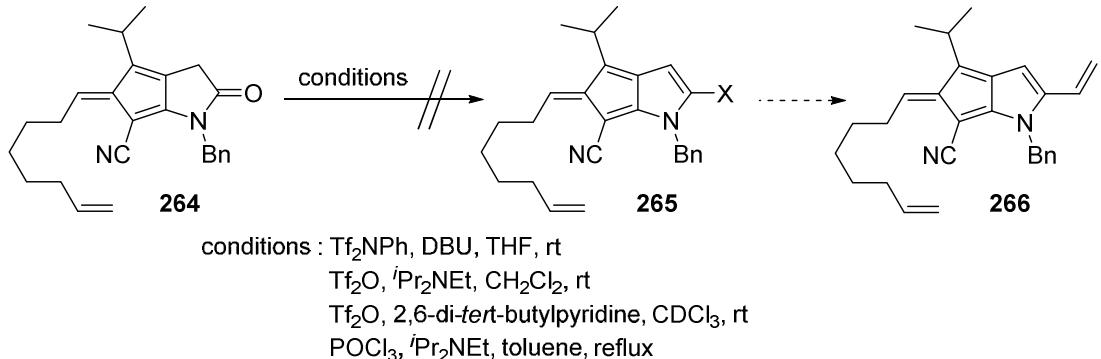
そこで考え方を変え、まずシクロペンタジエン部分のみを化学修飾すべく、ビシクロ体

43 と 6-ヘプテン-1-アールを THF 中、DBU 及びピロリジンと処理して縮合反応を行い、フルベン体 **263** を 56% の収率で合成した(Scheme 35)。続いて、THF 中臭化ベンジルと TBAI を用いて合成したフルベン体 **263** のベンジル化反応をトリエチルアミン存在下で行い、N-ベンジル化体 **264** を 80% の収率で得た。この様にして、側鎖の導入と窒素の保護に成功した。尚、この化合物の幾何異性については X 線単結晶構造解析により、**264** で示した構造を有していることを確認している。



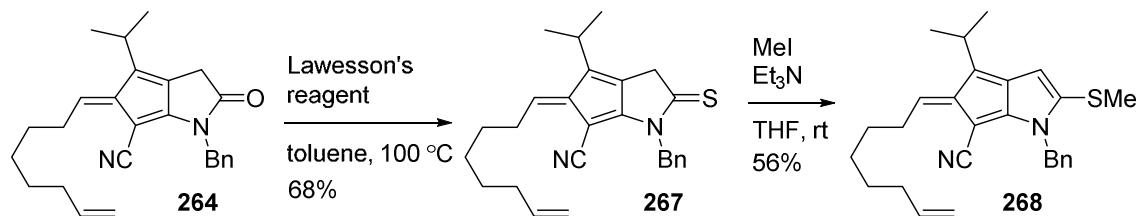
Scheme 35

以上の様にして合成したフルベン体 **264** のラクタム部分に炭素鎖を導入するため、トリフラート体あるいはハロゲン化体 **265** への変換を試みた(Scheme 36)。即ち、Comins 試薬や無水トリフラーート、塩化ホスホリルを用いて種々変換を検討したが、いずれの場合も基質が分解する結果となり、目的の **265** は得られなかった。



Scheme 36

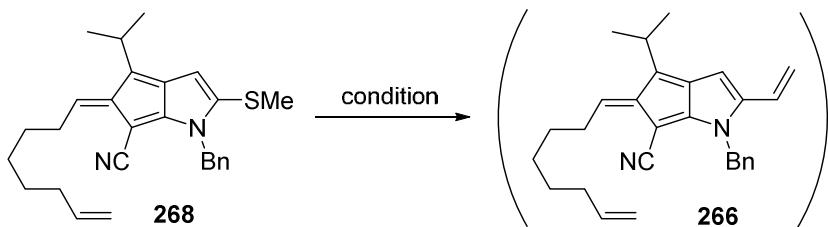
次に、スルフィド体を用いたカップリング反応を行うべく、カルボニル基のチオカルボニル化及びメチル化を行った(Scheme 37)。ラクタム体 **264** をトルエン中 100 °C で Lawesson 試薬と反応させ 68% の収率でチオラクタム体 **267** とした後、トリエチルアミン存在下ヨウ化メチルと処理して収率 56% でメチルスルフィド体 **268** へ導いた。



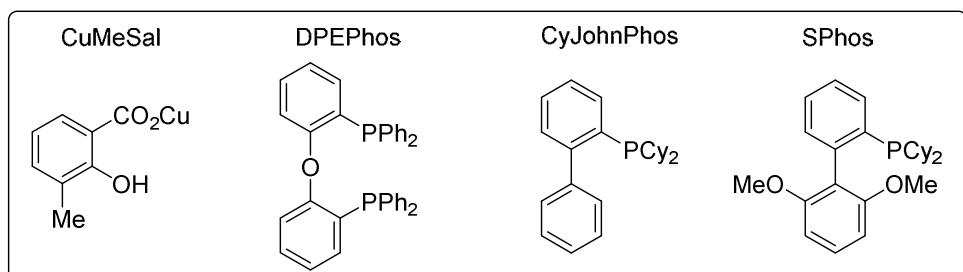
Scheme 37

得られたスルフィド体 **268** を用いてカップリング反応を行った(Table 6)。Wenkert ら、Knochel ら、Liebeskind らの報告⁴²を参考に、ニッケルやパラジウムを触媒とするビニル金属種とのカップリング反応を検討したが、いずれも構造不明の化合物が少量得られるか、もしくは徐々に基質が分解する結果となり、全く目的のカップリング体 **266** は得られなかった。

Table 6: Attempt to introduce vinyl group



entry	condition	result
1	$(PPh_3)_2NiCl_2$, MgBr benzene, 80 °C	unknown compounds
2	$PdCl_2(PPh_3)_2$, CuMeSal, Sn^nBu_3 THF, 60 °C	decomposed
3	$Ni(acac)_2$, DPE-Phos, ZnCl THF, 50 °C	decomposed
4	$Pd(OAc)_2$, CyJohnPhos, ZnBr THF, reflux	decomposed
5	$Pd(OAc)_2$, S-Phos, ZnBr THF, reflux	unknown compounds

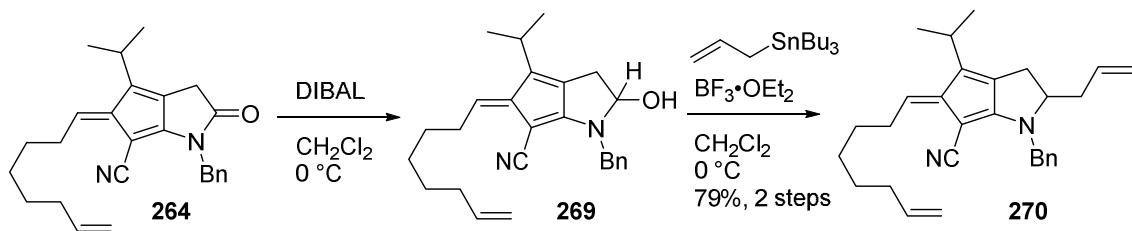


Scheme 36 や Table 6 の検討結果から、カルボニル基を脱離基に変換する手法では炭素鎖を導入することが容易ではないことが判明した。この理由を以下の様に考察した。即ち、目的とする化合物自身がビシクロ[3.3.0]骨格の中に複数の二重結合を持つことから歪みが大きく、不安定でハロゲン化体やトリフラーート体 **265** が生成しづらかったものと考えられる。また、仮に目的の **265** が生成していたとしても、ニトリルにより活性化されているフルベン部分に求核種による付加反応が進行すれば、芳香化による安定化が起こるため、容易に分解してしまい、単離できなかつたのではないかと考えられる。

一方、電子供与能の大きい硫黄原子を置換させたスルフィド体 **268** の単離には成功した。しかしながら、やはり不安定で反応条件下で徐々に分解してしまい、カップリング反応が

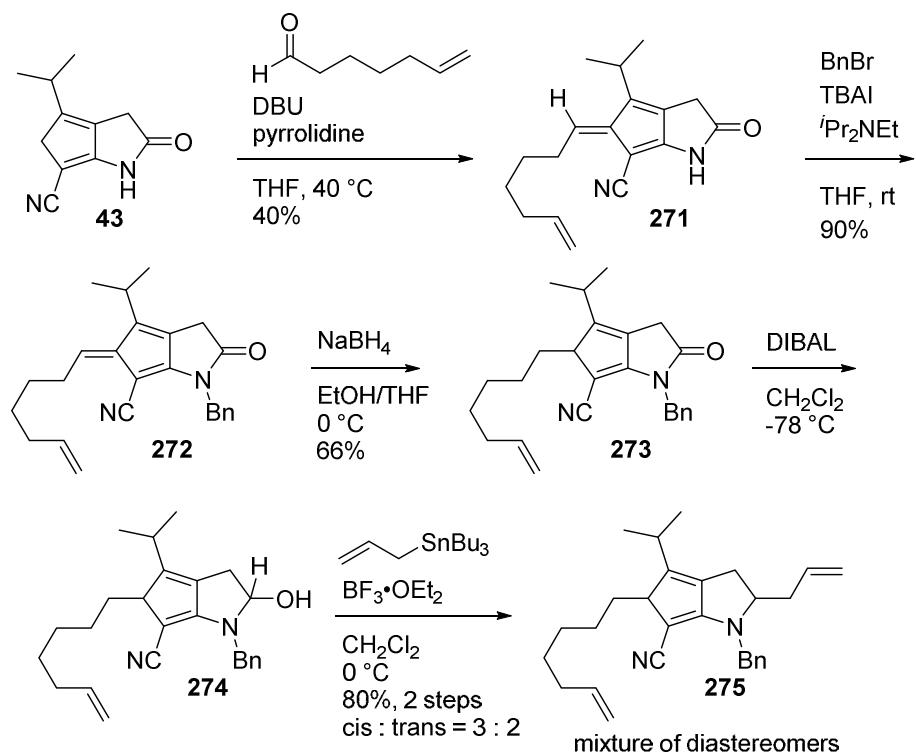
進行しなかったと考えられる。

上記のように、カルボニル基を脱離基に誘導するために用いた塩基条件下では、カルボニル基だけでなくフルベン部分をも活性化する結果となり、炭素鎖導入が困難であったと結論した。そこで、塩基性条件を避けて、ルイス酸性があり、電子密度の高い置換基に優先して反応する DIBAL とラクタム体 **264**との反応を試みたところ、選択的なラクタムカルボニル基の還元が進行し、ヘミアミナール体 **269** が生成した(Scheme 38)。生成したヘミアミナール体 **269** を単離することなく、ルイス酸と処理してイミニウムカチオンを *in situ* で生成させ、それをアリルトリブチルスズでトラップして、アリル化体 **270** を 2 工程収率 79% で得ることに成功した。



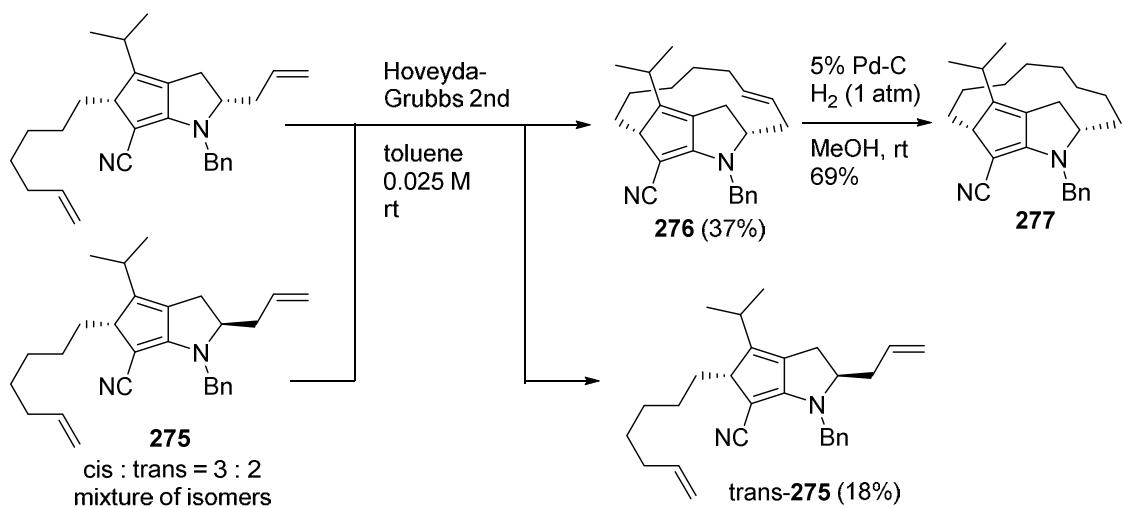
Scheme 38

以上の様に、シクロペンタジエン部分とラクタムカルボニル基に二つの異なった炭素鎖を導入することに成功した。もとの計画ではカルボニル基をビニル基へ変換する予定だったが、一つ炭素数が多いアリル基を結果的に導入することになったため、フルベン部の炭素鎖を一つ短いものに変更し、再び合成を行った(Scheme 39)。前述の方法に従って、ビシクロ体 **43** を一つ炭素鎖の短い6-ヘプテン-1-アールと縮合して、40%の収率でフルベン体 **271** へ誘導した後、THF 中臭化ベンジル、TBAI 及びジイソプロピルエチルアミンと処理して N-ベンジル化体 **272** を収率 90%で合成した。後に行う大員環合成においてヘプテニル基の付け根の炭素が sp³ 混成で折れ曲がっている必要があると考えられるため、フルベン体 **272** をエタノール/THF 混合溶媒中水素化ホウ素ナトリウムと処理してフルベン部分を水素化し、シクロペンタジエン体 **273** を収率 66%で得た。得られた **273** をジクロロメタン中 DIBAL で還元してヘミアミナール体 **274** とした後、ルイス酸性条件下アリルトリブチルスズと反応させて、環化前駆体 **275** を 2 工程収率 80%、3 : 2 のジアステレオマー混合物として合成した。合成したジアステレオマーの分離は困難だったため、混合物のまま次の反応に用いた。



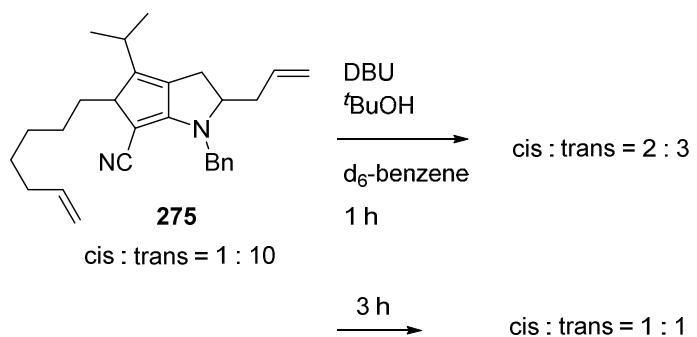
Scheme 39

以上の一様に合成したオレフィン体 **275** をジアステレオマーの混合物のままトルエン中室温で Hoveyda-Grubbs 触媒と処理したところ、目的の環化反応が進行し、13員環成績体 **276** が 37% の収率で得られた(Scheme 40)。また、原料 **275** のトランス体が 18% 回収された。このことは、出発物質の 6 割を占めるシス体が 6 割程の収率で環化し、出発物質の 4 割を占めるトランス体の約半分が回収されたことを意味する。得られた環化体 **276** を水素雰囲気下パラジウム炭素と処理して、二置換オレフィンのみが還元されたジエン体 **277** を 69% の収率で選択的に得た。



Scheme 40

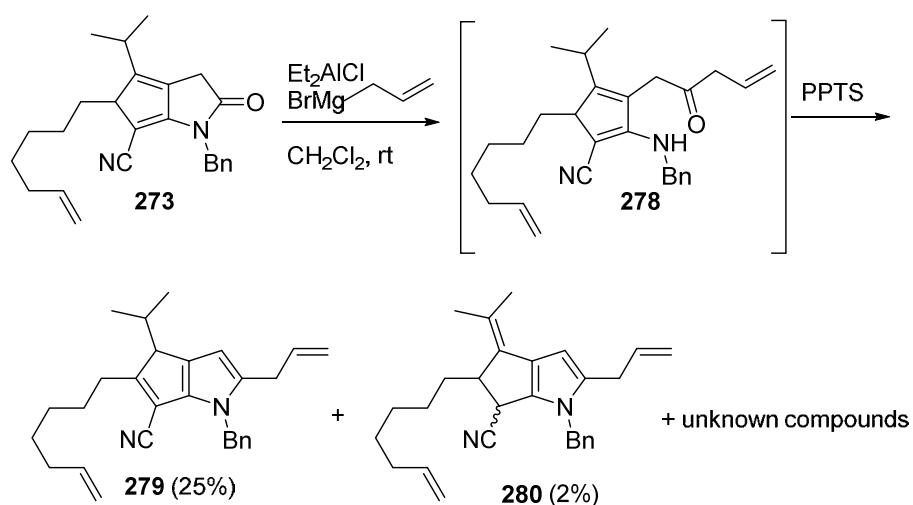
上記の環化反応で回収されたオレフィン体 **275** のトランス体を再利用する検討を行った (Scheme 41)。オレフィン体 **275** は酸性度の高いシクロペントジエン部を有していることから、適当な塩基性条件下でプロトンを引き抜き、再びプロトン化されれば、エピメリ化が進行すると考えた。そこで、回収した **275** のトランス体(*cis* : *trans* = 1 : 10)を重ベンゼン中で DBU 及び *tert*-ブチルアルコールを用いてエピメリ化を行ったところ、徐々に異性化が進行し、3 時間後には 1 : 1 のジアステレオマー混合物となった。この様にして、閉環反応に不活性であるトランス体をシス体に誘導可能であることを示すことが出来た。



Scheme 41

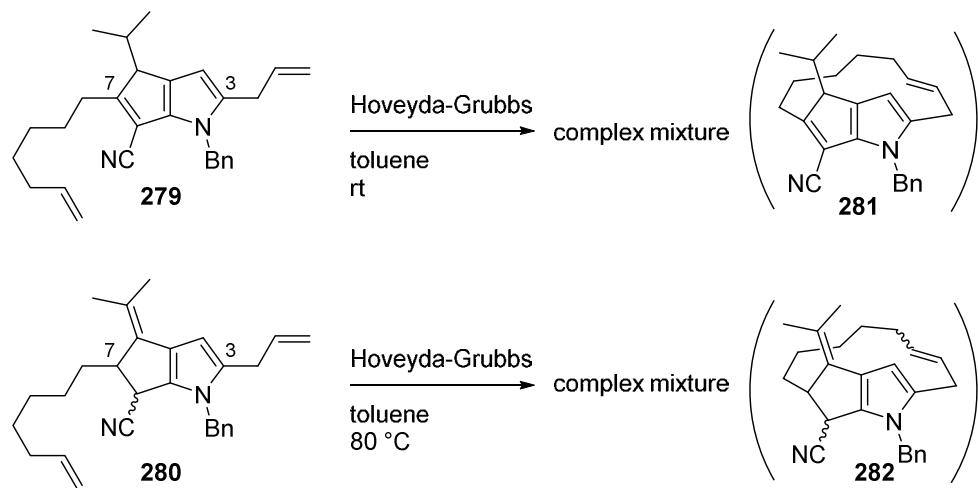
上記の様に、トランス体 **275** の再利用が可能ではあるが、ジアステレオマーの回収・異性化・再利用を行う経路は効率が悪い。そこで、環化前駆体の立体化学中心の数を減らし、ジアステレマーの生成を考慮する必要のない経路の方がベターであると考え、メタセシス反応前駆体の炭素鎖の付け根を sp² 炭素に置き換えた基質の合成を行った。

これまでの経路ではラクタム体 **273** を DIBAL と処理し、カルボニル基を選択的に還元していた。言い換えると、アルミニウム種を用いるルイス酸性条件下でヒドリドを求核剤として付加していた。これを応用し、ヒドリドの代わりにアルキル基を持つアルミニウム種と処理すれば、カルボニル基選択的にアルキル基を付加できると考え、検討を行った (Scheme 42)。塩化ジエチルアルミニウムと臭化アリルマグネシウムを混合して調製したアリルアルミニウム種をフルベン体 **273** と処理したところ、選択的にカルボニル基にアリル基の付加が進行し、その後開環したケトン体 **278** が生成した。このケトン体 **278** は不安定だったため単離せず、PPTS と処理する脱水条件に付したところ、いくつかのピロール誘導体(**279**、**280**)が少量ずつ生成した。得られた化合物すべての構造決定には至っていないが、二重結合の位置や立体配座の異なる異性体だと思われる。



Scheme 42

低収率ではあるものの、得られたピロール体 **279**、**280** を用いて閉環メタセシスを検討した(Scheme 43)。しかし、いずれの基質においても複雑な混合物を得る結果となり、目的の環化体 **281**、**282** の生成は確認できなかった。本反応が進行しなかった理由は、アリル基が結合する 3 位の炭素とヘプテニル基が結合する 7 位の炭素の両方、あるいは片方の混成軌道を sp^3 から sp^2 に変換したことによって、メタセシス反応に関与する二つの末端オレフィン同士が接近しづらくなつたからだと考えられる。この結果は、先の検討で用いた環化前駆体 **275** の様に側鎖が両方とも sp^3 炭素で結合し同じ方向を向いていることが、閉環メタセシスにおいて有利であることを示している。



Scheme 43

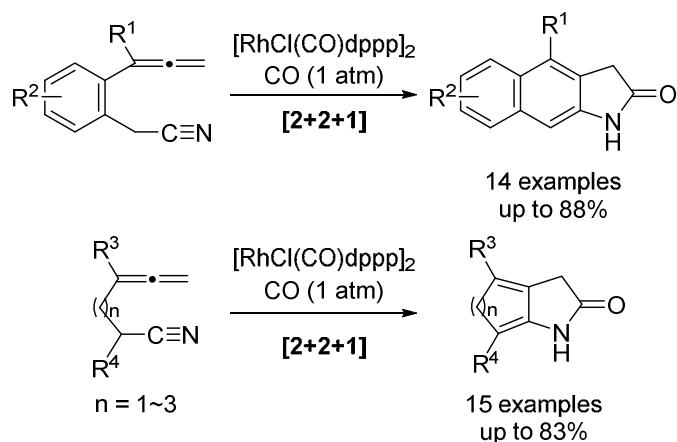
第二章まとめ

1. 独自に開発した[2+2+1]型反応によって、アレン—ニトリル体**42**からアザビシクロ[3.3.0]骨格**43**を構築した。また、得られたビシクロ体**43**が持つ官能基を有効に活用し、13員環構築に必要な二つの炭素鎖を導入した。
2. オレフィン体**275**を用いた閉環メタセシスによって13員環を構築し、roseophilinの主骨格の合成を達成した。また、閉環メタセシスによる大員環合成において、二つのオレフィンの近づき易さが反応の成否に影響する結果となった。

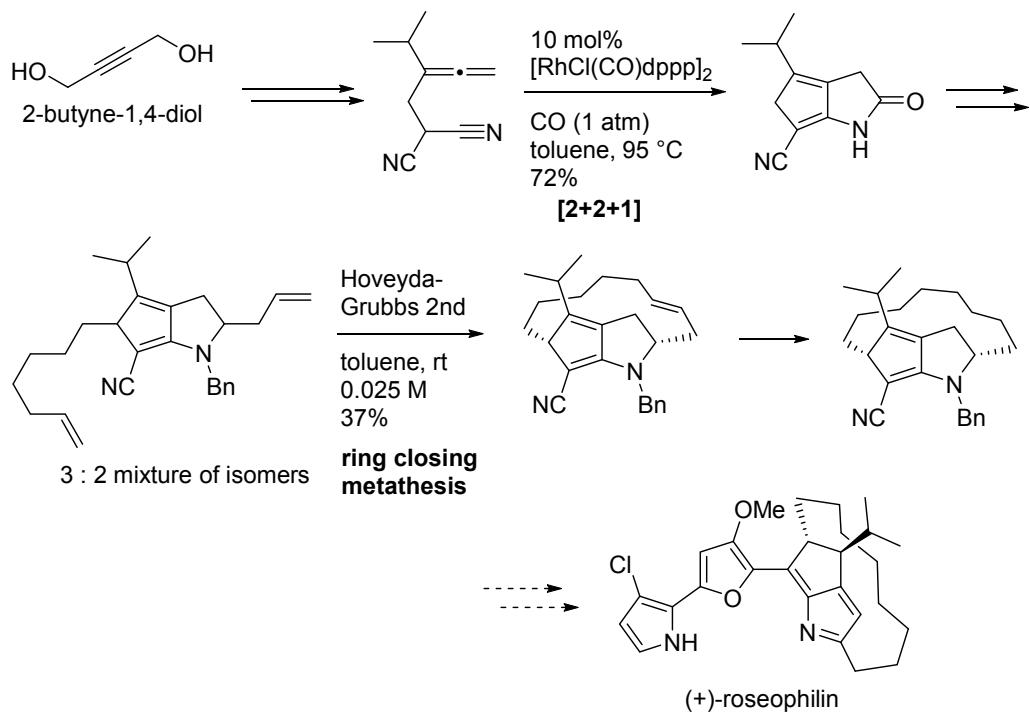
結論

著者はニトリルを π 成分とする[2+2+1]型反応の開発と roseophilin 合成への応用研究を行い、以下の成果を得た。

- 分子内にアレン及びニトリルを有する基質を一酸化炭素雰囲気下 $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$ と反応させると、[2+2+1]型反応が進行することを見出した。ニトリルの α 位に水素原子を持つ場合には対応する環化体が得られたが、 α 位に水素原子を持たない基質では、目的の反応が進行しなかった。この結果は、ニトリルがケテンイミンへ異性化した後に分子内 Pauson-Khand 型反応が進行する機構を強く示唆するものである。更に、鎖状のアレン—ニトリル体においても Pauson-Khand 型反応が進行し、対応するアザ-+ビシクロ[m.3.0]骨格($m=3-5$)が構築可能であることが明らかとなり、本反応の適用範囲を広めることができた。尚、ニトリル α 位へ導入する置換基がケテンイミンへの異性化を促進するか否かにより、本反応の進行状況が左右されることも判明した。



2. 開発した新規[2+2+1]環化反応の応用展開として roseophilin の全合成に取り組み、アレン—ニトリル体から roseophilin の中核をなすアザビシクロ[3.3.0]骨格を構築した。また、得られたビシクロ体のカルボニル基及びシクロペンタジエン部を活用して 13 員環構築に必要な二つの炭素鎖を導入した後、閉環メタセシスによって 13 員環を構築し、roseophilin の主骨格の合成を達成した。



謝辞

初めに、本研究に際し、実験操作から結果の考察に至るまで常に有益な御助言を頂き、終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました、恩師向智里教授に心より感謝致します。また、研究のみならず、物事の考え方、人間性様々なことを熱心に教えて頂きました。

実験操作のみならず、研究の仕方や考え方など細部に渡るまで丁寧に御指導頂きました、恩師北垣伸治教授に深く感謝致します。

本研究に際し、実験の進め方や得られた結果の考察、データのまとめ方や発表の技術など熱心に御指導頂き、常に数多くの有益な御助言を賜りました、恩師稻垣冬彦准教授に感謝致します。

実験操作や結果の考察など、多くの御助言を下さった安田茂雄助教に感謝します。

研究室在籍時から、御指導して頂き、修了後も御激励、御助言を下さった大塚安成博士、林佑次郎博士、川村行正博士、水谷仁弥博士、伊藤直哉博士、杉窪克也博士、太田有羽博士に感謝致します。

本研究の礎を築いて頂いた中野高幹修士に感謝します。

同期として研究生活を支えて頂いた上田崇宏君、大浦裕貴君、杉坂健太君、畠山翔子さん、古川祐司君、小嶋崇弘君を始め、共に研究生活を送った精密分子構築学研究室の皆様に感謝します。

本論文の副査を担当して頂きました生物有機化学研究室の国嶋崇隆教授、北村正典准教授、機能性分子設計学研究室教授の松尾淳一教授に感謝致します。

機器分析において様々な御助言を頂きました学際化学実験センターの内山正彦准教授、王生麻里さん、藤江哲夫博士に感謝します。

最後に、長年物心両面に渡り、支えてくれました家族に感謝します。

参考文献

1. For recent reviews, see (a) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258. (b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140. (c) Mori, M. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **2005**, *63*, 423-439. (d) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. (e) Harned, A. M.; Zhang, M.; Vedantham, P.; Mukherjee, S.; Herpel, R. H.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*(1), 3-16. (f) Donohoe, T. J.; Orr, A. J.; Bingham, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2664-2670. (g) Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*(2), 53-60. (h) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243-251.
2. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
3. Negishi, E.; Matsushita, H.; Kobayashi, M.; Rand, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3823-3824.
4. (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
5. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
6. (a) Narasaka, K.; Maruyama, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 885-888. (b) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616.
7. (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 977-981. (b) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860.
8. (a) Jørgensen, L.; McKerrall, S. J.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Felding, J.; Baran, P. S. *Science* **2013**, *341*, 878-882. (b) McKerrall, S. J.; Jørgensen, L.; Kuttruff, C. A.; Ungeheuer, F.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5799-5810.
9. Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726-9728.
10. Kuwajima, I.; Tanino, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4661-4670.
11. Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300-16301.
12. (a) Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147-10154. (b) Otsuka, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3420-3426.
13. Itoh, N.; Iwata, T.; Sugihara, H.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8665-8672.
14. Mukai, C.; Yoshida, T.; Sorimachi, M.; Odani, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 83-86.
15. Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2701-2704.
16. (a) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5818-5819. (b) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4424-4431. (c)

- Crowe, W. E.; Vu, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1557-1558.
17. (a) Chatani, N.; Morimoto, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5335-5336.
 (b) Chatani, N.; Morimoto, T.; Kamitani, A.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *579*, 177-181.
18. Mukai, C.; Nomura, I.; Kitagaki, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1376-1385.
19. Inagaki, F.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1217-1220.
20. (a) Inagaki, F.; Narita, S.; Hasegawa, T.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2007-2011. (b) Kawamura, T.; Inagaki, F.; Narita, S.; Takahashi, Y.; Hirata, S.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5173-5183.
21. Kang, S.-K.; Kim, K.-J.; Hong, Y.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1584-1586.
22. Yu, C.-M.; Hong, Y.-T.; Lee, J.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8506-8509.
23. Saito, T.; Shiotani, M.; Otani, T.; Hasaba, S. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1045-1048.
24. Aburano, D.; Yoshida, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6878-6884.
25. (a) Saito, T.; Sugizaki, K.; Otani, T.; Suyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1239-1241. (b) Saito, T.; Furukawa, N.; Otani, T. *Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1126-1132.
26. Kondo, T.; Nomura, M.; Ura, Y.; Wada, K.; Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14816-14817.
27. (a) Saito, T.; Nihei, H.; Otani, T.; Suyama, T.; Furukawa, N.; Saito, M. *Chem. Commun.* **2008**, 172-174. (b) Saito, T.; Sugizaki, K.; Osada, H.; Kutsumura, N.; Otani, T. *Heterocycles* **2010**, *80*, 207-211.
28. Hegedus, L. S.; Söderberg, B. C. G. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules 3rd Ed.* Univ. Science Books. **2009**.
29. Torres, R. R. *The Pauson-Khand Reaction: Scope, Variations and Applications*, WILEY, **2012**.
30. Fonquerena, S.; Rios, R.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3459-3478.
31. Tanaka, K.; Suzuki, N.; Nishida, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917-3922.
32. (a) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8572-8573. (b) Myers, A. G.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8891-8892. (c) Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838-1841.
33. Harmata, M.; Huang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 972-974.
34. (a) Padwa, A.; Yeske, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1617-1618. (b) Padwa, A.; Yeske, P. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6386-6390.
35. Núñez, A. Jr.; Martin, M. R.; Fraile, A.; Ruano, J. L. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5443-5453.
36. (a) Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006-7014. (b) Bordwell, F. G.; Cheng, J.-P.; Bausch, M. J.; Bares, J. E. *J. Phys. Org. Chem.*

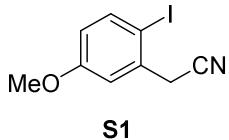
- 1988**, *1*, 209-223. (c) Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327-4331. (d) Bordwell, F. G.; Puy, M. V. d.; Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1883-1885.
37. (a) Altenbach, H.-J.; Korff, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5175-5178. (b) Brel, V. K.; Stang, P. *J. Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 224-229.
38. (a) Fürstner, A.; Weintritt, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817-2825. (b) Fürstner, A.; Gastner, T.; Weintritt, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361-2366. (c) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509-8514. (d) Boger, D. L.; Hong, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515-8519. (e) Frederich, J. H.; Harran, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3788-3791.
39. (a) Harrington, P. E.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 649-651. (b) Robertson, J.; Hatley, R. J. *Chem. Commun.* **1999**, 1455-1456. (c) Robertson, J.; Hatley, R. J. D.; Watkin, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3389-3396. (d) Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801-3810. (e) Bamford, S. J.; Luker, T.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1157-1160. (f) Bitar, A. Y.; Frontier, A. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 49-52. (g) Song, C.; Liu, H.; Hong, M.; Liu, Y.; Jia, F.; Sun, L.; Pan, Z.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 704-706. (h) Kerr, D. J.; Flynn B. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1740-1743.
40. (a) Nakatani, S.; Kirihara, M.; Yamada, K.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8461-8464. (b) Kim, S. H.; Figueroa, I.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601-2604. (c) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2944-2945. (d) Mochizuki, T.; Itoh, E.; Shibata, N.; Nakatani, S.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6911-6914. (e) Luker, T.; Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 220-221. (f) Fagan, M. A.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6117-6120. (g) Bamford, S. J.; Goubitz, K.; van Lingen, H. L.; Luker, T.; Schenk, H.; Hiemstra, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 345-351. (h) Viseux, E. M. E.; Parsons, P. J.; Pavay, J. B. J.; Crater, C. M.; Pinto, I. *Synlett*, **2003**, 1856-1858. (i) Dyke, C. A.; Bryson, T. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6051-6053. (j) Salamone, S. G.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4443-4445. (k) Occhiato, E. G.; Prandi, C.; Ferrali, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4542-4545. (l) Song, C.; Knight, D. W.; Whatton, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 163-166.
41. (a) Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632-635. (b) Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398-8401.
42. (a) Wenkert, E.; Hanna, J. M. Jr.; Leftin, M. H.; Michelotti, E. L.; Potts, K. T.; Usifer, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1125-1126. (b) Melzig, L.; Metzger, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2131-2133. (c) Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 801-802.

Experimental Section

General. Melting points were measured with YANAGIMOTO micro melting point apparatus, and were uncorrected. Infrared spectra were measured with a SHIMADZU FTIR-8700 spectrometer for samples in CHCl_3 or Thermo Scientific NicoletTM iSTM5 ET-IR Spectrometer. ¹H NMR spectra were measured with JNM-ECS400 or JNM-ECA600 spectrometers for samples in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$. Tetramethylsilane (for compound with a phenyl group), CHCl_3 (7.26 ppm) or $\text{DMSO}-d_6$ (2.50 ppm) were used as an internal reference. ¹³C NMR spectra were measured with JNM-ECS400 or JNM-ECA600 spectrometers for samples in CDCl_3 (77.0 ppm) or ($\text{DMSO}-d_6$, 39.5 ppm) as an internal reference. High-resolution mass spectra were measured with JMS-SX102A (FAB) or JMS-T100TD (DART) mass spectrometers, and mass spectra were measured with JMS-SX102A (FAB) or JMS-T100TD (DART) mass spectrometers. Single crystal X-ray diffraction was measured with R-AXIS RAPID II. Commercially available anhydrous Et_2O , THF, CH_2Cl_2 and toluene were employed for reactions. Et_3N , ⁱPr₂NH were distilled from CaH_2 . DMSO was distilled from CaSO_4 . Commercially available 3-Methoxybenzylalcohol (Aldrich), 1-iodo-3-nitrobenzene (Lancaster) and 2-Iodophenylacetonitrile (Aldrich) were employed for a reaction. 2-Bromo-4-methoxyphenylacetonitrile¹, 2-bromo-4-chlorophenylacetonitrile², 2-(2-iodophenyl)propanenitrile³, 2-(2-iodophenyl)-2-methylpropanenitrile⁴, 2-[6-(3-hydoroxyprop-1-ynyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl]acetonitrile⁵, 2-(3-hydoroxyprop-1-ynyl)benzonitrile⁶, 4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]but-2-yn-1-yl methyl carbonate⁷, 2-vinylidene-1-hexanol⁸, 2-methylbuta-2,3-dien-1-ol⁹, 2-(1-methylethyl)buta-2,3-dien-1-ol¹⁰, 2-(1,1-dimethylethyl)buta-2,3-dien-1-ol¹¹, 3-vinylideneheptan-1-ol¹² and 4-vinylideneoctan-1-ol¹² were known compounds. Silica gel (Silica gel 60 N, 40-50 μm , Kanto Chemical) was used for chromatography. All reactions were carried out under N_2 atmosphere. Organic extracts were dried over Na_2SO_4 .

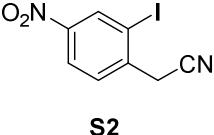
Chapter 1

Preparation of 2-(2-Iodo-5-methoxyphenyl)acetonitrile (S1).

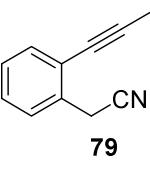

To a solution of 3-methoxybenzylalcohol (300 mg, 2.17 mmol) in CHCl_3 (20 mL) was added I_2 (770 mg, 3.0 mmol) and $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (670 mg, 3.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at same temperature, the precipitate was filtered, and the filtrate was added saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Then, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (4:1) to afford the crude iodobenzene. To a solution of the crude iodobenzene in CH_2Cl_2 (10 mL) was added MsCl

(0.4 mL, 5.0 mmol) and Et₃N (1.0 mL, 13 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (1:1) to afford the crude mesilate. To a solution of the crude mesilate in DMF (10 mL) was added NaCN (140 mg, 2.8 mmol) at room temperature. After stirring for 1.5 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography with hexane-AcOEt (7:3) to give **S1** (367 mg, 63% for 3 steps) as a colorless plate: m.p. 83–83.5 °C (Hexane-AcOEt); IR 2255 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); ¹³C NMR δ 160.4, 140.2, 134.1, 117.1, 115.9, 115.2, 87.1, 55.5, 29.9; DARTMS *m/z* 274 (M⁺+1, 19.3); DARTHMS calcd for C₉H₉INO 273.9729, found 273.9726.

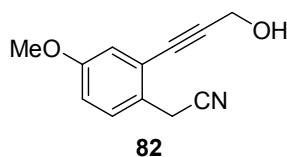
Preparation of 2-(2-Iodo-4-nitrophenyl)acetonitrile (**S2**).

 To a solution of PhSCH₂CN (250 mg, 1.68 mmol) and 1-iodo-3-nitrobenzene (420 mg, 1.69 mmol) in DMSO (2.0 mL) was added NaOH (670 mg, 16.8 mmol) in DMSO (2.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with 10% aqueous HCl, and extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography with hexane-AcOEt (4:1) to give **S2** (426 mg, 88 %) as a colorless amorphous; IR 2255, 1529, 1348 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H); ¹³C NMR δ 147.6, 140.3, 134.4, 129.3, 123.7, 115.9, 98.2, 30.0; DARTMS *m/z* 289 (M⁺+1, 35.1); DARTHMS calcd for C₈H₆IN₂O₂ 288.9474, found 288.9472.

Preparation of 2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)phenylacetonitrile (**79**).

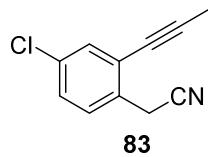
 To a solution of 2-iodophenylacetonitrile (1.00 g, 4.11 mmol) in Et₃N (4.0 mL) were added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (58 mg, 8.2×10⁻² mmol) and propargylalcohol (0.36 mL, 6.2 mmol) and CuI (16 mg, 8.2×10⁻² mmol) at room temperature. After stirring for 5 h at same temperature, Et₃N was evaporated off, and the residue was purified by column chromatography with hexane-AcOEt (1:1) to give **79** (703 mg, quant.) as a yellow oil: IR 3605, 3458, 2257 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.48–7.46 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.39 (brs, 1H); ¹³C NMR δ 132.5, 131.7, 129.2, 128.13, 128.10, 122.1, 117.5, 93.8, 82.2, 51.3, 22.6; EIMS *m/z* 171 (M⁺, 26.5); EIHRMS calcd for C₁₁H₉NO 171.0684, found 171.0688.

Preparation of 2-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-4-methoxyphenyl]acetonitrile (82).



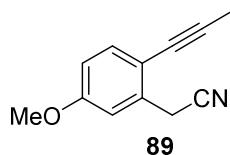
To a solution of 2-(2-bromo-4-methoxyphenyl)acetonitrile (300 mg, 1.33 mmol) in DMF (6.0 mL) were added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (46 mg, 6.5×10⁻² mmol), propargylalcohol (80 μL, 1.5 mmol), CuI (27 mg, 1.4×10⁻² mmol) and *i*Pr₂NH (720 μL, 6.4 mmol) at room temperature. After stirring for 5 min at same temperature, the mixture was concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography with hexane-AcOEt (3:1) to give **82** (180 mg, 60%) as a colorless plate: m.p. 71-72 °C (CH₂Cl₂); IR 3603, 2255 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 158.6, 130.0, 124.7, 123.1, 118.6, 116.7, 115.4, 95.4, 80.7, 55.4, 49.5, 20.9; DARTMS *m/z* 202 (M⁺+1, 6.1); DARHRMS calcd for C₁₂H₁₂NO₂ 202.0868, found 242.0866.

Preparation of 2-[4-Chloro-2-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenyl]acetonitrile (83).



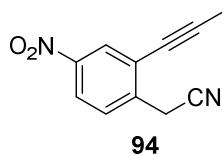
According to the procedure described for preparation of **82**, **83** (17.0 mg, 38%) was obtained from 2-(2-bromo-4-chlorophenyl)acetonitrile (50.0 mg, 0.217 mmol) as a colorless plate: m.p. 63-66 °C (CH₂Cl₂); IR 3607, 3393, 2258 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR δ 134.1, 132.2, 130.2, 129.44, 129.41, 123.7, 117.0, 95.0, 81.2, 51.4, 22.3; DARTMS *m/z* 206 (M⁺+1, 36.1); DARHRMS calcd for C₁₁H₉ClNO 206.0373, found 206.0368.

Preparation of 2-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-5-methoxyphenyl]acetonitrile (89).



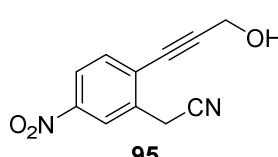
To a solution of **S1** (328 mg, 1.20 mmol) in THF (12.0 mL) were added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 2.4×10⁻² mmol), propargylalcohol (100 μL, 1.8 mmol), CuI (2.3 mg, 1.2×10⁻² mmol) and *i*Pr₂NH (1.7 mL, 12 mmol) at room temperature. After stirring for 30 min at same temperature, THF was evaporated off, and the residue was purified by column chromatography with CH₂Cl₂-AcOEt (15:1) to give **89** (240 mg, quant.) as a pale yellow plate: m.p. 85.5-86 °C (Hexane-AcOEt); IR 3607, 3429, 2253 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.51 (brs, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (brs, 1H); ¹³C NMR δ 160.1, 134.0, 133.5, 117.4, 114.0, 113.9, 113.7, 92.1, 82.3, 55.4, 51.5, 22.8; EIMS *m/z* 201 (M⁺+1, 63.2); EIHRMS calcd for C₁₂H₁₁NO₂ 201.0790, found 201.0790.

Preparation of 2-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-4-nitrophenyl]acetonitrile (94).



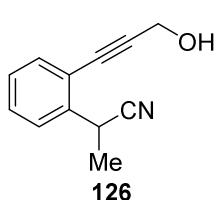
According to the procedure described for preparation of **89**, **94** (299 mg, 89%) was obtained from **S2** (448 mg, 1.00 mmol) as a colorless plate: m.p. 67–68 °C (CH_2Cl_2); IR 3605, 3394, 2255, 1531, 1352 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ 147.1, 139.9, 130.0, 126.3, 123.8, 123.5, 117.5, 98.2, 78.9, 49.5, 22.1; EIMS m/z 216 (M^+ , 9.4); EIHRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ 216.0535, found 216.0538.

Preparation of 2-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-5-nitrophenyl]acetonitrile (95).



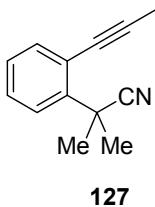
To a solution of 2-(2-iodophenyl)acetonitrile (250 mg, 1.02 mmol) in the CH_2Cl_2 (0.30 mL) and H_2SO_4 (0.80 mL) was slowly added mixture of H_2SO_4 (0.30 mL) and HNO_3 (0.010 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min, the reaction mixture was filtrated. The residue washed with water, air-dried to give crude nitrile. To a solution of crude nitrile in THF (10 mL) were added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31.9 mg, 4.54×10^{-2} mmol), propargylalcohol (100 μL , 1.8 mmol), CuI (4.3 mg, 2.3×10^{-2} mmol) and $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.3 mL, 9.1 mmol) at room temperature. After stirring for 8 h at same temperature, THF was evaporated off, and the residue was purified by column chromatography with CH_2Cl_2 -AcOEt (15:1) to give **95** (136 mg, 52% for 2 steps) as a colorless needle: m.p. 97.5–98.5 °C (CH_2Cl_2); IR 3597, 3368, 2255, 1526, 1346 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.05 (brs, 1H); ^{13}C NMR δ 147.4, 133.6, 133.5, 128.8, 123.5, 123.4, 116.1, 99.2, 80.9, 51.4, 22.9; DARTMS m/z 217 (M^++1 , 34.3); DARTHMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ 217.0613, found 217.0612.

Preparation of 2-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)phenyl]propanenitrile (126).



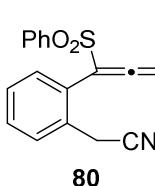
To a solution of 2-(2-iodophenyl)propanenitrile (1.78 g, 6.92 mmol) and Et_3N (9.6 mL, 69 mmol) in THF (25 ml) were added propargylalcohol (520 μL , 9.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (97 mg, 0.14 mmol), and copper(I) iodide (26 mg, 0.14 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h at same temperature, THF was evaporated off, and the residual oil was chromatographed with hexane-AcOEt (1:1) to afford **126** (1.17 g, 91%) as a yellow oil: IR 3605, 3447, 2245 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 138.7, 132.9, 129.5, 128.0, 126.6, 121.4, 121.1, 93.0, 82.3, 51.5, 29.7, 20.4; DART MS m/z 186 (M^++1 , 100); DART HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$ 186.0919, found 186.0927.

Preparation of 2-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)phenyl]-2-methylpropanenitrile (127).



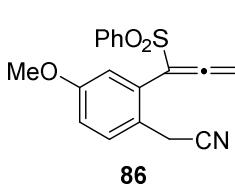
To a solution of 2-methyl-2-(2-iodophenyl)propanenitrile (60.0 mg, 0.221 mmol) in Et₃N (1.1 mL) were added propargylalcohol (20 μL, 0.33 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.1 mg, 4.4×10⁻³ mmol), and copper(I) iodide (0.8 mg, 4×10⁻³ mmol) at room temperature. After stirring for 8 h at 50 °C, Et₃N was evaporated off, and the residual oil was chromatographed with hexane-AcOEt (1:1) to afford **127** (23.8 mg, 54%) as a yellow oil: IR 3605, 3452, 2237 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.52 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.33 (brs, 1H), 1.88 (s, 6H); ¹³C NMR δ 141.1, 134.5, 129.0, 127.8, 124.9, 124.3, 121.2, 95.6, 84.2, 51.8, 36.5, 27.5; DART MS *m/z* 200 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₃H₁₄NO 200.1075, found 200.1093.

Preparation of 2-(1-Phenylsulfonylpropa-1,2-dienyl)phenylacetonitrile (80).



To a solution of **79** (100 mg, 0.58 mmol) in THF (6.0 mL) were added ⁱPr₂NEt (0.30 mL) and PhS(O)Cl (280 mg, 1.7 mmol) at -78 °C. After stirring for 3 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (3:1) to afford the crude benzenesulfinate. To a solution of the crude benzenesulfinate in toluene (0.5 mL) was added [RhCl(CO)₂]₂ (10 mg, 2.5×10⁻² mmol). After stirring for 24 h at 50 °C, toluene was evaporated off, and the residue was purified by column chromatography with hexane-AcOEt (3:1) to give **80** (60 mg, 27% for 2 steps) as a colorless oil: IR 2253, 1967, 1927, 1323, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.69 (s, 2H); ¹³C NMR δ 207.7, 138.8, 134.0, 131.7, 130.7, 130.4, 129.1, 128.5, 128.1, 127.8, 117.3, 111.5, 83.7, 21.8; EIMS *m/z* 295 (M⁺, 4.1); EIHRMS calcd for C₁₇H₁₃NO₂S 295.0667, found 295.0665.

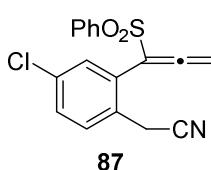
Preparation of 2-[4-Methoxy-2-(1-phenylsulfonylpropa-1,2-dienyl)phenyl]acetonitrile (86).



According to the procedure described for preparation of **80**, **86** (40.7 mg, 24%) was obtained from **82** (98.5 mg, 0.490 mmol) as a colorless plate: m.p. 97-98 °C (CH₂Cl₂); IR 2255, 1967, 1323, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.74-7.72 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H); ¹³C NMR δ 207.7, 159.0, 139.0, 134.0, 130.2, 129.1, 128.9, 128.6, 122.5, 117.6, 116.8, 116.2, 111.6, 83.8, 55.3, 20.9; DARTMS *m/z* 326 (M⁺+1, 21.1); DARTHMS calcd for C₁₈H₁₆NO₃S

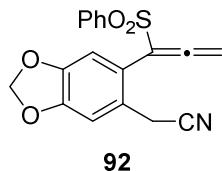
326.0851, found 326.0842.

Preparation of 2-[4-Chloro-2-(1-phenylsulfonylpropa-1,2-dienyl)phenyl]acetonitrile (87).



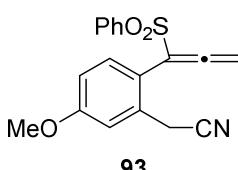
According to the procedure described for preparation of **80**, **87** (26.5 mg, 33%) was obtained from **83** (50.0 mg, 0.243 mmol) as a colorless plate: m.p. 103-105 °C (Et₂O); IR 2255, 1967, 1927, 1325, 1155 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.72 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (tt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.67 (s, 2H); ¹³C NMR δ 207.6, 138.5, 134.3, 134.1, 131.7, 130.44, 130.35, 129.5, 129.3, 129.2, 128.6, 116.9, 110.8, 84.3. 21.4; DARTMS *m/z* 330 (M⁺+1, 64.8); DARTHMS calcd for C₁₇H₁₃ClNO₂S 330.0356, found 330.0374.

Preparation of 2-[6-(1-Phenylsulfonylpropa-1,2-dienyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]acetonitrile (92).



To a solution of 2-[6-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl]acetonitrile (48.3 mg, 0.1222 mol) in THF (2.0 mL) was added Et₃N (200 μL, 1.43 mmol) and PhSCl (0.10 mL, 0.91 mmol) at -78 °C. After stirring for 3 h at same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (7:3) to afford the crude sulfoxide. To a solution of the crude sulfoxide in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added mCPBA (56.6 mg, 0.311 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at same temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous Na₂S₂O₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography with CH₂Cl₂-hexane (30:1) to give **92** (31.3 mg, 41% for 2 steps) as a colorless plate: m.p. 138-141 °C (AcOEt); IR 2255, 1967, 1323, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.48 (s, 2H); ¹³C NMR δ 208.0, 149.3, 147.5, 138.8, 134.1, 129.2, 128.5, 124.6, 120.9, 117.3, 111.41, 111.37, 109.2, 102.0, 83.5, 21.5; EIMS *m/z* 339 (M⁺, 17.2); EIHRMS calcd for C₁₈H₁₃NO₄S 339.0565, found 339.0564.

Preparation of 2-[5-Methoxy-2-(1-phenylsulfonylpropa-1,2-dienyl)phenyl]acetonitrile (93).

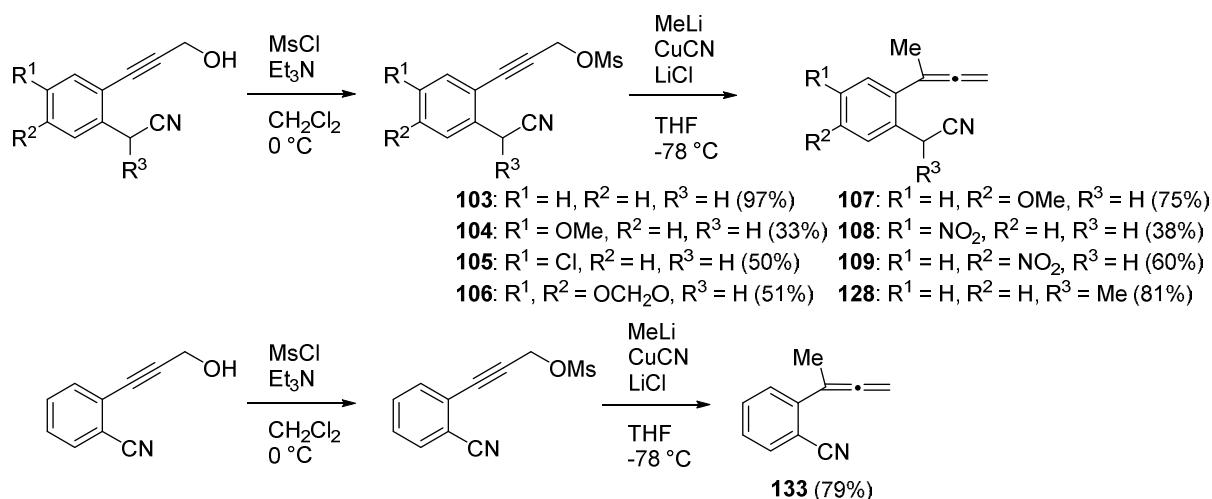


According to the procedure described for preparation of **92**, **93** (72.4 mg, 50%) was obtained from **89** (90.0 mg, 0.487 mmol) as a colorless oil; IR 2253, 1967, 1321, 1153 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* =

8.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 208.1, 160.9, 138.9, 133.9, 133.0, 132.1, 129.0, 128.5, 119.6, 117.2, 114.6, 113.5, 111.3, 83.2, 55.4, 21.9; EIMS m/z 325 (M^+ , 11.7); EIHRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ 325.0773, found 325.0771.

General Procedure for Preparation of Methylallenes

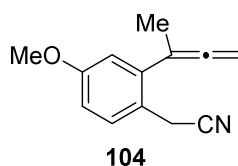
To a solution of alcohol (0.200 mmol) in THF (2.0 mL) was added Et_3N (140 μL , 1.0 mmol) and MsCl (60 μL , 0.80 mmol) at -78 °C. After stirring for 15 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO_3 , extracted with AcOEt . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The crude mesylate was carried through to the next step. To a solution of CuCN (71.6 mg, 0.800 mmol) in THF (2.0 mL) was added LiCl (67.7 mg, 1.60 mmol) and MeLi (750 μL , 0.80 mmol, 1.07 M in Et_2O) at -78 °C, and the mixture was stirred for 5 min at -30 °C. Then, the crude mesylate was added to the mixture at -78 °C. After stirring for 30 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and 28% aqueous NH_3 , extracted with AcOEt , washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt to afford corresponding allenes.



2-[2-(Buta-2,3-dien-2-yl)phenyl]acetonitrile (103).

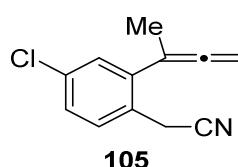
103 Compound 103 was a yellow oil: IR 2253, 1950 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 4.86 (q, J = 3.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.08 (t, J = 3.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 207.2, 137.2, 129.2, 128.4, 127.94, 127.87, 127.7, 118.2, 97.7, 75.5, 22.1, 20.3; EIMS m/z 169 (M^+ , 29.5); EIHRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ 169.0892, found 169.0889.

2-[2-(Buta-2,3-dien-2-yl)-4-methoxyphenyl]acetonitrile (104).



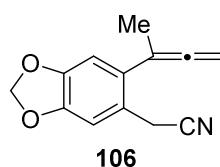
Compound **104** was a colorless oil; IR 2253, 1944 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.07 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 207.2, 159.4, 138.5, 130.3, 119.9, 118.4, 113.8, 112.7, 97.8, 75.6, 55.3, 21.3, 20.2; DARTMS *m/z* 200 (M^+ +1, 100); DARHRMS calcd for C₁₃H₁₄NO 200.1075, found 200.1086.

2-[4-Chloro-2-(buta-2,3-dien-2-yl)phenyl]acetonitrile (105).



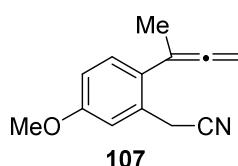
Compound **105** was a colorless oil; IR 2254, 1950 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.07 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 207.4, 138.9, 134.3, 130.5, 128.1, 127.7, 126.4, 117.7, 97.1, 76.2, 21.8, 20.1; DARTMS *m/z* 204 (M^+ +1, 59.2); DARHRMS calcd for C₁₂H₁₁ClN 204.0580, found 204.0586.

2-[6-(Buta-2,3-dien-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-yl]acetonitrile (106).



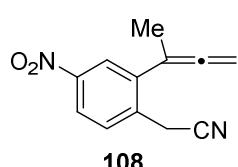
Compound **106** was a colorless powder; m.p. 78-79 °C (CH₂Cl₂); IR 2255, 1954 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 6.97 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.93 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.98 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 206.6, 147.3, 146.6, 130.8, 121.8, 119.0, 109.4, 108.1, 101.5, 97.3, 75.6, 21.0, 20.1; EIMS *m/z* 213 (M^+ , 24.6); EIHRMS calcd for C₁₃H₁₁NO₂ 213.0790, found 213.0787.

2-[2-(Buta-2,3-dien-2-yl)-5-methoxyphenyl]acetonitrile (107).



Compound **107** was a pale yellow oil; IR 2253, 1948 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 207.4, 158.9, 129.3, 129.2, 129.0, 118.1, 114.5, 113.9, 97.4, 75.2, 55.4, 22.3, 20.5; EIMS *m/z* 199 (M^+ +1, 100); EIHRMS calcd for C₁₃H₁₃NO 199.0997, found 199.0996.

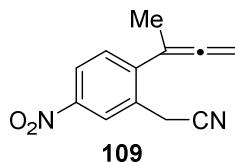
2-[2-(Buta-2,3-dien-2-yl)-4-nitrophenyl]acetonitrile (108).



Compound **108** was a colorless amorphous; IR 2254, 1950, 1529, 1348 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.98 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.14 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H);

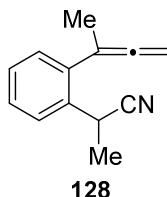
¹³C NMR δ 207.6, 147.9, 139.0, 134.9, 130.2, 122.9, 122.3, 116.8, 96.7, 76.9, 22.4, 20.1; EIMS *m/z* 214 (M⁺, 25.9); EIHRMS calcd for C₁₂H₁₀N₂O₂ 214.0742, found 214.0743.

2-[2-(Buta-2,3-dien-2-yl)-5-nitrophenyl]acetonitrile (109).



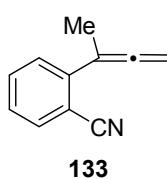
Compound **109** was a colorless oil; IR 2260, 1942, 1524, 1348 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.13 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 207.6, 146.7, 144.1, 129.8, 129.0, 124.5, 123.4, 116.8, 97.0, 77.1, 22.5, 20.0; MS *m/z* 214 (M⁺+1, 61.0); HRMS calcd for C₁₂H₁₀N₂O₂ 214.0742, found 214.0742.

2-[2-(Buta-2,3-dien-2-yl)phenyl]propanenitrile (128).



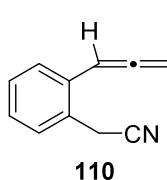
Compound **128** was a colorless oil; IR 2241, 1952 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.55-7.52 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.84 (dq, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 4.79 (dq, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.06 (t, *J* = 3.4 Hz, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 206.8, 136.7, 134.9, 128.3, 128.1, 128.0, 127.4, 122.3, 97.5, 75.1, 27.8, 21.3, 21.1; DART MS *m/z* 184 (M⁺+1, 99.3); DART HRMS calcd for C₁₃H₁₄N 184.1126, found 184.1114.

2-(Buta-2,3-dien-2-yl)benzonitrile (133).



Compound **133** was colorless oil; IR 2226, 1946 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.65 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.55 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.32 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 5.06 (q, 2H, *J* = 3.2 Hz), 2.15 (t, 3H, *J* = 3.2 Hz); ¹³C NMR δ 208.2, 141.8, 133.9, 132.4, 127.5, 127.1, 118.1, 111.3, 97.8, 78.0, 18.6; DARTMS *m/z* 156 (M⁺+1, 100); DARTHHRMS calcd for C₁₁H₁₀N 156.0813, found 156.0814.

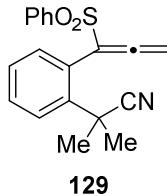
2-[2-(Propa-1,2-dienyl)phenyl]acetonitrile (110).



To a solution of **79** (226 mg, 1.32 mmol) in THF (4.4 mL) were added IPNBSH (1.4 g, 5.3 mmol), PPh₃ (1.4 g, 5.3 mmol) and DEAD (2.4 mL, 5.3 mmol, 40% in toluene) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, trifluoroethanol-H₂O (3:2, 5.0 mL) was added to the mixture. After stirring for 4 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography with hexane-AcOEt (7:1) to give **110** (162 mg, 79%) as a yellow oil; IR 2253, 1942 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 6.9 Hz,

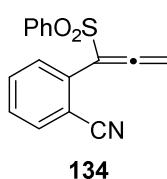
2H), 3.81 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 210.7, 132.0, 129.3, 128.6, 128.5, 127.6, 126.9, 117.5, 90.4, 78.7, 22.0; EIMS m/z 155 (M^+ , 81.8); EIHRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}$ 155.0735, found 155.0734.

2-Methyl-2-[2-[1-(phenylsulfonyl)propa-1,2-dien-1-yl]phenyl]propanenitrile (129).



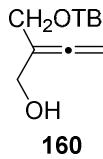
To a solution of PhSO_2Na (492 mg, 3.00 mmol) in toluene (6.0 ml) was added a solution of $(\text{COCl})_2$ (250 μl , 3.0 mmol) in toluene (3.0 ml) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was added to a solution of **127** (183 mg, 0.920 mmol) and $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (522 μl , 3.00 mmol) in THF (1.0 ml) at -78 °C. After stirring for 1 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (1:1) to afford the crude sulfinate. To a solution of the crude sulfinate in MeNO_2 (4.3 mL) was added AgSbF_6 (31 mg, 9.2×10^{-2} mmol) at room temperature. After stirring for 4 h at 60 °C, MeNO_2 was evaporated off and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt (3:1) to afford **129** (187 mg, 63% for 2 steps) as a colorless plate: m.p. 110-112 °C (EtOH); IR 2235, 1967, 1323, 1153 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.88-7.87 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.42 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 1.82 (s, 6H); ^{13}C NMR δ 208.8, 140.4, 139.4, 133.8, 133.1, 130.2, 129.2, 128.8, 127.5, 127.1, 126.3, 124.5, 113.0, 84.0, 36.7, 30.5; DART MS m/z 324 (M^++1 , 100); DART HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ 324.1058, found 324.1045.

2-[1-(Phenylsulfonyl)propa-1,2-dienyl]benzonitrile (134).



According to the procedure described for preparation of **129**, **134** (130 mg, 73%) was obtained from 2-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitrile (100 mg, 0.636 mmol) as a colorless plates: m.p. 97-98 °C (EtOH); IR 2231, 1965, 1325, 1155 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 3H), 5.70 (s, 2H); ^{13}C NMR δ 208.7, 139.2, 133.9, 133.1, 132.6, 132.0, 130.9, 129.6, 129.1, 128.3, 116.3, 113.9, 111.3, 85.3; DARTMS m/z 282 (M^++1 , 51.1); DARTHMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ 282.0589, found 282.0582.

Preparation of 2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]buta-2,3-dien-1-ol (160).

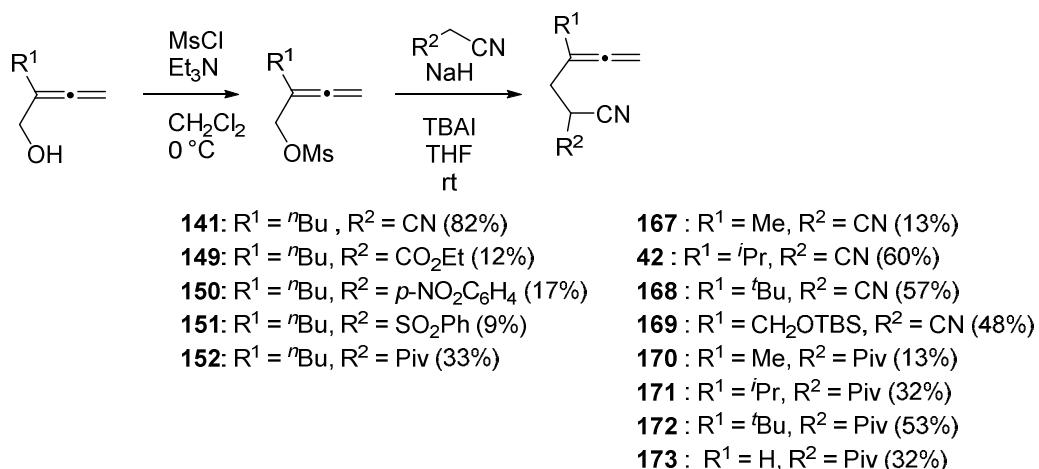


To a solution of 4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]but-2-yn-1-ylmethylicarbonate (893 mg, 3.46 mmol) in MeOH (20 mL) were added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (77.7 mg, 0.346 mmol) and PPh_3 (363 mg, 1.38 mmol) at room temperature. After stirring for 18 h at 40 °C under CO (10 atm) atmosphere, MeOH was evaporated off, and the reaction mixture was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (4:1) to afford crude allene. To a

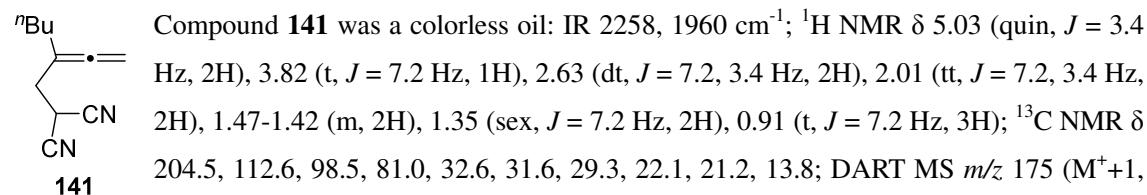
solution of the crude allene in toluene (10 ml) was added DIBAL-H (2.5 ml, 2.5 mmol, 1.0 M in hexane) at -78 °C. After stirring for 30 min at same temperature, the reaction was added aqueous Rochelle's salt and Et₂O. The organic layer was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (4:1) to afford **160** (98.0 mg, 13%) as a colorless oil: IR 3599, 3497, 1960 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.86 (quin, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.22 (brs, 2H), 2.24 (brs, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); ¹³C NMR δ 205.0, 102.7, 77.2, 63.4, 62.3, 25.9, 18.3, -5.4; DART MS *m/z* 215 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₁H₂₃O₂Si 215.1467, found 215.1480.

General procedure for preparation of allene-nitrile.

To a solution of alcohol (1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Et₃N (410 μL, 3.0 mmol) and MsCl (290 μL, 3.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The crude mesylate was carried through to the next step. To a solution of nitrile (4.00 mmol) in THF (10 mL) was added NaH (60% in oil, 160 mg, 4.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at same temperature. Then, the crude mesylate and TBAI (554 mg, 1.50 mmol) were added to the mixture at 0 °C. After stirring for 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with Et₂O. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt to afford the corresponding allene-nitrile.

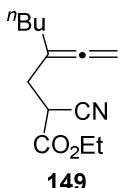


2-(2-Vinylidenehexyl)malononitrile (**141**).



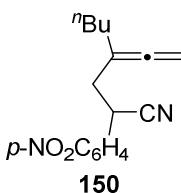
43.5); DART HRMS calcd for C₁₁H₁₅N₂ 175.1235, found 175.1218.

Ethyl 2-Cyano-4-vinylideneoctanoate (149).



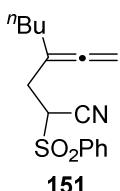
Compound **149** was a colorless oil: IR 2253, 1960, 1745 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.91-4.83 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.49 (ddt, *J* = 15.3, 8.8, 3.4 Hz, 1H), 1.98 (tt, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 2H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 5H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 204.9, 165.8, 116.5, 99.5, 79.2, 62.8, 36.0, 31.8, 31.5, 29.4, 22.2, 13.9, 13.8; DART MS *m/z* 222 (M⁺+1, 18.5); DART HRMS calcd for C₁₃H₂₀NO₂ 222.1494, found 222.1486.

2-(*p*-Nitrophenyl)-4-vinylideneoctanenitrile (150).



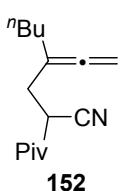
Compound **150** was a colorless oil: IR 2247, 1958, 1528, 1350 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.90 (dquin, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.85 (dquin, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 2.58 (ddt, *J* = 15.1, 9.6, 3.1, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.6, 147.7, 142.9, 128.5, 124.3, 119.6, 99.5, 79.0, 37.8, 35.8, 31.9, 29.4, 22.2, 13.9; DART MS *m/z* 271 (M⁺+1, 39.9); DART HRMS calcd for C₁₆H₁₉N₂O₂ 271.1447, found 271.1449.

2-(Phenylsulfonyl)-4-vinylideneoctanenitrile (151).



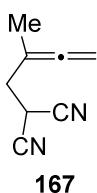
Compound **151** was a colorless oil: IR 2249, 1960, 1335, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 4.96-4.85 (m, 2H), 4.03 (dd, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.90 (dq, *J* = 15.1, 3.7 Hz, 1H), 2.40 (ddt, *J* = 15.1, 11.9, 3.2 Hz, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 204.6, 135.6, 135.3, 129.7, 129.6, 114.1, 98.5, 79.9, 56.3, 31.8, 29.3, 28.7, 22.2, 13.8; DART MS *m/z* 290 (M⁺+1, 34.7); DART HRMS calcd for C₁₆H₂₀NO₂S 290.1215, found 222.1199.

2-Pivaloyl-4-vinylideneoctanenitrile (152).



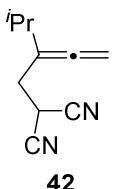
Compound **152** was a colorless oil: IR 2243, 1958, 1720 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.89 (dquin, *J* = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 4.82 (dquin, *J* = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.34 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.1, 204.9, 117.3, 100.2, 78.9, 45.5, 35.6, 32.1, 31.2, 29.4, 26.5, 22.2, 13.9; DART MS *m/z* 234 (M⁺+1, 51.2); DART HRMS calcd for C₁₅H₂₄NO 234.1858, found 234.1841.

2-(2-Methylbuta-2,3-dienyl)malononitrile (167).



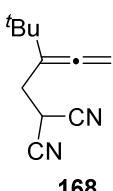
Compound **167** was a colorless oil: IR 2260, 1963 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.98 (sex, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J* = 7.3, 3.2 Hz, 2H), 1.80 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.1, 112.5, 93.4, 79.6, 33.7, 21.2, 18.4; DART MS *m/z* 133 (M⁺+1, 18.4); DART HRMS calcd for C₈H₉N₂ 133.0766, found 133.0783.

2-[2-(1-Methylethyl)buta-2,3-dienyl]malononitrile (42).



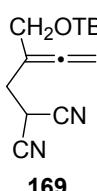
Compound **42** was a colorless oil: IR 2258, 1956 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.08 (q, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR δ 203.3, 112.7, 104.8, 82.2, 31.0, 30.6, 21.3, 21.2; DART MS *m/z* 161 (M⁺+1, 61.4); DART HRMS calcd for C₁₀H₁₃N₂ 161.1079, found 161.1067.

2-[2-(1,1-Dimethylethyl)buta-2,3-dienyl]malononitrile (168).



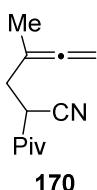
Compound **168** was a colorless plate: m.p. 47-48 °C (hexane); IR 2258, 1954 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.08 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H); ¹³C NMR δ 202.7, 112.8, 107.9, 82.2, 33.1, 28.8, 28.4, 21.5; DART MS *m/z* 175 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₁H₁₅N₂ 175.1235, found 175.1220.

2-{2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxyethyl]buta-2,3-dienyl}malononitrile (169).



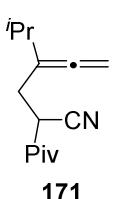
Compound **169** was a colorless oil: IR 2258, 1960 cm⁻¹; ¹H NMR δ 5.04 (quin, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.76 (dt, *J* = 7.3, 2.7 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); ¹³C NMR δ 205.3, 112.5, 97.3, 79.8, 64.2, 30.9, 25.8, 21.7, 18.2, -5.4; DART MS *m/z* 263 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₄H₂₃N₂OSi 263.1580, found 263.1584.

4-Methyl-2-pivaloylhexa-4,5-dienenitrile (170).



Compound **170** was a colorless oil: IR 2243, 1961, 1722 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.87-4.73 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 1.75 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H); ¹³C NMR δ 205.5, 204.9, 117.3, 95.2, 77.5, 45.5, 35.6, 32.5, 26.4, 18.9; DART MS *m/z* 192 (M⁺+1, 69.8); DART HRMS calcd for C₁₂H₁₈NO 192.1388, found 192.1376.

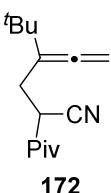
4-(1-Methylethyl)-2-pivaloylhexa-4,5-dienenitrile (171).



Compound **171** was a colorless oil; IR 2243, 1954, 1720 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.95 (dq, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 4.86 (dq, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.2, 203.8, 117.4, 106.6, 80.1, 45.5, 35.7, 30.8, 29.5, 26.5, 21.3, 21.2;

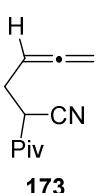
DART MS m/z 220 (M^+ +1, 50.7); DART HRMS calcd for $C_{14}H_{22}NO$ 220.1701, found 220.1708.

4-(1,1-Dimethylethyl)-2-pivaloylhexa-4,5-dienenitrile (172).



Compound **172** was a colorless oil: IR 2243, 1952, 1720 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 4.97 (dt, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.85 (dt, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR δ 205.4, 203.3, 117.5, 109.5, 80.2, 45.5, 36.0, 33.0, 28.9, 26.54, 26.52; DART MS m/z 234 (M^+ +1, 100); DART HRMS calcd for $C_{15}H_{24}NO$ 234.1858, found 234.1863.

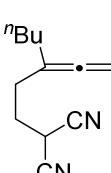
2-Pivaloylhexa-4,5-dienenitrile (173).



173

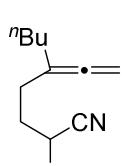
Compound **173** was a colorless oil: ^1H NMR δ 5.15 (quin, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.87-4.80 (m, 2H), 3.89 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR δ 208.9, 204.7, 116.9, 85.5, 77.1, 45.4, 36.6, 28.3, 26.1.

Preparation of 2-(3-Vinylideneheptyl)malononitrile (187).



To a solution of 3-vinylideneheptan-1-ol (410 mg, 2.92 mmol), PPh_3 (1.53 g, 5.85 mmol) and imidazole (398 mg, 5.85 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added iodine (1.48 g, 5.85 mmol) at 0 °C. After stirring for 20 min at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and saturated aqueous NaHCO_3 , and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane to afford crude iodide. The crude iodide was carried through to the next step. To a solution of malononitrile (793 mg, 12.0 mmol) in THF (15 ml) was added NaH (480 mg, 12.0 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at same temperature. Then, the reaction mixture was added a solution of crude iodide (2.22 mmol) in THF/DMSO (2:1, 4.5 ml) at same temperature. After stirring for 24 h at room temperature, the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl , extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1) to afford **187** (275 mg, 50%) as a colorless oil: IR 2258, 1956 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 4.81 (quin, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 4H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 204.8, 112.5, 100.6, 78.0, 31.9, 29.5, 28.8, 28.0, 22.3, 21.6, 13.9; DART MS m/z 189 (M^+ +1, 11.8); DART HRMS calcd for $C_{12}H_{17}\text{N}_2$ 189.1392, found 189.1407.

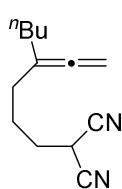
2-Pivaloyl-5-vinylidenenonanenitrile (188).



188

According to the procedure described for preparation of **187**, **188** was a colorless oil: ¹H NMR δ 4.75 (quin, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 2.15-1.92 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.6, 205.1, 117.3, 101.7, 77.2, 45.5, 36.0, 32.0, 29.5, 28.8, 27.6, 26.1, 22.3, 13.9.

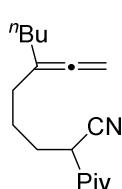
Preparation of 2-(4-Vinylideneoctyl)malononitrile (191).



191

To a solution of 4-vinylideneoctan-1-ol (168 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) were added Et₃N (280 μL, 2.0 mmol) and MsCl (150 μL, 2.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The crude mesylate was carried through to the next step. To a solution of malononitrile (198 mg, 3.00 mmol) in THF (10 mL) was added NaH (120 mg, 3.0 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at same temperature. Then, the crude mesylate and TBAI (190 mg, 0.50 mmol) were added to the mixture at 0 °C. After stirring for 16 h at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was extracted with AcOEt. The extract was washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1) to afford **191** (114 mg, 56%) as a colorless oil: IR 2258, 1956 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.73 (quin, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.11-2.01 (m, 4H), 1.93 (tt, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.4, 112.5, 101.6, 76.8, 31.8, 30.35, 30.25, 29.6, 24.2, 22.5, 22.4, 13.9; DART MS *m/z* 203 (M⁺+1, 51.8); DART HRMS calcd for C₁₃H₁₉N₂ 203.1548, found 203.1544.

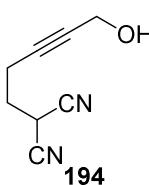
2-Pivaloyl-6-vinylidenedecanenitrile (192).



192

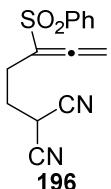
According to the procedure described for preparation of **191**, **192** was a colorless oil: IR 2243, 1956, 1722 cm⁻¹; ¹H NMR δ 4.71-4.64 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 1.98 (tt, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 4H), 1.26 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 205.6, 205.5, 117.4, 102.2, 76.12, 45.4, 36.9, 31.7, 31.0, 29.6, 29.5, 26.0, 24.9, 22.3, 13.9.

2-(5-Hydroxypent-3-ynyl)malononitrile (194).



To a solution of alcohol **193** (746 mg, 3.48 mmol), PPh₃ (1.83 g, 6.96 mmol) and imidazole (474 mg, 6.96 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) was added iodine (1.77 g, 6.96 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃ and saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane to afford crude iodide. The crude iodide was carried through to the next step. To a solution of malononitrile (445 mg, 6.73 mmol) in THF (8.0 ml) was added NaH (269 mg, 6.73 mol) at 0 °C. After stirring for 1 h at same temperature, the reaction mixture was added a solution of crude iodide and DMSO (1.0 ml) in THF (2.0 ml) at same temperature. After stirring for 9 h at room temperature, to the reaction mixture was added 10% aqueous HCl (2.0 ml) at 0 °C. After stirring for 30 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃, extracted with Et₂O, washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (2:1) to afford **194** (97.9 mg, 17%, from **193**) as a colorless oil: ¹H NMR δ 4.27 (brs, 2H), 4.09 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 2.61 (tt, 2H, *J* = 6.9, 2.1 Hz), 2.26 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR δ 112.2, 82.2, 80.9, 51.0, 29.6, 21.3, 16.2.

2-(3-Phenylsulfonylpenta-3,4-dienyl)malononitrile (196).

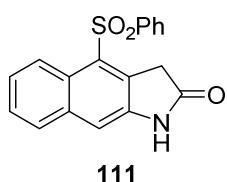


To a solution of PhSO₂Na (493 mg, 3.00 mmol) in toluene (6.0 ml) was added a solution of (COCl)₂ (250 µl, 3.0 mmol) in toluene (3.0 ml) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was added to a solution of **194** (148 mg, 1.00 mmol) and *i*Pr₂NEt (530 µl, 3.00 mmol) in THF (1.0 ml) at -78 °C. After stirring for 1 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of water, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was passed through a short pad of silica gel with hexane-AcOEt (4:1) to afford crude sulfinate. To a solution of slufinate in toluene (5.0 mL) was added [RhCl(CO)₂]₂ (20.7 mg, 0.0534 mmol) at room temperature. After stirring for 6 h at 50 °C, toluene was evaporated off, and the reaction mixture was chromatographed with hexane-AcOEt (2:1) to afford **196** (68.1 mg, 25% from **194**) as a colorless oil: IR 2258, 1969, 1321, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.59 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 5.48 (t, 2H, *J* = 2.7 Hz), 3.89 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 2.59 (tt, 2H, *J* = 7.3, 2.7 Hz), 2.30 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz); 207.6, 139.0, 134.1, 129.4, 128.1, 112.0, 110.0, 85.6, 29.0, 24.3, 21.6.

General procedure for Pauson-Khand-type reaction

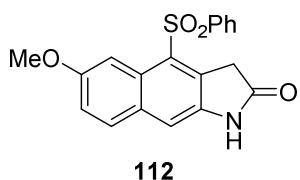
To a solution of allene (0.100 mmol) in toluene (1.0 mL) was added [RhCl(CO)d₄ppp]₂ (11.6 mg, 1.00×10⁻² mmol) under N₂ atmosphere. The reaction mixture was stirred at each temperature under CO (1 atm) atmosphere until complete disappearance of the starting material monitored by TLC. Then, the solvent was evaporated off, and the residue was chromatographed with hexane-AcOEt or CH₂Cl₂-AcOEt to afford the corresponding cyclized products. Chemical yields are summarized in Table 1-5, Schemes 17-19 and 25.

4-Phenylsulfonyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (111).



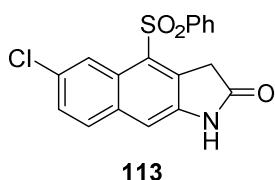
Compound **111** was a pale orange powder: m.p. 238-241 °C (CH₂Cl₂); IR 3343, 1718, 1317, 1144 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 175.4, 142.2, 141.7, 134.1, 133.8, 132.7, 130.1, 129.5, 128.1, 126.8, 125.4, 123.84, 123.80, 110.2, 110.1, 38.2; EIMS *m/z* 323 (M⁺, 5.4); EIHRMS calcd for C₁₈H₁₃NO₃S 323.0616, found 323.0615.

6-Methoxy-4-phenylsulfonyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (112).



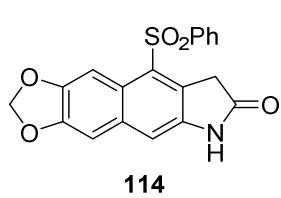
Compound **112** was a red plate: m.p. 204-206 °C (CH₂Cl₂); IR 3395, 1717, 1353, 1150 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 175.1, 156.4, 141.5, 140.3, 133.7, 132.6, 129.5, 129.4, 129.1, 128.7, 126.7, 125.1, 118.4, 110.5, 103.6, 55.1, 38.2; EIMS *m/z* 353 (M⁺, 100); EIHRMS calcd for C₁₉H₁₅NO₄S 353.0722, found 353.0721.

6-Chloro-4-phenylsulfonyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (113).



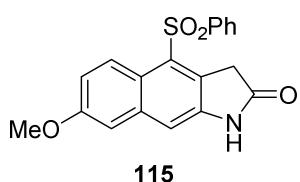
Compound **113** was a pale orange powder: m.p. >226 °C (decomposed) (CHCl₃); IR 3431, 1718, 1321, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.51 (m, 2H), 4.18 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 175.3, 142.8, 141.4, 134.2, 134.1, 132.6, 130.2, 129.9, 129.7, 129.2, 127.2, 126.7, 124.4, 122.6, 110.0, 38.1; EIMS *m/z* 357 (M⁺, 100); EIHRMS calcd for C₁₈H₁₂ClNO₃S 357.0226, found 357.0225.

9-Phenylsulfonyl-1,3-benzodioxolo[5,6-f]-6,8-dihydroindol-7-one (114).



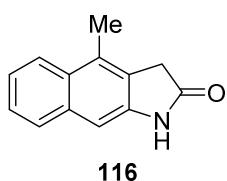
Compound **114** was a pale orange powder: m.p. >260 °C (decomposed) (AcOEt); IR 3429, 1709, 1308, 1148 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.10 (s, 2H); ¹³C (DMSO-d6) NMR δ 175.4, 147.6, 147.1, 141.6, 141.1, 133.8, 131.7, 129.6, 129.5, 129.4, 126.6, 120.5, 110.5, 104.3, 101.8, 100.4, 38.2; FABMS *m/z* 368 (M⁺+1, 8.0); FABHRMS calcd for C₁₉H₁₄NO₅S 368.0593, found 368.0595.

7-Methoxy-4-phenylsulfonyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (115).



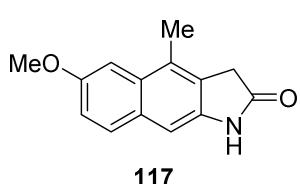
Compound **115** was a colorless powder: m.p. >288 °C (decomposed) (CH₂Cl₂); IR 3416, 1718, 1329, 1146 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 175.5, 157.6, 142.7, 141.8, 136.0, 133.8, 130.2, 129.6, 129.5, 126.7, 125.3, 118.8, 117.1, 109.4, 107.1, 55.2, 37.9; EIMS *m/z* 353 (M⁺, 77.0); EIHRMS calcd for C₁₉H₁₅NO₄S 353.0722, found 353.0720.

4-Methyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (116).



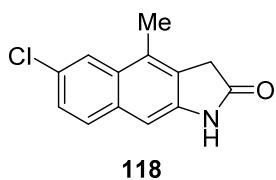
Compound **116** was a pale orange plate: m.p. 245-248 °C (CH₂Cl₂); IR 3437, 1718 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 175.9, 141.5, 133.5, 129.3, 128.5, 127.3, 125.9, 125.6, 123.7, 123.4, 102.2, 34.7, 15.0; EIMS *m/z* 197 (M⁺, 100); EIHRMS calcd for C₁₃H₁₁NO 197.0841, found 197.0838.

6-Methoxy-4-methyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (117).



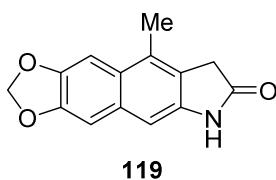
Compound **117** was an orange plate: m.p. 230-232 °C (CH₂Cl₂); IR 3230, 1709 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 175.7, 155.6, 139.5, 129.5, 128.7, 128.4, 128.2, 126.2, 117.1, 103.5, 102.3, 55.0, 34.8, 15.1; EIMS *m/z* 227 (M⁺, 66.2); EIHRMS calcd for C₁₄H₁₃NO₂ 227.0946, found 227.0945.

6-Chloro-4-methyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (118).



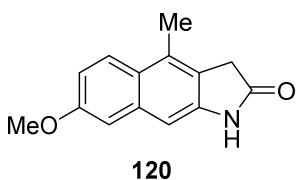
Compound **118** was a pale yellow powder: m.p. 282-291 °C (sublimation) (CH_2Cl_2); IR 3435, 1715 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d6) δ 10.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz), 7.05 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d6) δ 175.8, 142.0, 132.0, 129.39, 129.36, 128.9, 127.9, 127.3, 125.9, 122.8, 102.2, 34.8, 15.0; EIMS m/z 231 (M^+ , 100); EIHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ 231.0451, found 231.0452.

9-Methyl-1,3-benzodioxolo[5,6-f]-6,8-dihydroindol-7-one (119).



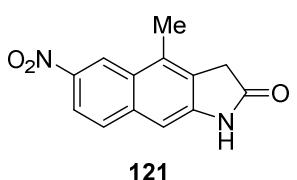
Compound **119** was a pale yellow powder: m.p. >285 °C dec. (CH_2Cl_2); IR 3448, 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d6) δ 10.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d6) δ 175.9, 146.8, 145.5, 140.3, 130.3, 128.6, 124.7, 123.9, 103.8, 102.6, 100.8, 100.7, 34.8, 15.5; EIMS m/z 241 (M^+ , 81.6); EIHRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 241.0739, found 241.0737.

7-Methoxy-4-methyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (120).



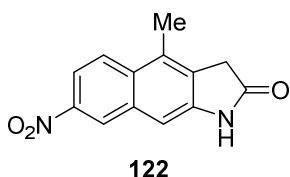
Compound **120** was a colorless powder: m.p. 230-231 °C (CH_2Cl_2); IR 3437, 1715 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d6) δ 176.1, 157.1, 142.1, 135.0, 129.2, 125.2, 123.7, 123.3, 114.9, 106.5, 101.8, 55.0, 34.6, 15.0; EIMS m/z 227 (M^++1 , 100); EIHRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 227.0946, found 227.0945.

4-Methyl-6-nitro-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (121).



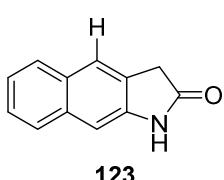
Compound **121** was a pale yellow powder: m.p. >285 °C (CH_2Cl_2); IR 3433, 1718, 1506, 1340 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d6) δ 175.8, 145.5, 142.7, 137.2, 131.8, 128.7, 128.3, 126.9, 120.5, 118.9, 102.3, 34.5, 15.0; EIMS m/z 242 (M^+ , 100); EIHRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ 242.0692, found 242.0690.

4-Methyl-7-nitro-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (122).



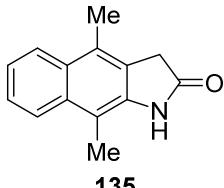
Compound **122** was a yellow needle: m.p. >290 °C (decomposed) (CH_2Cl_2); IR (KBr) 3543, 1707, 1542, 1346 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-*d*6) δ 10.87 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 175.7, 144.9, 143.4, 132.7, 131.3, 130.6, 129.9, 125.8, 123.5, 116.3, 103.9, 34.9, 15.1; DARTMS *m/z* 243 (M^+ +1, 56.7); DARTHMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ 243.0770, found 243.0770.

1,3-Dihydrobenzo[f]indol-2-one (123).



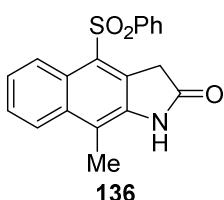
Compound **123** was a colorless plate: m.p. 249-254 °C (AcOEt); IR 3439, 1713 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-*d*6) δ 10.66 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.61 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 176.0, 142.3, 133.2, 129.4, 127.7, 127.4, 126.7, 125.8, 123.5, 123.2, 103.7, 35.1; EIMS *m/z* 183 (M^+ , 86.2); EIHRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ 183.0684, found 183.0681.

4,9-Dimethyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (135).



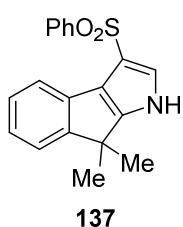
Compound **135** was colorless powder: m.p. 243-244 °C (CH_2Cl_2); IR 3443, 1701 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-*d*6) δ 10.63 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 176.2, 139.5, 132.7, 128.8, 126.9, 125.44, 125.42, 124.0, 123.3, 123.1, 108.2, 35.2, 14.9, 12.3; DART MS *m/z* 212 (M^+ +1, 59.8); DART HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ 212.1075, found 212.1077.

9-Methyl-4-phenylsulfonyl-1,3-dihydrobenzo[f]indol-2-one (136).



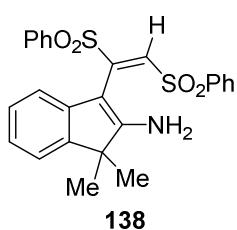
Compound **136** was colorless powder: m.p. >290 °C decomposed (CH_2Cl_2); IR 3447, 1705, 1300, 1148 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-*d*6) δ 11.02 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.03 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.63 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 4.23 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*6) δ 175.6, 142.0, 140.5, 133.6, 133.1, 132.1, 129.4, 128.0, 126.65, 126.62, 125.1, 124.18, 124.15, 124.0, 117.6, 38.6, 13.3; DART MS *m/z* 338 (M^+ +1, 32.0); DART HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ 338.0851, found 338.0850.

8,8-Dimethyl-3-phenylsulfonylindeno[2.1-*b*]pyrrole (137).



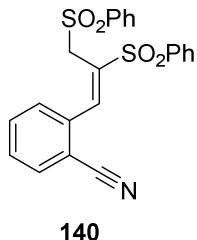
Compound **137** was a colorless amorphous: IR 3447, 3296, 1304, 1140 cm⁻¹; ¹H NMR δ 9.22 (brs, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H); ¹³C NMR δ 154.2, 150.0, 143.5, 134.9, 132.5, 129.1, 127.3, 126.6, 125.7, 124.7, 122.7, 121.9, 120.6, 118.2, 42.8, 25.4; DART MS *m/z* 324 (M⁺+1, 41.4); DART HRMS calcd for C₁₉H₁₈NO₂S 324.1058, found 324.1061.

3-[(*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)vinyl]-1,1-dimethylinden-2-amine (138).



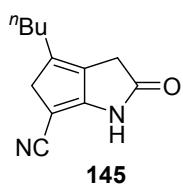
Compound **138** was a yellow plates: m.p. >150 °C decomposed (AcOEt); IR 3491, 3396, 1319, 1310, 1151 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.90 (s, 1H), 7.71–7.68 (m, 4H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 4H), 6.99–6.97 (m, 1H), 6.86–6.83 (m, 2H), 6.39–6.37 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR δ 162.6, 148.8, 145.2, 141.7, 139.0, 138.9, 136.9, 134.2, 134.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 126.5, 122.0, 120.1, 117.3, 94.8, 47.9, 25.0, 24.1; DART MS *m/z* 466 (M⁺+1, 13.6); DART HRMS calcd for C₂₅H₂₄NO₄S₂ 466.1147, found 466.1147. The structure of **7** was unambiguously determined by an X-ray crystallography.

2-[(*E*)-2,3-bisphenylsulfonylprop-1-enyl]benzonitrile (140)..



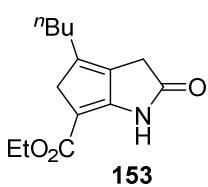
Compound **140** was a red solid: IR 2230, 1323, 1151 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.69–7.66 (m, 5H), 7.62 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.59 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.43 (s, 2H); DART MS *m/z* 424 (M⁺+1, 59.8); DART HRMS calcd for C₂₂H₁₈NO₄S₂ 424.0677, found 424.0692.

6-Butyl-8-cyano-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (145).



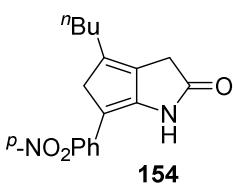
Compound **145** was a colorless plate: m.p. 140–142 °C (AcOEt); IR 3421, 3209, 2201, 1751, 1682, 1626 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.48 (brs, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 177.9, 157.7, 146.8, 130.0, 116.5, 73.5, 46.8, 31.6, 30.6, 29.3, 22.5, 13.7; DART MS *m/z* 203 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₂H₁₅N₂O 203.1184, found 203.1192. The structure of **11b** was unambiguously determined by an X-ray crystallography.

6-Butyl-8-ethoxycarbonyl-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (153).



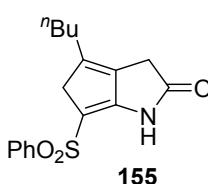
Compound **153** was a colorless plate: m.p. 109-111 °C (AcOEt); IR 3431, 3229, 1747, 1682, 1624 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.25 (brs, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.54 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.39-1.30 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 178.7, 163.9, 155.5, 147.3, 129.8, 98.3, 59.6, 44.2, 31.7, 30.7, 29.5, 22.6, 14.7, 13.8; DART MS *m/z* 250 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₄H₂₀NO₃ 250.1443, found 250.1441.

6-Butyl-8-(*p*-nitrophenyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (154).



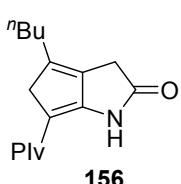
Compound **154** was a yellow powder: m.p. >245 °C decomposed (AcOEt); IR 3524, 1720, 1583, 1335 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 11.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.53 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 180.2, 147.5, 142.6, 142.2, 141.8, 132.9, 124.5, 124.0, 105.3, 45.2, 30.8, 30.2, 28.7, 22.1, 13.8; DART MS *m/z* 299 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₇H₁₉N₂O₃ 299.1396, found 299.1407.

8-Benzenesulfonyl-6-butyl-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (155).



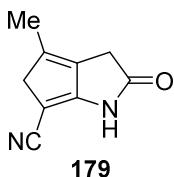
Compound **155** was a colorless plate: m.p. 105-107 °C (hexane/AcOEt); IR 3416, 1753, 1680, 1624, 1294, 1157 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.55 (brs, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz); ¹³C NMR δ 177.9, 154.8, 148.2, 142.5, 132.7, 129.4, 129.2, 126.6, 102.5, 44.2, 31.5, 30.5, 29.4, 22.5, 13.7; DART MS *m/z* 318 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₇H₂₀NO₃S 318.1164, found 318.1166.

6-Butyl-8-pivaloyl-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (156).



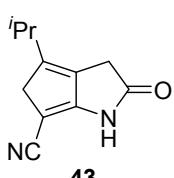
Compound **156** was a colorless plate: m.p. 120-122 °C (AcOEt); IR 3418, 3254, 1745, 1674, 1630, 1560 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.90 (brs, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.57 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.37 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 200.7, 179.0, 160.6, 146.6, 129.8, 106.4, 45.9, 42.7, 31.2, 30.7, 29.4, 27.1, 22.6, 13.8; DART MS *m/z* 262 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₆H₂₄NO₂ 262.1807, found 262.1805.

8-Cyano-6-methyl-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (179).



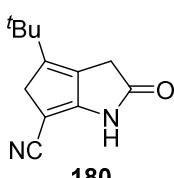
Compound **179** was a colorless powder: m.p. >232 °C decomposed (AcOEt); IR 3420, 3190, 2201, 1749, 1686, 1628 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.37 (brs, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.96 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 179.1, 159.3, 140.7, 131.5, 117.1, 71.1, 47.6, 30.8, 14.5; DART MS *m/z* 161 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₉H₉N₂O 161.0715, found 161.0724.

8-Cyano-6-(1-methylethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (43).



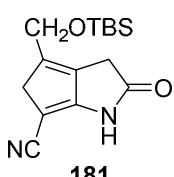
Compound **43** was a colorless plate: m.p. 205-208 °C (AcOEt); IR 3420, 3196, 2201, 1749, 1678, 1624 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.75 (brs, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.73 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR δ 178.1, 158.1, 152.3, 128.6, 116.6, 73.3, 45.0, 32.2, 29.5, 22.0; DART MS *m/z* 189 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₁H₁₃N₂O 189.1028, found 189.1021.

8-Cyano-6-(1,1-dimethylethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (180).



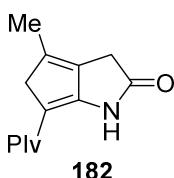
Compound **180** was a colorless plate: m.p. 218-221 °C (AcOEt); IR 3420, 3205, 2201, 1753, 1674, 1618 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.55 (brs, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.21 (s, 9H); ¹³C NMR δ 178.0, 157.9, 155.6, 127.9, 116.5, 73.4, 44.1, 34.2, 33.3, 30.1; DART MS *m/z* 203 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₂H₁₅N₂O 203.1184, found 203.1194.

8-Cyano-6-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxyethyl-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (181).



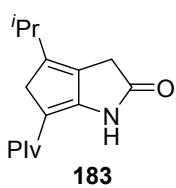
Compound **181** was a colorless needle: m.p. 214-216 °C (AcOEt); IR 3420, 3219, 2203, 1751, 1688, 1630 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.83 (brs, 1H), 4.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.29 (brs, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); ¹³C NMR δ 178.3, 157.9, 144.7, 130.7, 116.5, 73.8, 61.1, 44.2, 32.2, 25.8, 18.2, -5.5; DART MS *m/z* 291 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₅H₂₃N₂O₂Si 291.1529, found 291.1547.

8-Pivaloyl-6-methyl-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (182).



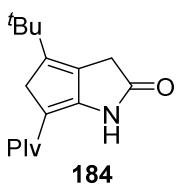
Compound **182** was a colorless needle: m.p. 176-178 °C (AcOEt); IR 3418, 1745, 1680, 1632, 1560 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.87 (brs, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); ¹³C NMR δ 200.7, 179.1, 160.5, 141.6, 130.6, 106.6, 47.5, 42.7, 30.7, 27.1, 14.8; DART MS *m/z* 220 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₃H₁₈NO₂ 220.1338, found 220.1325.

8-Pivaloyl-6-(1-methylethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (183).



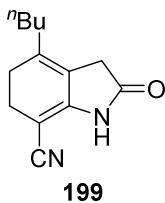
Compound **183** was a colorless plate: m.p. 158-159 °C (AcOEt); IR 3418, 1745, 1668, 1628, 1560 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.86 (brs, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.75 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR δ 200.8, 178.9, 160.7, 152.3, 128.4, 106.3, 44.0, 42.7, 31.9, 29.5, 27.1, 22.2; DART MS *m/z* 248 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₅H₂₂NO₂ 248.1651, found 248.1660.

8-Pivaloyl-6-(1,1-dimethylethyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (184).



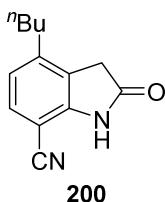
Compound **184** was a colorless needle: m.p. 175-180 °C (AcOEt); IR 3418, 1745, 1664, 1624, 1560 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.87 (brs, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.24 (s, 9H); ¹³C NMR δ 200.9, 178.9, 160.6, 155.4, 127.9, 106.2, 42.80, 42.76, 34.1, 32.9, 30.2, 27.1; DART MS *m/z* 262 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₆H₂₄NO₂ 262.1807, found 262.1787.

2-Butyl-5-cyano-7-azabicyclo[4.3.0]nona-1,5-dien-8-one (199).



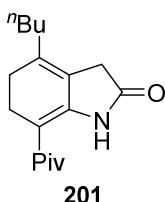
Compound **99** was a colorless plate: m.p. 141-143 °C (hexane/AcOEt); IR 3410, 3198, 2197, 1749, 1718, 1691, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR δ 8.43 (brs, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.47 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.32 (sex, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 174.5, 150.3, 142.8, 120.8, 118.4, 71.9, 34.1, 32.6, 29.2, 26.5, 22.5, 22.1, 13.9; DART MS *m/z* 217 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₃H₁₇N₂O 217.1341, found 217.1343.

2-Butyl-5-cyano-7-azabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-8-one (200).



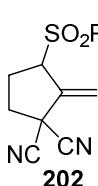
Compound **200** was a colorless powder: m.p. 131-132 °C (hexane/AcOEt); IR 3420, 3198, 2230, 1747, 1717, 1618, 1603 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.85 (brs, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.37 (sex, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 175.7, 145.8, 144.6, 130.3, 124.3, 123.0, 116.1, 91.0, 34.8, 33.0, 31.5, 22.4, 13.8; DART MS *m/z* 215 (M⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₃H₁₅N₂O 215.1184, found 215.1182.

4-Butyl-7-pivaloyl-1,3,5,6-tetrahydro-2*H*-indole-2-one (201).



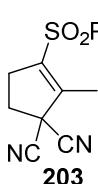
Compound **201** was a brown solid: 10.5 (brs, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.3 Hz t, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

2-Methylene-3-phenylsulfonylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (202).



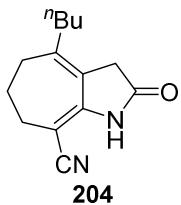
Compound **202** was a colorless oil: IR 2251, 1321, 1151 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 6.07 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz), 5.81 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz), 4.23-4.21 (m, 1H), 2.64-2.32 (m, 4H); ¹³C NMR δ 137.7, 135.7, 134.8, 129.6, 129.5, 124.3, 114.7, 113.8, 66.2, 38.7, 37.1, 26.8.

2-Methyl-3-phenylsulfonylcyclopent-2-enedicarbonitrile (203).



Compound **203** was a colorless oil: ¹H NMR δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.73 (tt, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 7.65-7.61 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.47 (t, 3H, *J* = 2.3 Hz).

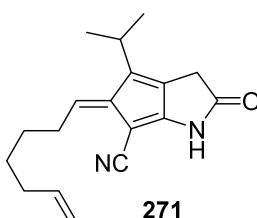
2-Butyl-6-cyano-8-azabicyclo[5.3.0]deca-1,6-dien-9-one (204).



Compound **204** was a colorless needle: m.p. 147-149 °C (AcOEt); IR 3404, 2195, 1732, 1659, 1622 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.67 (brs, 1H), 3.23-3.22 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.35 (sex, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 172.9, 151.2, 149.8, 121.2, 119.6, 84.2, 37.7, 36.2, 35.9, 30.3, 29.3, 23.8, 22.7, 13.9; DART MS *m/z* 231 (*M*⁺+1, 100); DART HRMS calcd for C₁₄H₁₉N₂O 231.1497, found 231.1508.

Chapter 2

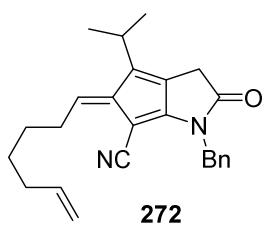
(Z)-8-Cyano-6-(1-methylethyl)-7-(hept-6-en-1-ylidene)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (271).



To a solution of **43** (564 mg, 3.00 mmol) in THF (15 mL) were added hept-6-en-1-al (673 mg, 6.00 mmol), DBU (830 μl, 6.00 mmol) and pyrrolidine (50 μl, 0.60 mmol) at room temperature. After stirring for 16 h at 40 °C, the reaction was quenched by addition of aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (4:1) to afford **271** (339 mg, 40%) as a yellow needles; IR 3171, 2202, 1763, 1651, 1636, 1594 cm⁻¹; ¹H NMR δ 9.03 (s, 1H), 6.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.89 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.11 (q, *J*

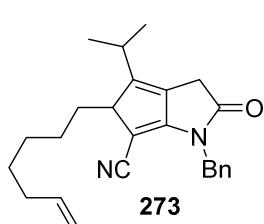
= 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR δ 177.8, 160.2, 143.3, 141.1, 138.6, 137.8, 126.8, 117.0, 114.6, 69.5, 33.5, 32.5, 29.0, 28.33, 28.32, 25.7, 22.7; DARTMS m/z 283 (M $^{+}$ +1, 100); DARTHMS calcd for C₁₈H₂₃N₂O 283.1810, found 283.1804.

(Z)-2-Benzyl-8-cyano-6-(1-methylethyl)-7-(hept-6-en-1-ylidene)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (272).



To a solution of **271** (58.4 mg, 0.204 mmol) in THF (2.0 mL) were added $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (140 μl , 0.81 mmol), BnBr (50 μl , 0.41 mmol) and TBAI (75.3 mg, 0.204 mmol) at room temperature. After stirring for 16 h at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1) to afford **272** (67.0 mg, 90%) as a orange plates; IR 2198, 1745, 1637, 1593 cm⁻¹; ^1H NMR δ 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84-5.77 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 3H), 4.97-4.94 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR δ 176.7, 160.4, 142.9, 141.1, 138.6, 137.7, 135.5, 128.8, 128.7, 128.1, 125.2, 117.6, 114.6, 69.8, 44.7, 33.5, 32.1, 29.1, 28.4, 28.2, 25.7, 22.7; DARTMS m/z 373 (M $^{+}$ +1, 100); DARTHMS calcd for C₂₅H₂₉N₂O 373.2280, found 373.2271.

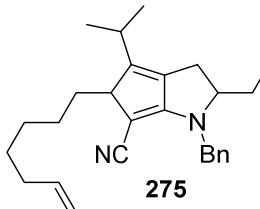
2-Benzyl-8-cyano-6-(1-methylethyl)-7-(hept-6-enyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-dien-3-one (273).



To a solution of **272** (50.0 mg, 0.134 mmol) in THF (1.0 ml) and EtOH (0.7 ml) was added NaBH₄ (10.1 mg, 0.268 mmol) at 0 °C. After stirring for 5 min at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl, extracted with AcOEt, washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane-AcOEt (10:1) to afford **273** (33.3 mg, 66%) as a pale yellow oil; IR 2193, 1745, 1669, 1621 cm⁻¹; ^1H NMR δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 4H), 3.60 (dd, 1H, J = 5.8, 4.5 Hz), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.56 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 2.01 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.21 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.11 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.09-1.03 (m, 1H); ^{13}C NMR δ 177.0, 157.8, 155.3, 138.8, 135.4, 128.7, 128.6, 128.0, 126.2, 116.8, 114.3, 78.8, 57.2, 44.7, 33.6, 32.2, 29.2, 28.9, 28.6, 28.1, 24.0, 23.2, 20.7; DARTMS m/z 375 (M $^{+}$ +1, 100); DARTHMS calcd for C₂₅H₃₁N₂O 375.2436, found

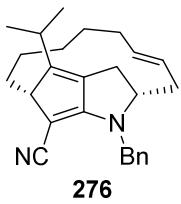
375.2445.

3-Allyl-2-benzyl-8-cyano-6-(1-methylethyl)-7-(hept-6-enyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octa-1(8),5-diene (275).



To a solution of **273** (32.0 mg, 8.54×10^{-2} mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 ml) was added DIBAL (100 μl , 0.103 mmol, 1 M in toluene) at -78 °C. After stirring for 5 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous potassium sodium tartrate, extracted with AcOEt , washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The crude hemiaminal was carried through to the next step. To a solution of crude hemiaminal in CH_2Cl_2 (1.0 ml) were added allyltributyltin (53 μl , 0.17 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10 μl , 8.5×10^{-2} mmol) at 0 °C. After stirring for 5 min at same temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 , extracted with AcOEt , washed with water and brine, dried, and concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane- AcOEt (10:1) to afford **275** (27.2 mg, 80%, two diasteromers, 3:2) as a pale yellow oil; IR 2170, 1702, 1659, 1619 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.36-7.20 (m, 5H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 2H), 5.02-4.97 (m, 2H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 3/5 x 1H), 4.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 2/5 x 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.72 (brs, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.17-1.15 (m, 3H), 1.13-1.07 (m, 3H); ^{13}C NMR δ 165.3, 165.1, 151.8, 151.6, 139.10, 139.08, 136.43, 136.40, 135.5, 135.3, 132.6, 132.4, 128.7, 128.2, 128.1, 127.6, 120.7, 120.6, 118.7, 118.6, 114.2, 66.11, 66.08, 65.1, 64.8, 57.92, 57.90, 47.86, 47.84, 37.4, 37.3, 33.8, 33.7, 30.0, 29.8, 29.44, 29.41, 28.8, 28.42, 28.40, 27.88, 27.85, 27.81, 26.8, 23.93, 23.91, 23.0, 22.8, 20.8, 20.7, 17.6, 13.6; DARTMS m/z 401 ($M^{+}+1$, 12.9); DARTHMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2$ 401.2957, found 401.2958.

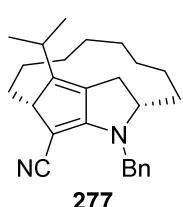
(E)-2-Benzyl-15-cyano-13-(1-methylethyl)-2-azatricyclo[10.2.1.1^{3,14}]-hexadeca-1(15),5,13-triene (276).



To a solution of **275** (10.0 mg, 2.50×10^{-2} mmol, cis:trans = 3:2) in toluene (1.0 ml) was added Hoveyda-Grubbs 2nd catalyst (1.6 mg, 2.5×10^{-3} mmol) at room temperature. After stirring for 1.5 h at same temperature, the reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was chromatographed with hexane- AcOEt (5:1) to afford **276** (3.7 mg, 37%) as a colorless oil; IR 2171, 1661, 1623 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 7.38-7.28 (m, 5H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.28-5.21 (m, 1H), 5.09 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 5H), 1.51-1.24 (m, 5H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 164.6, 150.7, 136.9, 136.4, 134.6, 128.7, 128.2, 127.7, 123.7, 121.0, 65.7, 65.3,

58.1, 47.8, 35.2, 30.6, 28.9, 28.7, 28.0, 27.9, 27.6, 23.2, 22.9, 20.6; DARTMS *m/z* 373 (M⁺¹, 100); DARHRMS calcd for C₂₆H₃₃N₂ 373.2644, found 373.2659.

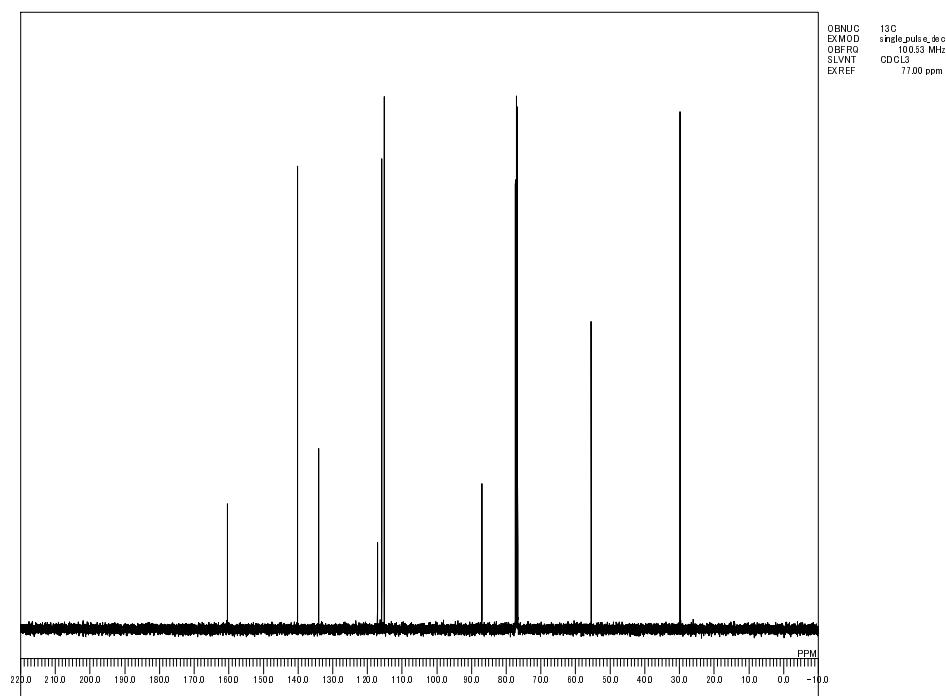
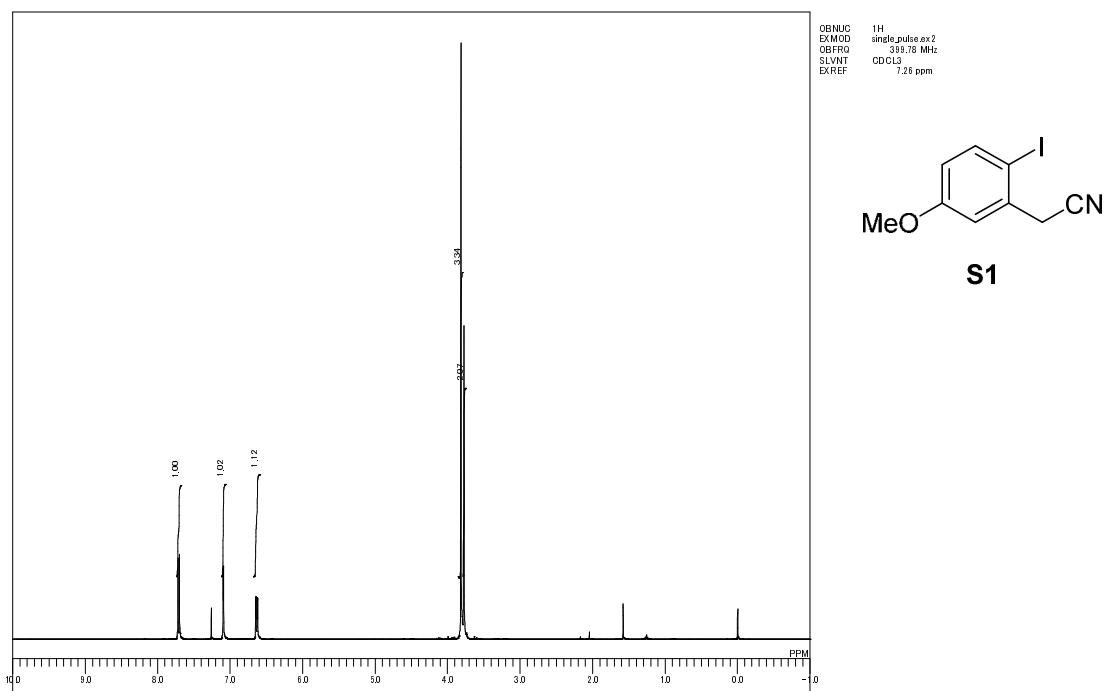
2-Benzyl-15-cyano-13-(1-methylethyl)-2-azatricyclo[10.2.1.1^{3,14}]-hexadeca-1(15),13-diene (277).

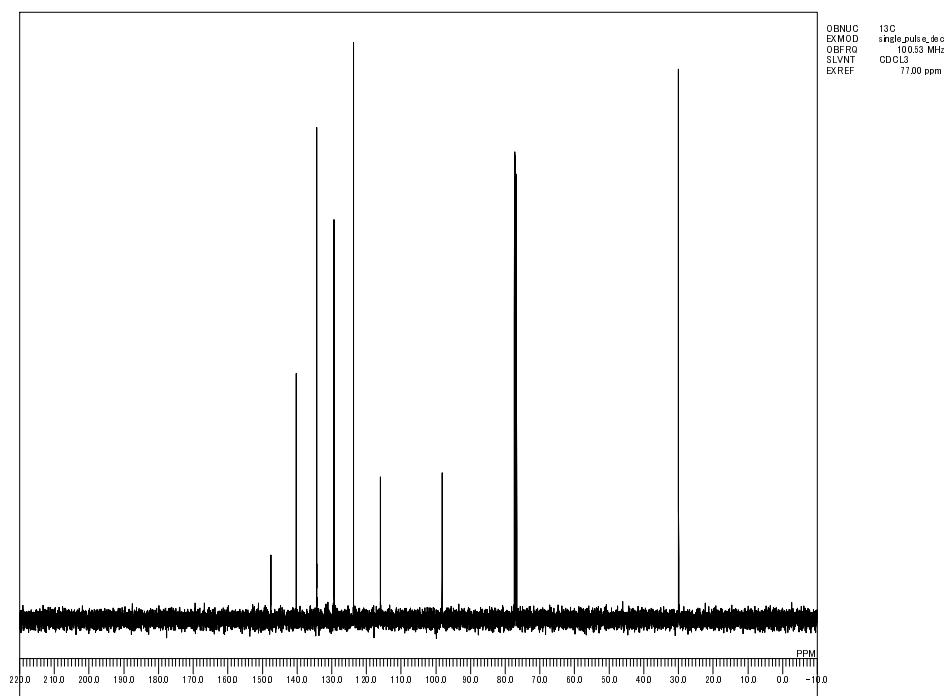
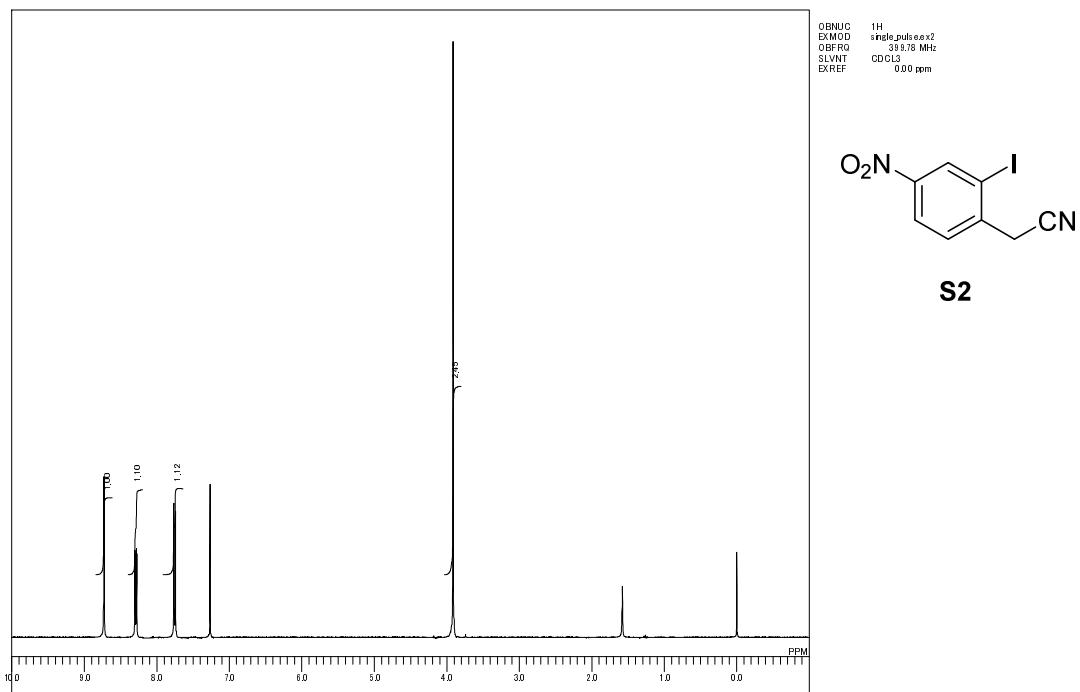


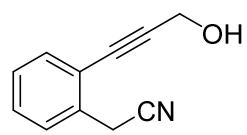
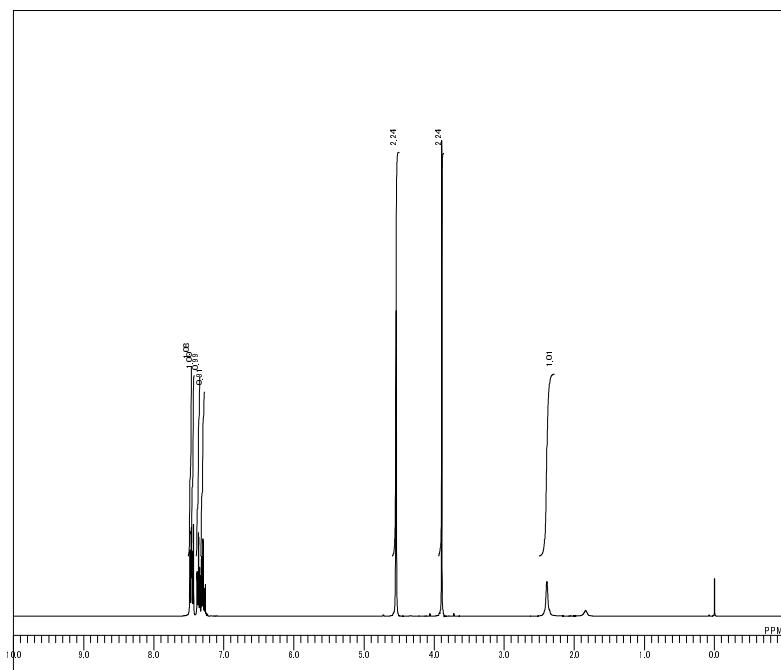
To a solution of **276** (1.6 mg, 4.3x10⁻³ mmol) in MeOH (0.4 ml) was added Pd/C (9.1 mg, 4.3x10⁻³ mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature under H₂ (1 atm) atmosphere, the reaction was filtrated to afford **277** (1.1 mg, 69%) as a colorless oil; IR 2173, 1659, 1624 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.08 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 13H), 1.09-0.99 (m, 4H); ¹³C NMR δ 164.8, 151.7, 137.2, 136.4, 128.7, 128.1, 127.6, 121.0, 66.0, 65.2, 58.1, 47.5, 30.4, 29.3, 28.1, 27.6, 26.3, 26.1, 25.7, 25.2, 23.4, 23.3, 22.8, 20.6; DARTMS *m/z* 375 (M⁺¹, 76.9); DARHRMS calcd for C₂₆H₃₅N₂ 375.2800, found 375.2803.

Reference of experimental section

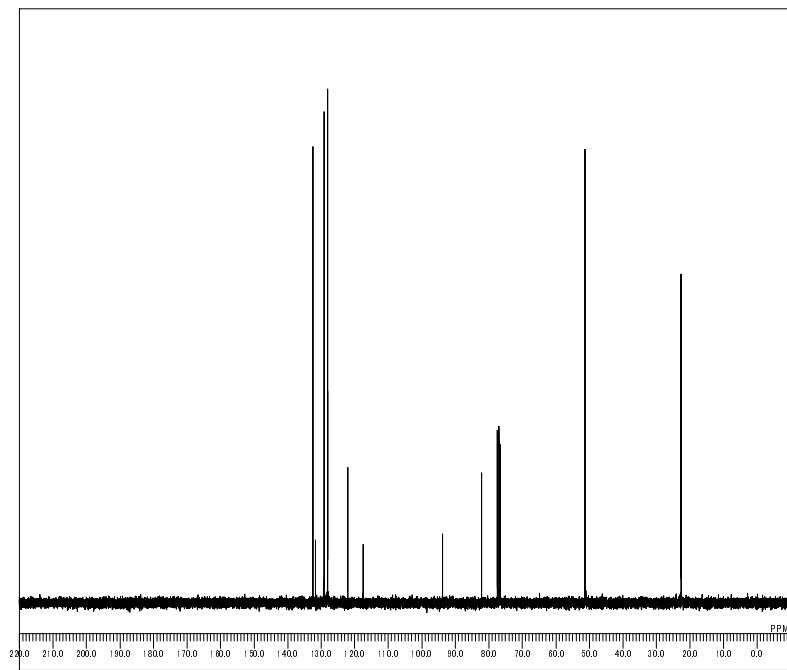
- 1) Hsieh, J.-C.; Cheng, A.-Y.; Fu, J.-H.; Kang, T.-W.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6404-6409.
- 2) Petigara, R. B.; Yale, H. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 331-337.
- 3) Altermann, S. M.; Richardson, R. D.; Page, T. K.; Schmidt, R. K.; Holland, E.; Mohammed, U.; Paradine, S. M.; French, A. N.; Richter, C.; Bahar, A. M.; Witulski, B.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5315-5328.
- 4) Kesharwani, T.: Verma, A. K.; Emrich, D.; Ward, J. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2591-2593.
- 5) Funder, E. D.; Jensen, A. B.; Tørring, T.; Kodal, A. L. B.; Azcargorta, A. R.; Gothelf, K. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3134-3142.
- 6) Feuerstein, M.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis*, **2004**, *8*, 1281-1289.
- 7) Labrosse, J.-R.; Lhoste, P.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6634-6642.
- 8) Li, J.; Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5104-5106.
- 9) Zbieg, J. R.; McInturff, E. L.; Leung, J. C.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1141-1144.
- 10) Desilva, A. N.; Francis, C. L.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1657-1671.
- 11) Commandeur, C.; Thorimbert, S.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5588-5592.
- 12) Lu, B.; Jiang, X.; Fu, C.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 438-441.

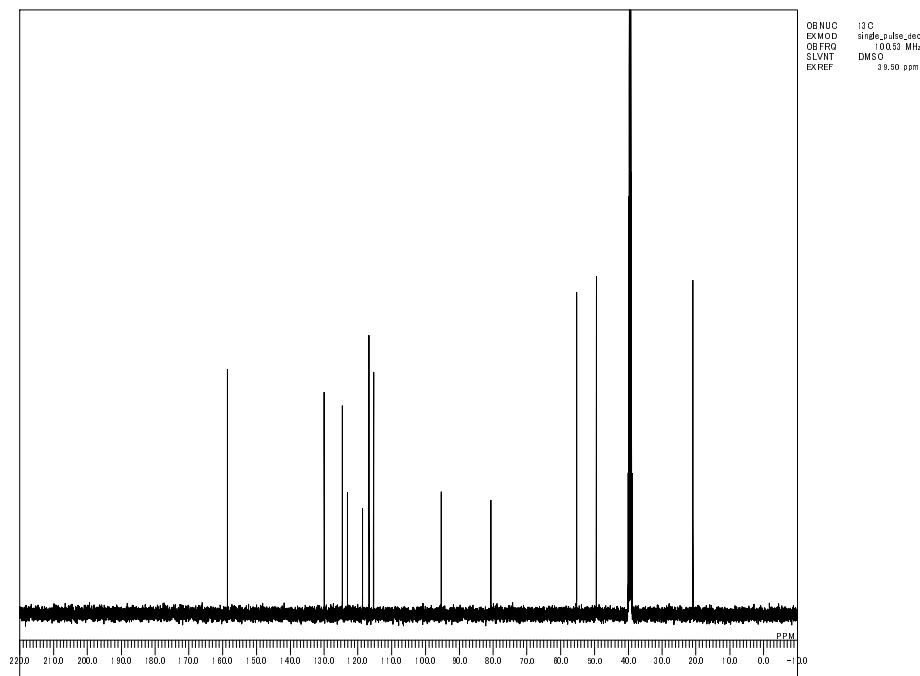
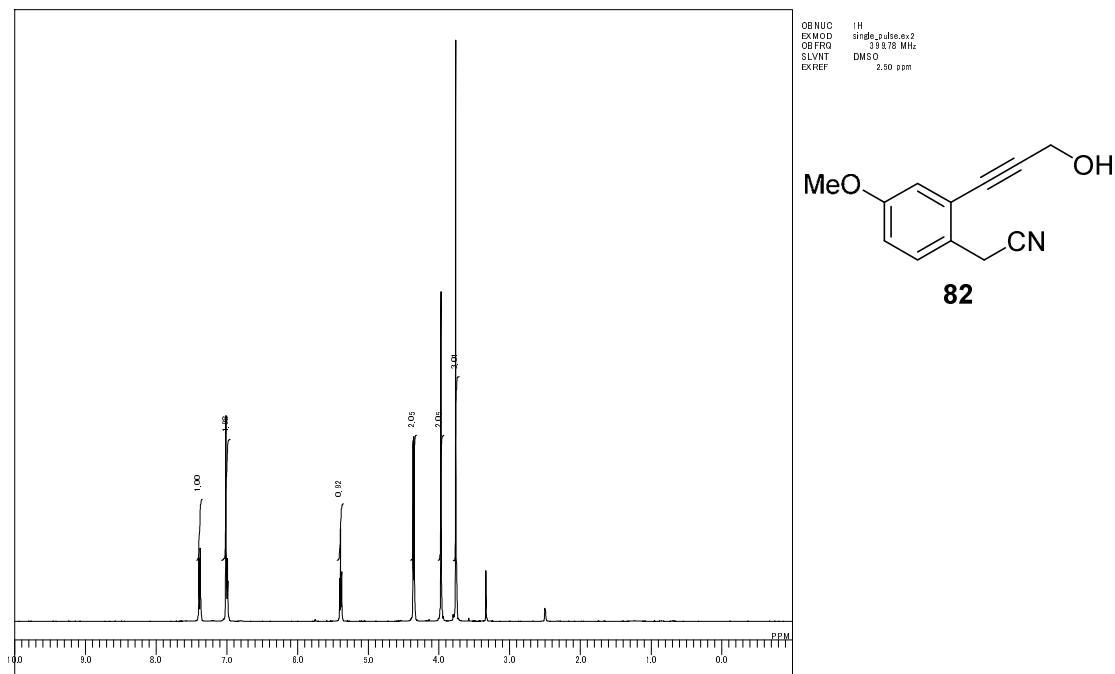


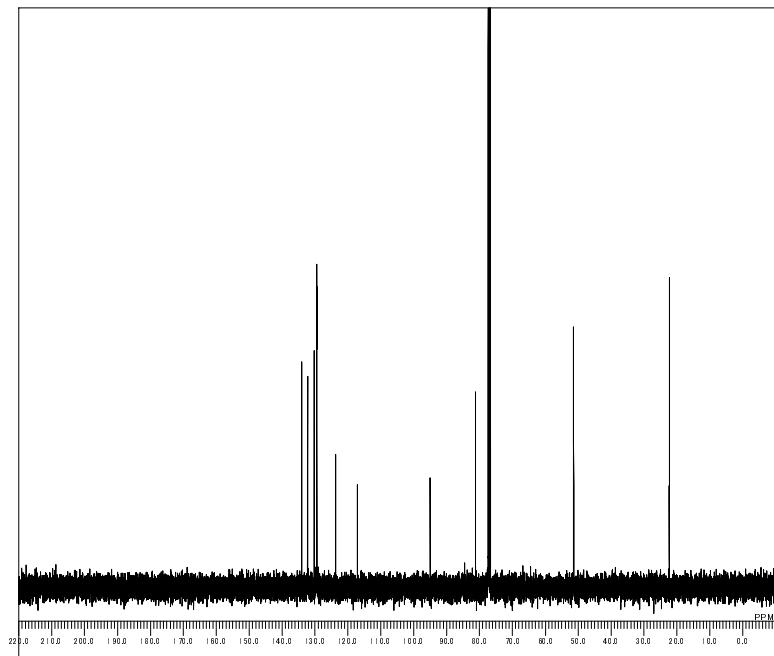
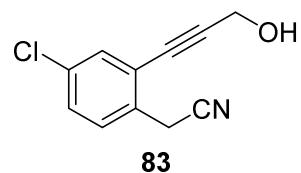
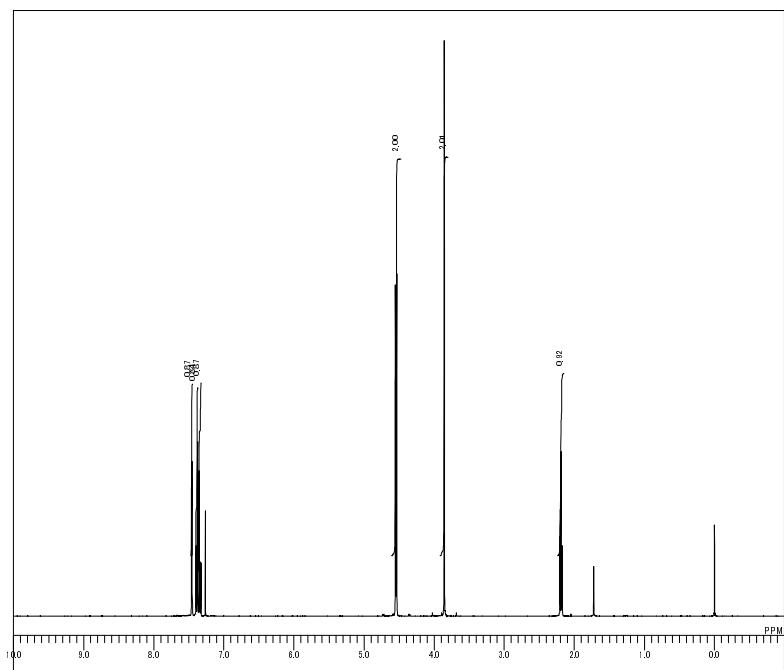


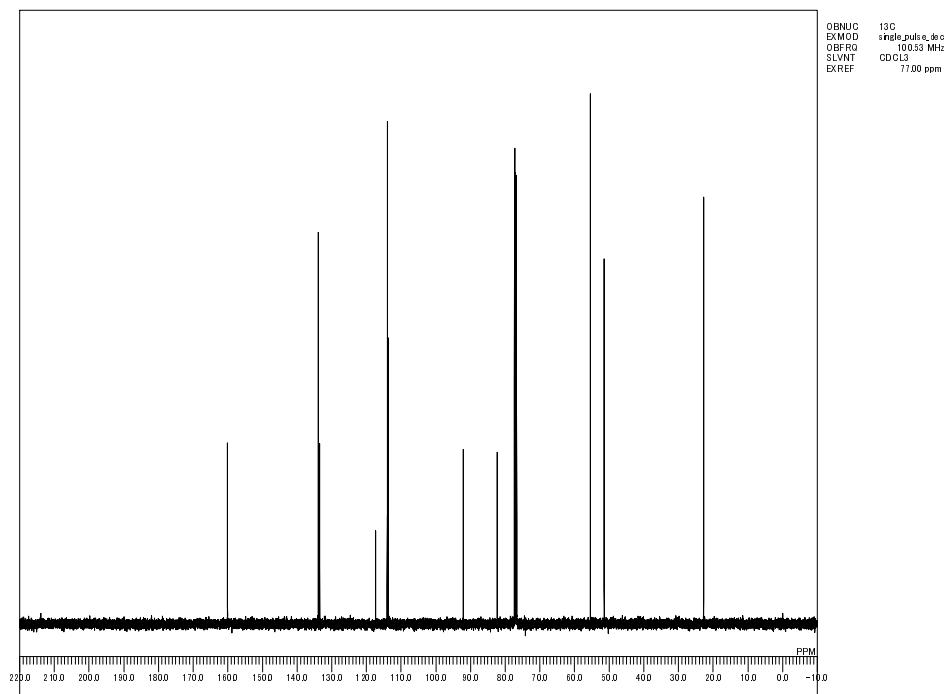
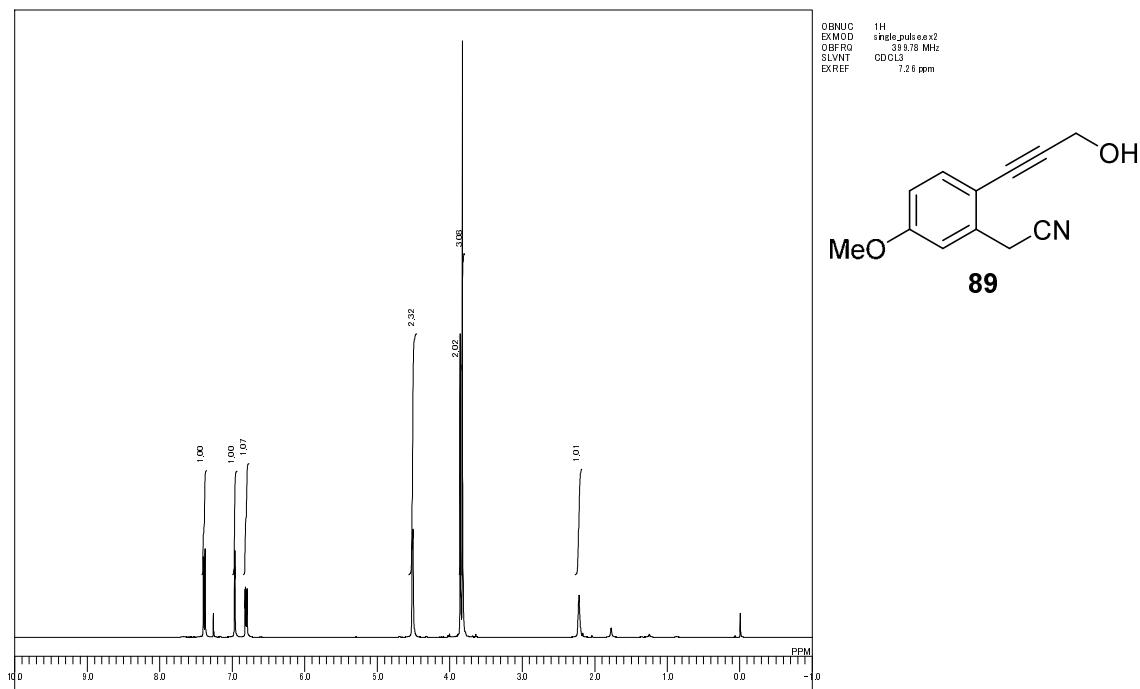


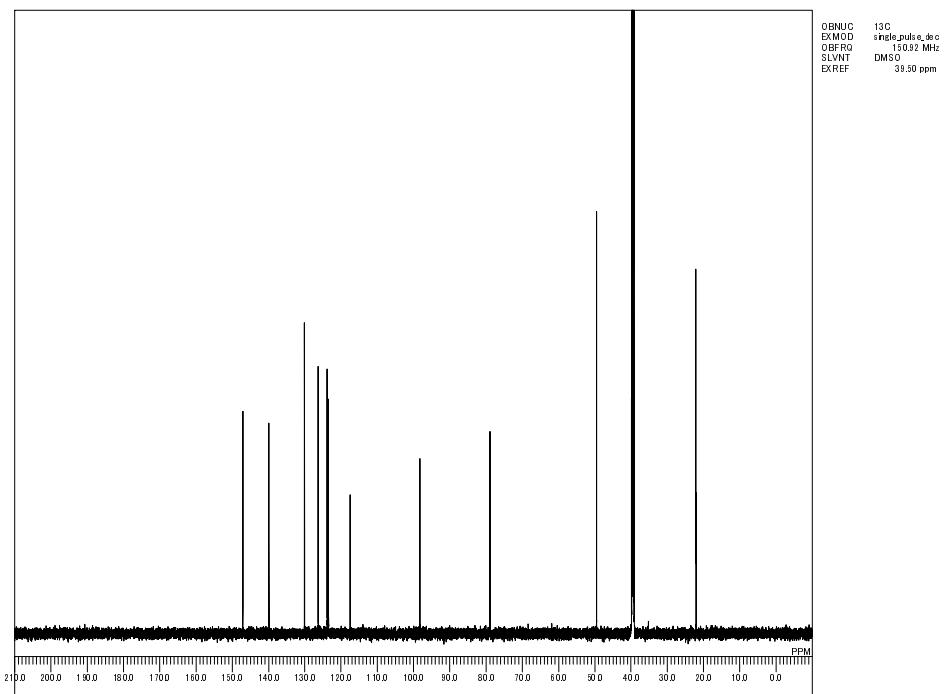
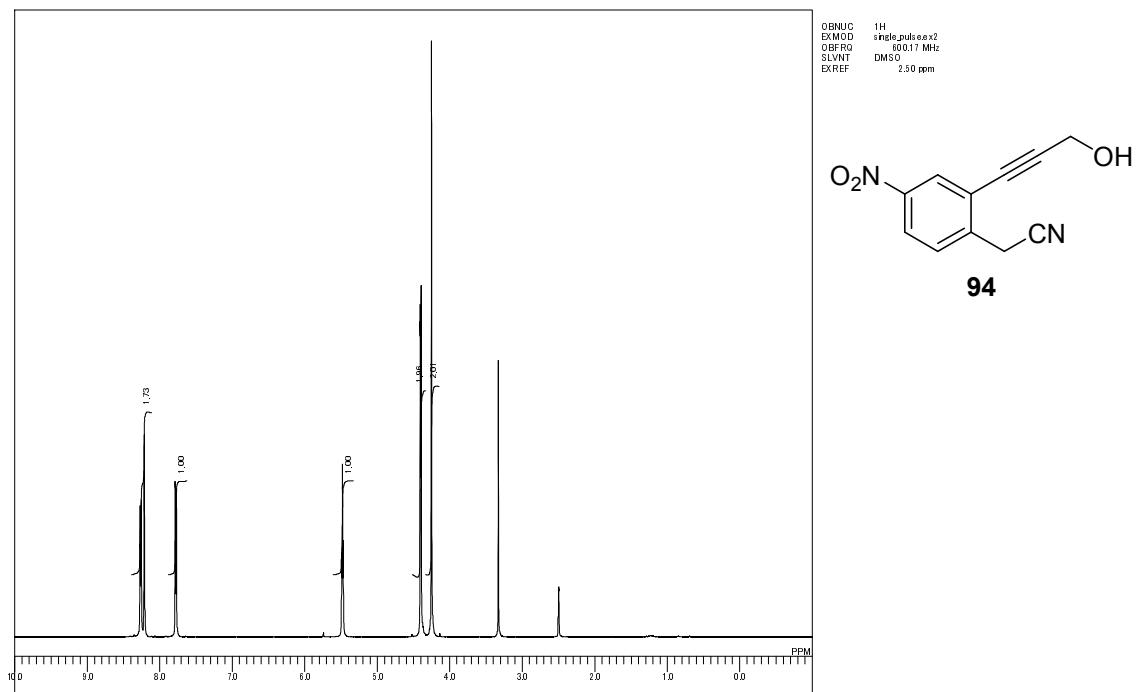
79

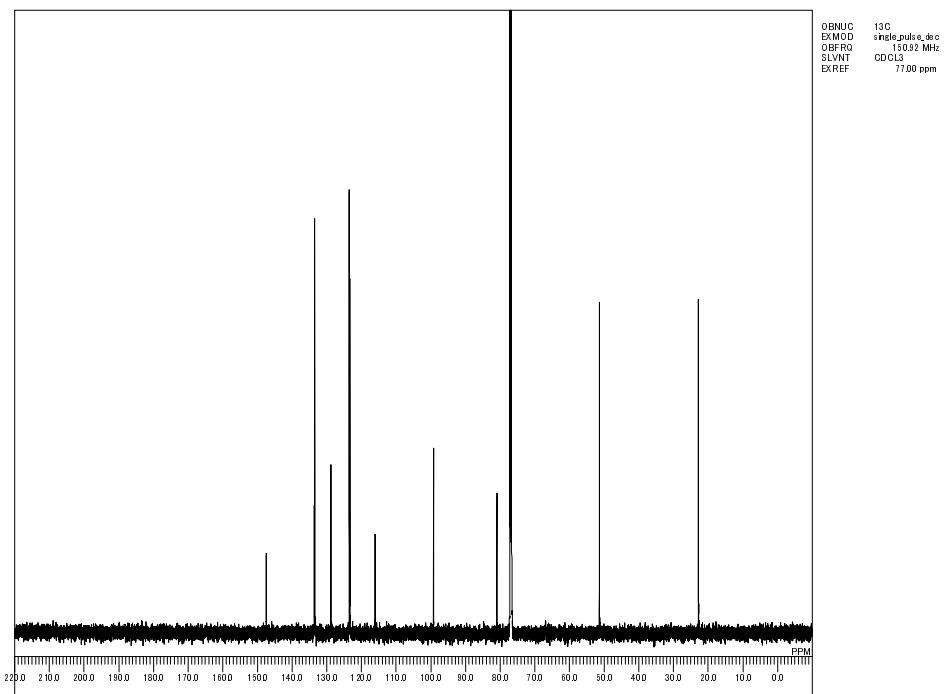
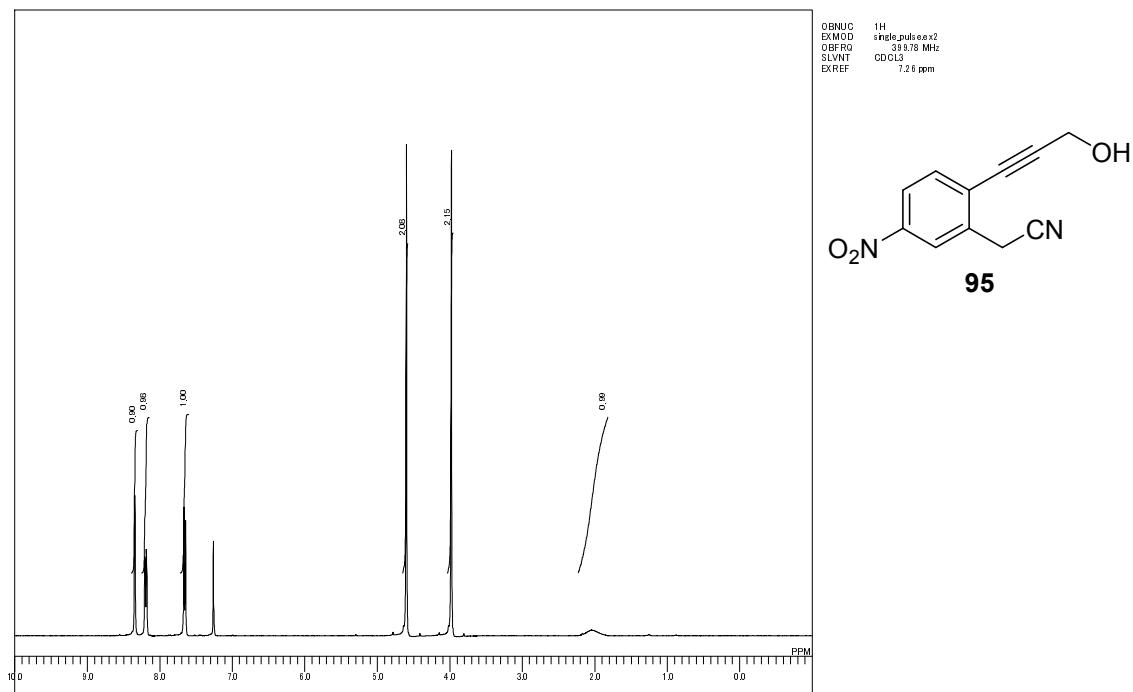


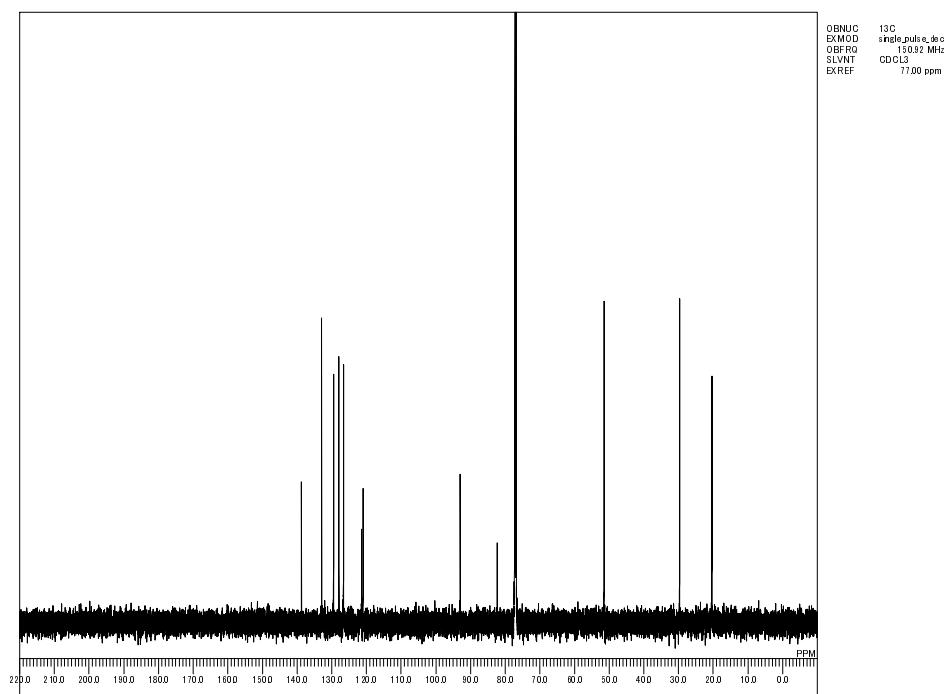
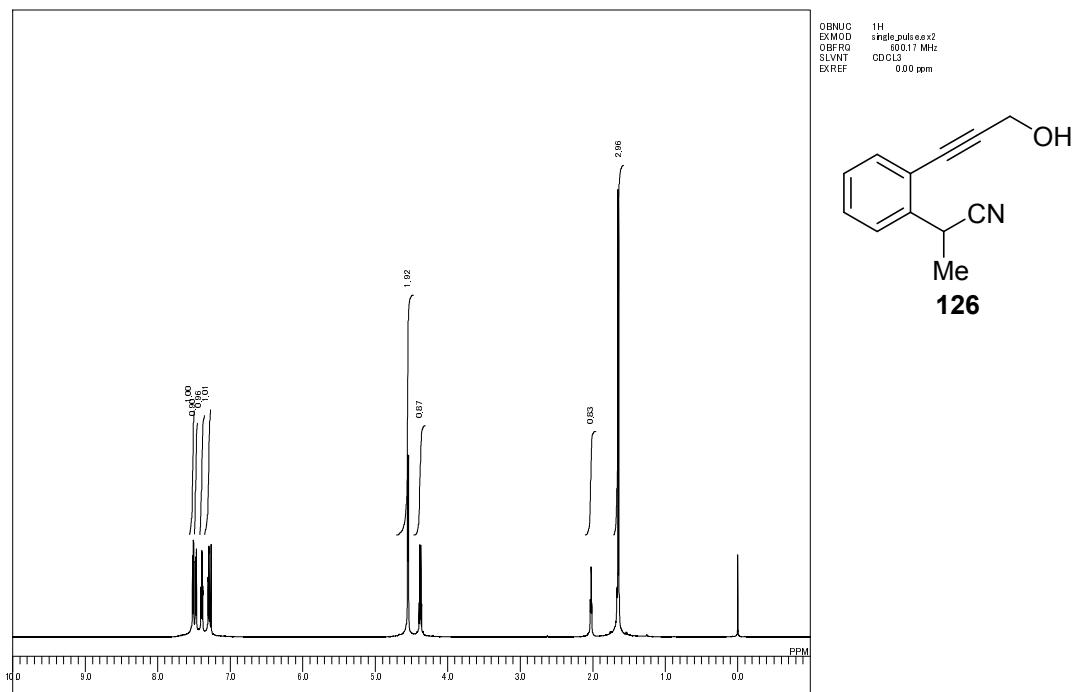


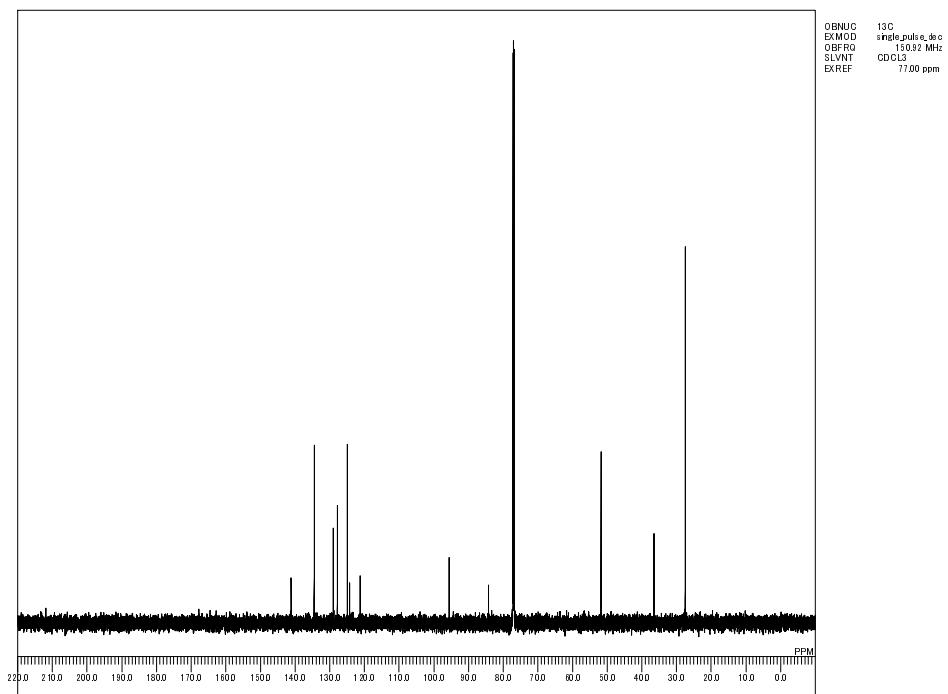
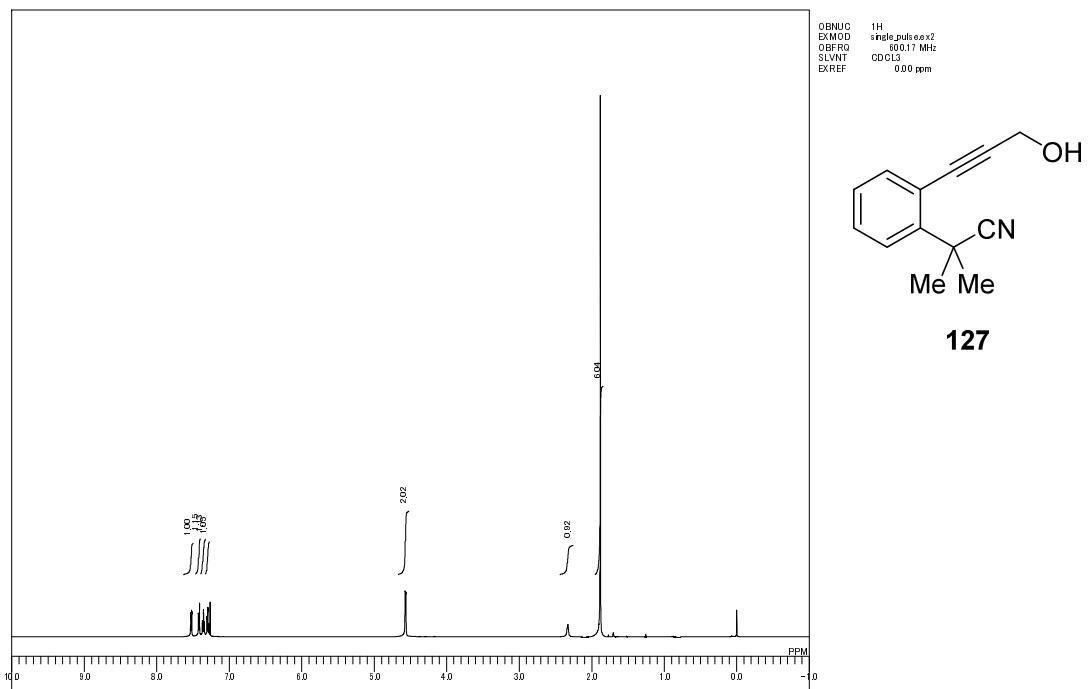


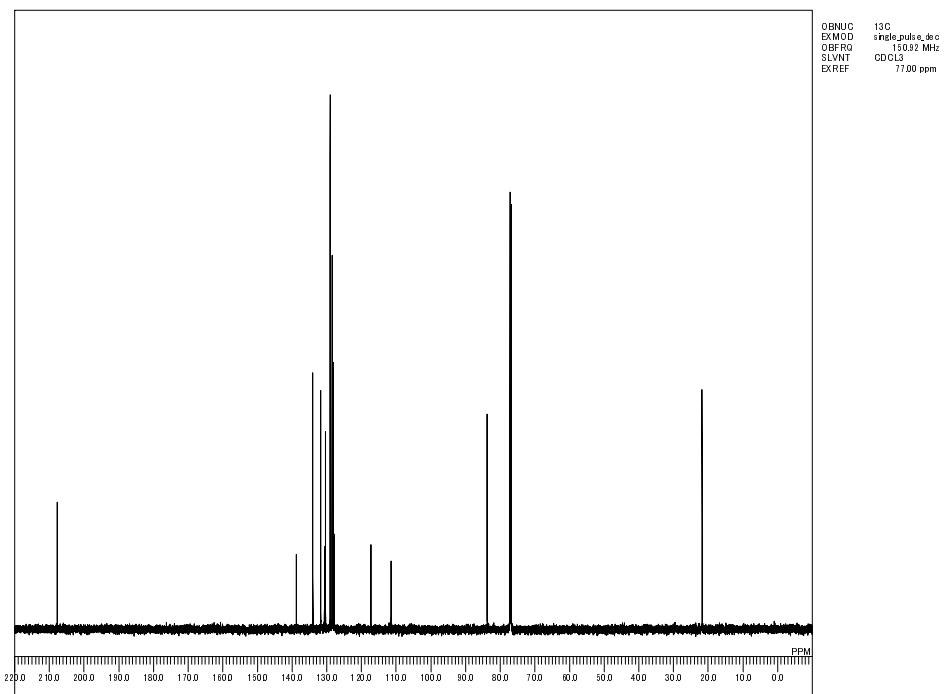
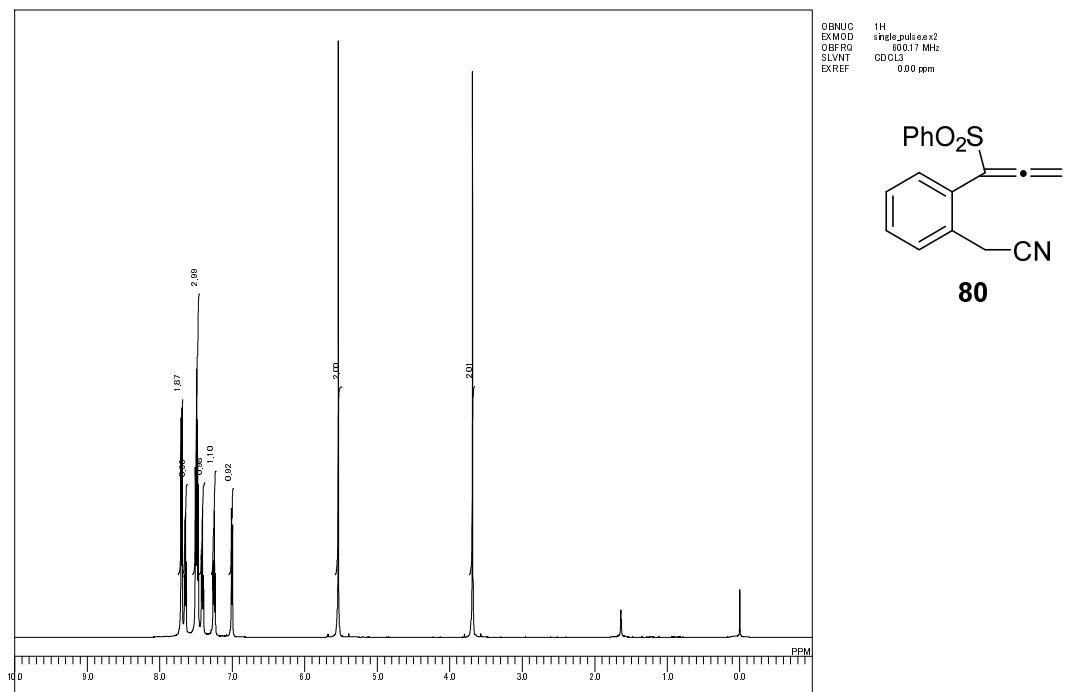


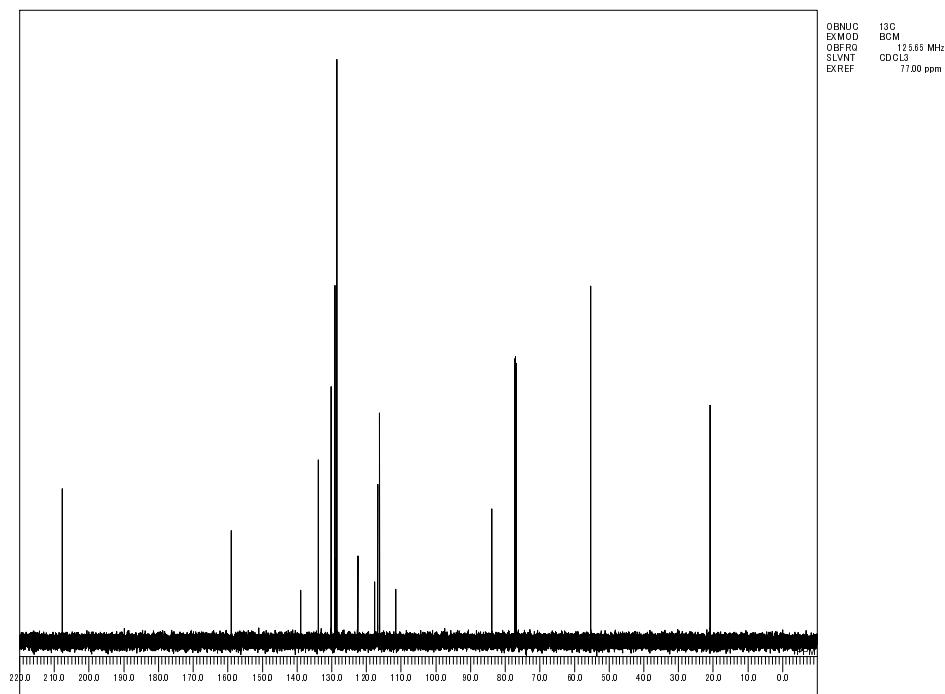
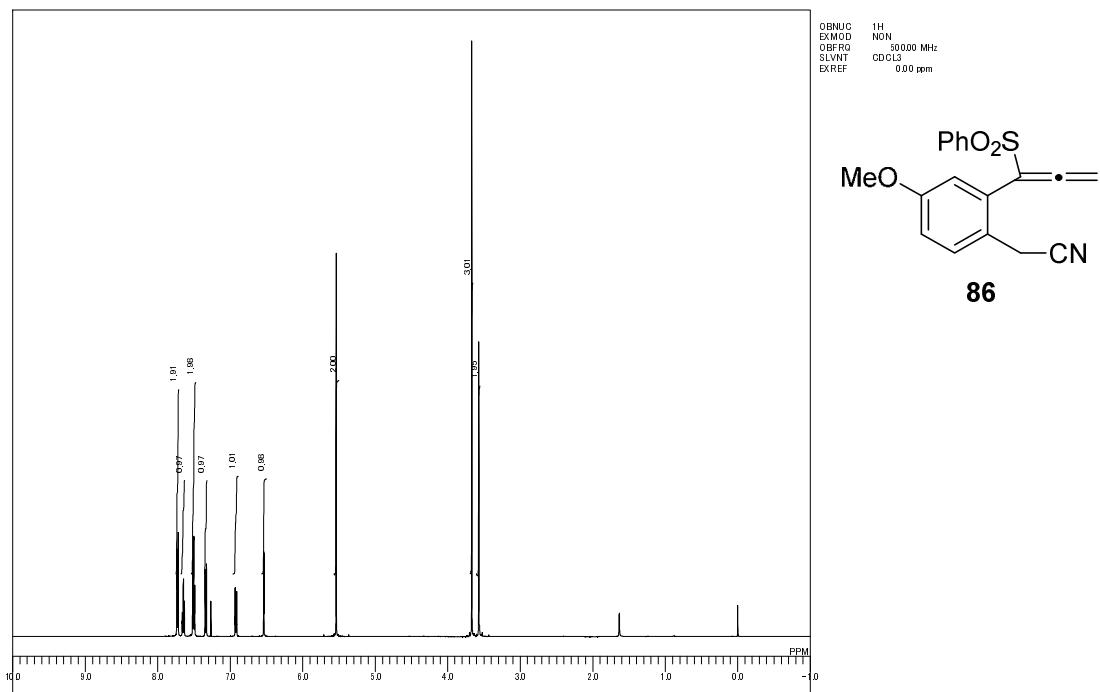


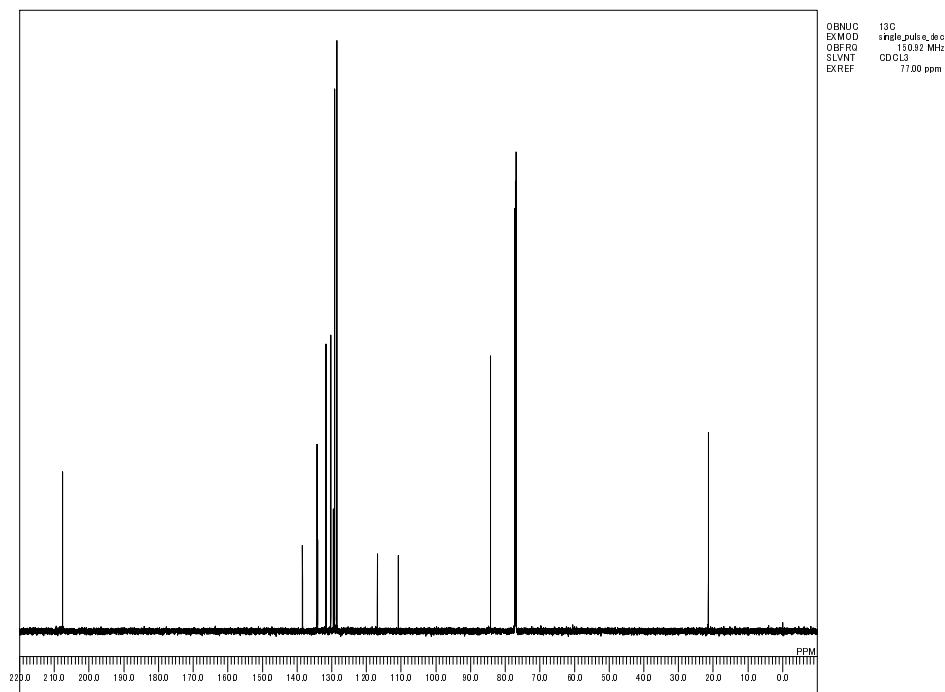
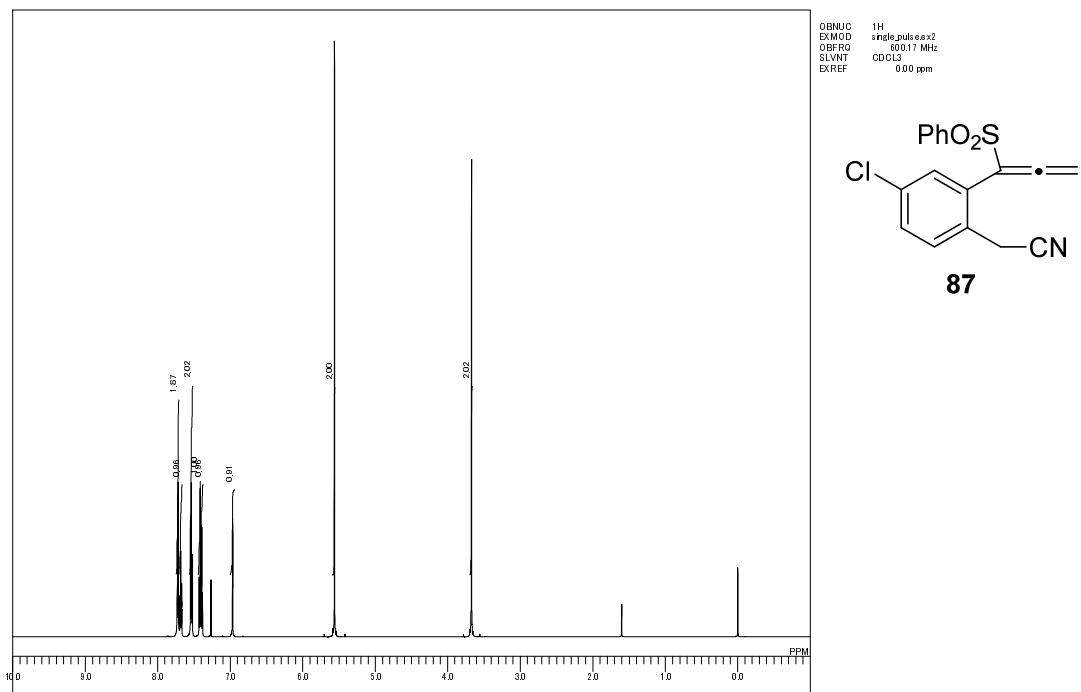


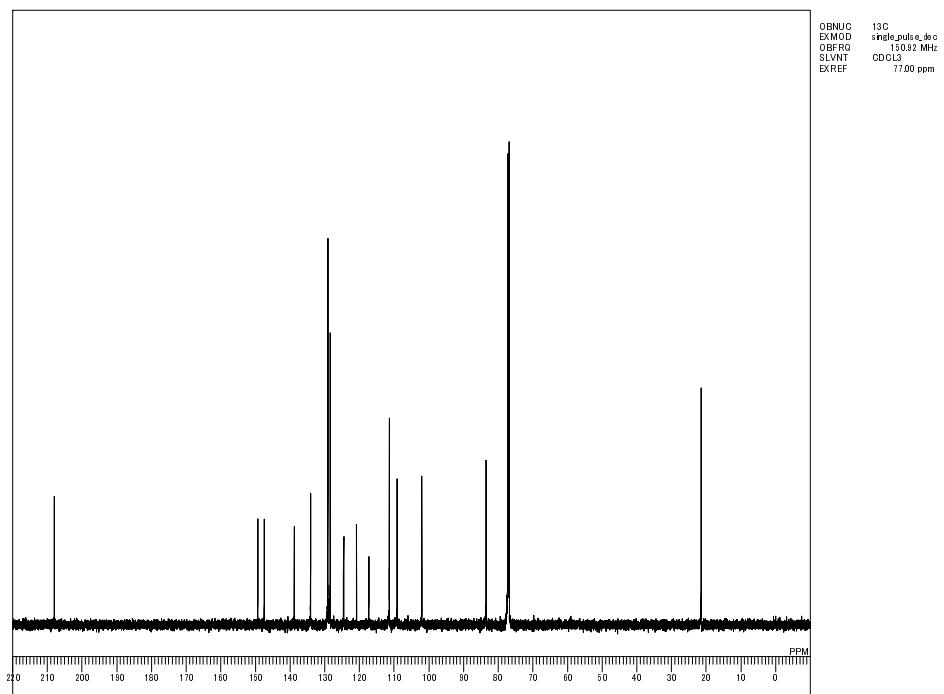
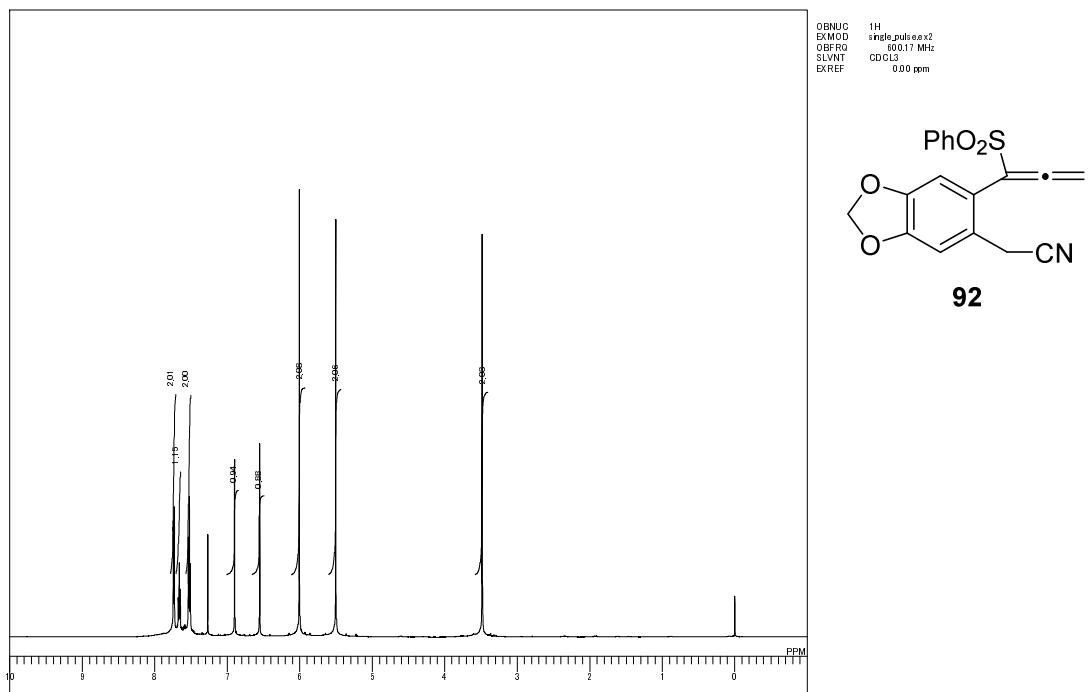


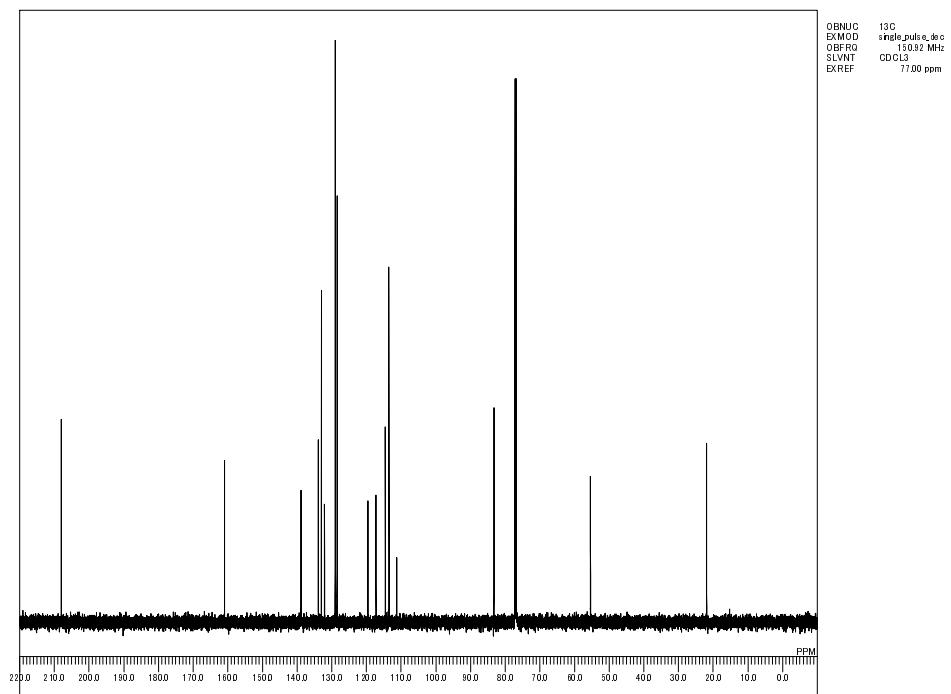
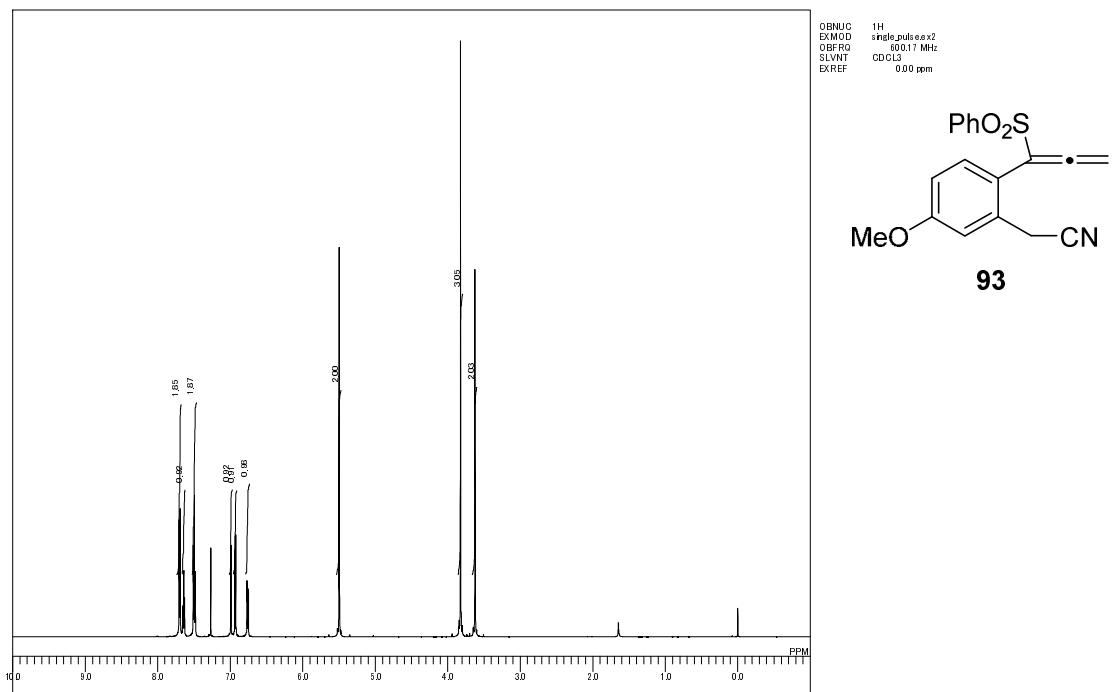


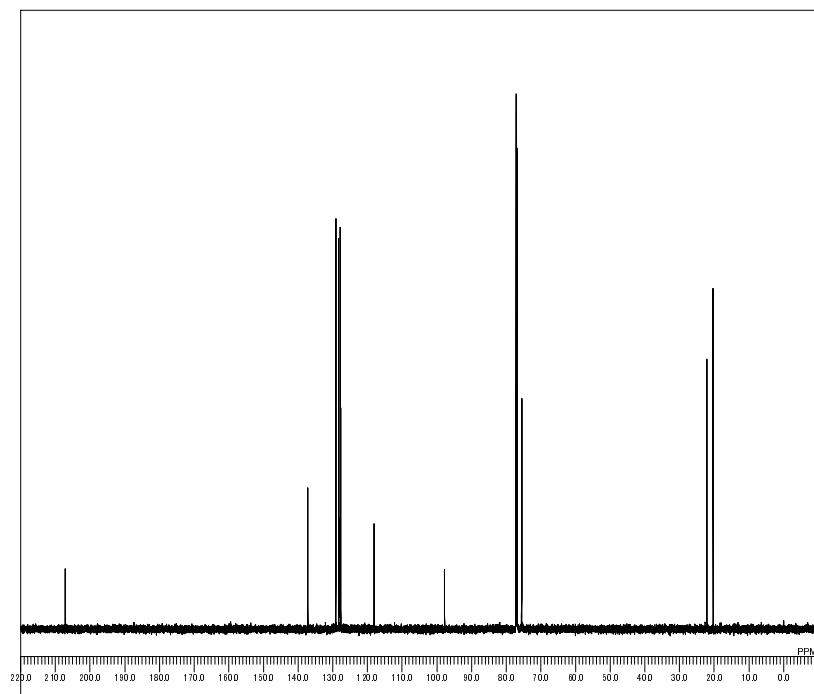
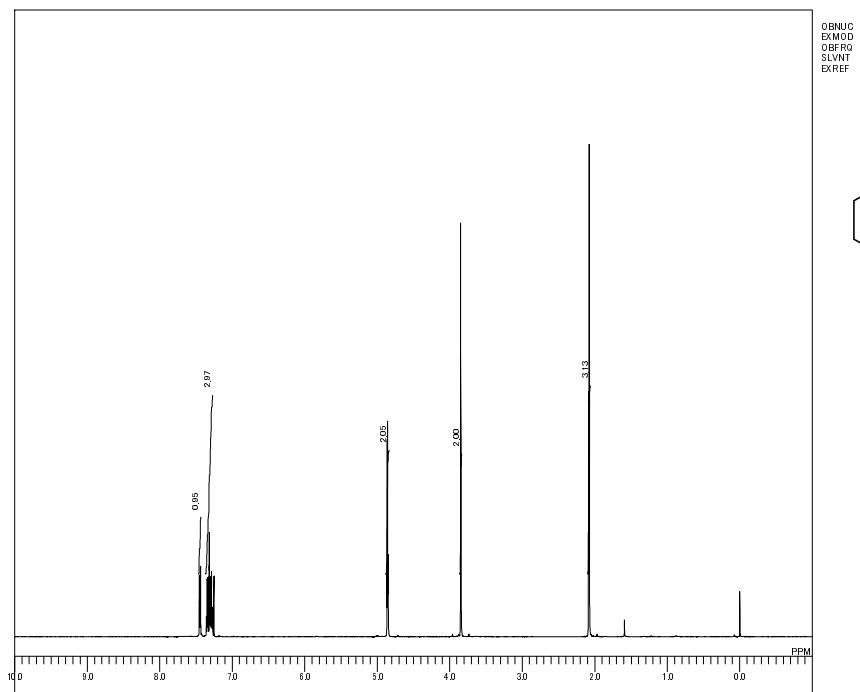


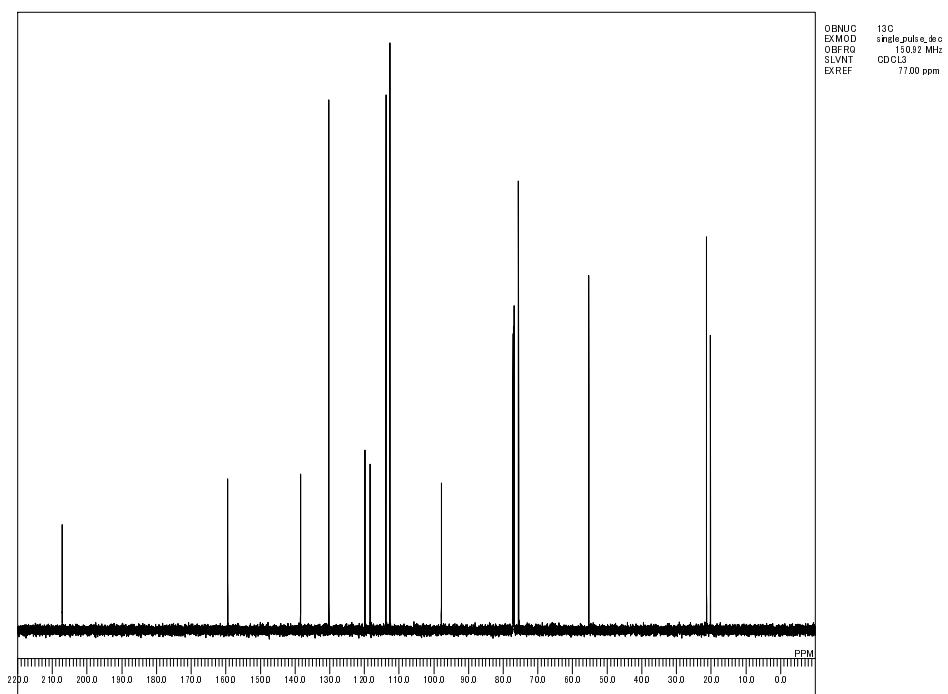
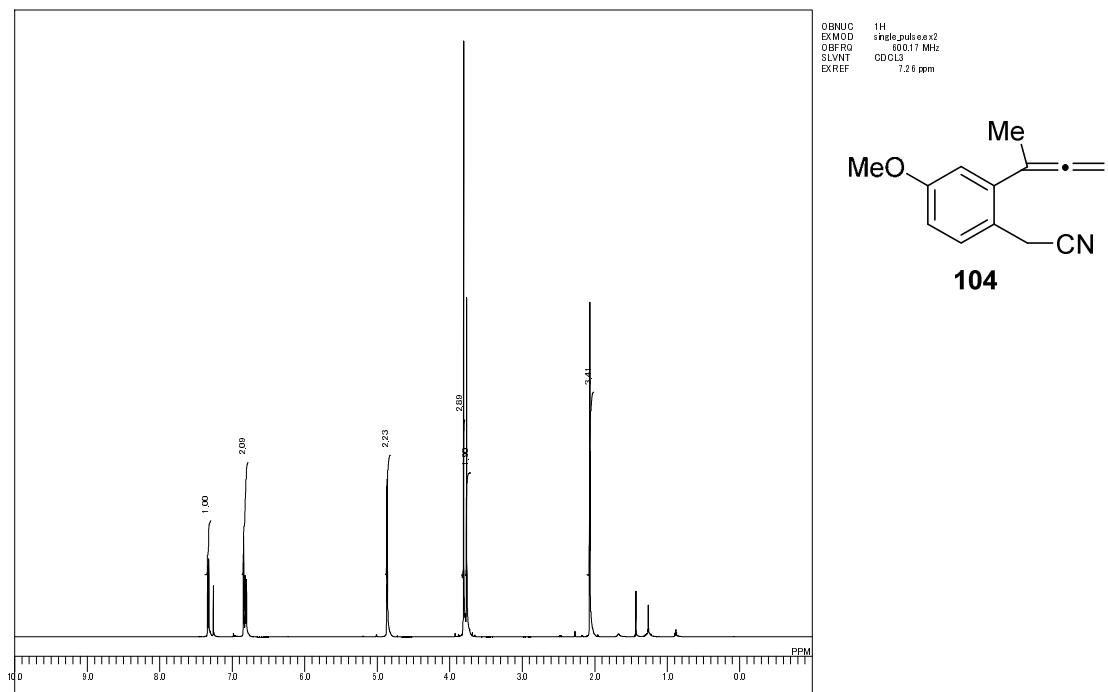


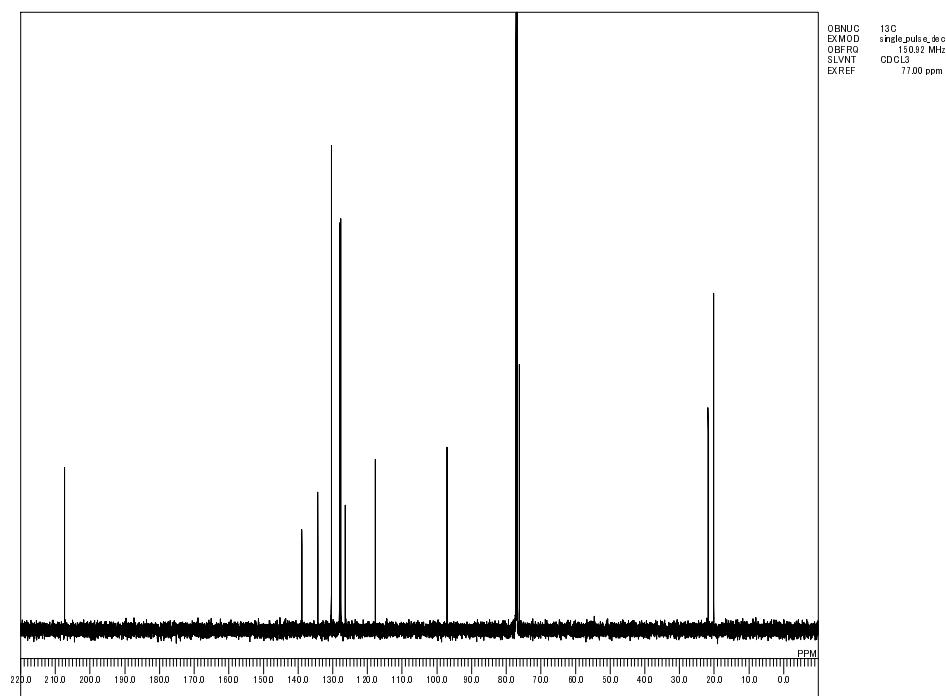
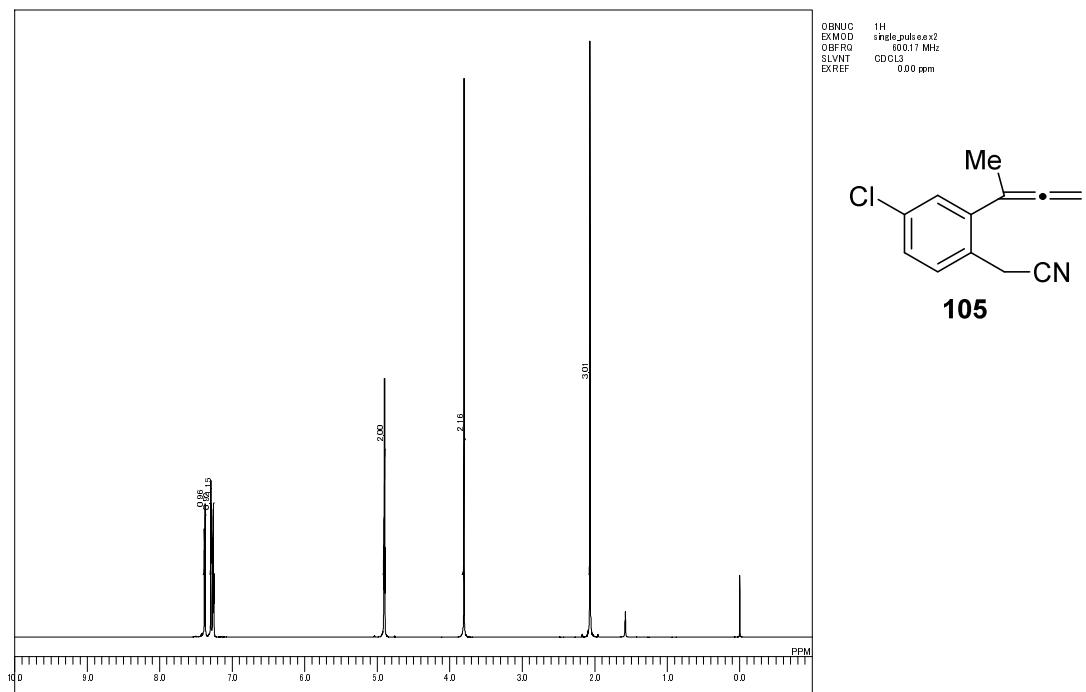


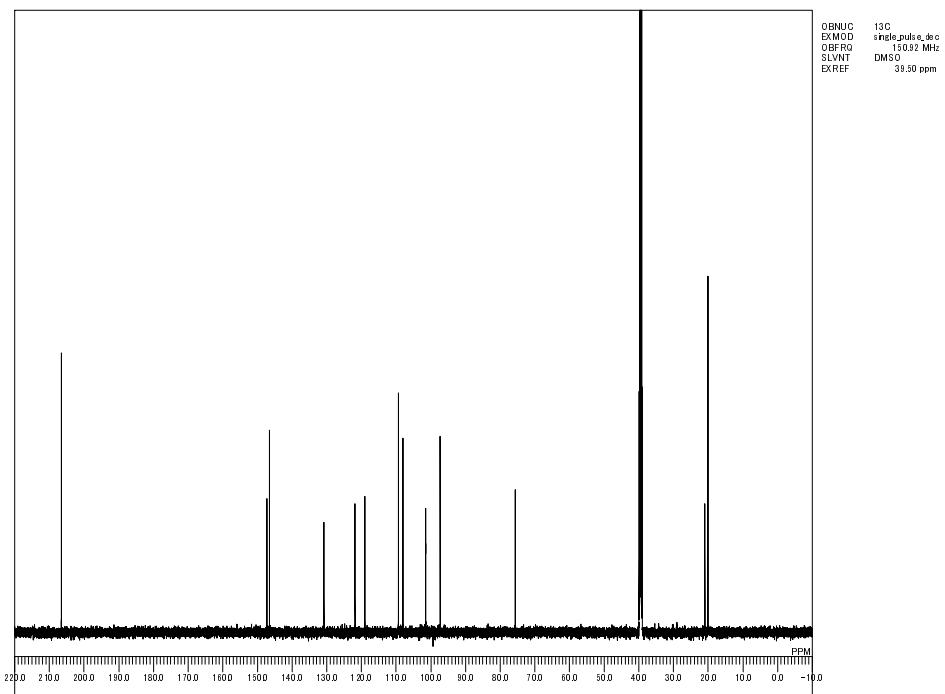
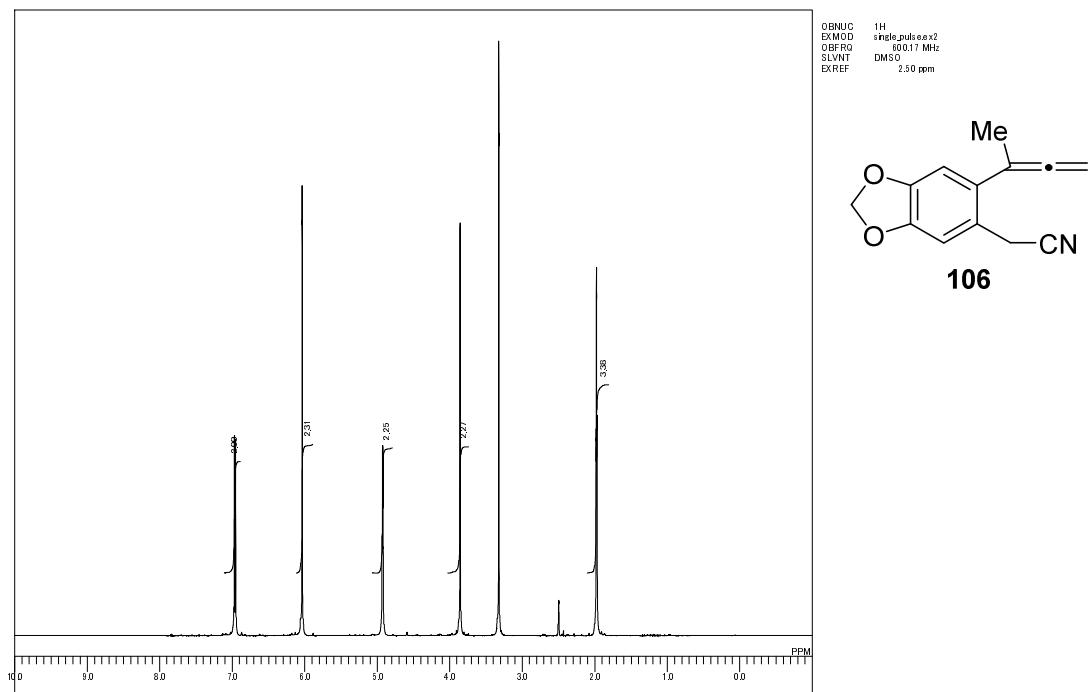


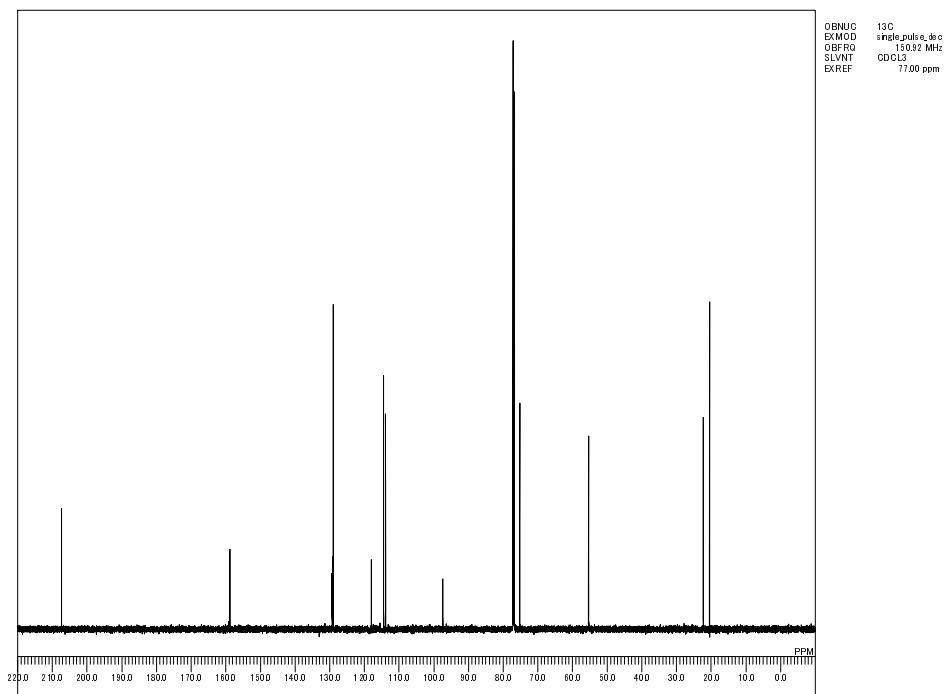
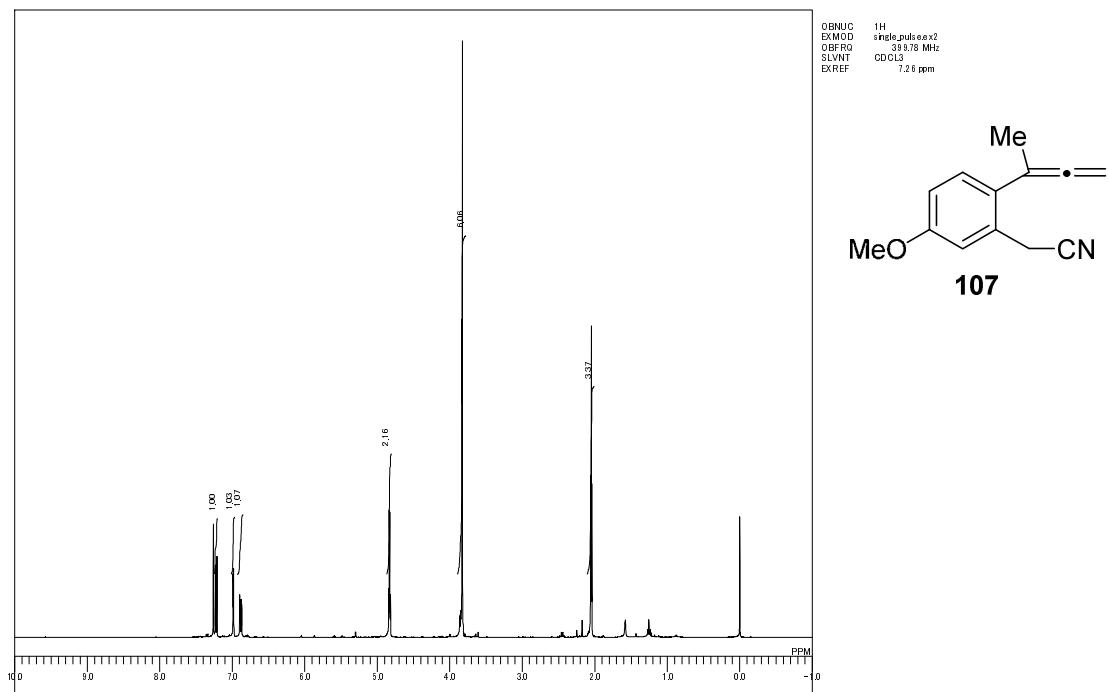


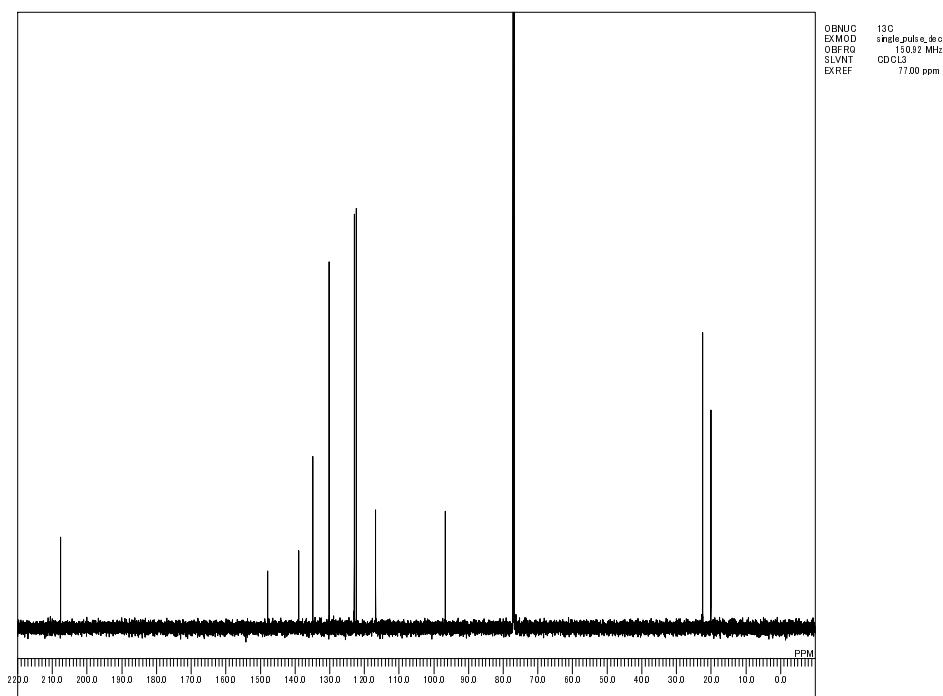
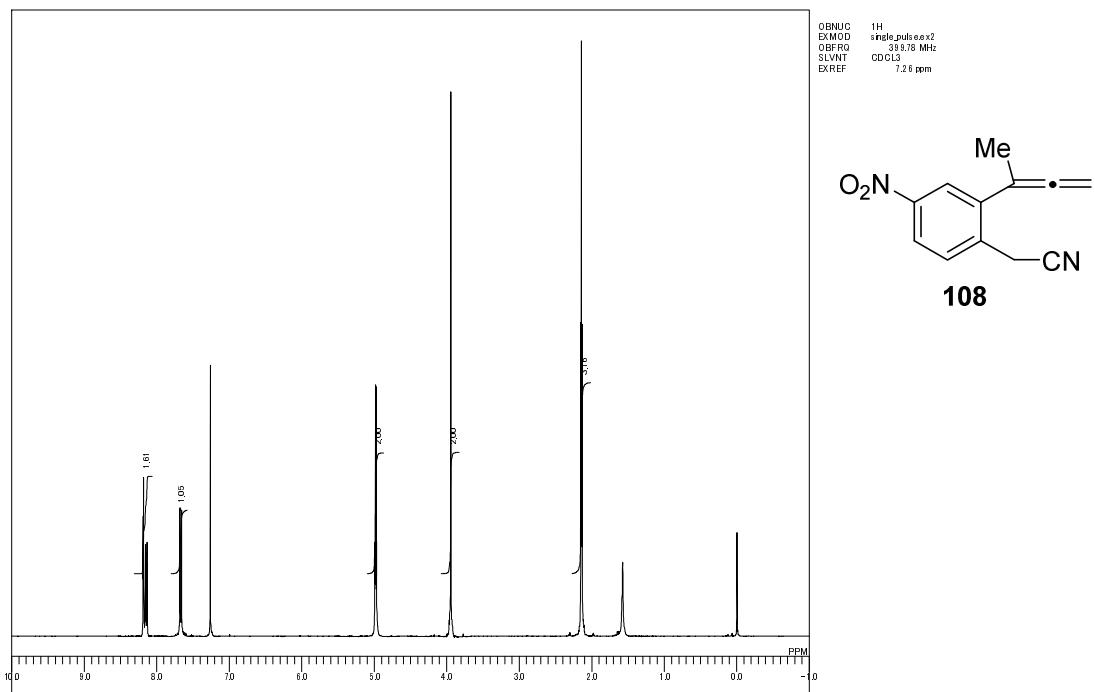


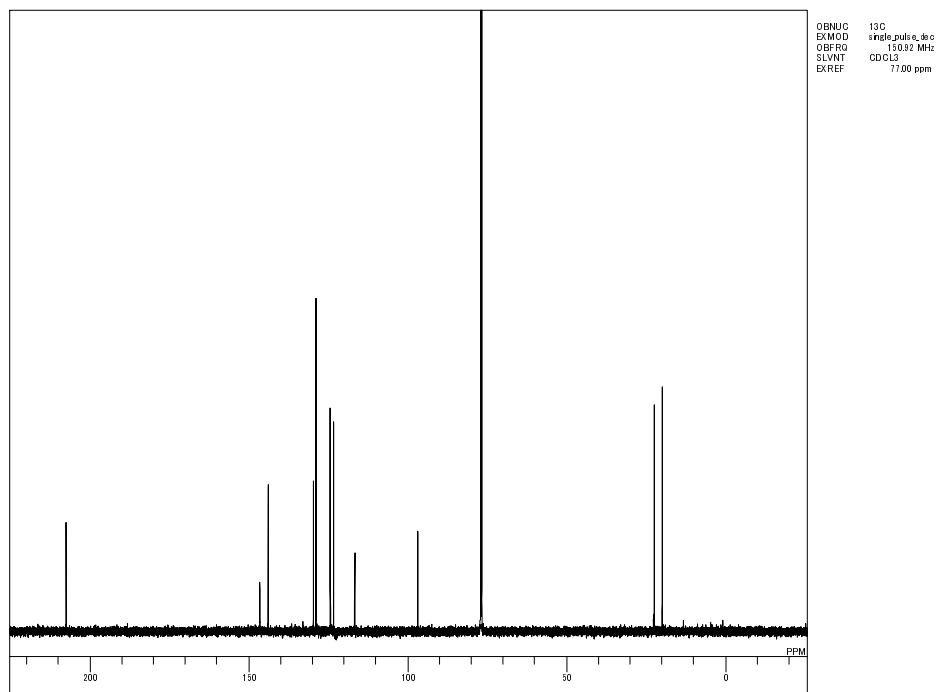
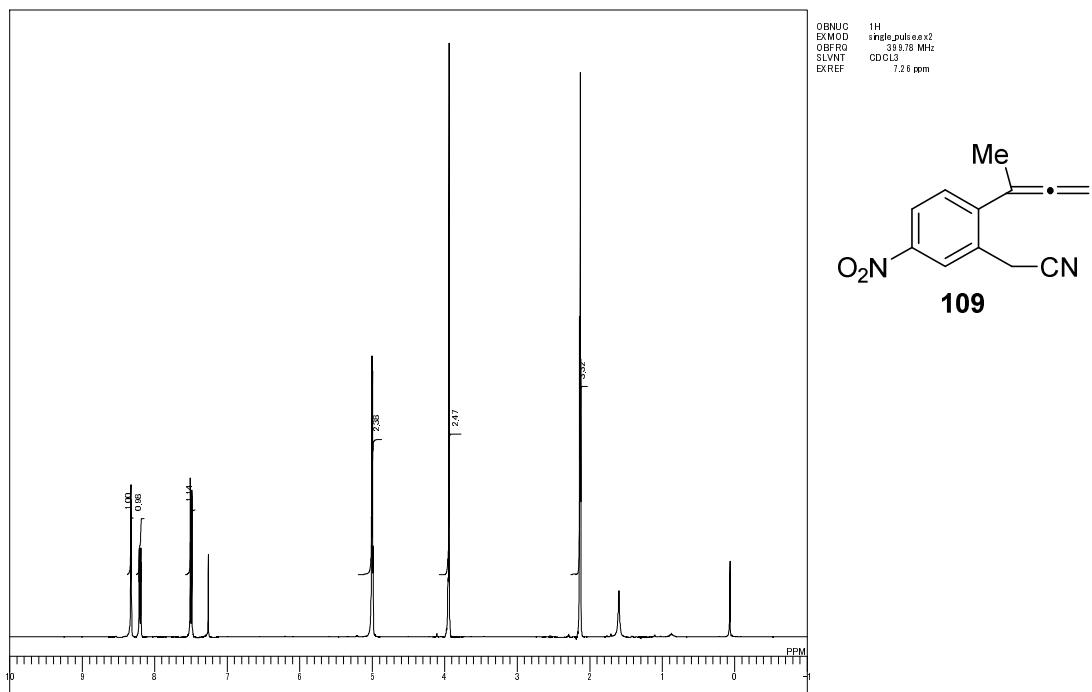


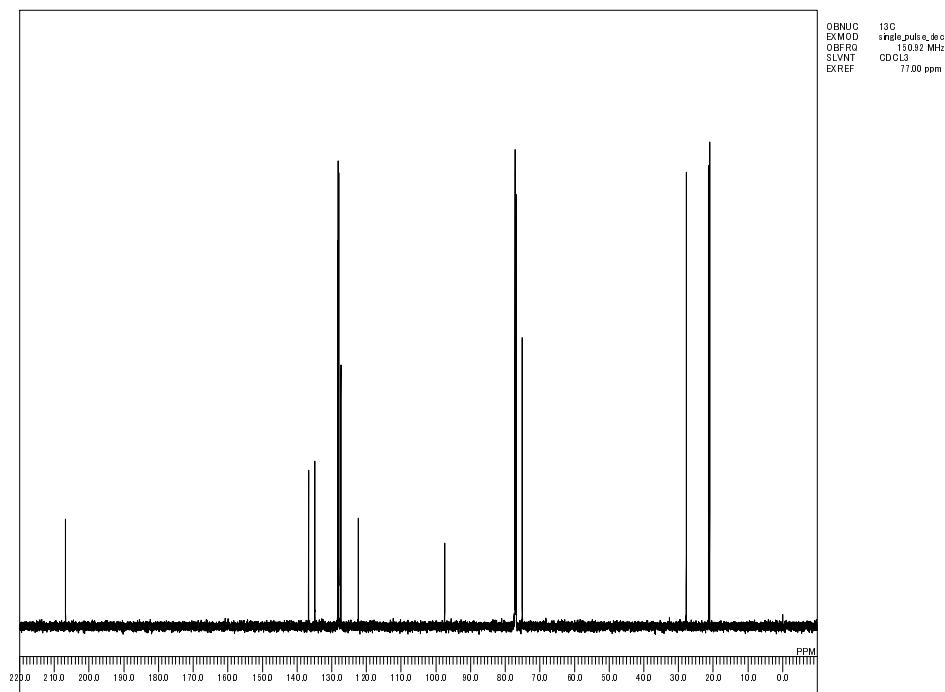
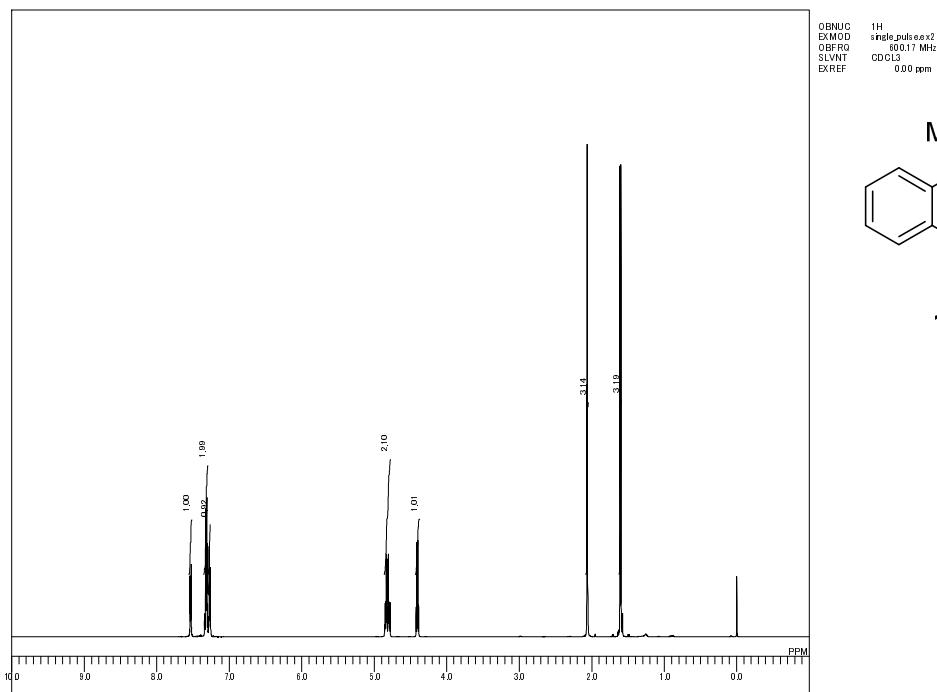


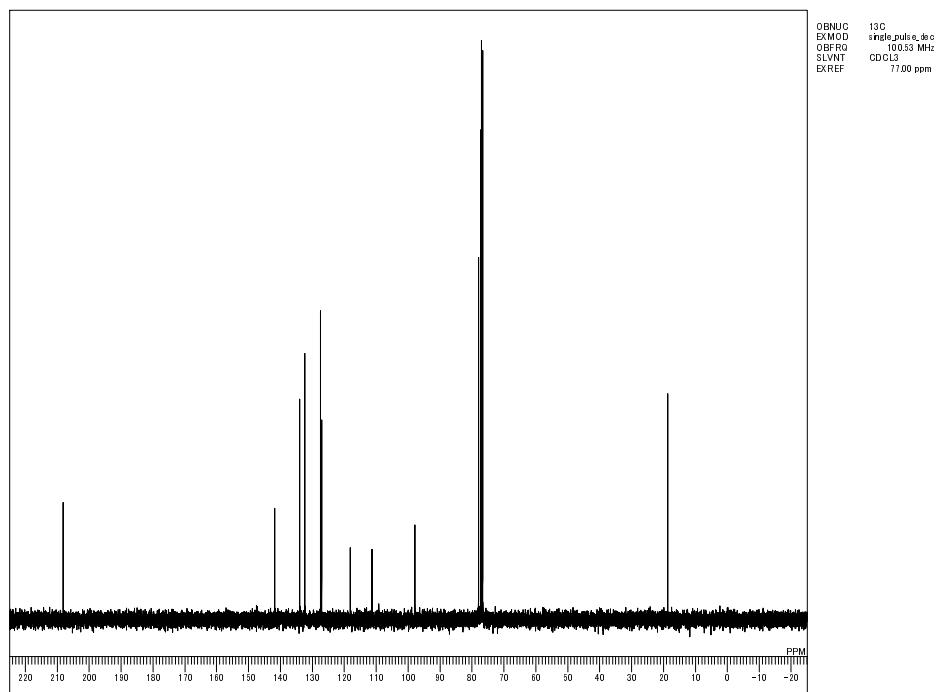
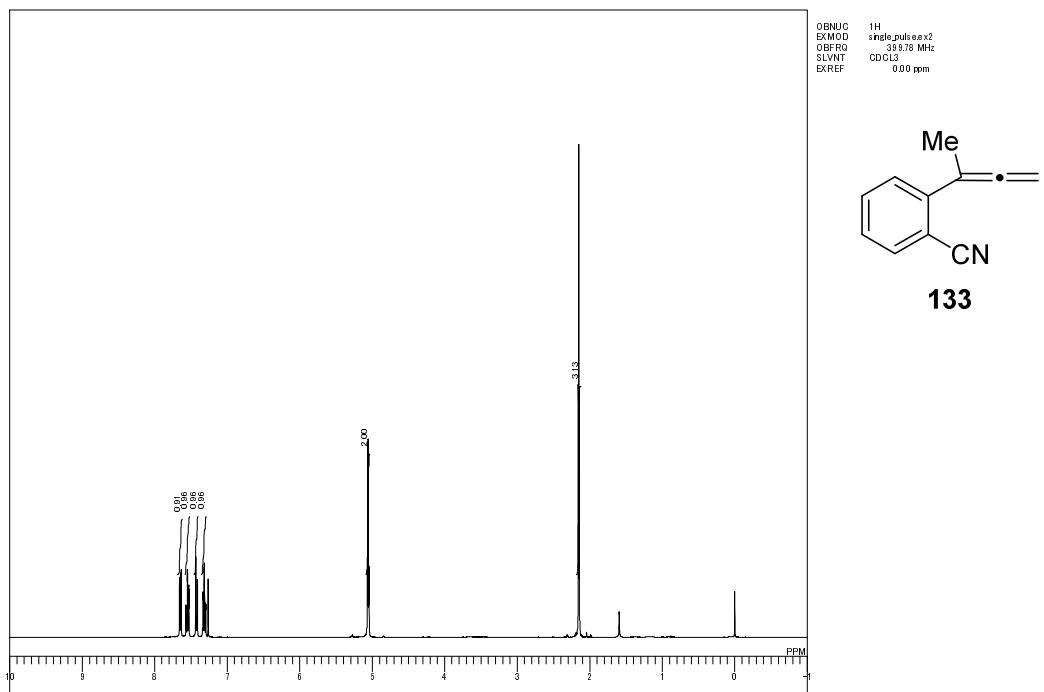


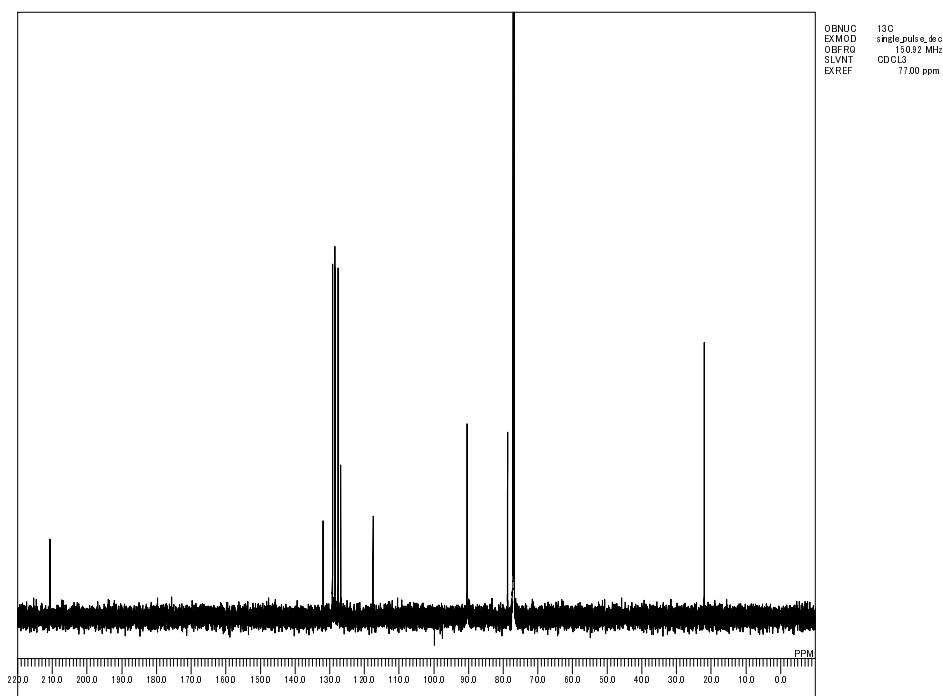
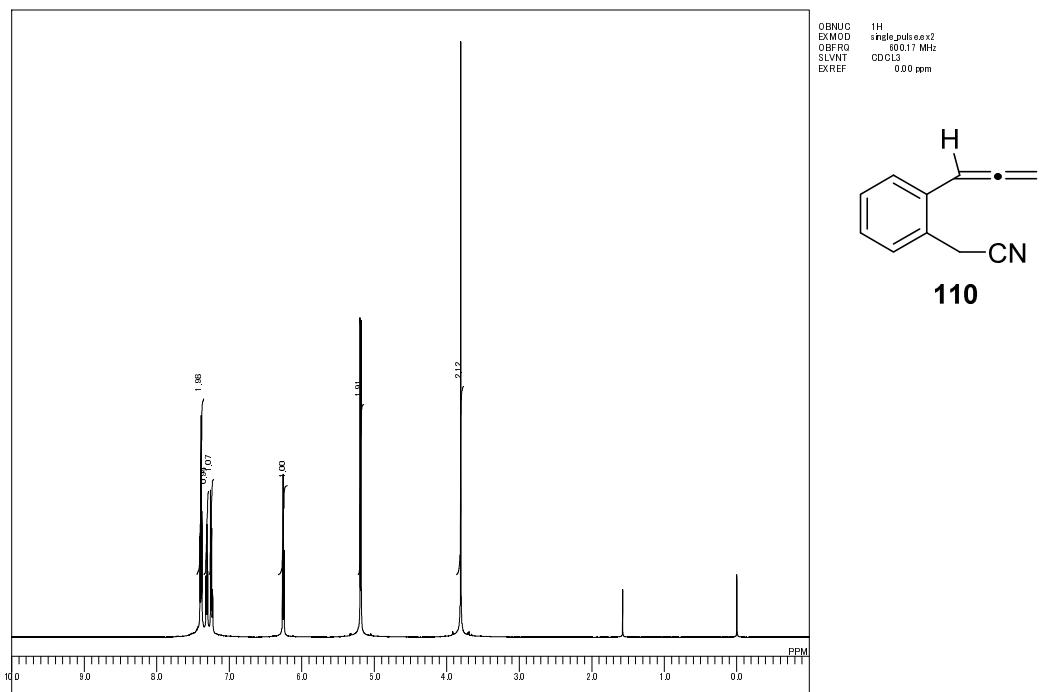


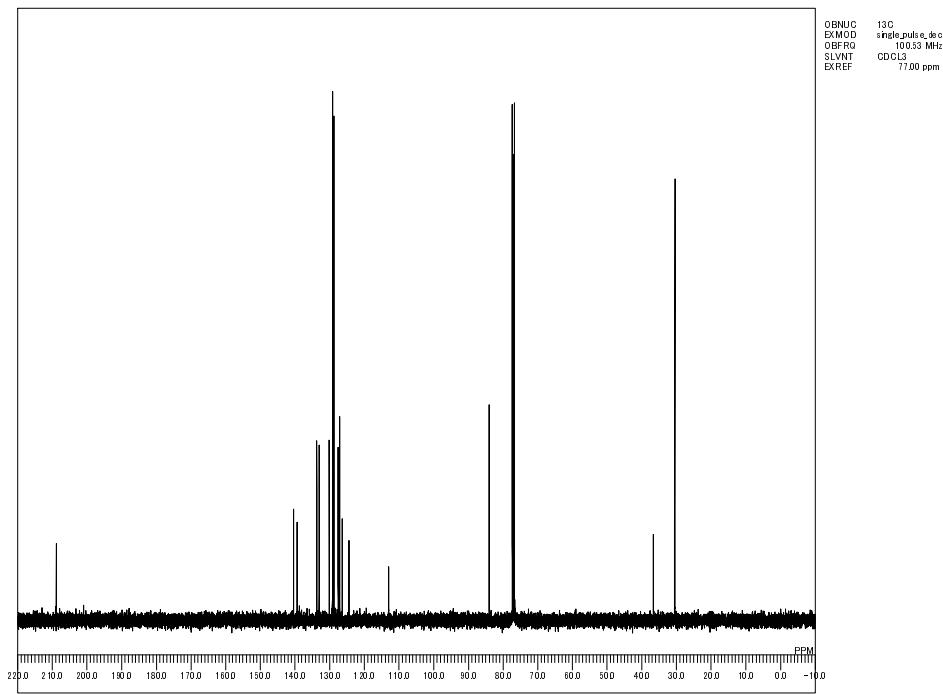
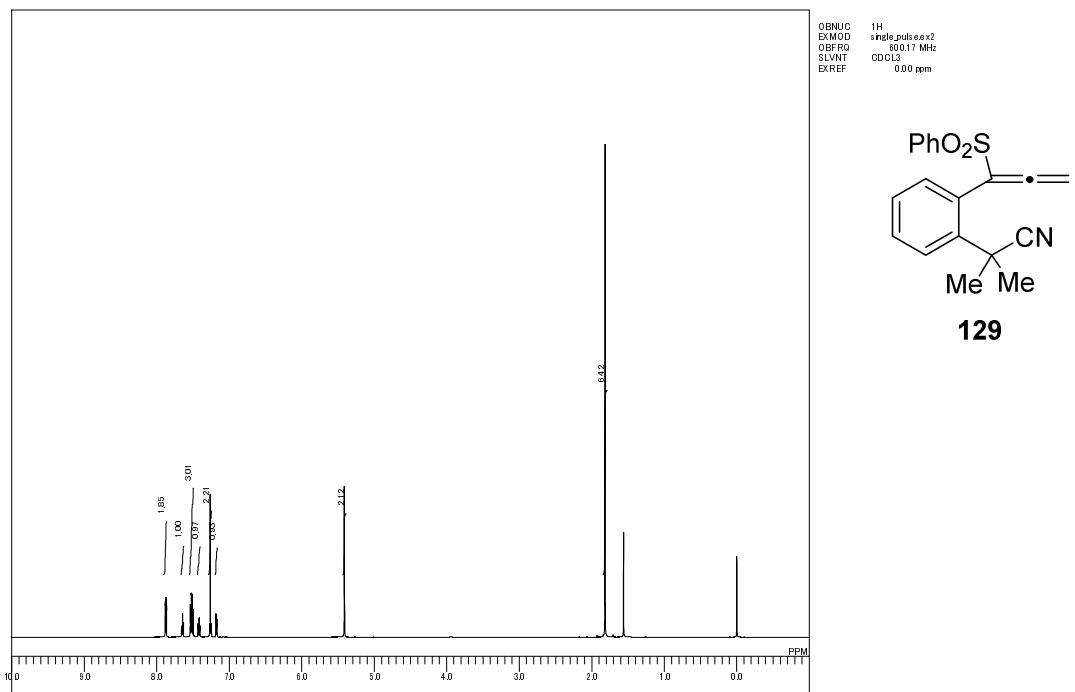


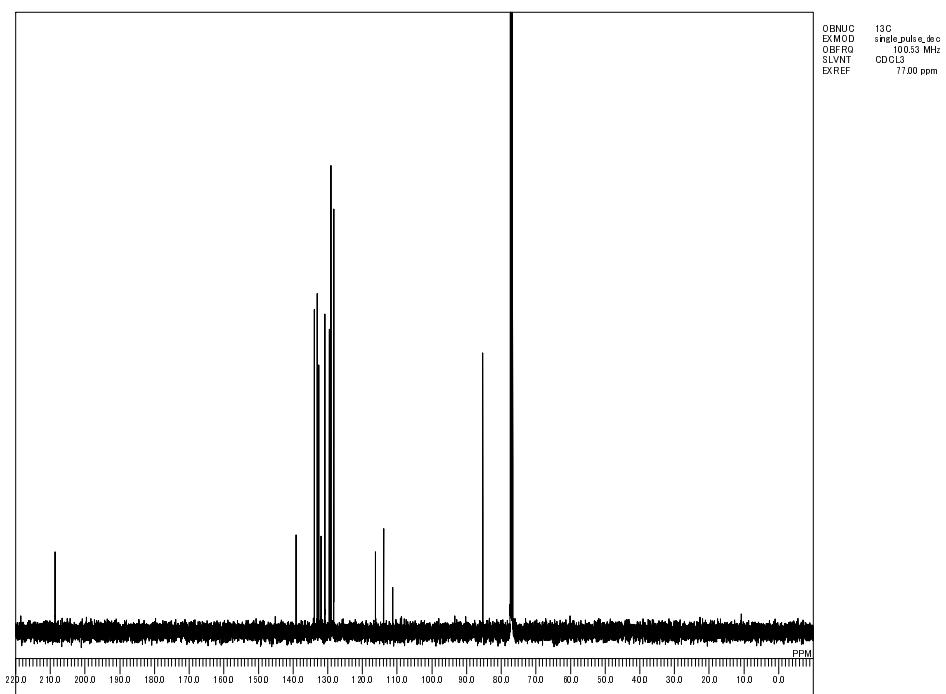
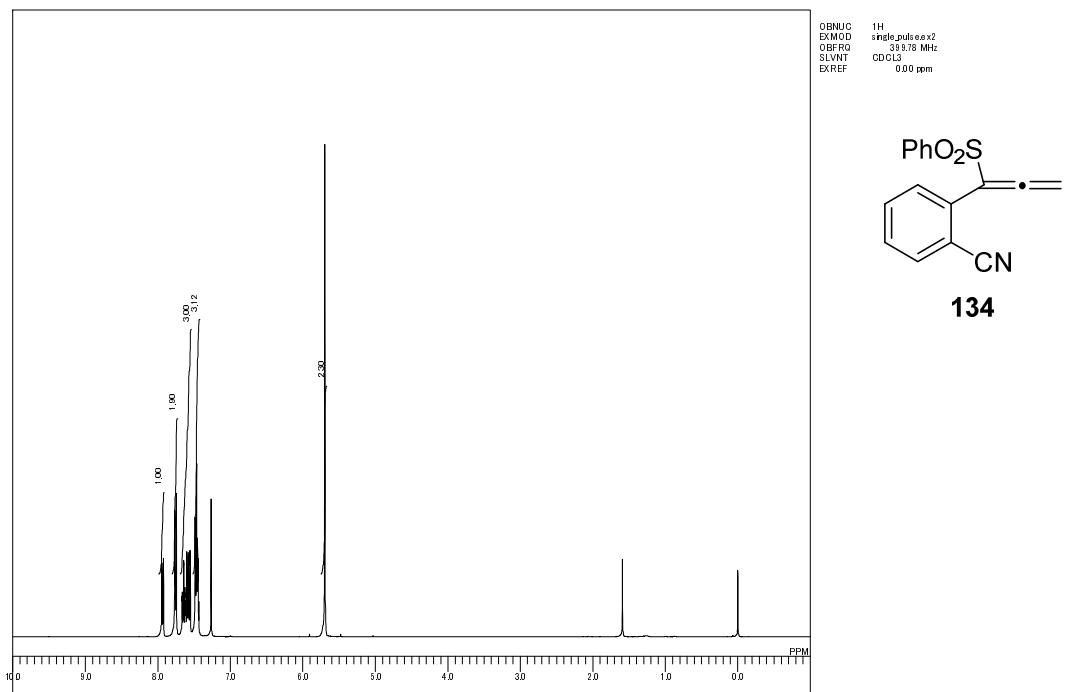


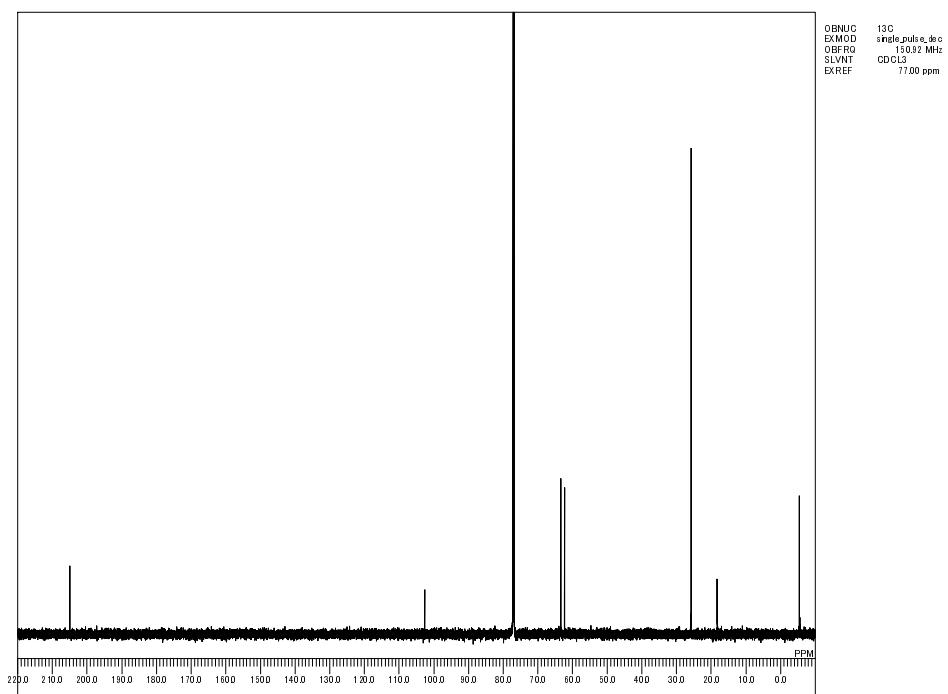
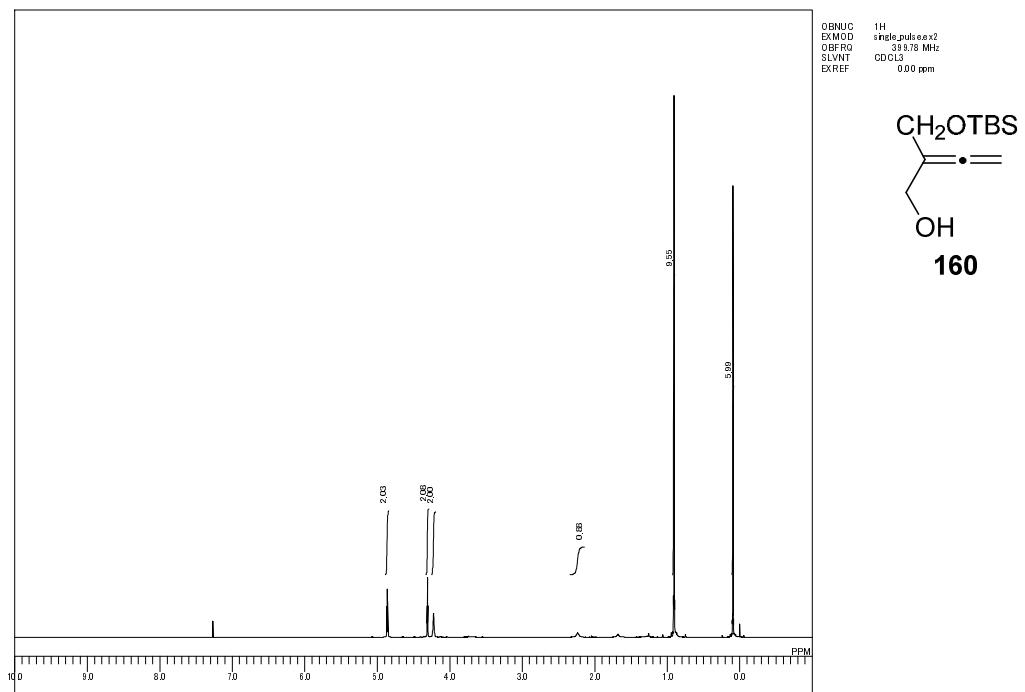


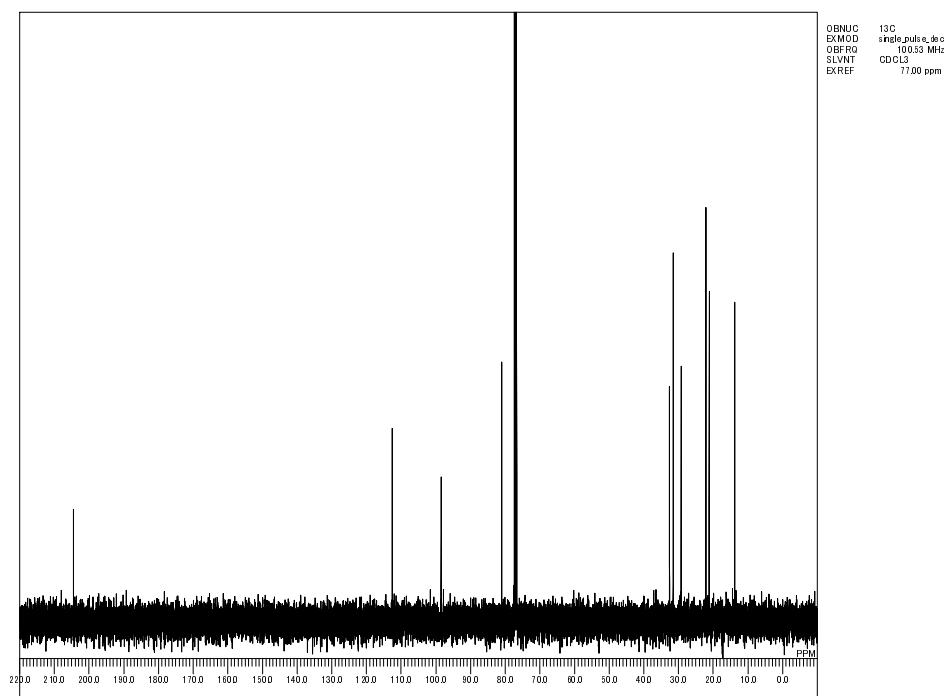
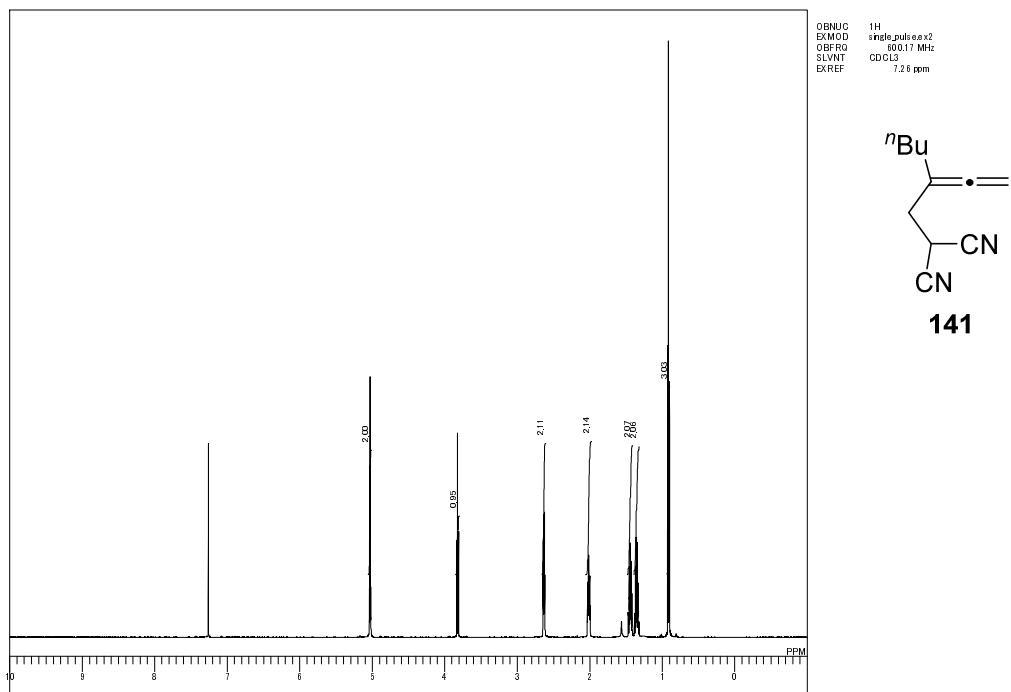


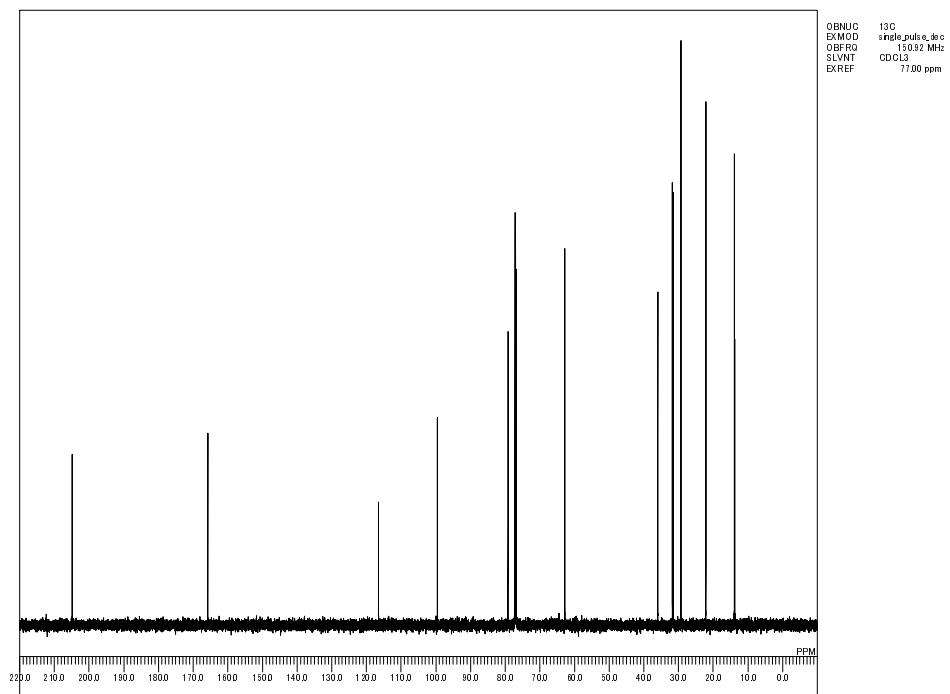
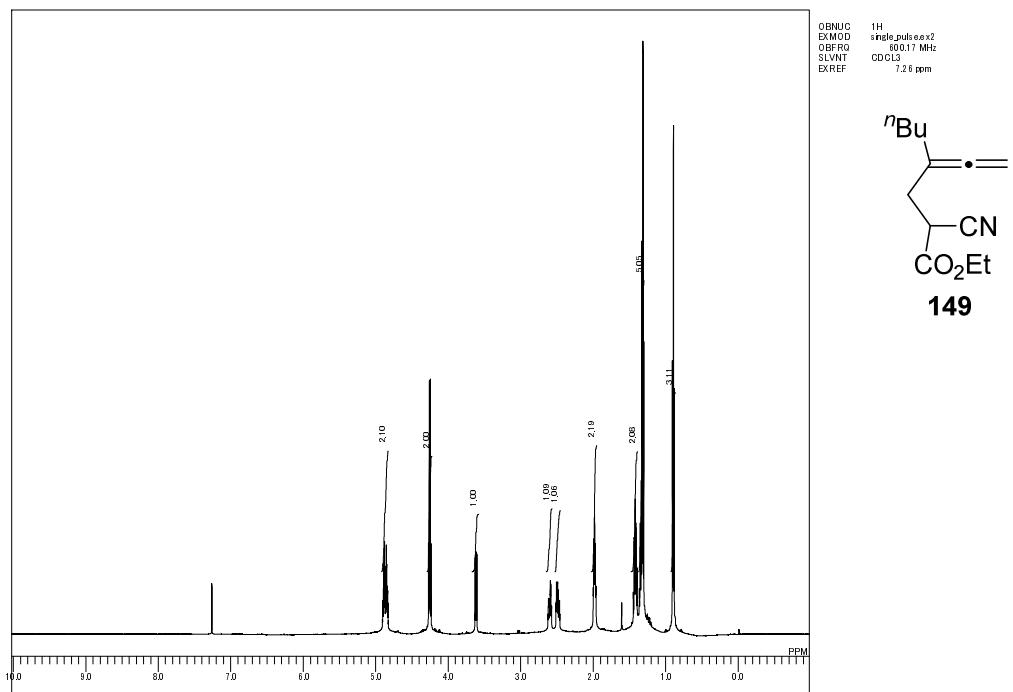


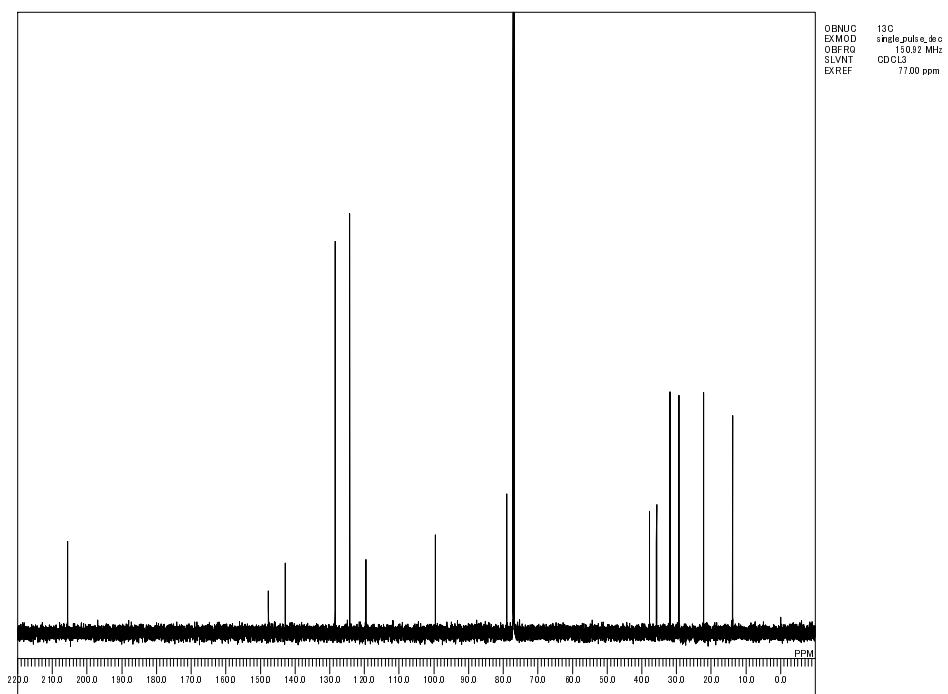
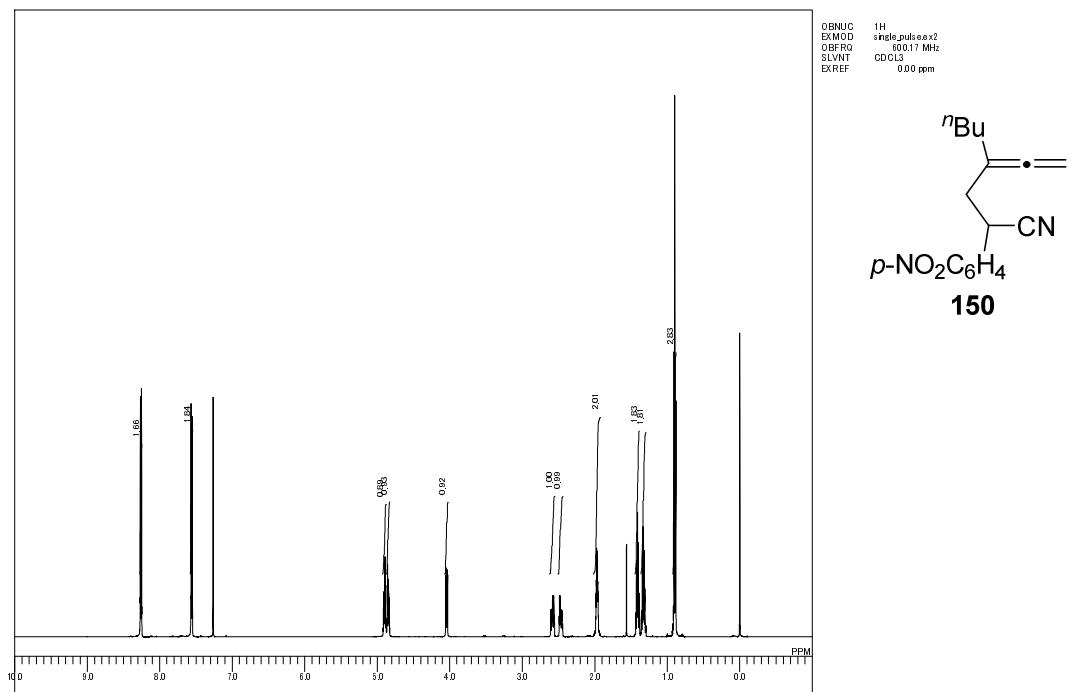


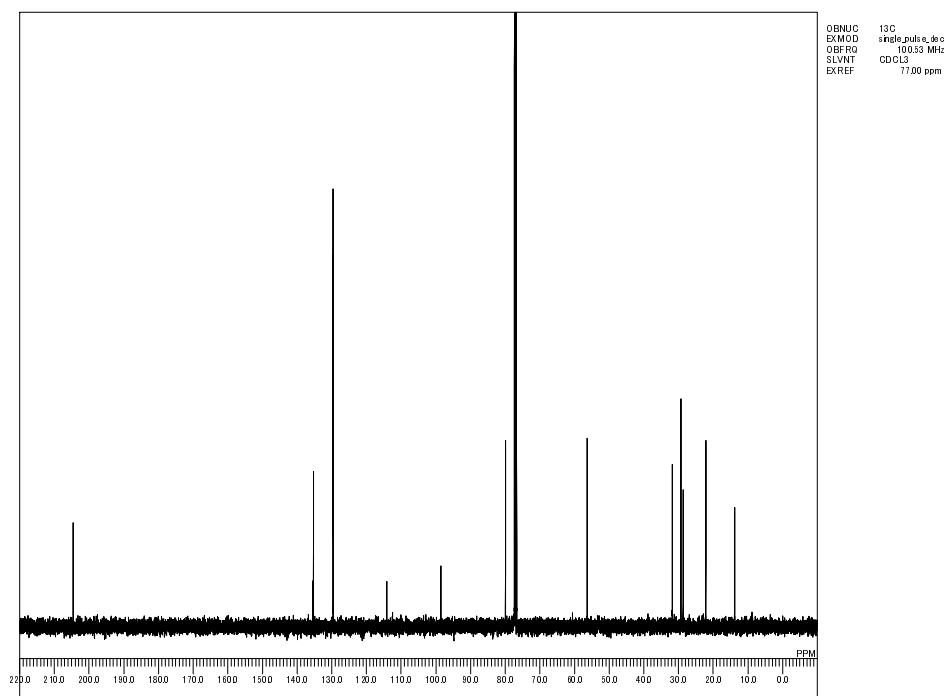
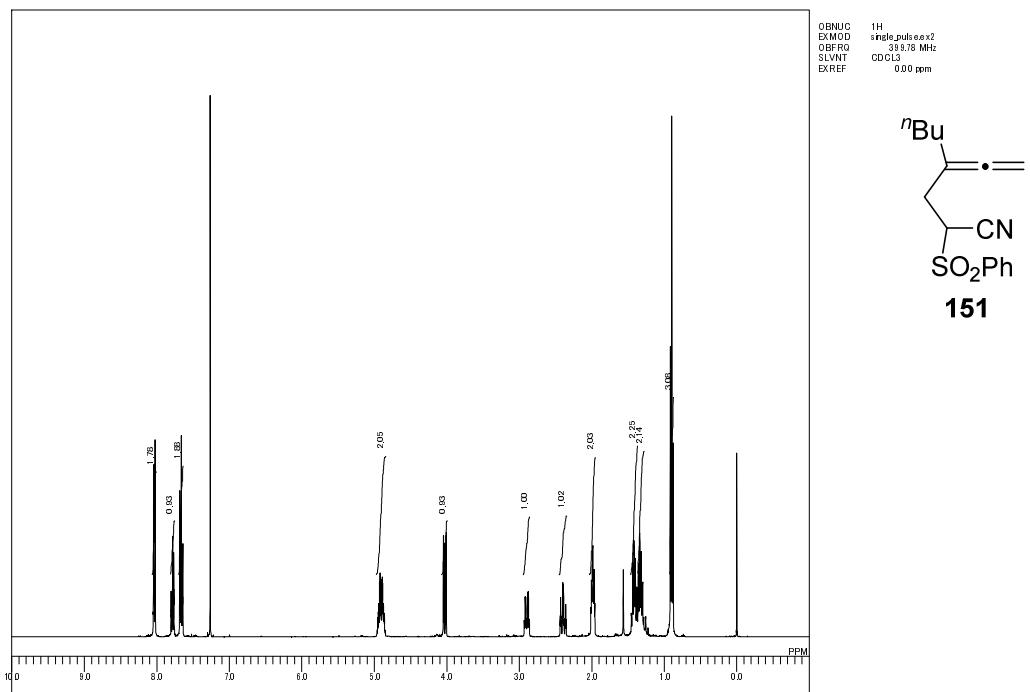


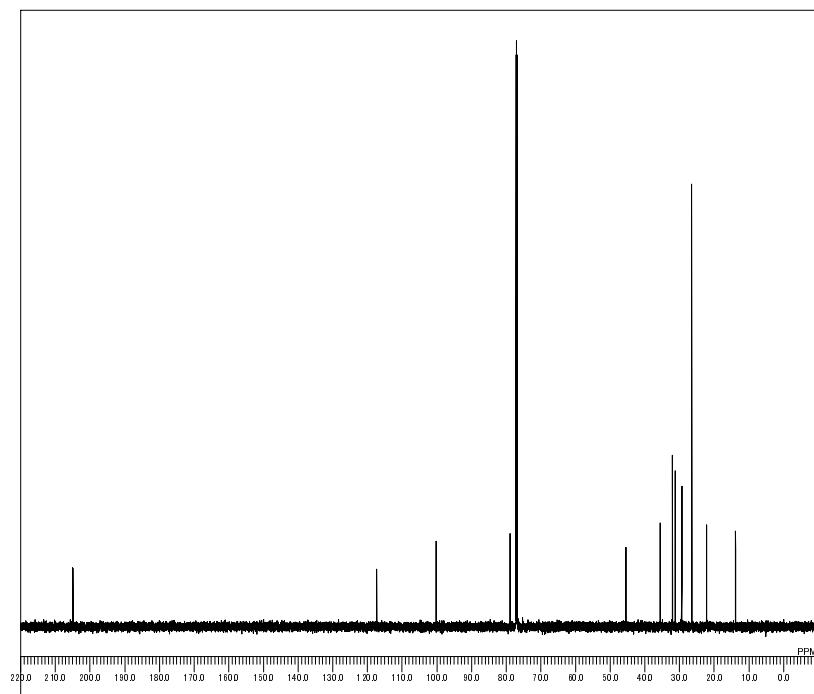
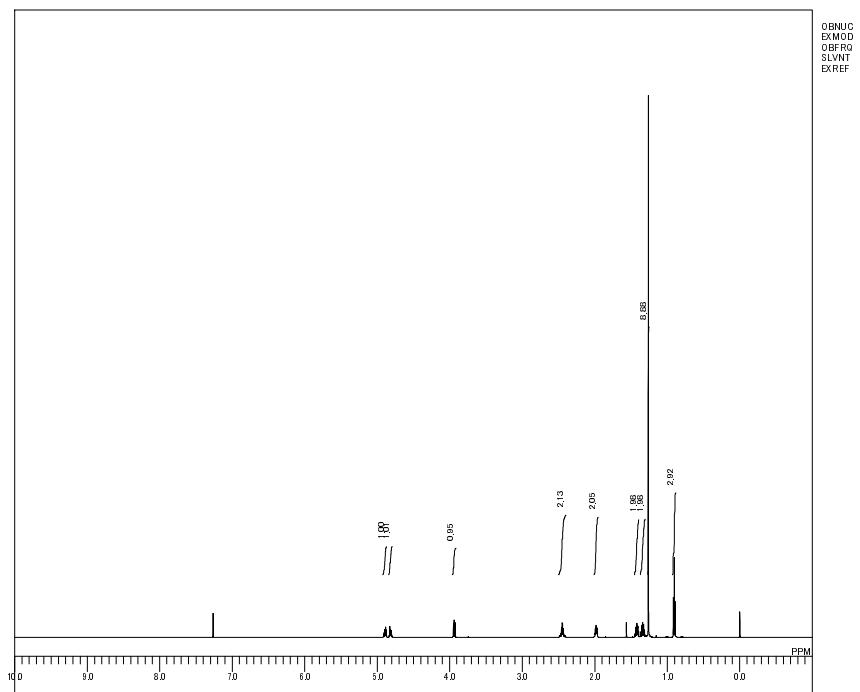


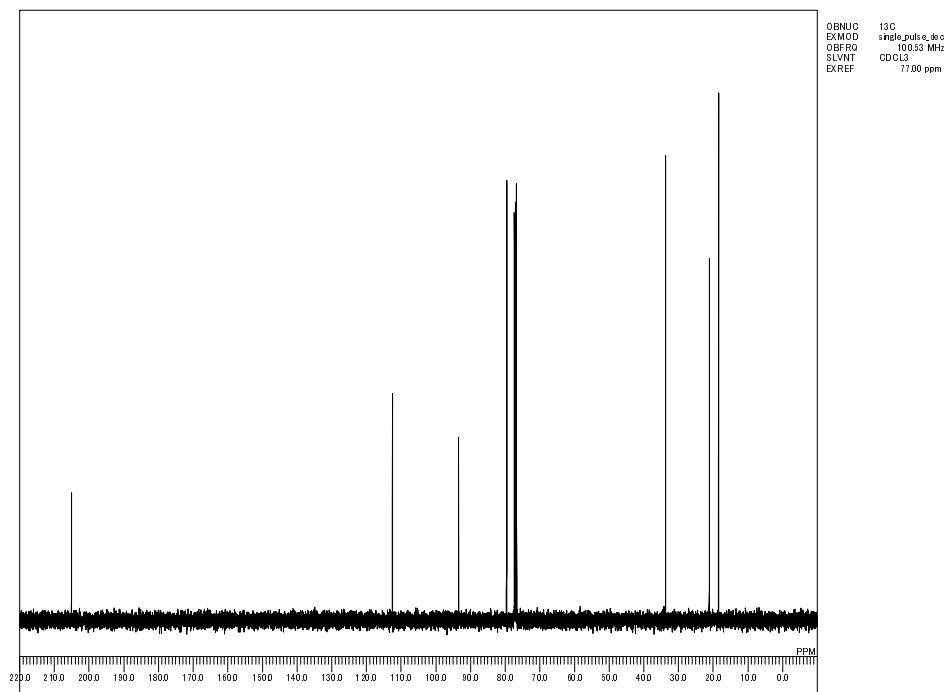
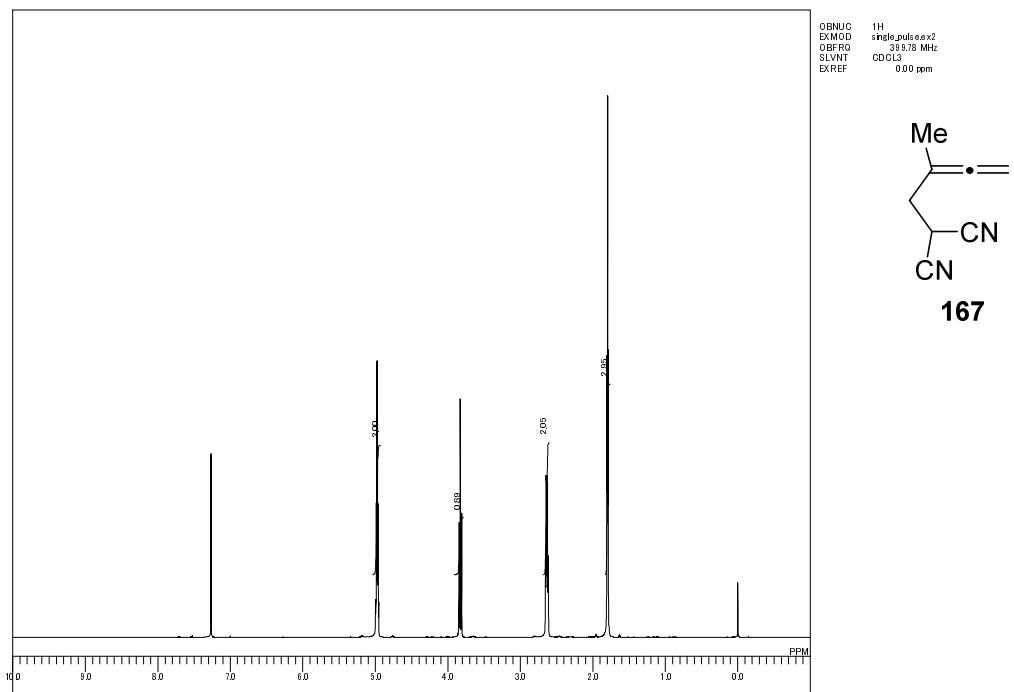


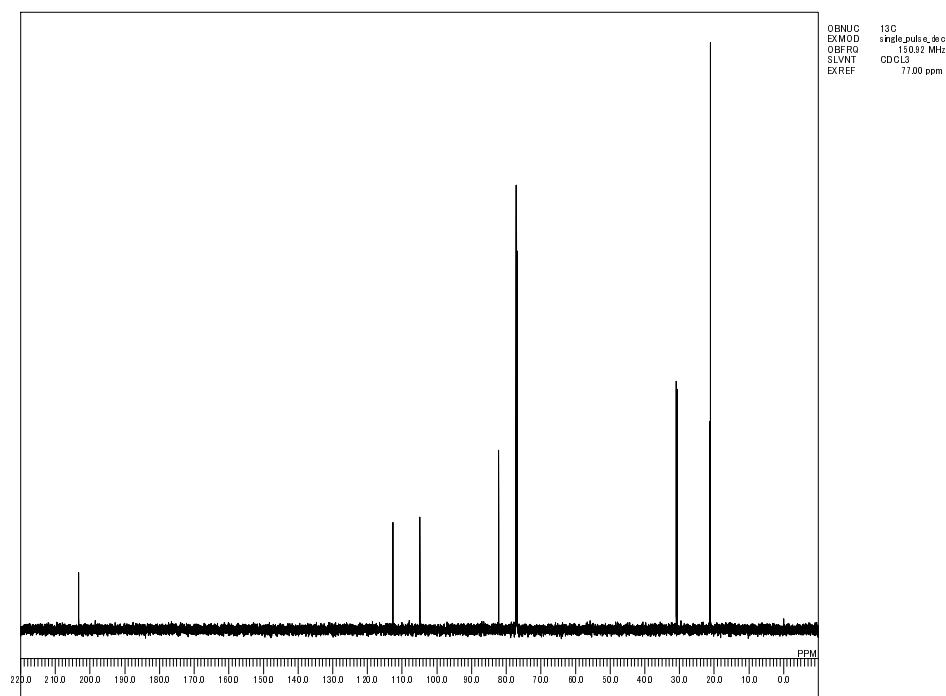
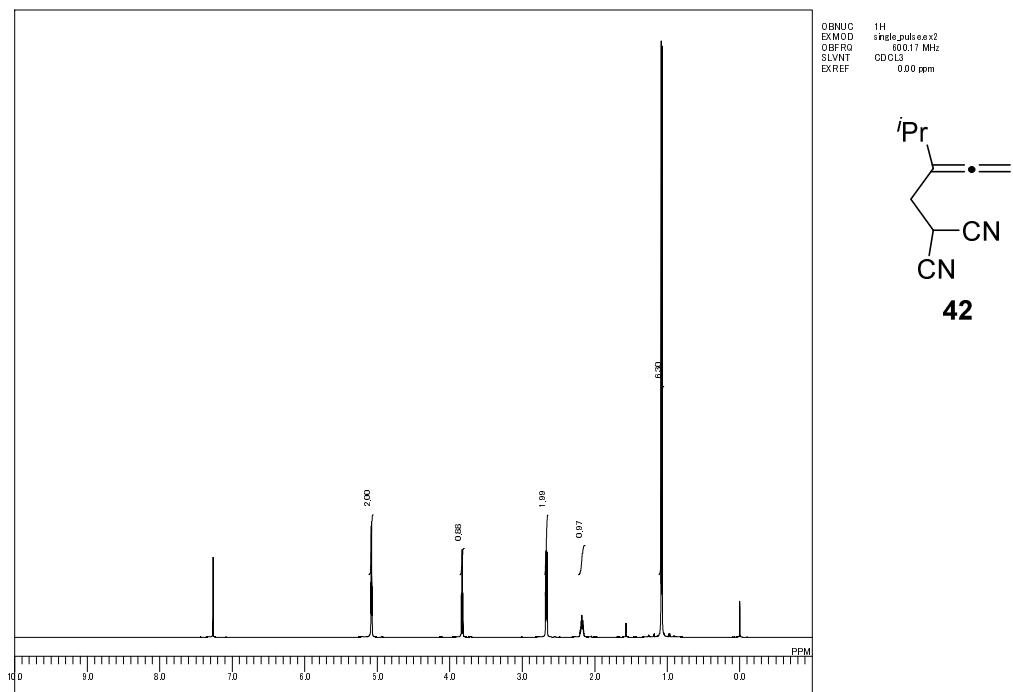


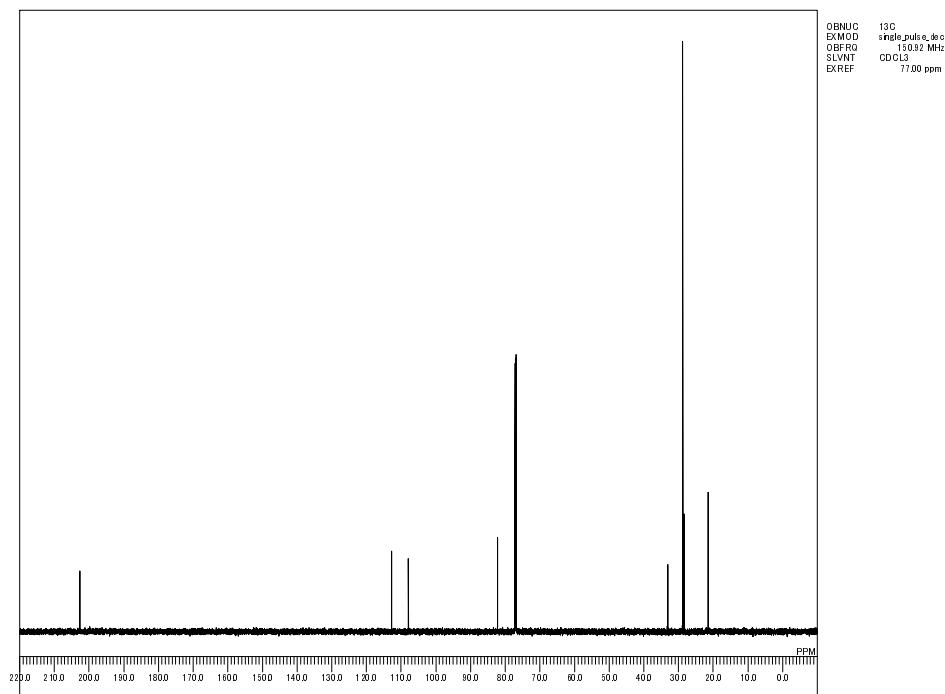
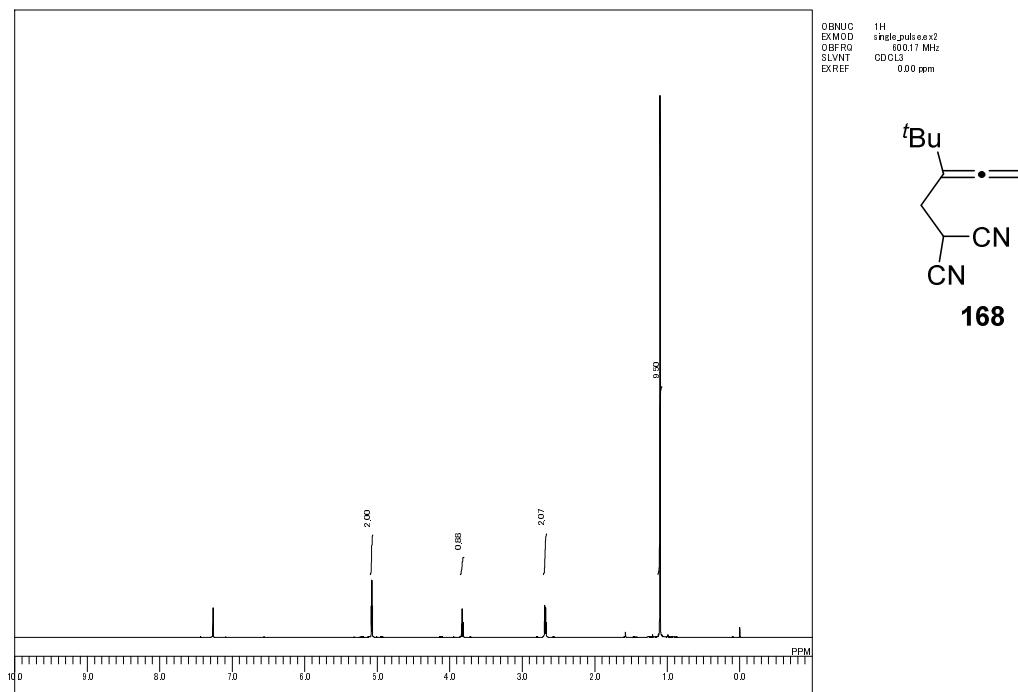


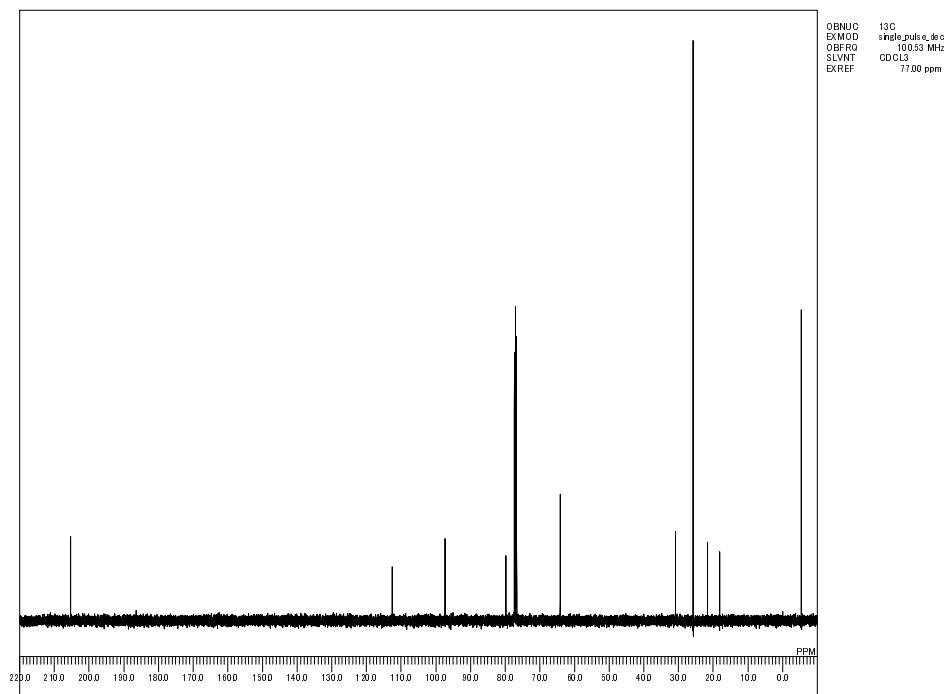
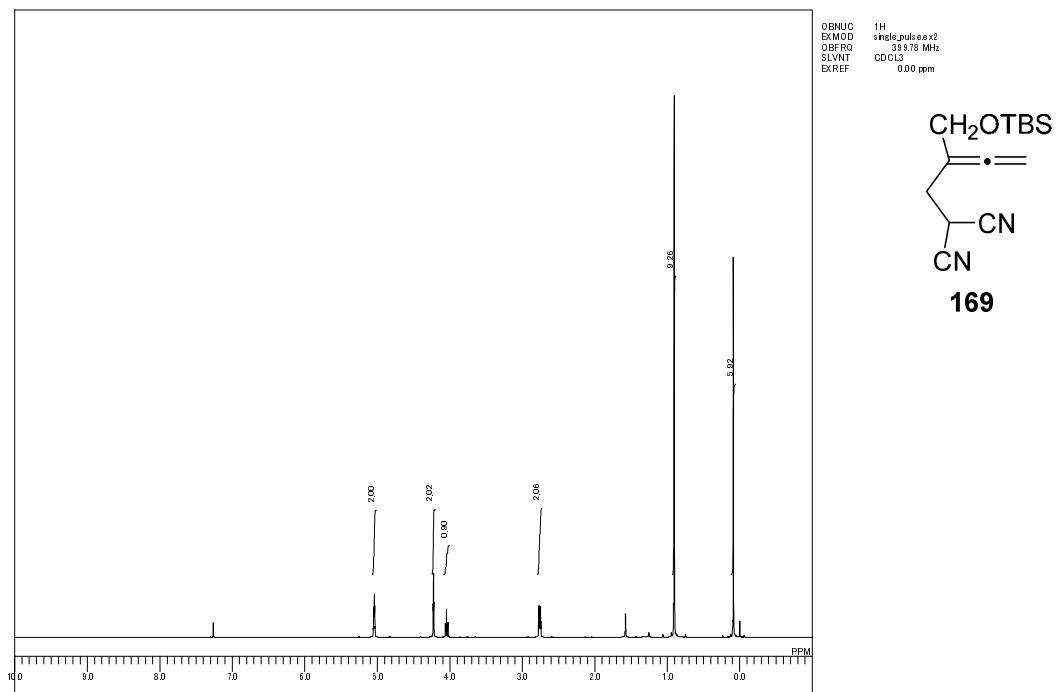


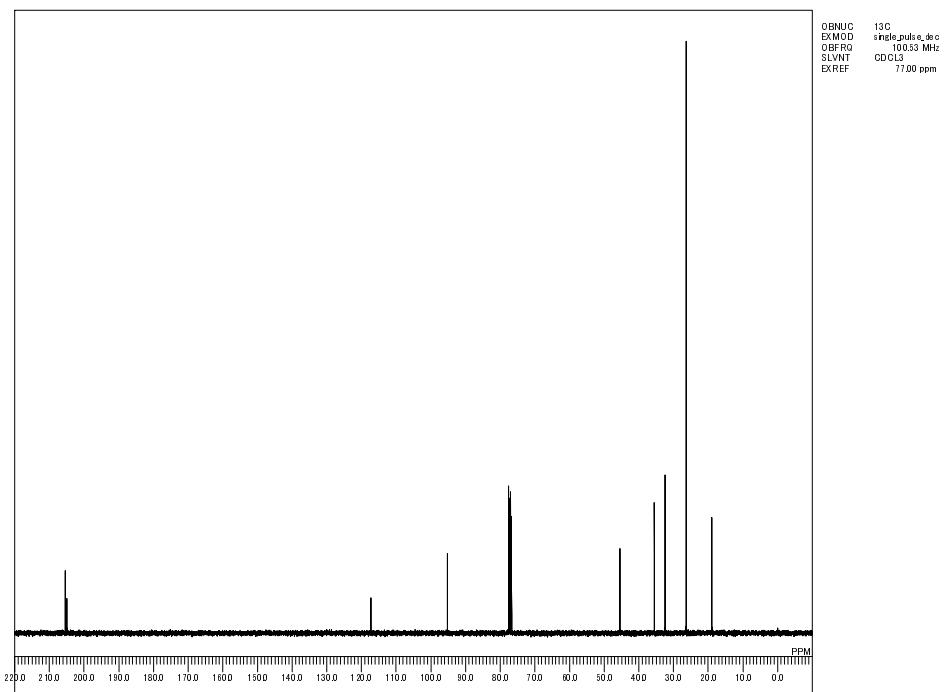
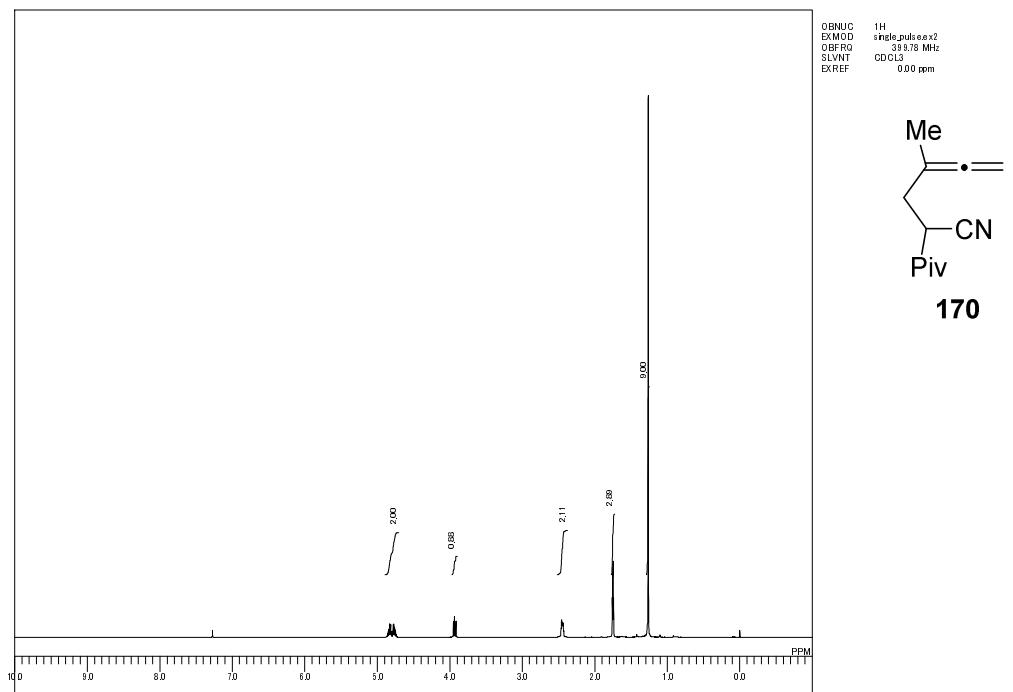


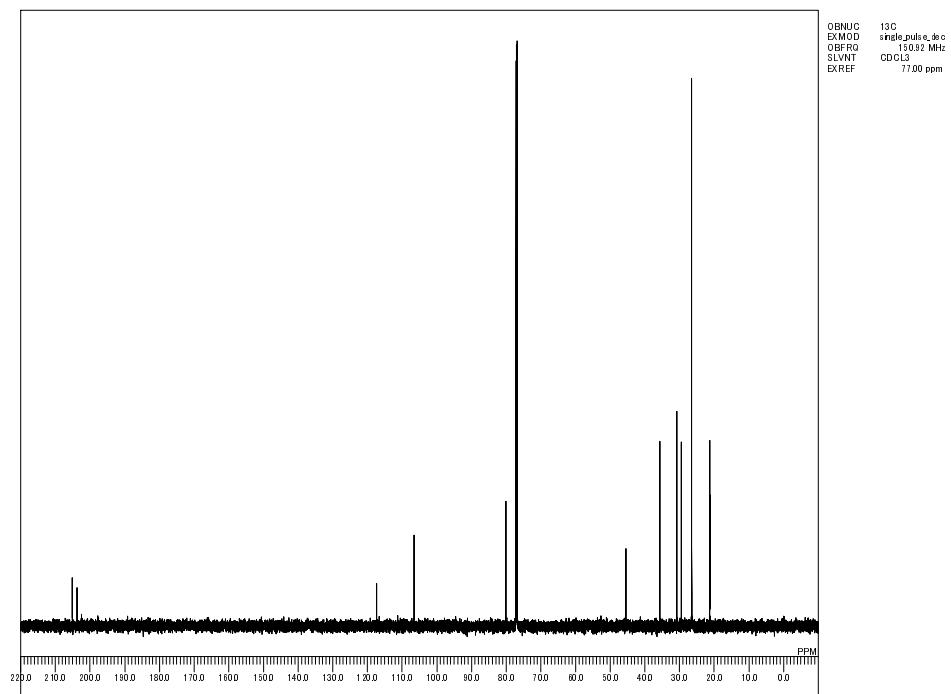
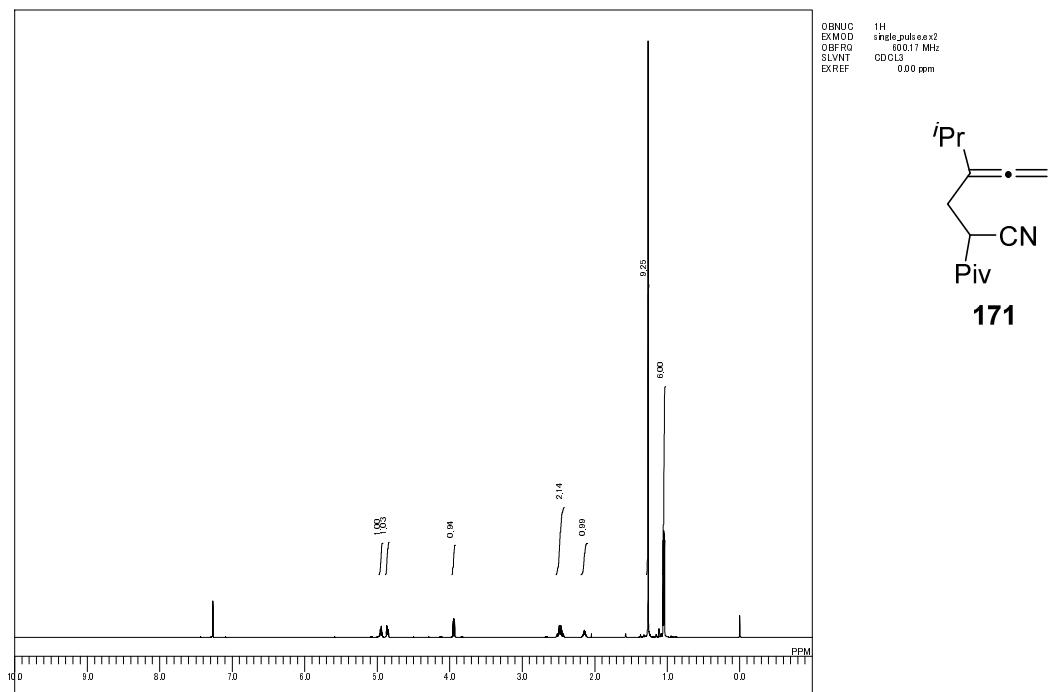


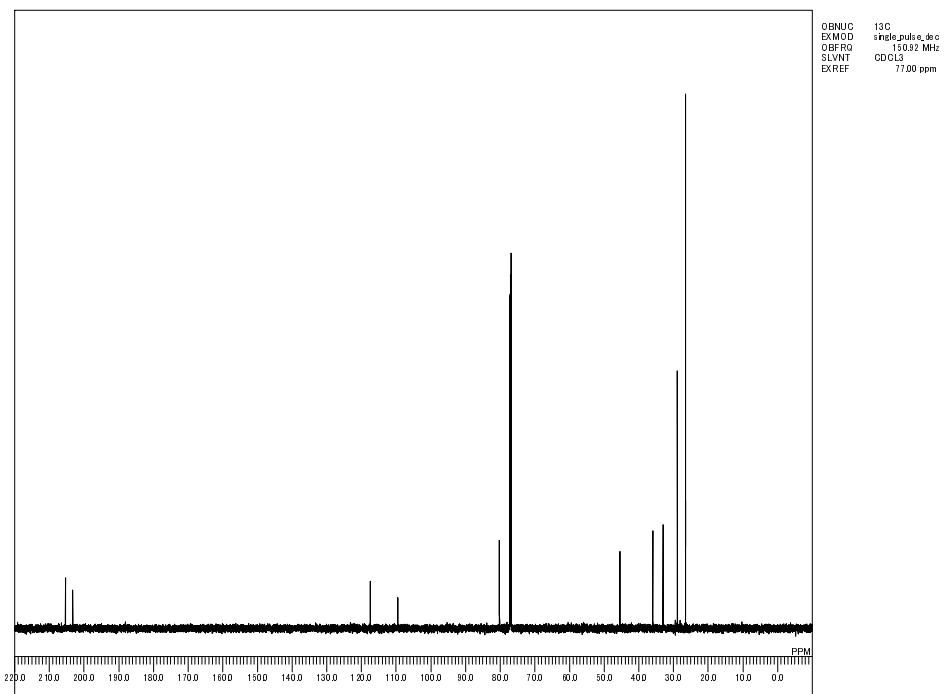
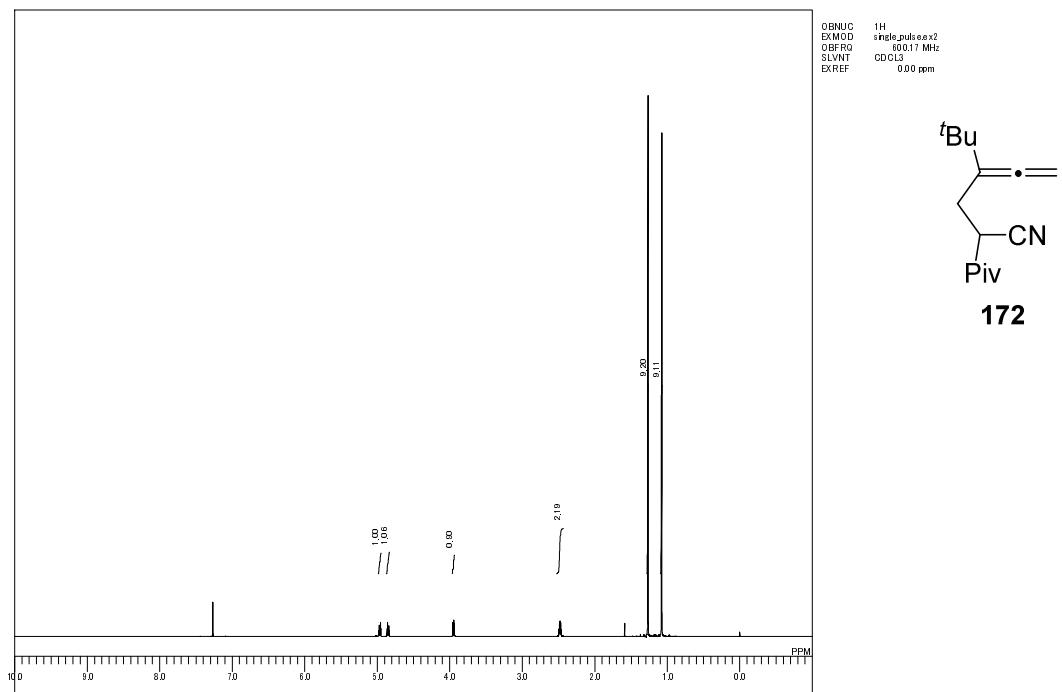


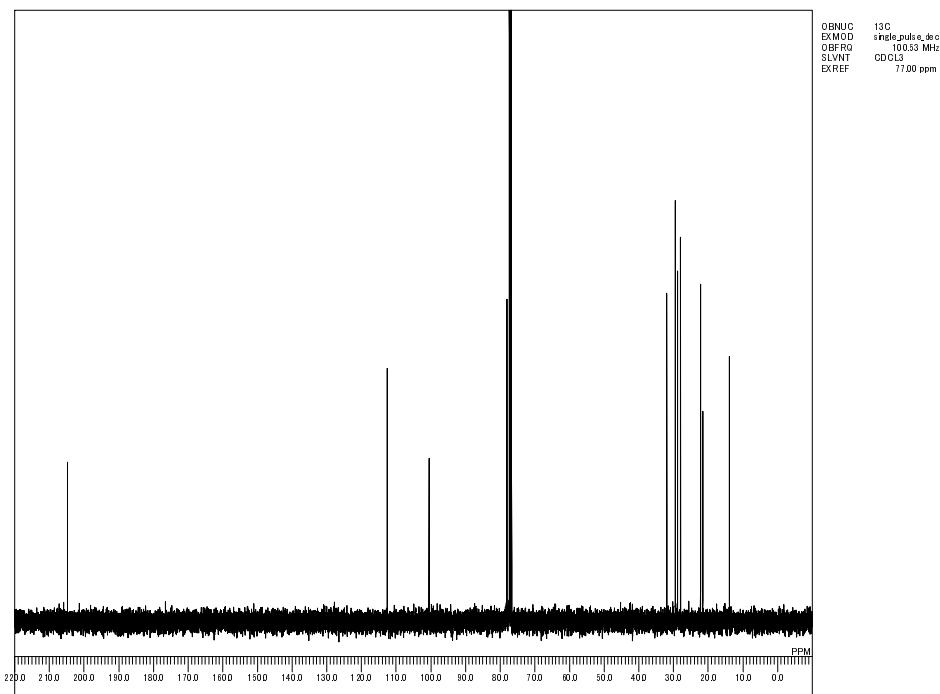
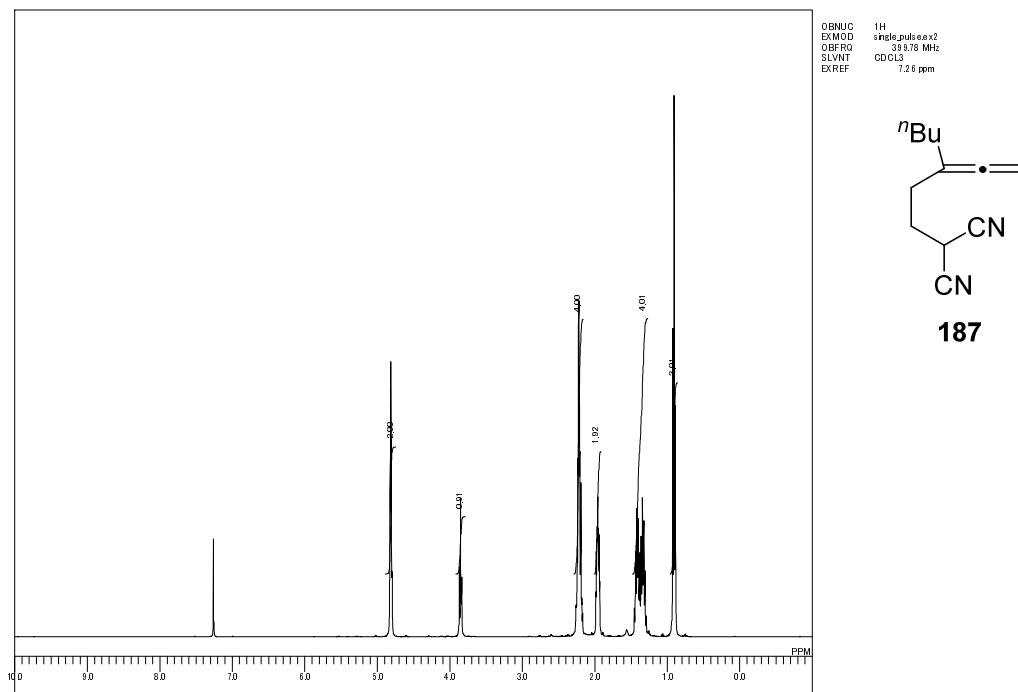


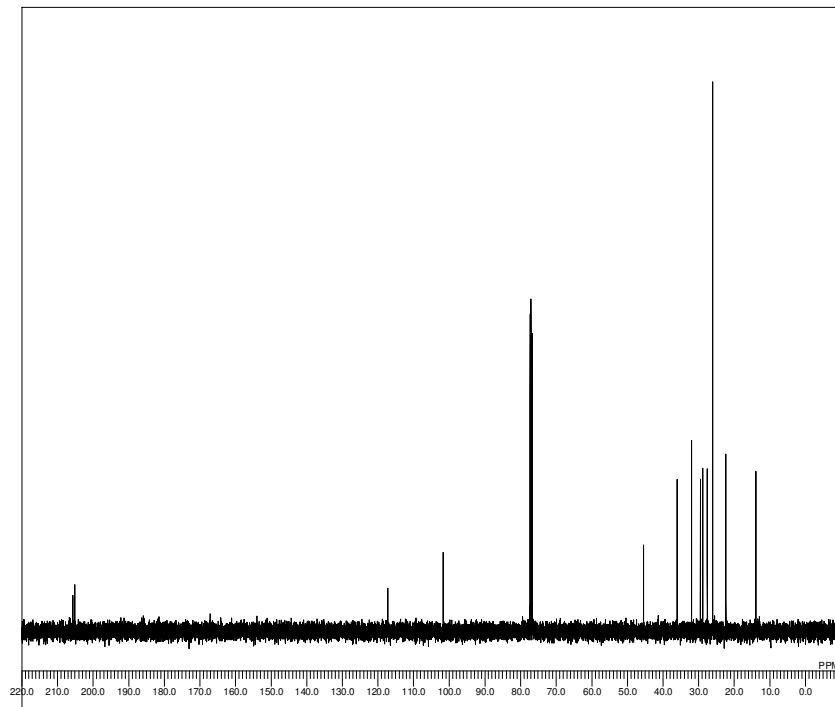
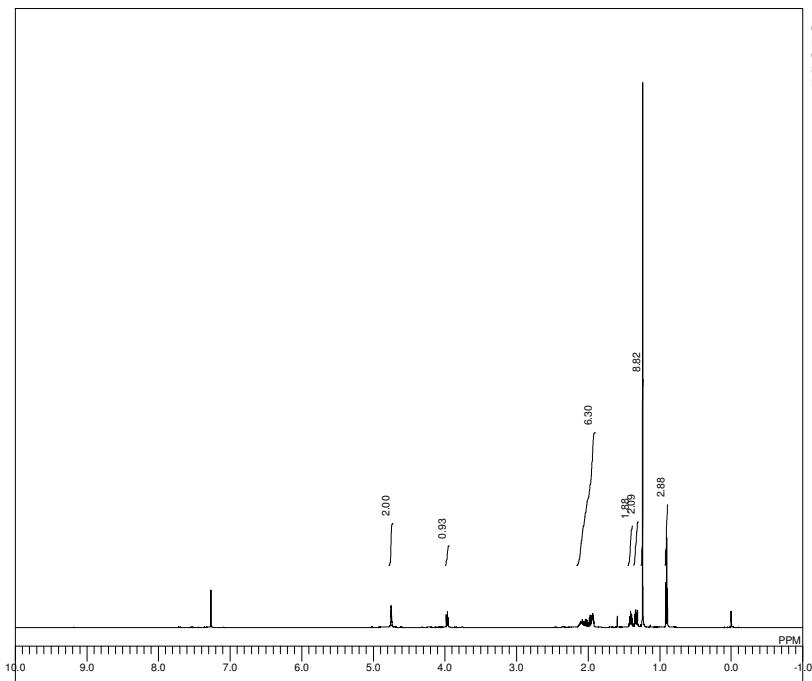


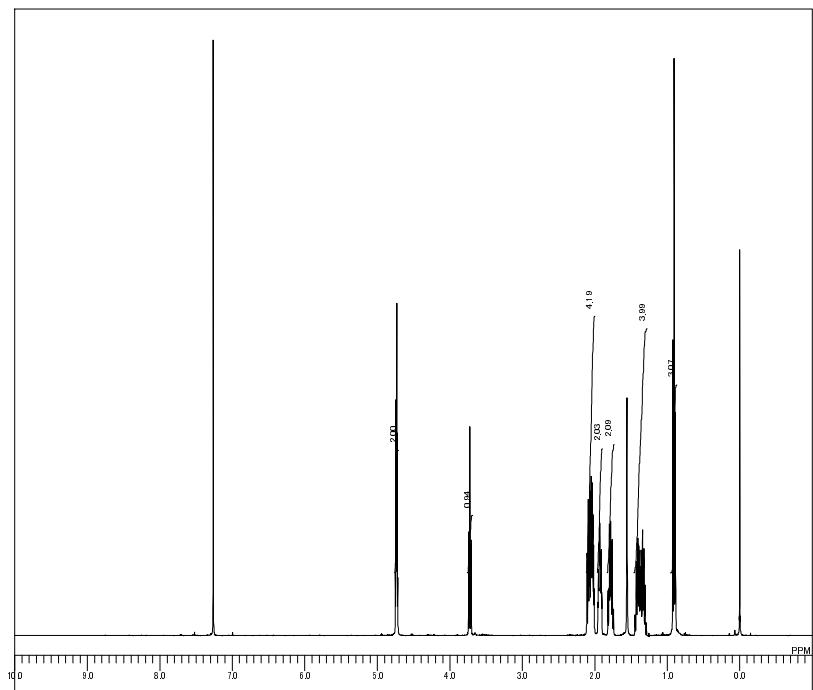






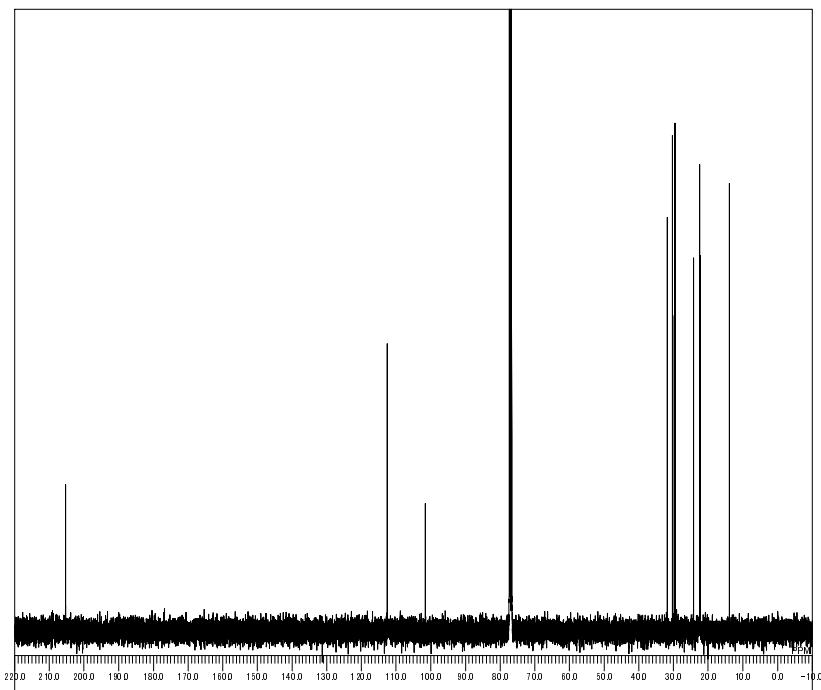
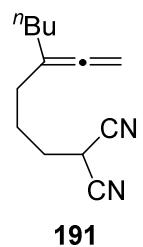






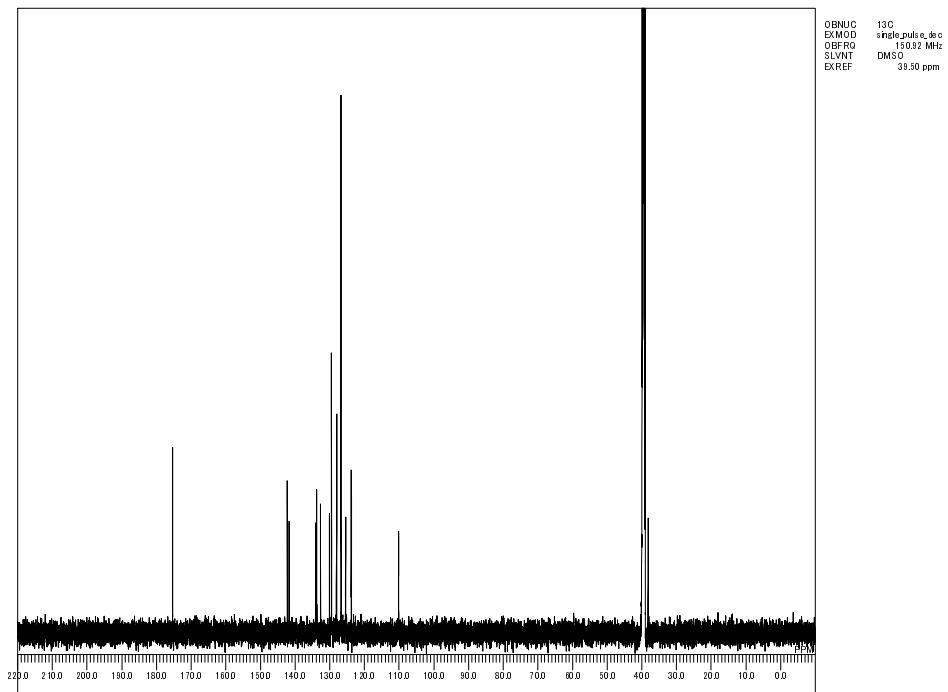
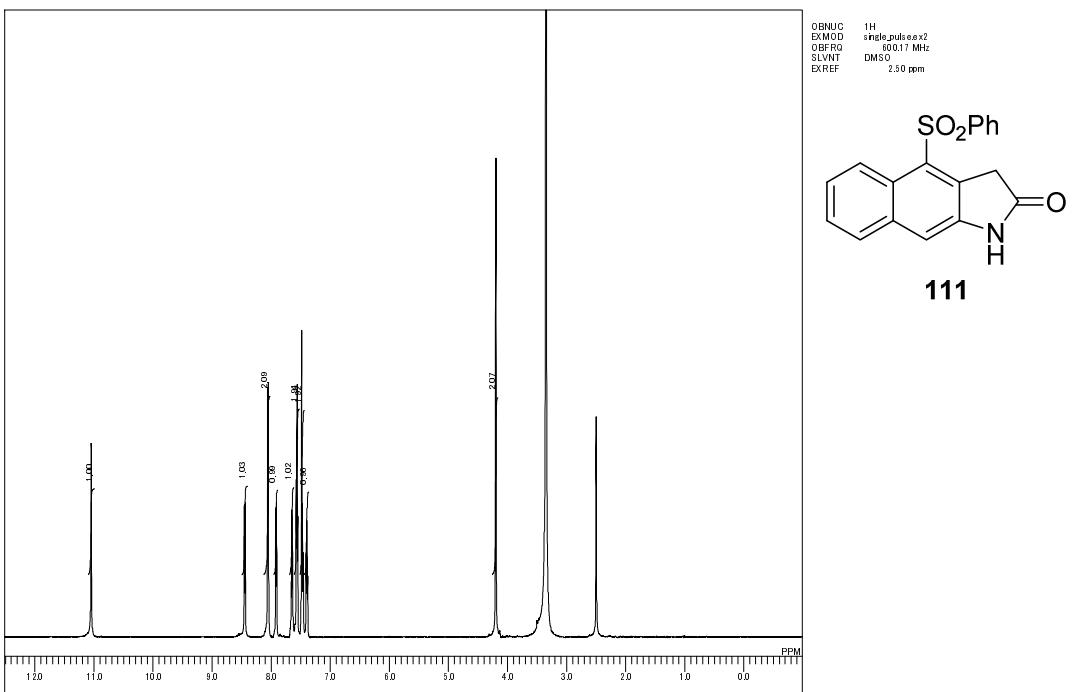
OBNUC
EXMOD
D1F2RQ
SLVNT
EXREF

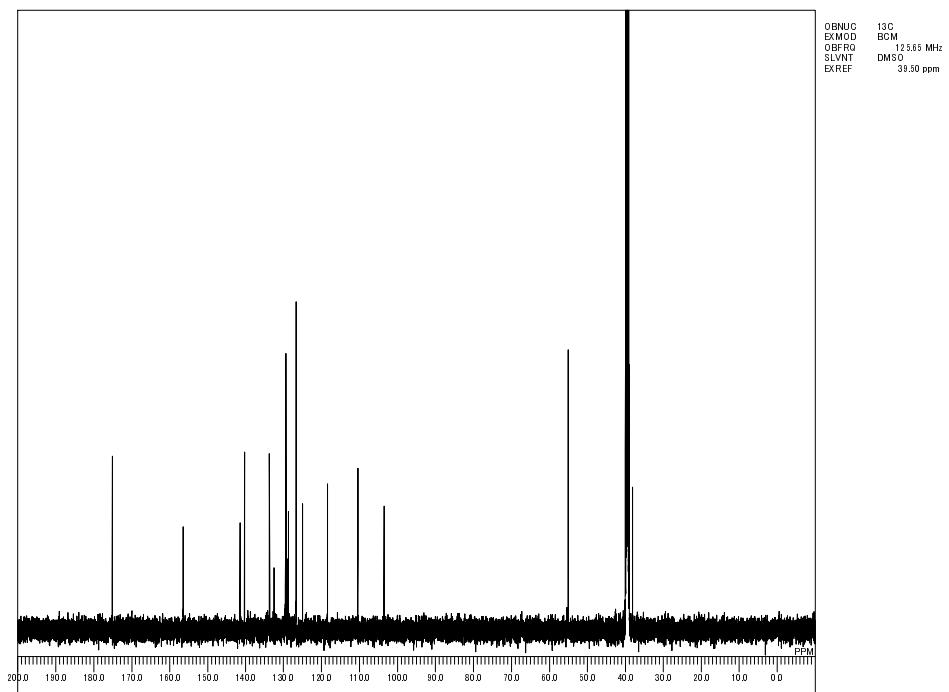
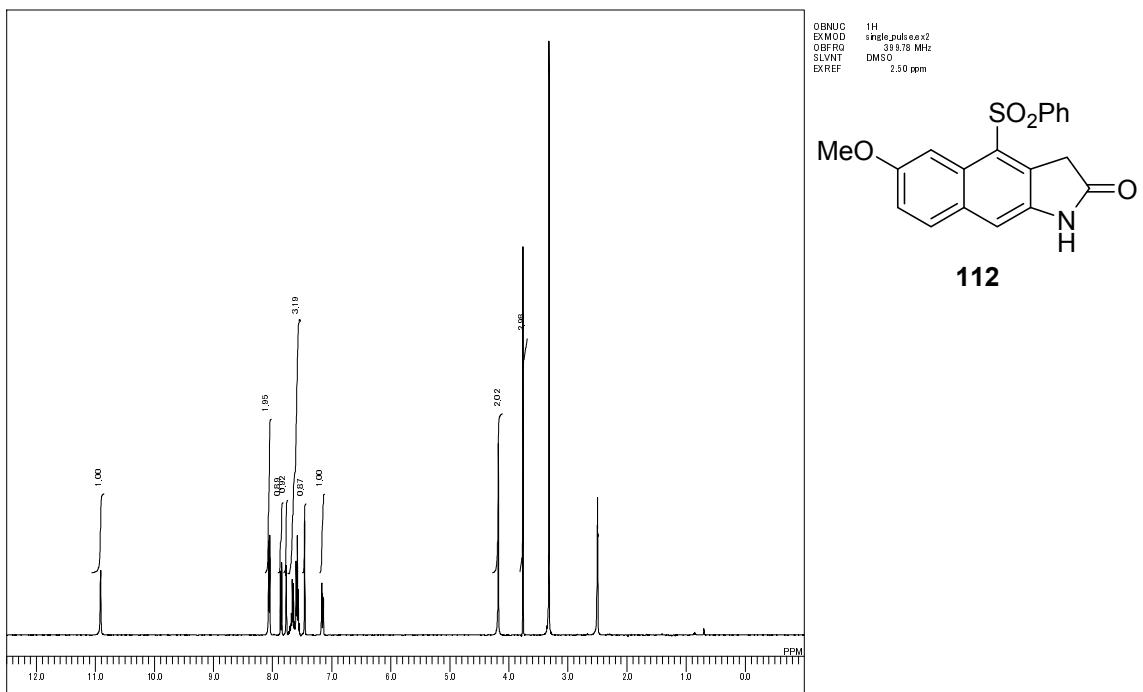
¹H
single_pulse,x2
39.878 MHz
CDCl₃
0.00 ppm



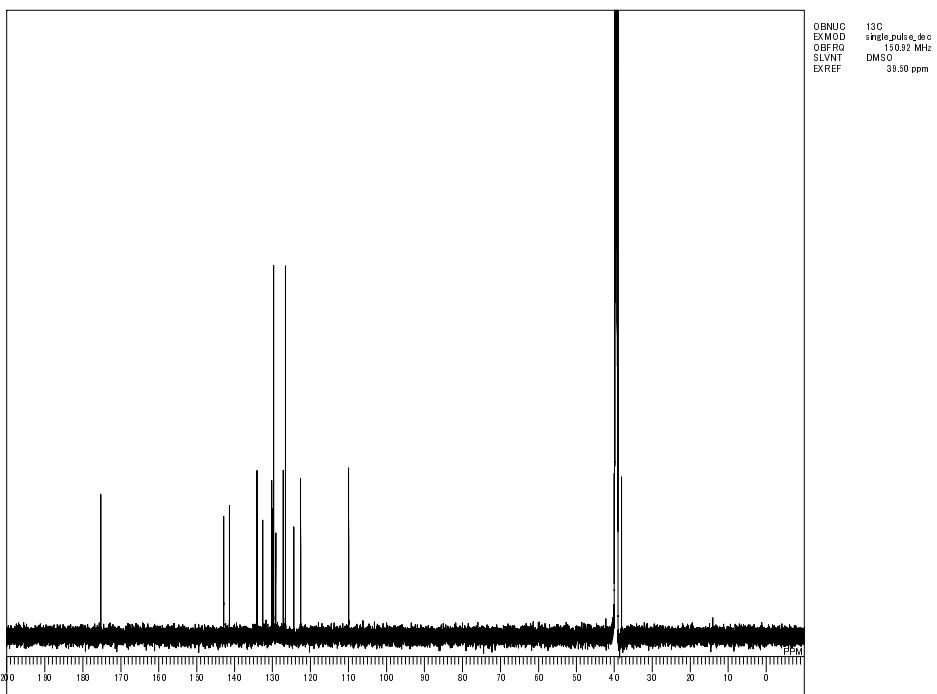
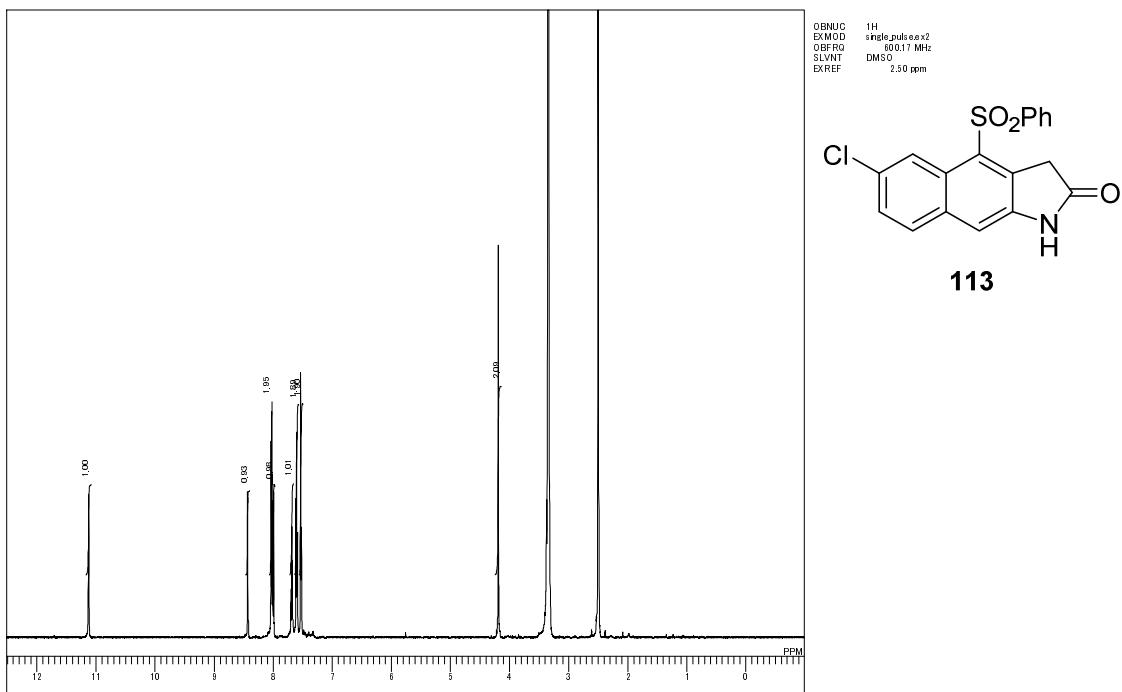
OBNUC
EXMOD
D1F2RQ
SLVNT
EXREF

¹³C
single_pulse,dec
106.53 MHz
CDCl₃
77.00 ppm

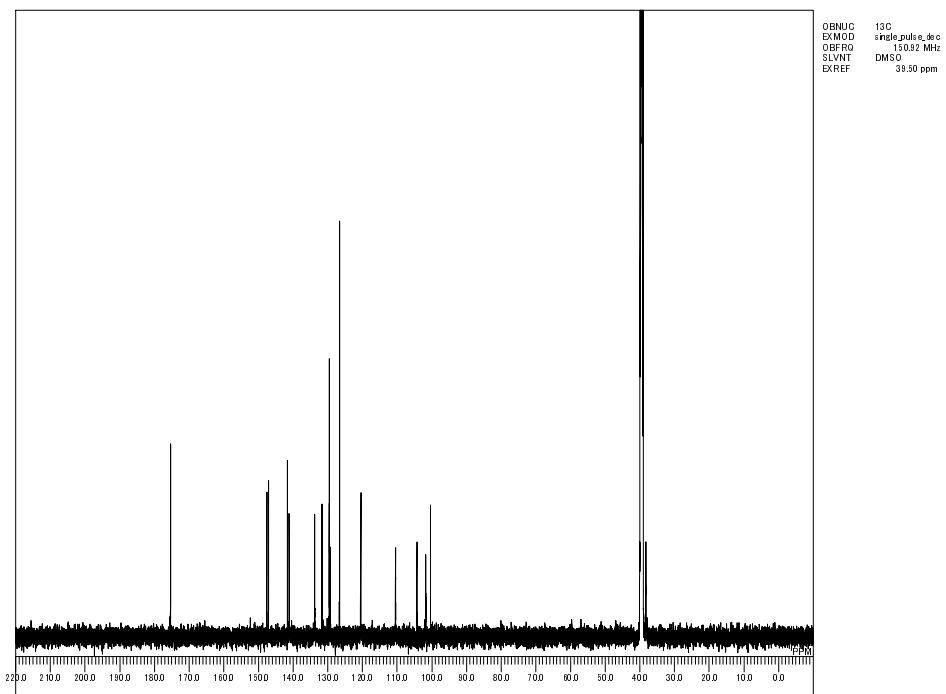
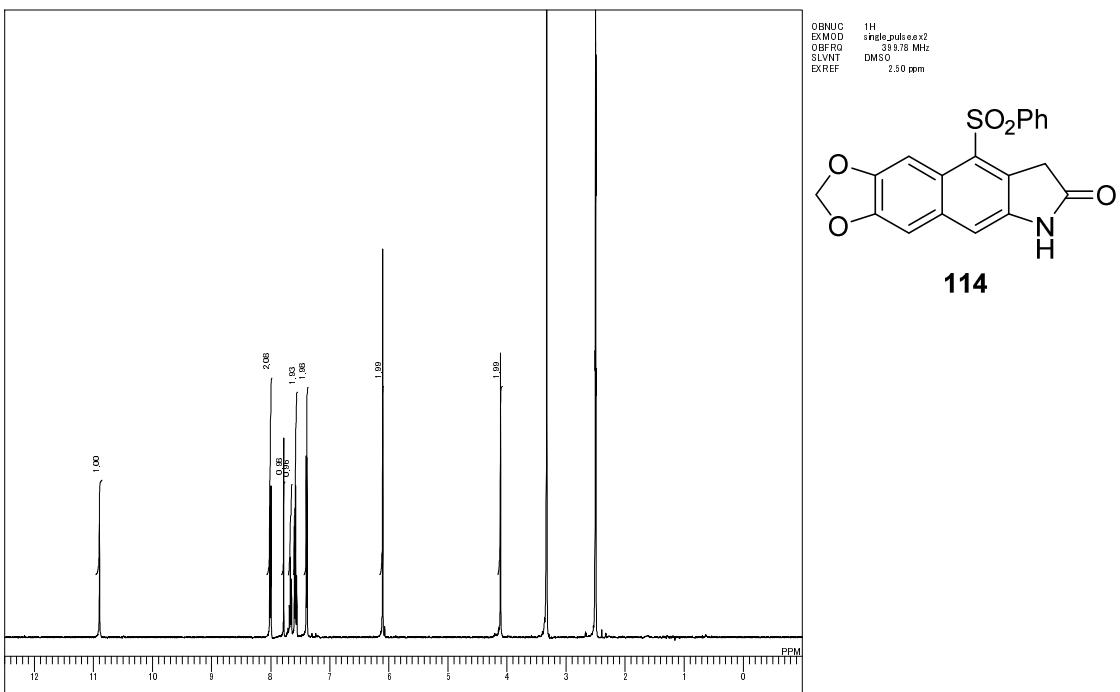


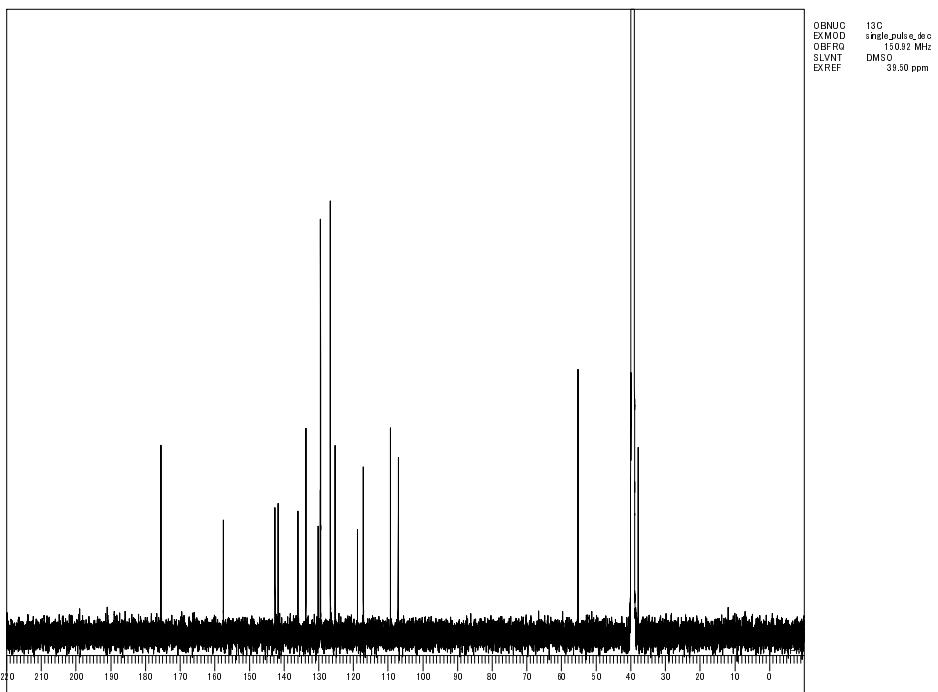
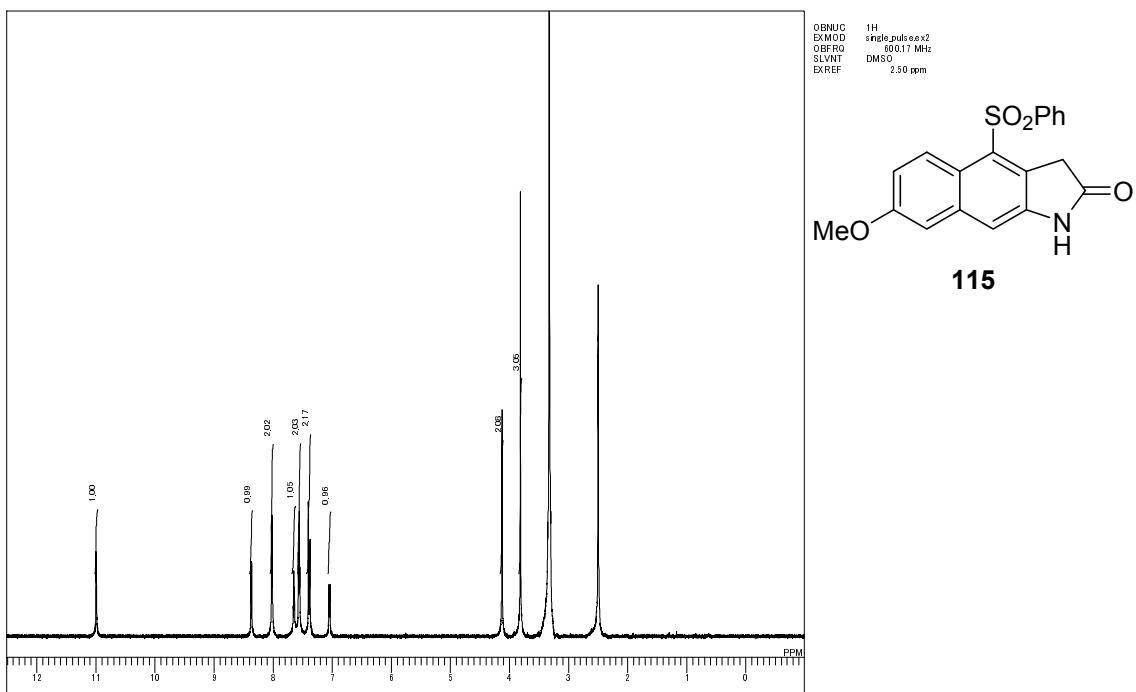


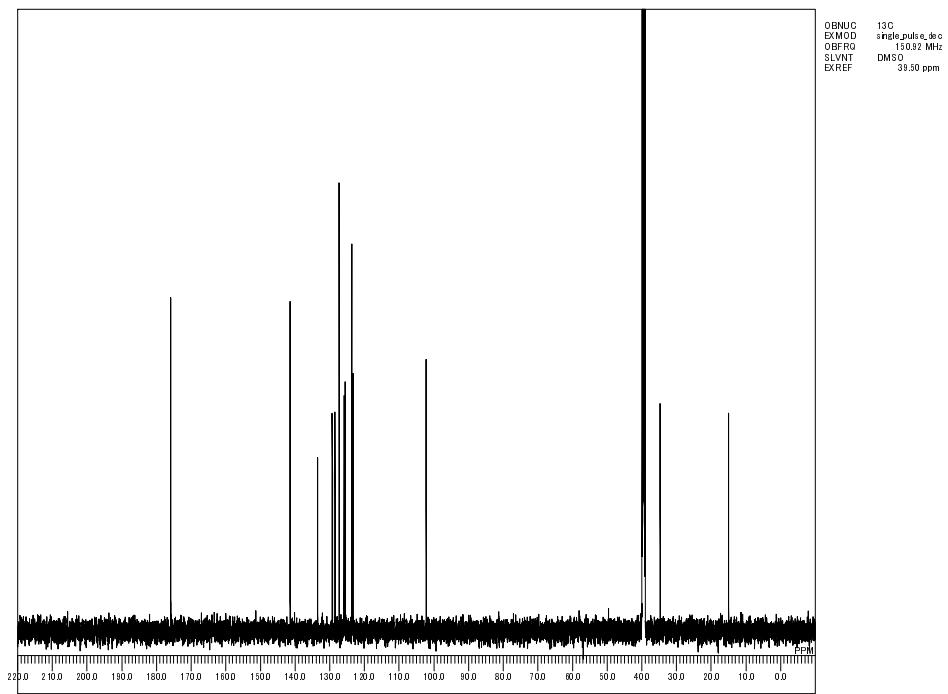
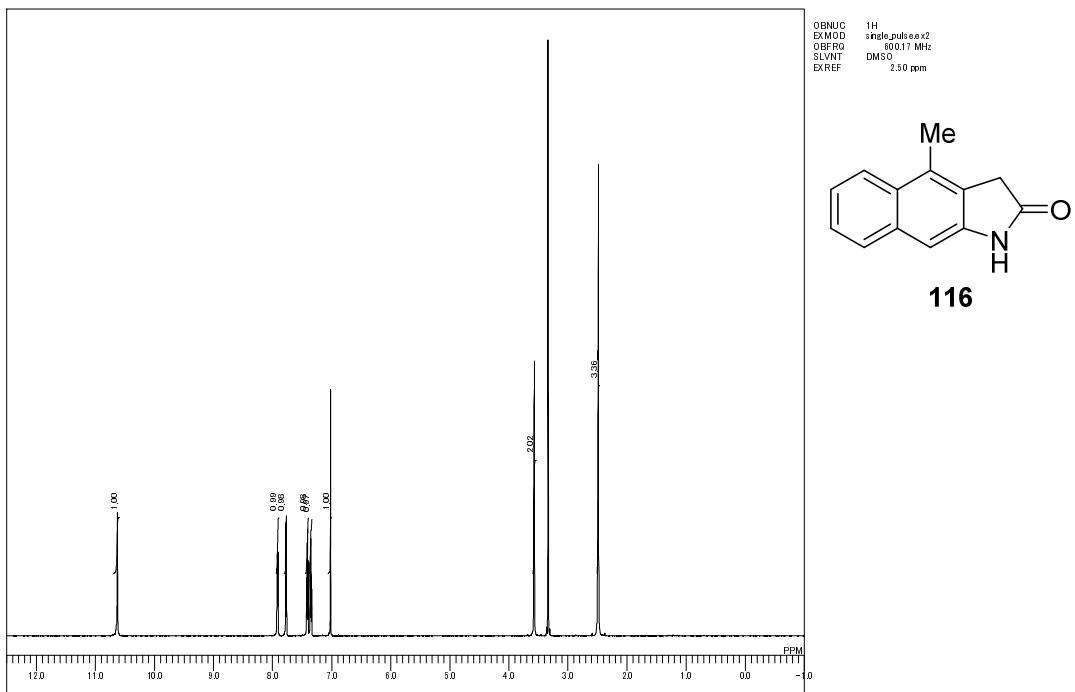
123

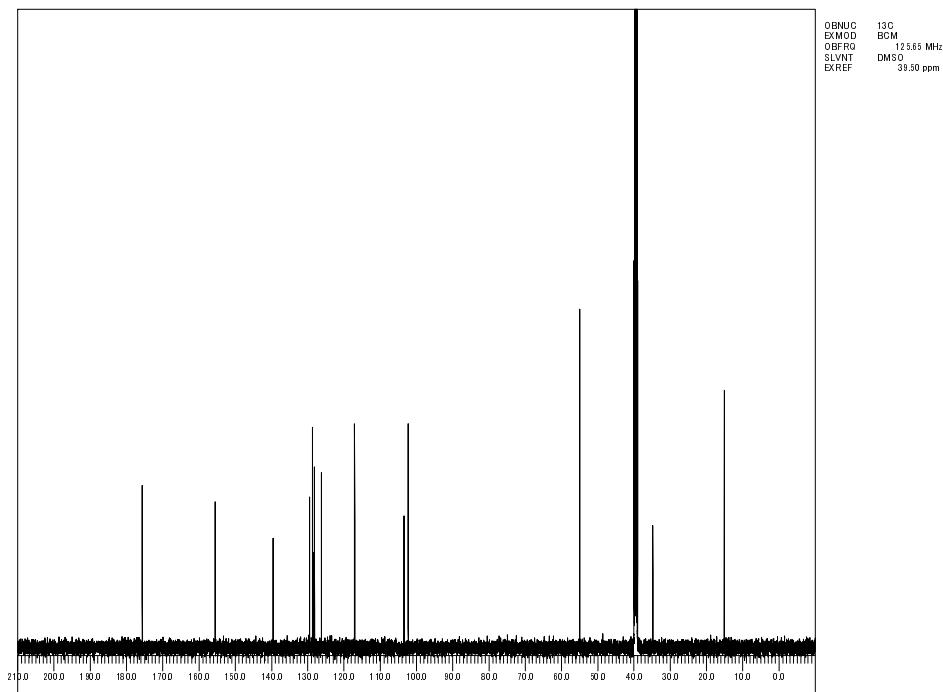
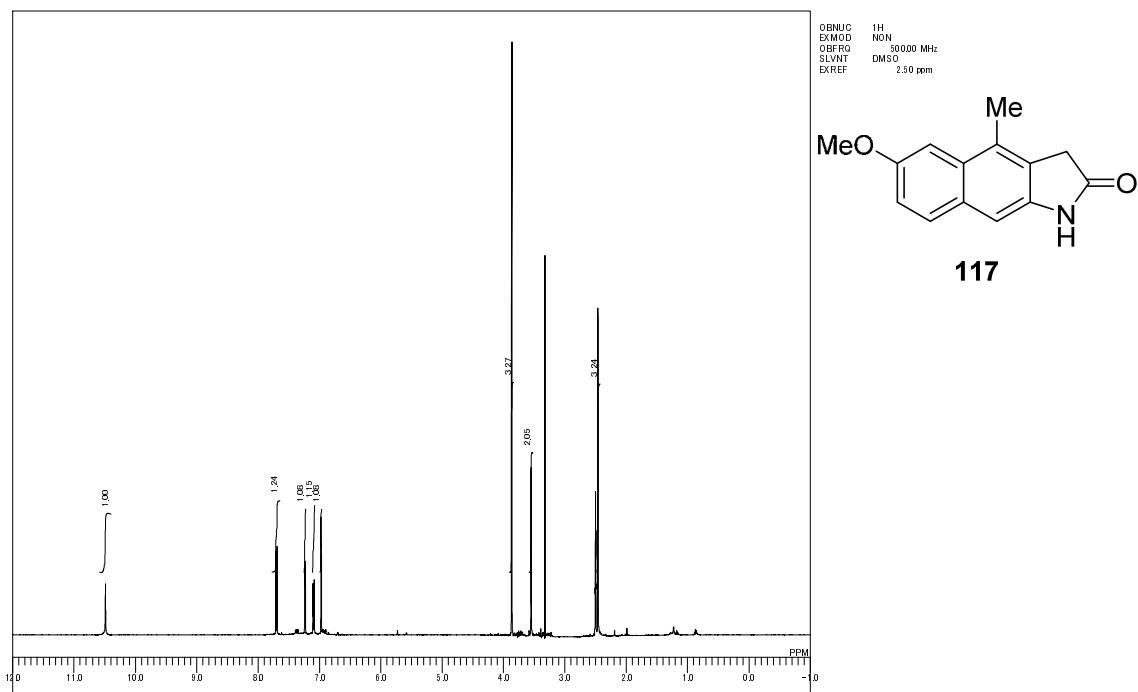


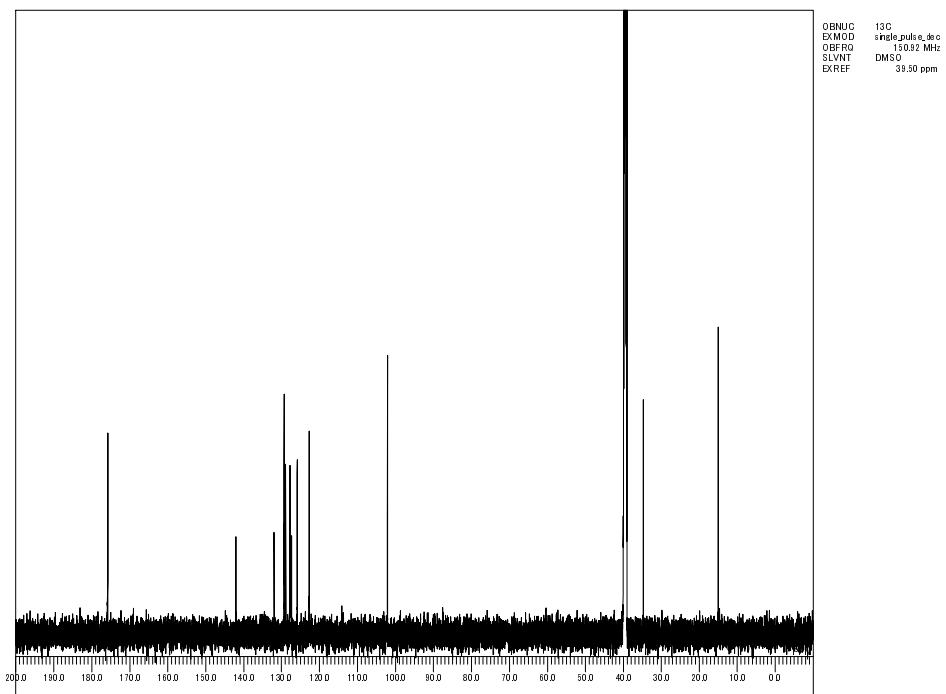
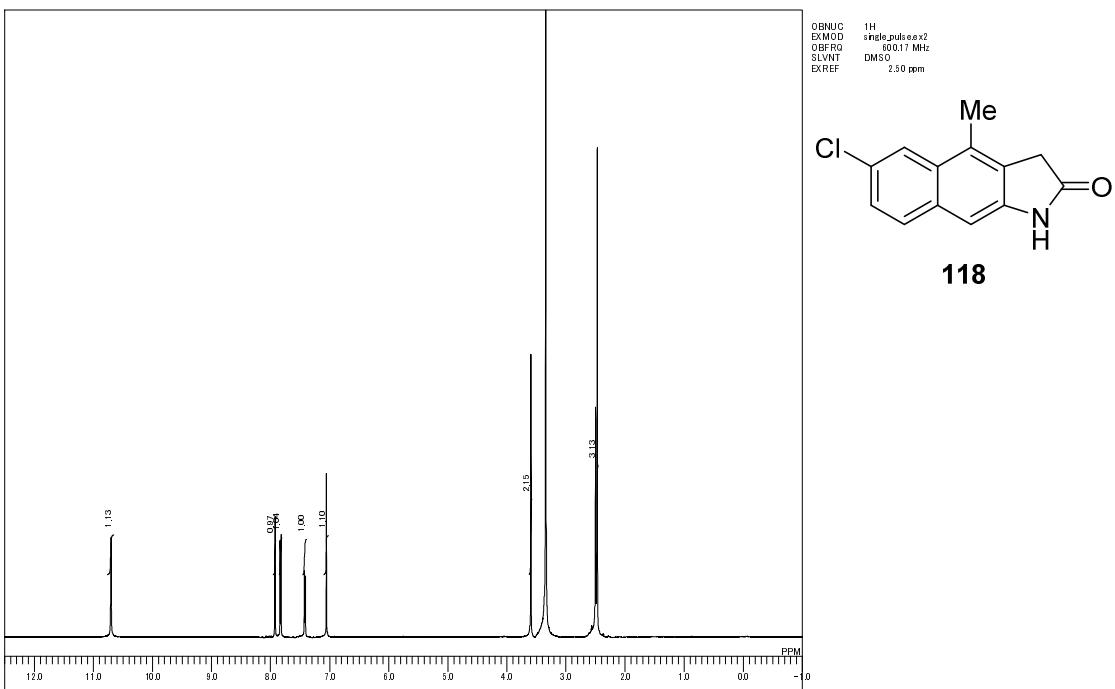
124











129

